

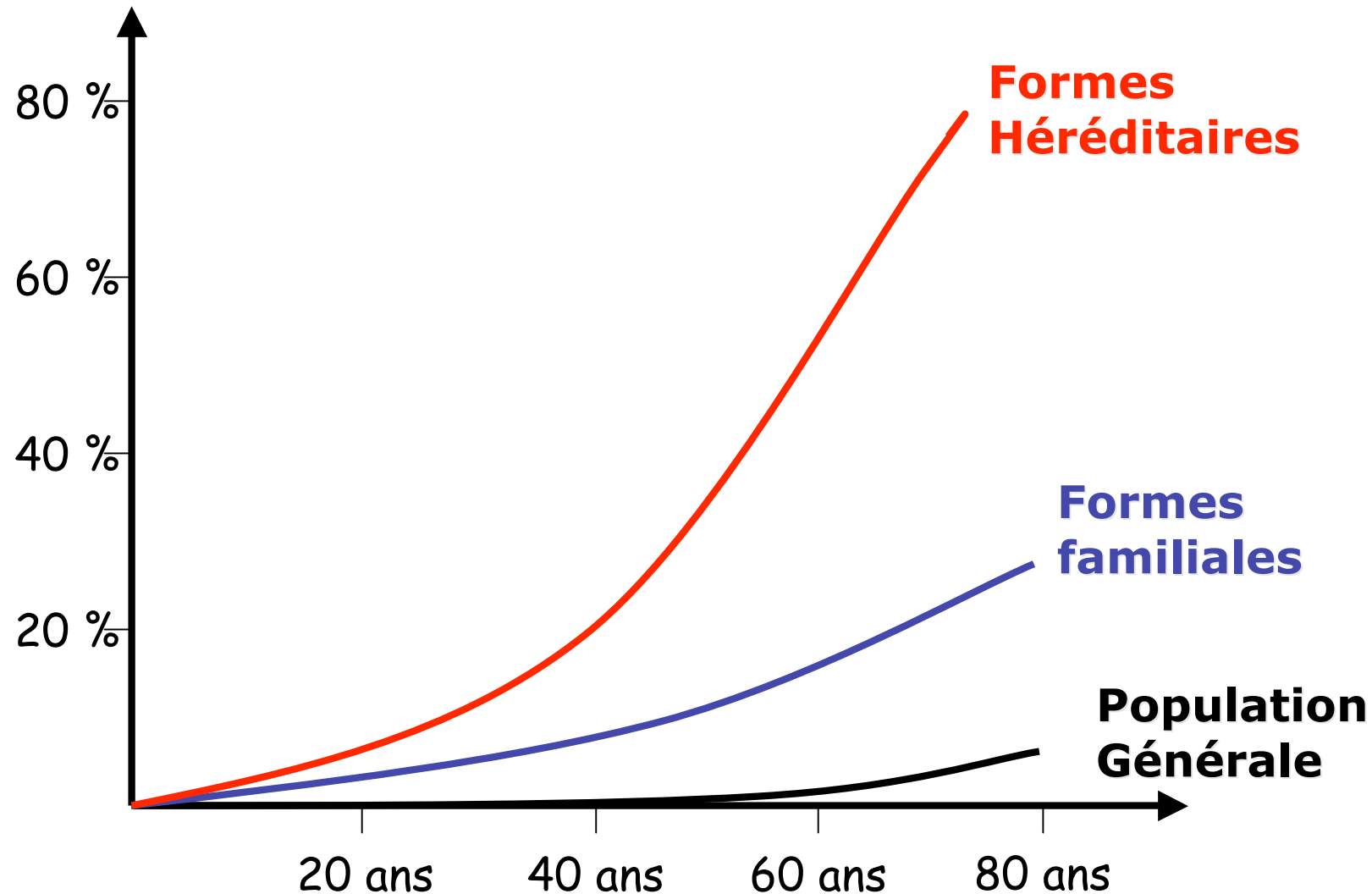
Oncogénétique du cancer colorectal

Pierre Laurent-Puig

Hôpital Européen Georges Pompidou

U775 Bases Moléculaires de la
Réponse aux Xénobiotiques

Les différentes prédispositions aux cancers colorectaux



Les prédispositions majeures

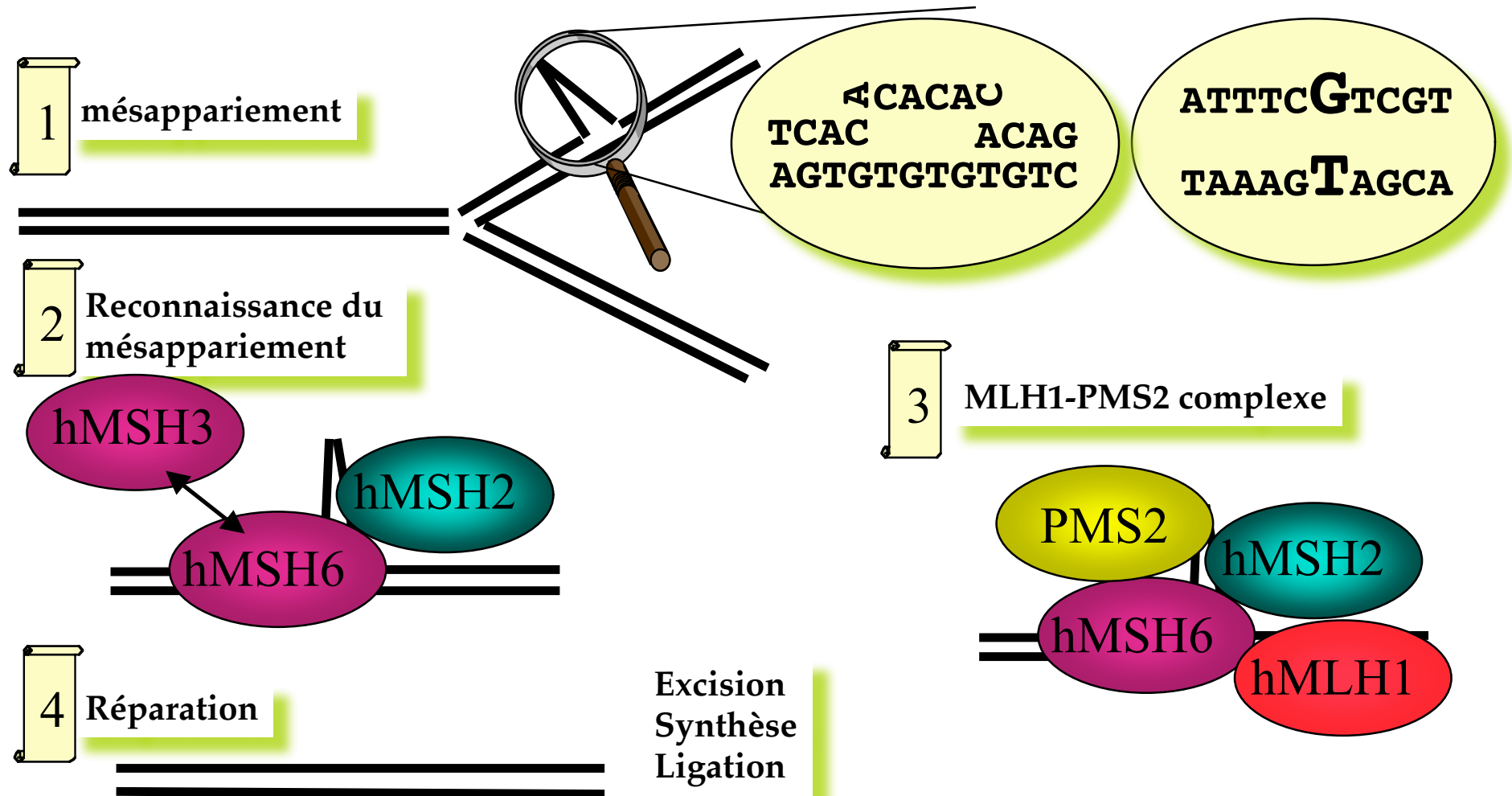
Formes héréditaires

- **Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC**
 - **Risque relatif de cancer colorectal 17**
- **Polypose adénomateuse familiale**
 - **Risque Relatif de cancer colorectal 19**

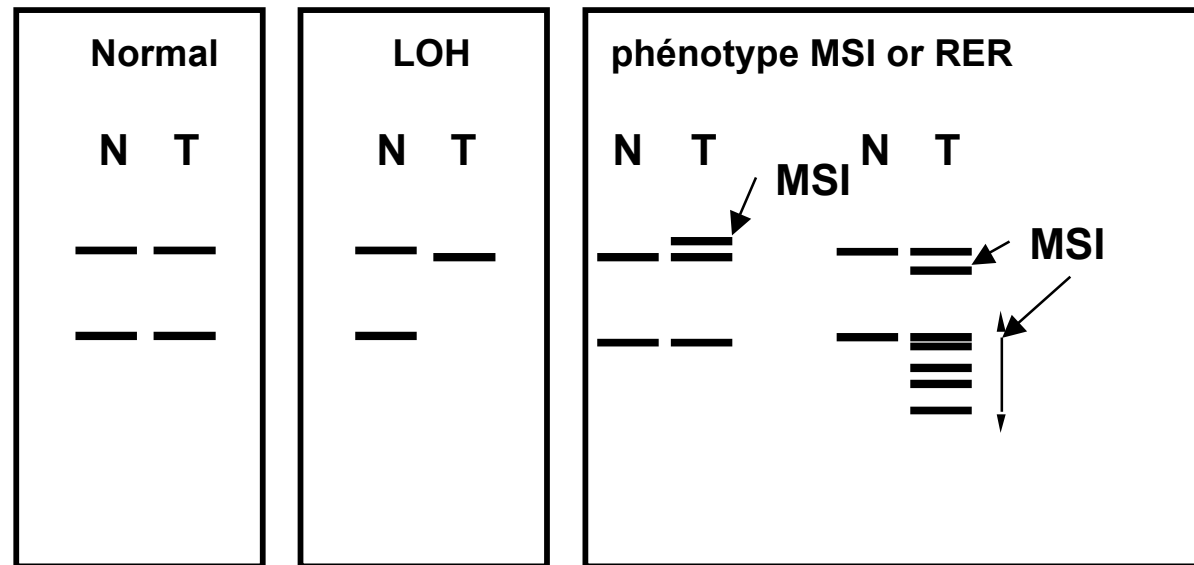
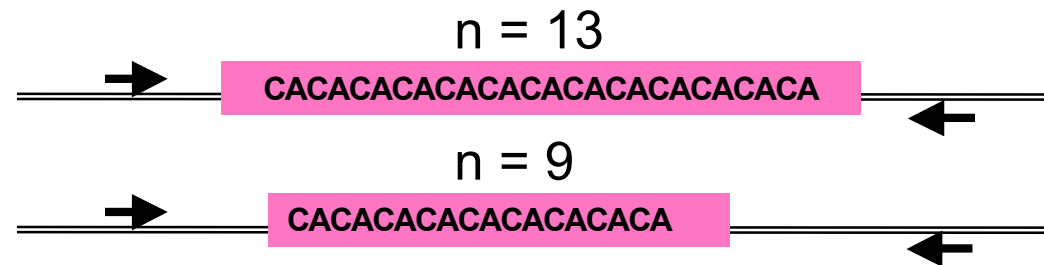
Syndrome de Lynch

- Maladie à **transmission autosomique dominante.**
- Plusieurs gènes identifiés. L'altération de l'un d'entre eux est responsable de la survenue de ce syndrome (**hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS2**).
- Ces gènes participent au système de réparation des mésappariements de l'ADN.

