

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LE CANCER COLORECTAL

Docteur Chrystelle COLAS
Département génétique
Hôpital Pitié Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE DANS LE CANCER COLORECTAL

Docteur Chrystelle Colas

Laboratoire d'Oncogénétique et d'Angiogénétique Moléculaire

Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris

10 à 15% des cancers coliques surviennent dans un contexte familial mais seuls 5 à 6 % sont expliqués par une prédisposition héréditaire mendélienne. Les principaux syndrome héréditaires connus sont d'une part le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ou syndrome de Lynch et d'autres part les polyposes adénomateuses liées soit au gène APC, soit au gène MYH plus récemment décrit.

Le syndrome HNPCC, de transmission autosomique dominante, est lié à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation des mésappariement (MMR), principalement MLH1, MSH2 ou MSH6. Une inactivation acquise du second allèle du gène muté entraîne une dysfonction du système MMR conduisant à une instabilité génétique visible dans la tumeur au niveau des microsatellites. Ce syndrome prédispose aux cancers colorectaux (80% de risque cumulé sur la vie pour les hommes, 40 à 60% pour les femmes) mais aussi aux cancers endométriaux chez les femmes (40 à 60% sur la vie). D'autres localisations plus rares peuvent être observées. L'identification des sujets porteurs de ce syndrome se base sur l'histoire familiale et sur l'analyse tumorale à la recherche d'une instabilité des microsatellites constamment présente. Devant l'un ou l'autre de ces critères, une analyse constitutionnelle peut être proposée en débutant par un sujet atteint de cancer. L'identification d'une mutation pourra ensuite être utile pour tester les apparentés et conseiller une prise en charge adaptée. La surveillance actuellement recommandée consiste en une chromocoloscopie tous les 2 ans à partir de 20-25 ans et pour les femmes une échographie pelvienne par voie endovaginale annuelle à partir de 30 ans.

Les polyposes adénomateuses ne posent pas les mêmes problèmes puisque leur diagnostic est cliniquement aisé chez les sujets atteints. Le risque de cancer colique, souvent majeur, impose une surveillance endoscopique rapprochée et souvent une chirurgie colique prophylactique. L'analyse génétique à proposer est à discuter selon l'histologie des polypes, leur taille, mais surtout leur nombre, l'âge à leur apparition et l'existence ou non de signes extradiagnostifs. L'histoire familiale est également importante car le mode de transmission est

différent selon le gène en cause. La polypose adénomateuse familiale liée à APC est de transmission autosomique dominante avec généralement un parent atteint sauf dans le cas de néomutations. La polypose liée à MYH est de transmission autosomique récessive c'est-à-dire liée à une mutation biallélique du gène. Les parents sont habituellement indemnes de polypose mais il peut exister plusieurs atteints dans une même fratrie. Dans les 2 cas on peut observer une atteinte digestive haute. La distinction entre ces 2 gènes est essentielle pour préciser le risque d'atteinte chez la descendance : 50% pour APC, quasi nul pour MYH.

D'autres prédispositions au cancer colique, plus rares, peuvent être observées. Dans tous les cas, l'indication à un test génétique doit être envisagée dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique.