

PRÉCIS
D'ONCOGÉNÉTIQUE
DIGESTIVE

coordonné par Philippe Grandval
& Sylviane Olschwang

PRÉCIS
D'ONCOGÉNÉTIQUE
DIGESTIVE

*coordonné par Philippe Grandval
& Sylviane Olschwang*

Liste des auteurs ayant contribué à la rédaction de cet ouvrage

- François Audenet : Service d'Urologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris
- Stéphanie Baert-Desurmont : Département de Génétique et Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, Centre Normand de Génomique et Médecine Personnalisée, CHU de Rouen, Rouen, France
- Anne Sophie Bats : Service de Chirurgie Cancérologique Gynécologique et du Sein, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris. Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris-Descartes, Paris ; Inserm UMR-S 1147, Université Paris Descartes, Paris.
- Robert Benamouzig : Service de Gastroentérologie et Oncologie digestive, Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris 13, Bobigny
- Christophe Bérout : Aix Marseille Univ, Inserm, MMG, Bioinformatics & Genetics et APHM, Hôpital Timone Enfants, Laboratoire de Génétique Moléculaire, Marseille, France
- Bruno Buecher : Oncogénétique, Gastroentérologie et Oncologie médicale, Institut Curie, Université PSL, F-75005, Paris, France
- Chrystelle Colas : Département de Génétique, Institut Curie, Paris
- Alex Duval : Inserm « Instabilité des Microsatellites et Cancer », Centre de Recherche Saint-Antoine, UMRS 938, Paris
- Alexandre Fabre : Service de Pédiatrie multidisciplinaire, hôpital de la Timone Enfant, APHM, Marseille Medical Genetics, Aix Marseille Université ; Inserm – UMR 1251, Marseille
- Lisa Golmard : Service de Génétique, Institut Curie, Paris
- Philippe Grandval : Hépatogastroentérologie, CHU Timone, AP-HM, Marseille Medical Genetics, Aix Marseille Université ; Inserm – UMR 1251, Marseille

- Alex Kartheuser, Sandrine Barbois : Colorectal Surgery Unit, Department of Digestive Surgery and Transplantation, Cliniques universitaires St-Luc, Faculté de Médecine et Médecine Dentaire, Université Catholique de Louvain, UCL, Bruxelles
- Jean-Emmanuel Kurtz : Service d'Oncologie médicale, Pôle d'Oncologie et d'Hématologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Inserm U1113, Strasbourg
- Pierre Laurent-Puig : Département de Biologie, Hôpital Georges-Pompidou, Université Paris Descartes, Paris, France ; Inserm UMR-S 1147, Université Paris Descartes, Paris
- Sylviane Olschwang : CHU Timone, Marseille Medical Genetics, Aix Marseille Université ; Inserm – UMR 1251, Marseille ; RGDS, Clinique Clairval, Hôpital Européen, Marseille
- François Paraf : Service d'Anatomie pathologique, CHU Dupuytren, Faculté de médecine, Université de Limoges, Limoges
- Nicolas Penel : Centre Oscar-Lambret, Université de Lille, Lille
- Guillaume Perrod, Elia Samaha, Christophe Cellier : Service d'Hépatogastroentérologie et Endoscopie digestive, Réseau Prédilection génétique au cancer colorectal, Île-de-France (PRED-IdF), Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris
- Jean Marc Rey : Laboratoire de Biologie des Tumeurs Solides, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier
- Jean-Christophe Saurin : Hépatogastroentérologie, Hôpital É.-Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon
- Janick Selves : Département de Pathologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse, Oncopole, CHU Toulouse

Sommaire

Préface : Sylviane Olschwang et Philippe Grandval	6
I) Génétique épidémiologique. Sylviane Olschwang	
1. Maladie génétique.....	8
2. Épidémiologie génétique	12
3. Risques	17
4. Mutagenèse.....	21
5. Dépistage/prévention	24
II) Variations du génome. Christophe Bérout	
1. Mutation & Variation	26
2. Classification fonctionnelle.....	27
3. Perte d'hétérozygotie ou LOH	30
4. Classification thérapeutique & bases de données.....	32
III) la consultation d'oncogénétique et les critères d'indication. Philippe Grandval.....	35
IV) Mécanismes de Régulation et réparation. Jean-Marc Rey	
1. Gènes de prédisposition aux cancers digestifs	38
2. Le système MMR (« Mismatch Repair System »)	40
3. Le système de réparation par excision des bases BER	43
4. Gène <i>APC</i> et polyposes adénomateuses familiales.....	46
5. La réparation par les ADN polymérases et PPAP	49
V) Système « DNA Mismatch Repair ». Alex Duval	
1. Microsatellite et instabilité microsatellitaire	52
2. Détection d'une instabilité des microsatellites	53
3. Phénotype MSI par déficience héréditaire ou sporadique du système MMR	55
VI) Analyses génétiques diagnostiques	
1. Séquençage haut débit (NGS) – Panel de gènes – Lisa Golmard	56
2. Conseil génétique – Examen génétique prédictif – Bruno Buecher	60
3. Dépistage prénatal – Dépistage préimplantatoire – C. Colas.....	62
VII) Génétique tumorale. Pierre Laurent-Puig et Sylviane Olschwang	
1. Classification moléculaire des cancers colorectaux.....	66
2. Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle..	69
3. Immunothérapie des cancers digestifs.....	70
4. Pharmacogénétique	72
5. Transcriptome et évaluation pronostique	74
VIII) Apport de l'anatomie pathologique en oncogénétique. Janick Selves et François Paraf	
1. Immunohistochimie.....	75
2. Système MMR.....	77

3. Adénocarcinomes	82
4. Autre types histologiques associés à une origine génétique ...	86
5. Polyypes hamartomateux	88
6. Réaction lymphoïde péri-tumorale ou « Crohn like reaction » ..	91

IX) Les syndromes de Lynch et apparentés

1. Les critères d'Amsterdam – Stéphanie Baert-Desurmont	92
2. Le syndrome CMMR-D – Stéphanie Baert-Desurmont	95
3. Le syndrome de Lynch like – P. Grandval.....	99
4. Le syndrome X – P. Grandval	100

X) Les polyposes adénomateuses

1. Polypose adénomateuse familiale – Jean-Christophe Saurin....	102
2. Polypose atténuée (AFAP) – Jean-Christophe Saurin.....	105
3. Syndrome de Turcot – Jean-Christophe Saurin	108
4. Fibromatose agressive – Jean-Emmanuel Kurtz et Nicolas Penel	110
5. Beta-caténine et fibromatose agressive – Jean-Emmanuel Kurtz et Nicolas Penel.....	115

XI) Autres syndromes : Polyposes hamartomateuses.

Formes héréditaires du cancer du pancréas.

Philippe Grandval

1. La polypose juvénile et la polypose héréditaire mixte	117
2. Le syndrome de Peutz-Jeghers	119
3. Formes héréditaires du cancer du pancréas	123

XII) Prévention primaire et Chimio prévention

(polyposes et syndrome de Lynch). Robert Benamouzig	126
---	-----

XIII Dépistage et suivi en oncogénétique digestive

1. Cancer Colorectal et syndrome de Lynch – Philippe Grandval.....	129
2. Spigelman – Jean Christophe Saurin	131
3. Chromoendoscopie – Jean Christophe Saurin	133
4. Dépistage gynécologique du syndrome de Lynch – Anne Sophie Bats	136
5. Dépistage des tumeurs urothéliales dans le syndrome de Lynch – François Audenet.....	140
6. Dépistage des lésions de l'intestin grêle (Vidéocapsule/Entéroscanner/Entéroscopie) – Guillaume Perrod, Elia Samah, Christophe Cellier.....	144

XIV) Spécificités pédiatriques. Alexandre Fabre	150
--	-----

XV) Chirurgie curative et prophylactique.

Alex Kartheuser et Sandrine Barbois

1. Chirurgie prophylactique : indications	154
2. Anastomoses iléo-anales/rectales/résections segmentaires ...	158
3. Résultats fonctionnels, qualité de vie et fertilité.....	161
4. Suivi des segments restants	164
5. Hystérectomie associée (indications)	166

Préface

Le cancer fait partie, chez l'adulte, des maladies chroniques complexes comme les dyslipidémies, le diabète, les maladies cardiovasculaires, et la part de la contribution génétique à son développement peut être importante (syndrome de Lynch et cancer MSI par exemple). L'évaluation de ce facteur de risque génétique chez une personne est communément appelée l'**oncogénétique**.

La génétique en cancérologie ne se limite pas à l'oncogénétique. Elle analyse également le risque pour un individu atteint de cancer de faire une réponse toxique à certains médicaments (génotype du gène *DYPD* et traitement à base de 5FU), c'est la **pharmacogénétique**.

Enfin, elle participe à l'évaluation pronostique et thérapeutique par l'analyse des caractéristiques génétiques des cellules tumorales, sur l'ADN (mutations du gène *KRAS* et anti-EGFR) et sur l'ARN (coloprint). C'est la **génétique tumorale** plus habituellement appelée génétique somatique ou familièrement « *biomol* ».

En cancérologie digestive, la génétique dans son ensemble est utilisée en pratique quotidienne pour la prise en charge des personnes atteintes, ainsi que les quelques exemples mentionnés plus haut l'ont laissé entrevoir, et elle sera définie dans ses aspects clinique et moléculaire de manière formelle et détaillée pour chacune de ses applications.

Les définitions illustrées des termes techniques permettront tout au long du livre d'expliquer ce domaine très spécialisé et de faciliter la compréhension des recommandations de prise en charge en termes de prévention, dépistage et traitement. Ce précis d'oncogénétique digestive se déroule selon 15 thèmes qui présentent chacun une série de mots définis dans leur contexte d'origine et employés partout. Nous avons fait appel à une équipe spécialiste pour chaque thème.

Enfin nous souhaitons remercier les laboratoires MAST Diagnostic et Ferring ainsi que Fujifilm France sans le concours financier desquels cet ouvrage n'aurait pas pu être publié. Nos remerciements vont également au CREGG pour son aide à la diffusion de ce livre.

Sylviane Olschwang

Philippe Grandval

Une **anomalie génétique** est la conséquence d'une erreur survenue accidentellement sur l'ADN d'une cellule, qui n'est ni détectée ou corrigée, ni éliminée au cours du cycle cellulaire. Elle peut impliquer un ou plusieurs gènes, sur un ou plusieurs segments de chromosome, voire un chromosome entier. Plus le nombre de gènes impliqués est grand, moins la cellule est viable. Si la cellule survit, elle se divise et donne naissance à 2 cellules filles également porteuses de cette anomalie. L'anomalie s'est donc fixée dans une population de cellules qui dérivent ensuite toutes de la cellule dite **ancestrale**.

Lorsqu'une cellule (ou un ensemble de cellules) est définie par ses caractéristiques génétiques, au niveau de l'ADN, on parle de **génotype**. Lorsqu'elle est définie par ses caractéristiques morphologiques ou fonctionnelles observables, il s'agit du **phénotype**.

Les modifications de fonction qu'une variation de génotype entraîne peuvent se traduire par des manifestations observables, donc une modification du phénotype.

Une **maladie génétique** est la conséquence de manifestations observables pathologiques. Les termes *d'expression clinique*, *expression phénotypique*, *phénotype clinique*, *syndrome* sont tous utilisés pour décrire ces manifestations et sont à peu près équivalents.

Si cette anomalie est survenue dans une cellule quelconque d'un organisme, la maladie est dite **somatique** et, sauf exception, ne se transmet pas à la génération suivante. On peut alors parler de maladie génétique de la cellule, phénotype cellulaire... Lorsque, de surcroît, cette anomalie confère un avantage sélectif quelconque à la cellule, par exemple en perturbant la régulation du cycle cellulaire, la cellule et ses filles vont proliférer et peuvent être à l'origine d'un **cancer**. Dans la plupart des situations cependant, il ne suffit pas d'une anomalie génétique unique pour que la cellule devienne cancéreuse et le processus est plus complexe et progressif (Figure 1). Le terme de *phénotype cancéreux* est parfois employé pour désigner et mesurer les anomalies observables de la cellule cancéreuse.

Maladie génétique

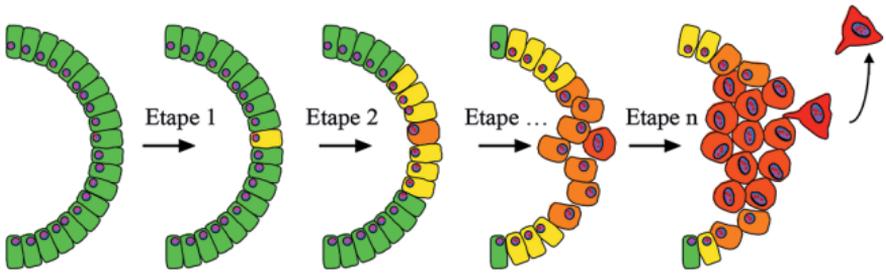


Figure 1 : La tumorigenèse, un processus multi-étapes.

Si cette anomalie est survenue dans un gamète, il donne, une fois fécondé, un individu dont toutes les cellules sont porteuses, y compris ses propres gamètes et l'anomalie est dite **germinale** ou **constitutionnelle**. Elle est **transmissible** à la génération suivante. Elle devient donc une anomalie génétique **héréditaire**. L'individu porteur de cette mutation dans toutes ses cellules est **hétérozygote**, l'autre allèle du gène étant *a priori* normal.

Le premier individu à porter cette anomalie constitutionnelle est dit **ancestral** ou **fondateur**. Lorsque les conséquences cliniques de cette mutation sont précoces et graves, les possibilités de reproduction de l'individu peuvent s'en trouver diminuées ou nulles et la mutation disparaît. Lorsque la reproduction n'est que peu ou pas altérée, la mutation se fixe, et se transmet à la génération suivante avec une probabilité de 0.50 à chaque fécondation. Chez l'adulte, on associe souvent cette situation avec les **facteurs de risque** génétiques des maladies chroniques ou **maladies multifactorielles** ou encore maladies à **hérédité complexe** (dyslipidémies, diabète, polyarthrites, pathologies cardiovasculaires, neurodégénératives du sujet âgé, psychiatriques ...). C'est aussi le cas des cancers (voir le mot « risques »).

La fécondation de deux gamètes porteurs d'une mutation dans le même gène conduit à des individus **homozygotes** pour le gène muté lorsque la mutation est identique sur les deux copies du gène ou **allèles**, ou **hétérozygotes composites** lorsque la mutation est différente sur les deux allèles. Les individus homozygotes sont plus fréquemment issus d'unions consanguines lorsque la présence de la mutation dans la population est rare. La présence de deux allèles mutés peut ne pas être compatible avec le développement embryonnaire et les

individus homozygotes ne sont pas viables. Dans ce cas, l'union de deux individus hétérozygotes ne peut conduire qu'à des « enfants » non porteurs de la mutation ou hétérozygotes.

► UN PEU D'ÉVOLUTION...

Une mutation constitutionnelle peut, comme les mutations somatiques des cellules cancéreuses, conférer un **avantage sélectif** à l'individu, ou même protecteur vis à vis de certaines maladies ou certains facteurs environnementaux. Un exemple connu en médecine est la drépanocytose qui protège les individus hétérozygotes du paludisme.

Dans certains cas, cette mutation peut devenir si fréquente dans la population qu'elle prend le pas sur le gène « normal » et devient une nouvelle caractéristique de l'espèce concernée. C'est la théorie la plus probable pour expliquer les variations de couleur de peau et de taille dans l'espèce humaine par exemple, ou encore les techniques très efficaces de camouflage de certaines espèces animales, qui leur permettent de vivre en milieu hostile.

Lorsque la mutation constitutionnelle est portée par un autosome (chromosomes 1 à 22), elle se transmet sur un mode **autosomique**. Lorsqu'elle se trouve sur un chromosome X ou Y, elle est dite **liée à l'X** ou liée à l'Y. Son mode d'**expression** va conditionner quant à lui le caractère **dominant**, lorsqu'il suffit d'un allèle muté pour que le phénotype soit observable, ou **récessif**, lorsqu'il est nécessaire que les 2 allèles soient mutés pour qu'une conséquence pathologique se produise.

► QUELQUES EXEMPLES PARMIS LES MALADIES PRÉDISPOSANT AU CANCER COLORECTAL

De manière synthétique, on parle de maladie à transmission autosomique dominante (polypose adénomateuse familiale liée au gène *APC*) ou récessive (polypose adénomateuse liée au gène *MUTYH*). Le phénotype de l'individu est *a minima* une polypose adénomateuse colorectale. Il peut même être identique selon que l'individu est porteur d'une mutation sur le gène *APC* ou de deux mutations sur le gène *MUTYH*. La présence de deux mutations sur le gène *APC* n'est pas viable. Dans les cellules cancéreuses, les mécanismes sont identiques.

Maladie génétique

Lorsqu'il suffit d'une mutation pour que la cascade protéique soit anormale, l'effet est **dominant** et le gène est appelé **oncogène**. L'exemple le plus caractéristique en oncologie digestive est le gène *KRAS* qui active sans frein possible la voie de l'EGF lorsqu'il est muté et empêche l'action des anti-EGFR.

Lorsqu'il est nécessaire que les deux allèles soient mutés pour que la régulation d'une voie soit déficiente, l'effet est **récessif** et le gène est dit **suppresseur de tumeur**. L'exemple le plus connu en oncogenèse est le gène *TP53*. Le cancer colorectal est la conséquence dans 80 % des cas de l'inactivation de la voie WNT, par mutation somatique des deux allèles du gène suppresseur de tumeur *APC*. Dans 10 à 15 % des cas, il est consécutif à l'inactivation d'un gène MMR, qui s'exprime par le phénotype cellulaire MSI (instabilité des microsatellites).

Épidémiologie génétique

L'étude des facteurs génétiques participant au déterminisme des caractères ou des maladies s'appelle l'**épidémiologie génétique**.

Le phénotype des personnes apparentées à des individus porteurs d'une maladie donnée permet de définir la **fréquence** de cette maladie dans une famille, par exemple au premier degré (fratrie, parents, enfants). La fréquence de la maladie dans la population générale est, quant à elle, la proportion d'individus porteurs de la même maladie dans un échantillon de personnes non apparentées prises au hasard dans cette population. Le poids de la composante génétique dans l'apparition de la maladie ou **déterminisme génétique** peut être estimé en comparant la fréquence dans les deux groupes. Plus la taille des groupes est importante, plus le calcul est exact.

Cette approche statistique des causes génétiques possibles d'une maladie permet ensuite de s'intéresser à son mode de **ségrégation**, c'est-à-dire la manière dont elle « circule » dans la famille d'une génération à l'autre afin d'émettre des hypothèses sur ses modes de transmission (autosomique, lié à l'X...) et d'expression (dominant, récessif, complexe) (voir chapitre « maladie génétique »). Une comparaison des phénotypes de jumeaux vrais (homozygotes) et faux (hétérozygotes) donne aussi des indications sur la part des facteurs génétiques dans le déterminisme d'une maladie.

L'étape suivante est de définir l'approche expérimentale la plus adaptée à l'hypothèse. Elle prend en compte les paramètres (fréquence, transmission, expression) et la **pénétrance**, c'est-à-dire la probabilité que le phénotype soit présent, même partiellement, lorsque la personne est porteuse de la mutation.

Deux exemples simples : en cas de mutation constitutionnelle du gène *APC*, la **pénétrance** de la polypose adénomateuse est **complète** à 40 ans ce qui signifie qu'il n'existe pas d'individu porteur de la mutation sans adénomes coliques après 40 ans. En effet, parmi les différentes manifestations cliniques de la polypose adénomateuse liée au gène *APC*, la polypose adénomateuse colique est constante, alors que l'hépatoblastome est rare. On dit aussi que l'expressivité colique est constante et l'expressivité hépatique est inconstante. L'**expressivité** est la traduction phénotypique d'une maladie génétique au niveau, par exemple, d'un organe, qui doit donc être spécifié

Épidémiologie génétique

lorsque ce terme est employé, alors que la pénétrance désigne la traduction phénotypique dans son ensemble.

En cas de mutation d'un gène MMR, la pénétrance est approximativement nulle à 20 ans et atteint 0.80 à 70 ans : les cancers du « spectre Lynch » n'apparaissent quasiment jamais avant 20 ans et 20 % des individus porteurs n'ont pas (encore) développé de cancer à 70 ans. La pénétrance du syndrome de Lynch est **incomplète** et on peut lui attribuer des valeurs en fonction de l'âge des individus avec mutation.

Un autre élément à considérer est la probabilité que le phénotype soit présent chez une personne non porteuse de la mutation. C'est ce qu'on appelle une **phénocopie**, un phénotype qui mime la maladie sans le génotype.

Dans les exemples déjà cités, quelle est la probabilité qu'un individu soit atteint d'une polypose adénomateuse sans mutation constitutionnelle du gène *APC* ? Ou encore quelle est la probabilité qu'un individu soit porteur d'un cancer colorectal sans syndrome de Lynch ?

Les études d'épidémiologie génétique ont permis de définir la fréquence des mutations de ces gènes dans la population des individus atteints de cancer colorectal avec ou sans polypose adénomateuse pré-existante. On sait donc que la mutation constitutionnelle du gène *APC* explique environ 10 % des cancers colorectaux avec polypose adénomateuse et que celle d'un gène MMR explique 2-3 % des cancers colorectaux. La proportion de phénocopies est donc élevée et variable en fonction du phénotype observé : les cancers colorectaux avec polypose adénomateuse sont eux-mêmes un sous-ensemble des cancers colorectaux, et la proportion de phénocopies est plus faible dans ce sous-ensemble.

Lorsqu'on fait intervenir l'âge au diagnostic de la maladie, le taux de phénocopies varie, la pénétrance d'une maladie étant variable au cours de la vie. En cas de polypose adénomateuse à 10 ans, on peut considérer que le taux de phénocopies est nul et que le gène *APC* est en cause quasi systématiquement. En cas de cancer colorectal sans polypose adénomateuse à 25 ans, la responsabilité d'un gène MMR est proche de 50 %. Après 70 ans, il n'y a quasiment que des phénocopies.

Cet aspect est fondamental, non seulement pour identifier des mutations responsables de phénotypes pathologiques, mais

également ensuite pour proposer des recommandations de prise en charge médicale adaptées aux risques en cas de mutation (voir chapitre « risques »).

La recherche d'un génotype responsable ou associé à un phénotype nécessite de connaître le génotype des individus étudiés. Il est donc nécessaire de choisir quels génotypes seront recherchés ou caractérisés et avec quelle technique :

- **Séquençage** à la recherche de variations dans des **gènes candidats** ciblés d'après leur fonction connue ou supposée dans la cellule, variations dans des gènes sans hypothèse fonctionnelle *a priori* ou **exomes**, variations partout sur le **génom**e.
- **Génotypage** de variations génétiques connues (polymorphismes, mutations).

La densité des informations à traiter est donc liée à l'approche expérimentale et guide le choix de l'analyse statistique, qui pose la question : quel est (quels sont) le (les) gène(s) dont la mutation est responsable du phénotype ? Toutes les approches mathématiques sont basées sur des rapports de probabilités : probabilité que le résultat expérimental soit le reflet d'un lien ou d'une cause, et probabilité que l'observation expérimentale soit faite par hasard ?

Il existe des modélisations théoriques qui intègrent les paramètres de la maladie génétique, le nombre de génotypes, leur fréquence connue en population générale et la taille des groupes d'étude afin de définir la **puissance statistique** de l'analyse.

► L'APPROCHE FAMILIALE

La méthode de **coségrégation**, consiste chez les individus atteints d'une maladie génétique familiale à chercher la présence simultanée du phénotype et d'un génotype, qui ne serait pas présent chez les individus non atteints de la famille. Dans chaque famille, selon les lois de Mendel (phénotype et génotype *a priori* indépendants), ce lien entre un allèle donné et le phénotype est observable avec une certaine probabilité, fonction de la distance génétique qui les sépare. Plus la taille des familles est grande, plus la probabilité est faible. Au contraire, si le phénotype et le génotype sont liés, la probabilité que le génotype soit présent chez les individus malades, et absent chez les individus non malades devient grande. Les deux caractères, génotype et phénotype ségrègent (sont transmis)

Épidémiologie génétique

ensemble, ils coségrègent (Figure 2). À partir d'un certain seuil, l'analyse statistique devient significative en faveur d'une liaison génétique entre génotype et phénotype.

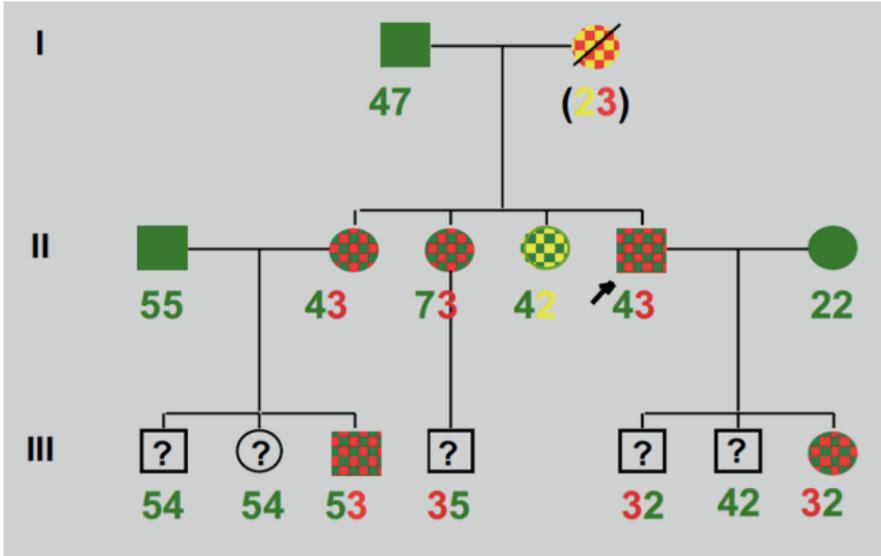


Figure 2 : Analyse de coségrégation du polymorphisme D5S346 avec la polypose adénomateuse familiale.

En jaune les individus non malades, en rouge les malades, en vert les conjoints non apparentés, les génotypes suivent le même code couleur. On voit ici que l'allèle rouge est présent chez tous les individus malades et absent chez l'individu non malade de la génération II. À la génération I, l'origine parentale de l'individu malade n'est pas connue ; l'attribution des couleurs est fictive et n'entre pas dans le calcul des probabilités. Dans cette configuration, il est 50 fois plus probable que l'observation traduise une proximité génétique entre l'allèle et la mutation responsable de la maladie plutôt que le hasard expérimental. Deux familles comme celle-ci peuvent suffire à atteindre le seuil.

Des approches dérivées de cette approche familiale permettent de faciliter l'analyse en fonction des paramètres. Par exemple, en cas de maladie à transmission autosomique récessive, les individus atteints issus d'unions consanguines sont sélectionnés afin de rechercher des régions du génome sur lesquelles il y aurait un excès de génotypes homozygotes par rapport à leur fréquence attendue en population générale.

► L'APPROCHE EN POPULATION

Les méthodes d'**association** comparent également des phénotypes et des génotypes, mais chez des individus non apparentés, un groupe malade et l'autre pas. Ce sont des études cas-témoins. Elles se prêtent bien à des hypothèses de transmission complexe et d'expression multifactorielle avec pénétrance faible et fréquence allélique élevée. Cependant, elles nécessitent des groupes de taille très importante, de l'ordre de 10 000, et des réplifications sur des groupes différents (Figure 3).

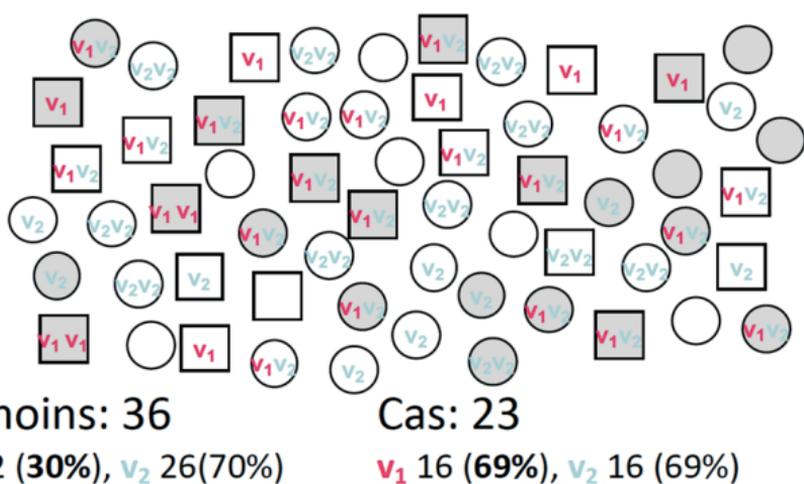


Figure 3 : Analyse de la variation V dans une étude cas-témoins.

Cette étude s'adresse à une population atteinte de cancer colorectal, où les cas sont les patients ayant développé des métastases hépatiques (en gris) et les témoins, les patients sans métastase à 3 ans du diagnostic initial. Il existe deux allèles v_1 et v_2 dans la population pour la variation génétique v (polymorphisme, SNP). Il s'agit d'une observation fictive où l'allèle v_1 serait 2 fois plus fréquent chez les individus porteurs de métastases alors que l'allèle v_2 serait également représenté dans les 2 groupes. Une telle observation, si elle est unique parmi 1 million de génotypes étudiés sur une population de 5000 cas et 5000 témoins, traduit une proximité entre l'allèle v_1 et la mutation responsable du risque de métastase dans le cancer colorectal.

Risques

Un individu est porteur d'une **prédisposition génétique** à une maladie lorsque sa probabilité de développer la maladie est supérieure à celle de la population générale, et que ce sur-risque est directement lié à sa constitution génétique. Le rapport des deux probabilités est le **risque relatif**. Dans la figure 4 sont indiquées toutes les maladies génétiques connues pour augmenter le risque de cancer colorectal chez l'Homme. Ces maladies sont classées en deux catégories selon que les cancers se développent en présence d'une polypose colorectale ou pas. Cette polypose est scindée en plusieurs sous-catégories selon le type histologique des polypes et de nombreux gènes sont connus pour, en cas de mutation, être directement responsables de l'une ou l'autre de ces prédispositions. Selon que l'on s'intéresse au génotype ou au phénotype, on peut estimer la probabilité qu'un individu porteur d'une mutation développe un cancer au cours de sa vie, symbolisée $P(\text{mut})$ sur la figure. Toutes polyposes confondues, elle est de 0.20 à 0.40 en l'absence de prise en charge adaptée, à l'exception des mutations du gène *APC*, associées à une probabilité de 1. L'âge moyen au diagnostic de cancer colorectal $M(\text{cancer})$ est de 39 à 55 ans en fonction du gène muté. La plupart des prédispositions génétiques au cancer colorectal se transmettent sur un mode dominant (D), et la présence de mutation sur les 2 allèles n'est pas compatible avec le développement embryonnaire. Le risque cumulé au cours de la vie, ou **risque absolu** de développer un cancer colorectal en cas de polypose est donc de 20 à 40 %. Sachant que le risque cumulé de développer un cancer colorectal dans la population générale est d'environ 4 %. Le risque relatif est le rapport des deux risques, soit 5 à 10.

Trois classes de risque ont été définies en fonction du risque relatif : **standard** ou moyen ou encore **mineur** en dessous de 2, intermédiaire ou **élevé** entre 2 et 4, et très élevé ou **majeur** au-dessus de 4. Toutes les prédispositions génétiques présentées sur la figure s'accompagnent d'un risque majeur de cancer.

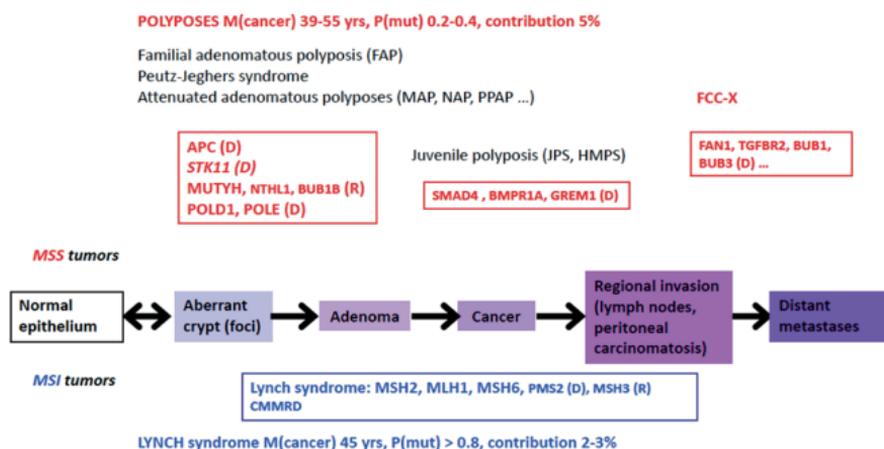


Figure 4 : Prédipositions génétiques majeures au cancer colorectal.

Le caractère majeur de ce risque s'explique simplement : toutes les prédispositions qui se transmettent sur un mode dominant sont dues à des mutations constitutionnelles dans des gènes suppresseurs de tumeur. En cas de polypose adénomateuse familiale ou de syndrome de Lynch, il existe chez l'individu une mutation constitutionnelle du gène *APC* ou d'un gène MMR dans toutes les cellules, et il suffit d'une mutation somatique sur le second allèle de ce gène suppresseur de tumeur pour que le processus de tumorigenèse soit engagé, d'où la probabilité très importante de cancer chez ces personnes, comparativement à la population générale.

Dans d'autres situations, bien que le mécanisme d'inactivation du gène soit le même, l'expression colorectale de la mutation ne domine pas le phénotype. Le risque de développer un cancer colorectal est certes élevé, mais moins que pour d'autres organes. C'est le cas de la polypose de Peutz-Jeghers où une mutation constitutionnelle du gène *STK11* se traduit, entre autres, par un risque majeur de cancer du sein et élevé de cancer colorectal.

Depuis quelques années, des profils génétiques associés à des risques mineurs ont été identifiés par des études d'association. Les allèles responsables de ces augmentations mineures du risque de cancer colorectal (ou autre) sont dits à **faible pénétrance**. Ce sont des polymorphismes génétiques ou SNPs sans conséquence fonctionnelle importante. Ils participent au développement de cancer dans un processus multifactoriel, où ils ne sont pas la seule cause. Ils se transmettent

Risques

dans la population selon les lois normales de Mendel et la présence simultanée de plusieurs allèles à faible pénétrance chez un même individu peut lui conférer un risque majeur. Ils sont hérités aléatoirement des parents et se transmettent également indépendamment aux enfants, si bien que les profils familiaux de cancers sont parfois très complexes, et que les recommandations de dépistage sont délicates, ne pouvant pas se baser sur un génotype précis (Figure 5, d'après Lubbe *et al. Am J Epidemiol* 2012 ; 175 : 1-10).

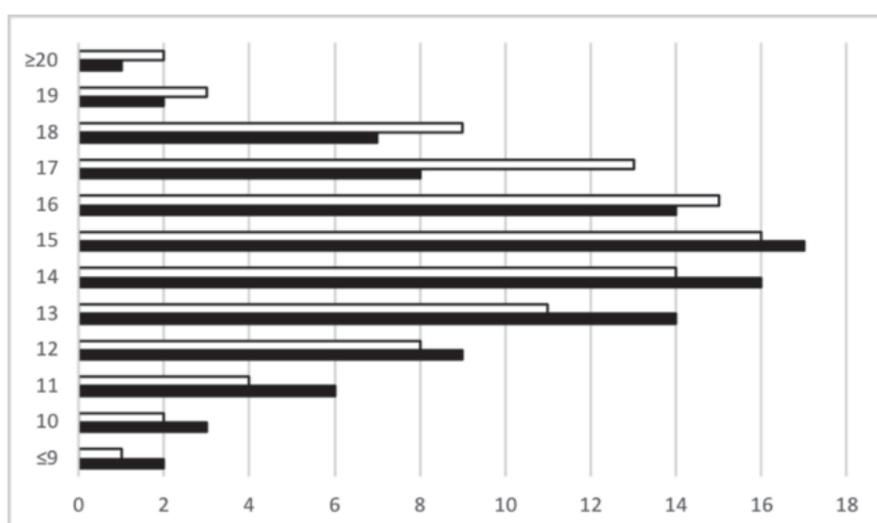


Figure 5 : Nombre d'individus (en abscisse) porteurs d'un cancer colorectal (noir) ou pas (blanc) en fonction du nombre d'allèles à risque (en ordonnée) après génotypage de polymorphismes associés à un risque accru de cancer colorectal.