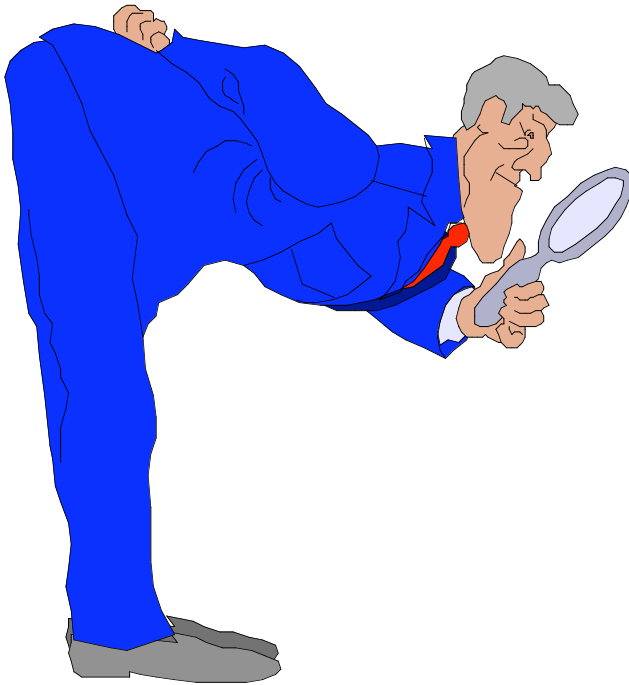
Réparation des mésappariements



Typage des loci microsatellite

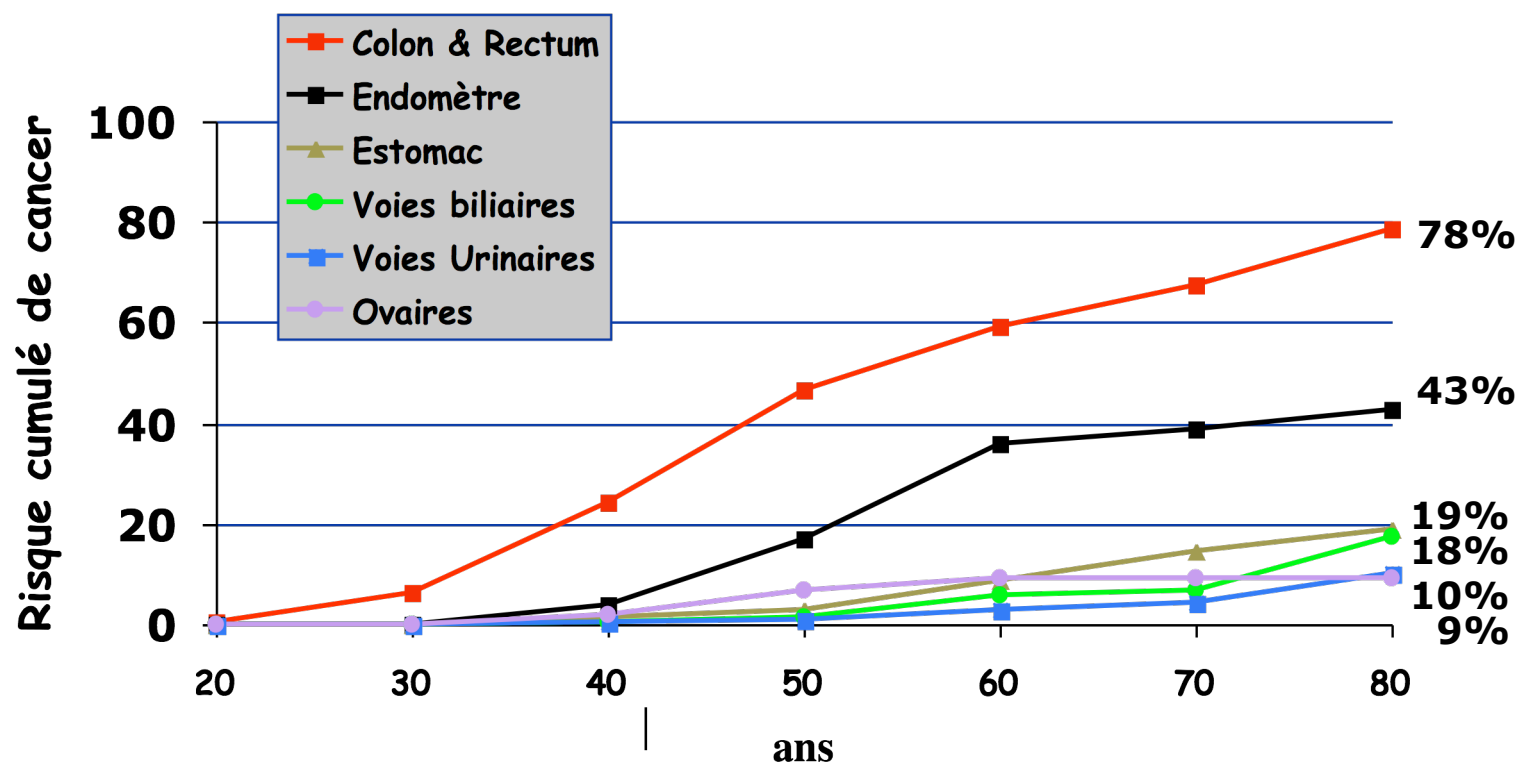


Syndrome de Lynch

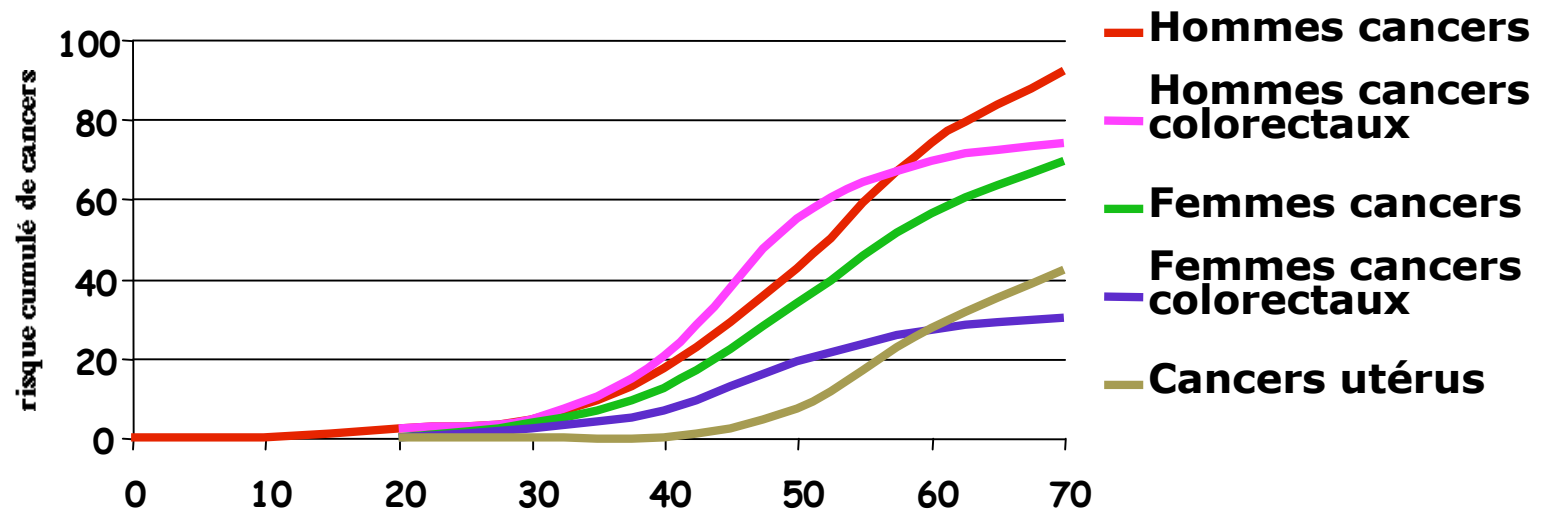


- **Cancer du côlon**
- **Cancer de l'endomètre**
- Cancer de l'estomac
- Cancer de l'ovaire
- Cancer de l'intestin grêle
- Cancer des voies urinaires excrétrices
- Cancer des voies biliaires

Risque cumulé en fonction de l'âge (%) pour les 6 cancers les plus fréquents



Risque cumulé de cancer selon le sexe - Importance du cancer de l'endomètre



- A 70 ans plus de **90%** des hommes et plus de **69%** des femmes porteurs d'une mutation des gènes MMR auront développé un cancer.
- A cet âge, **74%** des hommes et seulement **30%** des femmes auront développé un cancer colorectal. Cette différence est significative ($p < 0,007$).
- A cet âge, **42%** des femmes auront développé un cancer de l'endomètre. Le risque dépasse celui du cancer colorectal.

Le syndrome de Lynch

- **Amsterdam I**

- Trois sujets atteints par un cancer du côlon dont un est parent au premier degré des deux autres
- Un avant 50 ans
- Deux générations successives atteintes

