

Consultation d'oncogénétique

➔ **Bruno Buecher**

(✉) Oncologie Médicale Digestive et Endoscopie Digestive, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05

E-mail : bruno.buecher@curie.net

Objectifs pédagogiques

- Connaître les tumeurs digestives pouvant imposer une consultation d'oncogénétique
- Quelles sont les associations tumorales évocatrices d'un syndrome de Lynch ?
- Quand faut-il en pratique évoquer un syndrome de Lynch ?

Les cancers héréditaires sont rares. Leur genèse implique de façon prépondérante un facteur génétique majeur de prédisposition qui correspond, très généralement, à une mutation constitutionnelle inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur. Elle implique également l'intervention d'autres facteurs génétiques (facteurs mineurs de prédisposition, dits modificateurs, car susceptibles de modifier le risque), ainsi que des facteurs environnementaux. L'intervention de ces « co-facteurs » rend compte d'une pénétrance incomplète et de l'hétérogénéité d'expression tumorale au sein d'une même famille.

L'objectif de la consultation de génétique oncologique et de l'étude moléculaire qui en découle est de tenter d'identifier la mutation causale, ce qui permet :

- i) de confirmer, sur une base moléculaire, le diagnostic évoqué cliniquement,
- ii) de mettre en place des mesures spécifiques de prise en charge,
- iii) et de proposer la réalisation d'un test moléculaire ciblé aux apparentés à risque (démarche essentielle qui n'est envisageable que si la mutation responsable a effectivement été identifiée dans un premier temps chez un sujet malade appelé cas index).

Il est important de noter que l'absence d'identification d'une mutation délétère ne permet pas d'éliminer le diagnostic de forme héréditaire. Ce diagnostic peut être basé sur les caractéristiques de l'histoire tumorale personnelle et familiale. Il faut alors considérer que le déterminisme n'est pas connu, soit que l'altération causale n'ait pas été identifiée par les techniques d'analyse (situation rare compte tenu de la très bonne sensibilité des techniques actuelles), soit qu'elle implique l'altération d'un ou de plusieurs gènes non encore identifiés. Dans une telle situation, il n'est pas possible de réaliser de test moléculaire ciblé chez les apparentés indemnes.

En ce qui concerne les cancers primitifs du tube digestif, des formes héréditaires sont décrites pour pratiquement toutes les localisations : colorectales principalement [1] ; gastriques et pancréatiques (adénocarcinomes et tumeurs endocrines) plus rarement [2, 3] ; tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et carcinomes épidermoïdes de l'œsophage (dans le cadre d'une tylose) exceptionnellement.

La présentation clinique des cancers héréditaires chez un individu donné est le plus souvent superposable à celle des formes sporadiques correspondantes de telle sorte que le diagnostic peut être méconnu ce qui peut être hautement préjudiciable pour les apparentés.

Les arguments du diagnostic des formes héréditaires sont les suivants (ils ne sont pas propres aux formes héréditaires des cancers du tube digestif) :

- cancers multiples chez un individu donné,
- agrégation familiale de cancers d'un même type ou de cancers génétiquement liés,
- âge(s) au(x) diagnostic(s) inhabituellement jeune(s).

C'est dire l'importance d'un interrogatoire rigoureux à la recherche d'antécédents familiaux évocateurs, qui doivent être dans toute la mesure du possible validés en tentant d'avoir accès aux dossiers médicaux.

Les polyposes colorectales ont une place à part au sein des formes héréditaires, puisque le phénotype colique signe quasiment l'existence d'une prédisposition génétique majeure et constitue une indication de consultation d'oncogénétique. Le diagnostic de nature de la polypose est alors basé sur le type histologique des polypes, le mode d'agrégation familiale et sur l'existence éventuelle de manifestations phénotypiques extradiigestives.

La polypose adénomateuse liée à *MUTYH* est par ailleurs caractérisée par un mode de transmission autosomique récessif, ce qui la distingue de la polypose adénomateuse liée à APC, des polyposes hamartomateuses, du syndrome de Lynch et de toutes les autres formes héréditaires des cancers digestifs dont la transmission est autosomique dominante [4].

Les formes héréditaires non polypoides des cancers colorectaux sont dominées par le syndrome de Lynch.

