



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 118/15

PRÉDISPOSITIONS HÉRÉDITAIRES AU CANCER COLORECTAL A PROPOS D'UNE FAMILLE MAROCAINE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/06/2015

PAR

Mlle. BOUKAMZA FIRDAOUSS

Née le 11 Février 1989 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome de Lynch - Diagnostic présymptomatique - Oncogénitique
Chirurgie prophylactique

JURY

M. MAZAZ KHALID..... PRESIDENT
Professeur de Chirurgie Générale

M. OULDIM KARIM RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Génétique

M. EL ABKARI MOHAMMED.....
Professeur de Gastro-entérologie

M. BENJELLOUN EL BACHIR.....
Professeur agrégé de Chirurgie Générale

Mme. BOUHAFI TOURIA.....
Professeur agrégé de Radiothérapie

} JUGES

SOMMAIRE

Introduction	4
Observation	7
Discussion	11
I. Rappels fondamentaux et applications cliniques	12
1. Gènes et cancer	12
2. Prédispositions génétiques aux cancers	15
3. Consultation oncogénétique	19
II. Formes héréditaires du cancer colorectal	23
1. Formes polyposiques	23
1.1. Polyposes adénomateuses.....	24
1.1.1. Polypose adénomateuse familiale	24
1.1.2. Polypose associée à MUTYH	24
1.2. Polyposes hamartomateuses	25
2. Formes non polyposiques	26
III. Génétique du syndrome de Lynch	27
1. Mode de transmission	27
2. Gènes impliqués dans le syndrome de Lynch.....	29
3. Système MMR	33
4. Instabilité des microsatellites	39
5. En résumé	41
IV. Identification du syndrome de Lynch	41
1. Caractéristiques du syndrome de Lynch	41
1.1. Caractéristiques épidémiologiques.....	41
1.2. Spectre d'expression du syndrome de Lynch	42
1.3. Risques tumoraux associés au syndrome de Lynch	43
1.4. Risque de cancer colorectal métachrone.....	44

1.5. Caractéristiques histologiques des tumeurs colorectales dans le syndrome de Lynch	45
2. Directives pour le diagnostic clinique.....	46
2.1. Critères d'Amsterdam I	46
2.2. Critères d'Amsterdam II	46
3. Diagnostic moléculaire	48
3.1. Critères de Bethesda	49
3.2. Tests de précriblage	50
3.2.1. Recherche du phénotype « instabilité des microsatellites ».....	50
3.2.2. Immunohistochimie	52
4. Analyse constitutionnelle.....	56
4.1. Recherche de mutations des gènes MMR	56
4.2. Recherche d'anomalies complexes des gènes MMR	57
5. En résumé	58
V. Prise en charge du cancer colorectal dans le contexte du syndrome de Lynch	60
1. Chirurgie colorectale prophylactique.....	60
1.1. En l'absence de lésions néoplasiques	60
1.2. En présence de lésions néoplasiques	60
2. Modalités de Surveillance colorectale	61
Conclusion	64
Résumé	66
Bibliographie	74

INTRODUCTION

Le cancer colorectal par sa fréquence et sa gravité, constitue un problème majeur de santé publique. Près d'un million de cancers colorectaux sont diagnostiqués et près d'un demi million de personnes en meurent chaque année dans le monde (1,2). Au Maroc, l'incidence standardisée du cancer colorectal est de 7,2 pour 100.000 habitants par un an chez l'homme, et de 5 pour 100.000 habitants par an chez la femme (3).

Il est donc fondamental de déterminer les facteurs de risque accessibles à une prévention primaire ou secondaire. A l'heure actuelle, seuls les facteurs génétiques ont été clairement incriminés. En effet, certaines personnes présentent des facteurs de risque personnels génétiques considérablement accrus par rapport à la population générale. L'institut national du cancer (l'Inca), a estimé qu'environ 5% des cancers sont associés à une prédisposition génétique, d'où la nécessité de diagnostiquer ce risque de susceptibilité pour organiser une prévention adaptée au risque (4). L'identification des gènes de prédisposition au cancer a permis l'introduction de nouvelles analyses génétiques destinées aux personnes dont les antécédents médicaux personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer.

Le cancer colorectal est en effet le 1^{er} des cancers héréditaires, les études de jumeaux et de familles ont permis d'évaluer qu'environ 30% des cancers colorectaux appartiennent à une forme génétique. Seulement 5% de ces cas, correspondent à une forme familiale cliniquement identifiée associée à une mutation, les 25% restant n'ont toujours pas d'explication génétique. C'est pourtant, la recherche et l'identification des gènes ou groupe de gènes responsables, qui pourraient permettre un meilleur diagnostic et une prise en charge optimale et améliorer la surveillance et la prévention.

Les progrès récents en génétique moléculaire rendent actuellement possible le diagnostic présymptomatique, c'est-à-dire la détermination du statut génétique d'un individu à développer une maladie pendant l'enfance ou à l'âge adulte (5). L'objectif de cette thèse est de montrer que la mise en évidence d'une prédisposition génétique au sein d'une famille, a un impact aussi bien sur le traitement que la mise en place d'un dépistage adapté au risque, le tout dans un même but : une diminution de la mortalité par cancer.

A travers l'observation qui fait l'objet de notre travail, d'une famille marocaine présentant les critères du syndrome de Lynch chez qui la mutation du gène MLH1 a été identifiée chez l'un de ses membres atteint d'un cancer du colon, nous illustrerons le rôle de l'oncogénétique dans la prise en charge des cancers, et nous rapporterons le premier diagnostic présymptomatique au Maroc, ouvrant l'ère de la médecine prédictive dans le domaine de la cancérologie.

OBSERVATION :

Monsieur R, patient de 38 ans qui présente un adénocarcinome du colon droit est vu en consultation d'oncogénétique, il appartient à une famille avec plusieurs cas de cancer du colon (arbre généalogique), son frère ainé a été traité pour un cancer du colon droit en 2002 à l'âge de 47 ans (adénocarcinome bien différencié de stade III).

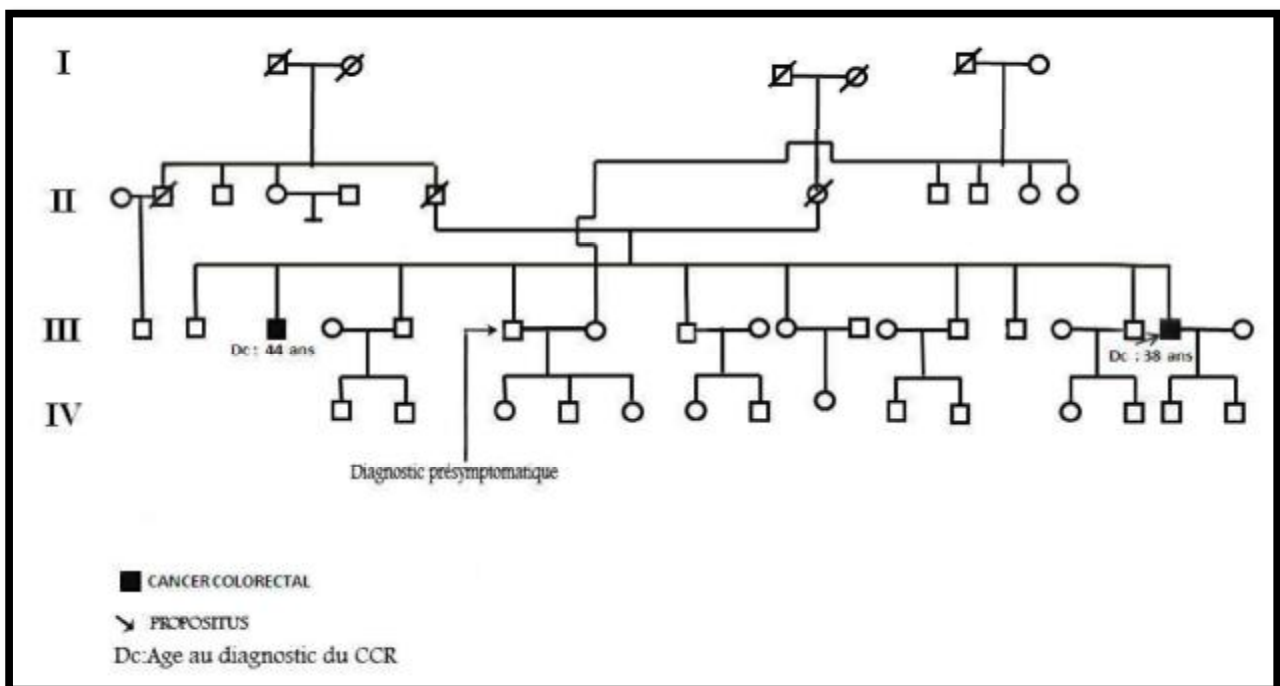


Figure 1 : arbre généalogique de la famille étudiée

En ce qui concerne la branche maternelle, la mère de Monsieur R, est décédée en 2003 dans un contexte de tumeur hépatique sans précision de type, elle était issue d'une fratrie de 5 (2 hommes et 3 femmes), Nous n'avons pas de notion de cancer chez les membres de cette fratrie, pas plus chez les cousins germains de Mr R dans cette branche. Les causes de décès de ses grands parents maternels ne sont pas connues.

En ce qui concerne la branche paternelle, le père de Monsieur R est décédé en 1993 dans un contexte de tumeur hépatique sans précision de type. Il était issu d'une fratrie de 5 (4 hommes et une femme). Nous n'avons pas de notion de cancer chez les membres de cette fratrie, pas plus que chez les cousins germains de Monsieur R dans cette branche. Les causes de décès de ses grands parents paternels ne sont pas connues.

L'histoire familiale de Monsieur R est évocatrice d'une prédisposition génétique majeure au cancer colorectal. Dans le cadre de la consultation oncogénétique, après établissement de l'arbre généalogique, et obtention du consentement éclairé du propositus, les démarches suivantes ont été indiquées :

- Une étude immunohistochimique de l'expression des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN.
- Une recherche d'instabilité microsatellite sur tumeur.
- Une recherche d'une mutation germinale des gènes du système MMR à partir de l'ADN lymphocytaire (ADN constitutionnel), selon les résultats de l'immunohistochimie et du profil MSI (microsatellites instability (MSI)).

Les résultats montrent un défaut d'expression des protéines MLH1 et PMS2 et une instabilité microsatellitaire.

Suite à ces données et celui de l'arbre généalogique, qui orientent vers le syndrome de Lynch, la recherche d'une mutation du gène MLH1 est indiquée par séquençage directe (analyse de l'ADN génomique par séquençage [*Dye Terminator, ABI PRISM 3130*]).

L'étude moléculaire a mis en évidence chez notre patient la présence d'une mutation à l'état hétérozygote du gène MLH1 : c.T>C , p.Met1 ?, responsable de la prédisposition aux cancers du colon qui avait été évoqué dans cette famille.

Monsieur A le frère de Monsieur R, âgé de 36 ans consulte en 2009 pour des douleurs abdominales atypiques a type de coliques intermittentes sans autres signes associés. Vu les antécédents familiaux, le patient a bénéficié des explorations coliques.

- Le coloscanner a conduit à décrire 2 lésions polyoides pédiculées du colon droit mesurant 25 et 30 mm de grand axe, situé au niveau du colon droit a 130cm de la marge anale.
- La coloscopie a permis de décrire de multiples polypes sessiles infracentimétrique, présents dès l'angle colique droit et jusqu'au caecum.
- L'examen histologique des biopsies réalisées au niveau de ces polypes a conclu à un aspect de colite interstitielle sans lésion dysplasique ou adénomateuse.
- La FOGD était sans particularité.

Suite à la demande de Monsieur A, et au cours d'une consultation d'oncogénétique et après son consentement éclairé, une étude moléculaire (un diagnostic présymptomatique moléculaire) a conclu qu'il a hérité de la mutation familiale : mutation délétère à l'état hétérozygote du gène MLH1 : c.T>C, p.Met1 ? , et qu'il est porteur du syndrome de Lynch.

Au terme de ces examens et lors d'une RCP, la décision était de réaliser une chirurgie prophylactique ; le patient a bénéficié d'une colectomie totale avec réalisation d'une anastomose iléo-anale.

DISCUSSION

I. Rappels fondamentaux et applications cliniques :

1. Gènes et cancer :

Après avoir été considéré successivement comme une maladie des « humeurs mélancoliques », puis de la « cellule », le cancer est considéré désormais comme une maladie des gènes.

Le cancer est un processus pathologique multi-étapes, caractérisé par une croissance anormale de cellules, qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire. Il s'agit d'une maladie génétique de la cellule, résultant d'altérations génétiques successives s'accumulant dans divers cellules, et participent soit par l'activation ou l'inactivation des gènes, au processus qui transforme la cellule normale en cellule cancéreuse.