- **Amsterdam II**

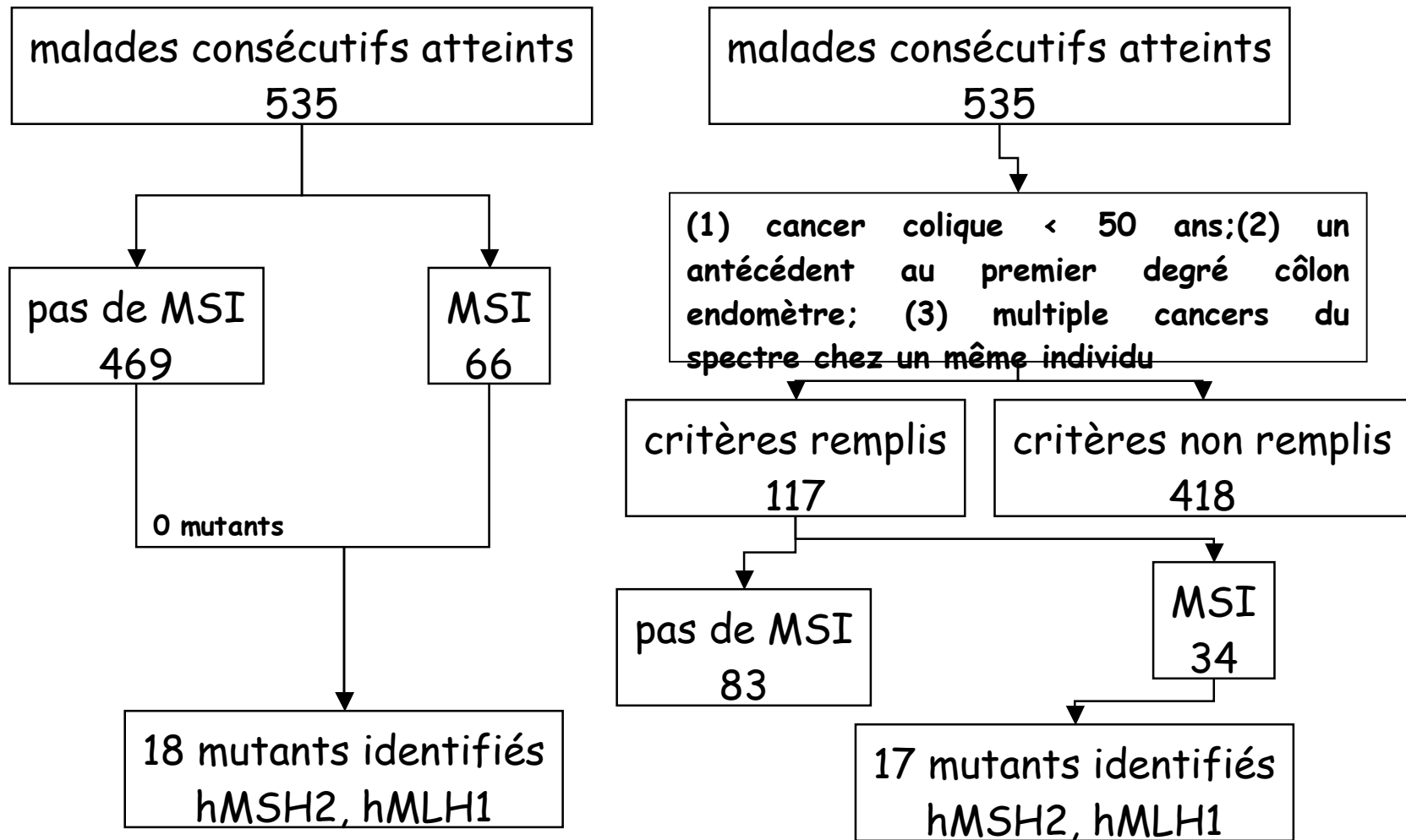
- Idem Amsterdam I

- élargissement au spectre des cancers HNPCC (côlon, utérus, ovaire, voies urinaires excrétrices)

Prévalence du syndrome de Lynch

- Enquête épidémiologique 0,5% et 13% **le dogme 5%**
- En réalité moins fréquent ? Mutation hMSH2 et hMLH1
 - Finlande : 2,7 % - 1%
 - Italie du Nord : 0,3 %
 - USA (Utah & Californie) : 0,86 %-1 %
 - Slovénie : 1 %
- **Prévalence des altérations délétères hMSH2 ou hMLH1 dans la population générale comprise entre 1/1600 et 1/800**

Comment dépister en dehors des critères d 'AMSTERDAM



Indication d'une consultation d'oncogénétique

Accès direct à une consultation d'oncogénétique

1. Critères d'Amsterdam modifiés 2 sujets atteints au lieu de 3
2. Malade de moins de 40 ans atteint par un cancer colorectal ou de l'endomètre
3. Malade ayant un antécédent personnel de cancer du spectre

Indication d'un test MSI

- Malades entre 40 et 60 ans atteints par un cancer colorectal