Une exception existe cependant pour le cancer colorectal, dont le risque peut être suffisamment augmenté par la présence d'un seul allèle à faible pénétrance pour justifier un dépistage spécifique. Il s'agit du polymorphisme Ile13017Lys du gène *APC*. Ce polymorphisme consiste à substituer un nucléotide A au nucléotide G présent habituellement sur l'ADN au codon 1307, formant donc l'enchaînement de séquence GAAAAAAAAAGGA au lieu de GAAATAAAAGGA. Il n'a aucune conséquence fonctionnelle et est présent à l'état hétérozygote dans la population juive ashkénaze à une fréquence de 6 %. En 1997, une étude de cette population a enregistré une fréquence de 28 % chez les individus porteurs d'un cancer

colorectal. Ce polymorphisme apparaissait possiblement comme un facteur de risque pour le cancer colorectal. En effet, la présence de 8 nucléotides A contigus constituent une séquence microsatellite, définie comme la répétition d'un court motif nucléotidique à plus de 5 exemplaires ou copies. Une erreur de réplication de l'ADN à ce niveau devient hautement probable, exactement comme pour les microsatellites dans le syndrome de Lynch, qui aboutit à la perte ou l'insertion d'un ou deux A et à la synthèse d'une protéine aberrante en aval dans de nombreuses cellules. Cette première mutation étant fixée, la probabilité d'une mutation sur le second allèle du gène *APC* dans l'une de ces cellules est importante et une étude récente a montré que le risque relatif de cancer colorectal dans la population hétérozygote pour le polymorphisme était de 2.53, donc les individus porteurs sont dans la catégorie des risques élevés, et se voient proposer un dépistage spécifique.

N GAA ATA AAA GGA ... Stop normal (allèle habituel)
 V GAA AAA AAA GGA ... Stop normal (allèle variant)
 +1 GAA AAA AAA AGG A ... Stop prématuré (allèle muté)
 +2 GAA AAA AAA AAG GA ... Stop prématuré (allèle muté)
 -1 GAA AAA AAG GA ... Stop prématuré (allèle muté)
 -2 GAA AAA AGG A ... Stop prématuré (allèle muté)

RÉFÉRENCES

- Grandval & Olschwang. *EMC* 2017 Doi : 10.1016/S1155-1968(17)77833-9.
 Lubbe, et al. *Am J Epidemiol* 2012 ; 175 : 1-10.
 Laken, et al. *Nature Genet* 1997 ; 17 : 79-83.

Mutagenèse

La **mutagenèse** est le processus d'apparition d'une mutation. Il peut être naturel lorsqu'il traduit la survenue accidentelle d'erreur sur l'ADN d'une cellule, qui n'est ni détectée ou corrigée, ni éliminée au cours du cycle cellulaire. Le contact des cellules avec des agents dits mutagènes, comme les rayonnements ionisants, le tabac, les catabolites intermédiaires des acides gras saturés, le génie génétique, par exemple, provoquent volontairement ou pas des mutations.

Une mutation peut ou ne pas avoir de conséquence fonctionnelle sur la cellule. Cette conséquence éventuelle peut être délétère ou avantageuse pour la cellule, et par ricochet pour l'individu auquel cette cellule appartient. Dans le cas particulier des cellules cancéreuses, certaines mutations sont avantageuses puisqu'elles confèrent aux cellules une capacité à se développer plus vite que les cellules normales, mais elles tuent finalement l'individu dans lequel elles sont apparues. C'est donc un processus éphémère et acquis au cours de la vie, avantageux pour la cellule et délétère pour l'individu, non transmissible aux générations ultérieures, une sorte de paradoxe de la théorie de l'évolution.

La mutation peut survenir à n'importe quel stade du développement. Apparue dans un gamète au cours de la gamétogenèse, elle est présente dans toutes les cellules de l'individu né de la fécondation du gamète muté, y compris ses propres gamètes. Cette mutation est constitutionnelle, ou germinale, et transmissible. Elle n'est par contre pas héritée puisqu'aucun des parents n'en est porteur à l'état constitutionnel. Il s'agit d'une **mutation de novo**, ou **néomutation**. Lorsqu'elle apparaît plus tard au cours du développement, elle est par opposition acquise ou somatique, puisque présente seulement dans une sous-population de cellules. L'individu est **mosaïque**, toutes ses cellules n'ayant pas la même composition génétique. Le stade auquel cette mutation apparaît conditionne la composition génétique de toutes les cellules filles. Au cours de l'embryogenèse par exemple, si une cellule épithéliale colique en devenir acquiert une mutation, tout l'organe sera concerné. Prenant le cas du gène *APC*, toutes les cellules épithéliales coliques, et exclusivement, de l'individu, sont porteuses de cette mutation. L'individu est donc mosaïque et développe une polypose adénomateuse

colorectale isolée, avec le même risque de cancer colorectal qu'en cas de mutation constitutionnelle. Par contre, elle n'est pas héréditaire (ni héritée, ni transmissible) et il n'y a pas d'autre traduction phénotypique (pas de phénotype extracolique). Le conseil génétique doit intégrer cette information pour la prise en charge des patients et de leurs familles.

On a vu ailleurs que la plupart des prédispositions génétiques majeures au cancer colorectal étaient la conséquence d'une mutation constitutionnelle d'un seul gène. Ces mutations étant rares, les prédispositions également, et il est peu probable qu'un individu soit porteur de deux mutations héritées ou de novo dans deux gènes différents, sauf à ce que ces gènes soient très proches sur un chromosome et que l'anomalie génétique causale soit une cassure avec perte d'un segment chromosomique contenant les 2 gènes. C'est le cas des gènes *PTEN* et *BMPR1A*, dont la mutation est respectivement responsable d'un syndrome de Cowden et d'une polypose juvénile. Les individus ont donc les deux prédispositions.

En revenant au cas général, on associe une mutation avec une prédisposition génétique majeure et la prédisposition est dite **monogénique**. La mutation suffit en elle-même. Dans le cas des allèles à faible pénétrance (voir ce terme), la coexistence de plusieurs allèles à risque chez le même individu est nécessaire pour que le risque résultant soit majeur. Dans cette situation, la prédisposition est **polygénique**.

Dans le cas du syndrome de Lynch, prédisposition génétique majeure monogénique liée à la mutation constitutionnelle d'un allèle du gène *MSH2*, *MLH1*, *PMS2* ou *MSH6*, les conséquences phénotypiques des mutations de chaque gène ont été étudiées, et aucune différence importante d'expression n'a été mise en évidence, si bien que la mutation d'un quelconque de ces gènes est responsable d'un syndrome unique appelé syndrome de Lynch, dont la prise en charge est unifiée. Le syndrome de Lynch est donc hétérogène sur le plan génotypique et homogène sur le plan phénotypique. Autrement dit, lorsque plusieurs gènes mutés sont responsables d'une même maladie, cette maladie présente une **hétérogénéité génétique**. L'identification de tous les gènes impliqués est de ce fait difficile et une part d'incertitude demeure pour environ 70 % des individus (et familles) ayant un syndrome de Lynch.

Mutagenèse

Le cas de la polypose adénomateuse familiale est très différent. Il s'agit d'une prédisposition génétique majeure monogénique et homogène. Plus de 90 % des formes classiques sont associées à une anomalie constitutionnelle du gène *APC*. Lorsqu'on s'intéresse au phénotype des individus porteurs (densité de l'atteinte colorectale, développement de tumeurs desmoïdes, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine), des différences importantes existent et des corrélations entre la position de la mutation sur le gène *APC* et le phénotype ont été identifiées, si bien qu'elles ont permis de proposer une adaptation de la prise en charge médicale au génotype. Par exemple, la survenue de tumeurs desmoïdes est systématique en cas de mutation au-delà du codon 1444. Des mutations au-delà du codon 1600 sont mêmes responsables exclusivement de tumeurs desmoïdes sans polypose adénomateuse. Une atteinte colique atténuée et tardive est la conséquence d'une mutation dans les exons 3 et 4 avant le codon 157, qui permet une simple surveillance endoscopique. Ces mutations du même gène *APC* sont responsables de maladies différentes avec une prise en charge différente, et on dit que ce gène présente une **hétérogénéité allélique**.

La **prévention** en médecine regroupe l'ensemble des mesures susceptibles de réduire les risques de développer ou contracter une maladie, ou encore de la voir s'aggraver. Elle se décline en trois classes : la prévention **primaire** cherche à agir en amont de la maladie en réduisant les facteurs de risque, et s'adresse uniquement à des personnes indemnes. La prévention **secondaire** agit à un stade précoce et la prévention **tertiaire** sur les risques de complication ou de récurrence.

Des exemples de **prévention primaire** sont la vaccination, les campagnes anti-tabac, les conseils nutritionnels et d'hygiène de vie en général. Cette prévention s'adresse essentiellement à la population générale. Elle peut cibler plus particulièrement certaines catégories de la population lorsque le niveau de risque est supérieur à celui de la population générale. C'est le cas de certains métiers par exemple, ou encore des prédispositions à certaines maladies. Dans cette dernière situation, des traitements prophylactiques médicamenteux ou chirurgicaux peuvent être proposés. On peut citer en exemples la prise d'aspirine à faible dose dans la prévention des maladies cardiovasculaires ou l'ovariectomie à partir de 40 ans pour les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle sur un gène *BRCA*.

La **prévention secondaire** correspond essentiellement au **dépistage**, qui consiste à rechercher chez un individu en bonne santé apparente des signes d'une maladie avant qu'elle ne se déclare.

Ce dépistage peut s'adresser à la population générale pour diminuer l'incidence d'une maladie fréquente et grave. C'est le **dépistage de masse**. Dans ce cas, l'examen doit être simple, efficace et peu coûteux, au regard de la prise en charge d'un individu qui aurait déclaré la maladie, et l'exemple en oncologie digestive est la recherche de sang occulte dans les selles à partir de 50 ans pour dépister le cancer colorectal.

Il peut plus spécifiquement cibler un groupe d'individus dans la population générale, dont le risque de développer une maladie est suffisamment différent de celui de la population générale. C'est l'estimation du risque relatif qui permet de définir les groupes « à risque » (voir ce terme). Concernant le cancer colorectal, son risque est classé en 3 catégories, et un dépistage spécifique, qui s'adresse à une population de moins

Dépistage/prévention

de 50 ans et/ou utilise un moyen de dépistage différent de celui du dépistage de masse (coloscopie), est proposé dès lors que le risque relatif dépasse 2. Des recommandations consensuelles de **dépistage ciblé** sont adaptées à chaque situation « à risque » concernant l'âge de début, le rythme et le type d'examens. C'est dans cette catégorie de prise en charge que l'intervention de la génétique est la plus conséquente.

La **prévention tertiaire** se place dans une logique de réparation. Il s'agit de l'accompagnement d'une personne fragilisée. La **prévention quaternaire** enfin vise à protéger le patient ou la population de la surmédicalisation, en désignant initialement, en santé publique, l'ensemble des soins palliatifs auprès de malades qui ont dépassé le stade des soins curatifs. Ces dernières trouvent naturellement leur place en cancérologie.

D'un point de vue sémantique les termes « mutation » et « variation » désignent un changement transmissible dans la séquence de l'ADN. Le terme « variation » a été créé relativement récemment afin de pallier une dérive dans l'utilisation du terme « mutation » en génétique humaine. En effet, bien qu'une mutation puisse avoir différentes conséquences phénotypiques, elle est le plus souvent inconsciemment attachée au terme « pathogène » (la mutation est la cause de la maladie) tandis qu'une mutation neutre est plutôt attachée au terme de « polymorphisme » (elle n'est pas associée à la maladie mais seulement présente sans conséquence fonctionnelle délétère dans la population étudiée). Le terme variation est lui utilisé indépendamment de sa conséquence phénotypique. Dans ce chapitre nous utiliserons le terme mutation dans son sens étymologique mais on peut, bien sûr, le remplacer par le terme variation.

Les mutations exoniques peuvent être de différents types : *insertions et délétions* (d'une ou de plusieurs bases qui aboutissent le plus souvent à l'absence de la protéine), *non-sens* (apparition d'un codon stop qui provoque l'arrêt de la synthèse de la protéine), *faux-sens* (remplacement d'un acide aminé par un autre) ou *synonymes* (le codon mutant code pour le même acide aminé et ne provoque donc pas de modification de la protéine mais la mutation peut affecter la maturation de l'ARN messager). Si les premières sont le plus souvent délétères pour la protéine codée par le gène (elles entraînent le plus souvent l'absence de la protéine), les deux dernières sont plus difficiles à interpréter.

Classification fonctionnelle

Identifier la ou les mutations constitutionnelles dans un gène donné permet de porter un diagnostic quant au caractère héréditaire d'une prédisposition au cancer. Ainsi des mutations constitutionnelles des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* sont-elles retrouvées dans le syndrome de Lynch ; des mutations du gène *APC* dans la polypose adénomateuse familiale également nommée FAP (*familial adenomatous polyposis*). Ces différentes mutations sont transmises selon un mode autosomique dominant. Les mutations du gène *MUTYH* sont transmises selon un mode autosomique récessif dans le cadre des polyposes adénomateuses atténuées.

L'identification de telles mutations permet une prise en charge spécifique pour les personnes porteuses, atteintes ou pas, afin de disposer d'un diagnostic précoce et d'un traitement curatif des cancers. Rappelons ici que les prédispositions familiales sont responsables de 5 à 10 % des cancers digestifs.

Différentes initiatives internationales ont défini des règles pour faciliter la classification des variations du génome. Nous pouvons ainsi citer les directives de l'ACMG (*American College of Medical Genetics*) (Richards et al. 2008) ou celle de l'AMP (*Association for Molecular Pathology*), de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et du CAP (*College of American Pathologists*) (Li et al. 2017). Elles sont basées sur la collecte « d'évidences » qui permettent, au-delà d'un certain seuil, de classer une mutation dans l'une des cinq classes qui font aujourd'hui consensus (Plon et al. 2008) :

- Mutations pathogènes (classe 5)
- Mutations probablement pathogènes (classe 4)
- Mutations de signification inconnue (classe 3)
- Mutations probablement non pathogènes (classe 2)
- Mutations non pathogènes (classe 1)

Chaque « évidence » possède un poids différent : très fort, fort, moyen, modéré, accessoire (Tableau 1). La combinaison de ces éléments permet alors le classement de la mutation (Richards et al. 2008). Si ces différents arguments peuvent être utilisés aussi bien pour les mutations constitutionnelles que tumorales, certains éléments sont spécifiques à un type donné. Ainsi, le caractère *de novo* des mutations est principalement utilisé pour classer les mutations constitutionnelles tandis que les pertes d'hétérozygotie (LOH) dans la tumeur

sont utiles pour renforcer l'hypothèse du caractère pathogène d'une mutation acquise si l'allèle normal est perdu ou au contraire l'exclure si l'allèle mutant fait l'objet de la LOH.

RÉFÉRENCES

- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, *et al.* Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017 Jan ; 19(1) : 4-23.
- Plon SE, Eccles DM, Easton D, *et al.* Unclassified Genetic Variants Working Group. 2008. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29 : 1282-1291.
- Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, *et al.* Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 2008. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med* 10 : 294-300.

Classification fonctionnelle

Tableau 1 : les différentes « évidences » en faveur ou non du caractère pathogène d'une mutation (Richards *et al.* 2008)

		Pathogène				
		Non-pathogène				
	Fort	Accessoire	Accessoire	Moderé	Fort	Très fort
Données relatives à la population générale	La fréquence de la mutation est trop importante par rapport à la maladie La mutation est également présente dans des contrôles ce qui est incompatible avec la pénétrance de la maladie			Absence dans les bases de données de la population générale	La prévalence chez les individus atteints est statistiquement plus élevée que chez les contrôles	
Prediction in silico		Plusieurs prédictions informatiques suggèrent l'absence d'impact sur le gène ou son produit Mutation faux-sens dans un gène ou seuls les mutations perte de fonction sont décrites comme pathogènes Variet synonyme sans impact sur l'épissage		Nouvelle mutation faux-sens impliquant un résidu ou d'autres mutations faux-sens ont été décrites Variant induisant un changement de taille de la protéine	Mutation induisant un faux-sens précédemment décrit comme pathogène	Mutation perte de fonction impliquant un gène ou ce type de mutation est décrit comme responsable de la maladie
Données fonctionnelles	Etude fonctionnelle de référence démontrant l'absence d'effet délétère		Mutation faux-sens d'un gène avec un faible taux de mutations faux-sens non-pathogènes et des faux-sens pathogènes fréquents	Point chaud de mutation d'un domaine protéique bien caractérisé sans mutation non-pathogène	Test fonctionnel de référence démontrant un effet délétère de la mutation	
Données de ségrégation	Absence de ségrégation avec la maladie		Co-ségrégation de la mutation chez plusieurs individus atteints de la famille	Force croissante en	fonction du nombre d'individus	
Mutation de novo				Mutation de novo (sans conformation de la maternité et de la paternité)	Mutation de novo (avec conformation de la maternité et de la paternité)	
Données relatives à l'allèle		Observation en trans d'une mutation pathogène dominante Observation en cis d'une mutation pathogène		Pour les maladies récessives, mutation détectée en trans d'une mutation pathogène		
Autres bases de données		Classification de la mutation comme non-pathogène par une source fiable				
Autres données		Mutation retrouvée chez des cas avec une cause alternative	Classification de la mutation comme pathogène par une source fiable Phénotype du patient spécifiquement associé au gène porteur de la mutation			

Perte d'hétérozygotie ou LOH

Afin de bien comprendre les LOH, revenons quelque peu en arrière. Nous avons tous hérité de 22 paires d'autosomes (chromosomes 1 à 22) et de 2 chromosomes sexuels (XX pour les femmes et XY pour les hommes). Les paires d'autosomes correspondent à 2 copies d'un chromosome provenant l'une du père et l'autre de la mère. Ces 2 chromosomes ont des séquences très voisines mais pas identiques et nous pouvons les différencier à l'aide de marqueurs qui vont révéler ces différences. Nous parlons alors de marqueurs informatifs hétérozygotes puisqu'ils identifient 2 allèles (2 séquences) différents. Si nous comparons maintenant l'ADN de l'individu à celui de sa tumeur, nous pouvons identifier des régions contenant des marqueurs hétérozygotes dans l'ADN mais qui ont perdu ce caractère hétérozygote dans la tumeur ; il n'y a plus qu'une seule séquence ce qui indique qu'il y a eu une délétion de l'autre séquence.

De nombreux gènes responsables de cancers nécessitent que leurs 2 copies soient inactivées pour déclencher l'apparition du cancer. Ce phénomène est connu comme la théorie du « double hit » ou théorie de Knudson. Elle permet, d'expliquer :

- Les formes familiales : les individus à risque ont hérité d'une mutation inactivant une copie du gène et présentent donc un risque élevé d'inactivation de la seule copie active restante dans toutes leurs cellules. Ceci se traduit par une apparition précoce de cancers et une tendance à l'apparition de foyers multiples.
- Les formes sporadiques pour lesquelles une cellule doit voir ses 2 copies inactivées par des mutations successives. Cette probabilité est réduite ce qui explique l'âge plus tardif de ces formes et leur caractère unique.

Les analyses génétiques ont montré que la seconde inactivation d'un gène correspondait le plus souvent à une perte de matériel génétique (délétion plus ou moins étendue) qui pouvait être détectée par les LOH. Si cette LOH inactive la seconde copie normale du gène, cela signifie que l'autre copie était déjà inactivée par une mutation. Si nous considérons le cas où nous avons une mutation de conséquence à déterminer et une LOH, nous avons 2 situations possibles :

Perte d'hétérozygotie ou LOH

- La LOH provoque la délétion de la mutation : la mutation n'a donc probablement pas de caractère pathogène.
- La LOH provoque la délétion de l'autre copie : ceci plaide en faveur du caractère pathogène de la mutation.

Classification thérapeutique & bases de données

Parallèlement aux études familiales qui ont une approche commune avec les maladies génétiques « classiques », il existe aujourd'hui une spécificité associée à la connaissance des mutations dans le cadre de l'oncologie : le choix d'une thérapie adaptée. Pour cela, il est nécessaire de disposer de l'information relative aux mutations retrouvées dans la tumeur, puisque dans plus de 90 % des cas, il n'y a pas de mutation constitutionnelle. À partir de cette information génétique, il sera alors possible de classer chaque mutation en fonction de son intérêt thérapeutique. Il existe aujourd'hui une classification en 4 classes (Li et al. 2017) :

- **Classe 1 : Mutations ayant un intérêt majeur pour le choix thérapeutique**
 - Niveau A : il existe un médicament dont l'utilisation est préconisée dans le cancer
 - Niveau B : il existe des études importantes qui ont conduit à un consensus de la part d'experts du domaine
- **Classe 2 : Mutations avec une importance clinique potentielle**
 - Niveau C : il existe un médicament pour d'autres types de tumeurs ou des essais cliniques sont en cours
 - Niveau D : des essais précliniques sont en cours ou il y a différentes publications de cas sans consensus
- **Classe 3 : Mutations avec une importance clinique inconnue**
 - Mutations observées avec une fréquence significative dans des bases de données de la population générale, de sous populations ou d'autres bases de données de type LSDB
 - Pas de publication convaincante démontrant un lien évident entre la mutation et le cancer
- **Classe 4 : Mutations bénignes ou probablement bénignes**
 - Mutations observées avec une fréquence significative dans des bases de données de la population générale et de sous populations
 - Pas de publication de lien entre la mutation et le cancer

Il existe également différentes bases de données permettant de rechercher des thérapies dites génotype-spécifiques telles que CKB (ckb.jax.org), OncoKB (oncokb.org), CBMDB (cancer-genomeinterpreter.org), PMKB (pmkb.weill.cornell.edu), etc. Elles permettent, à partir d'un gène ou d'une mutation de retrouver des informations liées à la résistance ou la sensibilité à une thérapie donnée (Tableau 2).

Classification thérapeutique & bases de données

Tableau 2 : Exemples d'associations entre le génotype et la réponse aux traitements dans le cadre de tumeurs digestives

Gène	Génotype	Molécule	Type de tumeur	Association
<i>APC</i>	Mutations pathogènes	Inhibiteurs de Tankyrase	FAP	Sensibilité
<i>EGFR</i>	Amplification	Cetuximab	Cancers du système gastro-intestinal	Sensibilité
<i>ERBB2</i>	Amplification	Dacomitinib	Cancers du système gastro-intestinal	Sensibilité
<i>PIK3CA</i>	E542K	Capivasertib	Cancers du système gastro-intestinal	Sensibilité
<i>MSH3</i>	Mutations pathogènes	Inhibiteurs de DNA-PKc (KU60648)	Cancers du colon	Sensibilité
<i>MLH1</i>	Mutations pathogènes	Inhibiteurs de DNA-PKc (KU60648)	Cancers du colon	Sensibilité
<i>MLH1</i>	Mutations induisant une surexpression	Inhibiteurs de DNA-PKc (KU60648)	Cancers du colon	Résistance

En conclusion, la classification des mutations constitutionnelles et tumorales en cancérologie digestive est de première importance puisqu'elle permet, d'une part, d'identifier les formes familiales conduisant au dépistage des apparentés à risque et un meilleur suivi de ces derniers et, d'autre part, d'orienter les choix thérapeutiques. Le développement du plan France Médecine Génomique 2025, qui a pour ambition de doter la France de 12 plateformes de séquençage à très haut débit afin de produire l'équivalent de 200 000 génomes par an, devrait permettre de mieux comprendre les profils mutationnels associés à certains cancers et surtout à la résistance/sensibilité aux traitements. Les 2 premières plateformes devraient être fonctionnelles à la fin de l'année et ainsi replacer la France dans la compétition internationale où d'autres plans ambitieux sont déjà lancés : projets anglais de 100 000 génomes, américain d'un million de génomes et chinois de près de 10 millions !

Classification thérapeutique & bases de données

RÉFÉRENCE

Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, *et al.* Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017 Jan ; 19(1) : 4-23.

La consultation d'oncogénétique est assurée par des généticiens et des conseillers génétiques. Le dispositif national d'oncogénétique s'organise autour de 147 sites de consultation se répartissant dans 104 villes sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer), et de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits par les consultations.

Les médecins spécialistes, généralistes peuvent orienter des personnes présentant un risque héréditaire de cancer à la consultation.

► **LES OBJECTIFS DE LA CONSULTATION** sont d'évaluer chez un proposant le risque de développer un cancer et/ou d'être porteur d'une prédisposition héréditaire à un cancer.

► **LES CRITÈRES D'INDICATION**

- Présence d'au moins 3 cas de cancers chez des personnes apparentées entre elles au 1^o ou 2^o degré, dans la même branche parentale
- Présence de 2 cas de cancers chez des personnes apparentées entre elles au 1^o degré associée à l'un des caractères suivants :
 - survenue précoce d'un des cas par rapport à l'âge habituel,
 - multifocalité de l'atteinte,
 - survenue de plusieurs cancers chez la même personne,
 - cancer associé à une maladie prédisposante (polypose).
- Les cancers colorectaux avant 60 ans et ceux du spectre du syndrome de Lynch (principalement endomètre), avec instabilité des microsatellites (MSI).

► **LES MODALITÉS DE LA CONSULTATION**

La première consultation d'oncogénétique consiste à recueillir les informations médicales du patient, à reconstituer son histoire personnelle et familiale et à construire l'arbre généalogique de la famille. Des critères tumoraux doivent être recueillis, comme les caractéristiques histologiques, les résultats des tests immunohistochimiques ou biologiques des cellules tumorales. Il est indispensable que ces données soient transmises au généticien à la consultation.

Au regard de l'ensemble de ces informations, le risque potentiel de cancer du patient est évalué et un test génétique est éventuellement prescrit chez un cas dit « index » qu'il convient

d'identifier et qui correspond à la personne qui présente la plus forte probabilité d'être porteuse de l'altération génétique constitutionnelle en cause.

La deuxième consultation permet le rendu du résultat qui a été contrôlé sur un deuxième prélèvement indépendant. Il ne peut être transmis autrement qu'à la consultation.

En cas de test positif, un plan personnalisé de suivi sera expliqué à la personne, chez qui une prise en charge psychologique peut être nécessaire. Un test génétique peut être proposé aux autres membres de la famille (apparentés) afin de déterminer s'ils sont porteurs ou non de cette même altération génétique (« test ciblé »). L'analyse est alors plus simple et plus rapide à réaliser puisqu'elle cible spécifiquement la mutation mise en évidence chez le cas index.

À l'inverse, si aucune altération génétique constitutionnelle n'est identifiée, le diagnostic de prédisposition génétique ne peut totalement être exclu. Il se peut, en effet, que la mutation en cause n'ait pu être détectée par les techniques actuelles de génétique constitutionnelle ou bien qu'elle ne soit pas encore connue ou répertoriée comme prédisposant à la survenue du cancer. Dans une telle situation, si le risque potentiel de cancer (estimé lors de la première consultation d'oncogénétique) est faible, le bilan est alors rassurant. En revanche, si les antécédents personnels et familiaux sont nombreux, une surveillance adaptée pourra alors être conseillée et une nouvelle recherche engagée chez un autre membre de la famille.

► **LE SUIVI DES PERSONNES À HAUT RISQUE** (établi sur des arguments génétiques, familiaux ou moléculaires) se fait en collaboration avec l'équipe pluridisciplinaire d'oncogénétique dans le cadre d'un réseau.

De tels réseaux régionaux ont été mis en place dans le cadre du plan cancer 2014-2019. Ils ont vocation à proposer un plan personnalisé de suivi pour toute personne à risque permettant de rappeler le calendrier de suivi et les modalités des examens aux spécialistes qui ont en charge le suivi de ces patients.

En 2016, 7350 personnes ont été adressées en consultation d'oncogénétique pour une suspicion de syndrome de Lynch ; 468 cas index et 680 apparentés porteurs d'une mutation ont

été identifiés. Le délai moyen de rendu du résultat était de 26 semaines et de 5 pour un test ciblé (données INCA).

RÉFÉRENCES

Annuaire des consultations d'oncogénétique en France :
<http://www.unicancer.fr/sites/default/files/Oncogénétique%20consultations%20-%20Annuaire%20complet%20-%202018.pdf>
INCA : Le dispositif national d'oncogénétique :
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

Gènes de prédisposition aux cancers digestifs

Les gènes analysés dans le cadre des prédispositions aux cancers digestifs sont des gènes suppresseurs de tumeur ; il est donc nécessaire qu'il y ait une inactivation des deux allèles afin que la pathologie se développe. Dans les cas les plus fréquents la transmission de la prédisposition à la descendance est dominante. Une première mutation inactivant un allèle est présente dans toutes les cellules de l'organisme et est donc transmissible ; il s'agit de la mutation germinale ou constitutionnelle. La seconde mutation, appelée second évènement, apparaît uniquement dans la tumeur sur l'autre l'allèle entraînant son inactivation et n'est pas transmissible. C'est le cas de la majorité des gènes MMR impliqués dans le syndrome de Lynch, du gène *APC* dans les polyposes adénomateuses familiales (Familial Adenomatous Polyposis, FAP), des gènes codant pour les ADN polymérase dans les polyposes liées aux polymérase (Polymerase Proofreading Associated Polyposis, PPAP). Dans d'autres cas l'inactivation bi-allélique constitutionnelle est nécessaire au développement de la pathologie. La transmission de la prédisposition est récessive. C'est le cas des gènes *MUTYH* et *NTHL1* dans les polyposes familiales atténuées (*MUTYH* associated Polyposis, MAP et *NTHL1* Associated Polyposis, NAP respectivement) et du gène *MSH3* dans les polyposes.

Tous les types d'anomalies génétiques à l'origine de la production d'une protéine non fonctionnelle peuvent être identifiés dans ces pathologies. Des anomalies ponctuelles : mutation non-sens, micro-insertions ou délétions hors phase à l'origine de la production de protéines tronquées, mutations faux-sens, micro-insertions ou délétions en phase de nucléotides touchant un domaine fonctionnel et/ou modifiant la conformation de la protéine. Des réarrangements de grande taille sous forme de délétions ou de duplications d'un ou plusieurs exons. Ces mutations peuvent aboutir à la production d'une protéine non fonctionnelle responsable du développement de cancers digestifs, elles sont appelées mutations pathogènes ou causales.

Le produit de ces gènes contrôle souvent des fonctions cellulaires importantes. Il est normal que lors de leur altération des cancers variés touchent un ou plusieurs membres de la famille. Le cancer colique étant le plus fréquent dans ces familles il

Gènes de prédisposition aux cancers digestifs

constitue alors « le signe d'appel » conduisant le clinicien à indiquer une analyse génétique.

RÉFÉRENCES

- Iyer R, *et al.* DNA mismatch repair : functions and mechanisms. *Chem Rev* 2006 ; 106 : 302-23.
- So AG, Downey KM. Eukaryotic DNA replication. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1992 ; 27 : 129-55.
- Bisgaard ML, *et al.* Familial adenomatous polyposis (FAP) : frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994 ; 3 : 121-5.
- Valle L, *et al.* New insights in POLE and POD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Human Molecular Genetics* 2014 : 1-7.
- Jones S, *et al.* Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G :C→T :A mutations. *Human Molecular Genetics* 2002 ; 11(23) : 2961-7.
- Weren RDA, *et al.* A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet* 2015 ; 47(6) : 668-73.
- Adams R, *et al.* Exome sequencing identifies biallelic MSH3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis. *Am J Hum Genet* 2016 ; 99 : 337-51.
- Palles C, *et al.*; CORGI Consortium ; WGS500 Consortium. Germline mutations affecting the proofreading domain of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 136-44.

Le système MMR (« Mismatch Repair System »)

Le glissement de l'ADN polymérase sur des séquences répétées de nucléotides ou à l'occasion de la formation de structures secondaires de l'ADN peut aboutir à l'apparition d'insertions ou de délétions d'un ou plusieurs nucléotides. Ces erreurs échappant à l'activité de correction « proof reading » des ADN polymérases. Elles sont détectées et corrigées par le système de réparation des mésappariements ou système MMR (MisMatch Repair system) augmentant de ce fait de 50 à 100 fois la fidélité de la réplication. Les altérations du système MMR augmentent donc considérablement le taux de substitutions et de micro-insertions et délétions aboutissant à un décalage du cadre de lecture.

► LE SYSTÈME MMR

Les gènes MMR (*MutS*, *MutH* et *MutL*) ont été découverts chez la bactérie. Chez l'homme ils sont classés en gènes homologues des gènes *MutS* : *MSH2*, *MSH3*, *MSH4*, *MSH5*, *MSH6* et *MutL* : *MLH1*, *MLH3*, *PMS1* et *PMS2*. Les produits des gènes *MSH3* et *MSH6* sont des protéines capables de reconnaître les mésappariements et les boucles d'insertions/délétions d'un à deux nucléotides pour *MSH6* ou les boucles d'insertions/délétions allant jusqu'à 15 nucléotides pour *MSH3*. Ces protéines fonctionnent en hétérodimères avec le produit du gène *MSH2* : *MutS* α (*MSH6-MSH2*) et *MutS* β (*MSH3-MSH2*) en testant la capacité de pliure de l'ADN. La présence d'un mésappariement réduit les forces de cohésion entre les 2 brins d'ADN constituant ainsi une « empreinte » permettant sa déformation sous la pression de *MutS*, puis l'insinuation de *MSH6* ou de *MSH3* dans le mésappariement. La modification de la conformation de *MutS* libère le domaine ATPase de *MSH2*. *MutS* forme alors un anneau glissant le long de l'ADN. Le mouvement latéral de *MutS* est nécessaire à la discrimination de brin : seul le brin néo synthétisé présentant l'erreur doit être réparé. Les brins néo synthétisés composés par les fragments d'Okasaki comportent des espaces pouvant servir de points d'accès aux exonucléases. La liaison de l'ATP à *MSH2* est essentielle au recrutement de *MutL* aux complexes *MutS*. Le complexe *MutL* est un hétérodimère composé des produits des gènes *MLH1* et *PMS2* pour *MutL* α , *MLH1* et *MLH3* pour *MutL* γ ou *MLH1* et *PMS1* pour

Le système MMR (« Mismatch Repair System »)

MutL β . Seuls les 2 premiers participent au système MMR. MutL possède une activité endonucléase activée lors de sa liaison aux complexes MutS et à certaines protéines du complexe de la réplication et permet le recrutement de l'exonucléase Exo1 afin d'engager l'excision puis la réparation du mésappariement.

► MÉCANISMES ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES

Les gènes MMR de prédisposition connus présentant des altérations dans le syndrome de Lynch sont *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Récemment le gène *MSH3* a été identifié comme gène de prédisposition de certaines polyposes récessives. Des mutations pathogènes à l'origine de la production de protéines non fonctionnelles ont été identifiées sur toute la longueur de ces gènes. Lorsque le système MMR n'est plus fonctionnel de nombreuses insertions ou délétions de nucléotides générées par les ADN polymérase et situées dans des zones répétées du génome ne sont plus détectées ni réparées. Parmi les zones comportant des séquences répétées on retrouve les marqueurs microsatellites et certaines régions codantes de gènes. Des variations du nombre de répétitions apparaissent entre le tissu normal et le tissu tumoral siège d'une double inactivation des gènes MMR. Ces différences de nombres génèrent une instabilité des marqueurs microsatellites (MSI) et des mutations pathogènes sur des gènes cibles contrôlant la croissance, la survie, la différenciation et la migration cellulaires. La présence d'une instabilité des marqueurs microsatellites est donc le reflet de l'inactivation d'au moins 1 gène MMR.

RÉFÉRENCES

- Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2006 ; 7 : 335-46.
- Jascur T, Boland R. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Int J Cancer* 2006 : 2030-5.
- Adam R, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet* 2016 : 337-51.

Le système MMR (« Mismatch Repair System »)

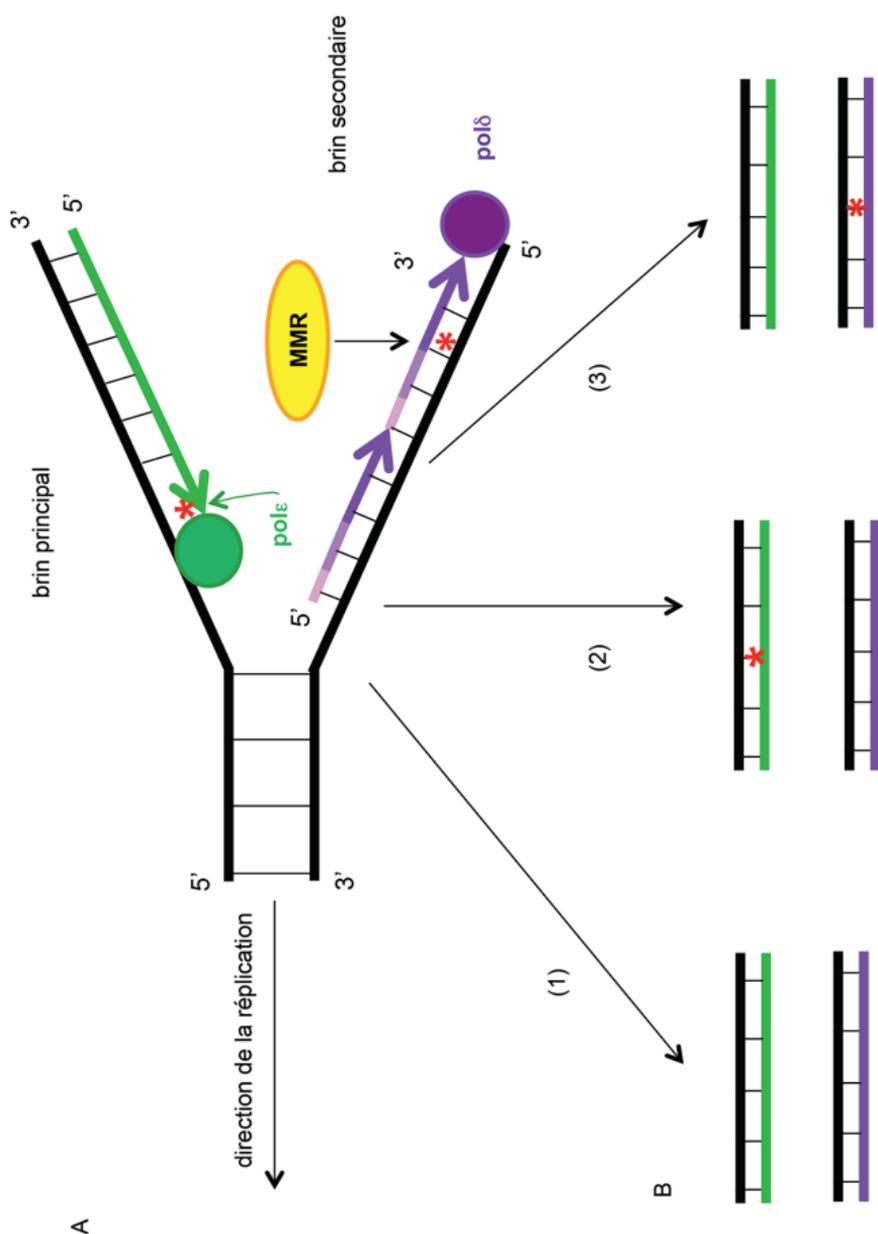


Figure 1 : La détection d'un mésappariement (étoile marron sur la figure) par MutS engendre l'arrêt de la machinerie transcriptionnelle et engage le système MMR dans le processus d'excision et de resynthèse du brin néo synthétisé.

Le système de réparation par excision des bases BER

Les métabolites actifs de l'oxygène générés par le métabolisme cellulaire normal ou par d'autres agents oxydants, les radiations ionisantes ainsi que de nombreux agents toxiques causent des altérations des bases composant le code génétique. Parmi ces altérations, les lésions oxydatives de l'ADN sont mutagènes et impliquées dans le développement des cancers et le vieillissement cellulaire. La réparation de la plupart de ces lésions est assurée par le système de réparation par excision de bases ou Base Excision Repair (BER).

► LE SYSTÈME DE RÉPARATION PAR EXCISION DES BASES (BER). MUTYH ET NTHL1

Ce système hautement conservé, est composé de nombreuses ADN glycosylases et constitue un des systèmes de réparation les plus utilisés par la cellule. Ces enzymes sont capables de reconnaître et d'exciser une base oxydée ou la base incorporée par erreur par l'ADN polymérase en regard d'une base oxydée afin d'engager le processus de resynthèse de l'ADN par les ADN pol β et/ou δ et ϵ . Le système BER peut être considéré comme le « gardien principal » permettant la réparation des lésions métaboliques de l'ADN. Ce système fonctionne en 2 étapes : (i) création d'un site abasique appelé site apurique-apyrimidique (site AP) après excision de la base oxydée par les glycosylases et (ii) réparation par excision du site AP et resynthèse de l'ADN.

► MÉCANISMES ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES

L'apparition de bases oxydées dans l'ADN est mutagène et participe à la carcinogenèse. Par exemple les Guanines (G) oxydées ou 8oxoGuanines (8oxoG ou $^{\circ}$ G) s'apparient avec les Adénines (A) ou les Cytosines (C) avec la même affinité au cours de la réplication. Si l'appariement anormal $^{\circ}$ G:A n'est pas corrigé alors une Tymidine (T) sera incorporée sur le brin d'ADN matrice au cours du cycle réplcatif suivant aboutissant à l'apparition d'une mutation ponctuelle G>T. La glycosylase MUTYH reconnaît et clive les A malencontreusement incorporées en regard des 8oxoG. De même, la glycosylase NTHL1 reconnaît et clive les dérivés oxydés des bases pyrimidiques évitant de ce fait l'incorporation de bases inappropriées au cours de la réplication. Des mutations pathogènes

Le système de réparation par excision des bases BER

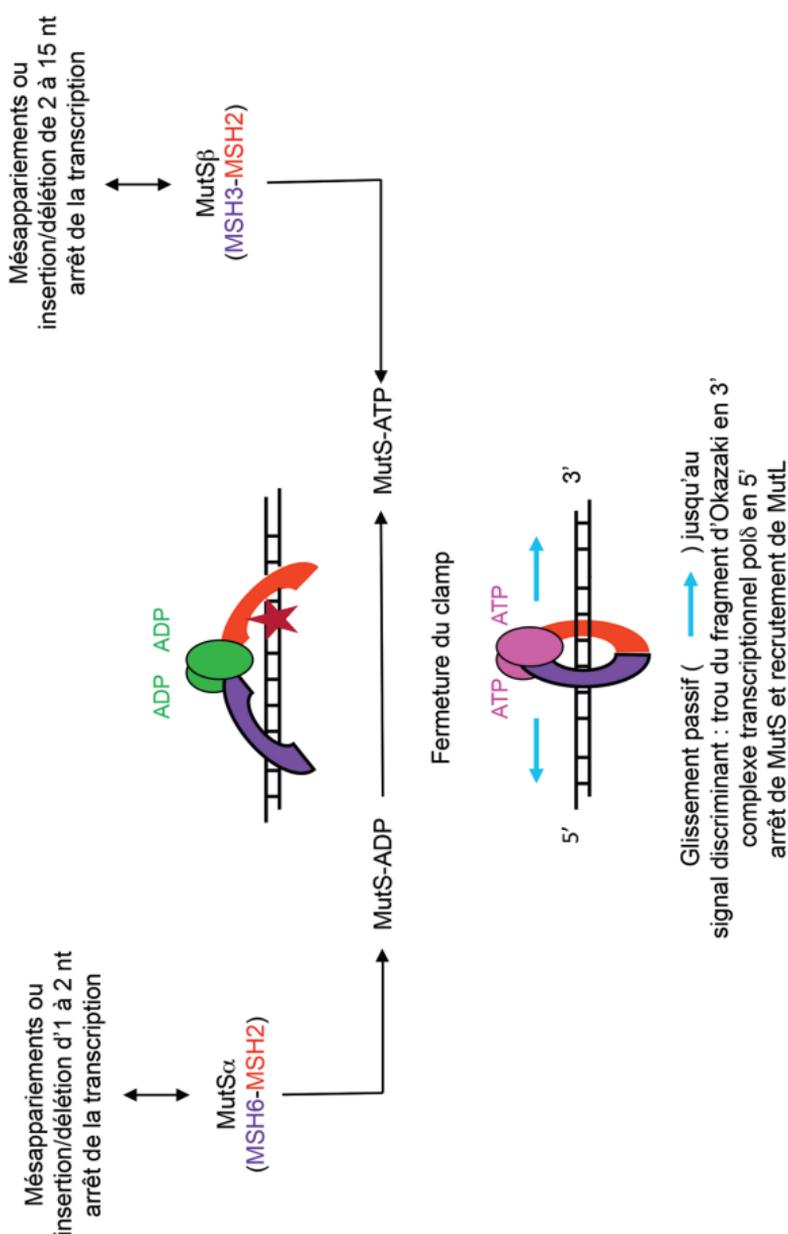


Figure 2 : Intervention de la glycosylase MUTYH dans le système BER. MUTYH permet d'exciser l'Adénine incorporée en face du 8oxoG. L'inactivation bi-allélique de MUTYH est à l'origine du phénotype mutateur G:C→T:A.

bi-alléliques à l'origine de la production de protéines MUTYH ou NTHL1 non fonctionnelles sont responsables de l'apparition de phénotypes mutateurs G:C→T:A ou C:G→T:A respectivement. Ces phénotypes sont associés à l'apparition des polyposes atténuées de transmission récessives MAP et NAP respectivement.

Le système de réparation par excision des bases BER

RÉFÉRENCES

- Aspinwall R et al. Cloning and characterization of a functional human homolog of Escherichia coli endonuclease III. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 109-14.
- Yang H, et al. Enhanced activity of adenine-DNA glycosylase (Myh) by apurinic/apyrimidic endonuclease (Ape1) in mammalian base excision repair of an A/GO mismatch. *Nucleic Acids Research* 2001 ; 29(3) : 743-52.
- Dizdaroglu M. Excision of products of oxidative DNA base damage by human NTHL1 protein. *Biochemistry* 1999 ; 38 : 243-6.
- Weren RDA, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nature Genetics* 2015 ; 47(6) : 668-73.

Gène *APC* et polyposes adénomateuses familiales

La séquence adénome-carcinome est le concept qui décrit la survenue d'évènements génétiques multiples induisant le passage progressif d'un épithélium normal à un épithélium dysplasique puis au cancer. Les mutations somatiques du gène *APC* semblent constituer une des premières étapes du développement des formes sporadiques de cancer colorectal avec l'apparition d'adénomes alors que les mutations constitutionnelles de ce gène sont à l'origine des polyposes adénomateuses autosomiques dominantes FAP.

► **LE GÈNE *APC* ET LA VOIE WINGLESS (WNT). CONTRÔLE DE LA CROISSANCE CELLULAIRE.**

Le proto-oncogène *wnt-1* est un ligand des récepteurs Frizzled/LRP6 situés à la surface des cellules. Wnt-1 stabilise la β -caténine. Transférée dans le noyau, elle s'associe à des activateurs de la transcription (T cell factor, TCF et lymphoid enhancer factor, LEF). Le complexe β -caténine /TCF/LEF active la transcription de l'oncogène *c-myc* et de la cycline D1 connus pour promouvoir la croissance cellulaire. Le produit du gène *APC* joue un rôle critique dans la voie Wnt. APC est un des composants d'un complexe dont la fonction est le contrôle de la phosphorylation de la β -caténine. Une fois phosphorylée la β -caténine est ubiquitinée et dirigée vers le protéasome où elle est détruite. La phosphorylation de la β -caténine est donc le mécanisme central du contrôle de la croissance cellulaire par la voie Wnt.

► **AUTRES FONCTIONS DU PRODUIT DU GÈNE *APC*.**

Par sa liaison à l'homologue humain de la protéine suppresseur de tumeur *Drosophila disc large* (hDLG), APC peut arrêter la progression de la cellule des phases G0 ou G1 vers la phase S. Cette fonction renforce l'effet de la phosphorylation de la β -caténine sur le contrôle de la croissance cellulaire. La β -caténine est une molécule participant à l'adhésion entre les cellules grâce à son interaction avec les molécules d'adhésion E-cadhérines. Par ses capacités à lier à la fois la β -caténine et les microtubules du cytosquelette et à favoriser leur oligomérisation, APC joue également un rôle important dans l'adhésion cellulaire et contribue à la migration ordonnée des cellules épithéliales intestinales dans les cryptes.

Gène APC et polyposes adénomateuses familiales

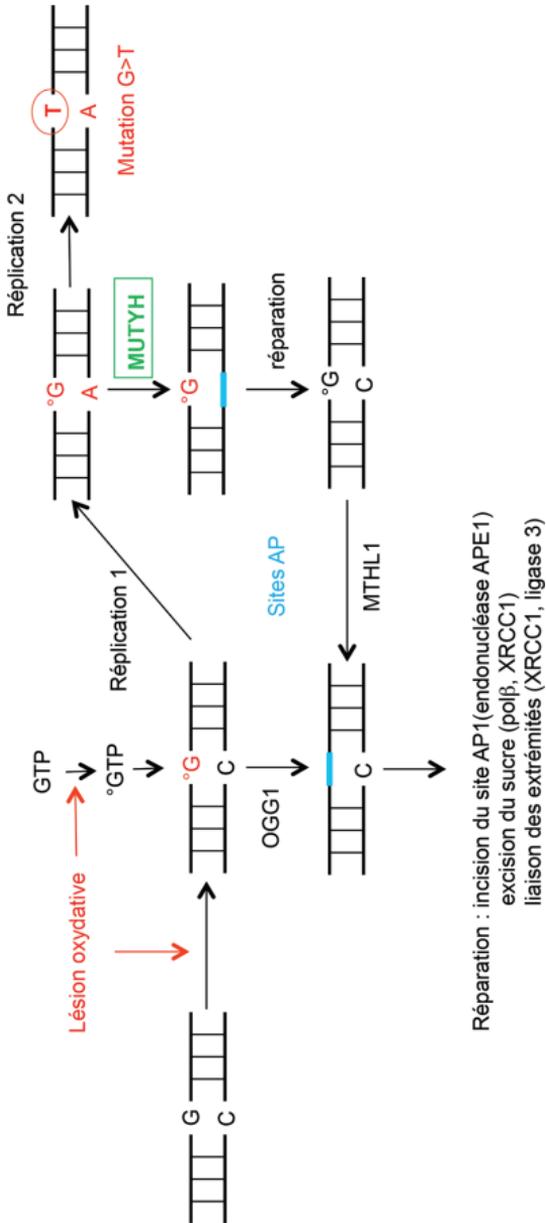


Figure 3 : Régions fonctionnelles d'APC et relations génotype/phénotype.

A, Partie supérieure : représentation de l'ADN complémentaire (cDNA) avec les 15 exons et la localisation des nucléotides les séparant.

B, Partie moyenne : représentation de la protéine avec ses principaux domaines fonctionnels. APC est une protéine fonctionnant en homodimère. Son domaine d'homodimérisation est situé dans sa partie N-terminale (N-t). La région armadillo est retrouvée dans de nombreuses protéines comme la β -caténine et est le siège d'interaction avec d'autres protéines. De nombreux domaines fonctionnels importants sont situés dans la partie C-terminale (C-t) de la protéine.

C, partie inférieure : localisation des mutations en fonction du phénotype observé.

Gène *APC* et polyposes adénomateuses familiales

De même *APC* possède un domaine de liaison à une protéine associée aux centrosomes (EB1). EB1 dirige *APC* vers les microtubules et participe au bon déroulement de la migration des chromosomes pendant la mitose.

► MÉCANISMES ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES

Certaines mutations pathogènes du gène *APC* sont responsables de la production d'une protéine non fonctionnelle. Une des conséquences majeures est l'absence de phosphorylation de la β -caténine qui s'accumule alors dans la cellule. Cette accumulation est à l'origine de l'augmentation de la transcription des gènes favorisant la croissance cellulaire. La perte des autres fonctions d'*APC* est responsable de l'altération du contact et de la migration des cellules ainsi que de l'apparition d'anomalies chromosomique. Par ailleurs, les altérations du gène *APC* sont un exemple des corrélations pouvant être établies entre le génotype et le phénotype observé : la gravité de la polypose et du cancer colique ainsi que le risque de développer des manifestations spécifiques sont souvent liés à la position de la mutation germinale.

RÉFÉRENCES

Fearo ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990 ; 61(5) : 759-67.

Fearhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10(7) : 721-33.

La réparation par les ADN polymérases et PPAP

Les mutations sont des événements rares survenant spontanément à une fréquence de 1 pour 10^9 à 10^{10} paires de bases et par division cellulaire. Une mauvaise incorporation d'une base pendant la synthèse de l'ADN est à l'origine d'une disparition de la complémentarité entre les bases au sein de la double hélice ou mésappariement. Si cette erreur n'est pas corrigée elle sera fixée lors des cycles réplcatifs ultérieurs aboutissant alors à l'apparition d'une mutation. Le taux d'erreurs lors de la réplication est d'environ 10^{-4} à 10^{-5} . Certaines ADN polymérases possèdent une activité exonucléase pouvant corriger ces erreurs réduisant le taux de mutations par nucléotide et par réplication à 10^{-7} . Cette activité de correction des erreurs est appelée « proof reading ».

► LES ADN POLYMÉRASES

Cinq ADN polymérases (pol) permettent d'assurer l'intégrité du patrimoine génétique au cours des réplifications dans les cellules eucaryotes. L'ADN polymérase Delta ($pol\delta$) est l'enzyme permettant la réplication du brin secondaire (synthèse des fragments d'Okasaki) en prenant la suite de l'action de la polymérase Alpha ($pol\alpha$). Elle est constituée de 4 sous-unités (POLD1/p125, POLD2/p50, POLD3/p66 et POD4/p12). La sous-unité catalytique POLD1, codée par le gène *POLD1*, présente les activités ADN polymérase et exonucléase alors que les autres sous-unités participent à la potentialisation des fonctions de POLD1 et aux interactions avec d'autres protéines de la réplication. L'ADN polymérase epsilon ($pol\epsilon$) est l'enzyme permettant la réplication du brin principal. Elle est constituée également de 4 sous-unités (POLE ou POLE1/p261, POLE2/p59, POLE3/p12, POLE4/p17). La sous-unité catalytique POLE, codée par le gène *POLE*, présente l'activité ADN polymérase et exonucléase. La sous-unité POLE2 stabilise le complexe, la sous-unité POLE3 interagit avec d'autres protéines de la réplication et la sous-unité POLE4 lie l'ADN. Ce sont donc les sous-unités catalytiques de ces ADN polymérases qui possèdent la fonction de correction des erreurs introduites lors de la polymérisation du nouveau brin d'ADN, activité « proof reading ».

La réparation par les ADN polymérase et PPAP

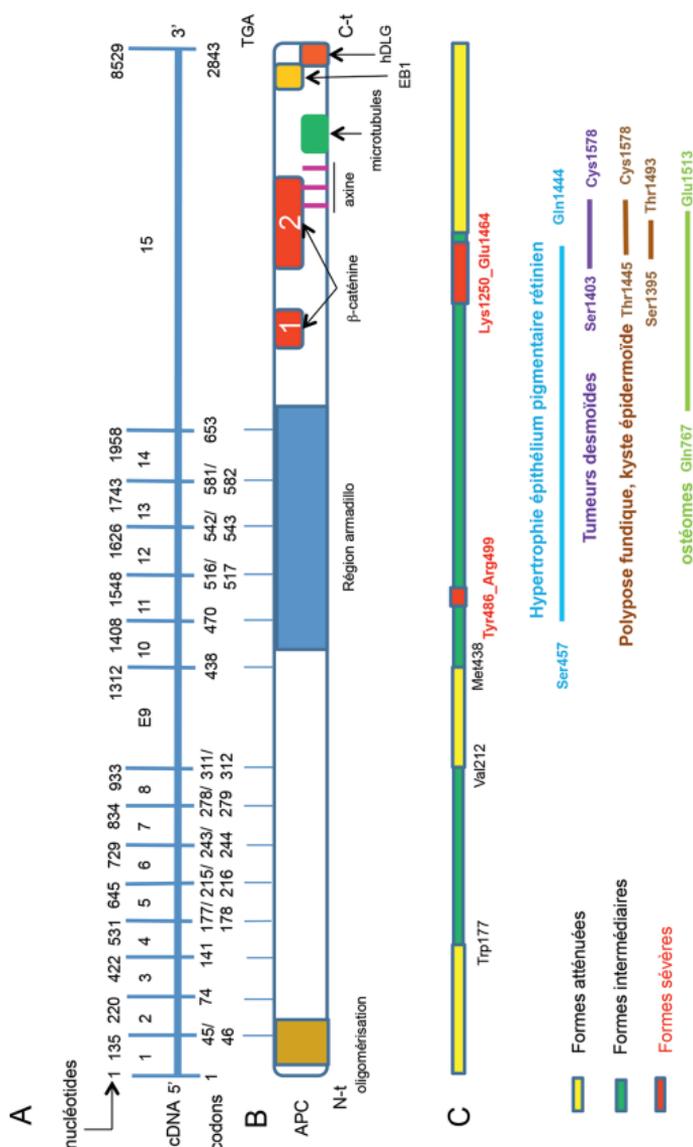


Figure 4 : Action des ADN polymérase et du système de réparation des mésappariements (système MMR).

A : erreurs générées au cours de la réplication soit par la polε (*) en vert. Cette dernière devant être réparée par l'activité exonucléase de l'enzyme, soit par la polδ (*) cette dernière ayant échappé à l'activité « proof reading » de l'enzyme. Cette erreur crée un mésappariement qui sera pris en charge par le système de réparation MMR.

B : résultats après un cycle de réplication, (1) réparation des erreurs et obtention de brins d'ADN néo-synthétisés fidèles aux brins parentaux, (2) une altération de la fonction de la polε n'a pas permis de réparer l'erreur apparue lors de la réplication, cette erreur a été fixée lors du second cycle de réplication et est à l'origine d'une mutation, (3) erreur ayant échappé à la fonction « proof reading » de la polδ mais également au système de réparation de l'ADN ; cette erreur fixée au cycle de réplication suivant est à l'origine d'une mutation.

La réparation par les ADN polymérase et PPAP

► MÉCANISME ET ANOMALIES GÉNÉTIQUES

Des mutations germinales pathogènes situées dans les gènes *POLD1* et *POLE* ont été associées à un syndrome héréditaire appelé PPAP (Polymerase Proofreading Associated Polyposis) et caractérisé par une augmentation du risque de cancer colorectal et de polypose. Ces mutations sont situées essentiellement dans la zone codant pour les domaines exonucléase. Les sous-unités *POLD1* ou *POLE* des ADN polymérase pol δ ou pol ϵ ne corrigeant plus les erreurs introduites lors de la réplification, un taux élevé de mutations apparaît sur de nombreux gènes cibles contrôlant notamment la croissance, la survie et la migration cellulaire comme les gènes *APC* et *KRAS*. Les types de mutations identifiées sur les gènes cibles sont essentiellement des substitutions G:C→A:T et A:T→C:G. Ce phénomène est appelé phénotype hypermutateur et est à l'origine du développement des tumeurs.

RÉFÉRENCES

- Iyer RR, et al. DNA mismatch repair : functions and mechanisms. *Chem Rev* 2006 ; 106 : 302-23.
- So AG, Downey KM. Eukaryotic DNA replication. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1992 ; 27 : 129-55.
- Palles C, et al. ; CORGI Consortium ; WGS500 Consortium. Germline mutations affecting the proofreading domain of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 136-44.
- Valle L, et al. New insights into *POLE* and *POLD1* germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23(13) : 3506-12.

Microsatellite et instabilité microsatellitaire

- ▶ **DÉFINITION** : Les microsatellites correspondent à une répétition continue de courtes séquences d'ADN formées de 1 à 6 nucléotides. Les microsatellites sont retrouvés partout dans le génome, dans des zones codantes ou non-codantes
- ▶ **SUSCEPTIBILITÉ AUX ERREURS DE RÉPLICATION** : Du fait de leur caractère répétitif, les microsatellites sont des zones de l'ADN peu complexe, particulièrement à risque d'erreurs de copie par les ADN polymérasés (par « glissement »).
- ▶ **MICROSATELLITES ET DÉFICIENCE DU SYSTÈME MMR** : en cas de déficience du système MMR (*Mismatch Repair* : système de réparation des mésappariements de l'ADN), ces erreurs de réplication par glissement des microsatellites ne sont pas corrigées, amenant à une instabilité de la taille des microsatellites. Les gènes MMR impliqués sont *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* ; ils peuvent être mutés de manière constitutionnelle (syndrome de Lynch, CMMRD) mais *MLH1* peut également ne plus être exprimé par hyperméthylation de son promoteur (cancers sporadiques MSI).
- ▶ **INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE ET MUTATIONS PAR DÉCALAGE DU CADRE DE LECTURE** : En cas d'instabilité d'un microsatellite situé dans une zone codante de l'ADN, la modification de la taille de ce microsatellite (en cas de délétion d'une ou deux bases) est responsable d'un décalage du cadre de lecture et, ainsi, de l'apparition de protéines mutées ou tronquées. L'instabilité microsatellitaire, qui n'est pas un phénomène transformant *per se*, est néanmoins un mécanisme d'oncogénèse, pouvant induire des altérations génétiques au niveau d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs.

Détection d'une instabilité des microsatellites

PCR : La taille des microsatellites peut être mesurée par une technique de PCR (Polymerase Chain Reaction). Deux panels de microsatellites à tester ont été évalués, et recommandés, pour la recherche d'une instabilité microsatellitaire : un panel recommandé en 1997 lors de la conférence de Bethesda, et un second panel, plus performant, dit Pentaplex.

Panel de Bethesda : Il est constitué de 2 microsatellites mononucléotidiques (BAT-25 et BAT-26) et de 3 marqueurs dinucléotidiques (D5S346, D2S123, D17S250) ; la présence d'un phénotype MSI est définie par l'instabilité en taille d'au moins 2 marqueurs au niveau tumoral. En raison de l'existence de polymorphismes génétiques, l'ADN tumoral doit systématiquement être comparé à l'ADN extrait des cellules non tumorales du même patient pour pouvoir conclure à la présence d'un phénotype tumoral MSI.

Panel Pentaplex : Il est constitué de 5 microsatellites mononucléotidiques (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25 et BAT-26). L'utilisation de marqueurs exclusivement mononucléotidiques rend ce panel plus sensible que celui de Bethesda qui contient également des microsatellites dinucléotidiques. Par ailleurs les 5 microsatellites du panel Pentaplex sont hautement conservés dans la population mondiale (i.e. marqueurs quasimonomorphiques), ce qui permet de conclure à la présence d'un phénotype MSI sans avoir à comparer l'ADN tumoral à l'ADN du tissu sain du patient [Figure 1]).

RÉFÉRENCES

Umar A, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 261-8.

doi :10.1093/jnci/djh034.

Buhard O, et al. Multipopulation Analysis of Polymorphisms in Five Mononucleotide Repeats Used to Determine the Microsatellite Instability Status of Human Tumors. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 241-51. doi:10.1200/JCO.2005.02.7227.

Détection d'une instabilité des microsatellites

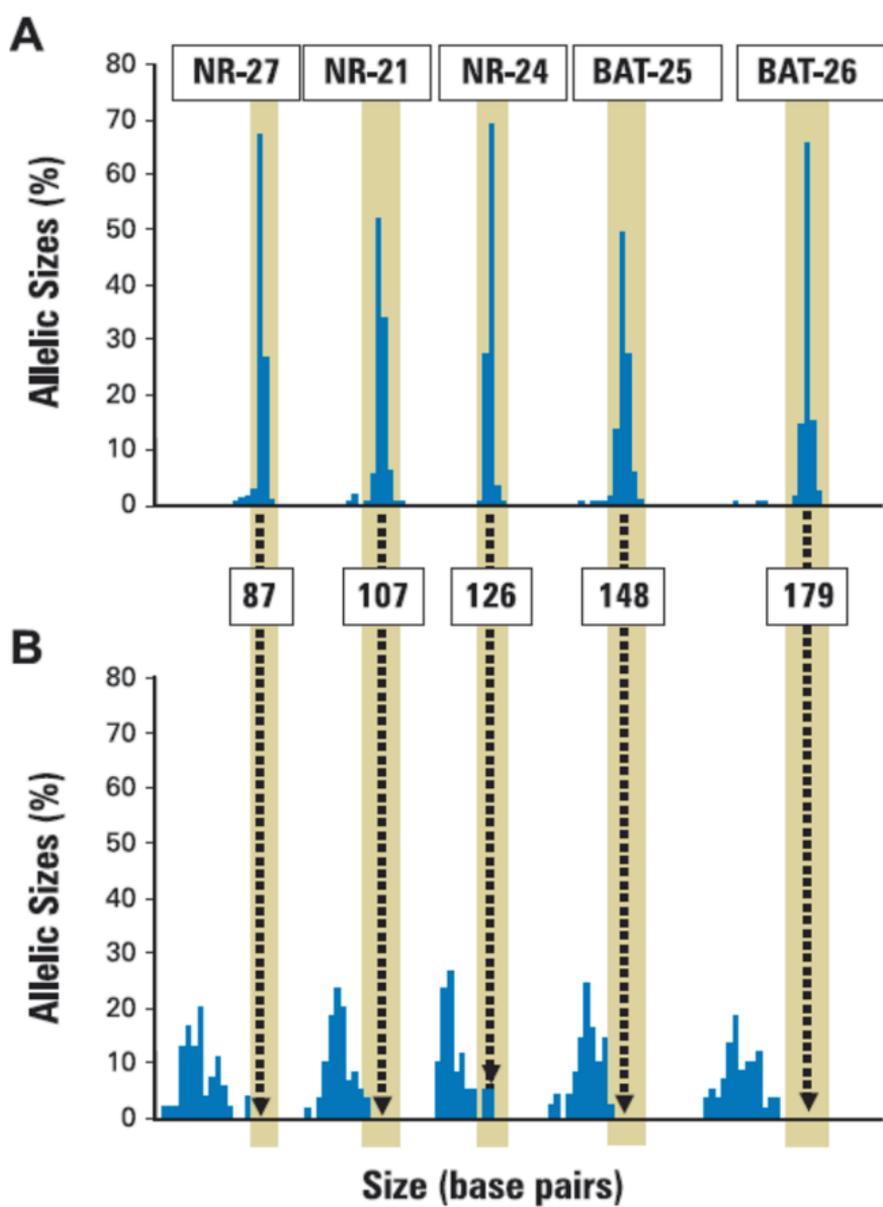


Figure 1 : Instabilité microsatellitaire et quasimonorphie des marqueurs Pentaplex dans la population mondiale (d'après Buhard et al., JCO 2006).

Phénotype MSI par déficience héréditaire ou sporadique du système MMR

Un cancer MSI avec perte d'expression de la protéine MLH1 (en immunohistochimie) peut être héréditaire ou sporadique. Deux analyses moléculaires complémentaires permettent d'orienter le clinicien et l'oncogénéticien :

– l'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* : la mise en évidence d'une hyperméthylation du promoteur de MLH1 indique une origine sporadique des cancers MSI (colorectaux ou non) ; ce promoteur exhibe en effet des îlots CpG qui peuvent être la cible d'une hyperméthylation dans le contexte épigénétique plus large du phénotype hyperméthylateur (CIMP : CpG Island Methylator Phenotype).

– la mutation V600E de *BRAF* : dans le cadre du cancer colorectal, la mise en évidence d'une mutation V600E de BRAF oriente vers une origine sporadique du cancer MSI ; *BRAF*V600E est en effet relié au phénotype hyperméthylateur responsable de la perte d'expression de MLH1 et donc de l'instabilité microsatellitaire [1].

Par ailleurs, l'immunohistochimie oriente également vers une cause héréditaire ou non en mettant en évidence une perte d'expression des protéines MSH2, MSH6, PMS2, ou MLH1.

RÉFÉRENCE

Stoffel EM, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 209-17. doi:10.1200/JCO.2014.58.1322.

Séquençage haut débit (NGS) – Panel de gènes

► DÉFINITION

Le séquençage haut débit (NGS, Next Generation Sequencing) correspond à l'analyse simultanée d'un grand nombre de molécules d'ADN : le NGS permet de séquencer en parallèle l'ADN de plusieurs individus au niveau d'un gène, un panel de gènes, un exome entier, voire un génome entier. Plusieurs technologies de NGS se sont développées depuis le début de son utilisation au cours des années 2000. Il existe aussi des analyses de l'ARN par NGS.

► UTILISATION DU NGS EN ONCOGÉNÉTIQUE DIGESTIVE

Le diagnostic moléculaire de prédisposition génétique aux cancers du tube digestif consiste actuellement en l'analyse d'un panel de gènes par NGS.

Le panel de gènes recommandé en 2018 par le Groupe Génétique et Cancer dans cette prédisposition est composé des gènes suivants :

- *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM** pour le syndrome de Lynch ;
- *APC* pour la polypose adénomateuse familiale ;
- *MUTYH* pour la polypose adénomateuse associée à *MUTYH* ;
- *STK11* et *PTEN* pour les polyposes hamartomateuses du syndrome de Peutz-Jeghers et de la maladie de Cowden, respectivement ;
- *BMPR1A* et *SMAD4* pour la polypose juvénile ;
- *POLE* et *POLD1* pour les polyposes associées à des défauts de polymérase ;
- *CDH1* pour le cancer gastrique diffus.

L'analyse comprend la recherche de variants génétiques ponctuels et de réarrangements génomiques de grande taille, en général uniquement sur les exons codants et jonctions exons/introns des gènes.

* Le gène *EPCAM*, anciennement nommé *TACSTD1*, est localisé en amont du gène *MSH2*. Seule la délétion du gène *EPCAM* est recherchée car elle est responsable d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MSH2*, entraînant ainsi son inactivation¹.

Séquençage haut débit (NGS) – Panel de gènes

► OBJECTIF

L'objectif de l'analyse du panel de gènes est d'identifier le variant pathogène responsable de l'histoire personnelle et/ou familiale d'un patient atteint de cancer digestif et/ou d'une polypose digestive.

La caractérisation de ce variant pathogène permet d'orienter le patient vers une prise en charge adaptée à son sur-risque de cancer selon le gène impliqué, et de réaliser des tests génétiques ciblés sur ce variant pathogène dans la famille afin d'identifier les apparentés porteurs nécessitant également une prise en charge spécifique (cf. Fiche Conseil génétique).

En l'absence de variant pathogène identifié, les recommandations de prise en charge du patient et des membres de sa famille sont basées sur une évaluation du risque de cancer selon les antécédents personnels et familiaux.

► PRÉ-REQUIS

La prescription de l'analyse génétique est réalisée dans le cadre d'une consultation médicale dédiée, dite de « conseil génétique », dont les conditions sont réglementées (cf. Fiche Conseil génétique).

Le patient est informé de la prise en charge spécifique et de l'obligation d'informer les membres de sa famille en cas de variant pathogène identifié.

Le patient donne son consentement écrit pour l'examen génétique.

Les critères d'indication sont individuels, tels qu'un âge de survenue précoce de cancer, et/ou une agrégation familiale de cancers (cf. Fiche Indications).

► CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE

L'analyse du panel de gènes est effectuée à partir d'un prélèvement sanguin sur tube EDTA, dans un laboratoire autorisé à réaliser des examens génétiques par l'Agence Régionale de l'Hospitalisation, avec validation biologique par des praticiens agréés par l'Agence de la Biomédecine.

Les documents joints au prélèvement sont la feuille de prescription, les renseignements cliniques, un arbre généalogique résumant les antécédents personnels et familiaux avec ou sans arbre, le consentement signé par le patient et le prescripteur

Séquençage haut débit (NGS) – Panel de gènes

ou une attestation de recueil, et un bon de commande en cas d'analyse réalisée dans un autre établissement.

► MODALITÉS DE L'ANALYSE MOLÉCULAIRE

Après extraction de l'ADN, les différentes étapes d'analyse du panel de gènes par NGS sont les suivantes :

- fragmentation de l'ADN, par action d'enzyme(s) ou d'ultrasons ;
- enrichissement en régions génomiques d'intérêt, généralement en réalisant leur capture par hybridation avec des sondes spécifiques de ces régions ;
- préparation des banques, c'est-à-dire ajout d'adaptateurs aux fragments d'ADN, permettant d'amplifier la quantité de fragments et d'effectuer la réaction de séquençage ultérieure ;
- séquençage des fragments d'ADN ;
- analyse bioinformatique, consistant en l'alignement des séquences obtenues sur la séquence génomique de référence, la détermination de variants génétiques, l'annotation de ces variants (nom du variant, type de variant, description du variant dans des bases de données de patients ou de témoins, résultats d'outils de prédiction sur son effet, ...) ;
- interprétation des variants génétiques identifiés, afin de déterminer s'il s'agit de variants pathogènes, bénins, ou de signification inconnue.

En cas d'identification de variant pathogène chez un patient, la présence de ce variant est confirmée sur un second prélèvement indépendant, sanguin ou buccal.

► COMMUNICATION DES RÉSULTATS

Le compte-rendu de résultats est transmis au prescripteur, qui informe le patient dans le cadre d'une consultation, rappelle les recommandations de prise en charge selon la présence ou l'absence de variant pathogène identifié. Les variants de signification inconnue n'ont pas d'impact sur la prise en charge proposée au patient.

Séquençage haut débit (NGS) – Panel de gènes

RÉFÉRENCES

Ligtenberg MJ et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 112-7.

Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.

Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal) – Agence de la Biomédecine et Haute Autorité de Santé – 2012.

Conseil génétique - Examen génétique prédictif

► DÉFINITION

Le conseil génétique en oncogénétique s'adresse aux individus, généralement indemnes de cancer, issus d'une famille avec prédisposition génétique majeure en rapport avec une mutation identifiée au préalable chez le cas « index ».

► OBJECTIF

Il vise à identifier les apparentés porteurs de la mutation qui présentent une augmentation du risque de cancers du « spectre » de l'affection et qui doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique et standardisée.