La transformation tumorale est un processus le plus souvent d'origine clonale, dans lequel la cellule acquière au fur et à mesure des divisions successives, un avantage sélectif par rapport à ses congénères (survie, prolifération, indépendance aux facteurs de croissance,...). Ces étapes sont acquises par des altérations très variées du génome (mutations ponctuelles, délétions, translocations, gains ou pertes de chromosomes, modifications épigénétiques). L'acquisition du phénotype tumoral est donc intimement liée à l'augmentation de l'instabilité génétique, qu'elle soit d'origine extrinsèque, par exposition à des agents physiques ou chimiques, ou d'origine intrinsèque par anomalies de très nombreuses voies du métabolisme des mutagènes et de réparation du génome (6). Les différentes mutations le long de l'évolution du phénotype tumoral acquièrent à la cellule cancéreuse une instabilité génomique et différentes caractéristiques représentées dans la figure 2 (7) :

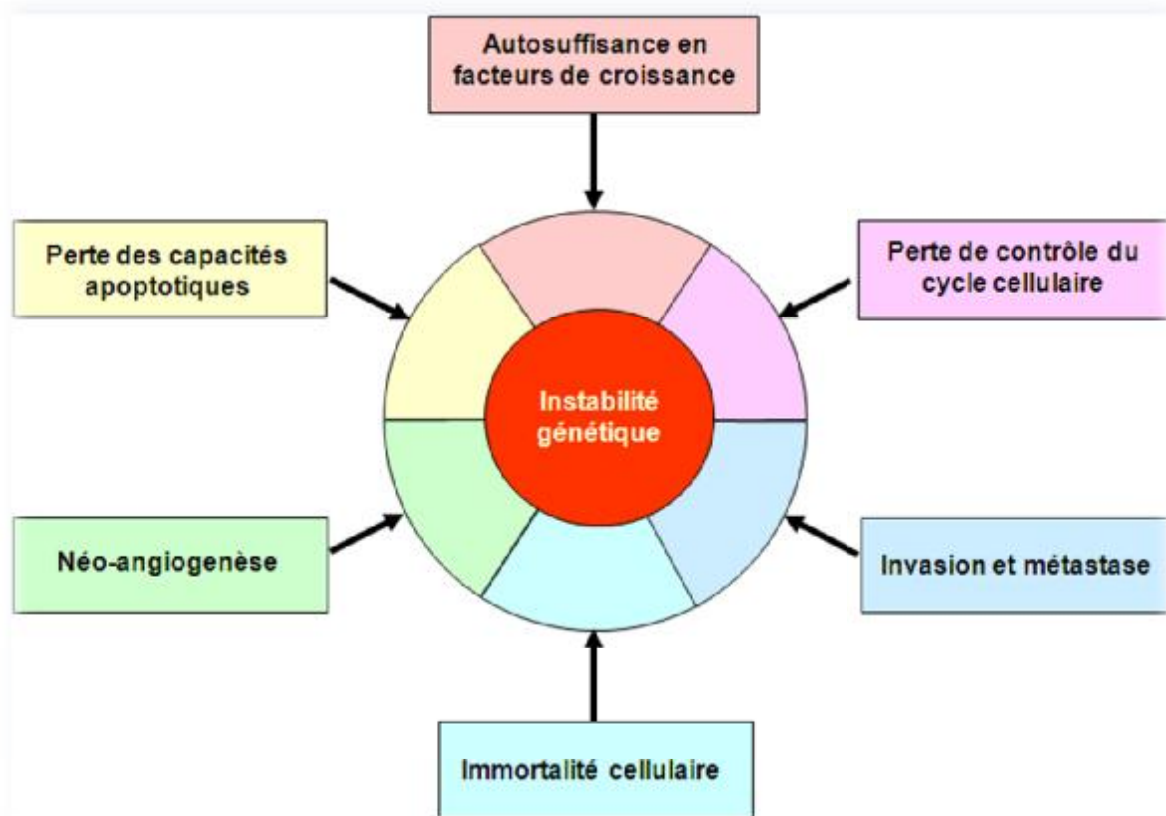


Figure 2 : Instabilité génomique de la cellule tumorale

Les changements observés au niveau de ces cellules sont ultimement le résultat d'une expression anormale de gènes, ces altérations peuvent conduire soit à :

- L'augmentation de l'activité de certains gènes, favorisant au sens large la croissance tumorale, appelés : les oncogènes ou régulateurs positifs de la prolifération cellulaire. Lorsque les proto-oncogènes subissent certaines mutations, ils deviennent des oncogènes qui produisent une protéine en plus grande quantité et/ou hyperactive, ce qui entraîne une prolifération anarchique des cellules. Ces oncogènes sont à l'origine d'oncoprotéines impliquées dans plusieurs processus d'oncogenèse (8,9).

➤ L'inactivation des gènes s'opposant à la transformation tumorale : les gènes suppresseurs de tumeurs ou les régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire, il s'agit des gènes de surveillance de l'intégrité de la cellule, qui sont chargés de détecter les anomalies de la cellule (mutation, lésion, changements de l'environnement...), ils interviennent en freinant le cycle cellulaire en cas de défaut détecté dans la cellule, et induisent aussi la mort cellulaire programmée en participant au phénomène de l'apoptose (8,10,11,12). Parmi ces gènes, figurent ceux des multiples systèmes de réparation qui sont capables de détecter et de réparer les altérations génétiques induites soit par les carcinogènes, ou survenant lors de la réplication normale de l'ADN, représentés principalement par le système de réparation des bases mal appariées (MMR : MismatchRepair). Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Au niveau de la cellule tumorale, les oncogènes ont une action dominante ; l'activation d'un seul allèle est généralement suffisante à sa contribution au phénotype tumoral, à l'inverse des gènes suppresseurs de tumeurs qui sont récessifs : l'inactivation des deux allèles est nécessaire. Cependant la réduction de l'activité de certains gènes suppresseurs, suffit parfois à conférer un caractère sélectif vers la malignité, d'autre part, certaines mutations des gènes suppresseurs de tumeurs ont une action dominante, tout en inhibant la fonction du gène, il s'agit d'une action dominante négative.

La majorité de ces mutations et remaniements de l'ADN sont acquis et transmis lors de la division cellulaire, on parle de mutations somatiques contrairement à celles présentes dès la conception : mutations constitutionnelles, ou encore germinales, celles-ci touchent le plus souvent les gènes suppresseurs de tumeurs, et parfois certains oncogènes, elles peuvent également toucher les gènes de surveillance/réparation de l'ADN, augmentant ainsi l'instabilité génétique cellulaire, et expliquent les prédispositions héréditaire aux cancers (6) .

2. Prédispositions génétiques aux cancers :

L'accumulation de certains types de cancers à l'intérieur de certaines familles a apporté un intérêt particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans la carcinogenèse.

En effet, La prédisposition génétique au(x) cancer(s) correspond à une augmentation du risque de cancers ou d'un cancer donné d'une personne, mesuré par rapport au risque moyen de la population générale ou plus précisément par rapport aux personnes non porteuses d'un marqueur génétique donné. Il s'agit de la mesure d'un risque relatif.

En près de 25 ans, plus de 70 gènes de prédisposition aux cancers ont été identifiés dans la majorité des cas par des études de liaison génétique puis clonage positionnel, ou parfois par des approches gènes candidat, le tableau 1, rapporte à titre d'exemple quelques gènes de prédisposition aux cancers (6).

Tableau 1 : Principaux gènes de prédisposition aux cancers (6).

Gène(s)	Syndrome	M.D	E. Fréq	Localisation ou types de tumeurs
APC	Polypose familiale	Dominant	1 / 8000	Colon, estomac, duodénum, tumeur desmoïde, hépatoblastome
CDH1 (E-Cadherine)	Carcinome gastrique familial	Dominant	1 / 20 000 à 1 / 50 000	Estomac (forme diffuse)
VHL	Syndrome de vonHippel-Lindau	Dominant	1 / 40 000	Rein, phéochromocytome, cervelet, hémangiomes
TP53	Syndrome de Li-Fraumeni	Dominant	1 / 40 000	Sein, sarcome, surrénale, SNC
PTEN	Maladie de Cowden	Dominant	1 / 50 000 à 1 / 100 000	Sein, thyroïde, utérus, hamartomes cutanés, thyroïde
NF1	Neurofibromatose type 1	Dominant	1 / 3000	Neurofibromes, SNC
RB1	Rétinoblastome héréditaire	Dominant	1 / 40 000	Rétine, os
PRF1 (Perforine)	Lymphohistiocytose familiale avec syndrome d'activation macrophagique	Récessif	1 / 50 000	Lymphomes, leucémies
CDKN2A	Mélanome familial	Dominant	1 / 5000	Mélanome, pancréas
BRCA1, BRCA2	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	Dominant	1 / 500	Sein, ovaire
WRN	Syndrome de Werner	Récessif	1 / 1000 000 à 1 / 300 000	Os, méningiome
RET	Néoplasie endocrine multiple de type II	Dominant	1 / 40 000 à 1 / 30 000	Thyroïde, parathyroïde, phéochromocytome
MSH2, MLH1, MSH6	Lynch	Dominant	1 / 500	Colon, utérus, estomac, voies urinaire, ovaire.

Actuellement, mis à part le syndrome de Lynch, caractérisé principalement par un risque élevé de cancers du côlon à l'âge adulte, il n'existe pas de caractéristiques des cellules tumorales permettant de repérer les cancers liés à une prédisposition génétique. La présentation clinique de la maladie tumorale est d'un apport essentiel pour dépister une prédisposition génétique sous-jacente. Aujourd'hui, quatre types d'arguments conduisent à évoquer une prédisposition génétique (13):

- L'existence d'une histoire familiale.
- L'âge précoce du diagnostic d'une tumeur par rapport à son âge moyen de survenue.
- La multifocalité des tumeurs primitives.
- L'existence d'une maladie sous-jacente.

Il s'agit de prédispositions transmises selon un mode mendélien, dominant ou récessif, et associées à un risque tumoral souvent élevé. En effet, il s'agit soit de (6) :

- Prédispositions transmises selon le mode dominant et associées à un risque tumoral élevé et conduisant alors souvent à une concentration familiale de cancers.
- Syndromes dont les manifestations désignent la prédisposition. Les archétypes de ces maladies en sont les hamartomatoses et les maladies cassantes des chromosomes.

Le tableau 2, regroupe les différentes caractéristiques qui orientent vers une prédisposition génétique au(x) cancer(s) (14,15,16,17). La recherche d'une prédisposition génétique, est une démarche qui doit être codifiée par les lois de la bioéthique et s'orienter par les recommandations de bonnes pratiques en oncogénétique (13).

Tableau 2 : Différentes caractéristiques pouvant orienter vers une prédisposition génétique au cancer.

- Age précoce du cancer.
- Plus d'un membre de la famille atteint d'un cancer.
- Association de deux cancers ou plus chez le même individu (Cancer du colon / Cancer de l'endomètre, Cancer du Sein/ Cancer de l'ovaire, Mélanome / Cancer du pancréas...).
- Plusieurs générations atteintes d'un cancer.
- Cancer bilatéral (cancer du sein bilatéral...).
- Cancers rares.
- Lésions précancéreuses.
- Associations avec d'autres manifestations (dysmorphie, taches café-au-lait, hamartomes, macrocéphalie...).
- Cancer du sein chez l'homme à tout âge.
- Cancer médullaire de la thyroïde à tout âge.
- Polypes adénomateux du côlon (10 ou plus) surtout si la découverte des premiers polypes avant l'âge de 50 ans.
- L'origine ethno-géographique.

L'identification d'une prédisposition génétique au cancer, et l'indication du test génétique passera obligatoirement par la consultation d'oncogénétique.

3. Consultation oncogénétique :

L'oncogénétique est une discipline récente qui constitue une branche de la médecine préventive. Elle étudie les facteurs de risques génétiques de développer un cancer, et permet d'identifier les familles à très haut risque de néoplasie ou l'identification d'un syndrome de prédisposition à travers un test génétique diagnostique. L'oncogénétique concerne les patients atteints de cancers (cas index) mais également les personnes indemnes de cancers (les apparentés); elle intéresse toute la famille.

Cette nouvelle discipline s'est organisée dans les années 1990 suite à la mise en évidence des formes héréditaires de cancers, d'abord par l'analyse des données familiales puis par l'identification des principaux gènes en cause dans les formes familiales de cancers.

L'oncogénétique a pour objectif premier de confirmer le diagnostic d'une prédisposition génétique aux cancers. Son rôle ne s'arrête pas au diagnostic, en effet, lorsqu'une prédisposition génétique aux cancers est découverte chez un individu, l'oncogénétique propose une prise en charge adaptée au patient. Elle fournit notamment un encadrement médical et un accompagnement individuel après la remise des résultats (consultation avec un psychologue). Elle aide également le sujet index à informer les sujets apparentés sur la prédisposition diagnostiquée ainsi que les moyens de prévention et de dépistage correspondant (18,19,20).

La consultation d'oncogénétique est un acte clinico-biologique. Elle représente une nouvelle pratique médicale, nécessitant une approche multidisciplinaire et constitue un processus long et complexe, dont les objectifs sont (21, 22):

- Evaluer un risque héréditaire de cancer pour le retenir ou l'infirmier.

- Proposer des recherches moléculaires sur les gènes de prédisposition au cancer.
- Proposer une attitude de surveillance.
- Assurer une prise en charge psychologique et un suivi à long terme des individus et des familles.

La consultation d'oncogénétique est un processus en plusieurs étapes permettant de recueillir un maximum d'informations pour chaque famille, de proposer une évaluation des risques établie par une équipe pluridisciplinaire et de donner à chaque personne un délai de réflexion par rapport à la démarche entreprise (13) .

L'objectif principal de cette démarche est d'adapter la prise en charge, par des mesures de surveillance et de prévention des cancers, pour les personnes concernées par les risques évalués lors de la consultation ou déterminés suite à l'analyse génétique.

D'une façon générale, les indications de la consultation d'oncogénétique, sont représentées par les critères suivants (23) :

- Présence d'au moins 3 cas de cancers du même type chez des apparentés au 1er degré dans la même branche parentale.
- Présence de 2 cas de cancer chez des apparentés au 1er degré, associée à la survenue précoce d'un des cas de cancer par rapport à l'âge habituel, à la bilatéralité ou multifocalité de l'atteinte ou à la survenue de plusieurs cas de cancers chez la même personne (syndrome de primitifs multiples) en dehors d'un contexte environnemental évident.
- Cancers associé à une maladie prédisposante: polypose adénomateuse, maladie de Recklinghausen...