- Malades ayant un antécédent familial de cancer du côlon ou de l'endomètre

Si le phénotype MSI+, indication d'un test génétique

D'après Olschwang et al. Bull Cancer 2004;91:303

Syndrome de Lynch :

Intérêt de la surveillance endoscopique

- **Population : 22 familles HNPCC**
- **Coloscopie tous les 3 ans vs pas de surveillance**
- **Nombre de cancers :**
 - **Sujets surveillés : 8/133**
stade A : 3, stade B : 5
 - **Sujets non surveillés : 19/119**
stade D : 8

→ **Réduction du risque de cancer colorectal de 62%**
→ **Disparition de la mortalité par cancer colorectal**

Coloscopie à partir de 20-25 ans tous les 2 ans

Syndrome de Lynch :

Concept d'adénome « agressif »

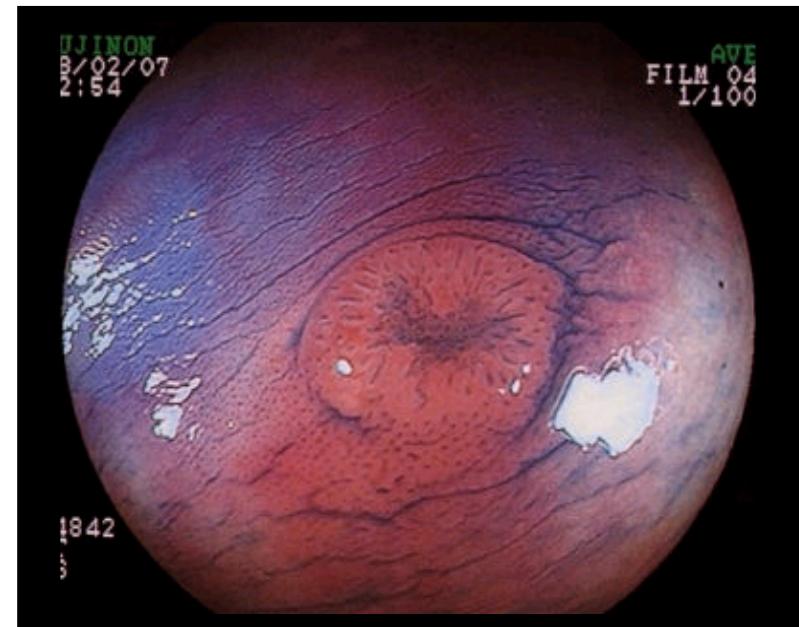
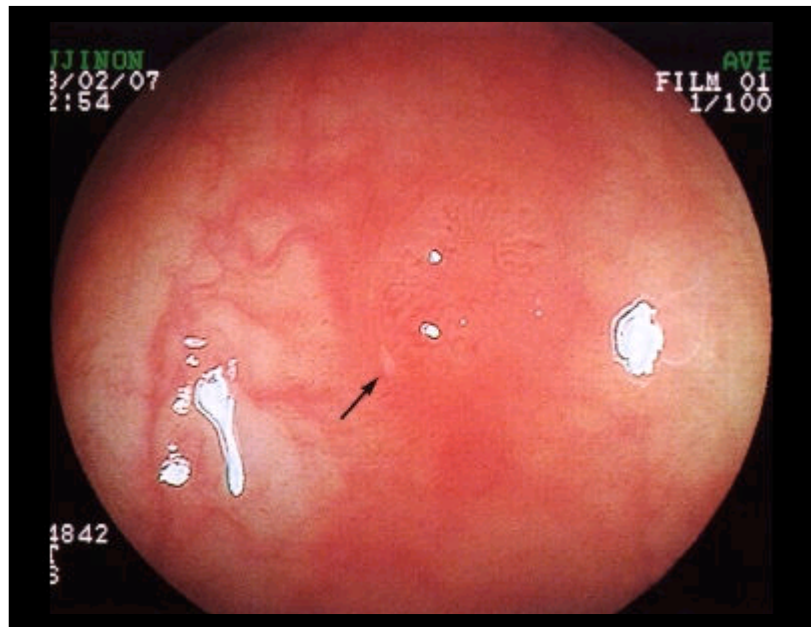
- **Processus de carcinogenèse **précoce** et **accéléré****
- **Dysplasie **sévère** pour des adénomes de petite taille**
- **Prévalence **élevée** de lésions planes (adénomes plans) plus difficiles à détecter ?**