► PRÉ-REQUIS

Il n'est envisageable que lorsque l'altération identifiée chez le cas index :

i) est indiscutablement délétère, ce qui suppose d'avoir exclu les « variants de signification indéterminée » (en particulier pour les variations de type faux sens, qui relèvent d'une expertise parfois complexe), et qu'elle

ii) est considérée comme causale, c'est-à-dire que sa « part attribuable » dans l'histoire familiale est majeure

► RISQUE POUR LES APPARENTÉS

Le risque dépendant du mode de transmission génétique de l'affection en cause :

- Pour les *affections à transmission autosomique dominante* (syndrome de Lynch ; polypose adénomateuse liée à *APC* ou à *POLE/D1* ; polyposes hamartomateuses ; formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus liées à *CDH1*) : risque de 50 % pour les enfants et pour les membres de la fratrie (hors contexte de néo-mutations et de mosaïques).
- Pour les *affections à transmission autosomique récessive* (polypose adénomateuse récessive liée à une mutation bi-allélique des gènes *MUTYH*) : risque de 25 % pour les membres de la fratrie (mutations bi-alléliques), les parents et les enfants et 50 % des membres de la fratrie étant porteurs d'une altération mono-allélique).

► CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE DU CONSEIL GÉNÉTIQUE

définies et encadrées par les lois de bioéthique de 1994, révisées en 2004 puis en 2011 (Légifrance) :

Conseil génétique - Examen génétique prédictif

- Consultation médicale initiale individuelle et dédiée, au sein d'une « équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques, dotée d'un protocole type de prise en charge et déclarée auprès du ministère de la santé ».
- Transmission d'informations relatives aux caractéristiques de la prédisposition génétique familiale, aux risques tumoraux associés, aux recommandations pour le suivi et la prise en charge des individus concernés, au risque de transmission et au devoir d'information de la parentèle en cas de mutation identifiée ; à la possibilité de diagnostic anté-natal (pré-natal ou pré-implantatoire), le cas échéant.
- Délai de réflexion et mise en place d'une assistance psychologique systématiquement proposés.
- Obtention d'un consentement écrit et signé.
- Restitution des résultats de l'analyse génétique par le médecin prescripteur à l'occasion d'une nouvelle consultation individuelle.

► MODALITÉS DE L'ANALYSE MOLÉCULAIRE

Test ciblé sur la mutation identifiée dans la famille
ADN constitutionnel provenant de 2 prélèvements indépendants (sanguin et/ou salivaire)
Résultat généralement obtenu en quelques semaines

► CAS PARTICULIER DES MINEURS

Test proposé uniquement à l'âge où le résultat a un impact immédiat sur la prise en charge (par ex : 10 à 12 ans pour la polypose adénomateuse liée à *APC*)
Après obtention du consentement des 2 parents

► PRISE EN CHARGE D'« AVAL » des personnes porteuses de la mutation familiale

Proposition d'inclusion et d'enregistrement au sein d'un réseau clinique de prise en charge spécialisé
Discussion du dossier à l'occasion d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dédiée avec établissement d'un plan personnalisé de suivi (PPS)
Enregistrement des données du suivi
Relances systématiques afin d'optimiser la qualité du suivi

Diagnostic prénatal - Diagnostic préimplantatoire

► DÉFINITION

Le Diagnostic Prénatal (DPN) a pour objectif de rechercher si un fœtus est atteint d'une maladie dont l'expression peut être fœtale ou post-natale.

Lorsqu'il s'agit d'une maladie grave et incurable, le résultat défavorable d'un DPN conduit le plus souvent à une interruption médicale de grossesse (IMG).

Le Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI) consiste en des tests génétiques réalisés *in vitro* à partir d'une seule cellule prélevée sur des embryons obtenus par fécondation *in vitro* (FIV). Un embryon non porteur de l'anomalie recherchée est ensuite transféré dans l'utérus de la femme.

DPN et DPI sont réalisés pour des couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Soit le couple a eu un premier enfant atteint d'une maladie génétique (maladie récessive) soit l'un de ses membres est atteint d'une maladie génétique (maladie dominante).

► PRÉ-REQUIS, DÉLAIS ET MISE EN ŒUVRE

Ces deux techniques ne sont envisageables que lorsque la ou les altération(s) délétère(s) responsables de la maladie sont identifiée(s) chez le ou les membres(s) du couple.

Le DPN nécessite un prélèvement invasif (biopsie de trophoblaste ou ponction de liquide amniotique principalement, selon le terme) qui est associé à un risque faible mais réel de fausse couche (<1 %). Il peut être réalisé à n'importe quel terme de la grossesse. Seuls certains laboratoires et biologistes sont agréés pour pouvoir réaliser ce type d'analyse. Ils doivent disposer des prélèvements sanguins des deux parents afin de s'assurer de l'absence de contamination maternelle du prélèvement fœtal. Le résultat est le plus souvent rendu en une semaine et communiqué au couple par le généticien prescripteur.

La mise en œuvre du DPI est plus longue et plus complexe. Elle implique la réalisation d'un bilan pré-FIV pour les deux membres du couple, une stimulation hormonale pour la femme pour un recueil des ovocytes. Une mise au point technique, propre à chaque couple, ciblée sur l'altération délétère

Diagnostic prénatal - Diagnostic préimplantatoire

recherchée mais également, de façon indirecte, par l'étude de marqueurs génétiques polymorphes. Cela nécessite le plus souvent d'avoir accès à des prélèvements d'autres membres de la famille. Dans le cas des néomutations la mise au point technique est plus complexe encore. Dans certaines situations (grands réarrangements, anomalies en mosaïque chez le cas index...) elle est parfois impossible. Peu de centres en France sont agréés pour la pratique du DPI. Le délai entre le premier contact et la première tentative est de 12 à 24 mois selon les centres. L'analyse est faite sur les embryons obtenus par FIV à J3 à partir d'une cellule unique. Les résultats sont disponibles en 24 h et un embryon non porteur est alors implanté dans l'utérus de la femme.

► CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE

Elles sont définies et encadrées par les lois de bioéthique de 1994, révisées en 2004 puis en 2011. Il n'existe pas de liste *a priori* de maladies pour lesquelles un DPN ou un DPI sont recevables. L'absence de liste contribue à éviter les dérives eugénistes et permet de prendre en compte la singularité de chaque situation.

Chaque couple demandeur d'un accès à ce type de technique doit être adressé en consultation de conseil génétique où seront discutés le risque de transmission, les caractéristiques de la prédisposition génétique, les risques tumoraux associés le cas échéant, les recommandations pour le suivi et la prise en charge des individus porteurs.

La demande de DPN et/ou de DPI est portée par le médecin généticien devant un CPDPN (Comité Pluri-Disciplinaire de Diagnostic Prénatal) qui discute et valide ou non la demande du couple. Si l'indication est retenue, elle l'est à la fois pour les deux techniques.

S'il s'agit d'une demande de DPI, le généticien met en contact le couple avec l'un des centres de DPI et envoie les prélèvements nécessaires pour la mise au point technique.

S'il s'agit d'une demande de DPN et que la femme est enceinte, le prélèvement est organisé en obstétrique. L'IMG est autorisée par au moins deux médecins du CPDPN, qui attestent d'une forte probabilité d'atteinte du fœtus, de la gravité et du caractère incurable au moment du diagnostic de

Diagnostic prénatal - Diagnostic préimplantatoire

l'affection chez l'enfant à naître. C'est la femme qui prend *in fine* la décision d'IMG.

► **DPN ET DPI DANS LES PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DIGESTIFS**

En 2006, un rapport a été rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'Institut National du Cancer à propos du DPN et du DPI dans les formes héréditaires de cancers.

Les prédispositions ont été classées en 4 groupes pour lesquels nous donnons des exemples de prédispositions digestives :

- Groupe 1 : risque tumoral très élevé, âge précoce (enfance, adulte jeune), localisations tumorales multiples, possibilités de diagnostic précoce et capacités thérapeutiques limitées,

Exemple : Syndrome CMMRD (cf fiche CMMRD), récessif : recours justifié aux techniques de DPN et DPI

- Groupe 2 : risque tumoral très élevé, âge précoce (enfance, adulte jeune), localisations tumorales restreintes, capacités de dépistage précoce ou de prévention mais séquelles invalidantes,

Exemples : *Polypose adénomateuse* liée à *APC*, prédisposition aux cancers de l'estomac de type diffus (gène *CDH1*) ou *Syndrome de Peutz-Jeghers* (gène *STK11*) : recours possible aux techniques de DPN et DPI

- Groupe 3 : risque tumoral élevé, âge parfois tardif (après 40 ans), localisations tumorales généralement restreintes, bonne capacité de dépistage précoce, possibilités de chirurgie prophylactique plus ou moins mutilantes,

Exemple : Syndrome de Lynch, polypose liée à *MUTYH* : pas d'indication *a priori* aux techniques de DPN et DPI.

- Groupe 4 : maladies associées. Le risque tumoral n'est pas au-devant du tableau. La gravité de la maladie et les risques tumoraux sont à envisager ensemble.

Exemple : Maladie de Cowden (gène *PTEN*), polypose juvénile due aux mutations du gène *SMAD4*

Néanmoins, cette classification ne peut prendre en compte les spécificités de chaque prédisposition ni la singularité de chaque situation familiale qui restent à discuter au cas par cas dans le cadre d'une consultation de génétique spécialisée.

Diagnostic prénatal - Diagnostic préimplantatoire

RÉFÉRENCE

Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers, Rapport rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'Institut National du Cancer - Octobre 2016

Classification moléculaire des cancers colorectaux

La classification basée sur les données du transcriptome est largement acceptée en tant que source pertinente de stratification de la maladie tumorale quelle que soit l'origine de la tumeur, mais il a fallu du temps pour voir émerger une étude de classification de l'expression pour le cancer colorectal (CCR).

De 2012 à 2013, plusieurs études ont été publiées conduisant à des classifications différentes, avec cependant de fortes similitudes. Pour résoudre ces incohérences entre les classifications et faciliter leur utilisation clinique, une stratification consensuelle du CCR basée sur des profils de transcription a été proposée. Un travail international collaboratif en bioinformatique a abouti à un système de classification moléculaire consensuel permettant de classer la plupart des tumeurs dans l'un des quatre sous-types robustes.

Les sous-types moléculaires consensuels (CMS) du CCR sont issus de la collaboration de six équipes de chercheurs. Un total de 4 151 patients de 18 ensembles de données de CCR a été analysé. Quatre sous-types de consensus (CMS) ayant des caractéristiques spécifiques pour le CCR ont été identifiés et constituent désormais la norme de référence pour la classification des CCR dans le domaine.

Les sous-types sont désignés par CMS1, CMS2, CMS3 et CMS4 (Guinney *et al.* 2015).

Les paragraphes suivants décrivent les principales caractérisations anatomo-cliniques de ces sous types :

Le sous-type CMS1 (10-15 % des CCR) concerne principalement les femmes âgées atteintes d'un cancer du côlon droit et présentant une tumeur peu différenciée. Ces tumeurs ont une charge mutationnelle élevée et présentent un phénotype d'instabilité microsatellitaire en raison d'une réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) défectueuse. Ce déficit du système MMR est dû pour une grande partie à un phénotype d'hyperméthylation des îlots CpG. Les cellules tumorales présentent fréquemment des mutations activatrices de l'oncogène BRAF. Ces tumeurs ont une forte contexture immunitaire et inflammatoire, caractérisée par une surexpression de gènes spécifiques aux lymphocytes cytotoxiques, (Becht *et al.* 2016). Ce sous-groupe est caractérisé par une meilleure survie pour les stades peu avancés de la maladie mais par un faible taux de survie après rechute (Guinney *et al.* 2015).

Classification moléculaire des cancers colorectaux

Le sous-type CMS2 (30-40 % des CCR) concerne principalement des patients atteints d'un cancer du côlon gauche. Les caractéristiques biologiques consistent en un type épithélial avec une instabilité chromosomique (CIN) reflétée par des taux élevés d'altération du nombre de copies des différents chromosomes, un statut stable des microsatellites (MSS), des mutations fréquentes du gène *TP53* et l'activation de la voie WNT/MYC. Les patients avec CMS2 ont un meilleur taux de survie après une rechute par rapport aux autres sous-types. Les tumeurs des sous-types canoniques présentent une faible expression des signatures lymphocytaire et myéloïde (Becht *et al.* 2016). Un événement précoce clé dans cette voie est l'hyperactivation de la voie de signalisation WNT, généralement due à des mutations du gène APC.

Le sous type CMS3 (10 à 15 % des CCR) est caractérisé par une dysrégulation métabolique dans diverses voies. L'oncogène *KRAS* est fréquemment muté. Les tumeurs présentent une faible expression des signatures lymphocytaire et myéloïde (Becht *et al.* 2016).

Le sous type CMS4 (20 à 25 % des CCR) concerne de jeunes patients atteints d'un cancer de stade III ou IV présentant une hyperactivation de gènes impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse. Ces tumeurs montrent une activation de la voie TGFbeta/VEGF et une surexpression de NOTCH3. Les patients du sous-type CMS4 ont un pronostic plus sombre que les patients des autres groupes (Guinney *et al.* 2015). Ce sous-groupe exprime des marqueurs de lymphocytes et de cellules d'origine monocyttaire et affiche également une signature angiogénique, inflammatoire et immunosuppressive. Ce sous-type est caractérisé par une densité élevée de fibroblastes qui produisent probablement les chimiokines et les cytokines qui favorisent l'inflammation associée à la tumeur et favorisent l'angiogénèse.

Classification moléculaire des cancers colorectaux

RÉFÉRENCES

- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, *et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-6.
- Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, *et al.* Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 4057-66.
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 Jun 25 ; 372(26) : 2509-20.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357 : 409-13.
- Le DT, Hubbard-Lucey VM, Morse MA, *et al.* A Blueprint to Advance Colorectal Cancer Immunotherapies. *Cancer Immunol Res* 2017 Nov ; 5(11) : 942-9.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle

C'est une AMM centralisée accordée sous conditions :

(i) dans une situation « of unmet medical need », c'est-à-dire d'absence de thérapeutique disponible dans les conditions pathologiques et l'indication thérapeutique visées ;

(ii) que les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice-risque favorable mais que des données complémentaires sont nécessaires à acquérir pour le confirmer (nécessité d'études complémentaires). Elle est accordée si le rapport bénéfices/risques est positif et en l'absence de médicaments équivalents. Les critères d'octroi sont assez stricts. La demande de renouvellement doit être accompagnée d'un rapport prouvant le respect des obligations du laboratoire.

On parle improprement d'AMM conditionnelle lorsque l'on associe un test moléculaire à la possibilité de prescrire une molécule ; la condition est alors exprimée dans l'autorisation de mise sur le marché. À titre d'exemple « Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie. La preuve du statut mutationnel RAS de type sauvage (KRAS et NRAS) est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyse validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS (exons 2, 3 et 4) ».

RÉFÉRENCES

Le DT, *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 Jun 25 ; 372(26) : 2509-20.

Le DT, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 Jul 28 ; 357(6349) : 409-13.

Immunothérapie des cancers digestifs

L'étude intégrée des cellules tumorales et des cellules du microenvironnement tumoral a permis de comprendre qu'il existait un constant dialogue entre ces deux types cellulaires. Ces études ont permis de définir plusieurs types tumoraux, des tumeurs dites chaudes sur le plan immunitaire, infiltrées par différents types de cellules immunitaires, et des tumeurs dites froides dans lesquelles il existe peu ou pas d'infiltration de la tumeur par des cellules immunitaires. Pour celles qui sont infiltrées par des cellules immunitaires, des systèmes d'échappement au contrôle des cellules tumorales par le système immunitaire se mettent en place permettant la croissance tumorale. Ce sont ces mécanismes de contrôle qui sont visés par les immunothérapies développées dans les pathologies tumorales digestives. Les médicaments en cours de mise sur le marché sont des inhibiteurs de PD1 et PDL1 (protéines qui interagissent pour contrôler négativement les lymphocytes cytotoxiques).

Dans les cancers colorectaux les tumeurs les plus infiltrées sont les tumeurs MSI qui présentent une charge mutationnelle élevée. Cette charge mutationnelle élevée est induite par un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN, entraînant une charge antigénique importante qui induit la réponse immunitaire et le contrôle de la tumeur pendant un certain temps. L'échappement au système immunitaire est responsable de la progression tumorale. Dans ce contexte les premiers résultats pour des cancers coliques métastatiques ayant un phénotype MSI ont montré des résultats très encourageants avec des réponses majeures et un contrôle prolongé de la maladie par des anticorps anti-PD1 (Le DT et al. 2015, 2017) et par des anticorps anti PDL1. Les progrès de la taxonomie du cancer colorectal (voir fiche classification moléculaire des cancers) ont permis de mieux comprendre les voies qui constituent des cibles immunothérapeutiques potentielles. D'autres tumeurs que les tumeurs MSI sont associées à une infiltration de lymphocytes T résultant de l'expression de gènes de protéines antigéniques de classe II, de chimiokines promotrices des lymphocytes T et de récepteurs aux points inhibiteurs de contrôle, tels que PD1, CTLA4 et LAG3 mais elles sont parallèlement associées à des facteurs négatifs comme l'expression de facteurs angiogéniques ou du TGFbeta. En identifiant les

Immunothérapie des cancers digestifs

facteurs immunologiques positifs et négatifs au sein de ces sous-types et en développant des stratégies pour les augmenter ou les inhiber, le traitement du CCR par immunothérapie peut devenir rapidement une réalité.

RÉFÉRENCES

Le DT, *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 Jun 25 ; 372(26) : 2509-20.

Le DT, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 Jul 28 ; 357(6349) : 409-413.

La toxicité médicamenteuse est un problème de santé publique. Elle est responsable de 3,2 % des hospitalisations en France et de 100 000 décès aux USA chaque année.

Le dictionnaire Larousse définit la pharmacogénétique comme : « Branche de la pharmacologie qui étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse de l'organisme aux médicaments (elle a pour objectif de favoriser l'optimisation des traitements médicamenteux) ». Plus concrètement, il s'agit de l'influence des variations de séquence de l'ADN (SNPs) sur la réponse aux médicaments.

Depuis une dizaine d'années, l'étude des polymorphismes humains et de la toxicité de certains médicaments a permis de montrer plusieurs associations. En oncologie digestive, l'exemple le plus connu est celui des polymorphismes du gène *DYPD* en association avec la toxicité possible des médicaments dérivés du 5FU, dont certaines combinaisons exceptionnelles sont létales. Généralement, ces polymorphismes intéressent des gènes impliqués dans le métabolisme de ces médicaments. Des études pharmacocinétiques ont également étudié le métabolisme de ces médicaments par dosages successifs après leur administration, définissant des personnes ayant un métabolisme lent ou rapide par rapport au métabolisme moyen.

L'analyse génétique produit un génotype ; c'est une analyse simple, définitive, et la technique de séquençage à haut débit (NGS) laisse envisager la possibilité d'étudier un grand nombre de gènes simultanément à moindre coût. Elle n'a pas besoin d'être répétée.

L'analyse cinétique définit un phénotype, en quantifiant l'activité, mais sa mise en œuvre est difficile car il existe de nombreuses interactions moléculaires

L'objectif étant de connaître les capacités individuelles de métabolisme et de transport des médicaments afin de personnaliser les doses, c'est l'analyse cinétique et génétique combinée qui détecte le plus précisément les risques potentiels aux doses habituelles, et c'est probablement la meilleure stratégie actuellement pour identifier les personnes à risque toxique.

Pour autant que les connaissances du polymorphisme humain sont largement exploitées en cardiologie et en psychiatrie, sa

Pharmacogénétique

mise en place reste timide en chimiothérapie et radiothérapie, et, en France, la controverse reste forte quant à la caractérisation systématique du génotype du gène DYPD avant prescription de 5FU oral ou injectable.

Transcriptome et évaluation pronostique

L'analyse du transcriptome consiste à mesurer le niveau d'expression des gènes dans les cellules. Les cellules cancéreuses sont le siège de nombreuses anomalies du génome (mutations, amplifications, délétions, translocations, méthylations par exemple), dont l'effet sur l'expression des gènes est variable et imprévisible dans l'état actuel des connaissances. Le séquençage systématique des gènes à partir de l'ADN serait donc peu utile, à quelques exceptions près (comme la perte du gène *TP53* par exemple), pour l'évaluation pronostique d'un cancer. En effet, les études visant à répliquer des résultats obtenus antérieurement à partir du génotypage ou du séquençage de l'ADN tumoral, se sont toutes heurtées à des contradictions. Par contre, l'étude du niveau d'expression des gènes, variable d'une tumeur à l'autre, et pouvant refléter de multiples anomalies au niveau de l'ADN, semble donner des résultats plus reproductibles.

En particulier, l'étude du transcriptome est devenue une approche systématique de l'évaluation pronostique des cancers du sein, et fait partie intégrante des éléments pris en considération pour les décisions thérapeutiques. Plusieurs tests commerciaux à l'efficacité comparable sont disponibles dans le commerce, comme Endopredict, MammaPrint, BluePrint, par exemple. L'évaluation pronostique des cancers colorectaux a tenté de mettre en œuvre des tests comparables, portant sur le dosage du niveau d'expression d'autres groupes de gènes. Les tests Oncotype DX et ColoPrint par exemple ont été proposés, mais ne sont pas actuellement intégrés dans l'évaluation pronostique en pratique courante.

Immunohistochimie

► IMMUNOHISTOCHIMIE DES PROTÉINES MMR

L'immunohistochimie permet d'étudier sur une coupe tissulaire l'expression d'une ou plusieurs protéines. C'est une technique de routine dans les laboratoires d'anatomie pathologique. Elle permet d'étudier l'expression de 4 protéines du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) que sont les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Le principe du test consiste à rechercher une perte de l'expression normale d'une de ces protéines dans les cellules tumorales par rapports au tissu non tumoral. En effet, chez les patients atteints de *syndrome de Lynch* par mutation du gène d'une de ces 4 protéines, on observe une disparition de l'expression de la protéine correspondante dans les cellules tumorales.

Dans la grande majorité des cas il y a une bonne concordance entre la perte d'expression en immunohistochimie d'une des protéines MMR et la présence d'une instabilité des microsatellites qui était pendant longtemps le test de référence. On observe un faible taux de faux négatifs de l'immunohistochimie des protéines MMR en raison d'un faible pourcentage de mutations germinales qui ne modifient pas les propriétés antigéniques de la protéine correspondante et ne sont pas détectées par ce test.

Il est donc maintenant admis que pour le dépistage systématique du syndrome de Lynch dans les cancers colorectaux, l'immunohistochimie peut être utilisée en première intention, puis complétée par la biologie moléculaire en cas de perte d'expression d'une ou deux protéines. En cas de forte suspicion clinique de Syndrome de Lynch, la réalisation des deux tests doit être réalisée.

► IMMUNOHISTOCHIMIE E CADHÉRINE

Elle permet l'étude de l'expression de la E cadhérine, molécule d'adhésion.

Sa perte d'expression est observée dans les carcinomes à cellules indépendantes qu'ils soient d'origine sporadique ou héréditaire dans le cadre des cancers gastriques héréditaires liés à *CDH1* ; elle ne présente donc aucun intérêt pour identifier un cancer héréditaire gastrique.

► IMMUNOHISTOCHIMIE SDH

C'est la détection par immunohistochimie d'une sous-unité du complexe SDH, Succinate Déhydrogénase (le plus souvent la sous-unité B). La perte d'expression de SDHB traduit une inactivation du système SDH.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

Ce test est réalisé dans les GIST « sauvages » sans mutation de *KIT*, *PDGFRA* ni *BRAF*.

Signification génétique

Une inactivation du complexe SDH est associée au syndrome héréditaire des paragangliomes et phéochromocytomes et donc aux GIST observées dans ce syndrome sous la forme d'un syndrome de Carney ou de Carney-Stratakis.

Système MMR

► EXPRESSION DES PROTÉINES MMR

Définition

Elle est déterminée par immunohistochimie sur des coupes histologiques de tissu tumoral. Son interprétation est différente de celle habituellement utilisée en immunohistochimie où on recherche l'expression d'un antigène, car dans le cas des protéines MMR on recherche une disparition dans les cellules tumorales de l'expression d'une protéine normalement exprimée dans les cellules non tumorales. On explore 4 protéines du système MMR (MisMatch Repair) à l'aide d'anticorps commerciaux dirigés contre les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Ces protéines agissant sous forme de dimères MLH1-PMS2 et MSH2-MSH6, l'inactivation d'une des deux protéines affecte l'expression de la protéine partenaire. Ainsi, l'extinction de l'expression isolée de *MSH2* ou combinée à celle de *MSH6* indique une altération germinale du gène *MSH2*, l'extinction de l'expression isolée de *MSH6* indique une altération germinale du gène *MSH6*, l'extinction de l'expression isolée de *PMS2* indique une altération germinale du gène *PMS2*. Dans le cas de *MLH1*, l'extinction isolée ou combinée à celle de *PMS2*, indique soit une altération germinale du gène *MLH1* soit une inactivation par méthylation de son promoteur.

Signification génétique

C'est une analyse somatique utilisée pour le pré-criblage des **syndromes de Lynch** dans les tumeurs du spectre de Lynch : cancers colorectaux, endomètre, gastrique, intestin grêle, voies biliaires...

► MSI (MICROSATELLITE INSTABILITY)

Définition

Anomalie des séquences microsatellites qui traduit une inactivation dans les cellules tumorales du système MMR (MisMatch Repair). C'est une technique de biologie moléculaire qui est réalisée sur de l'ADN extrait à partir d'un fragment de tumeur.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

L'instabilité microsatellitaire est dans la grande majorité des cas associée à une perte d'expression en immunohistochimie d'une ou deux protéines du système MMR.

Dans les cancers colorectaux, il n'existe que peu de faux-négatifs, le plus souvent liés à une insuffisance de cellules tumorales dans l'échantillon analysé (biopsie de petite taille, tumeur post-radio-chimiothérapie). Dans les autres cancers, sa sensibilité est moins bien connue, elle paraît très bonne pour les cancers gastriques et les cancers du pancréas (peu de faux-négatifs).

Signification génétique

La recherche d'une instabilité microsatellitaire peut être réalisée en première intention pour le dépistage systématique du **syndrome de Lynch** dans les cancers colorectaux, puis complétée par l'immunohistochimie en cas de génotype MSI. En cas de forte suspicion clinique de Syndrome de Lynch, les deux tests doivent être réalisés.

Pour les autres cancers non-colorectaux, il est recommandé de réaliser les deux tests (biologie moléculaire et immunohistochimie).

► PHÉNOTYPE dMMR/pMMR*Définition*

Une tumeur est de phénotype dMMR (« déficient » MMR) si il est détecté dans la tumeur des signes d'inactivation du système MMR c'est-à-dire une perte d'expression d'une ou deux protéines MMR en immunohistochimie et/ou une instabilité microsatellitaire (Figure 1).

Une tumeur est de phénotype pMMR (« proficient » MMR) si aucun signe d'inactivation du système MMR n'est détecté dans la tumeur c'est-à-dire que les quatre protéines MMR sont normalement exprimées en immunohistochimie sans instabilité microsatellitaire.

Signification génétique

Le phénotype MMR est le test réalisé dans la tumeur pour dépister les syndromes de Lynch (criblage somatique des syndromes de Lynch) selon un algorithme décrit dans la Figure 2.

Système MMR

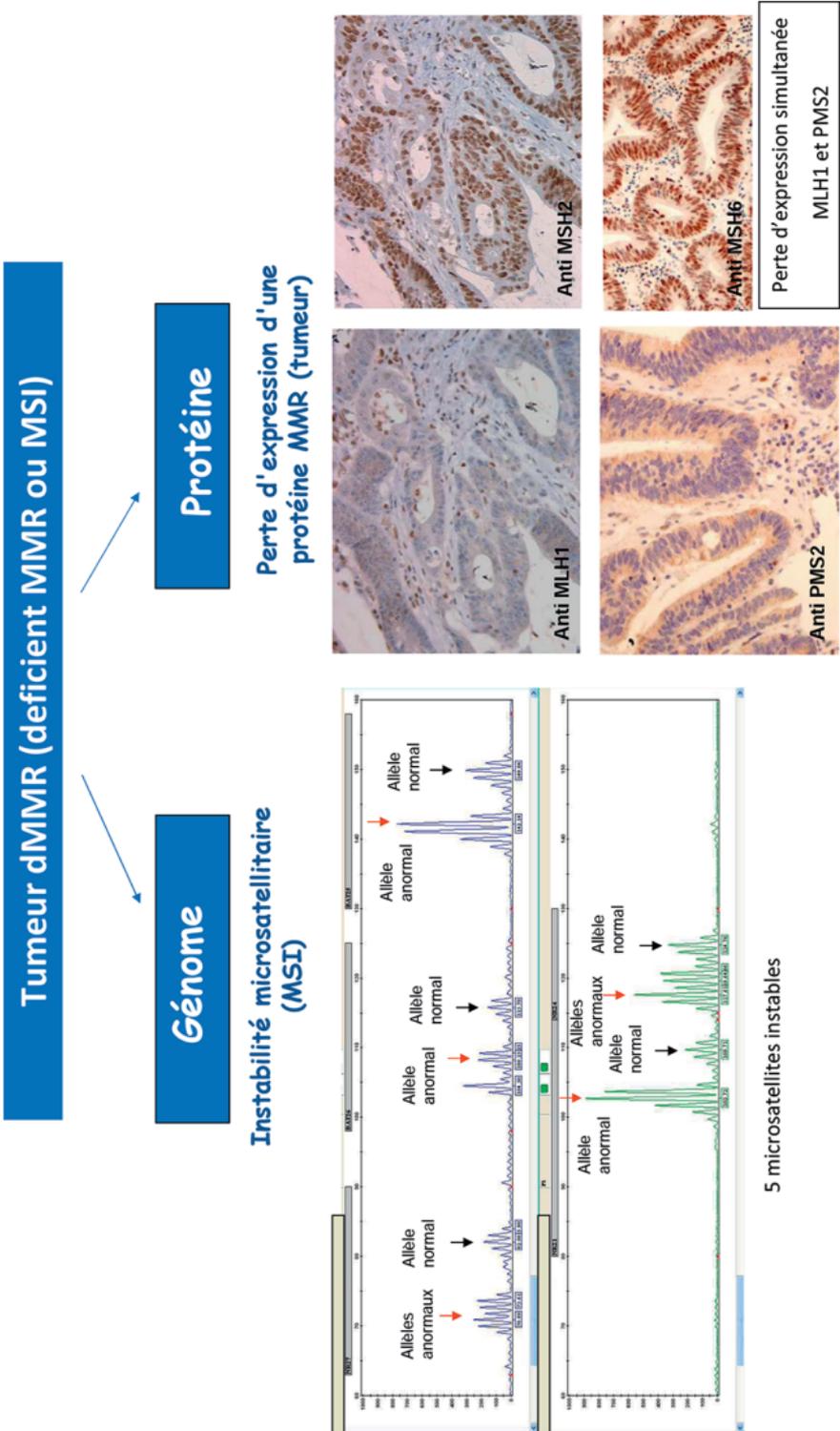
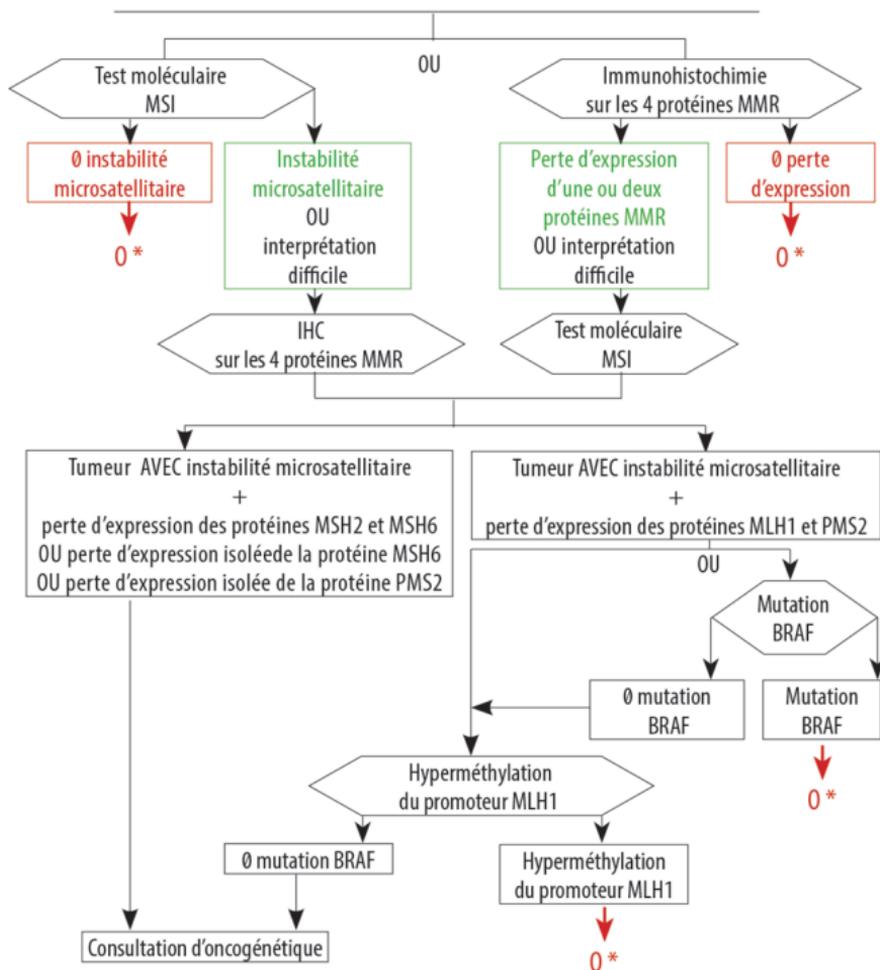


Figure 1: Phénotype dMMR (déficient MisMatch Repair)
Méthodes de détermination du phénotype MMR dans les tumeurs par immunohistochimie et/ou biologie moléculaire.

Système MMR

- ▶ Cancer colorectal diagnostiqué avant 60 ans
OU
- ▶ Cancer colorectal ET histoire personnelle OU familiale évocatrice d'un syndrome de Lynch, quel que soit l'âge au diagnostic



* Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

Figure 2 : Arbre décisionnel de la stratégie de dépistage des syndromes de Lynch basé sur le test MMR dans les tumeurs par immunohistochimie et/ou biologie moléculaire.

Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch, collection Outils pour la pratique, INCa, juin 2016 (disponible sur <http://www.e-cancer.fr>)

Système MMR

► HYPERMÉTHYLATION DU PROMOTEUR DU GÈNE *MLH1**Définition*

C'est une cause d'inactivation du gène *MLH1*, le plus souvent acquise lors du vieillissement, observée plus fréquemment dans les cancers coliques proximaux des sujets âgés.

C'est une technique de biologie moléculaire à partir de l'ADN extrait de tumeur MSI.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

L'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* est associée à une perte d'expression de la protéine *MLH1* et *PMS2* en immunohistochimie et à une instabilité microsatellitaire.

Signification génétique

Sa détection dans une tumeur MSI avec perte d'expression de *MLH1* en immunohistochimie est en faveur d'une inactivation somatique de *MLH1* et écarte un **syndrome de Lynch**.

► **BRAF (MUTATION)**

Les mutations de l'oncogène *BRAF*, essentiellement la mutation V600E de l'exon 15 de *BRAF*, s'observent dans 8 à 10 % des cancers du côlon, souvent associés à une instabilité des microsatellites, mais pas dans les cancers du syndrome de Lynch.

► **ADÉNOCARCINOME À CELLULES INDÉPENDANTES
(OU ADÉNOCARCINOME À CELLULES EN BAGUE À CHATON)**

Définition

Il est défini par l'OMS comme un adénocarcinome dont le volume est constitué par au moins 50 % de cellules tumorales avec une vacuole de mucus intra-cellulaire abondant qui repousse le noyau à la périphérie des cellules tumorales. Il représente environ 1 % des cancers colorectaux et 35 à 45 % des cancers gastriques.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

Par rapport aux autres adénocarcinomes colorectaux, il est plus souvent associé à une instabilité des microsatellites.

Signification génétique

Dans le côlon, ce type histologique est plus fréquemment associé au syndrome de Lynch que les adénocarcinomes coliques classiques.

► **ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE DE TYPE DIFFUS**

Définition

Il correspond à un des deux types histologiques des cancers gastriques selon la classification de Lauren, l'autre type étant le type intestinal. Le type diffus inclut les adénocarcinomes à cellules indépendantes. Associé à des lésions d'adénocarcinome *in situ* et de diffusion pagétoïde des cellules indépendantes, il est très évocateur d'un cancer gastrique héréditaire diffus. (Figure 3).

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

Perte d'expression de la E-cadhérine en immunohistochimie mais sans intérêt en pratique clinique car observé également dans les formes sporadiques d'adénocarcinome de type diffus.

Signification génétique

C'est le type histologique des **cancers gastriques héréditaires diffus liés à CDH1** (E cadhérine) mais non spécifique de cette forme génétique car il est également observé dans les cancers gastriques sporadiques (valeur de tumeur « signal » de cette prédisposition génétique uniquement chez les patients

Adénocarcinomes

jeunes et /ou avec un contexte familial de cancer gastrique ou de carcinome lobulaire du sein).

