

**SIGNATURE MOLECULAIRE DE LA RADIO-INDUCTION
DANS LES TUMEURS DE LA THYROÏDE :
EXEMPLE DES TUMEURS DE LA THYROÏDE INDUITES APRES RADIOTHERAPIE**

¹Mallard, C., ²Ugolin, N., ¹Malfoy, B., ³Schlumberger, M. et ²Chevillard, S.

¹Institut Curie, FRE2584, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris,

²CEA, DRR/LCE, route du Panorama, 92265 Fontenay-aux-roses,

³Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif

Le lien entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le cancer de la thyroïde a été établi dès 1950 et jusqu'à présent l'irradiation est le seul facteur étiologique connu dans la cancérogénèse thyroïdienne humaine. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du nombre de cancers de la thyroïde chez les enfants et les adolescents exposés aux rayonnements ionisants, que ce soit après une exposition interne ou externe. Cette augmentation a été particulièrement visible parmi les enfants exposés à l'iode 131 suite à l'accident de Tchernobyl et ce dès 4 ans après l'accident. De la même façon, une augmentation du taux de cancers de la thyroïde a été mise en évidence chez les individus traités par radiothérapie pendant l'enfance ou l'adolescence pour des affections malignes (maladie de Hodgkin, leucémies, tumeurs cérébrales) ou bénignes (acné, hypertrophie du thymus, teigne du cuir chevelu). En revanche aucune augmentation de cancers thyroïdiens n'a été mise en évidence chez les individus exposés à l'âge adulte.

L'incidence croissante du taux de cancers de la thyroïde, qui a augmenté de 6% pour les hommes et 8% pour les femmes ces 20 dernières années, justifie la recherche de marqueurs fiables spécifiques de la radio-induction dans les tumeurs de la thyroïde. Cette augmentation est souvent perçue par l'opinion publique comme une conséquence directe de l'accident de Tchernobyl ou des autres activités nucléaires. Il est probable que cette perception souleva dans le futur de nombreux problèmes médico-légaux.

Le diagnostic des tumeurs radio-induites repose principalement sur un ensemble de données issues des résultats des études épidémiologiques (survivants des explosions de Hiroshima et Nagasaki, patients traités par radiothérapie, accident de Tchernobyl) et sur l'histoire individuelle du patient. L'étude des cancers radio-induits de la thyroïde a mis en évidence le rôle des réarrangements de l'oncogène RET, un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, dans la tumorigénèse. La caractérisation de ces réarrangements que l'on désigne RET/PTC, (REarranged during Transfection/Papillary Thyroid Carcinoma), permet d'avancer l'hypothèse d'une induction directe du remaniement par le rayonnement ionisant. Plusieurs études ont rapporté une augmentation de la fréquence de ces réarrangements dans les tumeurs radio-induites. Parmi les tumeurs apparues dans un premier temps après l'accident de Tchernobyl, la forme de remaniement la plus couramment observée était RET/PTC3 contrairement aux tumeurs post-radiothérapie pour lesquelles la forme RET/PTC1 était dominante. De plus ces tumeurs présentaient un type morphologique solide rare. En réalité, le suivi à plus long terme des tumeurs post-Tchernobyl montre que l'émergence de ces variants morphologiques associés à un court délai de latence est lié au type de réarrangement présent. Par ailleurs, les tumeurs post-Tchernobyl apparues plus tardivement ont une fréquence moins élevée de remaniements de RET, présentent plutôt la forme RET/PTC1, et sont de types morphologiques différenciés. Par rapport aux tumeurs développées chez les enfants et les adolescents, les tumeurs de l'adulte présentent moins de réarrangements de RET alors que des mutations activatrices du gène BRAF sont fréquemment observées. L'ensemble de ces données suggère que la voie RET-RAS-RAF

est une voie majeure dans la tumorigénèse thyroïdienne mais ne permet pas actuellement de faire une distinction claire entre tumeurs radio-induites et tumeurs sporadiques.

Comme dans le cas des carcinogènes chimiques, il est cependant très probable que les tumeurs radio-induites se développent à partir d'altérations génétiques spécifiques. Afin de les mettre en évidence, nous avons entrepris l'étude du profil d'expression de séries de tumeurs de la thyroïde radio-induites (3 carcinomes papillaires et 5 adénomes) ou sporadiques (4 carcinomes papillaires et 3 adénomes). Ces tumeurs proviennent de patients traités par radiothérapie. L'analyse du transcriptome a été réalisée à l'aide des microarrays préparées sur la plate-forme génomique du CEA à Evry qui permettent d'étudier simultanément l'expression d'environ 6000 gènes. Cette étude nous a permis de mettre en évidence une « signature » de la radio-induction constituée de séries de gènes spécifiquement exprimés dans l'un ou l'autre type de cancer en fonction de son statut (radio-induit ou sporadique). Cette signature comporte 30 gènes exprimés différemment entre les carcinomes radio-induits et les carcinomes sporadiques et 50 gènes dans le cas des adénomes. Elle a été utilisée sur une série de 8 tumeurs analysées en aveugle et nous a permis d'identifier deux tumeurs radio-induites dans cette série, résultats qui se sont avérés être en accord avec les données de l'équipe médicale.

En plus de son intérêt fondamental, la mise en évidence d'une signature fiable et crédible de la radio-induction dans les tumeurs de la thyroïde devrait avoir des applications importantes en particulier sur un plan médico-légal. Enfin l'existence de marqueurs biologiques devrait également permettre d'aborder le rôle des faibles doses dans le processus de tumorigénèse radio-induite.