Les intérêts sont donc multiples (23,24) :

- Identifier un syndrome de prédisposition jusque-là ignoré (soit en l'affirmant formellement, soit, en l'absence d'affirmation possible, en évaluant sa probabilité à plus de 25 %) et donc faire bénéficier la famille d'un dépistage et d'une prise en charge adaptée à leur niveau de risque.
- Infirmer la suspicion de syndrome de prédisposition et donc d'extraire la famille d'une prise en charge inadaptée à leur niveau de risque.
- Lorsqu'un syndrome de prédisposition est affirmé ou hautement probable, proposer une prise en charge adaptée au niveau de risque de chaque individu de la famille permettant ainsi de diminuer l'incidence du cancer concerné et/ou de favoriser son diagnostic précoce chez les sujets exposés. En effet ; lorsque la mutation génétique responsable du syndrome dans la famille est identifiée ; il est possible de détecter formellement les individus ayant hérité du sur-risque (et inversement d'identifier les apparentés non concernés par le sur-risque familial).
- Mettre en place une prise en charge psychologique face à des situations familiales stressantes.

Les prédispositions aux cancers qui font l'objet de tests génétiques diagnostiques sont celles pour lesquelles les risques tumoraux ont été établis. La prise en charge des risques a pour objectif une diminution de la morbidité et de la mortalité. Dans la majorité des cas, une surveillance précoce et rapprochée, conduite en milieu spécialisé et pluridisciplinaire est indiquée. Cependant, dans certains cas et selon des recommandations adoptées par des groupes d'experts, une prévention chirurgicale est recommandée, tel qu'une colectomie chez un sujet porteur d'une mutation du gène APC et présentant une polypose colique, ou par exemple une

annexectomie prophylactique est recommandée dès l'âge de 40 ans, voire 35 si le projet parental est accompli, en cas d'altération du gène BRCA1 (13,25).

La consultation d'oncogénétique survient, soit de propre initiative de l'individu concerné, soit le plus souvent suite à la demande d'un médecin spécialiste (médecins oncologues, gastro-entérologues, gynécologues...). La démarche est en fonction des antécédents familiaux et/ou personnels. La première consultation d'oncogénétique ne veut pas dire systématiquement une indication d'un test génétique (23).

La consultation d'oncogénétique passera par trois étapes :

- La première étape se base en premier, sur la rédaction de l'arbre généalogique, l'analyse précise et détaillée de l'histoire familiale, la précision des causes de décès et des maladies des membres de la famille ainsi que l'âge au moment du diagnostic ou du décès. L'objectif de la première étape est de poser l'indication du test génétique, en évaluant la probabilité de l'existence d'une prédisposition génétique au cancer et les différentes possibilités d'infirmer ou de confirmer cette hypothèse (utilité des tests de génétique moléculaire), mettre en place la stratégie de dépistage, en évaluant les risques de cancer chez la personne qui consulte et de décrire les différentes stratégies adaptées aux différents niveaux de risque.
- La deuxième étape est représentée par l'analyse génétique qui consiste en l'exploration moléculaire du consultant via une simple prise de sang (Deux prélèvements indépendants), cette étape nécessite un consentement éclairé, et elle est souvent longue, liée à la nature des techniques de biologie moléculaire, à la taille et le nombre des gènes.

- La troisième étape, appelée étape du compte rendu diagnostique, qui confirme ou infirme une prédisposition génétique et qui va permettre la mise en place des dispositions à prendre en matière de dépistage, de prévention et d'intervention médicale et/ou chirurgicale. L'information des résultats du test génétique des cas index, les engage à assumer la responsabilité de transmettre l'information à leurs apparentés. En effet, une fois la mutation chez le cas index identifiée, elle permet de lancer les différentes démarches de prise en charge à travers des recommandations validées par des sociétés savantes et sous la responsabilité d'une équipe pluridisciplinaire (rythme, moyens médicaux ou chirurgicaux, rythme des consultations cliniques et des explorations, organes concernés). L'identification de la mutation du cas index permet d'organiser le test génétique des apparentés, qui est actuellement appelé le diagnostic pré-symptomatique, qui permet d'identifier la personne à risque porteuse de la mutation et ainsi d'adapter stratégie de dépistage (6,13,22,23,26,27).

II. Formes héréditaires du cancer colorectal :

1. Formes polyposiques :

Les polyposes colorectales sont toujours le reflet d'une prédisposition génétique et constituent une indication de consultation de génétique oncologique. Le diagnostic de nature de la polypose est basé, en premier lieu, sur le type histologique des polypes constitutifs, mais également sur l'existence éventuelle de manifestations phénotypiques extradiigestives associées qu'il convient de rechercher systématiquement (28).

1.1. Polyposes adénomateuses :

1.1.1. Polypose adénomateuse familiale :

Responsable de près de 1 % des CCR, la PAF est un syndrome de transmission autosomique dominante avec une pénétrance de 100 %. Sa prévalence est estimée aux

alentours de 1 / 10000 (Jasperson, KW *et al.* 2010), Son apparition est consécutive à une mutation congénitale sur le gène APC. Dans sa forme classique, la polypose est profuse et le grand nombre de polypes est incompatible avec des exérèses endoscopiques. En l'absence de traitement, la transformation maligne de ces polypes est inéluctable, L'âge moyen de diagnostic du cancer est de 40 ans (Penna, CP *et al.* 1992). . La PAF s'accompagne de manifestations extra-coliques avec une extrême variabilité du phénotype inter et intrafamilial. Il peut s'agir de polypes gastriques ou duodénaux, d'anomalies dentaires et oculaires (hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine), de kystes cutanés, d'ostéomes de la mandibule et de tumeurs malignes (tumeurs hépatobiliaires, cancers médullaires de la thyroïde ou du système nerveux central et tumeurs desmoïdes).

La forme atténuée de la PAF est caractérisée par un nombre limité de polypes (moins de 100), un âge d'apparition des polypes plus tardif (vers 35 ans) et moins de manifestations extra-coliques (Lynch, HT *et al.* 1995; Knudsen, AL *et al.* 2003; Nieuwenhuis, MH *et al.* 2007).

1.1.2. Polypose associée à MUTYH :

De transmission autosomique récessive, la MAP est liée à une mutation constitutionnelle biallélique du gène MUTYH. La principale manifestation phénotypique correspond à une polypose adénomateuse colorectale de type atténuée, généralement le nombre de polypes est inférieur à 100 et l'âge de

découverte est plus tardif. Les manifestations extra-coliques sont principalement représentées par les polyposes duodénales et de rares cas de cancers dermatologiques (adénocarcinomes sébacés). Du fait du mode de transmission récessif, il n'existe pas d'agrégation sur plusieurs générations successives mais les fratries ont un risque de récurrence de 25%. Les cas isolés apparemment sporadiques sont donc fréquents principalement au sein des familles de petite taille.

1.2. Polyposes hamartomateuses :

Les polyposes hamartomateuses sont des affections très rares dont la prévalence est estimée à 1/100 000 naissances, et regroupent principalement la polypose juvénile liée à une mutation constitutionnelle des gènes SMAD4 ou BMPR1A, le syndrome de Peutz-Jeghers, lié à une mutation constitutionnelle du gène STK11 (29).

La polypose juvénile est un syndrome autosomique dominant augmentant le risque de CCR et de cancer gastrique (risque compris entre 20 et 38% pour les CCR et aux alentours de 20% pour les cancers gastriques) (Brosens, LA et al2007). Le syndrome de Peutz-Jeghers est également une affection de transmission autosomique dominante qui se caractérise par l'existence de polypes multiples qui peuvent être retrouvés tout le long du tractus digestif mais ils prédominent dans l'intestin grêle (60-90%) et dans le colon (50-64%) avec une pigmentation cutanéomuqueuse notamment aux pourtours des lèvres. le risque de CCR est estimé entre 2 à 13 %. Il est associé également à une majoration du risque de cancer du sein, du pancréas et du cancer du sein et d'adénocarcinome du col utérin.

2. Formes non polyposiques :

Les formes non polyposiques sont dominées par le syndrome de Lynch. Elles sont de reconnaissance plus difficile puisque la présentation endoscopique est celle des cancers colorectaux sporadiques.

Le syndrome de Lynch est une maladie génétique de transmission autosomique dominante et représente la forme la plus fréquente du cancer colorectal héréditaire. Les gènes impliqués dans le mécanisme de carcinogenèse sont ceux du système (MMR) qui participent à la réparation des mésappariements de l'ADN. Les tumeurs se caractérisent par une instabilité des séquences nucléotidiques d'ADN. Le diagnostic du syndrome d'HNPCC est affirmé par l'identification de la mutation génétique causale.

III. Génétique du syndrome de Lynch :

1. Mode de transmission :

Le syndrome de Lynch est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Autosomique signifie que la mutation impliquée est située sur un chromosome non sexuel et peut être donc transmise et exprimée aussi bien par un homme que par une femme. Dominant signifie qu'il suffit qu'un seul des deux allèles soit muté pour que la maladie puisse s'exprimer, le risque de transmission étant alors de 50% ; La personne prédisposée à ce syndrome hérite d'un gène muté de l'un de ses deux parents (allèle muté inactif) et d'un gène normal de l'autre parent (allèle sauvage fonctionnel) : le sujet est dit hétérozygote (figure 3).

La mutation est également qualifiée de constitutionnelle car elle est présente dans toutes les cellules de l'individu, (par opposition aux mutations dites somatiques, présentes uniquement dans les cellules tumorales), y compris les cellules reproductrices, ce qui explique que cette mutation puisse être transmise à la descendance (30).

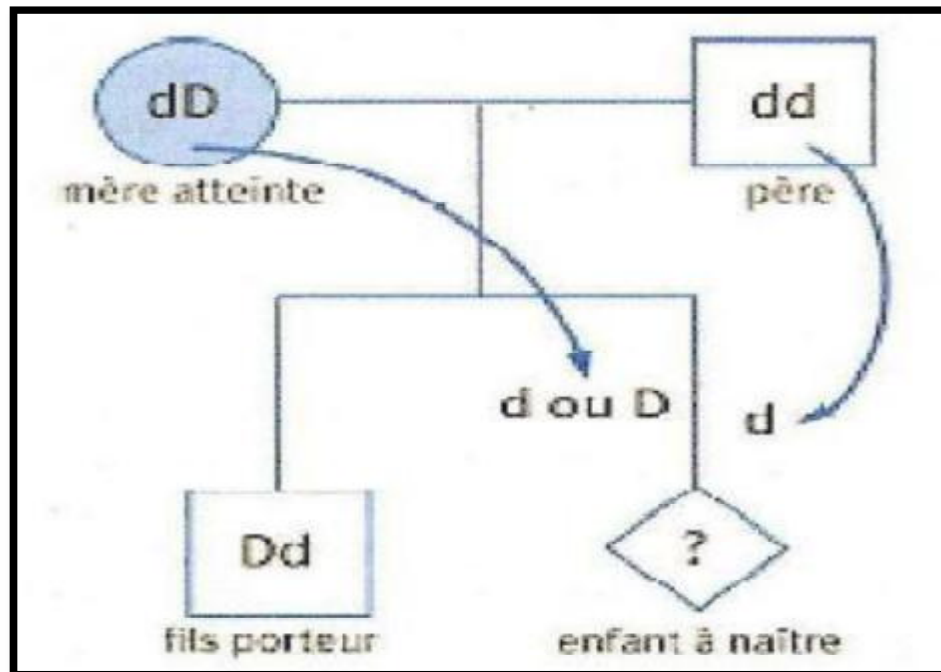


Figure 3 : Transmission du syndrome de Lynch

Sur la figure ci-dessus, le gène porteur d'une mutation associée au syndrome de Lynch est représenté par D, alors que le gène normal est représenté par d. Dans l'exemple, c'est la mère qui est porteuse du syndrome de Lynch, elle a donc un gène D et un gène d. A chaque enfant, le père transmettra l'un de ses gènes d et la mère aura un risque identique de 50% de transmettre le gène D ou le gène d, ceci que l'enfant soit une fille ou un garçon. Le risque de transmission est donc de un sur deux (30) .

2. Gènes impliqués dans le syndrome de Lynch :

Le syndrome de Lynch est très hétérogène sur le plan génétique. En effet plusieurs gènes sont impliqués dans ce syndrome. Ces gènes ont un rôle très important puisqu'ils contrôlent la fidélité de la réplication de l'ADN lors des divisions cellulaires, ils sont regroupés sous le terme de gènes MMR (MisMatch Repair genes) : gènes de réparations des mésappariements de l'ADN (31).

La mutation impliquée dans ce syndrome est située sur l'un des 4 principaux gènes de réparation des mésappariements (MMR) de l'ADN. Ce système est composé principalement des gènes hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2 qui codent pour la réparation des erreurs survenant lors de la réplication de l'ADN. Par ordre de fréquence décroissante, sont impliqués les gènes hMLH1 et hMSH2 qui portent 90 % des mutations identifiées. Plus rarement, il s'agit du gène hMSH6 qui représente entre 4 et 10 % des mutations identifiées et, exceptionnellement, PMS2 qui représente 1,5 % des mutations identifiées (32) (tableau 3). La responsabilité des atteintes des gènes MLH3 et PMS1 reste discutée.

Récemment, un nouveau mécanisme provoquant un syndrome de Lynch a été mis en évidence. Il s'agit de délétions intéressant la partie 3' du gène EPCAM, situé en amont du gène MSH2 sur le chromosome 2, qui provoquent l'extinction épigénétique de MSH2 sans mutation de ce dernier gène (33).

Tableau 3 : Gènes impliqués dans le syndrome de Lynch

Gène MMR	Mutations dans le syndrome de lynch (%)
<i>hMLH1</i>	32-49
<i>hMSH2</i>	31-45
<i>hMSH6</i>	5-8
<i>hPMS2</i>	0-2

La mutation d'un des gènes MMR n'est pas suffisante pour induire le développement d'une tumeur. En effet, chaque individu possède pour un même gène 2 allèles. Ces allèles sont identiques ou différents. Pour qu'une tumeur se développe chez un sujet porteur d'une mutation d'un gène MMR, il faut donc que l'autre allèle soit à son tour inactivé dans la future cellule tumorale. En effet, avec un seul allèle fonctionnel, la cellule peut réparer les erreurs de réplication. Mais si le 2ème allèle, dit sauvage, est à son tour inactivé suite à une mutation, le système compensateur est défectueux et la correction des erreurs de réplication n'est plus possible.