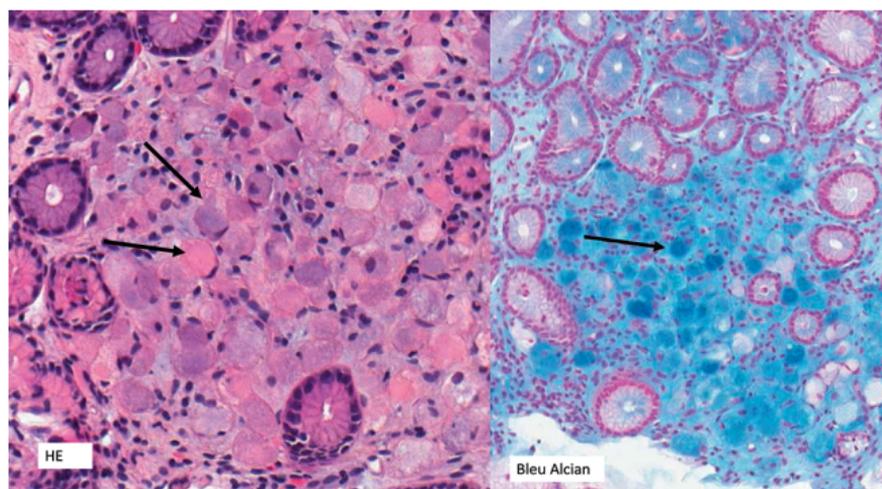


Figure 3 : Adénocarcinome gastrique de type diffus héréditaire. Infiltration de la muqueuse gastrique par des cellules carcinomateuses de type cellules indépendantes (bague à chaton) dont la vacuole de mucisécration est fortement colorée par le bleu Alcian.

► ADÉNOCARCINOME MUCINEUX

Définition

Il est défini par l'OMS comme un adénocarcinome dont le volume est constitué par au moins 50 % de mucus extracellulaire. L'adénocarcinome mucineux représente environ 10 à 15 % des cancers colorectaux. Par rapport aux autres adénocarcinomes colorectaux, il est plus souvent localisé dans le côlon droit.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

Par rapport aux autres adénocarcinomes colorectaux, il a une plus grande fréquence d'instabilité des microsatellites.

Signification génétique

Ce type histologique est plus fréquemment associé au **syndrome de Lynch** que l'adénocarcinome classique du côlon

► ADÉNOCARCINOME COLIQUE PEU DIFFÉRENCIÉ

Définition

IL est défini par l'OMS comme un adénocarcinome contenant de 5 à 50 % de glandes tumorales identifiables. Par rapport aux adénocarcinomes colorectaux classiques bien ou moyennement différenciés (avec > 50 % de glandes tumorales identifiables) ; il est plus souvent localisé dans le côlon droit.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

Il est plus souvent associé à une instabilité des microsatellites que les adénocarcinomes colorectaux classiques bien ou moyennement différenciés.

Signification génétique

Type histologique plus fréquemment associé au **syndrome de Lynch** que l'adénocarcinome classique du côlon.

► CARCINOME MÉDULLAIRE COLORECTAL

Définition

C'est un sous-type rare des adénocarcinomes colorectaux. Il est constitué de cellules régulières à limites cytoplasmiques peu nettes, à noyaux souvent vésiculeux avec de nombreuses mitoses. Les cellules se disposent de manière cohésive formant une nappe diffuse sans aucune différenciation glandulaire. Les lymphocytes intra-tumoraux sont nombreux. (Figure 4)

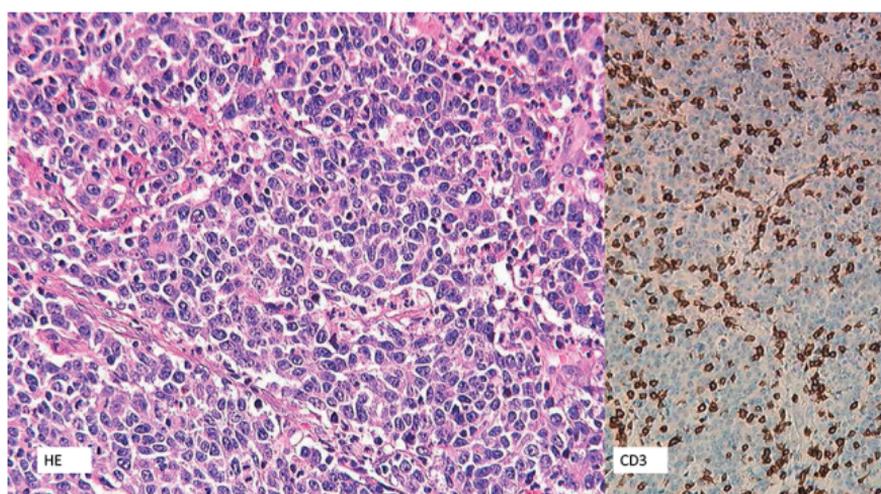


Figure 4 : Carcinome médullaire colo-rectal.

Prolifération carcinomateuse indifférenciée sans aucune différenciation glandulaire, avec nombreux lymphocytes intra-tumoraux marqués en immunohistochimie par un anti-CD3.

Adénocarcinomes

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

Au plan moléculaire, le carcinome médullaire colorectal se caractérise par une instabilité des microsatellites quasi constante, accompagnée d'une perte d'expression des protéines *MLH1* et *PMS2* par les cellules tumorales et d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*. Les mutations *BRAF* sont plus fréquentes que dans les autres types histologiques.

Signification génétique

C'est la forme histologique caractéristique d'un cancer MSI d'origine sporadique.

Autres types histologiques associés
à une origine génétique► **GANGLIONEUROME***Définition*

Petite tumeur bénigne conjonctive formant un polype plan dans le côlon. Cette tumeur muqueuse ou sous-muqueuse est constituée d'une prolifération de cellules ganglionnaires matures et de cellules de Schwann.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires

Les cellules ganglionnaires sont positives en immunohistochimie avec les anticorps anti-calrétine ou anti-synaptophysine et les cellules de Schwann avec l'anticorps anti-PS100.

Signification génétique

Associés à plusieurs polypes hamartomateux dans le côlon (polypes inflammatoires, lipome, hyperplasie lymphoïde, . .) et/ou à une acanthose glycogénique dans l'œsophage, ils doivent faire évoquer un **syndrome de Cowden**.

► **GAPPS (GASTRIC ADENOCARCINOMA AND PROXIMAL POLYPOSIS OF THE STOMACH)***Définition*

C'est une forme atténuée de polypose adénomateuse familiale caractérisée par une atteinte gastrique prédominante avec des polypes glandulo-kystiques avec dysplasie mais aussi avec d'autres adénomes intestinaux ou pyloriques.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires

Aucun marqueur tumoral.

Signification génétique

Ce type de polypose gastrique se développe dans certaines formes de **polypose adénomateuse familiale**.

► **GIST WILD TYPE /GIST SAUVAGE***Définition*

Tumeurs stromales souvent multiples, gastriques, du sujet jeune sans mutation des gènes *KIT* ou *PDGFR* (gènes impliqués dans la genèse des GIST sporadiques et mutés dans 85 % des cas) ni de *BRAF*.

Autres types histologiques associés à une origine génétique

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires associés

Absence de mutation des gènes *KIT*, *PDGFR* ou *BRAF* dans la tumeur.

La perte d'expression SDHB en immunohistochimie est un indicateur de la perte de fonction du complexe SDHx (sensibilité de 100 % quelle que soit la sous-unité mutée).

Signification génétique

L'absence de mutation *KIT/PDGFR* ou *BRAF* est caractéristique des GIST syndromiques et doit donc faire rechercher soit un **syndrome de Carney** (association chondrome pulmonaire, paragangliome et GIST) ou de **Carney-Stratakis** (association chondrome pulmonaire et GIST) et une cause génétique : mutation d'un des gènes du complexe SDH (Succinate Déhydrogénase, sous-unité B, C, D) responsable du syndrome héréditaire des paragangliomes et phéochromocytome, soit une **neurofibromatose** (mutation gène *NF1*).

► POLYPES JUVÉNILES*Définition*

Le polype juvénile est un polype inflammatoire caractérisé par des glandes kystiques, mucosécrétantes, des ulcérations superficielles et un stroma inflammatoire abondant. Il est le plus souvent unique (forme sporadique). Lorsqu'ils sont multiples, il faut évoquer une polypose juvénile. (Figure 5)



Figure 5 : Polype de Peutz-Jeghers gastrique dans le cadre d'un syndrome de Peutz-Jeghers.

Polyposes hamartomateux

Dans la polypose juvénile, les polypes se développent essentiellement dans le côlon, puis l'estomac et le grêle. Dans l'atteinte gastrique des polyposes juvéniles, les polypes peuvent avoir différents aspects histologiques : polypes juvéniles, hyperplasiques, polypes de Peutz-Jeghers.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires

Aucun dans les tumeurs.

Signification génétique

Le polype juvénile est le marqueur histologique de la **polypose juvénile** avec une polypose constituée essentiellement de polypes juvéniles. Ce syndrome doit être évoqué devant plus de 5 polypes juvéniles dans le côlon chez un même patient ou de multiples polypes juvéniles dans le tractus digestif haut.

► POLYPE DE PEUTZ-JEGHERS

Définition

Le polype de Peutz-Jeghers est un polype hamartomateux (non néoplasique) caractérisé par des plages de glandes issues de la muqueuse où se développe le polype, séparées par une arborescence de trousseaux de fibres musculaires. Il se développe de façon isolée (forme sporadique) ou bien dans le cadre d'une polypose (Syndrome de Peutz-Jeghers).

Dans le syndrome de Peutz-Jeghers, les polypes se développent dans l'intestin grêle (jéjunum), le côlon et l'estomac. Dans l'estomac, l'aspect histologique caractéristique de Peutz-Jeghers est plus difficile à mettre en évidence et les polypes peuvent avoir différents aspects histologiques : polypes hyperplasiques, juvéniles, glandulo-kystiques, ou authentiques polypes de Peutz-Jeghers.

Marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires

Aucun dans les tumeurs.

Signification génétique

C'est le marqueur histologique du **syndrome de Peutz-Jeghers** avec une polypose constituée essentiellement de polypes de Peutz-Jeghers. Ce syndrome devra être évoqué devant plus de 3 polypes de Peutz-Jeghers chez un même

Polyposes hamartomateux

patient, une association avec une lentiginose cutanéomuqueuse ou l'association de polypes de Peutz-Jeghers, de polypes gastriques hyperplasiques et de polypes hamartomateux du côlon.

Réaction lymphoïde péri-tumorale ou « Crohn like reaction »

C'est une réaction inflammatoire lymphocytaire qui peut s'observer dans les adénocarcinomes colorectaux, dans le tissu sain sous-jacent au front d'extension tumorale. Elle ressemble à la réaction inflammatoire de la paroi intestinale qui existe dans la maladie de Crohn. Elle est constituée d'amas lymphoïdes souvent accompagnés de follicules lymphoïdes possédant un centre germinatif. Les adénocarcinomes colorectaux ayant une réaction lymphoïde péri-tumorale marquée contenant au moins deux follicules lymphoïdes sont plus souvent associés à une instabilité des microsatellites. (Figure 6)

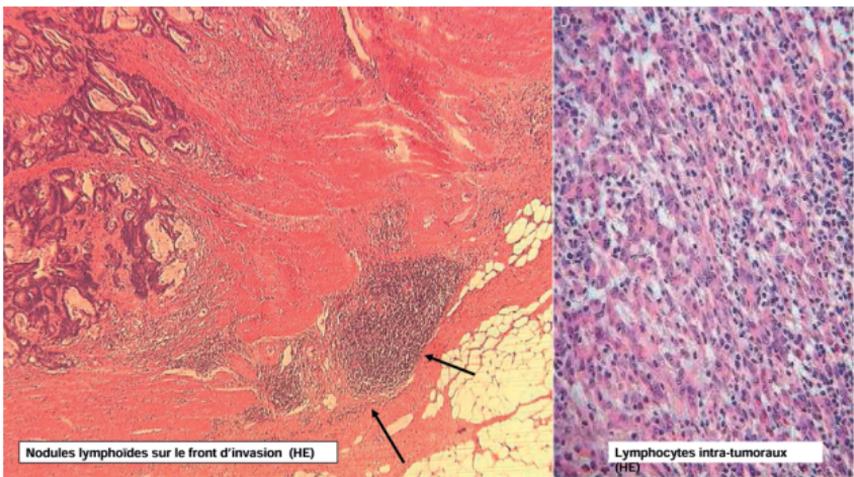


Figure 6 : Réaction lymphoïde dans un cancer colique. Nodules lymphoïdes sur le front d'invasion (à gauche). Nombreux lymphocytes intra-tumoraux (à droite).

★ RÉFÉRENCES

* Ces références concernent l'ensemble du chapitre Anatomie Pathologique.

INCa. Collection Outils pour la pratique. Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch. Juin 2016 (disponible sur <http://www.e-cancer.fr>).

Guimbaud R, Laurenty AP, Bonnet D, Selves J. Oncogénétique des cancers digestifs : pourquoi et comment faire mieux ? *Hepato Gastro* 2015 ; 22(3) : 199-205 (Éditorial).

WHO Classification of Tumours of the Digestive System (IARC) 2010, 4th Edition.

Ma H., Brosens L.A.A., Offerhaus G.J.A., Giardiello F.M., De Leng W.W.J, Montgomery E.A. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology* (January 2018) 50(1), pp. 49-59.

Rachel S. van der Post R.S, Carneiro F. Emerging Concepts in Gastric Neoplasia. Heritable Gastric Cancers and Polyposis Disorders. *Surgical Pathology* 2017 ; 10 : 931-45.

► DÉFINITION DES CRITÈRES

Les critères d'Amsterdam correspondent à l'ensemble des éléments cliniques personnels et familiaux permettant d'évoquer le syndrome de Lynch (anciennement appelé syndrome HNPCC pour Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer).

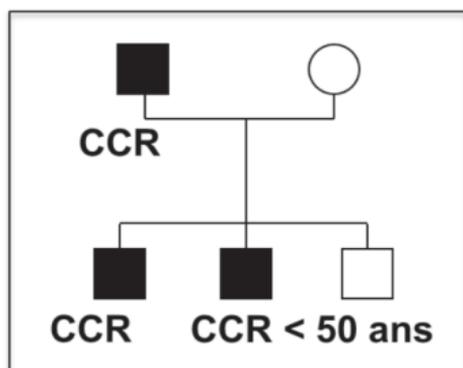
La première description du syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch date de 1913 et fut complétée en 1966 par Henri Lynch. En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC a établi les critères dits d'Amsterdam définissant ce syndrome (Tableau 1a). Les patients atteints de syndrome HNPCC ont un risque également plus élevé de développer des tumeurs extra-coliques (Tableau 2). Ces tumeurs sont des adénocarcinomes (endomètre, ovaire, estomac, intestin grêle, tractus biliaire) et des tumeurs transitionnelles du tractus urinaire (bassin et uretère). Des tumeurs cutanées et cérébrales ont également été rapportées dans des familles atteintes de syndrome HNPCC s'intégrant alors respectivement aux syndromes de Muir-Torres et Turcot.

En 1999, les critères d'Amsterdam furent révisés pour intégrer le spectre tumoral élargi du syndrome HNPCC (5) (Tableau 1b).

Tableau 1 : Critères d'Amsterdam

a – Critères d'Amsterdam I

1. trois apparentés atteints de cancer colorectal histologiquement prouvés, un des apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres,
2. au moins deux générations successives atteintes,
3. un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
4. *Exclusion de la polypose rectocolique familiale*



Les critères d'Amsterdam

b – Critères d'Amsterdam II

1. Au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (CCR, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés,
2. au moins deux générations successives atteintes,
3. un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
4. *Exclusion de la polypose rectocolique familiale*

Tableau 2 : Spectre tumoral du syndrome de Lynch

Spectre étroit^a

Adénocarcinome colo-rectal
 Adénocarcinome de l'endomètre
 Adénocarcinome de l'intestin grêle
 Tumeurs du bassinet et de l'uretère

Spectre large

Adénocarcinome de l'estomac
 Adénocarcinome de l'ovaire
 Adénocarcinome des voies biliaires

^aDéfinissant les critères d'Amsterdam

► LIMITES DES CRITÈRES D'AMSTERDAM

Les critères d'Amsterdam modifiés ont fait l'objet d'une évaluation de leurs performances car il apparaissait qu'un certain nombre de familles atteintes et porteuses d'une mutation délétère ne remplissait pas ces critères. Une méta analyse a analysé l'ensemble des travaux « Amsterdam ». Les auteurs ont démontré une sensibilité globale de 78 % pour les critères d'Amsterdam, signifiant que 22 % des patients porteurs d'une mutation constitutionnelle n'étaient pas repérés. Les spécificités étaient de 46-68 %. Les probabilités « post test » d'un test positif (probabilité pour qu'une personne remplissant les critères soit porteuse d'une mutation délétère) étaient insuffisantes (0,46), incitant les auteurs à penser que ces critères étaient insuffisants pour prédire une mutation constitutionnelle de syndrome de Lynch.

En 1996, une conférence sur le syndrome de Lynch, soutenue par le National Cancer Institute (NCI) s'est tenue à Bethesda. L'objectif était de définir une nouvelle stratégie de détection des individus atteints, en intégrant aux données des critères d'Amsterdam, d'autres moins restrictives, telles que la

Les critères d'Amsterdam

présence d'adénomes ou l'histologie. Ces critères ont fait l'objet d'une révision en 2004, précisant le panel des marqueurs microsatellites utilisés et le seuil défini pour parler d'instabilité, ainsi que les situations devant faire l'objet d'une évaluation du statut MMR :

- Cancer du colon avant 50 ans
- Cancer synchrone ou métachrone colorectal ou du spectre HNPCC quelque soit l'âge
- CCR avec instabilité des microsatellites (MSI-H) avant 60 ans
- CCR avec ATCD au 1^{er} degré de cancer du spectre HNPCC dont un avant 50 ans
- CCR avec 2 ou plus cancers du spectre HNPCC au 1^{er} ou 2^e degré quelque soit l'âge
- La sensibilité des critères de Bethesda était de 89 %. Les spécificités étaient de 46-68 % et 53 % respectivement

RÉFÉRENCES

Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913 ; 12 : 546-55.

Lynch HAT, *et al.* Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966 ; 117 : 206-12.

Vasen HF, *et al.* The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991 ; 34 : 424-5.

Hamilton SR, *et al.* The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 839-47.

Vasen HFA, *et al.* New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453-8.

Kievit W, *et al.* Current clinical selection strategies for identification of hereditary non-polyposis colorectal cancer families are inadequate: a meta-analysis. *Clin Genet* 2004 Apr ; 65(4) : 308-16.

Rodriguez-Bigas MA, *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997 Dec 3 ; 89(23) : 1758-62.

Le syndrome CMMR-D

Le syndrome CMMR-D ou Constitutional MisMatch Repair Deficiency est une prédisposition héréditaire aux cancers de l'enfant résultant de mutations constitutionnelles bialléliques de l'un des 4 gènes du système MMR, MSH2, MLH1, MSH6 ou PMS2 (OMIM #276300). La première description de ce syndrome date de 1999, avec la publication de la descendance de deux couples consanguins présentant dans l'enfance des tumeurs caractérisées par une perte d'expression de la protéine MLH1. Même si le spectre tumoral de ce syndrome est large, trois principaux types de tumeur le caractérisent : hémopathies malignes, tumeurs cérébrales, et tumeurs colorectales, survenant dans l'enfance ou l'adolescence. Ces patients présentent un phénotype dermatologique proche de celui de la neurofibromatose de type 1, car la présence de taches café-au-lait est quasiment systématique.

► MÉCANISMES MOLÉCULAIRES

L'inactivation constitutionnelle des 2 allèles de l'un des gènes MMR conduit à l'inactivation complète du système MMR de réparation des mésappariements de l'ADN. L'incapacité à réparer les erreurs de réplication entraîne l'accumulation de mutations somatiques, et donc l'augmentation du risque de cancer. Plus récemment, l'équipe de Schlien *et al* a montré que les mutations somatiques des gènes *POLE* et *POLD1* inhibant l'activité de relecture et de correction des erreurs, amplifiaient l'accumulation des erreurs et conduisaient à la survenue de tumeurs très précoces.

► CARACTÉRISTIQUES TUMORALES

La signature moléculaire de la défaillance du système MMR peut être confirmée par la présence d'une instabilité microsatellitaire et/ou d'une perte d'expression de la protéine MMR en marquage immunohistochimique réalisée sur les tumeurs solides. La perte d'expression de la protéine MMR sera retrouvée dans la tumeur, mais également dans le tissu sain adjacent, contrairement aux tumeurs s'inscrivant dans un syndrome de Lynch.

► CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques de ce syndrome ont été établis par le consortium européen « Care for CMMRD » ou C4CMMRD

Le syndrome CMMR-D

lors d'un workshop à l'hôpital Saint Antoine le 9 juin 2013 et publiés en 2014. Le calcul d'un score clinique permet de suspecter ce syndrome (Tableau 1).

Tableau 1 : Score clinique posant l'indication de diagnostic moléculaire du syndrome CMMR-D

Indication de diagnostic moléculaire du syndrome CMMR-D	≥ 3 points
Lésions néoplasiques ou pré-néoplasiques : une est nécessaire ; si plus d'un type de néoplasie présente, additionner les points	
Carcinomes du spectre tumoral du syndrome de Lynch (SL) avant 25 ans	3 points
Multiples adénomes avant 25 ans, sans mutation des gènes <i>APC</i> et <i>MUTYH</i> ou 1 adénome avancé en dysplasie de haut grade avant 25 ans	3 points
Gliome de grade WHO III ou IV avant 25 ans	2 points
Lymphome non hodgkinien (LNH) ou sPNET avant 18 ans	2 points
Une lésion néoplasique avant 18 ans	1 point
Critères additionnels (optionnels) ; si plus d'un critère, additionner les points	
Signe clinique de NF1 et/ou ≥ 2 taches cutanées hyper ou hypopigmentées de plus de 1 cm de diamètre	2 points
Diagnostic de SL chez un apparenté au 1 ^{er} ou 2 ^e degré	2 points
Carcinome du spectre du SL avant 60 ans au 1 ^{er} , 2 ^e ou 3 ^e degré	1 point
Un membre de la fratrie avec un carcinome du spectre du SL, gliome de haut grade, sPNET ou LNH	2 points
Un membre de la fratrie avec une tumeur pédiatrique	1 point
Pilomatricomes multiples chez le patient	2 points
Un pilomatricome chez le patient	1 point
Agénésie du corps calleux ou cavernome non-induit chez le patient	1 point
Parents consanguins	1 point
Déficit ou diminution du niveau d'IgG2/4 et/ou d'IgA	1 point

* adénocarcinome colorectal, de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère, du tractus urinaire, des voies biliaires, de l'estomac, de la vessie.

CMMR-D, Constitutional Mismatch Repair Deficiency ; SL, syndrome de Lynch ; LNH, Lymphome non hodgkinien ; sPNET, tumeur neuroectodermale primitive supratentorielle.

Le syndrome CMMR-D

► PRISE EN CHARGE

Compte-tenu de la rareté de ce syndrome, il n'existe pas à ce jour de recommandations nationales sur la prise en charge des patients. En revanche, les deux consortiums, européen (C4CMMRD) et international (BMMRD), se sont réunis au cours du workshop américain AACR sur la prédisposition au cancer pédiatrique en 2017, afin d'établir un consensus pour la surveillance des enfants atteints (Tableau 2).

Tableau 2 : Protocole de surveillance pour les patients CMMR-D

	À partir de	Rythme	Tumeurs	Commentaires
IRM cérébrale	au diagnostic	6 mois	Cérébrales	Non remplacée par l'IRM corps entier
IRM corps entier	6 ans	annuel	Toutes	Ne remplace par l'IRM cérébrale
NFS	1 an	6 mois	Leucémies	À considérer
Échographie abdominale	1 an	6 mois	Lymphomes	À considérer. Peut être en alternance avec l'IRM corps entier
Endoscopies gastrointestinales et colorectales, videocapsule	4 à 6 ans	annuel	Tumeurs gastrointestinales	Haute et basse
Examens gynécologiques (échographie transvaginale, cytologie urinaire)	20 ans	annuel	Cancers génitourinaires	Comme pour le syndrome de Lynch

Adapté de Tabori U, et al.

► ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

La résistance au traitement des tumeurs inscrites dans un syndrome CMMRD est connue, et liée au fait que certaines chimiothérapies utilisent le système de réparation des mésappariements de l'ADN pour attaquer la tumeur. Ainsi les

agents alkylants ou anthracyclines seront préférés à la mercaptopurine et au temozolomide alors qu'ils sont fréquemment utilisés pour le traitement des hémopathies et des tumeurs cérébrales.

En revanche, le phénotype hypermuté de ces tumeurs constitue la cible de nouvelles thérapeutiques basées sur l'immunothérapie, comme les inhibiteurs de points de contrôle tels que les anti-PD1.

RÉFÉRENCES

- Shlien, *et al.* Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultra-hypermutated cancers. *Nature Genetics* 2015 ; 47 : 257-62.
- Wimmer K, *et al.* Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium care for CMMRD (C4CMMRD). *Journal of Medical Genetics* 2014 ; 51 : 355-65.
- Tabori U, *et al.* Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clinical Cancer Research* 2017 ; 23 : e32-e37.
- Bouffet, *et al.* Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *Journal of Clinical Oncology* 2016 ; 34 : 2206-11.

Le syndrome de Lynch Like

Les formes familiales de cancer colorectal (CCR) exprimant une instabilité des microsatellites sans qu'une mutation d'un des gènes du système MMR n'ait été retrouvée, définissent le syndrome de Lynch Like. Ce syndrome a été bien décrit par Rodríguez-Soler *et al.* Les principales caractéristiques de ces patients étaient :

- Une incidence standardisée de cancer colorectal inférieure à celle observée dans le syndrome de Lynch (2,12 ; 95 % CI, 1,16–3,56 versus 6,04 ; 95 % CI, 3,58– 9,54 $P < 0,001$) mais supérieure à celle des familles avec CCR sporadique (0,48 ; 95 % CI, 0,27–0,79 ; $P < 0,001$).
- Un âge au cancer similaire à celui observé dans le syndrome de Lynch (53,71 +/- 16,8 ans et 48,5 +/- 14,13 ; $P = 0,23$), mais plus jeune que dans le cancer colorectal sporadique (68,8 +/- 9 ans ; $P = 0,004$).
- Enfin, un risque de cancers extra coliques plus faible que dans le syndrome de Lynch (1,69 vs 2,81 %).

Pour expliquer l'instabilité des microsatellites observée chez ces patients, il est possible que certaines mutations responsables d'une instabilité n'aient pas encore été identifiées, ou bien que les techniques de séquençage actuelles n'arrivent pas à détecter certaines mutations inactivatrices du système MMR. Récemment, Mensenkamp *et al.* ont démontré que certaines tumeurs pouvaient présenter une instabilité en raison d'une double mutation somatique de gènes MMR (« double hit ») ce qui pourraient expliquer une proportion non négligeable de syndrome de Lynch like.

Cette distinction doit être prise en considération en consultation ou RCP d'oncogénétique, en considérant que le risque de cancer de ces patients est probablement plus élevé qu'après un cancer colorectal sporadique, et justifie donc une surveillance endoscopique.

RÉFÉRENCES

- Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, *et al.* Risk of cancer in cases of suspected Lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013 ; 144 : 926-932.
- Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, *et al.* Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 643-646.

Le syndrome X a été décrit par Lindor en 2005. Cette équipe s'est intéressée aux patients atteints de cancer colorectal regroupant des critères d'Amsterdam et dont la tumeur ne présentait pas d'instabilité des microsatellites en immunohistochimie et en génotypage. Il s'agissait d'une cohorte de 3 422 patients américains, australiens et allemands répartis en deux groupes selon le statut microsatellite stable (MSS) ou instable (MSI) des tumeurs.

Chez les patients Amsterdam et MSS dits « syndrome X », le risque de CCR était de 2,3 (95 % CI : 1,7-3,0) vs 6,1 (95 % CI : 5,7-7,2) pour les syndromes de Lynch (Amsterdam et MSI avec mutation d'un gène MMR). Il n'était pas observé dans cette cohorte de cancers extra digestifs et l'âge moyen du premier cancer était de 60,7 ans.

Si l'âge au cancer est plus tardif que dans le syndrome de Lynch, en revanche, la mortalité à 10 ans par cancer semble augmentée (15,4 % chez les hommes et 19,3 % chez les femmes vs 8,9 % et 8,7 % pour le syndrome de Lynch).

Les recommandations de suivi découlant de ces observations sont de réaliser une coloscopie 10 ans avant l'âge du plus jeune cas familial avec des intervalles de 3 à 5 ans selon la coloscopie. Dans un travail de Hatfields *et al.*, 20 familles de syndrome X ont été suivies, dont 332 apparentés ont eu un programme de dépistage par coloscopie ou aucun suivi. Après 12 ans, le risque relatif de cancer colorectal chez les hommes était de 0,27 (95 % CI 0,10-0,71) et de 0,19 (95 % CI 0,07-0,48) chez les femmes par rapport aux individus sans suivi endoscopique organisé traduisant le bénéfice évident de suivre ces familles par endoscopie.

Sur le plan génétique, des mutations constitutionnelles du gène *SEMA4A* et *BMPRI1A* ont été retrouvées dans certaines familles après études de liaison, avec pour certaines un mode de transmission autosomique dominant avec faible pénétrance. Le rôle d'allèle à faible pénétrance est cependant évoqué.

Le syndrome X

RÉFÉRENCES

- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, *et al.* Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005 Apr 27 ; 293(16) : 1979-85.
- Evans DR, Green JS, Woods MO. Screening of BMPR1a for pathogenic mutations in familial colorectal cancer type X families from Newfoundland. *Fam Cancer* 2018 Apr ; 17(2) : 205-208.
- Choi YH, Lakhal-Chaieb L, Kröl A, *et al.* Risks of Colorectal Cancer and Cancer-Related Mortality in Familial Colorectal Cancer Type X and Lynch Syndrome Families. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Oct 30. doi : 10.1093/jnci/djy159.
- Hatfield E, Green JS, Woods MO, *et al.* Impact of colonoscopic screening in Familial colorectal Cancer Type X. *Mol Genet Genomic Med* 2018 Oct 9. doi : 10.1002/mgg3.478.
- Schulz E, Klampfl P, Holzapfel S, *et al.* Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. *Nat Commun* 2014 Oct 13 ; 5 : 5191.

Polypose adénomateuse familiale

► **DÉFINITION** : La polypose familiale adénomateuse (dont le syndrome de Gardner est un mode d'expression particulier associant kystes, ostéomes et tumeur desmoïdes) est un tableau clinico-endoscopique dont l'élément principal est la présence d'au moins cent polypes adénomateux répartis sur l'ensemble du côlon et du rectum, avec des formes profuses très denses (plusieurs milliers de polypes, le « tapis de haute laine ») relativement rares, et des formes modérées majoritaires (polypose non confluyente comprenant plusieurs centaines de polypes). La polypose adénomateuse est une maladie génétique. L'atteinte génétique constitutionnelle (dans toutes les cellules de l'organisme) explique les localisations duodénales (adénomes), cutanées (kystes épidermoïdes), mésoenchymateuses (tumeurs desmoïdes), et tumorales rares (foie, cerveau, thyroïde) associées.

► **CONTEXTE GÉNÉTIQUE ET TRANSMISSION** : Il existe 2 gènes principaux responsables d'un tableau de polypose adénomateuse diffuse colorectale. Le gène *APC* (adenomatous polyposis coli) est un gène majeur de contrôle de la prolifération cellulaire, sur le chromosome 5. Une mutation bloquante de ce gène entraîne une forme familiale dominante de polypose (chaque enfant d'une personne atteinte a 1 risque sur 2 d'être porteur de la polypose). Le gène *MUTYH*, localisé sur le chromosome 11, fait partie des gènes contrôlant l'intégrité du génome, dont la double mutation est responsable d'une forme récessive de polypose (les frères et sœurs peuvent être porteurs de la polypose, très rarement les enfants). Dans la base polypose nationale française, les polyposes *MUTYH* représentent 8,5 % des diagnostics génétiques, contre 91,5 % pour le gène *APC*. Ces 2 gènes n'expliquent pas tous les tableaux de polyposes, y compris les formes classiques (> 100 adénomes). En 2018, des analyses en panel de gènes sont utilisées en routine et permettront peut-être d'expliquer une partie de ces polyposes indéterminées.

► **DIAGNOSTIC** : Le diagnostic d'un premier cas de polypose dans une famille se fait sur le tableau clinico-endoscopique décrit ci-dessus. L'analyse génétique aujourd'hui en panel de gènes identifie chez ce « cas index » une anomalie des gènes *APC* ou *MUTYH* en priorité. Le dépistage génétique (sur prise

Polypose adénomateuse familiale

de sang) permet alors d'identifier les patients porteurs chez les enfants vers l'âge de 13 ans (polypose APC) ou chez les frères et sœurs du cas index (polypose MUTYH). Ce diagnostic génétique, lorsqu'il est possible, doit remplacer des examens endoscopiques systématiques aujourd'hui inutiles chez les sujets indemnes.

► **PRINCIPALES ATTEINTES** : La principale atteinte est le développement d'adénomes très nombreux du colon et du rectum, avec une grande variabilité en fonction de la mutation responsable, de l'âge (augmentation de taille des adénomes avec l'âge), et avec une grande variabilité d'une famille à l'autre pour la même mutation (avec cependant une certaine uniformité d'atteinte au sein d'une même famille). Les adénomes se développent au niveau du duodénum quasi systématiquement, beaucoup plus rarement sur l'intestin grêle distal. Les tumeurs mésoenchymateuses dites tumeurs desmoïdes (ou fibromatose agressive) sont une complication majeure chez 10 % des patients, dont le traitement et la prise en charge commencent à se codifier mais sont complexes (en 2018 on considère que seuls les polyposes APC développent des tumeurs desmoïdes). Les tumeurs rares comme l'hépatoblastome, le médulloblastome, le cancer papillaire de la thyroïde, se développent chez l'enfant ou l'adulte jeune le plus souvent.

► **PRISE EN CHARGE** : Les enfants (et autres apparentés) porteurs d'une mutation du gène APC font l'objet d'un suivi débutant à l'âge de 13 ans colorectal, d'une chirurgie prophylactique colique quasi systématique vers 20 ans. Le duodénum et le rectum restant (ou le réservoir iléal) sont suivis toute la vie. Le dépistage des tumeurs desmoïdes après chirurgie et du carcinome papillaire de la thyroïde sont en train de se systématiser. Les tumeurs rares ne font pas l'objet d'un dépistage systématique. Les frères et sœurs d'une personne présentant une polypose MUTYH et présentant la double mutation comme leur frère/sœur font l'objet d'une évaluation endoscopique et d'une décision thérapeutique (colectomie prophylactique fréquemment), puis d'un suivi duodéal (et souvent du rectum restant) à vie, en fin d'un dépistage du cancer papillaire thyroïdien.

Polypose adénomateuse familiale

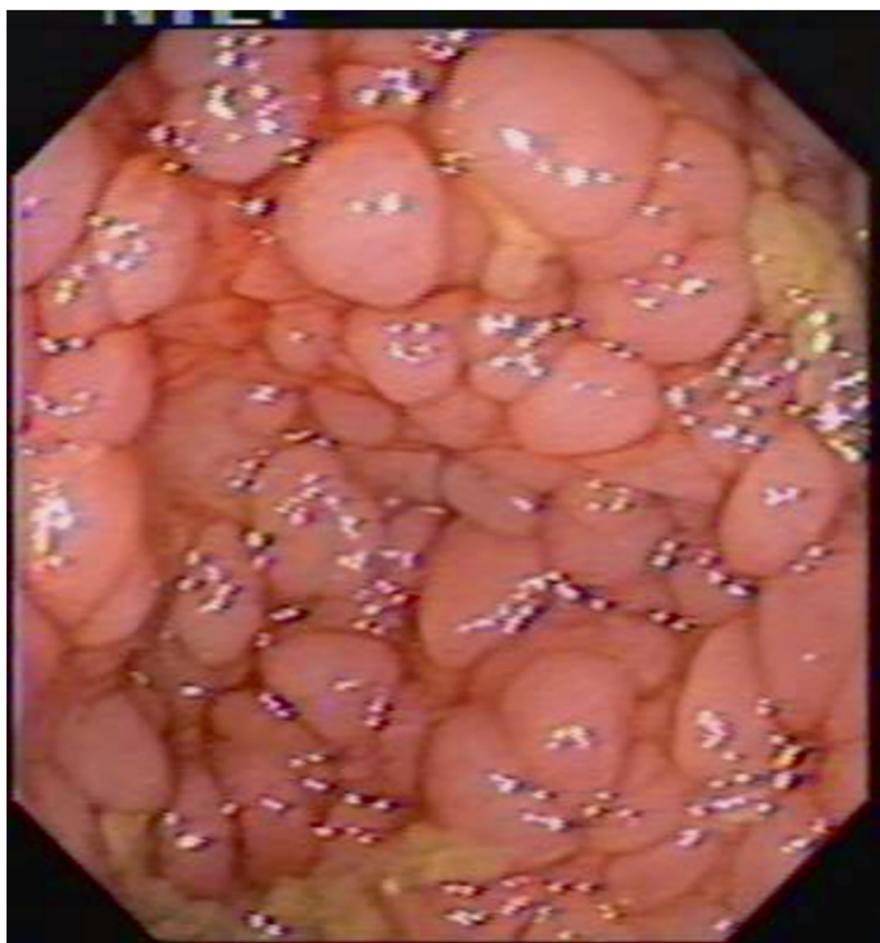


Figure1 : Polypose adénomateuse colorectale profuse très dense. Mutation APC codon 1309.

