

Apport de l'oncogénétique en cancérologie digestive

Objectifs pédagogiques

- Quels patients doivent faire l'objet d'une prise en charge oncogénétique ?
- Quelles sont les modalités de cette prise en charge ?
- Quelle articulation avec le suivi gastro-entérologique ?

Introduction

Les formes héréditaires de cancers (ou syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers) sont des affections rares mais associées à un risque tumoral très élevé chez les individus atteints. Sur le plan moléculaire, elles sont généralement liées à une mutation constitutionnelle (c'est-à-dire présente dans toutes les cellules de l'organisme) inactivatrice et le plus souvent héritée d'un gène suppresseur de tumeur. L'augmentation du risque tumoral intéresse les organes vis-à-vis desquels ce gène exerce physiologiquement un effet de protection. La mutation est transmissible à la descendance, sur un mode autosomique dominant dans la grande majorité des cas.

L'identification de ces affections est essentielle puisqu'elle conduit à proposer des mesures de dépistage et de prise en charge spécifiques dont l'efficacité est actuellement bien démontrée, tant en ce qui concerne l'incidence des cancers que la mortalité par

cancer. C'est l'objectif de l'oncogénétique clinique et moléculaire, discipline relativement récente, « née » à la suite de l'identification des principaux gènes en cause, dans le courant des années 1990.

L'objectif de ce travail n'est pas de décrire précisément les différents syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers digestifs et les modalités de prise en charge des individus mais i) de les rappeler avant d'indiquer les patients suspects d'en être atteints et donc « candidats » à une prise en charge oncogénétique, ii) de préciser les modalités de cette prise en charge, et iii) d'indiquer l'articulation avec le suivi gastro-entérologique.

Quels patients doivent faire l'objet d'une prise en charge oncogénétique ?

La consultation de génétique oncologique a comme objectif initial de confirmer l'existence d'une prédisposition génétique majeure au sein d'une famille à partir de l'étude d'un individu atteint (cas index). Cette confirmation est obtenue au mieux par l'identification de la mutation causale. Dans une telle situation, un test génétique peut être proposé dans un second temps aux apparentés indemnes afin de déterminer s'ils ont ou non hérité de la mutation familiale.

B. Buecher

Les différents syndromes de prédisposition héréditaire

Les différents syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers digestifs connus sont listés dans le tableau 1.

La suspicion de forme héréditaire de cancers colorectaux correspond au principal motif de consultation d'oncogénétique digestive. Plusieurs entités doivent être envisagées : les formes non polyposiques et les formes polyposiques, adénomateuses ou hamartomateuses. Plusieurs points doivent être soulignés.

- La définition du syndrome de Lynch est maintenant basée sur l'identification de la mutation constitutionnelle causale ou, à défaut, sur la caractérisation d'un phénotype tumoral témoignant d'une altération du système de réparation des mésappariements de l'ADN, appelé MMR (abréviation pour *Mismatch Repair*). Certaines agrégations familiales de cancers colorectaux sans polypose, avec ou sans validation des critères cliniques d'Amsterdam, ne sont pas associées à une altération de ce système et ne correspondent pas à un syndrome de Lynch. On parle parfois de « syndrome X », ensemble vraisemblablement hétérogène d'affections pour lesquelles les altérations génétiques causales ne sont pas connues [1].
- La coexistence d'un cancer et de quelques polypes adénomateux, synchrones et/ou métachrones pose

■ B. Buecher (✉)
Hôpital Européen Georges Pompidou, 75908 Paris Cedex 15 ;
Institut Curie, 25, rue d'Ulm, 75948 Paris Cedex 05
E-mail : bruno.buecher@egp.aphp.fr

Tableau 1. Les différents syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers digestifs

Syndrome de prédisposition héréditaire	Gène(s) en cause	Mode de transmission
Formes héréditaires des cancers colorectaux		
Formes polyposiques		
Polypose adénomateuse associée à APC	APC	Autosomique dominant
Polypose adénomateuse associée à MYH	MYH	Autosomique récessif
Polypose juvénile	MADH4, BMPR1A	Autosomique dominant
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK 11 / LKB1	Autosomique dominant
Maladie de Cowden	PTEN	Autosomique dominant
Polypose hyperplasique	?	??
Formes non polyposiques		
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6	Autosomique dominant
Autres (?)	?	??
Formes héréditaires des cancers gastriques		
Formes syndromiques		
Polypose adénomateuse associée à APC	APC	Autosomique dominant
Polypose juvénile	MADH4 ++, BMPR1A	Autosomique dominant
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK 11 / LKB1	Autosomique dominant
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6	Autosomique dominant
Formes non syndromiques		
Forme héréditaire de CG de type diffus	CDH1	Autosomique dominant
Forme héréditaire de CG de type intestinal	?	?
Formes héréditaires des cancers pancréatiques		
Formes syndromiques		
Pancréatite chronique héréditaire	PRSS1	Autosomique dominant
Formes héréditaires de mélanomes (FAMM)	CDKN2A / p16	Autosomique dominant
Formes héréditaires des cancers sein/ovaire	BRCA2 ++, BRCA1	Autosomique dominant
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK 11 / LKB1	Autosomique dominant
Polypose adénomateuse associée à APC	APC	Autosomique dominant
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6	Autosomique dominant
Formes non syndromiques	PALB2 ? Palladin ?	?
FH des tumeurs endocrines duodénopancréatiques		
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	NEM	Autosomique dominant
Neurofibromatose de type 1	NF1	Autosomique dominant
Von Hippel Lindau	VHL	Autosomique dominant
Sclérose tubéreuse de Bourneville	TSC1, TSC2	Autosomique dominant
FH des tumeurs stromales gastrointestinales		
Formes syndromiques		
Neurofibromatose de type 1	NF1	Autosomique dominant
Parangliomes héréditaires	SDHB / SDHC / SDHD	Autosomique dominant
Formes non syndromiques	c-Kit, PDGFRa	Autosomique dominant

le problème du diagnostic différentiel entre une forme héréditaire non polyposique et une forme atténuée de polypose adénomateuse.

- La maladie de Cowden fait partie du groupe des polypes hamartomateuses, au même titre que la polypose juvénile et que le syndrome de Peutz-Jeghers. Elle est principalement associée à une augmentation du risque de cancers de la thyroïde

et du sein. L'augmentation du risque relatif de cancer colorectal est modérée et même incertaine, de telle sorte qu'elle n'est pas toujours classée dans le cadre des formes héréditaires des cancers colorectaux.

Les polypes hyperplasiques sont caractérisés par la présence de multiples polypes hyperplasiques colorec-

taux, dont certains peuvent être atypiques du fait d'une grande taille et/ou d'une localisation colique proximale [2]. Elles sont associées à un risque accru de cancer colorectal mais les données actuelles ne permettent pas de chiffrer précisément ce risque. L'analyse histologique minutieuse des polypes révèle généralement que certains d'entre eux, en particulier les polypes sessiles de grande taille du

côlon droit, présentent des lésions de dysplasie épithéliale minimales et correspondent plus vraisemblablement à des adénomes festonnés. D'autres types histologiques peuvent également être associés tels que d'authentiques polypes hyperplasiques, des polypes composites et des polypes adénomateux « classiques ». Il s'agit d'affections manifestement hétérogènes de présentation sporadique ou plus rarement familiale avec, dans ces cas, une mode d'agrégation évocateur soit d'une transmission autosomique dominante, soit d'une transmission autosomique récessive. Les altérations génétiques constitutionnelles responsables des formes familiales non sont pas connues, alors que des altérations somatiques récurrentes ont été décrites (mutation de B-Raf et méthylation des îlots CpG de l'ADN ou phénotype « CIMP-high » = *CpG Island Methylator Phenotype*).

La suspicion d'autres formes héréditaires de cancers digestifs est un motif plus rare de consultation. Il s'agit principalement des agrégations familiales de cancers gastriques ou de cancers pancréatiques. Elles peuvent s'intégrer dans le cadre de syndromes de prédisposition héréditaires connus (y compris dans les différents syndromes de prédisposition aux cancers colorectaux : syndrome de Lynch, polypose adénomateuse associée à APC, syndrome de Peutz-Jeghers et polypose juvénile – pour les cancers gastriques) qui doivent être systématiquement évoqués. À côté de ces formes dites « syndromiques », les formes non syndromiques correspondent à des observations anciennes dont la pathogénie reste largement méconnue, en dehors de certaines formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus liées à une mutation constitutionnelle du gène CDH1 qui code pour la protéine E-cadhérine [3]. Différents travaux de recherche tentent d'identifier les gènes en cause. Ils ont conduit à incriminer récemment des altérations des gènes palladin et PALB2 dans certaines agrégations familiales de cancers pancréa-

tiques [4, 5]. Il est vraisemblable que certaines de ces agrégations ne correspondent pas à des affections mendéliennes, liées à l'altération d'un gène majeur de susceptibilité, mais qu'elles résultent de la conjonction et de l'interaction de facteurs d'environnement défavorables et d'un « fond génétique » de prédisposition (« somation » de facteurs génétiques « mineurs » de prédisposition).