Détection des lésions planes

Méthodologie endoscopique différente

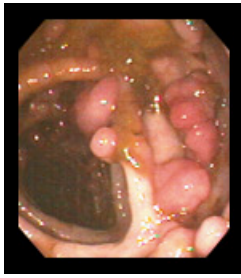
- **Chromoscopie : utilisation de coloration de surface type indigo carmin**
- **Magnification : endoscope électronique à «haute définition» avec zoom**
- **Résection endoscopique : mucosectomie**

Chromoendoscopie; Adénome plan



La polypose adénomateuse familiale

- **1 à 2% des cancers colorectaux**
- **Maladie à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène APC**
 - **Gène impliqué dans la voie de signalisation Wnt**
- **Maladie à transmission récessive liée à une mutation biallélique du gène MYH**
 - **Gène du système « Base excision repair » - Adénine glycosylase**



Polypose adénomateuse familiale et mutation APC

Manifestations Malignes

Extra digestive

Medulloblastomes: 1%

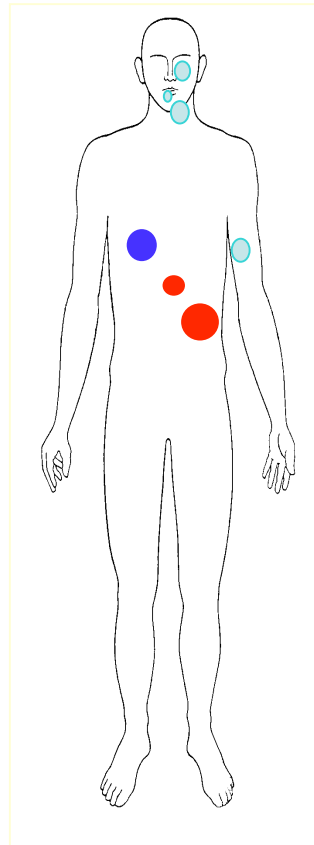
Cancer de la thyroïde: 1%

Digestive

Cancer colique: 100%

Adenomes duodénaux: 95%

Hepatoblastome: 0.5-1%



Tumeurs desmoides: 6%

Manifestations Bénignes

Extra digestive

Hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine: 70%

Anomalies dentaires :38%

Ostéomes de la mâchoire : 80%

Kystes épidermoïde : 58%

Digestive

Polypes glandulokystiques: 65%

La polypose adénomateuse familiale

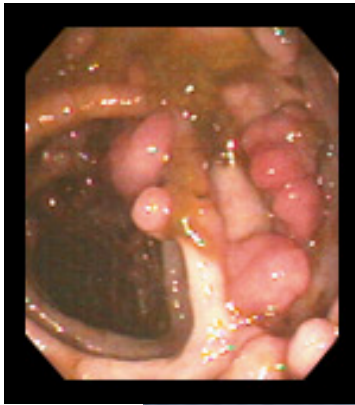
2 formes

- Une forme **classique** définie par plus d'une centaine adénomes sur le cadre colique
- Une forme **atténuée** définie par moins d'une centaine d'adénomes :
 - associée à une polypose glandulo-kystique du fundus ; un âge plus tardif du début de la maladie

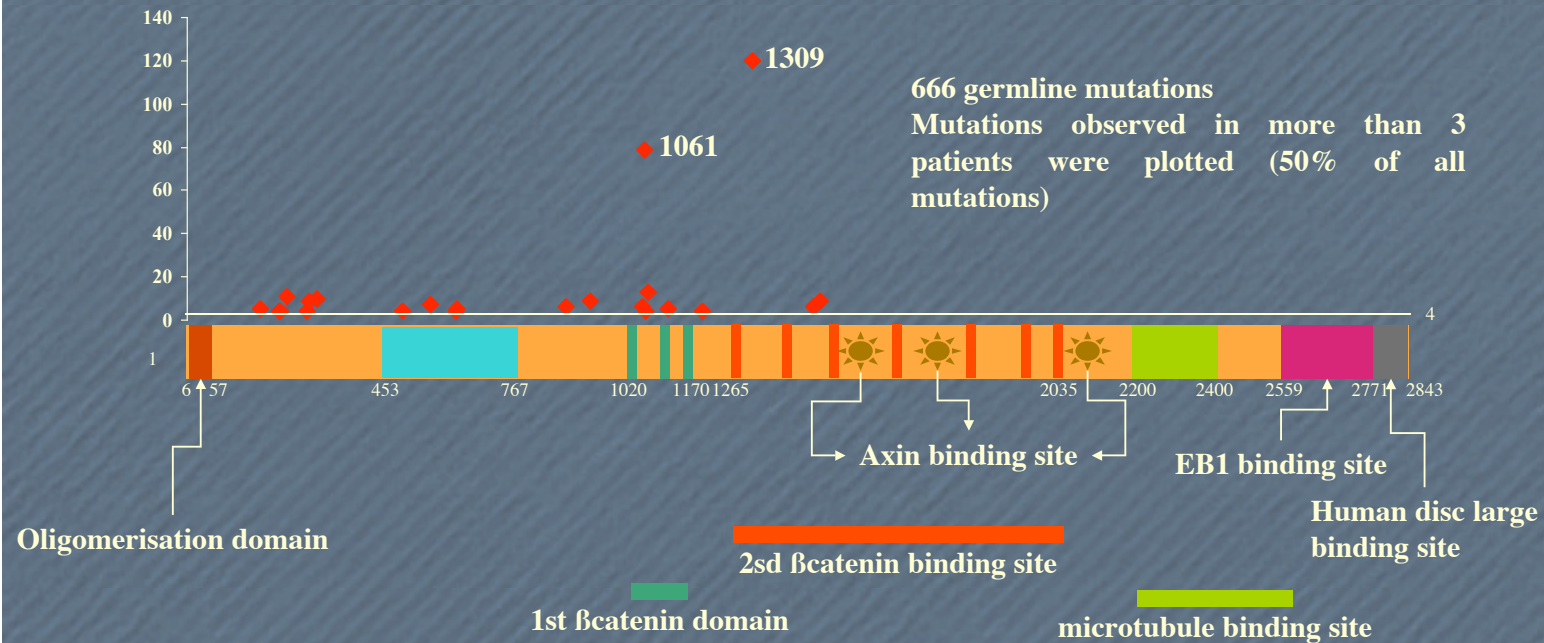
Manifestations extra-digestives associées dans les 2 formes