La mutation sur le 2^{ème} allèle est une mutation dite somatique, contrairement à la mutation du 1^{er} allèle qui est une mutation constitutionnelle. Ainsi, l'inactivation du système de réparation dans le syndrome de Lynch, obéit au modèle des 2 événements successifs de Knudson et Comings : une altération constitutionnelle suivie d'une altération somatique (34) (figure 4). La mutation somatique est d'autant plus fréquente dans les tissus à renouvellement rapide comme l'épithélium digestif. Les erreurs commises sont donc transmises aux cellules filles, et chaque cellule

apporte son nouveau lot d'erreurs à chaque réplication. Ainsi, de générations en générations, le génome comporte un nombre accru de mutations.

En effet, l'inactivation du système MMR contribue à la transformation maligne en empêchant la correction des erreurs de réplication de l'ADN au moment de la division cellulaire, ce qui est à l'origine d'un phénotype mutateur, celui ci favorisant la survenue d'événements oncogénétiques ultérieurs ; les gènes qui comportent des séquences d'ADN répétitives sont plus difficiles à répliquer fidèlement. Ce sont ces séquences qui sont le plus souvent siège de mutations. La survenue d'un cancer peut en particulier être favorisée lorsque les mutations touchent des gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (35,36).

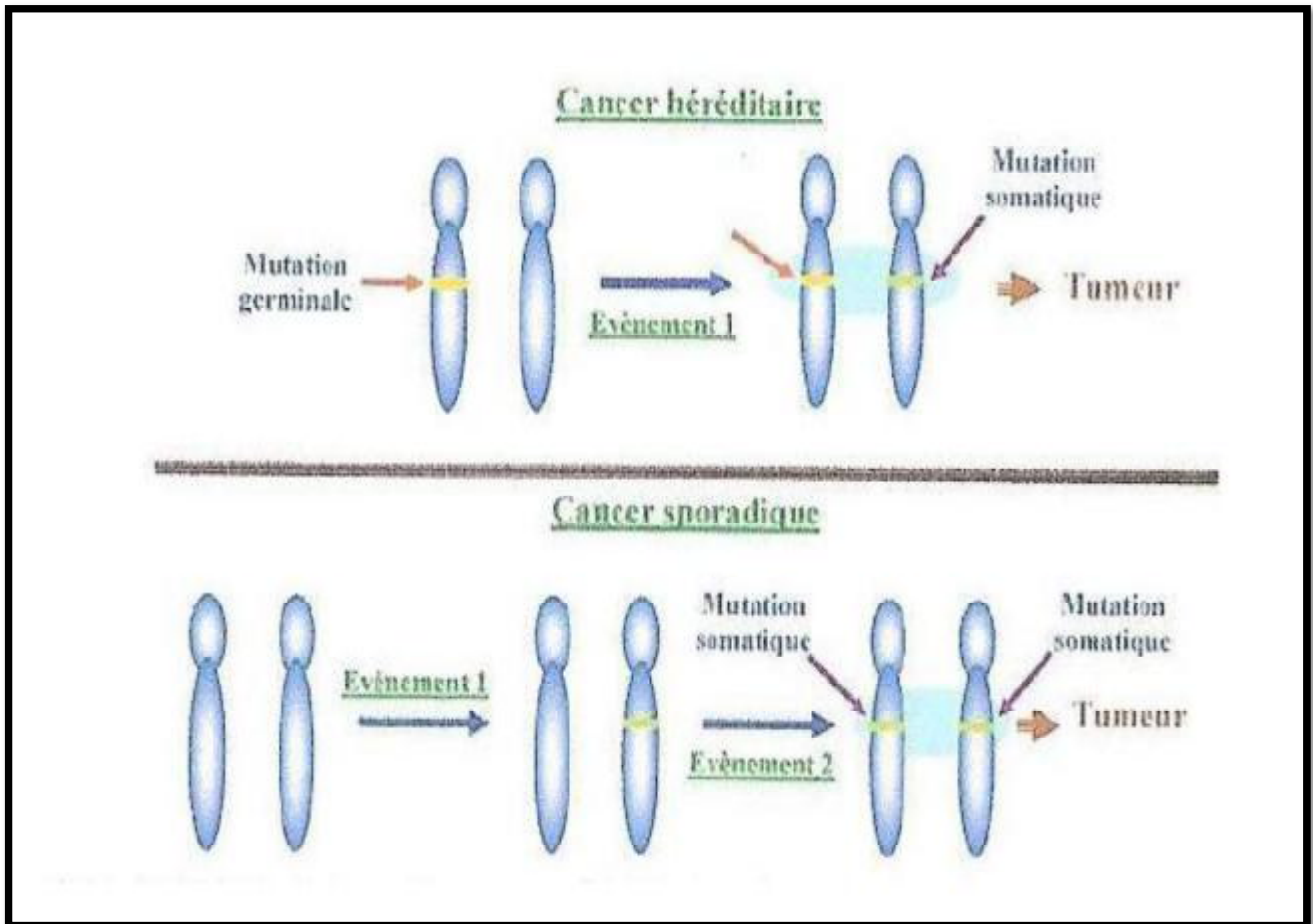


Figure 4: Le modèle de Knudson et Coming. Selon ce modèle, il faut deux altérations génétiques du même gène dans une même cellule, pour déclencher la survenue de cancer. Dans le cas de prédispositions génétiques au cancer, il suffit d'une 2^{ème} sur le même gène pour être à l'origine du développement d'une tumeur, puisque l'individu possède déjà la 1^{ère} mutation dans toutes ses cellules dès la naissance.(37)

En dépit de ces connaissances, aucune altération constitutionnelle n'est retrouvée chez environ 20 à 30% des malades présentant un phénotype du syndrome de Lynch typique, suggérant le rôle d'autres gènes impliqués notamment dans les processus de réparation de l'ADN ; les micros ARN ; ARN non codants qui jouent un rôle dans la régulation post transcriptionnelle de plus de 30% du génome humain, moduleraient l'expression des protéines MMR, pouvant ainsi expliquer l'existence d'un phénotype MSI sans mutation retrouvée des gènes MMR.

3. Système MMR :

Les gènes du système MMR codent pour les protéines correspondantes impliquées dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. La mutation constitutionnelle d'un gène codant pour une de ces protéines conduit à la production d'une protéine non fonctionnelle. Lorsque la seconde copie du gène subit elle aussi une altération, la multiplication des erreurs de réplication, qui peuvent se localiser sur des gènes impliqués dans la voie de la cancérogénèse, conduit à une augmentation du risque de voir apparaître des pathologies cancéreuses.

Le système de réparation des mésappariements des bases, reconnaît et répare les erreurs produites par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN. Ce système a d'abord été décrit chez la bactérie E.C, son fonctionnement chez les eucaryotes n'est pas totalement connu à ce jour ; chez la bactérie le système MMR est composé de 3 protéines principales : MutS, MutL et MutH. Chez l'homme, il existe 5 homologues de MutS (de MSH2 à MSH6), 4 homologues de Mut L (MLH1, MLH3, PMS1 et PMS2) ; tandis que MutH n'a pas d'homologue connu (38). Le tableau 4 montre la répartition des gènes MMR dans le génome.

Tableau 4 : Localisation des gènes MMR dans le génome (34).

Gène	Chromosome
<i>MSH2</i>	2p
<i>MSH6</i>	2p
<i>MLH1</i>	3p
<i>MLH3</i>	14q
<i>PMS2</i>	7p

Contrairement à ce qui est décrit chez les procaryotes, les équivalents eucaryotes de MutS et MutL fonctionnent sous la forme d'hétérodimère et non d'homodimères. Les différents types de mésappariements sont reconnus préférentiellement par un hétérodimère donné.

La reconnaissance des mésappariements des bases et des insertions/délétions de un, ou plusieurs nucléotides fait intervenir MSH2 qui réalise un hétérodimère avec MSH3 ou MSH6, créant un complexe analogue à MutS de la bactérie.

Les mésappariements ne touchant qu'une seule base sont plutôt réparés par le complexe MSH2/MSH6 (appelé MutS α), tandis que la réparation d'insertions/délétions de plus grande taille (de 2 à 8 bases), fait plutôt intervenir le complexe MSH2 /MSH3 (MutS β) (38). La reconnaissance des mésappariements est assurée principalement par MutS α , qui est présent à des taux plus importants que MutS β . La redondance partielle de MSH3 et de MSH6 sur la réparation des erreurs de type insertion/délétion a des conséquences sur l'instabilité des microsatellites, l'un des traits phénotypique clé des tumeurs MMR déficients. En effet, alors que les tumeurs MSH2-déficientes présentent invariablement un phénotype MSI en raison de l'inactivation des deux hétérodimères,

le degré d'instabilité des microsatellites dans les tumeurs MSH6 déficientes peut varier, car l'hétérodimère MSH2/MSH3 compense partiellement la perte de la fonction de l'hétérodimère MSH2/MSH6 pour la réparation des erreurs de type insertion/délétion. Une déficience en MSH2 a pour conséquence une dégradation protéolytique à la fois de MSH3 et de MSH6, tandis que MSH2 reste stable en l'absence de l'un de ses partenaires. MLH1 est capable de former des hétérodimères avec les 3 autres protéines homologues de MutL : PMS2, PMS1 et MLH3 (39).

C'est le complexe MutL α , formé par MLH1 et PMS2 qui est le composant majeur du système MMR capable d'interagir avec les deux types de complexes contenant MSH2, MutS α et MutS β (figure5).Il existerait deux autres hétérodimères contenant MLH1/PMS1 et MLH1/MLH3. L'hétérodimère MLH1/MLH3 pourrait être impliqué dans la réparation de certaines boucles insertions/ délétions, en concert avec MutS β (31,40).

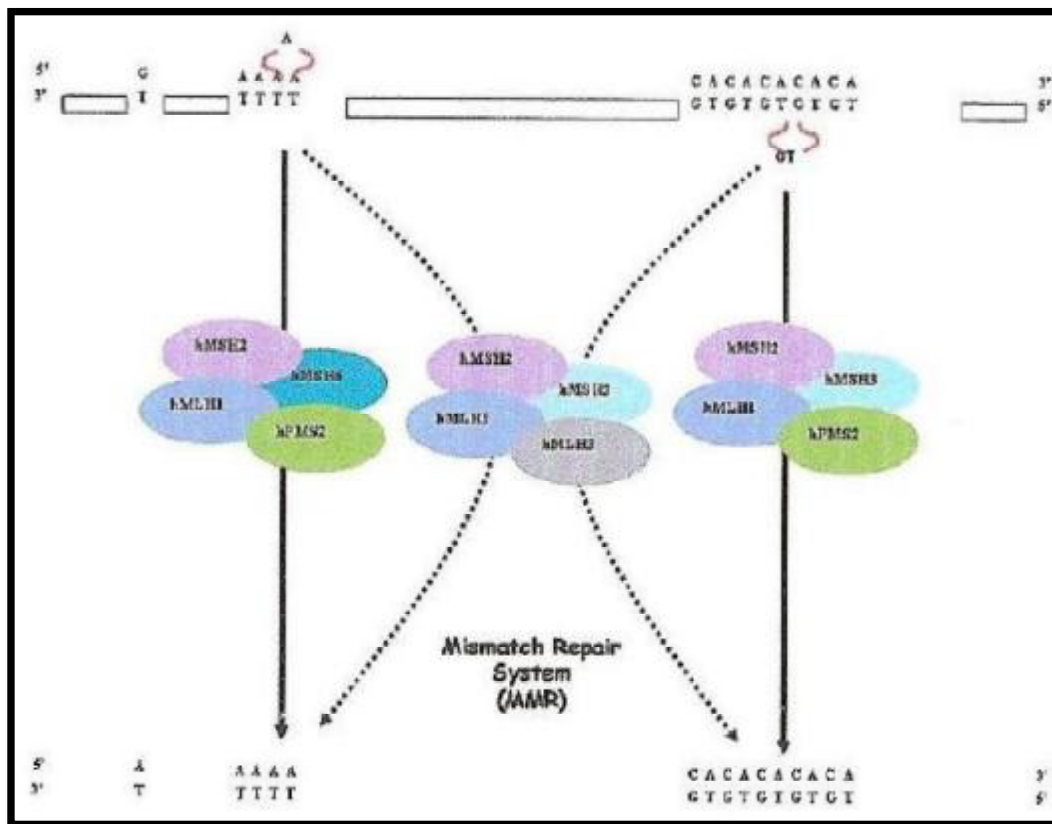


Figure 5 : Différents complexes du système MMR chez l'homme(40).

Les mésappariements sont reconnus soit par MutS α soit par MutS β . Ce dimère (MutS α ou MutS β) subit un changement de conformation ATP dépendant. Cela permet le recrutement d'un autre hétéro- dimère constitué de MLH1 et PMS2 après hydrolyse d'une seconde molécule d'ATP. Ce nouveau complexe est capable de glisser sur l'ADN à distance du mésappariement. Il doit être capable de discerner le brin contenant la base incorrecte de l'autre brin (Figure 6).

La correction du mésappariement se déroule en 2 étapes, tout d'abord il faut dégrader le brin contenant la base mal appariée, puis ensuite effectuer une nouvelle synthèse d'ADN. La dégradation du brin contenant le mésappariement est effectuée par une enzyme appelée exonucléase. Par contre, il faut protéger l'ADN simple brin du brin matrice contre l'action des exonucléases, c'est le rôle de la molécule RPA. Pour terminer la correction du mésappariement, il faut synthétiser un nouveau brin d'ADN complémentaire du brin matrice, mettant en jeu l'ADN polymérase et l'ADN ligase. Une séquence correcte d'ADN est alors reconstituée (31, 41).