Des agrégations familiales de tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques s'observent au cours des néoplasies endocriniennes multiples de type I et de la neurofibromatose de type 1. L'affection est généralement connue au moment du diagnostic tumoral compte tenu de la préexistence habituelle de l'hyperparathyroïdie pour la première, d'un phénotype caractéristique dès l'enfance pour la seconde (tâches café au lait ; neurofibromes ; éphélides axillaires ; hamartomes rétiens ou nodules de Lisch ; gliome du chiasma optique). Des formes familiales, syndromiques (neurofibromatose de type 1 ; formes héréditaires de paragangliomes) ou non, de tumeurs stromales gastro-intestinales ont été exceptionnellement décrites.

Un numéro spécial récemment publié de la revue *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* consacré à l'oncogénétique digestive comporte d'excellentes revues sur les différentes formes héréditaires des cancers digestifs [6].

Les indications de la consultation de génétique oncologique

Une consultation de génétique oncologique est indiquée pour tout individu atteint d'un cancer et/ou de polypes dont l'histoire personnelle (phénotype caractéristique) et/ou familiale est évocatrice d'une prédisposition héréditaire.

Cas particulier des polyposes colorectales

Les polyposes colorectales constituent une situation particulière dans la

mesure où le diagnostic est établi sur la base des seules données endoscopiques. On peut considérer qu'elles sont toujours le reflet d'une prédisposition génétique et qu'elles constituent une indication de consultation de génétique oncologique (à l'exception des polyposes lymphomateuses et des lipomatoses). Le diagnostic de nature de la polypose est basé à la fois sur le type histologique des polypes (adénome ; polype juvénile ; polype de Peutz-Jeghers ; polype hyperplasique ; ganglioneurome) et sur l'existence éventuelles de manifestations phénotypiques associées :

- anomalies dentaires, ostéomes mandibulaires ou de la voûte crânienne, kystes épidermoïdes et lipomes ; tumeurs desmoïdes ; lésions d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine pour la polypose adénomateuse associée à APC ;
- lentiginose péri-orificielle pour le syndrome de Peutz-Jeghers ;
- macrocéphalie ; trichilemmomes ; lésions hyperkératosiques de la muqueuse gingivale, jugale ou linguale ; porokératose palmo-plantaire, goitre pour la maladie de Cowden.

En ce qui concerne les polyposes adénomateuses, l'existence d'une agrégation familiale caractérisée par une atteinte de plusieurs générations successives est évocatrice d'une transmission autosomique dominante et donc d'une polypose associée à APC ; l'agrégation des cas au sein d'une même fratrie sans atteinte des générations précédente et suivante évoque au contraire vers une transmission autosomique récessive et oriente donc vers une polypose associée à MYH.

Autres syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers digestifs

L'identification des autres syndromes de prédisposition héréditaire est plus difficile puisque le phénotype n'est pas caractéristique. Les arguments de présomption sont les suivants :

Tableaux 2. Les éléments évocateurs d'un syndrome de prédisposition héréditaire majeur aux cancers (hors polyposes colorectales). Critères d'Amsterdam (pour les formes héréditaires non polyposiques des cancers colorectaux) [7, 8] et critères de Cambridge (pour les formes héréditaires des cancers gastriques) [9]

Critères cliniques « généraux »
Âge au diagnostic inhabituellement jeune
Atteintes multiples, synchrones ou métachrones, chez un même individu
Agrégation familiale de cancers d'un même type ou de types différents mais « génétiquement associés » (avec généralement atteinte de plusieurs générations successives pour les affections à transmission autosomique dominante)
Formes héréditaires non polyposiques des cancers colorectaux. Critères d'Amsterdam [7, 8]
Critères d'Amsterdam I ≥ 3 apparentés atteints d'un cancer colorectal prouvé histologiquement, l'un étant apparent au premier degré aux 2 autres - Au moins 2 générations successives atteintes - Diagnostic d'au moins 1 des cancers à un âge < 50 ans - Exclusion du diagnostic de polypose adénomateuse colorectale Critères d'Amsterdam II - Identiques aux précédents avec prise en compte non seulement des cancers colorectaux, mais également des cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle et des voies excrétrices urinaires
Formes héréditaires des cancers gastriques. Critères de Cambridge [9]
Formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus ≥ 2 cas de CG de type diffus diagnostiqués chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré dont 1 diagnostiqué à un âge < 50 ans, ou ≥ 3 cas de CG de type diffus diagnostiqués chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré, quels que soient les âges au diagnostic Formes héréditaires de cancers gastriques de type intestinal Régions à forte incidence (Japon, Portugal) ≥ 3 apparentés atteints d'un cancer colorectal prouvé histologiquement, l'un étant apparent au premier degré aux 2 autres - Au moins 2 générations successives atteintes - Diagnostic d'au moins 1 des cancers à un âge < 50 ans Régions à faible incidence ≥ 2 cas de CG de type diffus diagnostiqués chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré dont 1 diagnostiqué à un âge < 50 ans, ou ≥ 3 cas de CG de type diffus diagnostiqués chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré, quels que soient les âges au diagnostic