→ **Tumeurs desmoïdes, Adénomes Duodénaux**

Diagnostic moléculaire possible dans ces deux formes



Polypose adénomateuse familiale et mutation APC



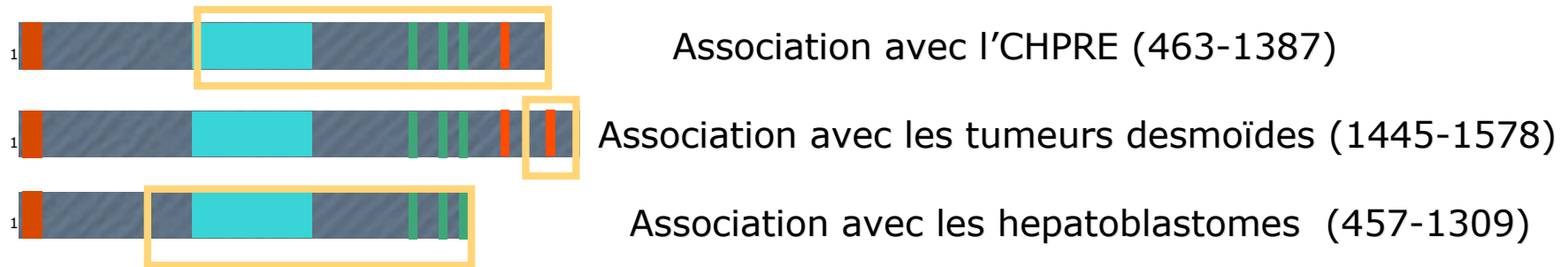
Devenir de 897 malades atteints de PAF

	Sans desmoïde	Avec desmoïdes			
		abdominal	extra abdominal	abdominal et extra abdominal	Total
Vivant	602 (76.2%)	37 (71%)	28 (93%)	24 (83%)	89 (83%)
	Causes du décès				
Cancer Colorectal	160 (20.3%)	3 (6,2%)	1 (3,3%)	3 (10,3%)	7 (6,5%)
Tumeur desmoïde	-	7 (14,1%)	-	2 (7%)	9 (8,4%)
Autres cancers	16 (2%)	-	1 (3,3%)	-	1 (0,9%)
Autres causes	12 (1,5%)	1 (2,1%)	-	-	1 (0,9%)

Corrélation génotype-phénotype



Corrélation avec les manifestations cliniques



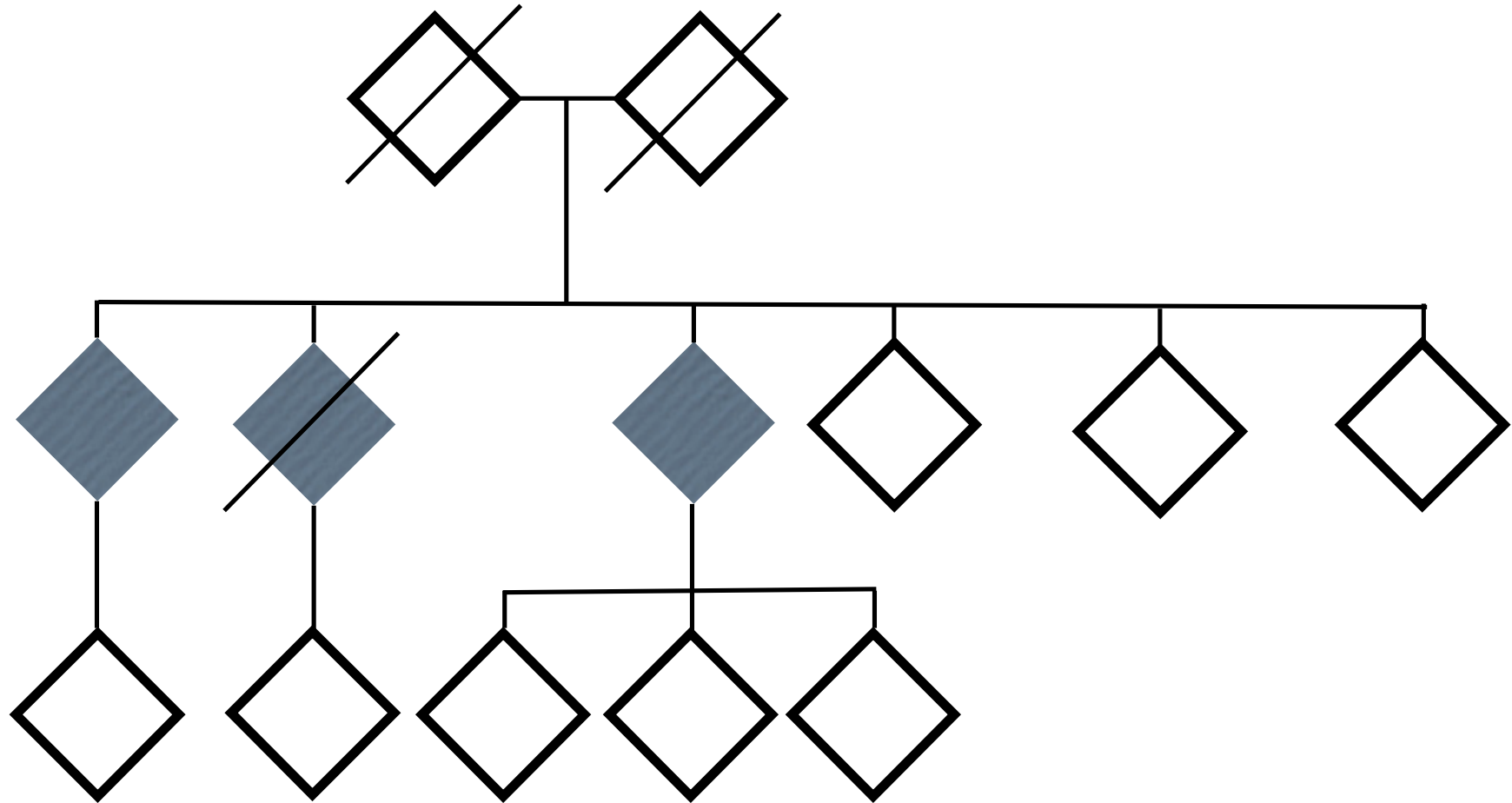
Corrélation avec la sévérité de la maladie