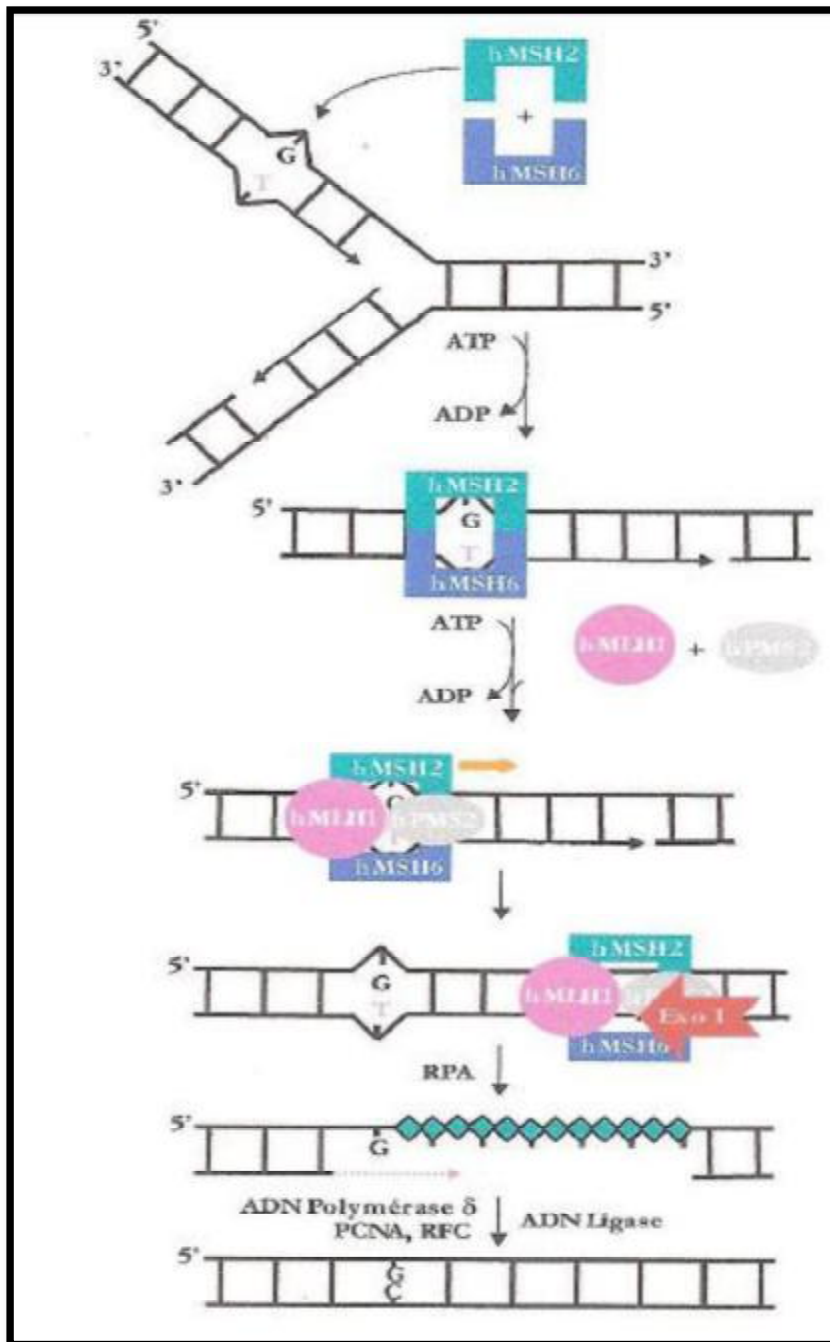


Figure 6 : Représentation simplifiée du fonctionnement du système MMR.

4. Instabilité des microsatellites :

L'instabilité des microsatellites est la conséquence acquise ou héréditaire de mutations ou épimutations sur un ou plusieurs gènes du système MMR, conférant aux tumeurs une instabilité des séquences hautement répétées du génome ; les microsatellites.

Les microsatellites correspondent à des séquences d'ADN, réparties sur l'ensemble du génome dont la structure est répétitive : répétition d'un nombre variable de fois, d'un seul nucléotide ou d'un motif di-tri-ou tétra-nucléotidique. On parle de microsatellites di, tri, et tétra nucléotidique respectivement.

Leur localisation est variable dans le génome, elles peuvent se trouver dans les régions non codantes ou dans les parties codantes des gènes.

L'instabilité des microsatellites se caractérise par la modification d'un grand nombre de séquences répétées dans le génome des cellules tumorales par rapport aux cellules normales d'un même individu.

Elle a été découverte par hasard dans les années 1990 lors de la recherche du gène responsable du cancer du colon héréditaire non polyposique. Cette variabilité pathologique observée dans les cellules tumorales fut d'abord décrite sous le nom de phénotype RER (replication error), pour s'appeler désormais instabilité des microsatellites (MSI). Il a ensuite été démontré que cette instabilité était liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN. En effet au cours de la mitose lors de la réplication de l'ADN, des mésappariements se créent physiologiquement souvent lors du recopiage des microsatellites, conséquences d'erreurs de recopiage par l'ADN polymérase ; sur le brin d'origine (brin parental) et/ou sur le brin nouvellement synthétisé (brin fille) et ajoute (insertion) ou enlève (délétion) une ou plusieurs séquences répétée. Dans une cellule normale les protéines MMR réparent ces erreurs alors que dans une tumeur, lorsque le système MMR est défaillant, la réparation est défectueuse et le nombre anormal de répétitions est transmis aux cellules filles. Il ya instabilité de microsatellites (figure 7) (42).

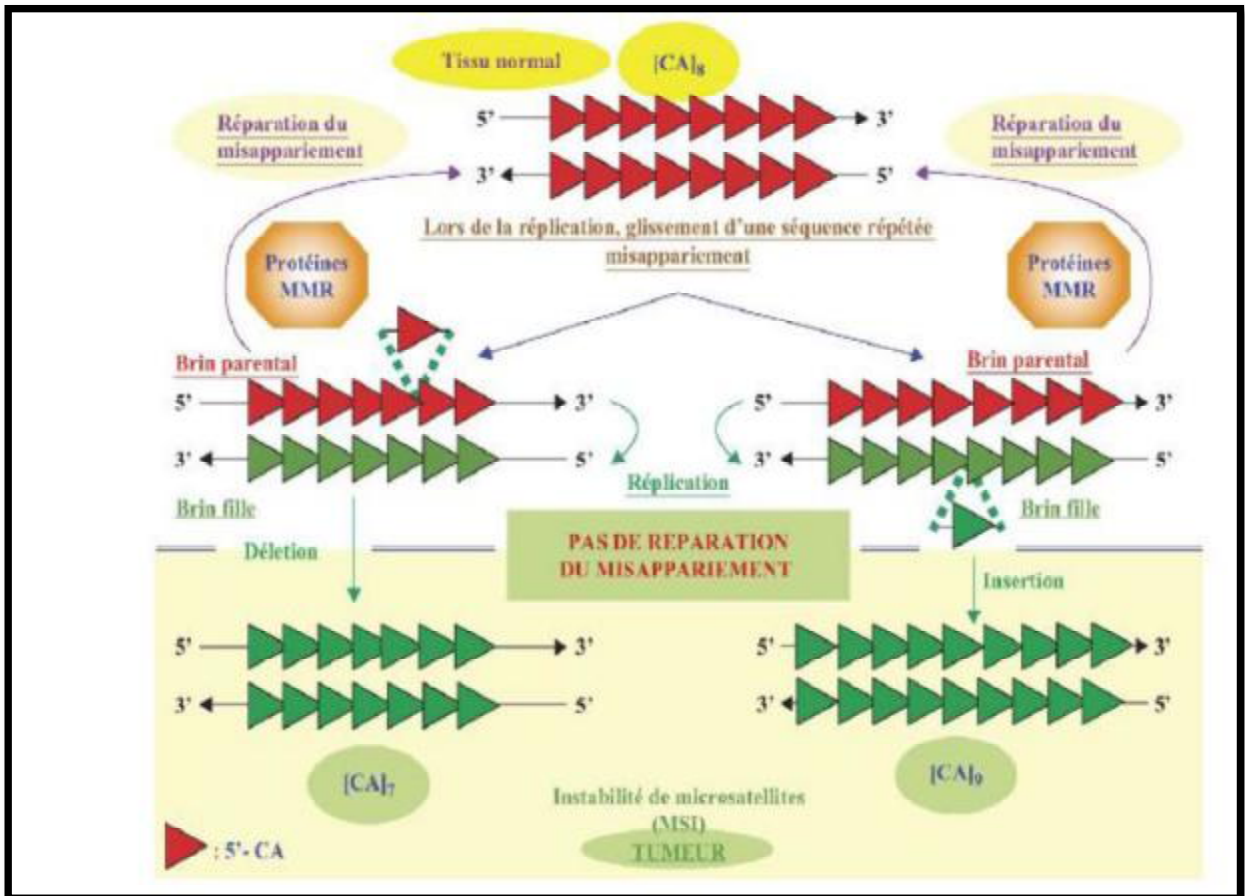


Figure 7 : Mécanismes de l'instabilité des microsatellites.

5. En résumé :

Le système MMR est composé de 4 gènes principalement appelés MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les protéines codées par ces gènes interagissent pour identifier puis corriger les mésappariements de l'ADN résultant d'erreurs commises par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN ; erreurs qui se produisent préférentiellement au niveau des microsatellites qui correspondent à des séquences d'ADN de structure répétitives réparties sur l'ensemble du génome, qui de fait de cette structure répétitive sont particulièrement sujets aux erreurs de réplication en cas de défaillance du système MMR.

Le mécanisme en cause de la défaillance du système MMR responsable d'un phénotype MSI est une mutation constitutionnelle, héritée d'un parent, de l'un des 4 gènes : MLH1 ou MSH2 le plus souvent ; MSH6 plus rarement, PMS2 exceptionnellement. Ce sont donc ces deux gènes qui doivent être analysés en 1^{er} en cas de suspicion de syndrome de lynch.

IV. Identification du syndrome de Lynch :

1. Caractéristiques du syndrome de Lynch :

1.1. Caractéristiques épidémiologiques :

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC est de prévalence de 1 /350 à 1/1500 dans la population, la pénétrance de ce syndrome est élevée avec 70 à 80% de risque de cancer colorectal cumulé sur la vie pour les hommes et 40 à 60% pour les femmes versus 6% pour le cancer sporadique dans la population générale. Les cancers du colon et du rectum rencontrés dans ce syndrome surviennent à un âge jeune, en moyenne 44 ans, alors que 94% des CCR sporadiques surviennent après 50

ans avec un âge moyen de 73 ans. Ils sont de meilleur pronostic que les CCR sporadiques, avec un taux de survie à 5 ans de 65% versus 58% pour les cas sporadiques. Cette différence dans les courbes de survie s'observe quelque soit le stade tumoral (43,44).

1.2. Spectre d'expression du syndrome de Lynch :

Le syndrome de Lynch est caractérisé par l'agrégation familiale de cas de cancers, avec un risque élevé de développer des cancers colorectaux synchrones ou métachrones. Il est également associé à une augmentation significative du risque de survenue d'autres types tumoraux permettant de définir un spectre de tumeurs associées aux mutations délétères des gènes MMR.

Les tumeurs du spectre du syndrome de Lynch sont classées en deux groupes en fonction de la valeur de leur risque relatif par rapport à la population générale et donc de la valeur prédictive de l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR.

Le premier groupe est le « spectre étroit » et correspond aux tumeurs caractérisées par un risque relatif supérieur à 8 et une bonne valeur prédictive. Il comprend les cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle et des voies excrétrices urinaires (bassin et urètre).

Le deuxième groupe est le « spectre large » et correspond aux cancers de l'ovaire, des voies biliaires et de l'estomac caractérisées par un risque relatif compris entre 5 et 8 et une moindre valeur prédictive positive. Les tumeurs (dont le cancer du poumon, du sein et de la prostate) avec un risque relatif inférieur à 5 ne font pas partie du spectre HNPCC/Lynch(33).

1.3. Risques tumoraux associés au syndrome de Lynch :

Une étude multicentrique française, l'ERISCAM, a récemment évalué les risques tumoraux associés au syndrome de Lynch, au moyen d'une méthodologie appropriée qui permet de s'affranchir du biais de sélection des cas index et d'éviter la surévaluation des risques associée à ce biais (45). Dans ce travail, et globalement pour l'ensemble des 3 gènes, le risque cumulé de développer un cancer du spectre HNPCC à 70 ans est estimé à 45 % (Intervalle de confiance à 95% : 32–59) chez l'homme et 54 % (41–70) chez la femme. Le risque de cancer colorectal à 70 ans est de 38 % (25–59) chez l'homme et 31 % (19–50) chez la femme. Chez cette dernière, le risque de cancer de l'endomètre à 70 ans est de 33 % (16–57) et le risque de cancer de l'ovaire à 70 ans de 9 % (4–31).

Les risques cumulés à 70 ans des autres localisations sont de 1,9 % (0,3–5,3) pour les voies excrétrices urinaires, 0,6 % (0,2–1,3) pour l'intestin grêle, 0,7 % (0,1–6 %) pour l'estomac et 0,6 % (0,07–2) pour les voies biliaires.

Les risques sont différents en fonction du gène muté, avec des risques plus faibles pour MSH6 en comparaison de MLH1 et MSH2. Les risques cumulés de développer un cancer du spectre HNPCC à 70 ans sont pour MLH1 et MSH2, respectivement de 59 % (44–79) et 57 % (38–78), contre 25 % (17–41) pour MSH6.

Les risques cumulés de cancer colorectal à 50 ans sont pour MLH1, MSH2 et MSH6 respectivement de 14% (8–27), 20 % (13–30) et 3% (2–6) et les risques correspondants à 70 ans sont de 41 % (25–70), 48 % (30–77), et 12 % (8–22). Les risques de cancer de l'endomètre à 50 ans sont respectivement pour MLH1, MSH2 et MSH6 de 9 % (3–19), 8 % (3–21) et 3 % (1–8) et à 70 ans, de 54 % (20–80), 21 % (8–77) et 16 % (8–32) ; pour l'ovaire, les risques correspondants à 50 ans sont de 4 % (0–11), 4 % (1–9) et 0 % (0–1) et à 70 ans, de 20 % (1–65), 24 % (3–52) et 1 % (0–3).