- âge inhabituellement jeune au diagnostic du cancer ;
- atteintes multiples, synchrones ou métachrones, chez un individu ;
- agrégation familiale de cancers d'un même type ou d'un autre type mais possiblement « génétiquement liés ».

Ces arguments doivent être systématiquement recherchés chez tout individu atteint de cancer. Ils sont à la base de la définition des critères cliniques d'Amsterdam établis initialement pour définir les formes héréditaires non polyposiques des cancers colorectaux (syndrome HNPCC, *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) [7, 8] ainsi que des critères de

Cambridge qui définissent les formes héréditaires des cancers gastriques [9] (Tableau 2).

Précisions concernant le syndrome de Lynch

L'identification des gènes responsables du syndrome de Lynch dont la définition est maintenant, comme nous l'avons indiqué plus haut, moléculaire a permis de souligner les insuffisances des critères d'Amsterdam qui manquent à la fois de spécificité et de sensibilité. Ceci signifie d'une part que la validation de ces critères ne signe pas l'existence d'un syndrome de Lynch ; d'autre part qu'ils ne sont pas validés dans une proportion significative de

familles atteintes. Ces données ont conduit à revoir la stratégie diagnostique de ce syndrome. La faillite du système MMR étant l'élément responsable de la carcinogenèse dans ce contexte, l'identification d'un phénotype tumoral témoignant de cette faillite (instabilité des microsatellites et/ou défaut d'expression d'une ou de plusieurs protéines de réparation des mésappariements de l'ADN) est une étape clé dans la stratégie diagnostique. En effet, si l'existence d'un tel phénotype n'est pas spécifique du syndrome de Lynch, son absence permet raisonnablement d'exclure ce diagnostic. En pratique, il est recommandé pour ne pas méconnaître le diagnostic de syndrome de Lynch, de procéder à cette étude somatique pour toute tumeur du spectre du syndrome de Lynch (côlon rectum ; endomètre ; ovaire ; intestin grêle ; bassinet et uretère ; estomac et voies biliaires) diagnostiquée à un âge inférieur à 60 ans ou quels que soient les âges au diagnostic en cas d'atteintes multiples chez un même individu ou chez deux apparentés au premier degré [10]. La prescription de l'étude somatique n'est pas réservée au médecin oncogénéticien. Elle peut être prescrite par le gastroentérologue ou par tout autre médecin, son résultat conditionnant l'indication de la consultation de génétique oncologique et de la recherche de mutation germinale des gènes MMR.

En pratique, cette analyse est réalisée à partir d'un fragment tumoral fixé et inclus en paraffine. L'étude de l'expression des protéines est du ressort de l'anatomopathologiste qui identifie et adresse au biologiste dans un second temps le matériel ad hoc pour l'étude du statut des microsatellites. Sa réalisation est généralement réalisée au sein des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers dotées par l'INCa. Les résultats de l'analyse somatique sont généralement disponibles en quelques semaines.

Le syndrome de Muir-Torre correspond à une variété phénotypique du

syndrome de Lynch, le plus souvent associée à une mutation du gène MSH2, caractérisée par la présence de lésions cutanées développées aux dépens des glandes sébacées (adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés) [11]. Ces lésions se présentent sous la forme de papules ou de nodules fermes, de couleur chair ou jaunâtre, parfois érodés. Les carcinomes sébacés se développent préférentiellement aux dépens des glandes sébacées des paupières (ou glandes de Meibomius) et peuvent pris à tort pour un chalazion ou une blépharo-conjonctivite chronique. La présence de telles lésions cutanées dans un contexte d'agrégation de cancers colorectaux ou du spectre du syndrome de Lynch est très évocatrice de ce diagnostic. Des kérato-acanthomes et des carcinomes basocellulaires à différenciation sébacée sont également possibles.

Apparentés (indemnes) d'individus atteints chez lesquels une mutation a été identifiée

Une consultation de génétique oncologique doit par ailleurs être proposée à l'ensemble des apparentés des individus chez lesquels une mutation a été identifiée, quel que soit le type de prédisposition génétique familiale. C'est aux individus chez lesquels la mutation a été identifiée (cas index) qu'il revient d'informer leurs apparentés de l'existence d'une prédisposition génétique au cancer caractérisée dans la famille et de la possibilité de mise en place d'un test moléculaire ciblé. La détermination de leur statut génétique permettra de dire s'ils ont hérité ou non de cette mutation, et donc s'ils doivent faire l'objet d'une surveillance spécifique et s'ils sont susceptibles de la transmettre à leur descendance. Le législateur indique que le médecin doit informer « la personne ou son représentant légal des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention

ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci ». Lorsque le cas index ne souhaite pas informer directement sa parentèle, il peut choisir de le faire par l'intermédiaire de l'Agence de la Biomédecine qui informe les apparentés dont les coordonnées lui ont été transmises de « l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et des modalités et des modalités leur permettant d'y accéder ».

Dans le contexte le plus fréquent des affections à transmission autosomiques dominantes (liée à une mutation d'un seul des deux allèles, c'est-à-dire d'une seule des deux copies, du gène en cause) telles que la polypose adénomateuse associée à APC et le syndrome de Lynch, le risque pour les enfants est de 50 %. Il est également de 50 % pour les parents et les membres de la fratrie, en dehors du contexte des néo-mutations. Pour la polypose adénomateuse associée à MYH qui est à transmission autosomique récessive et implique donc une mutation des deux allèles de ce gène (allèle d'origine paternelle et allèle d'origine maternelle ; on parle de mutation bi-allélique), le risque intéresse presque exclusivement les membres d'une même fratrie qui ont chacun un risque de 25 % d'avoir hérité des deux mutations causales. Leurs parents et leurs enfants sont hétérozygotes obligatoires (en dehors des rares situations de consanguinité entre les conjoints).

Il est important de rappeler les points suivants :

- la démarche du test moléculaire ciblé ne peut être envisagée qu'en cas d'identification préalable de la mutation responsable de la prédisposition génétique familiale chez un individu atteint ;
- l'étude génétique moléculaire ne peut donc pas être initiée à partir d'un individu indemne de la famille ;
- la négativité de l'étude moléculaire chez le cas index ne remet pas nécessairement en cause le diagnos-

tic de prédisposition génétique majeure (par exemple en cas de polypose adénomateuse, de phénotype caractéristique de syndrome de Peutz-Jeghers ou d'agrégation de cancers colorectaux sans polypose avec instabilité des microsatellites et défaut d'expression des protéines MSH2 et/ou MSH6 au niveau tumoral). Cette situation peut être le fait soit d'un défaut de sensibilité de la technique d'analyse [méconnaissance d'une mutation délétère dans le(s) gène(s) testé(s)], soit de l'altération d'un gène de prédisposition non encore identifié. Dans une telle situation, de même que lorsque l'étude moléculaire n'a pas été réalisée chez le cas index (refus de l'analyse ou décès), il n'y a pas d'étude moléculaire possible chez les apparentés qui sont tous suspects d'avoir hérité d'un facteur génétique de prédisposition et doivent faire l'objet d'un dépistage systématique.

Quelles sont les modalités de cette prise en charge oncogénétique ?

Les premières consultations de génétique oncologique datent du début des années 1990. La discipline s'est considérablement développée et structurée depuis cette date, notamment grâce aux appels d'offre successifs de l'Institut National du Cancer (INCa) et de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS). Des consultations de génétique oncologique existent maintenant dans tous les CHU et CLCC ainsi que dans différents CHG et dans quelques rares centres de santé privés. Le dernier rapport de l'activité d'oncogénétique publié par l'INCa fait état de 26 141 consultations réalisées au cours de l'année 2007 sur 102 sites répartis dans 66 villes. La liste des consultations est disponible sur le site web de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (<http://www.fnclcc.fr>). La plupart des

ces consultations sont mixtes ; certaines sont dédiées à un syndrome ou à des localisations tumorales particulières. Les médecins oncogénéticiens oeuvrent au sein d'une « équipe multidisciplinaire rassemblant les compétences cliniques et génétiques, dotée d'un protocole type de prise en charge et déclarée au ministre chargé de la santé ». Il peut s'agir de spécialistes d'organes (gastroentérologues pour les prédispositions génétiques aux cancers digestifs ; gynécologues pour les prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire ; pédiatres pour les prédispositions génétiques aux cancers de l'enfant) ou d'oncologues compétents en oncogénétique ou encore de médecins spécialistes en génétique médicale. Ils peuvent être aidés dans leur pratique par un conseiller en génétique. Bien que l'offre de consultation se soit élargie au cours des dernières années, les délais de consultations restent parfois longs et certains centres proposent de donner des « avis sur dossier » en vue d'une meilleure sélection des bons « candidats » à la consultation.