RÉFÉRENCES

- Gardner EJ. Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Genet* 1962 ; 14 : 376-90.
- Syngal S, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 110 : 223-62 ; quiz 263.
- Saurin JC, Buecher B. Conseils de prise en charge de la Maladie de la polypose familiale liée au gène APC. Fiche Genmad SNFGE 2009 :
file:///C:/Users/SAURINJE/Downloads/Polypose_familiale.pdf.

Polypose atténuée (AFAP)

La **définition d'une polypose atténuée** ne fait pas consensus. Il peut s'agir :

- D'une catégorie de polyposes adénomateuses définies par une anomalie génétique du gène APC associée à des formes peu profuses voire très éparses de polypose colorectale. Les mutations de la partie proximale du gène APC (exons 2 à 4), de l'exon 9 et de la partie distale (dite 3', fin de l'exon 15) du gène définissent un sous-groupe de patients chez qui, en général, la polypose colorectale est peu importante, rarement minime. Certains articles classent la polypose liée au gène *MUTYH* dans la catégorie des polyposes atténuées, ce qui n'est pas légitime pour certains cas présentant des tableaux de polypose très profuses (> 1 000 polypes).
- D'un tableau de polypose modérée (dont la définition est rarement très claire, parfois < 100 adénomes colorectaux) colorectale quel que soit le contexte génétique.
- De formes de polyposes de plus en plus fréquentes découvertes à des âges tardifs, qui sont parfois (mais pas toujours) assez modérées concernant le nombre d'adénomes colorectaux.

Il faut faire deux remarques importantes :

- Les conditions d'examen (et donc la qualité des études publiées) sont très variables d'une équipe à l'autre et donc d'un article à l'autre. Une polypose atténuée peut se définir par le nombre (ou la densité) de polypes observés lors d'une endoscopie classique (avec la dépendance à la gamme/qualité d'endoscopes utilisés), ou d'une endoscopie optimisée avec une coloration de type indigo-carmin (qui devrait être la règle pour parler de polypose atténuée). À noter que les chromoscopies électroniques ne permettent pas de visualiser les très nombreux petits adénomes visibles après coloration réelle, car ces petits adénomes sont très peu vascularisés.
- La présence d'un tableau atténué au niveau colorectal ne présage pas d'une forme atténuée dans d'autres sites. Ainsi, une dissociation complète entre une polypose duodénale sévère et une polypose colorectale modérée est possible. De même un tableau de tumeurs desmoïdes agressives et spontanées, couplé à une forme très modérée d'atteinte colorectale se voit parfois pour des mutations très distales, au-delà du codon 1444, des polyposes liées au gène *APC*.

Polypose atténuée (AFAP)

Une définition plus aboutie pourrait être : présence d'un nombre faible d'adénomes colorectaux (moins de 100) après un examen optimal utilisant un endoscope à haute définition et une chromoscopie à l'indigo carmin. Dans ces situations on observe de larges plages de muqueuse normale entre les adénomes. Ainsi, dans la majorité des cas, les polyposes dites atténuées liées au gène *APC* se révèlent plus profuses qu'initialement lorsqu'une coloration colorectale à l'indigo-carmin est réalisée.

Impact clinique : En termes d'impact thérapeutique, la colectomie prophylactique avec préservation du rectum reste la stratégie la plus raisonnable dans les cas de polypose modérée sur l'examen classique mais plus profuse après coloration. La préservation du rectum quasi systématique est la principale conséquence pratique pour ces vraies polyposes atténuées. Il existe des situations rares, en général dans le cadre de polyposes liées au gène *MUTYH*, encore plus rarement dans le cadre des polyposes *APC* (1 cas sur 350 dans l'expérience lyonnaise) où un examen optimal après chromoscopie révèle suffisamment peu d'adénomes colorectaux pour qu'un suivi endoscopique avec exérèse de ces rares néoplasies puisse être envisagé.

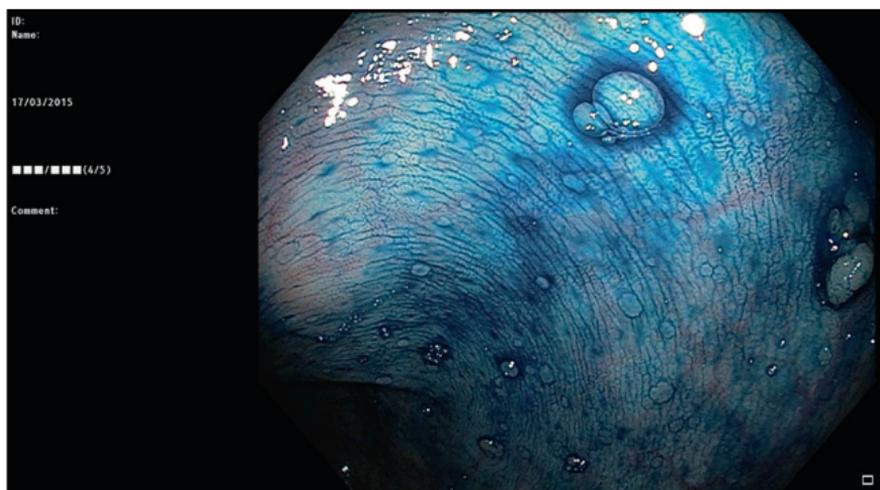


Figure 2 : Polypose dite atténuée mais présence en coloration d'innombrables petits adénomes. Mutation APC.

Polypose atténuée (AFAP)

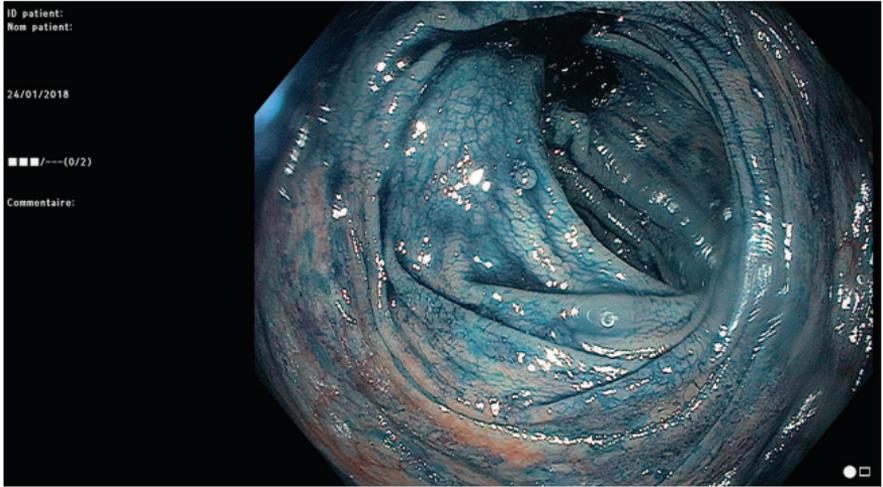


Figure 3 : Situation très rare d'une polypose réellement atténuée avec quelques adénomes épars. Mutation APC.

RÉFÉRENCES

Sieber OM, *et al.* Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut* 2006 ; 55 : 1440-1448.

Aretz S, *et al.* MUTYH-associated polyposis : 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 807-14.

► DÉFINITION

Le syndrome de Turcot est l'association d'une tumeur du système nerveux central et d'une prédisposition génétique au cancer colorectal, initialement décrit par J Turcot en 1959.

► SITUATION PRATIQUE

Le syndrome de Turcot a été initialement décrit avant la découverte des gènes responsables de la polypose adénomateuse (association rare de médulloblastomes et de la polypose colorectale classique dans le cadre de mutations constitutionnelles du gène *APC*) et du syndrome de Lynch (association rare d'un glioblastome et d'une prédisposition au cancer colorectal liée à l'une des mutations du système de réparation de l'ADN sur l'un des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*).

► FRÉQUENCE

Dans la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch, les tumeurs cérébrales de la polypose sont des médulloblastomes. Leur fréquence est très faible (< 0.5 % des patients porteurs de la mutation). Aucune surveillance n'est recommandée devant la croissance rapide des lésions et l'absence de dépistage démontré comme utile, y compris dans les familles ou une tumeur de ce type a été diagnostiquée (Syngal).

► CONSÉQUENCE PRATIQUE

Dans le cadre de la découverte d'une tumeur cérébrale chez un patient porteur d'une polypose adénomateuse ou d'un syndrome de Lynch, il n'y a pas de modification de la prise en charge familiale compte tenu de la rareté de cette complication.

Au cours du suivi d'une polypose adénomateuse ou d'un syndrome de Lynch, cette complication rare doit être connue des médecins en charge du patient, afin d'être alerté par des symptômes évocateurs. En revanche, il n'y a aucune recommandation de dépistage des tumeurs cérébrales du fait i) de la très faible fréquence des tumeurs cérébrales dans ces syndromes et ii) de l'impossibilité d'un suivi efficace (scanner ou IRM cérébral répété à une fréquence rapprochée).

Syndrome de Turcot

Enfin, en cas d'association de cancer colorectal et de glioblastome ou médulloblastome il faut penser à écarter un syndrome de Lynch ou une polypose.

RÉFÉRENCE

Turcot J, Despres JP, St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959 ; 2 : 465-8.

Fibromatose agressive

La fibromatose agressive – FA – (ou **tumeur desmoïde**) est une prolifération fibroblastique monomorphe classée parmi les tumeurs conjonctives à malignité intermédiaire. Il s'agit d'une pathologie rare (incidence estimée en France à moins de 400 cas) ; le pic d'incidence est observé à 40 ans et il existe une forte prédominance féminine (4 à 6 femmes pour 1 homme). Les FA sont soit sporadiques (85 % des cas) soit associées à la **polypose adénomateuse familiale** – PAF –. La forme la plus fréquente est le FA du post-partum, diagnostiquée dans les 18 mois qui suivent une grossesse. Les formes sporadiques secondaires à un traumatisme (accident de la voie publique ou intervention chirurgicale) sont classiques.

Sur le plan **anatomopathologique** il s'agit d'une prolifération monomorphe, homogène, sans zone de différenciation, mais avec des prolongements rameux, rétractiles. Il n'y a pas de grade histo-pronostique. Sur le plan immuno-histochimique on observe une accumulation de **β -caténine** nucléaire au niveau des fibroblastes de la FA. Les formes sporadiques se caractérisent sur le plan moléculaire par des mutations ponctuelles et somatiques de la **β -caténine**. Les formes « familiales » sont associées à des mutations germinales du gène APC. Il semble que les deux mécanismes soient mutuellement exclusifs.

Dans le cas précis des FA associées à la PAF, le sex ratio est proche de 1. L'âge médian au diagnostic est de 30 ans. Environ 10 % des patients avec PAF présentent une FA. Il semble que les FA soient plus fréquentes lorsque la mutation germinale d'APC siège au-delà du codon 1444. Le tableau clinique peut être associé à d'autres anomalies somatiques, constituant un tableau plus ou moins complet de **syndrome de Gardner**. Les FA associées à la PAF surviennent classiquement au niveau de la paroi abdominale (40 % des cas) ou au niveau mésentérique (50 %). Elles sont diagnostiquées le plus souvent après la chirurgie prophylactique (75 % des cas) ; cependant des formes extra-abdominales (membres ou tête et cou) ou des formes précédant la polypose voire amenant au diagnostic de la polypose sont possibles. En cas de diagnostic de FA, et notamment en l'absence de mutation somatique de la **β -caténine** une recherche de polypose adénomateuse est souhaitable, notamment par endoscopie pour ne pas méconnaître de forme pauci-symptomatique.

Fibromatose agressive

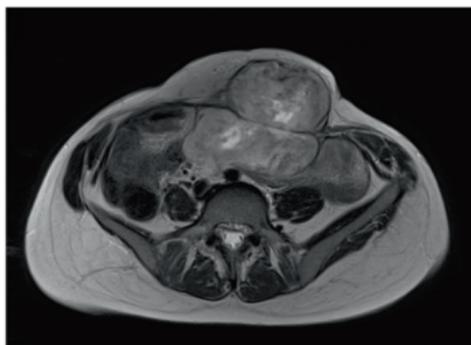


Figure 4 : Patiente de 38 ans, FA sporadique sur cicatrice de laparotomie.

Le potentiel évolutif des FA n'est pas prévisible. Il n'y a pas de risque de transformation maligne. Les FA entraînent parfois d'importantes douleurs qui nécessitent un suivi algologique au long cours. Mais dans le cas particulier des FA associées à la PAF, il s'agit désormais d'une des causes principales de décès. L'attitude actuelle est en faveur d'une surveillance des FA notamment par IRM. Un tiers des FA régressent spontanément, toutefois ces régressions peuvent entraîner des fibroses rétractiles, avec complication (urétérohydronéphrose, sténose digestive ...). Ainsi sur de larges séries de FA compliquant une PAF, les complications observées sont : occlusions 25 %, sténoses urétrales (25 %), perforations digestives (10 %), fistules (5 %), hémorragies (5 %) et décès (10 %). Seule les FA évolutives (1/3 des cas) appellent un traitement. Tout traumatisme, toute intervention chirurgicale expose à une progression de la maladie. Il existe une discussion autour de l'influence des modalités de la chirurgie prophylactique pour la survenue de FA. Au niveau abdominal, il y a un risque de sténose/fistulisation avec le tube digestif et/ou de retentissement sur les voies urinaires. Le traitement de première intention n'est pas chirurgical, compte-tenu de la très grande difficulté à obtenir des marges de sécurité et du taux important de récurrence post-chirurgie (40-60 % des cas). En cas de progression tumorale, on recommande plutôt des traitements systémiques. Toutefois en l'absence d'essais randomisés, il n'y a pas de consensus sur le traitement systématique

Fibromatose agressive

de première intention à proposer : AINS (type sulindac), anti-oestrogène (type tamoxifène), chimiothérapie à faible dose (méthotrexate et vinblastine) ... Les formes réfractaires peuvent nécessiter des traitements locaux comme de la radiothérapie ou de la cryothérapie (dans le cadre d'essais cliniques). La présence d'une FA non évolutive avec un recul de 12-18 mois ne constitue pas une contre-indication à la grossesse, mais dans 30 à 50 % des cas dans le post-partum une poussée évolutive de la maladie est observée.

Il s'agit de tumeurs rares, complexes qui nécessitent une prise en charge spécialisée. Ainsi dans 1/3 des cas le diagnostic anatomopathologique est redressé par un pathologiste expert, d'où l'intérêt d'une confirmation via le Réseau de Relecture en Pathologie des Sarcomes. Ce réseau assure aussi la recherche de mutations somatiques de la β -caténine. La prise en charge des patients doit idéalement être réalisée en lien avec le réseau NetSarc (prise en charge des Sarcomes, GIST, Tumeurs desmoïdes). Enfin, il existe une association de patients très active, SOS Desmoïde (<http://www.sos-desmoide.asso.fr/>).

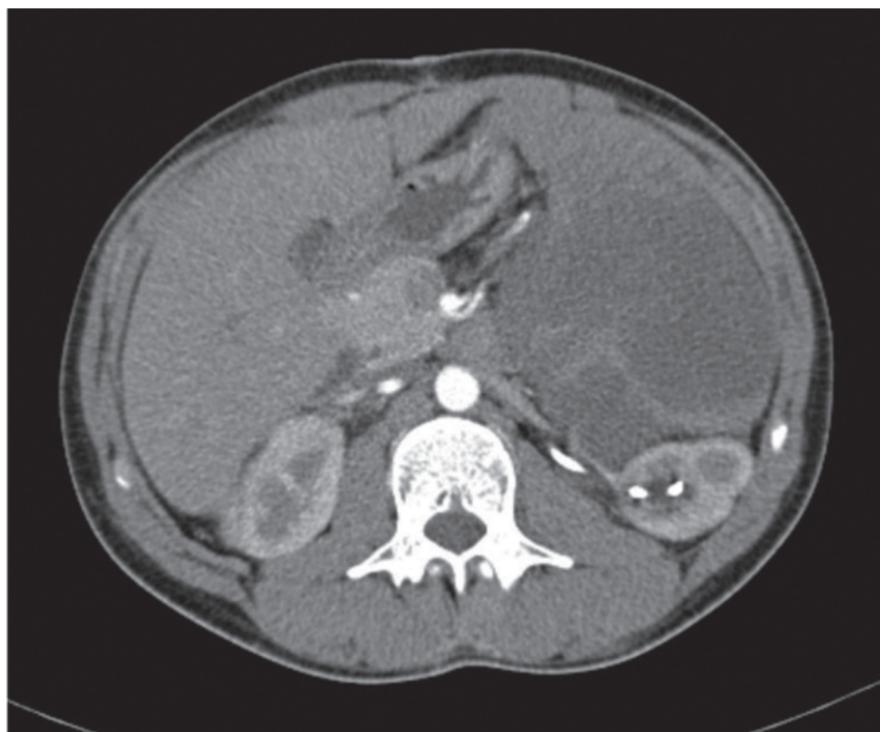


Figure 5 : Patient de 26 ans – Tumeur desmoïde intra-abdominale dans le contexte d'une polypose adénomateuse familiale. Compression des voies urinaires supérieure gauches.

Fibromatose agressive

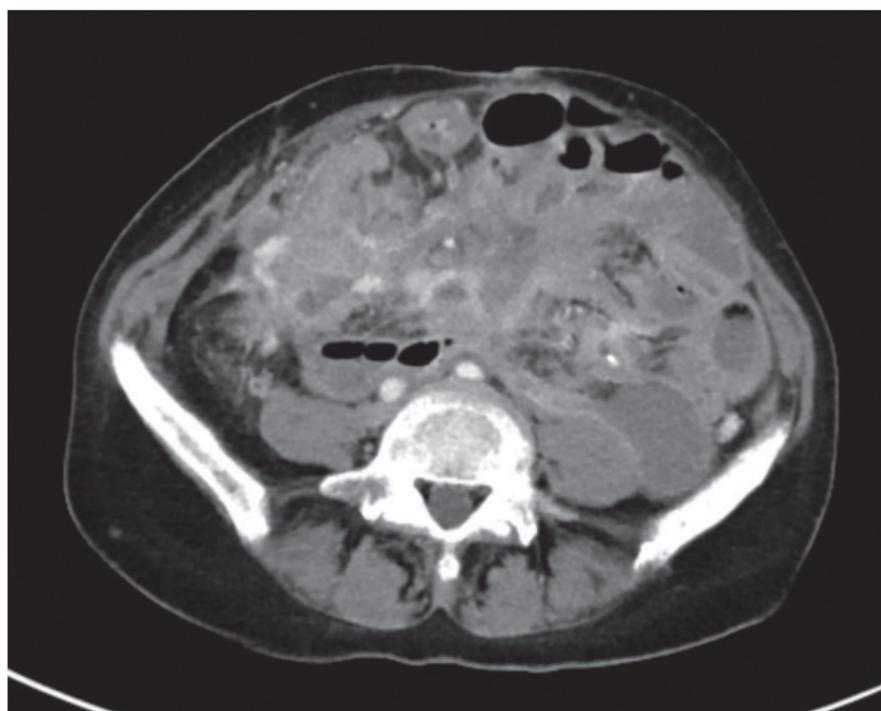


Figure 6 : Femme de 45 ans – multiples tumeurs desmoïdes abdominales fistulisées et abcédées, compliquant une polypose adénomateuse familiale.

► **SYNDROME DE GARDNER**

Il s'agit d'une variante phénotypique de la **polypose adénomateuse familiale** (PAF), qui associe de manière inconstante la présence de **fibromatose agressive**, des ostéomes (mandibule, crâne), des fibromes sous-cutanés, des troubles de la croissance dentaire ...

► **HORMONOTHÉRAPIE DES FIBROMATOSES AGRESSIVES**

Seules les fibromatoses agressives (FA) évolutives appellent un traitement, si possible non chirurgical. Il n'y a pas de traitement standard des FA évolutives. Différents traitements systémiques peuvent être proposés comme par exemple le tamoxifène, les AINS (sulindac), la chimiothérapie (type méthotrexate/vinblastine). En l'absence de résultats disponibles issus essais randomisés, il est préconisé d'utiliser de manière graduée les traitements du moins au plus agressifs. Les AINS et le tamoxifène sont souvent prescrits en première intention, de manière séquentielle ou en association. Il n'y a pas de consensus sur la posologie du tamoxifène, souvent

administré à des doses supérieures à celles recommandées dans l'hormonothérapie du cancer du sein

RÉFÉRENCES

- Penel N, *et al.* Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016 ; 58 : 90-6.
- Penel N, Chibon F, Salas S. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials. *Curr Opin Oncol* 2017 ; 29 : 268-74.
- Nieuwenhuis MH, *et al.* Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 37-42.
- Benoit L, *et al.* 3' Mutation of the APC gene and family history of FAP in a patient with apparently sporadic desmoid tumors. *J Clin Gastroenterol* 2007 ; 41 : 297-300.
- Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, *et al.* An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patient EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017 ; 18 : 2399-2408.
- Penel N, Chibon F, Salas S. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials. *Curr Opin Oncol* 2017 ; 29 : 268-74.

Beta-caténine et fibromatose agressive

Les fibromatoses agressives (FA) sont des tumeurs à profil « génomique plat » et les deux anomalies récurrentes sont soit la mutation germinale d'*APC* (dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale (PAF)) soit la mutation somatique de *CTNNB1* (gène de la β -caténine). La β -caténine est impliquée de manière complexe dans la prolifération, la mobilité et l'adhésion cellulaire, notamment sous le contrôle des voies Wnt et Notch. Dans les FA, il existe une accumulation nucléaire de β -caténine qui associée à des complexes protéiques (comme TBL1/TBLR1) stimule la transcription de facteurs de prolifération cellulaire (comme S100A4 ou CTHRC1). Dans le cas de FA sporadiques, il existe au moins trois mutations différentes de l'exon 3 de la *CTNNB1* : T41A, S45F et S45P. Ces hot-spots correspondent à des sites de phosphorylation de la β -caténine, nécessaires à la reconnaissance par la protéine APC, cette interaction APC/ β -caténine permettant la dégradation de la β -caténine par le protéasome. Ces mutations induisent donc l'accumulation nucléaire de la β -caténine par défaut de dégradation.

Dans le cas des FA associées à la PAF, les mutations germinales d'*APC* sont associées à un déficit de dégradation de la β -caténine et donc à son accumulation (car la protéine APC tronquée n'est pas en mesure de se lier à la β -caténine).

Le diagnostic des FA demeure difficile, avec un taux d'erreur de l'ordre de 30 % après relecture par un pathologiste expert. L'accumulation nucléaire de la β -caténine en immuno-histochimie est un bon marqueur du diagnostic de FA ; cette accumulation est observée dans 92-98 % des cas. Cependant le marquage n'est pas spécifique et dépend de l'anticorps utilisé. La présence de mutations somatiques de *CTNNB1* (*T41A*, *S45F* et *S45P*) est un marqueur diagnostique des FA sporadiques. Les FA associées à la PAF semblent dépourvues de ces mutations.

Enfin les mutations de *S45F* sont associées à un taux très élevé de récurrence post-chirurgicale (95 %) et à une moindre efficacité du sulindac ou du tamoxifène.

La recherche d'une mutation de *CTNNB1* est donc recommandée en cas de diagnostic de FA, permettant probablement de distinguer FA sporadique et FA associées à la PAF. La nature de la mutation de *CTNNB1* a une valeur pronostique.

RÉFÉRENCES

- Cheon SS, *et al.* Beta-catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation ; motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplasic cutaneous 189 wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 6973-6978.
- Li J, Wang CY. TBL1-TBLR1 and beta-catenin recruit each other to Wnt target-gene promoter for transcription activation and oncogenesis. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 160-169.
- Salas S, *et al.* Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2010 ; 49 : 560-568.
- Crago AM, *et al.* Near universal detection of alterations in CTNNB1 and wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2015 ; 54 : 606-615.
- Kasper B, *et al.* An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis : a European Consensus Initiative between Sarcoma Patient EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017 ; 18 : 2399-2408.

La polypose juvénile et la polypose héréditaire mixte

La croissance des cellules souches colo rectales est médiée par deux voies de régulation, les voies Wnt et BMP (« Bone morphogenetic Protein »). Un gradient Wnt-élevé/ BMP-bas est nécessaire pour assurer la croissance, la différenciation et la migration vers le sommet des cryptes des cellules souches. Une dé-régulation de ce gradient est à la base de la carcinogénèse colorectale, soit par activation de la voie Wnt/ beta caténine, via une mutation du gène APC, soit par répression de la voie BMP. Cela peut être le fait d'une mutation inactivatrice de ses effecteurs, SMAD4 ou BMPR1A, à l'origine du *syndrome de polypose juvénile*, et également d'une surexpression de GREM 1, secondaire à une duplication d'une séquence promotrice en amont de ce gène (15q13.3) responsable du *syndrome de polypose héréditaire mixte*, décrite dans un petit nombre de familles.

► **LA POLYPOSE JUVÉNILE (PJ)** est une polypose hamartomateuse touchant la totalité du tube digestif. Le diagnostic peut être porté devant une anémie, des hémorragies digestives, une diarrhée (entéropathie exsudative), et un prolapsus rectal de polype. Les polypes coliques peuvent être plans ou pédiculés et leur nombre est variable, allant de 4-5 à plus d'une centaine. La PJ doit être considérée si au moins un des critères suivants est présent :

- Au moins 3 à 5 polypes juvéniles du colon
- Polypes juvéniles multiples sur le tractus digestif
- Polypes juvéniles chez un individu ayant une histoire familiale de PJ

Les gènes impliqués dans cette polypose sont ceux codant pour SMAD4 et BMPR1A. Le mode de transmission est autosomique dominant. Cependant 67 % des personnes atteintes ont une mutation *de novo*.

Les patients porteurs d'une mutation de SMAD4 peuvent également développer, parfois avant la polypose, un syndrome de tégangiectasies hémorragiques héréditaire (maladie de Rendu-Osler), nécessitant une prise en charge spécifique en centre expert.

Les risques cumulés au cours de la vie sont de 40-50 % pour le cancer colorectal et 21 % pour le cancer gastrique. L'âge moyen de cancer colorectal est de 43,9 ans.

La polypose juvénile et la polypose héréditaire mixte

Une consultation d'oncogénétique doit être proposée pour les personnes atteintes de polypose et leurs apparentés au 1^{er} degré. La surveillance endoscopie démarre à l'âge de 15 ans avec une coloscopie et une endoscopie haute, répétées tous les 2-3 ans en l'absence de polypes. La résection des polypes doit être faite. Lorsque le nombre de polypes est trop important, ou que les symptômes le justifient, une chirurgie doit être proposée (colectomie sub-totale ou colo proctectomie)

► **LA POLYPOSE HÉRÉDITAIRE MIXTE** est une polypose associant des polypes hamartomateux, adénomateux et hyperplasiques. Le mode de transmission est également autosomique dominant avec un âge moyen de cancer de 47 ans et une polypose pouvant atteindre une centaine de polypes, démarrant vers 20 ans et parfois plus jeune. Les recommandations du NCCN préconisent une surveillance endoscopique à partir de 25 ans avec des examens répétés tous les 2-3 ans en l'absence de polypes, puis annuels si besoin. Les dernières observations des familles atteintes montrent que la surveillance devrait probablement démarrer à l'adolescence.

RÉFÉRENCES

- Larsen Haidle J, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [updated 2017]. In: Adam MP *et al.*, editors. Gene Reviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ; 1993-2018. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/PubMed PMID : 20301642>.
- Calva-Cerqueira D, *et al.* The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. *Clin Genet* 2009 ; 75 : 79-85.
- Fiche GENMAD 2012 : Conseils de prise en charge de la polypose juvénile (<https://www.snfge.org/types-recommandations/fiche-genmad?page=1>).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1.2018 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf).
- Davis H, *et al.* Aberrant epithelial GREM1 expression initiates colonic tumorigenesis from cells outside the stem cell niche. *Nat Med* 2015 Jan ; 21(1) : 62-70.
- Lieberman S, *et al.* Features of Patients With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by Duplication of GREM1 and Implications for Screening and Surveillance. *Gastroenterology* 2017 Jun ; 152(8) : 1876-80

Le syndrome de Peutz-Jeghers

► DÉFINITION

Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une polypose hamartomateuse gastro-intestinale associée à une lentiginose péri-orificielle et un sur-risque de cancers. Elle doit être évoquée dans les situations suivantes :

- Deux polypes de PJ ou plus
- Présence de polypes de PJ chez un apparenté d'une famille atteinte
- Présence de polypes de PJ associée à une lentiginose
- Présence d'une lentiginose chez un apparenté d'une famille atteinte

La polypose est constituée de polypes hamartomateux (cf. fiche VIII.5) principalement répartis dans l'intestin grêle. Ils peuvent toutefois se développer dans l'estomac et le colon. Ces polypes ont un faible potentiel de dégénérescence et le risque de cancer digestif est essentiellement lié au développement d'adénomes au sein de la polypose. Les polypes hamartomateux sont responsables de complications occlusives et hémorragiques et plus de la moitié des patients ont subi une laparotomie avant l'âge de 18 ans, le plus souvent en urgence pour occlusion sur un volumineux polype invaginé.

La lentiginose apparaît en général avant l'âge de 5 ans et se traduit par des pigmentations brunes autour des yeux, de la bouche et de l'anus.

► GÉNÉTIQUE

Le SPJ est une affection à transmission autosomique dominante secondaire à une mutation délétère du gène *STK11*. Celui-ci code pour une sérine/thréonine kinase qui agit comme suppresseur de tumeur. La pénétrance est de 100 % et il ne semble pas y avoir de relation génotype/phénotype.

Une consultation d'oncogénétique est indiquée chez les personnes suspectes et apparentés de porteurs de la mutation afin de réaliser une enquête familiale, un examen cutané et une analyse constitutionnelle. Le SPJ peut faire l'objet de diagnostic pré natal.

Le syndrome de Peutz-Jeghers

► RISQUES DE CANCERS

Le SPJ expose à des risques élevés de cancers. Parmi eux, les cancers du côlon, du sein, de l'ovaire et du pancréas sont les plus importants (Tableau 1).

Tableau 1 : Risque et âge de survenue des cancers dans le syndrome de Peutz-Jeghers (données issues de Syngal S *et al.*)

	Risque (%)	Âge au cancer (ans)
Colon rectum	39	42-46
Estomac	29	30-40
Intestin grêle	13	37-42
Sein	32-54	37-59
Ovaire	21	28
Col utérin	10	34-40
Utérus	9	43
Pancréas	11-36	41-52
Testicules	9	6-9
Poumon	7-17	47

► PRISE EN CHARGE

La prise en charge de ce syndrome est résumée dans la fiche GENMAD et est rappelée ici. Elle est complexe, multidisciplinaire et lourde pour les patients, ce qui requiert un suivi en centre expert et une proposition de plan personnalisé de suivi dans le cadre d'un réseau régional.

Chez l'enfant de 0 à 8 ans, une échographie testiculaire et ovarienne est requise tous les deux ans. Entre 8 et 16 ans, une surveillance du grêle par vidéocapsule est recommandée tous les 2-3 ans. Les polypes les plus volumineux (> 2 cm) doivent être réséqués. La résection peut être chirurgicale mais le développement de l'entéroscopie dans les centres experts permet de réserver la chirurgie aux échecs de l'endoscopie.

À partir de l'âge de 16 ans une surveillance endoscopique doit être proposée tous les 2-3 ans par gastroscopie et coloscopie. Les objectifs de ces endoscopies sont la détection et la

Le syndrome de Peutz-Jeghers

résection de lésions adénomateuses et la résection des polypes hamartomateux les plus volumineux (> 2 cm). Cette surveillance est ensuite réalisée tous les 2 ans à partir de 25 ans.

Le grêle, chez l'adulte, peut être surveillé par vidéo capsule et/ou imagerie de coupe (entéro TDM, entéro IRM). Les performances de l'entéroscopie double ballon ont été comparées à celle de l'entéro IRM avec des résultats assez comparables en termes de détection de lésions de plus de 15 mm. Goverde *et al* ont montré que l'entéroscopie était mieux acceptée par les patients notamment en permettant la résection dans le même temps des polypes.

Le suivi gynécologique est annuel avec imagerie (mammographie/IRM/Échographie) et frottis cervical.

Enfin, le dépistage pancréatique est le plus problématique en raison du risque élevé de cancer et du faible rendement des examens. La seule recommandation de suivi est proposée par le consortium international de surveillance pancréatique (CAPS). Celui-ci recommande que tout patient porteur d'une mutation du gène *STK11* doit faire l'objet d'un dépistage de cancer pancréatique. Les modalités, comme toutes les autres situations à haut risque, requièrent l'utilisation annuelle d'une IRM et d'une écho-endoscopie pancréatique. Toutefois, le résultat de cette stratégie reste débattu au regard du nombre élevé de lésions principalement kystiques retrouvées, et du faible nombre de patients opérés, à raison, avec des lésions pré-neoplasiques ou invasives de petite taille.

RÉFÉRENCES

- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 ; 59 : 975-86.
- Syngal S, Brand RE, Church JM, *et al*. Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 223-62.
- Fiche GENMAD : http://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/PeutzJeghers_prisecharg.pdf
- Thomson M, Venkatesh K, Elmalik K, *et al*. Double balloon enteroscopy in children: diagnosis, treatment, and safety. *World J Gastroenterol* 2010 Jan 7 ; 16(1) : 56-62.

Le syndrome de Peutz-Jeghers

Goverde A, Korsse SE, Wagner A, *et al.* Small-bowel Surveillance in Patients With Peutz-Jeghers Syndrome: Comparing Magnetic Resonance Enteroclysis and Double Balloon Enteroscopy. *J Clin Gastroenterol* 2017 Apr ; 51(4) : e27-e33.

DaVee T, Coronel E, Papafragkakis C, *et al.* Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc* 2018 Jun ; 87(6) : 1443-50.

Formes héréditaires du cancer du pancréas

Deux à 10 % des cancers pancréatiques ont une origine familiale.

On distingue trois types de situations héréditaires exposant à un risque élevé de cancer du pancréas :

► 1. SYNDROMES HÉRÉDITAIRES PRÉDISPOSANT AUX TUMEURS

Ces syndromes se transmettent sur un mode autosomique dominant.

- Le syndrome de Peutz-Jeghers est secondaire à une mutation du gène *STK11*. Le risque de cancer pancréatique chez les individus porteurs de la mutation est 132 fois supérieur à la population générale et est évalué à 36 %.
- Le syndrome du mélanome multiple familial (FAMMM) prédispose à un risque élevé de mélanome. Le gène incriminé est un suppresseur de tumeur (*CDKN2A*) codant pour p16/MTS1. Ce syndrome est associé à un risque de cancer pancréatique de 17 % au cours de la vie.
- Le syndrome sein-ovaire, associé à une mutation des gènes *BRCA 1 et 2*, expose à un risque de cancer du pancréas 3,5 à 10 fois supérieur à la normale. Ce risque prédomine pour *BRCA2* pour lequel le risque estimé au cours de la vie est de 5 %.
- Le syndrome de Lynch, lorsqu'il existe un cas de cancer pancréatique dans la famille, et la polypose familiale liée au gène *APC* à un moindre degré, sont potentiellement associés à un risque de cancer du pancréas.

► 2. SYNDROMES ASSOCIÉS À UNE INFLAMMATION PANCRÉATIQUE

La pancréatite chronique héréditaire est principalement secondaire à une mutation du gène *PRSS1* codant pour le trypsino-gène cationique. Le risque de cancer, évalué par Lowenfels *et al* en 2000, est de 40 % à 70 ans. Il est aggravé en cas de transmission paternelle du gène, et de tabagisme qui double le risque de cancer, et avance l'âge de 20 ans.

► 3. CANCER PANCRÉATIQUE FAMILIAL

La conférence de consensus de 2007 a défini les critères requis pour ce syndrome, à savoir la présence d'au moins deux apparentés au 1^{er} degré ayant un cancer du pancréas en dehors de syndrome héréditaire prédisposant aux tumeurs. Les études

Formes héréditaires du cancer du pancréas

suggèrent une transmission autosomique dominante, un âge de survenue avant 50 ans pour 16 % des patients, et 10 ans avant dans les nouvelles générations. Le tabac est également fortement associé à une augmentation du risque ainsi qu'à une diminution de l'âge de survenue. À l'exception des gènes *BRCA2* et peut-être *ATM* (ataxia telangectasia mutated gene), qui semblent fréquemment retrouvés, les autres gènes ayant fait l'objet de publications comme *CDKN2A* et *PALB2* sont, à l'inverse, sujets à des résultats trop contradictoires.

