

# LES NOUVELLES POLYPOSES RECTO-COLIQUES

Professeur Yann PARC

Service de Chirurgie Générale et digestive

Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Université Pierre et Marie Curie Paris VI

Le principal facteur de risque de cancer colo-rectal est l'existence d'un antécédent familial, 20% des patients présentant un cancer colo-rectal ont dans leur antécédent au moins un parent ayant eu ce type de cancer. Actuellement, deux syndromes héréditaires à transmission autosomique dominante ont été identifiés. Il s'agit de la polypose adénomateuse familiale (PAF) secondaire à une mutation sur le gène APC, et le syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colo-rectal Cancer) secondaire à un dysfonctionnement du système de réparation des mésappariements de l'ADN et principalement des gènes MSH2 et MLH1.

La PAF a été identifiée bien avant le syndrome HNPCC, son phénotype, étant plus facile à reconnaître avec l'apparition de centaine voir de millier de polypes, au niveau du côlon et du rectum. Ce n'est que secondairement, après l'identification du gène APC au début des années 90, que le diagnostic préclinique a pu être assuré par les tests génétiques. Toutefois, la mise en évidence d'une mutation du gène APC n'est possible que dans 80% des patients présentant une polypose colorectale. Dans les 20 autres %, aucune explication génétique n'est retrouvée même si l'analyse de l'histoire familiale ne laisse aucun doute sur le caractère familial de la maladie.

Avec la mise en évidence d'un nouveau gène, le gène MSH3, du système Base Excision Repair (BER), une nouvelle voie biologique responsable de polypose colo-rectale familiale a été mise en évidence en 2002 (1). Le système BER participe à la réparation de l'ADN lorsque celui-ci subit des dégâts secondaires à des lésions oxydatives. Les radicaux libres entraînent l'apparition de guanine modifiée avec l'adjonction à celle-ci d'un radical 8-oxo. Cette guanine modifiée s'intègre à l'ADN lors d'une première réplication. Les guanines modifiées ne peuvent alors être appariées à des cytosines mais à des adénines. Lors de la deuxième réplication, en face de l'adénine faussement placée, vient s'apparier une thymine, entraînant alors une transversion, G-C en T-A. Ces transversions modifient alors l'expression d'autres gènes et particulièrement celle du gène APC et du gène k-ras.

L'inactivation des deux allèles du gène APC par transversions, est à l'origine du développement d'une polypose colo-rectale. Ce système est actuellement composé de trois gènes, le principal et le seul pour lequel il a été mis en évidence un rôle pathogène, est le gène MYH. Pour que celui-ci ne fonctionne pas, il faut que les deux copies, la copie maternelle et la copie paternelle, soient inactives. Il faut donc deux mutations soit une atteinte dite « biallélique ». La nécessité que les deux allèles soient mutés et inactifs, confère à cette affection un caractère récessif. Les patients hétérozygotes n'expriment pas la maladie, une des copies du gène fonctionnant normalement et évitant la survenue de transversion.

La polypose liée à la présence de mutation biallélique du gène MYH a fait l'objet depuis 2002, de nombreuses publications. Ainsi, il a pu être déterminé qu'au sein de la population des patients présentant une PAF et chez qui il n'a pas été mis en évidence de mutation du gène APC, 20 % avaient une mutation biallélique du gène MYH (2). La présence d'une mutation biallélique du gène MYH est donc la cause d'une polypose colo-rectale dans environ 4% des cas. De même, en étudiant ces patients, il a pu être mis en évidence, que le phénotype de leur polypose présentait quelques différences. Les parents de ces patients n'ont pas présenté en général cette maladie, puisque ces derniers ne présentent qu'un seul allèle muté et c'est au sein de la fratrie que l'on peut retrouver d'autres patients atteints. Les enfants, non plus, ne présentent généralement pas de polypose. Le risque d'avoir une mutation biallélique pour eux étant très faible, puisque pour avoir une telle mutation, il faudrait que leur deuxième parent, soit lui-aussi, hétérozygote ou homozygote pour une mutation de MYH, ce qui est rare (moins de 1 pour cent de la population). Pour ce qui est de l'expression clinique, les patients présentant une mutation biallélique du gène MYH peuvent aussi présenter certaines des manifestations extra-coliques de la polypose. Il en est ainsi de l'hypertrophie pigmentaire de l'épithélium rétinien, des lésions duodénales, des lésions glandulo-kystiques de l'estomac mais en revanche, il n'a pour l'instant pas été rapporté de tumeur desmoïde ni de kyste sébacé, ou de déformation osseuse. Finalement, ce qui caractérise cette affection est l'âge tardif auquel le diagnostic est porté avec un taux très élevé de cancer lors du diagnostic. Ceci s'explique par l'absence d'antécédent familial et donc de surveillance. La prise en charge de ce syndrome pour les patients atteints ne diffère pas de celle de ceux ayant une polypose liée au gène APC, une chirurgie prophylactique colique étant aussi requise et l'étendue de cette chirurgie, comme dans les polyposes liées à APC, est guidée par la présentation clinique.

En revanche, la mise en évidence d'une mutation bilallélique MYH permet de rassurer les parents quant aux risques de transmission de la maladie à leurs enfants.

Le conseil génétique pour les enfants doit débuter donc par une recherche de mutation sur le gène MYH chez le conjoint du parent atteint.

En conclusion :

La PAF représente toujours le principal modèle de syndrome héréditaire responsable d'un risque très élevé de cancer colo-rectal. Elle est secondaire à une mutation du gène APC dans 80% des cas. Dans les 20% restant, d'autres gènes semblent être impliqués. Le gène MYH du système BER est responsable de 20% des cas de ce sous-groupe. Ce gène pour être pathogène requiert que les deux allèles soient mutés et est donc responsable d'une affection autosomique récessive.

Références :

1. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colo-rectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227-32.
2. Lefèvre J, Rodrigue C, Mourra N, Bennis M, Fléjou J-F, Parc R, Tiret E, Gespach C, Parc Y. Implication of MYH un colorectal polyposis. *Ann Surg* 2006; Dec: In Press.