La prescription des analyses génétiques constitutionnelles s'effectue dans un cadre réglementaire strict défini par les lois bioéthiques de 1994 révisées en 2004 (loi 2004-800 ; <http://www.legifrance.gouv.fr>).

Consultations des individus atteints (cas index)

La première consultation de génétique oncologique chez un individu atteint vise à évaluer de la probabilité d'une prédisposition héréditaire au cancer sur la base des données de son histoire personnelle et familiale et à l'informer des risques tumoraux associés au syndrome suspecté, des modalités de la prise en charge recommandées dans ce contexte, des conséquences de l'identification d'une mutation pour ses apparentés et du risque de transmission à sa descendance. En pratique, il convient de recueillir les données de l'histoire familiale de façon aussi pré-

cise que possible, de dresser un arbre généalogique et de tenter de valider les diagnostics déclarés (copie des compte rendus opératoires et d'examen anatomopathologiques après obtention des autorisations d'accès aux dossiers médicaux signés des individus eux-mêmes ou d'un ayant droit en cas de décès). Lorsqu'à l'issue de cette évaluation, une prédisposition héréditaire majeure semble effectivement devoir être évoquée, le médecin oncogénéticien propose la réalisation d'une étude moléculaire, qui n'est mise en œuvre qu'après obtention du consentement signé. Un prélèvement sanguin est alors réalisé à la recherche d'une mutation dans le(s) gène(s) de prédisposition impliqués à partir de l'ADN extrait des lymphocytes sanguins.

Il est par important d'évaluer la réalité de la demande des personnes consultant et de leur laisser le libre choix des décisions en évitant toute pression à caractère médical, scientifique ou familial. La restitution du résultat de l'analyse moléculaire doit être réalisée à l'occasion d'une nouvelle consultation dédiée. Cette consultation est également l'occasion de formuler les recommandations pour la prise en charge et le suivi et de remettre au consultants i) des documents d'information sur la prédisposition génétique en cause ; ii) les coordonnées d'éventuelles associations de malades ; iii) lorsqu'une mutation a été identifiée, un document visant à les aider à diffuser l'information à leurs proches et à les informer de la possibilité de mise en place d'un test moléculaire ciblé, puisque c'est à eux qu'incombe cette responsabilité. La mise en place d'une assistance psychologique est systématiquement proposée.

Il faut souligner que si la prescription de l'étude génétique constitutionnelle chez le cas index est généralement réalisée par un médecin oncogénéticien œuvrant dans le cadre d'une structure déclarée, la législation française ne l'impose et cette prescription peut éventuellement être réalisée par

tout autre médecin prenant en charge le patient à condition qu'elle fasse l'objet d'une consultation dédiée et que le consentement éclairé et signé du patient ait été obtenu.

Consultation des apparentés – Tests moléculaires « ciblés » ou « présymptomatiques »

L'objectif de ces consultations est de déterminer le statut génétique d'individus à risque et généralement indemnes, après qu'une mutation a été identifiée chez un apparenté atteint. La prescription de l'analyse génétique dans ce contexte est nécessairement réalisée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle réalisée au sein d'une équipe déclarée auprès du ministère.

L'étude moléculaire doit obligatoirement être réalisée sur deux prélèvements indépendants (deux prélèvements sanguins ou un prélèvement sanguin et un frottis jugal par exemple) et ne peut être mise en œuvre qu'après obtention du consentement écrit et signé du consultant ou de son représentant légal. Un délai de réflexion et la mise en place d'une assistance psychologique doivent être proposés avant la réalisation du test. Pour les mineurs, le test génétique n'est autorisé que si son résultat a un impact immédiat en termes de prise en charge. Ainsi, les tests présymptomatiques sont-ils généralement proposés vers l'âge de 10-12 dans le contexte de la polyposse adénomateuse familiale associée à APC alors qu'ils ne sont réalisés que vers l'âge de 20-25 ans dans le contexte du syndrome de Lynch. D'un point de vue technique, l'étude moléculaire se limite à la recherche de la mutation identifiée dans la famille de telle sorte que le résultat est généralement obtenu en quelques semaines. Il est communiqué dans un premier temps à la personne concernée à l'occasion d'une nouvelle consultation puis transmis dans un second temps aux médecins de son choix.