► DÉPISTAGE DES PATIENTS ASYMPTOMATIQUES À HAUT RISQUE

Les buts d'un programme de dépistage du cancer du pancréas dans les situations à risque sont le diagnostic des cancers T1N0, des carcinomes *in situ*, et des lésions de haut grade (PanIN 3 et TIPMP). Plusieurs études américaines et européennes ont analysé les résultats d'un dépistage par échographie et IRM en centre expert. Des lésions principalement kystiques sont retrouvées chez près d'un tiers des sujets. Parmi les patients opérés en revanche peu ou pas de dysplasie de haut grade ou petits cancers invasifs ont été observés.

► STRATÉGIES DE SURVEILLANCE, INDICATIONS (TABLEAUX 2 ET 3)

Les patients à risque de cancer du pancréas doivent bénéficier d'une consultation d'oncogénétique. Un prélèvement génétique pour analyse constitutionnelle des gènes *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* peut être proposé, et selon les situations, des gènes *CDKN2A* et *BRCA1* et *PRSS1*. Les recommandations de sevrage tabagique doivent également être délivrées.

L'écho-endoscopie et l'IRM sont les outils les plus performants pour dépister les lésions précancéreuses infra centimétriques telles que les TIPMP (voire certaines PanIN).

L'âge de début de la surveillance classiquement retenu dans les études est de 50 ans (ou 10 avant l'âge du plus jeune des cancers dans la famille) et 40 ans pour les porteurs de mutations *PRSS1*. La fréquence de réalisation des examens conseillée est actuellement d'un an.

Formes héréditaires du cancer du pancréas

Tableau 2 : Indication d'un dépistage du cancer du pancréas chez les patients asymptomatiques à risque

Plus de 2 cancers pancréatiques apparentés au 1 ^{er} degré
Plus de 3 cancers pancréatiques quel que soit le degré de parenté
Syndrome de Peutz-Jeghers
Pancréatite chronique héréditaire
Porteurs d'une mutation CDKN2A
Porteurs d'une mutation BRCA1/2 et PALB2 avec au moins un cancer du pancréas au 1 ^{er} degré
Syndrome de Lynch avec au moins un apparenté au 1 ^{er} degré ayant un cancer du pancréas

Tableau 3 : Risques de cancers pancréatiques en fonction du gène

Type de prédisposition	Gène	Risque de cancer à 70 ans (%)
• <i>Syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs</i>		
Syndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	36
FAMMM syndrome	<i>CDKN2A, CDK4</i>	17
Syndrome Sein – Ovaire	<i>BRCA1, BRCA2</i>	3-8
Syndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2</i>	<5
Polypose adénomateuse familiale	<i>APC</i>	<5
• <i>Syndromes associés à une inflammation pancréatique</i>		
Pancréatite chronique héréditaire	<i>PRRS1, SPINK1</i>	40
Mucoviscidose	<i>CFTR</i>	<5
• <i>Cancer pancréatique familial</i>	<i>BRAC2, PALB2, ATM</i>	2 apparentés : 8-12 % > 3 apparentés : 16-38 %

RÉFÉRENCES

- Canto MI *et al.* Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 796-80430.
- Canto MI. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013 ; 62 : 339-47.

► **FACTEURS DE RISQUE DU CANCER COLORECTAL AU COURS DU SYNDROME DE LYNCH : QUELS CONSEILS DE PRÉVENTION PRIMAIRE ?**

Les facteurs de risque ou de protection du cancer colorectal ont fait l'objet de nombreux travaux et sont pour l'essentiel identifiés. Quelques études ont plus particulièrement concerné les cancers colorectaux familiaux et/ou les cancers colorectaux au cours du syndrome de Lynch. Ces travaux suggèrent un rôle délétère de l'obésité, de la consommation de tabac et d'alcool ainsi que dans une moindre mesure de la consommation de viande rouge avec un risque de cancer colorectal plus important et/ou plus précoce. Le rôle protecteur de la consommation de céréales, de produits laitiers et de calcium ainsi que celui de l'activité physique n'ont pu être mis en évidence à ce jour. Ces données souvent acquises sur de faibles populations restent à consolider.

► **CHIMIO-PRÉVENTION DU CANCER COLORECTAL AU COURS DE LA POLYPOSE ET DU SYNDROME DE LYNCH**

La chimio-prévention du cancer consiste à utiliser des agents chimiques pour prévenir ou inhiber le développement du processus de carcinogenèse. Les composés administrés au long cours doivent être efficaces tout en présentant une toxicité minimale et un coût acceptable pour pouvoir être largement utilisés. Le traitement à long terme d'une population à risque moyen expose de très nombreux individus aux éventuels effets secondaires du produit pour un bénéfice limité (faible nombre de cancers attendus) tout en entraînant un coût important. Le traitement d'une population à risque élevé comme les patients atteints de syndrome de Lynch ou de polypose est plus légitime. Une fois l'efficacité d'une molécule prouvée, il reste à en apprécier l'intérêt réel. En effet, le bénéfice « vrai » doit être apprécié en fonction de l'efficacité du produit et de ses éventuels effets secondaires mais aussi en tenant compte de l'effet protecteur lié à la nécessaire surveillance endoscopique de ces patients.

► **POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE (PAF)**

Le sulindac (Arthrocline®) administré par voie orale à la dose de 100 à 400 mg par jour entraîne une diminution du nombre et de la taille des polypes coliques chez les patients atteints de

PAF. L'effet du sulindac n'est que suspensif et après l'arrêt du traitement les polypes coliques réapparaissent en quelques mois. Toutefois, les polypes régressent à nouveau si le traitement est repris. Quelques cas de cancer du rectum ont été observés chez des patients colectomisés traités par sulindac malgré une surveillance optimale. Ces observations incitent à la prudence. Par ailleurs, le sulindac n'est pas efficace sur l'apparition des premiers polypes coliques chez les jeunes patients présentant une atteinte génotypique caractérisée avant l'apparition des premières manifestations phénotypiques. L'efficacité du sulindac sur le développement des adénomes duodénaux, bien que suggérée par quelques observations, n'est pas démontrée. Le celecoxib (Celebrex®) administré par voie orale à la dose de 800 mg par jour entraîne une diminution du nombre et de la surface totale des polypes au niveau du duodénum ou de la muqueuse rectale résiduelle après colectomie chez l'adulte. Cet effet est aussi observé chez l'enfant à la dose de 16 mg/kg. L'utilisation d'une association de difluorométhylornithine (DFMO), inhibiteur de la synthèse des polyamines, et de celecoxib ne semble pas plus efficace que le celecoxib seul. Le rofecoxib par voie orale à la dose de 25 mg par jour entraîne une diminution du nombre de polypes au niveau du réservoir rectal restant après chirurgie chez l'adulte. Quelques cas de patients présentant une polypose atténuée, refusant la colectomie, traités par sulindac ou par coxib et régulièrement surveillés par endoscopie avec polypectomies itératives ont été rapportés. L'aspirine administrée à la dose de 600 mg par jour diminue la taille des polypes du rectum et du sigmoïde mais ne modifie pas significativement leur nombre chez des patients surveillés avant colectomie.

► SYNDROME DE LYNCH

Très peu d'études interventionnelles ont été réalisées chez les patients présentant un syndrome de Lynch. Dans le travail du consortium CAPP 2, l'aspirine administrée à la dose de 600 mg par jour ne modifiait pas significativement le nombre d'adénomes et/ou de cancers après 27 mois de traitement. Une diminution significative du nombre de cas de cancer colorectal était cependant observée lorsque le suivi était poursuivi au-delà de la 4^e année dans le groupe initialement traité par

aspirine. Un essai multicentrique anglais comparant l'effet de 3 doses d'aspirine (CAPP 3) et un essai multicentrique français évaluant 2 faibles doses d'aspirine vs placebo (AAS-Lynch) en cours devraient préciser l'intérêt de cette approche. Les inclusions dans ce dernier essai sont actuellement en cours dans plus de 30 centres et la participation de tous est possible.

RÉFÉRENCES

- World cancer research fund international/American institute for cancer research. Continuous update project. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer, <https://www.wcrf.org/dietandcancer>.
- Fardet A, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Latino-Martel P. Do alcoholic beverages, obesity and other nutritional factors modify the risk of familial colorectal cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017 ; 119 : 94-112.
- Lynch PM. Chemoprevention of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2016 ; 15 : 467-75.
- Burn J, Bishop DT, Chapman PD, *et al*. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res* 2011 ; 4 : 655-65.
- Burn J, Gerdes AM, Macrae F, *et al*. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 2081-7.

Cancer colorectal et syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch expose à un risque majeur de cancer colorectal avec un risque cumulé à 70 ans de 35 à 46 % pour *MLH1* et *MSH2* et 2 à 18 % pour les cancers du tube digestif (estomac /duodénum) (registre européen du International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours).

Le dépistage de ces cancers, une fois le diagnostic génétique posé est donc un enjeu majeur d'autant que s'ajoute à cette fréquence le fait que les lésions sont souvent planes, difficiles à détecter en endoscopie conventionnelle, avec un risque élevé de cancer d'intervalle lorsque les recommandations d'intervalles et/ou de réalisation ne sont pas respectées.

La coloscopie doit respecter les critères qualité recommandés par la société française d'endoscopie digestive (SFED) :

- La qualité de la préparation doit être parfaite et évaluée par le score de Boston
- Le caecum doit être atteint et l'orifice appendiculaire visualisé
- Le temps de retrait de la coloscopie doit être supérieur à 6 minutes, ce qui dans le cas du syndrome de Lynch est en général plutôt aux alentours de 20 minutes
- L'opérateur doit justifier d'un taux de détection d'adénomes suffisant et avoir une habitude du suivi des patients avec prédisposition héréditaire
- Enfin la chromo endoscopie à l'indigo carmin est requise systématiquement (cf fiche XIII 3)).

Le respect des intervalles de suivi est fondamental et conditionne le risque de cancer colorectal.

En France, les recommandations de suivi sont synthétisées dans les fiches GENMAD. Elles recommandent une première endoscopie vers l'âge de 20 ans chez les individus étant porteurs d'une mutation. Cette limite est confirmée par le travail européen récent de Møller *et al.*, en particulier pour les personnes porteuses de mutation des gènes *MLH1* et *MSH2* chez qui l'âge au premier cancer rapporté était de 25 ans.

L'examen est ensuite répété au maximum tous les deux ans, mais cet intervalle peut se raccourcir en fonction des lésions découvertes, en particulier lorsque de la dysplasie de haut grade ou un carcinome *in situ* ont été reséqués.

Après un premier cancer colorectal, la surveillance par coloscopie reste indispensable. Un travail de Nyla *et al.* récemment

Cancer colorectal et syndrome de Lynch

publié a démontré dans une cohorte prospective de 121 patients Lynch ayant déjà eu un cancer colorectal, que le risque de deuxième cancer était de 38,5 %. Le délai d'apparition après la dernière coloscopie était de 24 mois, faisant suggérer des intervalles maximums de 18 mois chez ces patients. Une méta analyse a cependant montré que les patients ayant une colectomie segmentaire présentaient un risque de cancer métachrone multiplié par 4 malgré un suivi annuel ou tous les deux par coloscopie.

Le défaut d'observance des personnes suivies est le principal risque de non-respect des intervalles. Il a été évalué à 32 % des patients dans une cohorte anglaise de 227 patients Lynch. La préparation colique, une absence de prise en charge par un réseau de suivi ou l'expérience d'une complication font partie des facteurs de risques majeurs exposant un non-respect du suivi endoscopique.

RÉFÉRENCES

- Møller P and the Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017 Mar ; 66(3) : 464-472.
- Nyla M, et al. Metachronous colorectal cancer risk in Lynch syndrome patients-should the endoscopic surveillance be more intensive? *Int J Colorectal Dis* 2018 Jun ; 33(6) : 703-8.
- Anele CC, et al. Risk of metachronous colorectal cancer following colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2017 Jun ; 19(6) : 528-536.
- Newton K, et al. Colonoscopy screening compliance and outcomes in patients with Lynch syndrome. *Colorectal Dis* 2015 Jan ; 17(1) : 38-46.

Spigelman

AD Spigelman, un gastroentérologue anglais ayant travaillé au Saint Marks Hospital de Londres, est parmi les premiers à avoir étudié la polypose duodénale des patients présentant une polypose adénomateuse familiale. Ses principaux apports dans ce domaine sont :

- Démonstration de la séquence adénome-cancer au niveau duodéal de la polypose
- Proposition d'une classification des adénomes duodénaux en 5 stades (0-IV)
- Proposition de prise en charge chirurgicale des adénomes de la polypose adénomateuse familiale

► CLASSIFICATION DE SPIGELMAN

La classification de Spigelman initiale (1989) incluait des critères qui ont changé depuis (degré de dysplasie) et un critère qui n'a jamais été utilisé en France, peu reproductible, le caractère vilieux des adénomes :

« *Duodenal polyposis was staged according to polyp number (1-4 polyps = 1 point, 5-20 polyps = 2, > 20 polyps = 3) ; polyp size (1-4 mm = 1 point, 5-10 mm = 2, >10 mm = 3) ; histological type (tubular polyp/hyperplasia/inflammation = 1, tubulovillous = 2, villous = 3) ; and dysplasia (mild = 1, moderate = 2, severe = 3). An overall score of 0 points = stage 0, 1-4 = I, 5-6 = II, 7-8 = III, and 9-12 = IV.* »

► CLASSIFICATION DE SPIGELMAN ACTUALISÉE

Critère	Score		
	1 point	2 points	3 points
Nb polypes	< 5	5-20	> 20
Taille maximale (mm)	1-4	5-10	> 10
Histologie	tubuleux	tubulovilleux	vilieux
Dysplasie	Bas grade (1 point)		Haut grade

0 point = stade 0, 1-4 = stade I, 5-6 = stade II, 7-8 = stade III, et 9-12 = stade IV.

► UTILISATION PRATIQUE

La classification de Spigelman permet une évaluation globale de l'importance de la polypose duodénale dans le cadre des PAF. Elle a 2 limites : sa complexité et sa reproductibilité. Cette dernière n'a jamais vraiment été évaluée mais semble très dépendante de la qualité de l'endoscopie, de l'utilisation ou non de chromoscopie (Dekker *et al*). Une classification plus simple serait idéale mais nécessiterait une validation prospective.

RÉFÉRENCES

Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK.

Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989 Sep 30 ; 2(8666) : 783-5.

Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, *et al*. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004 Feb 1 ; 22(3) : 493-8.

Dekker E, Boparai KS, Poley JW, *et al*. High resolution endoscopy and the additional value of chromoendoscopy in the evaluation of duodenal adenomatosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 666-9.

Chromoendoscopie

La chromoendoscopie digestive existe sous plusieurs formes, principalement :

- Chromoscopie électronique utilisant un pré ou un post traitement de l'image et permettant une visualisation améliorée surtout de la trame vasculaire. Son utilisation est surtout validée au niveau de l'œsophage de Barrett et au niveau gastrique par les équipes japonaises.
- Chromoscopie utilisant un colorant réel de relief non absorbé comme l'indigo carmin, ou absorbé par les cellules comme le bleu de méthylène. Les principales indications de ces colorants en endoscopie digestive sont la caractérisation des lésions néoplasiques colorectale (classification de Kudo) et la détection des néoplasies planes ou difficiles. Cette dernière utilisation est la plus importante dans le cadre des prédispositions génétiques au cancer colorectal.

► UTILISATION EN PRATIQUE

L'indigo carmin est le colorant de relief le plus utilisé en France et le mieux validé. Il existe sous forme stérile (ampoules, 5 ml à 0,5 %) surtout réservée à une utilisation en injection (visualisation de la sous muqueuse pour la mucosectomie ou la dissection sous muqueuse). Une forme non stérile existe (Ampoules Carmyne[®], solution injectable à 0,8 % (1 mg/ml)). L'indigo carmin s'utilise au mieux après dilution avec de l'eau ppi. En effet, le mélange avec du sérum physiologique entraîne une floculation du produit qui rend la coloration ininterprétable (points très bleus et coloration médiocre). La concentration optimale à viser est de 0,3 %.

► NIVEAU DE PREUVE DANS LES MALADIES GÉNÉTIQUES

Au niveau duodénal dans la polypose, l'équipe d'Amsterdam (Dekker *et al*) a démontré l'amélioration de la détection des adénomes de la polypose familiale. Aucune étude n'a précisé l'apport dans la surveillance du rectum restant et du réservoir iléal malgré l'évidence clinique des équipes expérimentées.

Au niveau colique plusieurs études françaises ont démontré la supériorité importante de la chromoscopie sur la lumière blanche et le NBI dans la surveillance de la maladie de Lynch (Rhami *et al*).

À noter que la chromoscopie électronique ne permet pas d'améliorer la détection des néoplasies colorectales dans ces

situations de risque génétique (comme dans d'autres situations de détection, maladies inflammatoires et polypes festonnés). Ceci n'a pas été démontré de façon formelle dans les polyposes, mais les petits adénomes colorectaux ne sont pas particulièrement vascularisés et ne sont donc pas rehaussés par ces chromoscopies électroniques. Pour la maladie de Lynch, une étude française récente prospective randomisée (en cours de publication) montre la supériorité nette de la chromoscopie à l'indigo carmin.

► INDICATIONS

La chromoscopie réelle utilisant l'indigo carmin est utile (nécessaire sur recommandation SFED/GENMAD) :

- Dans le suivi colique des patients présentant une maladie de Lynch pour améliorer la détection des adénomes et des adénomes avancés.
- Dans le suivi des patients présentant une polypose adénomateuse familiale pour améliorer la détection des adénomes et permettre un suivi du rectum restant ou du réservoir iléal (la détection des adénomes de petite taille invisibles en lumière blanche permet leur traitement précoce).
- Dans le suivi du duodénum des patients présentant une polypose adénomateuse familiale afin d'améliorer la détection des adénomes souvent plans à ce niveau et permettre une évaluation améliorée du stade de la polypose. Il est probable que l'utilisation des endoscopes de dernière génération permette à ce niveau de se passer de chromoscopie car les adénomes sont mieux visibles sur une muqueuse villositaire.

RÉFÉRENCES

Dekker E, Boparai KS, Poley JW, *et al.* High resolution endoscopy and the additional value of chromoendoscopy in the evaluation of duodenal adenomatosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 666-9.

Rahmi G, Lecomte T, Malka D, *et al.* Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 288-98.

Saurin JC, Buecher B. Conseils de prise en charge de la Maladie de la polypose familiale liée au gène APC. Fiche Genmad SNFGE

2009 :file:///C:/Users/SAURINJE/Downloads/Polypose_familiale.pdf.

Chromoendoscopie

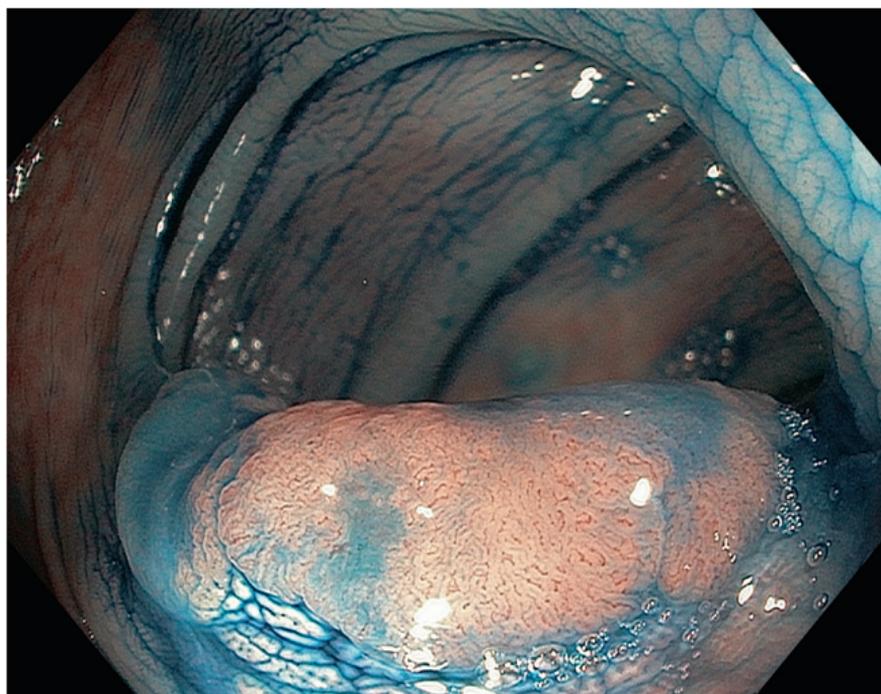


Figure 1 : adénome en dysplasie de haut grade chez une patiente de 30 ans, maladie de Lynch. Chromoscopie à l'indigo carmin.



Figure 2 : Polypose familiale. 35 ans. Réservoir iléal surveillé sans chromoscopie. 1^{er} examen montrant d'innombrables lésions néoplasiques nécessitant un traitement endoscopique agressif.

Dépistage gynécologique du syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch, initialement décrit comme prédisposition au cancer colo-rectal (Hereditary Non Polyposis Colo-rectal Cancer), expose également au cancer de l'endomètre et de l'ovaire chez la femme. L'étude de cohorte française ERISCAM, portant sur les familles avec mutation du gène *MMR*, a trouvé un risque cumulé à l'âge de 70 ans de cancer de l'endomètre de 33 % et de cancer de l'ovaire de 9 %. Il est intéressant de noter que ces pourcentages varient en fonction de la mutation retrouvée. Ainsi la mutation *MLH1* est celle associée au plus grand risque cumulé à l'âge de 70 ans de cancer de l'endomètre (54 %), suivie de la mutation *MLH2* (21 %) et *MSH6* (16 %). En ce qui concerne le cancer de l'ovaire, il existe un risque cumulé à l'âge de 70 ans de 20 % en cas mutation *MLH1* et de 24 % en cas de mutation *MSH2*. En cas de mutation *MLH6*, le risque est de 1 %. Dans cette étude, l'âge médian de survenue des cancers de l'endomètre était de 49 ans et des cancers de l'ovaire de 44 ans. Il faut noter par ailleurs qu'aucun cas de cancer gynécologique n'est survenu avant l'âge de 40 ans.

Ces cancers gynécologiques, en plus du risque de se développer à un âge jeune (< 50 ans), sont volontiers synchrones ou métachrones des autres cancers liés au syndrome de Lynch. Le cancer de l'endomètre est qualifié de sentinelle car révélant souvent la prédisposition et la majorité de ces tumeurs sont de type I, endométrioïde, mais il existe relativement plus de cancers de type II non endométrioïdes que dans la population générale. Il existe également davantage de stades II et la localisation de la tumeur au niveau de l'isthme utérin est assez évocatrice et retrouvée dans 10 à 15 % des cas. Concernant les caractéristiques clinico-pathologiques des cancers de l'ovaire, cette tumeur survient également à un âge jeune. Il s'agit également de tumeurs synchrones ou métachrones. Le type histologique est essentiellement un adénocarcinome endométrioïde, à cellules claires, ou peu différencié. La majorité des tumeurs sont découvertes à un stade précoce et sont habituellement de bon pronostic.

Les cancers de l'endomètre, comme leurs lésions pré-cancéreuses, les hyperplasies complexes et atypiques, se révèlent quasiment toujours par des saignements anormaux.

Dépistage gynécologique du syndrome de Lynch

En raison de l'âge jeune de survenue de ces deux cancers gynécologiques et de leur fréquence, un dépistage gynécologique annuel est proposé aux patientes présentant un syndrome de Lynch, quoique son bénéfice n'ait jamais été prouvé. Les outils de dépistage utilisés sont l'échographie pelvienne (Figure 3), la biopsie d'endomètre (Figure 4) et l'hystérocopie diagnostique (Figure 5). L'échographie pelvienne présente des limites dans la mesure où elle est opérateur-dépendante et également en raison de la variation de l'épaisseur de l'endomètre en fonction du cycle menstruel. La biopsie d'endomètre est un examen qui apparaît très pertinent avec néanmoins comme limites d'être potentiellement mal toléré, ainsi qu'ininterprétable pour certains prélèvements. Enfin concernant l'hystérocopie diagnostique, très peu d'équipes ont évalué cet examen en raison principalement de la mauvaise tolérance supposée des patientes. Il apparaît néanmoins dans les études publiées que celle-ci est associée à une excellente sensibilité.



Figure 3 : Echographie pelvienne.



Figure 4 : Pipelle de Cornier (Biopsie d'endomètre).

Dépistage gynécologique du syndrome de Lynch



Figure 5 : Hystéroscope souple.

Les recommandations de surveillance gynécologique actuelles européennes sont de débiter le suivi à l'âge de 35 ans, annuellement, avec réalisation d'une échographie pelvienne, d'une biopsie d'endomètre et d'une biopsie d'endomètre. L'hystéroscopie est en option. Ces recommandations soulignent néanmoins le faible niveau de preuve des études. Dans tous les cas, il convient d'informer les patientes de la nécessité de consulter sans délai en cas de ménométrorragies, puisque la quasi-totalité des lésions pré-cancéreuses et des cancers sont symptomatiques. En cas de dysplasie avérée mise en évidence, une hystérectomie doit être réalisée.

La prévention des cancers de l'endomètre et de l'ovaire repose sur l'hystérectomie prophylactique qui peut être proposée en cas de mutation identifiée ou de risque jugé significatif, après réunion de concertation pluridisciplinaire. Un bilan de dépistage doit être réalisé avant l'intervention pour ne pas méconnaître un cancer et une consultation avec une psychologue clinicienne doit être systématiquement proposée. La chirurgie est le plus souvent réalisée par coelioscopie mais une laparotomie peut être nécessaire afin de ne pas morceler l'utérus s'il est volumineux et risquer de faire disséminer un cancer occulte. L'intervention consiste en une hystérectomie totale (ablation du corps et du col utérin) avec annexectomie

Dépistage gynécologique du syndrome de Lynch

bilatérale. La patiente sera alors ménopausée mais un traitement hormonal substitutif peut être proposé.

Quelques données de la littérature suggèrent qu'une chimio-prophylaxie, par progestatif notamment, pourrait être pertinente en entraînant une atrophie endométriale

RÉFÉRENCES

- Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD, *et al.* Molecular, pathologic, and clinical features of early-onset endometrial cancer : identifying presumptive Lynch syndrome patients. *Clin Cancer Res* 2008 Mar 15 ; 14(6) : 1692-700.
- Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, *et al.* French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011 Jun 8 ; 305(22) : 2304-10.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Jan ; 27(1) : 16-41.

Dépistage des tumeurs urothéliales dans le syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch est la cause la plus fréquente des formes héréditaires de cancer colorectal et de cancer de l'endomètre, mais d'autres localisations appartiennent également au spectre des tumeurs associées au syndrome de Lynch. Ainsi, les tumeurs urothéliales (tumeurs de vessie et tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES)) ont un risque cumulé à 70 ans estimé à 1,9 % dans la série de Bonadona *et al.*, 8,4 % dans celle de Watson *et al.*, et 20 % dans le registre européen le plus récent rapporté par Møller *et al.* Le risque est particulièrement élevé pour les TVES (tumeurs pyélo-calicielles et tumeurs urétérales) où le risque relatif est de 14 par rapport à la population générale, alors que le risque relatif est de 2 pour les tumeurs de vessie.

Le risque de tumeur urothéliale varie en fonction des mutations germinales du système MMR (Mismatch repair genes) responsables du syndrome de Lynch. Ainsi, les hommes porteurs d'une mutation germinale de *MSH2* ont un risque cumulé à 70 ans de développer une TVES de 20 à 27,7 %. Au total, plus de 70 % des TVES associées à un syndrome de Lynch sont trouvées chez des patients porteurs d'une mutation germinale de *MSH2*, mais la majorité des TVES sont diagnostiquées en l'absence d'antécédents familiaux connus de tumeur urothéliale.

Tableau 1 : Proposition de dépistage des tumeurs urothéliales chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch

Groupe de risque	Stratégie de surveillance
Tous les patients	• ECBU et cytologie urinaire x 1/an
Patients suivis pour un cancer associé au syndrome de Lynch	• ECBU et cytologie urinaire x 1/an • Scanner de surveillance complété par un temps tardif pour bilan urothélial
Patients à haut risque : – Mutation <i>MSH2</i> – Antécédents familiaux de tumeur urothéliale	• ECBU et cytologie urinaire x 1/an • Échographie réno-vésicale ou uro-IRM x 1/an

Les TVES associées à un syndrome de Lynch ont des caractéristiques cliniques spécifiques, comparées aux formes sporadiques : l'âge au diagnostic est 10-15 ans plus jeune, il existe

Dépistage des tumeurs urothéliales dans le syndrome de Lynch

une plus grande proportion de femmes (environ 50 %) et les localisations urétérales sont plus fréquentes (51 % vs. 28 % dans les formes sporadiques). De plus, les patients ont un risque plus élevé de présenter des tumeurs bilatérales et il pourrait exister une meilleure sensibilité aux traitements par immunothérapie. Par conséquent, face à une TVES présumée sporadique, un âge au diagnostic < 60 ans, des antécédents personnels ou familiaux de cancer appartenant au spectre du syndrome de Lynch ou les caractéristiques moléculaires de la tumeur (instabilité microsatellitaire, absence d'expression des protéines du système MMR en immunohistochimie, charge mutationnelle élevée) sont des arguments pour rechercher une forme héréditaire.

Chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch, le dépistage des tumeurs urothéliales doit être systématiquement discuté et proposé. Du fait de la faible incidence de la maladie, il existe peu de données dans la littérature sur les modalités et les bénéfices du dépistage. Cependant, récemment, un panel d'experts a publié des recommandations préconisant la réalisation annuelle à partir de 30-35 ans, d'un ECBU à la recherche d'une hématurie microscopique, avec un seuil de 3 hématies par champs pour la poursuite des investigations. La cytologie n'est pas recommandée seule du fait d'une sensibilité d'environ 29 %, mais peut être associée en raison de son caractère non invasif et peu coûteux. En cas d'hématurie micro ou macroscopique ou d'une cytologie urinaire positive, le bilan sera complété conformément aux recommandations urologiques (uro-scanner, fibroscopie vésicale, voire urétéroscopie diagnostique).

Concernant la place de l'imagerie pour le dépistage des tumeurs urothéliales chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch, il est difficile de recommander la réalisation systématique d'examen. L'échographie réno-vésicale seule a une faible sensibilité, mais la visualisation d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles est un signe indirect de TVES justifiant des explorations complémentaires. L'uro-scanner est l'examen de référence pour le bilan radiologique des tumeurs urothéliales. Il comprend classiquement 4 phases : sans injection, temps cortico-médullaire, temps parenchymateux, temps excrétoire. Un protocole simplifié au temps tubulo-excréteur

Dépistage des tumeurs urothéliales
dans le syndrome de Lynch

Figure 6 : Lacune d'une tige caliciale supérieure sur un uro-scanner au temps tardif, en reconstruction coronale, correspondant à une tumeur urothéliale de la voie excrétrice urinaire supérieure.

permet de limiter l'irradiation. L'uro-IRM est une alternative non irradiante à l'uro-scanner mais sa place dans le dépistage reste à préciser. Par conséquent, pour les patients déjà suivis pour un cancer associé au syndrome de Lynch, une surveillance par scanner est fréquente et devrait être complétée par un temps tardif afin d'évaluer la voie urinaire. Autrement, la réalisation d'examens d'imagerie sera réservée aux patients présentant des facteurs de haut risque de TVES, comme une

Dépistage des tumeurs urothéliales dans le syndrome de Lynch

mutation germinale de *MSH2* ou une histoire familiale de TVES : dans ce cas, un dépistage annuel par échographie réno-vésicale voire par uro-IRM peut être proposé.

Contrairement aux tumeurs de vessie qui peuvent facilement être détectées par fibroscopie vésicale réalisée en consultation, la visualisation endoscopique de la voie excrétrice urinaire supérieure nécessite la réalisation au bloc opératoire d'une uréteroscopie sous anesthésie générale et ne sera donc effectuée qu'en cas de forte suspicion (cytologie urinaire positive sans lésion vésicale visible).

RÉFÉRENCES

- Watson P, *et al.* The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008 Jul 15 ; 123(2) : 444-9.
- Bonadona V, and the French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011 Jun 8 ; 305(22) : 2304-10.
- Møller P, and the Mallorca Group (<http://mallorca-group.org>). Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017 Sep ; 66(9) : 1657-64.
- Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, *et al.* Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* févr 2013 ; 63(2) : 379-85.
- van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, *et al.* Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 1 juill 2010 ; 47(7) : 464-70.
- Mork M, Hubosky SG, Rouprêt M, Margulis V, Raman J, Lotan Y, *et al.* Lynch Syndrome : A Primer for Urologists and Panel Recommendations. *J Urol* juill 2015 ; 194(1) : 21-9.
- Acher P, Kiela G, Thomas K, O'Brien T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* août 2010 ; 106(3) : 300-2.

Dépistage des lésions de l'intestin grêle (Vidéocapsule/Entéroscanner/Entéroscopie)

L'adénocarcinome grêlique est une lésion rare, dont l'incidence est estimée entre 2,2 et 5,7 cas par million d'habitants dans les pays développés. Majoritairement de localisation duodénale (50 %) il représente moins de 5 % des tumeurs digestives. L'adénocarcinome grêlique est de mauvais pronostic, marqué par une survie à 5 ans inférieure à 30 % et une survie médiane de 19 mois. Ce pronostic s'explique en partie par un diagnostic difficile du fait d'une symptomatologie peu spécifique. Ainsi, 1/3 des patients présentent un stade avancé (envahissement ganglionnaire ou métastatique) au moment du diagnostic. Ces cancers peuvent survenir de manière sporadique ou dans le cadre d'un syndrome de prédispositions génétiques aux cancers digestifs. Parmi ces syndromes, la polypose adénomateuse familiale (PAF), le syndrome de Lynch, et le syndrome de Peutz-Jeghers (PJ) sont associés à un sur risque d'adénocarcinome grêlique (Tableau 2). Dans cette fiche, nous aborderons les spécificités propres à chaque syndrome, puis les outils de dépistage à notre disposition.

Tableau 2 : Syndromes de prédispositions associés à la survenue d'adénocarcinome grêlique

Syndrome	Mode de transmission	Gène/mutation associée	Risque relatif (IC 95 %)	Risque cumulé
Polypose adénomateuse familiale	Autosomique dominant	APC	330 (132-681)	3-5 %
Syndrome de Lynch	Autosomique dominant	MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)	291 (71-681)	1-4 %
Syndrome de Peutz-Jeghers	Autosomique dominant	STK11	200 (220-1 306)	13 %

Dans le PAF, la majorité des adénomes grêliques se développent en amont de l'angle de Treitz. Leur prévalence est estimée entre 50 et 90 %. Dans la littérature, le risque cumulé de développer un adénocarcinome grêlique est évalué à 5 % avec un risque relatif de 330 (95 % CI, 132-681). Seuls les

Dépistage des lésions de l'intestin grêle (Vidéocapsule/Entéroscanner/Entéroscopie)

adénomes se développant au dépend du cadre duodénal font l'objet de recommandations de dépistage. Les adénomes se développant au-delà sont eux bien plus rares. Dans une étude regroupant 1255 patients atteints de PAF, 4,5 % avaient un adénocarcinome du tube digestif supérieur. La localisation principale était le duodénum dans 50 %, suivie de l'ampoule de Vater dans 18 %, l'estomac dans 12 %, le jéjunum dans 8,5 % et l'iléon dans 1,7 %. Plusieurs études ont évalué par vidéo capsule endoscopique (VCE) ou entéroscopie la prévalence des adénomes se développant au-delà du cadre duodénal. Dans ces études, il était identifié chez 50 à 75 % des patients des adénomes bénins de petites tailles. La présence d'adénome était plus fréquente chez les patients porteurs d'une polypose duodénale marquée. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus grand effectif pour justifier le faible intérêt d'un dépistage systématique de lésions se développant au-delà du cadre duodénal.