Formes atténuées de polypose (AAPC)

- Caractéristiques **phénotypiques**:
 - Survenue **tardive** de la maladie (polypes et cancers)
 - **Moins de 100** adénomes (atténués)
 - Mais:
 - Associées parfois à des tumeurs desmoïdes et des tumeurs duodénale
 - Variabilité intra familiale
 - Coexistence de formes familiales et de formes atténuées

Polypose récessive



Polypose récessive

- **Absence** de liaison au locus APC
- **Absence** de mutation du gène APC
- Présence of mutations somatiques inactivatrices du gène APC. Ces mutations sont dans 15 des 18 identifiées des transversions **G->T**
- Cette proportion de transversions **G->T** est **significativement plus élevée** que celle observée dans les adenomes de malades avec une mutation germinale d'APC **$p < 10^{-11}$** .
- Ceci conduit à suspecter un gène impliqué dans le système **de réparation par excision de base de l'ADN**

Polypose récessive

- Identification d'une mutation biallélique de **MYH** Y165C, G382D
- MYH est une **adénine glycosylase** qui participe à la réparation de base par excision de base
- Les mutations observées **diminue** l'activité adénine glycosylase

La prévalence des mutations bialléliques de MYH dans différentes situations :

- Malades ayant plus de **100 adénomes** dans le côlon sans mutation APC identifiée
 - **7.5% des cas**; compatible avec une maladie récessive; associé à des **manifestations extardigestives**
- Malades avec de **multiple adénomes (3 à 100)**
 - **4% des cas**; nombre moyen d'adénomes est de 55 [18 à 100]; une **histoire familiale** de cancer colorectal est présente dans **85% des cas**
- Malades avec un **cancer colorectal sporadique**
 - **2% des cas**; dans 30% des cas **aucun adénome**

Hétérozygotes pour MYH?

- **Risque pour les hétérozygotes**
 - Métaanalyse
 - **Y165C ORs = 2.1 IC95% [1.0-4.4]**
 - G382C Ors = 1.4 IC95% [0.8-2.4]
- **Place de la détermination de cette mutation dans la prise en charge des malades et de leurs familles.**

Maladie récessive ou dominante ?

Table 4 Results of MYH mutation analysis in relation to family history of polyposis patients

Number of polyps	Sporadic or autosomal recessive*		Autosomal dominant	
	Total	Biallelic	Total	Biallelic
1-9	5	None	27	None
10-99	37	17 (46%)	45	7 (16%)
100-1000	10	3 (30%)	14	4 (29%)
>1000	1	None	None	None
Polyposis	3	2 (67%)	13	4 (31%)
Multiple	7	2 (29%)	3	None
Unknown	1	None	1	None
Total	64	24 (38%)	103	15 (15%)

For assessing the mode of inheritance, first and second degree relatives were considered as patients if they had ≥ 3 adenomas (or 2 at young age, ie, <40 years) and/or CRC. The family history was considered dominant if patients occurred in at least two generations, and recessive if patients were siblings. The family history for three index patients was not available and these three were not included in this table.

*26 patients with a recessive pattern of inheritance and 38 apparently sporadic cases with 9 and 15 biallelic MYH patients, respectively.

récessif certes mais....

- 45 malades avec plus de 15 adénomes coliques (APC négatif)
- 122 malades d'une consultation d'oncogénétique digestive
- 7 des 45 malades avaient une mutation biallélique de MYH, 4 des 7 avaient une histoire familiale au 1er degré dont un seul limitée à la fratrie
- 2 des 122 malades avaient une mutation biallélique de MYH compatible dans un cas avec une histoire familiale remplissant les critères d'Amsterdam
- Des manifestations extradigestives étaient présentes dans 7 cas sur 9. Une histoire familiale de cancer du sein était présente dans 4 cas

Conclusions

- **La reconnaissance des formes familiales des cancers colorectaux est essentielle à une prise en charge de ces malades et de leurs familles.**
 - **Prendre en charge le risque de second cancer**
 - **Prendre en charge les complications extra-digestives**
- **Dépister les apparentés au 1er degré**
 - **Sur le plan génétique**
 - **Sur le plan clinique**
 - **Développement de mesures spécifiques**