Quelle articulation avec le suivi gastro-entérologique ?

Les patients vus en consultation de génétique oncologique digestive sont très majoritairement adressés par un gastro-entérologue. Plus rarement, la consultation a été suggérée par d'autres professionnels (oncologue médical ou radiothérapeute, chirurgien, gynécologue, médecin généraliste) ou procède d'une démarche spontanée.

Quoi qu'il en soit, l'intervention de l'oncogénéticien est généralement « limitée dans le temps » puisqu'elle se résume le plus souvent, comme nous l'avons vu, à un nombre restreint de consultations : consultation initiale consultation de restitution du résultat de l'analyse moléculaire lorsque l'indication a été retenue. Des consultations supplémentaires sont parfois requises, soit en amont de la prescription de l'analyse génétique (réévaluation de l'indication après validation des données anamnestiques et/ou obtention des résultats d'une étude somatique première ; délai de réflexion souhaité par le(a) patient(e), etc.) ; soit en « aval » (indication d'un complément d'étude moléculaire ; informations complémentaires souhaitées ; prescription d'une analyse confirmatoire).

En ce qui concerne spécifiquement les suspicions de syndrome de Lynch, on rappelle que la prescription de l'étude somatique (recherche d'une instabilité des microsatellites et étude immunohistochimique au niveau tumoral) peut être réalisée par le gastro-entérologue avant la consultation d'oncogénétique. Son résultat peut même remettre en cause l'indication de cette consultation lorsque le phénotype n'est pas en faveur de ce diagnostic, en particulier lorsque la présentation clinique est peu évocatrice.

Les recommandations pour le suivi et la prise en charge du cas index sont formulées lors de la restitution

du résultat, conformément aux recommandations professionnelles existantes (référentiels régionaux ; sociétés savantes nationales et internationales ; INCA, etc.) Elles peuvent éventuellement avoir été établies et validées à l'occasion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en particulier pour les cas complexes et lorsqu'une prédisposition génétique est pressentie alors qu'il n'a pas été possible d'identifier la mutation causale.

La surveillance est ensuite mise en œuvre par les différents praticiens compétents, conformément aux recommandations établies. La qualité de la prise en charge et l'adhésion au long cours au programme personnalisé de suivi sont des éléments essentiels pour diminuer au maximum les risques tumoraux. Une réflexion est actuellement en cours pour tenter d'identifier les moyens susceptibles d'optimiser la qualité de cette prise en charge : structuration en réseaux multidisciplinaires régionaux, sur le mode des réseaux régionaux de cancérologie, incluant les différents praticiens impliqués dans le suivi des personnes à risque, quel que soit leur mode d'exercice ; formalisation des liens avec le réseau ; engagement des praticiens à respecter une charte de qualité pour les examens de dépistage ; développement d'un outil informatique mutualisé permettant de saisir les résultats des examens, d'établir des convocations et de générer des « alertes » automatiques en l'absence de réalisation de l'examen à la date souhaitée ; organisation d'une activité de recours ; mise en œuvre d'actions de formation auprès des différents professionnels. Cette réflexion est encouragée par l'INCA qui a récemment soutenu financièrement quelques « expériences pilotes pour la prise en charge des personnes prédisposées héréditairement au cancer » (appel à projet 2009). Un nouvel appel à projet devrait voir le jour dans deux ans en vue de favoriser la mise en place, dans d'autres régions,

de schémas organisationnels ayant fait la preuve de leur efficacité.

L'oncogénétique a connu un essor important au cours des deux dernières décennies. Il n'en reste pas moins que les formes héréditaires des cancers digestifs, et en particulier le syndrome de Lynch, restent encore trop souvent méconnues avec des diagnostics parfois tardifs associés à des conséquences funestes. Il est donc important d'être vigilant et d'évoquer systématiquement la possibilité d'une forme héréditaire à partir de l'histoire personnelle et familiale des patients et éventuellement des caractéristiques phénotypique de leur tumeur (instabilité des microsatellites ?). Des efforts doivent également être faits pour optimiser la prise en charge clinique au long cours des individus à risque et favoriser leur adhésion aux programmes de dépistage proposés. Enfin, il est probable que nos connaissances vont évoluer au cours des prochaines années et dans différents domaines (identification de facteurs génétiques modificateurs des risques tumoraux ; identification de nouveaux gènes responsables de formes héréditaires non polyposiques des cancers colorectaux, hors syndrome de Lynch ; démantèlement des polyposes hyperplasiques, festonnées et mixtes et identification des altérations génétiques causales ; identification des gènes impliqués dans certaines formes familiales non syndromiques de cancers de l'estomac ou de cancers du pancréas...) et que nous serons à même de prendre en charge de façon efficace un plus grand nombre de patients à risque.