Elles constituent le principal motif des consultations d'oncogénétique digestive. La mutation causale intéresse un gène du système MMR (*MisMatch Repair*) impliqué dans l'identification et la réparation des mésappariements de l'ADN. Il s'agit principalement des gènes *MLH1* et *MSH2*, plus rarement du gène *MSH6*, exceptionnellement du gène *PMS2*. Les risques tumoraux associés aux mutations des gènes *MLH1* et *MSH2* ont été récemment réévalués dans le cadre de l'étude multicentrique française ERISCAM utilisant une méthodologie appropriée visant à s'affranchir du classique biais de sélection (qui conduit à une surévaluation des risques) [5]. Dans ce travail, le risque cumulé de cancer colorectal au cours de l'existence était de 38 % chez les hommes et de 31 % chez les femmes. Chez les femmes, le risque cumulé de cancer de l'endomètre était évalué à 33 % ; le risque de cancer de l'ovaire à 9 %. Les risques étaient bien moindres pour les autres tumeurs du spectre : 2 % pour les carcinomes des voies excrétrices urinaires et < 1 % pour les cancers de l'estomac, de l'intestin grêle et des voies biliaires.

La genèse de ces cancers implique une défaillance du système MMR responsable d'une instabilité génétique et d'une accumulation tumorigène de mutations somatiques. Ces mutations, qui sont la conséquence d'erreurs commises par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN, surviennent préférentiellement au niveau de séquences d'ADN ayant une structure répétitive, appelées « microsattellites ». On parle d'« instabilité des microsattellites » (phénotype MSI – *MicroSatellite Instability* – ou dMMR – *deficient MMR*) qui est constante dans les cancers associés au syndrome de Lynch et généralement couplée à une perte d'expression nucléaire de la protéine codée par le gène défectueux (et éventuellement de sa protéine partenaire) au niveau tumoral. Ce phénotype n'est pas spécifique du syndrome de Lynch puisqu'il est également observé dans 20 % des cancers colorectaux sporadiques environ. Le mécanisme en cause est alors une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*. La caractérisation du phénotype tumoral (on parle d'étude « somatique », par opposition à l'étude constitutionnelle qui concerne les gènes MMR) joue cependant une place centrale dans la stratégie diagnostique de syndrome de Lynch compte tenu de l'excellente valeur prédictive négative d'un phénotype MSS (*MicroSatellite Stability*) ou pMMR (*proficient MMR*) [6]. Elle peut être facilement mise en œuvre par une double approche, immunohistochimique et de biologie moléculaire, à partir de matériel fixé et inclus en paraffine au sein des plateformes de génétique moléculaires des tumeurs.

En pratique, un syndrome de Lynch doit être évoqué chez tout patient ayant un cancer du spectre diagnostiqué avant l'âge de 60 ans, ou quel que soit l'âge en cas d'antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer du spectre. Dans ces situations, l'étude somatique est indiquée qui permet de sélectionner les patients candidats à une consultation de génétique oncologique et à une étude constitutionnelle des gènes MMR. En effet, cette dernière est habituellement réservée à ceux dont la tumeur présente un phénotype compatible avec ce diagnostic (MMI ou dMMR).

Références

1. Buecher B, de Pauw A. Formes héréditaires des cancers colorectaux. Éditorial. *Revue Med Int* 2012;33:471-4.
2. Jolissaint L, de Pauw A, Buecher B. Les formes héréditaires et familiales des cancers de l'estomac. *Cancéro Digest* 2011;3:101-7.
3. Buecher B, de Pauw A. Les syndromes de prédisposition héréditaire aux adénocarcinomes pancréatiques. *Hépatogastro et Oncologie digestive* 2012;19:832-40.
4. Buecher B, Bonaïti C, Buisine MP, Colas C, Saurin JC. French experts report on *MUTYH*-associated polyposis (MAP). *Fam Cancer* 2012;11:321-8.
5. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305:2304-10.
6. Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, et al. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Digestive Liver Dis* 2013;45:441-9.

A large, stylized number '5' is rendered in a dark blue color. The number is composed of several overlapping circles and rectangular shapes. A white dotted line traces the outline of the number, and a solid white line also follows its path, creating a layered effect. The background of the entire page is a solid blue color.

LES CINQ POINTS FORTS

Des formes héréditaires (FH) sont décrites pour tous les types de cancers primitifs du tube digestif. Les FH polyposiques et non polyposiques des cancers colorectaux sont les plus fréquentes, suivies des FH des cancers de l'estomac et du pancréas.

Les principales localisations à risque dans le cadre du syndrome de Lynch sont les suivantes : côlon/rectum ; endomètre ; ovaire. Le risque de cancer est également augmenté pour les voies excrétrices urinaires, l'intestin grêle, l'estomac et les voies biliaires.

L'agrégation de ces différents types de cancers, au sein d'une même famille, doit faire évoquer le diagnostic, surtout si les diagnostics sont précoces.

L'étude tumorale (« somatique ») joue un rôle central dans la stratégie diagnostique du syndrome de Lynch. Elle consiste à rechercher un phénotype MSI ou dMMR.

En pratique, un syndrome de Lynch doit être évoqué chez tout patient ayant un cancer du spectre dans les situations suivantes : diagnostic à un âge < 60 ans, et/ou un antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré de cancer du spectre (quels que soient les âges au diagnostic dans ces cas).