Les mutations du gène PMS2 sont particulièrement rares. Elles seraient associées, comme les mutations du gène MSH6, à un moindre risque de cancers colorectaux avec des âges au diagnostic généralement plus élevés que dans le contexte des mutations des gènes MLH1 et MSH2.

1.4. Risque de cancer colorectal métachrone :

L'évaluation du risque de survenue d'un second cancer colorectal chez un individu atteint de cancer colorectal dans le contexte d'un syndrome HNPCC /Lynch est primordiale, car c'est ce risque qui justifie de discuter des alternatives à la chirurgie conventionnelle, c'est-à-dire la totalisation de la colectomie voire une proctectomie associée et ceci à visée prophylactique. Cependant ce risque est difficile à estimer avec précision du fait des limites méthodologiques. L'équipe de Parry a montré sur une cohorte de 382 patients ayant un syndrome de Lynch prouvé que le risque de CCR métachrone était réduit de 31% (95%IC : 12%-46%; p=0,002) pour chaque segment de 10 cm retiré (Parry , S et al. 2011).

Si l'on considère le risque de cancer colique métachrone après colectomie segmentaire ;la meilleure étude disponible, celle de Vos tot Nederveen Cappel et al., basée sur les données du registre hollandais des familles présentant un syndrome de Lynch ; donne un taux de 15,7 % à 10 ans (IC95% [4,1-27,3]) chez 68 patients porteurs d'une mutation MMR ; MLH1, MSH2 ou MSH6 identifiée. Si l'on considère le risque de cancer rectal métachrone après colectomie subtotale, les données sont peu nombreuses et le risque est estimé entre 3,4 et 10 % à dix ans(46).

1.5. Caractéristiques histologiques des tumeurs colorectales dans le syndrome de Lynch :

Sur le plan histologique, lorsqu'il est secondaire à un dysfonctionnement des gènes MMR de l'ADN, le cancer colorectal peut présenter des aspects caractéristiques qui doivent faire évoquer le diagnostic. En effet les tumeurs mucineuses ou peu différenciées, en particulier le carcinome médullaire sont étroitement liées au syndrome de lynch. La réaction stromale quant à elle se caractérise par un infiltrat inflammatoire majeur, pouvant prendre un aspect « crhon-like », mais surtout par l'infiltration de l'épithélium tumorale par des lymphocytes T (47).

En combinant ces différents aspects ; en particulier la composante mucineuse et/ ou l'infiltrat inflammatoire intra-épithélial, la sensibilité et spécificité de l'histologie atteignent 74 et 83% respectivement. Par ailleurs les adénomes du syndrome de lynch sont le plus souvent de localisation proximale (surtout colique droite 53% versus 30% pour les adénomes sporadiques) que colique distale (30 % versus 62 %) (32), et sont le plus souvent petits et déjà en dysplasie de haut grade. La séquence adénome-adénocarcinome est réduite dans le temps, puisqu'un adénome peut évoluer en 2 à 3ans en adénocarcinome ; un adénome HNPCC droit, même petit (< 5 mm), peut se transformer en cancer en deux ans, ce délai potentiel étant de 8-10 ans pour un adénome sporadique gauche . Les adénomes sont le plus souvent plans, donc plus difficiles à diagnostiquer.

2. Directives pour le diagnostic clinique :

Dans le syndrome de lynch, on ne retrouve pas d'expression clinique pathognomonique. Le diagnostic ne s'affirme que sur des anomalies génotypiques constitutionnelles. Cependant, de très utiles critères cliniques et familiaux, de sensibilités croissantes et de spécificités décroissantes ont été définis entre 1991 et 2004 (48).

2.1. Critères d'Amsterdam I:

En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères dits d'Amsterdam, définissant ce syndrome sur le plan clinique :

- au moins 3 apparentés atteints de cancer colorectal (histologiquement prouvé), dont un est parent au premier degré avec les 2 autres.
- et au moins 2 générations successives atteintes.
- et un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- exclusion de la polypose recto-colique familiale.

La sensibilité de ces critères est estimée à 60%, la spécificité varie de 40 à 80%, mais restent des critères trop stricts puisqu'ils ne prennent pas en compte les tumeurs extra coliques appartenant au spectre HNPCC. C'est pourquoi, une nouvelle définition du syndrome de Lynch est maintenant utilisée, ce sont les critères d'Amsterdam II.

2.2. Critères d'Amsterdam II :

Les critères Amsterdam II ont été élaborés en 1998 pour inclure les cancers HNPCC extra-coliques associés :

- au moins 3 cas familiaux de cancer du spectre étroit HNPCC histologiquement prouvé, dont un est parent au premier degré des 2 autres.
- Et au moins deux générations successives atteintes.
- Et au moins un cas avant l'âge de 50 ans.
- Exclusion du diagnostic de PAF

En utilisant ces critères la sensibilité augmente à 80% au prix d'une baisse de spécificité qui devient inférieure à 50% (36).

Les cancers colorectaux dus au syndrome de Lynch, posent le problème de leur reconnaissance au sein de l'ensemble des cancers sporadiques. Les critères d'Amsterdam permettent d'orienter vers un possible syndrome de lynch, cependant leur manque de sensibilité et de spécificité est un risque d'écarter à tort les patients porteurs d'une mutation d'un des gènes du système MMR.

Se limiter à la présence des critères d'Amsterdam pour poser le diagnostic de syndrome de Lynch, revient à n'en reconnaître que les formes caricaturales et à ignorer tous les autres cas ne présentant pas ces critères. En effet, il est actuellement clairement démontré que nombre d'authentiques syndromes de Lynch ne présentent pas les critères d'Amsterdam. Ainsi, à titre d'exemple, 15 % des malades atteints de cancers colorectaux avant l'âge de 40 ans voire de 50 ans, sans autres caractéristiques, sont porteurs d'un syndrome de Lynch prouvé par l'existence d'une mutation constitutionnelle des gènes MLH1 ou MSH2 (49).

Il est important de noter également, qu'il existe des formes héréditaires non polyposiques de cancers colorectaux n'impliquant pas d'altération du système MMR, actuellement regroupées sous le terme de syndrome X, où les critères d'Amsterdam sont parfois validés dans ces familles mais les cancers ne présentent pas d'instabilité des microsatellites (50).

3. Diagnostic moléculaire :

Les critères cliniques basés sur la présence d'un cancer et d'antécédents familiaux sont insuffisants pour confirmer un syndrome de Lynch. Des recherches plus poussées doivent être entreprises, notamment la recherche d'anomalies génétiques.

L'identification des sujets porteurs de mutations constitutionnelles des gènes codant pour l'une des protéines du système MMR, permet d'authentifier un syndrome de Lynch. Cependant, la recherche de mutations est une procédure longue, complexe et coûteuse qui doit être réservée à un groupe d'individus suspectés d'être porteurs du syndrome de Lynch. Pour identifier ces patients et leur faire bénéficier de l'analyse

constitutionnelle des gènes MMR, des investigations préliminaires à l'analyse constitutionnelle sont indispensables ; ces tests sont appelés tests de précriblage somatique, et permettent de sélectionner les patients sur des critères plus précis et fiables que précédemment.

Les tests de précriblage font intervenir deux techniques, la 1^{ère} est la mise en évidence du phénotype RER ou MSI par PCR, la seconde, est l'immunohistochimie qui permet de mettre en évidence la perte d'expression de l'une des protéines du système MMR, les deux sont réalisées sur les pièces anatomiques issues de sujets atteints de cancer du spectre tumoral.

Pour déterminer si les tumeurs doivent être analysés par ces deux techniques, des critères ont été établis en 1997, ce sont les critères de Bethesda qui permettent d'orienter le clinicien vers la mise en œuvre préalable de précriblage somatique.

3.1. Critères de Bethesda :

Les critères de Bethesda ne sont pas des critères cliniques permettant un diagnostic de syndrome de Lynch, ils étaient établis puis révisés pour permettre d'améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation sur un des gènes MMR et chez lesquels une analyse moléculaire génétique pourrait être faite.

Critères de Bethesda révisés en 2004 : (51)

- Cancer colorectal diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans.
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colorectal ou du spectre HNPCC, synchrone ou métachrone, quels que soient les âges au diagnostic.
- Cancer colorectal avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrices (faible degré de différenciation, architecture de type «médullaire», infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans.
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins 2 apparentés au premier ou au deuxième degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.

Les critères de Bethesda sont fréquemment utilisés pour déterminer si les tumeurs doivent être analysées par ces deux techniques. Toutefois, ces critères sont imparfaitement sensibles pour le diagnostic du syndrome de Lynch, de sorte que de nombreuses équipes préconisent la réalisation systématique de ces deux techniques dans tout cas de cancer colorectal sporadique avant 60 ans, voire quelque soit l'âge s'il existe des antécédents au 1er degré de cancer du spectre (31, 50 52).

3.2. Tests de précriblage :

Pour analyser les tumeurs des patients suspects de syndrome de Lynch, on utilise 2 méthodes :

3.2.1. Recherche du phénotype « instabilité des microsatellites » :

Une mutation constitutionnelle d'un gène impliqué dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN responsable d'une perte de la fidélité de la réplication de l'ADN peut être mise en évidence par la présence d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral (phénotype MSI).

L'étude du phénotype MSI représente le premier temps dans la hiérarchie des investigations chez les sujets sélectionnés. Elle se fait sur l'ADN extrait à partir des zones tumorales de la pièce d'exérèse colique, rectale ou endométriale (32,44).

La recherche de l'instabilité des microsatellites consiste à en déterminer la longueur puis à comparer celle-ci avec une référence. Les marqueurs microsatellites utilisés pour le phénotypage MSI ont été choisis pour leur sensibilité et leur spécificité vis-à-vis du syndrome de Lynch.

Actuellement un panel de 5 marqueurs qui permet de s'affranchir de la comparaison à un tissu sain est utilisé. Il est alors possible de réaliser le phénotypage MSI en l'absence d'ADN de tissu sain disponible; il s'agit de 5 marqueurs mono-nucléotidiques : BAT 25, BAT 26, NR21, NR24 et NR 27(53,54). Les marqueurs mono-nucléotidiques sont quasi-monomorphes, ils présentent donc peu de variant de taille dans la population générale. . Le statut significatif MSI est affirmé par l'instabilité d'au moins 3 marqueurs sur 5, l'instabilité de un ou 2 marqueurs est considérée comme non significative (40) (figure8).

Outre l'avantage d'une interprétation aisée, la sensibilité et la spécificité de cette méthode seraient de 100% pour la détection de l'instabilité des microsatellites à condition que le contenu en cellules tumorales soit d'au moins 5 à 10% (40,55).

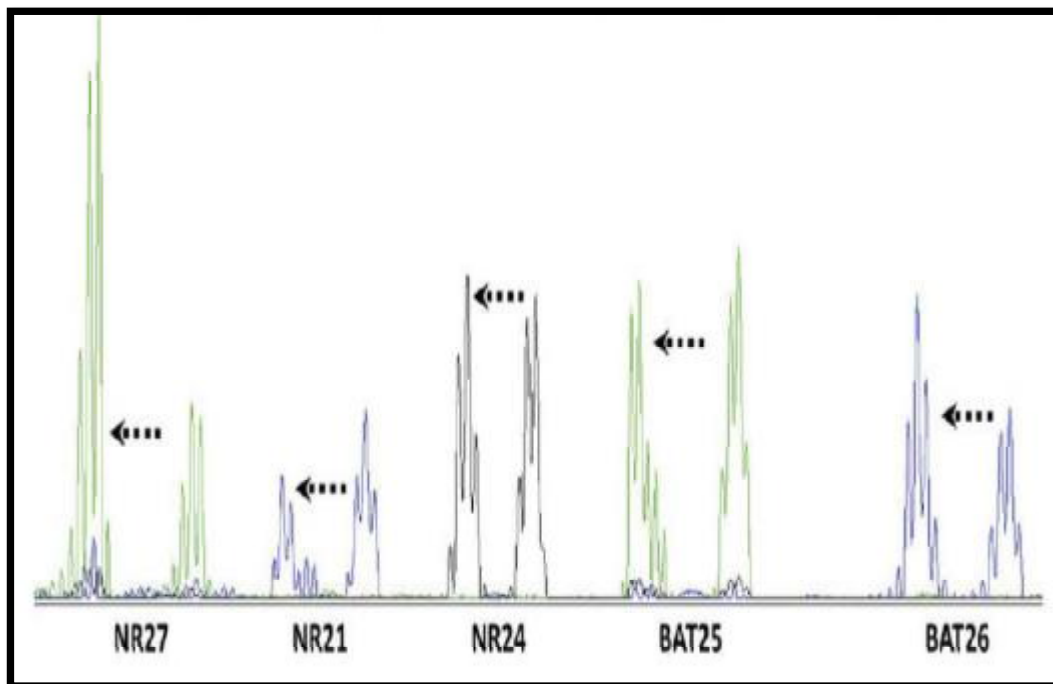


Figure 8 : Phénotype MSI mis en évidence par amplification de 5 marqueurs.

Cependant, le phénotype MSI n'est pas pathognomonique du syndrome de lynch, En effet, environ 15 % des cas de CCR ont un statut MSI sans altération constitutionnelle du système MMR. Les CCR avec une instabilité des microsatellites, sans altération du système MMR, font partie des CCR sporadiques. Dans ce cas le phénotype MSI est le plus souvent provoqué par une méthylation du promoteur du gène *MLH1*, en relation avec un mécanisme de sénescence de la muqueuse colique, Cette méthylation est un phénomène somatique survenant durant la carcinogenèse, sans rapport avec une éventuelle prédisposition héréditaire. Elle entraîne la perte d'expression du gène *MLH1* et donc l'extinction tumorale de la protéine MLH1 en IHC.