Références

1. Jass RJ. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: the rise and fall of a confusing term. *World J Gastroenterol* 2006;12:4943-50.
2. Buecher B, Bézieau S, Dufilhol C et al. Les polypes festonnés colorectaux :

- une entité revisitée. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:39-54.
3. Sezeur A, Schielke A, Larue L et al. Cancer gastrique héréditaire diffus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1205-13.
 4. Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP et al. Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. *PLoS Medicine* 2006;3:2216-28.
 5. Jones S, Hruban RH, Kamiyama M et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science* 2009;324:217.
 6. Genetic testing in Gastroenterology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009;23:125-284.
 7. Vasen H, Mecklin JP, Meera-Kahn PM et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
 8. Vasen H, Mecklin JP, MEera-Kahn PM et al. New clinical criteria for hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
 9. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80.
 10. Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bull Cancer* 2004;91:303-15.
 11. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol* 2005;6:980-7.

Les 5 points forts

- ❶ Les polyposes colorectales sont le reflet d'une prédisposition génétique et constituent une indication de consultation de génétique oncologique (sauf polypose lymphomateuse et lipomatoses).
- ❷ Les principaux éléments d'une prédisposition génétique majeure sont : jeune âge (< 60 ans pour les cancers colorectaux) ; atteintes multiples, synchrones ou métachrones ; agrégation familiale de cancers d'un même type ou « génétiquement liés ».
- ❸ L'étude du phénotype tumoral (recherche d'une instabilité des micro-satellites et/ou étude en immunohistochimie de l'expression des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN) constitue une étape clé dans la stratégie diagnostique du syndrome de Lynch. Elle peut être prescrite par le gastroentérologue « en amont » de la consultation de génétique oncologique.
- ❹ L'étude génétique moléculaire dans une famille suspecte de forme héréditaire de cancer doit toujours être initiée chez un individu atteint.
- ❺ Un test moléculaire ciblé ne peut être réalisé chez des apparentés à risque qu'en cas d'identification préalable de la mutation causale dans la famille. Sa prescription est réservée aux médecins oncogénéticiens.

Question à choix unique

Question 1

À propos du mode de transmission des affections suivantes, quelle est la réponse exacte :

- ☐ A. La polypose adénomateuse associée à MYH est à transmission autosomique récessive
- ☐ B. La polypose adénomateuse associée à APC est à transmission autosomique récessive
- ☐ C. Le syndrome de Lynch est à transmission autosomique récessive
- ☐ D. La polypose juvénile est à transmission récessive liée à l'X
- ☐ E. Le syndrome de Peutz-Jeghers est à transmission autosomique récessive

Question 2

À propos des tests moléculaires ciblés ou présymptomatiques, quelle est la réponse exacte :

- ☐ A. Le test est proposé à l'âge de 20 ans dans le contexte de la polypose adénomateuse familiale associée à APC
- ☐ B. Le test est systématiquement proposé en période néonatale dans le contexte de la polypose adénomateuse familiale associée à APC
- ☐ C. Le test est proposé vers l'âge de 20-25 dans le contexte du syndrome de Lynch
- ☐ D. L'obtention d'un consentement n'est imposée que lorsque le test est réalisé chez un mineur
- ☐ E. Les apparentés pouvant bénéficier de la réalisation d'un tel test sont informés de cette possibilité directement par le médecin oncogénéticien

Question 3

À propos de la recherche d'instabilité des microsatellites, quelle est la réponse exacte :

- ☐ A. Il s'agit d'une étape clé dans la stratégie diagnostique de la polypose adénomateuse associée à MYH
- ☐ B. La prescription de ce test est réservée au médecin oncogénéticien et conditionnée par l'obtention préalable d'un consentement
- ☐ C. Ce test est réalisé à partir de l'ADN extrait des lymphocytes du sang périphérique
- ☐ D. Ce test est réalisé à partir de l'ADN extrait d'un prélèvement tumoral congelé uniquement
- ☐ E. L'instabilité des microsatellites peut être observée dans des cancers colorectaux sporadiques