Dans le syndrome de Lynch, le risque cumulé de développer un cancer du grêle est estimé entre 1 et 4 %, soit 100 fois plus élevé que dans la population générale. Le développement d'une néoplasie peut marquer l'entrée dans la maladie oncologique chez 30 à 70 % des patients. Le risque de développer un adénocarcinome grêlique varie en fonction de la mutation et de l'âge. Ainsi, les risques relatifs en cas de mutations MLH1 ou MSH2 sont respectivement de 291 (IC à 95 %, 71-681) et 103 (IC à 95 %, 14-729). Dans la littérature, le risque d'adénocarcinome devient marqué à partir de 40 ans, cependant le développement d'un cancer avant 30 ans survient chez environ 10 % des patients. Jusqu'à présent, il n'existe pas de recommandations de dépistage systématique consensuelle. Certains groupes d'experts proposent une surveillance en cas d'antécédent familial de cancer de l'intestin grêle. En revanche, en cas d'anémie ferriprive non expliquée par la coloscopie et l'EOGD, ni par l'examen gynécologique, la recherche d'une néoplasie grêlique doit être systématique. Le syndrome de PJ est une maladie autosomique dominante due à la mutation du gène suppresseur STK11 qui prédispose au développement de polypes hamartomateux du tractus digestif. Dans une méta analyse regroupant des patients atteints de PJ, le risque relatif d'adénocarcinome grêlique

Dépistage des lésions de l'intestin grêle (Vidéocapsule/Entéroscanner/Entéroscopie)

observé était de 520 (IC à 95 %, 220-1 306) avec un risque cumulé à 17 %. Dans ce syndrome, les adénocarcinomes proviennent probablement des foyers de néoplasie intra-épithéliale se développant au sein des lésions hamartomateuses. Le PJ est le seul syndrome pour lequel il existe des recommandations de dépistage. Elles proposent un premier dépistage à partir de 8 ans puis à 18 ans en cas de résultats négatifs. Les explorations suivantes étant programmées tous les 2 à 3 ans. L'exploration de l'intestin a beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Les techniques endoscopiques (vidéo capsule et entéroscopie), couplées aux techniques morphologiques avec distension grêlique (entéro IRM/TDM) permettent désormais une exploration complémentaire de l'ensemble de l'intestin grêle.

La VCE est l'examen de référence pour l'exploration de la muqueuse grêlique. Son indication est validée dans la recherche de lésion néoplasique de l'intestin grêle en l'absence de symptomatologie occlusive. Dans une étude comparant la VCE à l'entéro IRM chez des patients suivis pour PAF ou PJ, la VCE était supérieure à l'IRM pour la détection des petits polypes < 10mm et des très petits polypes < 5 mm. Pour les polypes > 15 mm les taux de détection étaient similaires entre les deux techniques. Cependant, la localisation des polypes détectés et la mesure de leurs tailles étaient plus précises en IRM. Dans une étude plus récente, Saurin et al ont montré que la VCE était supérieur à l'entéro-TDM pour le diagnostic d'adénocarcinome grêlique ou d'adénome avancé chez des patients asymptomatiques suivis pour syndrome de Lynch.

Comparativement à la VCE, l'exploration de l'intestin grêle par IRM ou TDM permet l'exploration de la paroi digestive et des organes de voisinage. L'IRM présente l'avantage d'être non irradiante et de réaliser une analyse muqueuse supérieure à l'entéro-TDM. Dans une étude réalisée chez 150 patients symptomatiques, l'entéro-IRM avait un sensibilité de 86 % et une spécificité de 98 % pour le diagnostic de de néoplasie. Dans une autre étude comparant l'entéro-IRM à la VCE chez 77 patients symptomatiques, la sensibilité diagnostique était similaire dans les deux techniques mais la spécificité supérieure pour l'entéro-IRM (97 % vs 84 %, $p = 0,04$).

Dépistage des lésions de l'intestin grêle (Vidéocapsule/Entéroscanner/Entéroscopie)

Tableau 3 : Propositions de recommandations de surveillance de l'intestin grêle établies par le PRED-IdF (recommandations d'experts)

Syndrome	Région anatomique	Âge de début	Fréquence	Modalités de surveillance	Niveau de recommandations
PAF	Duodénum	25-30 ans	Tous les 3 ans si normal À adapter en fonction du score de Spigelman	EOGD en vision axiale jusqu'au D3 et en vision latérale, avec chromoendoscopie à l'indigo carmin	Recommandations nationales et Européennes
	Intestin grêle	-	-	-	-
Syndrome de Lynch	Intestin grêle	30-35 ans si ATCD familial de cancer du grêle	Tous les 2 ans	VCE et entéro-IRM, puis en alternance	
	Recommandations d'experts non consensuelle				
	Intestin grêle	Occasionnel : si anémie ferriprive non expliquée par les examens endoscopiques (haut et bas) et l'examen gynécologique		VCE +/- entéro-IRM	
Syndrome de Peutz-Jeghers	Intestin grêle	À 8 ans, puis à partir de 18 ans	Tous les 2 ans	VCE ou entéro-IRM	Recommandations Européennes

Le PRED-IdF est le réseau de suivi des patients avec prédispositions génétiques au cancer du colon, regroupant 7 centres en Ile de France (Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Cochin, Hôpital Saint-Antoine, Hôpital Avicenne, Groupe hospitalier la Pitié-Salpêtrière, Institut curie, Institut Gustave Roussy).

Dépistage des lésions de l'intestin grêle (Vidéocapsule/Entéroscanner/Entéroscopie)

L'entéroscopie est un examen invasif, à la fois diagnostique et thérapeutique. Elle ne permet pas l'exploration de l'ensemble de l'intestin grêle en un temps, raison pour laquelle elle ne doit pas être recommandée pour le dépistage des lésions grêliques. Elle permet la réalisation de biopsie et la résection de polypes avec une rentabilité thérapeutique évaluée entre 40 et 70 % dans la littérature (Figure 7). Sa réalisation doit être précédée par la réalisation d'une VCE ou d'un entéro-IRM/TDM. En effet, la décision de la voie d'abord (haute ou basse) dépendra des explorations préalables.

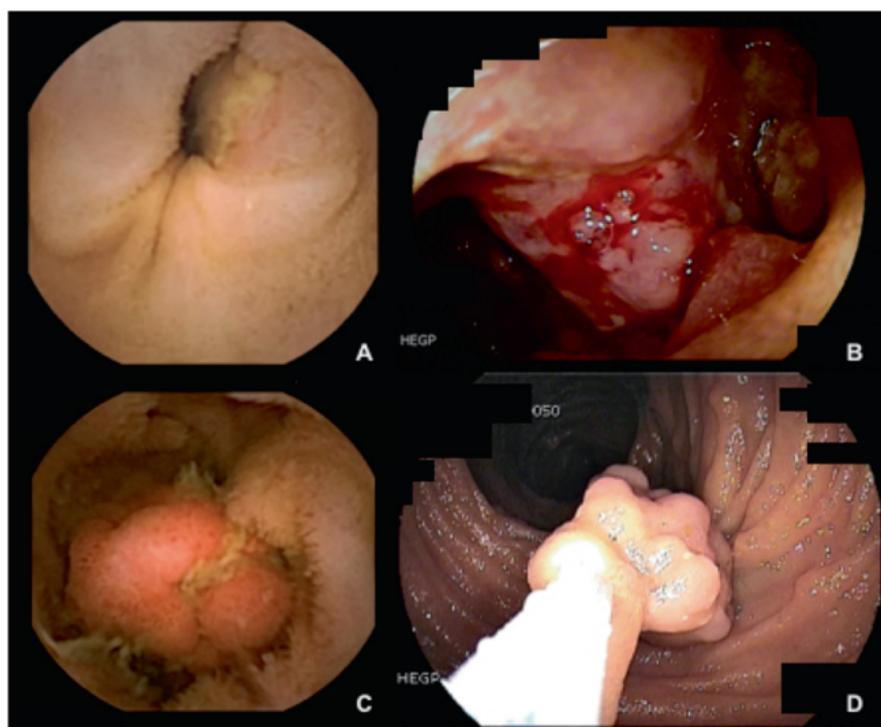


Figure 7 : Techniques endoscopiques d'exploration de l'intestin grêle. A et B, diagnostic en VCE d'un adénocarcinome grêlique chez un patient suivi pour syndrome de Lynch (mutation MLH1), confirmé par biopsie per entéroscopie diagnostique. C et D, dépistage en VCE d'un polype hamartomateux chez un patient suivi pour PJ, puis résection par entéroscopie thérapeutique.

Dépistage des lésions de l'intestin grêle (Vidéocapsule/Entéroscanner/Entéroscopie)

RÉFÉRENCES

- Vasen HFA, *et al.* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008 ; 57 : 704-13.
- Alderlieste YA, *et al.* Prospective enteroscopic evaluation of jejunal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis and advanced duodenal polyposis. *Fam Cancer* 2013 ; 12 : 51-6.
- Giardiello FM, *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1447-53.
- Beggs AD, *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 ; 59 : 975-86.
- Saurin J-C, *et al.* Small-bowel capsule endoscopy diagnoses early and advanced neoplasms in asymptomatic patients with Lynch syndrome. *Endoscopy* 2010 ; 42 : 1057-62.
- Masselli G, *et al.* Small-bowel neoplasms : prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology* 2009 ; 251 : 743-50.

En pédiatrie les patients ayant des polyposes génétiques sont majoritairement des sujets dépistés et asymptomatiques (*Polypose Adénomateuse Familiale* par exemple) pour lesquels une surveillance est mise en place suivant un protocole standardisé. Dans le même temps, l'essentiel des polypes symptomatiques diagnostiqués chez l'enfant sont des polypes juvéniles isolés. Ces derniers ne nécessitent pas de surveillance particulière mais il faut pouvoir diagnostiquer les rares cas de *polyposes juvéniles*.

► IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ LES ENFANTS

Le diagnostic génétique chez les enfants de porteurs de variants génétiques à risque de polypose (ou d'autres pathologies héréditaires) dans le cadre d'une enquête familiale n'est pas associé à une augmentation des scores d'anxiété ni de dépression.

► EPIDÉMIOLOGIE

Il n'existe que peu d'études d'épidémiologie pédiatrique chez des patients ayant une polypose génétique. Une étude de Cohen *et al.* en 2015 a montré que sur 50 patients ayant une polypose génétique 33 avaient une *polypose adénomateuse familiale*, 9 un *syndrome de polypose juvénile*, 6 un *syndrome de Peutz-Jeghers*, et 1 un syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (1 n'étant pas caractérisé). Chez 42 enfants on notait une histoire familiale, mais seulement 18 enfants ne présentaient pas de symptômes (tous avaient une polypose adénomateuse familiale). Au total, cet article offrait un aperçu des polyposes pédiatriques : les 2/3 sont des polyposes adénomateuses familiales, les autres types de polyposes étant le plus souvent associés à des signes cliniques conduisant à un diagnostic plus précoce.

► ASPECTS TECHNIQUES

Du fait des différences de taille, il faut utiliser du matériel endoscopique adapté à l'âge. On considère par exemple que pour la coloscopie jusqu'à l'âge de 2 ans il faut utiliser un gastroscopie pédiatrique (diamètre 5-8 mm) et de 6 à 12 ans un coloscope pédiatrique (diamètre de moins de 11 mm).

Pour l'exploration de l'intestin grêle il existe deux techniques : la vidéocapsule et l'entéroscopie. La vidéocapsule peut être utilisée dès l'âge d'un an. Cependant chez les enfants ne pouvant pas ingérer la capsule, un largage duodénal lors d'une gastroscopie sous anesthésie générale est préconisé. Concernant l'entéroscopie à double ballon son usage est réservé à quelques centres car les indications sont rares. Elle peut être utilisée dès l'âge de 2 ans. Dans certains cas une entéroscopie par entérotomie avec assistance d'un chirurgien lors d'une laparotomie peut être également réalisée afin de procéder à des polypectomies.

► SURVEILLANCE

La surveillance endoscopique des polyposes génétiques débute généralement pendant la deuxième décennie de la vie (l'exception étant le *syndrome de Peutz-Jeghers* où la surveillance doit débiter dès l'âge de 8 ans). La surveillance des sujets est donc souvent réalisée chez des adolescents. Cela rend la collaboration entre les gastro-entérologues pédiatres et les gastro-entérologues d'adultes d'autant plus importante que le temps passé en pédiatrie est finalement relativement court chez des enfants atteignant rapidement un « gabarit » d'adulte.

► TRANSITION ENFANT-ADULTE

Dans le cadre des maladies chroniques, la transition enfant-adulte est une étape importante. Il s'agit du passage des adolescents d'une structure pédiatrique à une structure de soins pour adultes. L'objectif est d'assurer la continuité des soins en respectant le rythme de l'adolescent et en diminuant les risques d'incompréhension et de perdu de vue. Cette transition nécessite une collaboration entre les gastro-entérologues d'adultes et les gastro-entérologues pédiatres et doit être organisée et structurée.

► DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Polype juvénile : de nature le plus souvent hamartomateuse, il peut se manifester par des rectorragies mais également par un prolapsus rectal, une diarrhée et des émissions de mucus. Il représente 80 % des polypes de l'enfant et est isolé chez 80 % des patients. La localisation est rectosigmoïdienne dans environ 60 % des cas. Ils sont plus fréquents chez les garçons

et les non caucasiens (selon la définition américaine des populations humaines). Les recommandations actuelles sont une simple surveillance clinique en l'absence de critères de risque (histoire familiale, nature du polype).

La découverte d'un polype chez un enfant doit conduire à la réalisation d'une coloscopie complète afin d'exclure un *syndrome de polypose juvénile* (plus de 5 polypes, ou des multiples polypes juvéniles le long du tube digestif, ou la présence de polypes juvéniles chez un patient ayant des antécédents familiaux de syndrome de polypose juvénile). Un syndrome de polypose juvénile peut justifier une enquête génétique et une surveillance. Une analyse anatomopathologique du polype est nécessaire ; en effet, jusqu'à 10 % des polypes peuvent être de nature adénomateuse.

Hyperplasie nodulaire lymphoïde : l'hyperplasie des follicules lymphoïdes digestifs peut prendre une forme pseudo polypoïde diffuse. Elle peut dans certains cas évoquer une polypose génétique à l'endoscopie. Ceci est d'autant plus vrai qu'elle peut être associée à des saignements. Chez l'enfant, l'hyperplasie nodulaire lymphoïde est fréquente et peut être liée à des allergies mais également à des déficits immunitaires. L'examen anatomopathologique peut dans le doute permettre de faire la distinction. La survenue chez l'enfant très jeune est également un critère de distinction vis-à-vis des polyposes type polypose adénomateuse familiale.

► CONCLUSION

La prise en charge des polyposes génétiques nécessite une collaboration étroite entre gastro-entérologues pédiatres et d'adultes afin de permettre la prise en charge de ces patients tout au long de leur vie. Il existe des spécificités pédiatriques notamment des diagnostics différentiels et des contraintes techniques.

RÉFÉRENCES

- Belsha D, Urs A, Attard T, Thomson M. Effectiveness of Double-balloon Enteroscopy-facilitated Polypectomy in Pediatric Patients With Peutz-Jeghers Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 Nov ; 65(5) : 500-2.
- Endoscopie digestive en pédiatrie (*Consensus en Endoscopie Digestive – fiche, mars 2010*).
- Lachaux A, Viala J, Michaud L, Bellaïche M. Indications et techniques de la vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle chez l'enfant. *Acta Endoscopica* 2016 ; 46 (1-2), 63-7.
- Larsen Haidle J, Howe JR. *Juvenile Polyposis Syndrome.*, 2003 May 13 [updated 2017 Mar 9]. In : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2018.
- Cohen S, Gorodnichenco A, Weiss B, Lerner A, Ben-Tov A, Yaron A, Reif S. Polyposis syndromes in children and adolescents: a case series data analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014 Sep ; 26(9) : 972-7.
- Thakkar K, Alsarraj A, Fong E, Holub JL, Gilger MA, El Serag HB. Prevalence of colorectal polyps in pediatric colonoscopy. *Dig Dis Sci* 2012 Apr ; 57 (4) : 1050-5.
- Thakkar K, Fishman DS, Gilger MA. Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2012 Oct ; 24(5) : 632-7.
- Wakefield CE, Hanlon LV, Tucker KM, Patenaude AF, Signorelli C, McLoone JK, Cohn RJ. The psychological impact of genetic information on children: a systematic review. *Genet Med* 2016 Aug ; 18(8) : 755-62.

Chirurgie prophylactique : indications

► POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

L'âge et le phénotype (nombre et taille des polypes), déterminé par voie endoscopique, sont deux critères de réflexion importants à considérer pour guider le moment où il convient de proposer une chirurgie prophylactique. Ils sont en effet des facteurs indépendants prédictifs de la survenue d'un cancer colo-rectal (CCR). L'adhésion du patient au projet de prise en charge est également primordiale.

La prise en compte du génotype (mutation du gène suppresseur de tumeur APC localisée sur le chromosome 5q21) pour déterminer l'âge de la chirurgie prophylactique n'est actuellement pas validée en raison de la grande variabilité en termes d'âge de début de la maladie et de l'apparition d'une lésion cancéreuse chez des patients ayant la même mutation.

Si l'âge moyen d'apparition d'un CCR se situe autour de 40 ans pour ces patients, le risque devient très supérieur à celui de la population générale à partir de 20 ans, avec un risque faible et une mortalité nulle avant 15 ans.

Ces constatations ont permis de conduire à recommander l'âge de la chirurgie vers 20 ans le plus souvent, avant 20 ans si le risque de dégénérescence paraît élevé (nombre d'adénomes, taille, degré de dysplasie), et plus tardivement uniquement si le nombre de polypes est limité et qu'ils sont de petite taille (<5mm) et en dysplasie de bas grade.

► SYNDROME DE LYNCH

Place de la chirurgie prophylactique colorectale chez un sujet porteur d'un syndrome HNPCC/LYNCH avéré, indemne de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique

Malgré la pénétrance incomplète de l'ordre de 70 à 80 %, les sujets porteurs du syndrome HNPCC/Lynch doivent faire l'objet d'une surveillance coloscopique « soutenue et de qualité » selon des modalités conformes aux recommandations professionnelles en vigueur (Grade A).

Le développement de la voie d'abord laparoscopique ne peut remettre en cause les modalités de prise en charge de ces patients ni conduire à élargir les indications de la chirurgie prophylactique. Cependant, elle doit être discutée au cas par cas dans les situations cliniques exceptionnelles où la

Chirurgie prophylactique : indications

coloscopie n'est pas techniquement réalisable (diverticulose colique sévère, antécédent de radiothérapie pelvienne, mégadolicho-côlon) en l'absence, à l'heure actuelle, d'alternative fiable pour le dépistage. La non-faisabilité de la coloscopie totale ne doit être retenue qu'en cas d'échec après plusieurs tentatives réalisées par des opérateurs expérimentés.

Les mutations spécifiques du gène *MMR* dans le syndrome de Lynch pourraient jouer un rôle dans la prise de décision chirurgicale à l'avenir. En effet, de plus en plus d'études mettent en évidence les corrélations génotype-phénotype, et montrent que le risque de CCR est significativement plus élevé dans les familles avec mutations *MLH1* et *MSH2* par rapport aux mutations *PMS2* et *MSH6* ; cependant plus de données seront nécessaires pour bien comprendre et quantifier ces risques de cancer.

Place de la chirurgie prophylactique colorectale chez un sujet porteur d'un syndrome HNPCC/LYNCH avéré avec cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) colorectales non accessible(s) à une exérèse endoscopique

Le geste chirurgical est alors guidé par le risque réel de développer un 2^e CCR. Le risque de CCR métachrone après colectomie segmentaire a été estimé à environ 16 % à 10 ans, 41 % à 20 ans, et 62 % à 30 ans de suivi malgré une surveillance étroite. Par ailleurs, le risque de cancer rectal après colectomie segmentaire serait diminué entre 3 et 10 % à 10 ans et le risque de lésions métachrones coliques après un cancer primitif rectal serait de l'ordre de 15 % pour un délai médian de 72 à 203 mois.

Compte tenu de ces risques, un traitement plus approfondi (colectomie totale ou subtotal) du CCR primaire pourrait être envisagé et discuté (Grade C recommandations INCa 2009) avec des malades jeunes, informés, et/ou dont la surveillance endoscopique paraîtrait compromise. Le recours à une colectomie sub-totale par rapport à une résection segmentaire permettrait en effet une diminution significative du risque de CCR métachrone, mais sans différence statistique en terme de survie. De même, la coloproctectomie avec anastomose iléoanale pourrait être une alternative à la proctectomie avec anastomose coloanale et réservoir colique (Figure 1).

Chirurgie prophylactique : indications

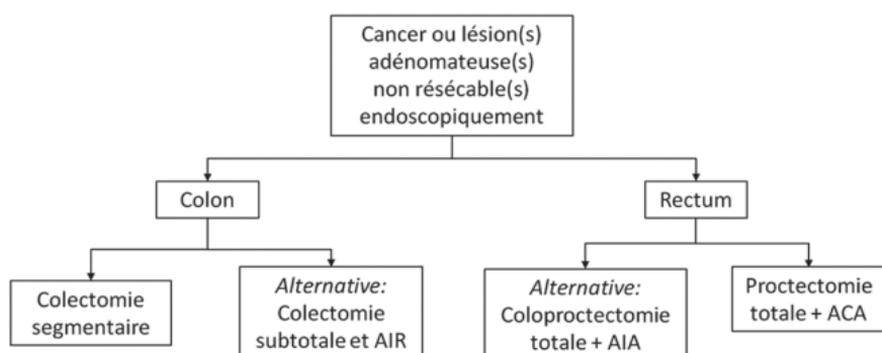


Figure 1: Indications chirurgicales possibles à discuter avec un patient porteur d'un syndrome HNPCC/LYNCH avéré avec cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) colorectales non accessible(s) à une exérèse endoscopique. Les alternatives correspondent aux chirurgies prophylactiques à envisager. AIR : anastomose iléo-rectale ; AIA : anastomose iléo-anale.

Néanmoins, un patient présentant un cancer de stade III ou IV présente un risque de décès par maladie métastatique possiblement supérieur au risque de développer un cancer métachrone, et ces patients doivent être traités avec une résection intestinale plus limitée, avec un effort pour préserver la longueur de l'intestin et la qualité de vie.

RÉFÉRENCES

Polypose adénomateuse familiale

Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis.

Gastroenterology 1996 ; 110(4) : 1028-30.

Iwana T, Mishima Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994 ; 73(8) : 2065-8.

Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45(7) : 887-9.

Syndrome de Lynch

Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers : the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011 ; 60(7) : 950-70.

Jenkins MA. Role of MSH6 and PMS2 in the DNA mismatch repair process and carcinogenesis. *Surg Oncol Clin N Am* 2009 ; 18(4) : 625-36).

Chirurgie prophylactique : indications

- Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, *et al.* Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997 ; 225 : 202-7.
- de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, *et al.* Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer : a longterm study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 1588-94.
- Lee JS, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Surg* 2001 Mar ; 181(3) : 207-10.
- Kalady MF, Lipman J, McGannon E, Church JM. Risk of colonic neoplasia after proctectomy for rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Surg* 2012 Jun ; 255(6) : 1121-5.
- Renkonen-Sinisalo L, Seppälä TT, Järvinen HJ, Mecklin JP. Subtotal Colectomy for Colon Cancer Reduces the Need for Subsequent Surgery in Lync Syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017 Aug ; 60(8) : 792-9.

Anastomoses iléo-anales /rectales/
résections segmentaires

► POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE : ANASTOMOSES ILÉO-ANALES ET ILÉO-RECTALES

La stratégie chirurgicale vise soit à supprimer (coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anales) ou fortement réduire (colectomie subtotalaire et anastomose iléo-rectale) le risque de CCR. Toutefois, la sévérité de l'atteinte colique et rectale n'est pas uniforme chez tous les patients et les modalités d'une chirurgie peuvent être discutées. L'indication est à pondérer selon la sévérité de l'atteinte et l'âge du patient, et le risque de séquelles fonctionnelles digestives et génito-urinaires (désir de grossesse). L'adhésion du patient est donc cruciale, les résultats fonctionnels et la qualité de vie étant des objectifs primordiaux à considérer chez ces patients jeunes.

L'anastomose iléo-anales (AIA) est l'intervention de référence. Elle consiste en une dissection non-carcinologique colique et rectale menée au plus près de la paroi musculaire pour diminuer le risque d'atteinte nerveuse, en l'absence de dysplasie de haut grade, de cancer (colon ou rectum) ou d'adénome > 3 cm. La préservation de l'arcade paracolique droite est recommandée pour diminuer la tension sur la future anastomose iléoanales en permettant un allongement mésentérique. Un réservoir iléal est ensuite créé. Il existe différentes conformations de réservoir (en forme de J, S, W et H). La plus commune et la plus facile à faire est la poche en forme de J, chaque jambage mesurant de 15 à 20 cm de long. L'AIA est enfin réalisée de façon manuelle après mucoséctomie sur la ligne pectinée. Une AIA mécanique réalisée juste 1-2 cm au-dessus de la ligne pectinée peut être discutée en l'absence de dysplasie sévère ou de cancer sur toute la muqueuse colique et rectale (Grade C INCa 2009).

La morbidité de l'intervention se situe autour de 25 %.

Elle peut également être proposée dans les cas d'impossibilité de surveillance rigoureuse du rectum restant, même en cas d'atteinte modérée (grade C recommandations INCa 2009).

L'anastomose iléo rectale (AIR) est plus simple techniquement. Cependant, elle ne peut être proposée qu'en cas de nombre de polypes limité, le risque de cancer étant significativement plus élevé en cas d'atteinte floride. L'INCa recommande donc

Anastomoses iléo-anales /rectales/ résections segmentaires

de proposer cette intervention seulement s'il existe à l'endoscopie moins de 1 000 adénomes coliques, moins de 5 adénomes rectaux, et une bonne observance concernant la surveillance régulière du moignon rectal. Le bénéfice de l'intervention peut être discuté au cas par cas si le nombre de polypes rectaux est compris entre 6 et 19 (Grade C).

► SYNDROME DE LYNCH : COLECTOMIE SEGMENTAIRE ET AIR

La colectomie segmentaire reste le traitement de référence en cas de cancer ou de lésion(s) adénomateuse(s) non accessibles à une exérèse endoscopique, en respectant les règles carcinologiques. L'intervention est faisable en cœlioscopie

La colectomie totale ou totalisation de colectomie et AIR pourrait être réalisée d'emblée ou en cas de 2^e lésion métachrone, notamment pour des raisons vasculaires. La mortalité à 30 jours est de 1 % et la morbidité globale de 26 %.

En termes de qualité de vie, les principales études comparant les techniques concernent d'autres indications. Toutefois, il est difficile de comparer anastomose colo-anales et AIA autrement que par la fréquence des selles, plus fréquentes en cas d'AIA. En effet, après anastomose colo-anales, les critères retenus dans les études sont la fragmentation et le caractère impérieux des selles, alors que ceux retenus pour l'évaluation des anastomoses iléoanales sont la fréquence des souillures diurnes et nocturnes et l'existence éventuelle d'exonérations nocturnes.

RÉFÉRENCES

Polypose adénomateuse familiale

Chu DI, Tognelli J, Kartheuser AH, Dozois EJ. Strategy for the difficult-to-reach ileal pouch-anal anastomosis: technical steps of an *in vivo* application of a mesenteric-lengthening technique. *Tech Coloproctol* 2015 Nov ; 19(11) : 705-9.

Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH *et al.* Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002 ; 235(2) : 207-16.

Syndrome de Lynch

Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44(9) : 1249-54.

Anastomoses iléo-anales /rectales/
résections segmentaires

Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg* 2003 ; 90 : 59-65.

Heriot AG, Tekkis PP, Constantinides V, *et al.* Meta-analysis of colonic reservoirs *versus* straight coloanal anastomosis after anterior resection. *Br J Surg* 2006 ; 93 : 19-32.

Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, *et al.* The effect of ageing on function and quality of life in ileal pouch patients: a single cohort experience of 409 patients with chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 615-21.

Résultats fonctionnels, qualité de vie et fertilité

L'anastomose iléoanale (AIA) expose par essence à des selles quotidiennes plus fréquentes (4-6 par jour) y compris nocturnes, et peut occasionner souillures, accidents d'incontinence (souvent transitoires) et le recours quotidien à des ralentisseurs du transit.

Une anastomose mécanique, en conservant la muqueuse transitionnelle richement innervée, permettrait de maintenir le réflexe anorectal inhibiteur et d'améliorer la discrimination entre les selles et les gaz. La tension sur le mésentère serait moins importante. Néanmoins, si une première méta-analyse de Lovegrove *et al.* retrouvait une supériorité de l'AIA mécanique par rapport à l'AIA manuelle en terme de souillures nocturnes et d'utilisation de protection, la méta-analyse de Schluender *et al.*, n'incluant que des études prospectives randomisées, ne retrouvait pas de différences en termes de résultats fonctionnels et manométriques. Quelle soit mécanique ou manuelle, l'AIA est faisable sans iléostomie de protection sauf en cas de tension sur anastomose ou chez des patients atteints de co-morbidités.

Concernant l'anastomose iléorectale (AIR), la principale question porte sur la longueur de rectum à conserver car le risque de dégénérescence semble augmenter avec la longueur résiduel de celui-ci. Si le résultat fonctionnel avec un rectum restant de moins de 15 cm semble assez aléatoire, la conservation de la charnière recto-sigmoïdienne (avec anastomose sur le sigmoïde distal) permettrait de réduire ce risque fonctionnel. AIA ou AIR, les deux interventions sont réalisables en laparoscopie, avec une incidence post-opératoire de tumeurs desmoïdes comparables entre les deux approches, laparoscopique et ouverte, pour les deux procédures.

En cas d'AIR, le risque de troubles de la fertilité semble négligeable. En cas d'AIA en revanche, il existe un risque d'obstruction complète unilatérale ou bilatérale des trompes, observée chez une femme sur 5 après AIA, et responsable d'une fertilité significativement altérée en postopératoire. L'abord laparoscopique permettrait de réduire ce risque.

- Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, *et al.* The effect of ageing on function and quality of life in ileal pouch patients : a single cohort experience of 409 patients with chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 615-21.
- Lovegrove RE, Constantinides V, Heriot AG, *et al.* A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4,183 patients. *Ann Surg* 2006 ; 244(1) : 18-26.
- Schluender SJ, Mei L, Yang H, Fleshner PR. Can a meta-analysis answer the question: is mucosectomy and handsewn or double-stapled anastomosis better in ileal pouch-anal anastomosis? *Am Surg* 2006 ; 72 : 912-6.
- Grobler SP, Hosie KB, Keighley MR. Randomized trial of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1992 ; 79 : 903-6.
- Iwama T, Mishima Y. Factors affecting the risk of rectal cancer following rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1994 ; 37 : 1024-6.
- Hassan I, Chua HK, Wolff BG, *et al.* Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 2032-7.
- Da Luz Moreira A, Kiran PP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010 ; 97(1) : 65-9.
- Lefevre JH, Bretagnol F, Ouaisi M, *et al.* Total laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis: prospective series of 82 patients. *Surg Endosc* 2009 ; 23(1) : 166-73.
- Konishi T, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, *et al.* Feasibility of laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis and total colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: results of a nationwide multicenter study. *Int J Clin Oncol.* 2016 Oct ;21(5) :953-961.
- Olsen KO, Juul S, Bulow S, *et al.* Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003 ; 90 : 227-31.
- Scott HJ, McLeod RS, Blair J, O'Connor B, Cohen Z. Ileal pouch-anal anastomosis: pregnancy, delivery and pouch function. *Int J Colorectal Dis* 1996 ; 11 : 84-7.
- Olsen KO, Juul S, Bulow S, *et al.* Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003 ; 90 : 227-31.

Résultats fonctionnels, qualité de vie et fertilité

Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, *et al.* Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012 ; 256(6) : 1045-8.

Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013 ; 258(2) : 275-82.

► SUIVI DU RECTUM RESTANT ET DU RÉSERVOIR ILÉAL DANS LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

En cas d'anastomose iléoanale (AIA), la survenue d'un cancer développé sur muqueuse transitionnelle est exceptionnelle : une vingtaine de cas publiés, avec semble-t-il une différence significative péjorative pour les AIA mécaniques *vs* manuelles et pour les AIA réalisées après 40 ans. Par ailleurs, l'incidence de polypes du réservoir serait évaluée à 57 %, corrélée à l'âge du patient et à la durée d'évolution après la chirurgie mais non à la sévérité de l'atteinte colorectale initiale. Il est donc actuellement recommandé une surveillance annuelle du réservoir, à vie.

En cas d'anastomose iléorectale (AIR), le risque de survenue d'un cancer varie dans la littérature de 15 à 60 % sur 25 ans de suivi, et semble surtout dépendre de la durée d'évolution de la maladie. Dans leur étude, Vasen *et al.* ont montré que le risque de décès par cancer du rectum était de 12,5 % à l'âge de 65 ans ; de plus 75 % des malades chez qui était diagnostiqué un cancer du rectum avaient eu une endoscopie considérée comme normale dans l'année qui précédait le diagnostic. Il est donc actuellement recommandé une surveillance à vie du réservoir, annuelle voire bi-annuelle selon le nombre de polypes.

La transformation d'une AIR en AIA n'est pas systématique, et il n'existe pas de consensus concernant l'âge auquel conviendrait de la proposer (45 ans ?). Elle n'est par ailleurs pas toujours possible (cancer du bas rectum, tumeur desmoïde pelvienne...). Cependant, les résultats fonctionnels ne semblent pas différents de ceux d'une AIA effectuée d'emblée.

► SUIVI DU COLON ET DU RECTUM RESTANT DANS LE SYNDROME DE LYNCH

Si aucune étude n'a comparé différents rythmes de surveillance coloscopique au cours du syndrome HNPCC/Lynch, différents arguments (caractéristiques des polypes adénomateux, fréquence des lésions néoplasiques) suggèrent cependant qu'il existe une accélération de la séquence adénome/adénocarcinome dans ce contexte et plaideraient en faveur d'un rythme de surveillance coloscopique « soutenu ». Les recommandations actuelles s'appliquent à la fois aux patients

Suivi des segments restants

indemnes de lésion néoplasique colorectale (à partir de l'âge de 20-25 ans) et aux patients ayant un antécédent personnel de polype(s) adénomateux (exérèse endoscopique) ou de cancer colorectal (exploration endoscopique du segment digestif restant), tous les ans ou tous les 2 ans maximum. La mortalité par CCR chez ces malades est associée à un manque de participation à la surveillance programmée.

RÉFÉRENCE

- Smith JC, Schäffer MW, Ballard BR, *et al.* Adenocarcinomas After Prophylactic Surgery For Familial Adenomatous Polyposis. *J Cancer Ther* 2013 ; 4(1) : 260-70.
- Groves CJ, Beveridge G, Swain DJ, *et al.* Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48(4) : 816-23.
- Vasen HF, van DP, Buskens E, *et al.* Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001 ; 49 : 231-5.
- Daude F, Frileux P, Penna C, Tiret E, Parc R. Transformations d'anastomoses iléo-rectales en anastomoses iléoanales dans la rectocolite hémorragique. Indications et résultats. *Ann Chir* 1993 ; 47 : 1014-9.

Hystérectomie associée (indications)

Schmeler *et al* ont montré dans une étude rétrospective que l'hystérectomie prophylactique et l'ovariectomie sont très efficaces dans le syndrome HNPCC/Lynch : aucune des patientes ayant subi une chirurgie prophylactique (61 sur 315) n'a développé un cancer de l'endomètre ou de l'ovaire, alors que 33 % des patientes non opérées ont développé un cancer de l'endomètre et 5,5 % d'entre elles ont développé un cancer de l'ovaire.

L'indication d'une hystérectomie / annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré et après accomplissement du projet parental (selon accord professionnel INCa 2009). Son indication est en effet recevable dans ce contexte. En outre, si la chirurgie pour CCR est prévue, l'option de la chirurgie prophylactique dans le même temps devrait être considérée.

RÉFÉRENCES

- Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, *et al*. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 261-9.
- Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, *et al*. ; Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013 Jun ; 62(6) : 812-23.

IVD solutions through partnership



OC Sensor Eiken

Test immunologique d'excellence
pour le dépistage organisé du cancer
colorectal



- Simple et hygiénique
- Plus sensible que le test Guaiac
- Dosage quantitatif de l'Hb humaine
- Choix du seuil de détection

NEVER STOP

AMÉLIORER L'AVENIR

Lorsque vous avez passé plus de 80 ans à faire avancer le monde, vous ne pouvez pas vous arrêter. Après avoir survécu à l'avènement de la photographie numérique et au déclin du film photo, après avoir relevé ce défi avec succès, notre entreprise n'a jamais cessé d'avancer.

Nous ne cessons de développer des équipements et services contribuant à l'amélioration de notre cadre de vie, en rendant les écrans de smartphones toujours plus interactifs, en repoussant les limites de la cinématographie avec les objectifs 4K et 8K, en transformant l'impression grand public à l'aide

de technologies jet d'encre du 21^e siècle, en créant des espaces de travail intelligents intégrant des solutions documentaires reposant sur l'intelligence artificielle, en faisant progresser la médecine régénérative pour répondre à des besoins médicaux jusque-là insatisfaits, ou encore en développant des systèmes d'imagerie 3D pour aider les médecins à établir des diagnostics plus précis, plus rapidement.

L'innovation est depuis longtemps notre moteur, et nous continuerons à aller toujours plus loin, ensemble, pour rendre meilleur le monde de demain.



fujifilm.com/neverstop

FUJIFILM
Value from Innovation

☞ *L'ONCOGÉNÉTIQUE*, une discipline qui s'installe au cœur de la pratique gastroentérologique.

☞ *QUINZE CHAPITRES CONCIS*, qui abordent chacun un aspect important, préventif, diagnostique ou curatif, du suivi médical.

☞ *UNE MISE AU POINT* exhaustive et résolument tournée vers la prise en charge des patients.