Il a été retrouvé que dans 80% des cas, cette méthylation était associée à la mutation V600E de l'oncogène BRAF,

Il est donc possible de rechercher l'implication de la méthylation par la détection de cette dernière. Cette recherche permet notamment de réduire de 20% le nombre d'analyses constitutionnelles des gènes MMR. La réalisation de cette analyse peut se limiter aux tumeurs de phénotype MSI associées à une extinction de la protéine MLH1(56,57).

La caractérisation du phénotype tumoral correspond à une étape clé de la stratégie diagnostique du syndrome de Lynch. En effet, si l'existence d'un tel phénotype MSI n'est pas spécifique, son absence permet raisonnablement d'exclure ce diagnostic. En pratique, il est recommandé, pour ne pas méconnaître le diagnostic de syndrome de Lynch, de rechercher une instabilité des microsatellites pour toute tumeur du spectre diagnostiquée à un âge inférieur à 60 ans ou quels que soient les âges au diagnostic en cas d'atteintes multiples chez un même individu ou chez deux apparentés au premier degré.

3.2.2. Immunohistochimie :

Cette technique permet d'étudier, sur une coupe histologique, l'expression tissulaire des protéines du système MMR. Le principe du test d'immunohistochimie consiste à mettre en évidence l'expression ou l'extinction de ces protéines au niveau des cellules tumorales en utilisant comme témoins internes positifs, l'expression dans les cellules non tumorales. En effet, le processus de cancérisation est induit par la mutation somatique de l'allèle sauvage. Dans une tumeur du syndrome de Lynch, les 2 allèles sont mutés, la protéine correspondante au gène muté n'est donc pas exprimée d'où une perte d'expression. Par contre, dans le tissu sain, la protéine est exprimée puisque l'allèle sauvage est fonctionnel. L'expression des principales

protéines du système MMR est actuellement étudiée à l'aide d'anticorps monoclonaux, disponibles dans le commerce depuis 1996, et dirigés contre les protéines de réparations des mésappariements de l'ADN : hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2 (40,56).

Du fait de leur mode d'action sous forme d'hétérodimères, une perte d'expression de hMLH1 est souvent associée à une perte d'expression de PMS2 alors qu'une perte d'expression de hMSH2 est associée à une extinction de hMSH6. Cependant, la perte d'expression est exclusive : elle ne concerne que le dimère hMLH1/PMS2 ou hMSH2/hMSH6.

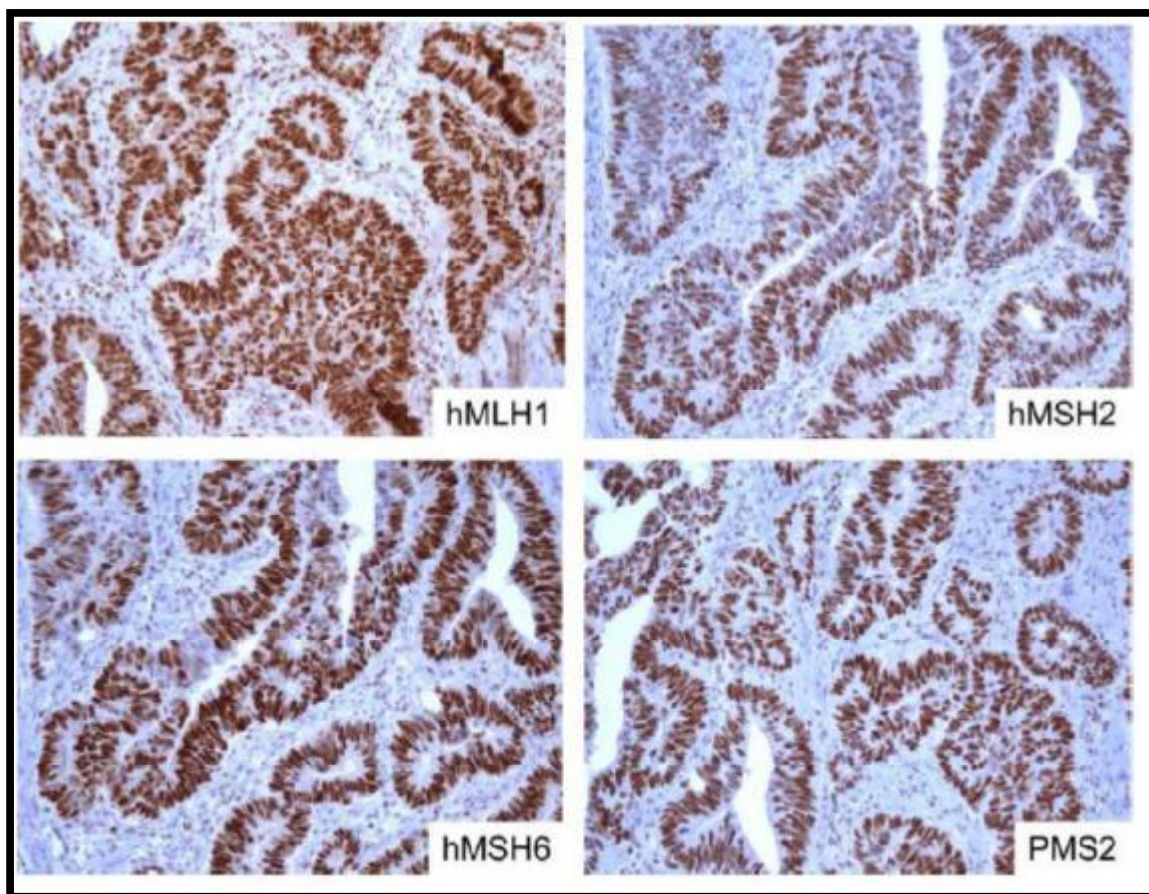


Figure 9 : Adénocarcinome colique avec conservation de l'expression des protéines du système MMR en immunohistochimie (hMLH1, hMSH2, hMSH6 et PMS2).

Positivité nucléaire des cellules tumorales ainsi que des lymphocytes péri-tumoraux (immunoperoxydase $\times 100$).

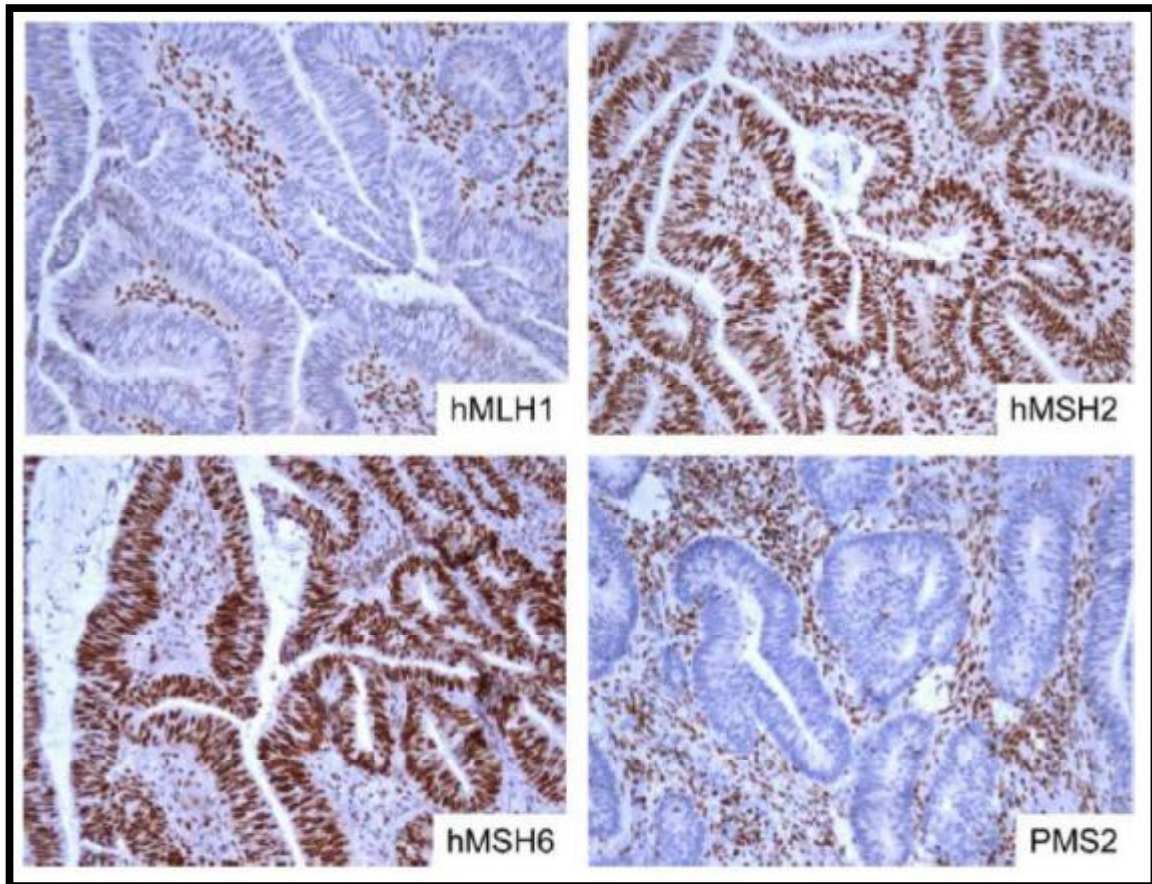


Figure 10 : Adénocarcinome colique avec perte d'expression immunohistochimique des protéines hMLH1 et PMS2. Absence de marquage nucléaire au sein des cellules tumorales mais conservation de l'expression au sein des lymphocytes (immunoperoxydase $\times 200$).

A noter qu'en cas de perte d'expression de MSH2 en immunohistochimie, une recherche de perte d'expression d'EPCAM en faveur des délétions d'EPCAM pourrait être utile avant de demander un séquençage du gène MSH2. Ce mécanisme serait présent chez environ 30 % des tumeurs avec perte d'expression de MSH2 sans qu'une mutation ne soit retrouvée sur le gène(33).

L'étude immunohistochimique est complémentaire de l'analyse génotypique pour évaluer le phénotype MSI des cancers coliques, elle permet donc de déterminer la protéine défectueuse, et d'orienter ainsi les généticiens vers le gène MMR à séquencer, la sensibilité de cette technique est évaluée en moyenne à 92% et la spécificité est de 100% (53). L'inconvénient principal de cette technique reste son manque de standardisation et de reproductibilité inter-observateur.

La recherche d'instabilité tumorale (test MSI) et l'immunohistochimie des protéines MMR sont deux tests d'orientation, permettant d'apporter des arguments en faveur ou en défaveur d'une poursuite de l'analyse du patrimoine génétique :

- L'immunohistochimie et test MSI négatifs : la probabilité de syndrome de Lynch est extrêmement faible, inférieur à 5 % ;
- IHC et/ou test MSI positif(s) : la probabilité de syndrome de Lynch est considérablement augmentée. Dans ce contexte, une anomalie est identifiée dans près de 30 % des cas si la famille ne remplit pas les critères d'Amsterdam, et jusqu'à 90 % si ces critères sont remplis(50).

4. Analyse constitutionnelle :

Cette analyse est complexe, elle consiste à rechercher des mutations délétères des gènes MMR à l'origine du syndrome HNPCC dans une famille, en effet, la mutation peut se trouver dans n'importe quel gène MMR et n'importe où dans ces gènes, la mutation peut être de différentes natures : mutation ponctuelle, réarrangement de petite ou de grande taille. Elle est réalisée soit sur l'ADN leucocytaire obtenu à partir d'une prise de sang, soit sur l'ADN des tissus obtenus par frottis jugal, après consultation d'oncogénétique et obtention du consentement du patient et comprend plusieurs étapes :

4.1. Recherche de mutations des gènes MMR :

Les données de l'immunohistochimie, lorsqu'elles sont disponibles, permettent de cibler les analyses sur le gène probablement en cause, en l'absence de ces données il est actuellement recommandé d'analyser en premier les gènes MSH2 et MLH1 composés respectivement de 16 et 19 exons, à la recherche de mutations ponctuelles. Si aucune mutation n'est identifiée, l'analyse se poursuit par l'étude du gène MSH6 puisqu'il représente le troisième gène MMR impliqué dans ce syndrome.

Les exons à séquencer sont d'abord amplifiés par PCR. Les amorces employées sont choisies afin de permettre le séquençage de la totalité des exons et des jonctions intron-exon, régions fonctionnellement essentielles. La mise en évidence d'une mutation nécessite une confirmation lors d'un second séquençage sur une nouvelle extraction. De plus, la présence de cette mutation doit être contrôlée lors d'une seconde analyse réalisée sur un second prélèvement qui consiste à chercher spécifiquement l'anomalie observée précédemment.

Les éventuelles conséquences de toute mutation observée doivent être évaluées avec soin. En effet, une mutation ponctuelle n'est pas systématiquement synonyme

de maladies. Il est nécessaire de faire la distinction entre les véritables mutations délétères et les polymorphismes nucléotidiques (variant de l'ADN) sans conséquences appelés SNP (Single Nucleotide Polymorphism).

4.2. Recherche d'anomalies complexes des gènes MMR :

En l'absence de mutations identifiées, la recherche d'une anomalie complexe (grande délétion ou insertion) des gènes MMR est entreprise. On entend par grande délétion la perte d'un ou plusieurs exons voire d'un gène entier. Les grandes délétions ne sont pas décelables lors du séquençage. En effet, l'allèle sauvage étant présent, tous les exons sont amplifiés par PCR et séquencés ce qui masque l'anomalie de l'autre allèle. La recherche d'une grande délétion est fondée sur une méthodologie assez proche du phénotypage MSI. Cette technique est appelée MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Il s'agit, pour un gène donné, d'amplifier chaque exon avec des amorces fluorescentes dessinées afin de produire des fragments amplifiés (amplicons) de tailles différentes. Les amplicons fluorescents sont ensuite séparés par électrophorèse capillaire et l'intensité du signal obtenu pour chacun est mesurée. Cette intensité est directement proportionnelle à la quantité d'ADN présente initialement. Ainsi si un exon est absent sur un chromosome, il donnera un signal deux fois moindre que les exons présents sur les deux chromosomes. Afin de mettre en évidence les cas de délétion complète d'un des allèles, un gène sans relation avec le syndrome HNPCC est utilisé comme témoin.

5. En résumé :

Le diagnostic de syndrome de Lynch est complexe. L'arbre décisionnel (Figure11), est une aide précieuse pour juger de la pertinence ou non de réaliser l'analyse constitutionnelle des gènes MMR(58).

Les recommandations actuelles préconisent la réalisation conjointe des deux tests de précriblage somatique : IHC et détermination du phénotype MSI. La recherche de la mutation de l'oncogène BRAF est plutôt indiquée lorsqu'une perte d'expression de la protéine MLH1 a été découverte avec les deux tests précédents.

Lorsque les tests de précriblage sont positifs, la dernière étape dans le diagnostic de syndrome HNPCC peut être entreprise : l'analyse constitutionnelle des gènes MMR.

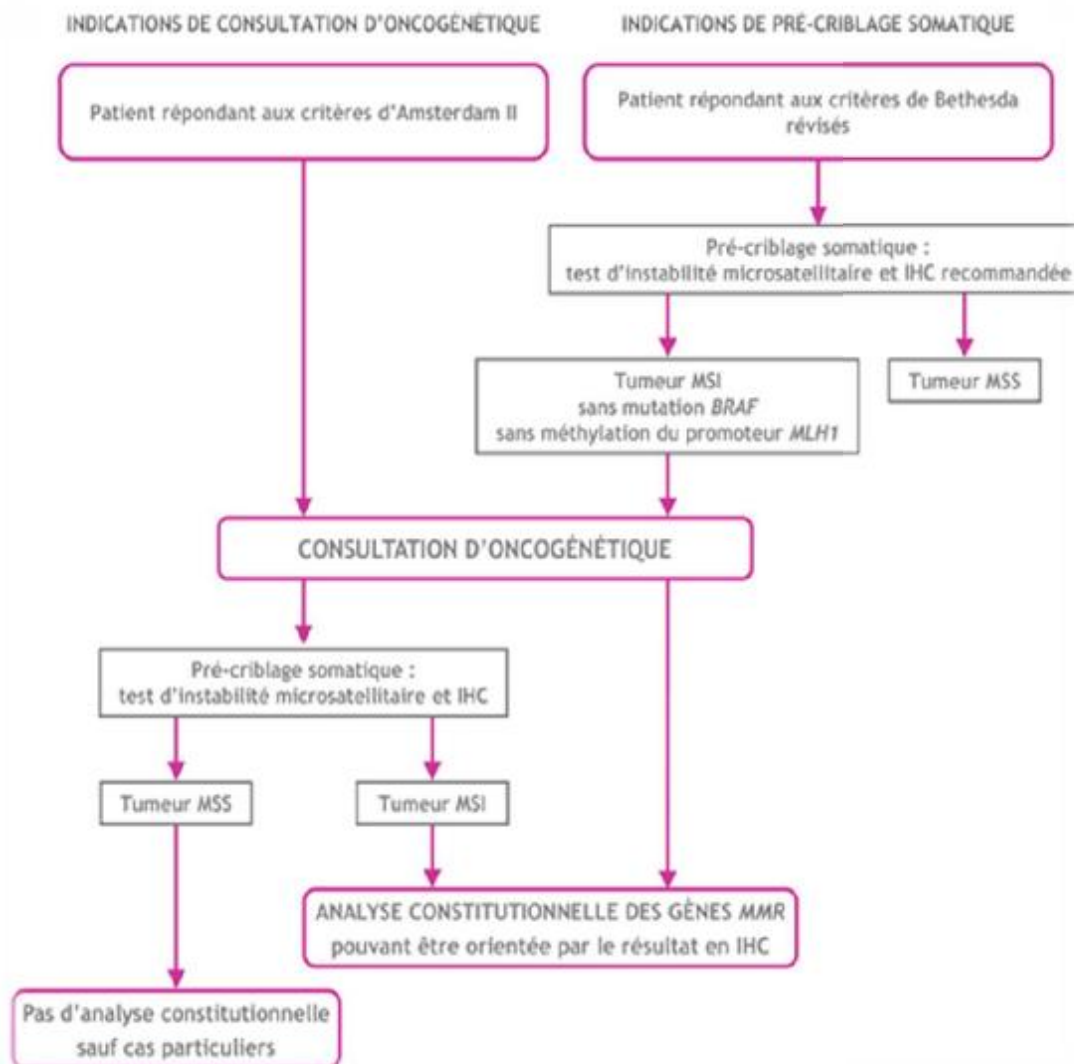


Figure 11 : Recommandations de l’Inca dans la prise en charge du syndrome de Lynch.

V. Prise en charge du cancer colorectal dans le contexte du syndrome de Lynch :

1. Chirurgie colorectale prophylactique

1.1. En l'absence de lésions néoplasiques :

Compte tenu du caractère incomplet de la pénétrance du syndrome de Lynch, de l'expressivité variée de la maladie, des performances élevées de l'endoscopie digestive basse d'une part, de la morbi-mortalité opératoire de la colectomie et de ses possibles conséquences fonctionnelles et sur la qualité de vie d'autre part, la chirurgie prophylactique colorectale, chez un patient présentant un syndrome Lynch avéré indemne de lésion néoplasique ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique, n'est pas indiquée.(59)

Dans l'étude de modélisation de Syngal et al, comparant chez les patients de 25 ans porteurs d'une mutation MMR, la chirurgie prophylactique et la surveillance endoscopique, cette dernière correspondait à la meilleure stratégie en termes d'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie : gain de 0,3 Qualys par rapport à la colectomie subtotale et gain de 3,1 Qualys par rapport à la coloproctomie(60).

1.2. En présence de lésions néoplasiques :

La survenue d'un cancer colique chez un sujet porteur d'un syndrome de Lynch conduit à poser une indication chirurgicale. Le risque de CCR métachrone et la possible inefficacité de la surveillance endoscopique doivent faire discuter d'étendre l'exérèse colique segmentaire habituellement réalisée (hémicolectomie droite, colectomie transverse, colectomie angulaire gauche, colectomie gauche segmentaire basse ou hémicolectomie gauche) à l'ensemble du cadre colique avec une colectomie subtotale, voire même au rectum avec une coloproctectomie totale. Il est nécessaire de prendre en considération la morbi-mortalité de ces différentes interventions, ainsi que leur impact sur la qualité de vie, mais également le choix du patient après lui avoir donné une information claire et appropriée.

➤ En cas de localisation colique, les nouvelles recommandations de 2009 sur la chirurgie prophylactique dans le contexte du syndrome de Lynch concluent que les sujets jeunes atteints de cancers « précoces », sont de bons candidats à la colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale. et considèrent la résection segmentaire plus appropriée pour les patients plus âgés (de plus de 60 ans). Les auteurs ont pris en compte pour leur élaboration une étude de modélisation comparant la colectomie segmentaire ou l'hémi-colectomie à la colectomie subtotalaire et à la coloproctectomie totale, avec comme critère de jugement principal l'espérance de vie (61), Le gain de survie après colectomie subtotalaire comparé à une colectomie segmentaire ou une hémi-colectomie était de 2,3 ans à l'âge de 27 ans, un an à l'âge de 47 ans et 0,3 an à l'âge de 67 ans, quel que soit le stade tumoral (46).

➤ En cas de localisation rectale, Selon les nouvelles recommandations de 2009, les sujets jeunes atteints de cancers rectaux diagnostiqués à un stade « précoce » sont de bons candidats à la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. Si la conservation sphinctérienne n'est pas possible. Les dernières recommandations conseillent de préférence une amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive (59).

Dans tous les cas, après traitement chirurgical d'un premier cancer colorectal, il est recommandé de maintenir la surveillance endoscopique du segment digestif restant à la recherche d'une lésion métachrone,

2. Modalités de Surveillance colorectale :

Sur la base des études d'observation, La surveillance recommandée pour le dépistage des tumeurs colorectales chez les personnes ayant une mutation d'un gène MMR, doit être réalisée par une coloscopie, à partir de l'âge de 20-25 ans, tous les

deux ans au maximum. La coloscopie doit être complète ; en raison de la distribution principalement du côté droit des tumeurs ; réalisée dans les conditions de préparations optimales car les lésions à détecter sont de petites taille et souvent planes. Si sa sensibilité pour le dépistage des cancers colorectaux n'est pas de 100% (62,63), la coloscopie reste l'examen le plus sensible en particulier pour le dépistage des lésions sessiles et planes. Pour augmenter sa performance en matière de dépistage il est actuellement recommandé de l'associer à la réalisation d'une coloration à l'indigo carmin (chromo-endoscopie), pulvérisé sur la paroi colorectale, qui permet d'améliorer le taux de détection des adénomes coliques surtout plans qui présentent 75% des adénomes du syndrome de Lynch que la coloscopie standard peut ne pas détecter (64). La chromoscopie en plus qu'elle détecte significativement deux fois plus d'adénome que la coloscopie classique, elle permet de délimiter les adénomes et de favoriser leur exérèse.

Le groupe de collaboration internationale sur HNPCC a recommandé un intervalle de 2 ans entre les coloscopies. L'intervalle de surveillance est réduit à un an en cas de polypectomie ou de mauvaise préparation colique, la répétition rapprochée des examens de contrôle est justifiée par l'importante incidence des cancers colorectaux et l'agressivité des adénomes du syndrome de Lynch à se transformer et la possible découverte de cancers « d'intervalles » de 6 mois à 3 ans après coloscopie normale.

Il n'existe pas de preuve concluante pour décider de l'intervalle le plus optimal.

Le risque de cancer colorectal est faible avant 30 ans dans les familles MLH1 et MSH2, et très faible dans les familles MSH6. Ainsi il pourrait être approprié d'appliquer un intervalle plus long 2-3 pendant les 10 premières années de surveillance entre 20 et 30ans, et un intervalle raccourci par la suite.

En pratique, les recommandations pour la surveillance endoscopique des patients atteints de syndrome HNPCC sont les suivantes : coloscopies totales, réalisées dans des conditions de préparation optimales, avec chromoendoscopie à l'indigo-carmin, renouvelées tous les ans ou tous les deux ans au maximum. Elles s'appliquent à la fois aux patients 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)(43.44.65) .

Pour les sujets apparentés du sujet index, en cas d'absence de mutation identifiée, le risque de cancer est considéré être identique à celui de la population générale. Dans le cas où il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en n'avaient pas hérité, la surveillance colorectale est recommandée.

Le suivi endoscopique régulier des patients présentant un syndrome de Lynch et de leurs apparentés a permis de réduire de façon importante la morbidité et la mortalité due au CCR (diminution d'environ 65%) et le taux de CCR (diminution de 62%) et d'augmenter l'espérance de vie (66,67) . cependant cette stratégie de dépistage et de prévention ne doit pas se substituer à la gestion des symptômes. Afin de minimiser le risque de fausse sécurité que pourraient induire des examens de dépistage négatifs, les personnes doivent être prévenues qu'il est extrêmement important de signaler aux médecins l'existence de symptômes anormaux. D'une manière générale étant donné leur forte prévalence, la valeur prédictive positive des symptômes se trouve augmenté en cas d'histoire familiale et à plus forte raison en cas de mutation délétère. Ainsi, les symptômes classiques (troubles de transit, réctorragies, douleurs abdominales chroniques) doivent être interprétés en fonction de ce contexte et doivent entraîner la réalisation des examens complémentaires (68).

CONCLUSION

Le syndrome de Lynch est la forme la plus courante des cancers colorectaux héréditaires, il est également associé à une augmentation significative du risque d'autres types tumoraux. Depuis la découverte des gènes MMR, le développement de l'oncogénétique a permis d'améliorer et de renforcer le diagnostic du syndrome de Lynch à travers notamment, les tests de précriblage et les tests génétiques. La génétique prend également une place de plus en plus importante dans le choix des traitements.

A ce jour il n'existe pas de traitement pour réparer les gènes non fonctionnels. Seul un dépistage régulier permet de lutter contre le développement du cancer. Des études à grande échelle sont actuellement menées, dans le but d'identifier si certains médicaments (AINS, aspirine), ont un effet protecteur vis-à-vis du développement des polypes adénomateux, seul espoir actuel de chimioprophylaxie.

RESUME

RESUME

Les formes héréditaires du cancer colorectal sont des affections rares, pourvoyeuses d'environ 5% de l'ensemble des cancers colorectaux. Les sujets porteurs d'un facteur génétique majeur de prédisposition aux cancers colorectaux constituent une population à très haut risque de développer le cancer colorectal en l'absence de prise en charge adéquate.

Le syndrome de Lynch ou cancer colorectal est la forme la plus fréquente de cancer colorectal, il conduit à une augmentation de la susceptibilité à développer des cancers ; au premier rang le cancer colorectal, le cancer de l'endomètre chez les femmes et dans une moindre mesure, différents cancers (ovaires, intestin grêle, estomac ; voies excrétrices urinaires et hépatologiques), et prédispose à un risque à vie de 50 à 80% de développer un cancer colorectal.

Le syndrome de Lynch de transmission autosomique dominante est dû à la coexistence de mutations constitutionnelles et somatiques, entraînant une perte d'expression de protéine intervenant dans la réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), les gènes dont l'altération est associée à l'existence d'un syndrome HNPCC appartiennent à la famille des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, MSH2, MLH1 et MSH6 sont impliqués par ordre décroissant de fréquence dans respectivement 35% 25% et 2% des cas.

Nous rapportons l'observation d'une famille marocaine porteuse d'une mutation germinale du gène MLH1, qui présente plusieurs cas de cancers de colon. En effet l'étude moléculaire a mis en évidence chez notre patient porteur du cancer du colon, la présence d'une mutation à l'état hétérozygote du gène MLH1 : c.T>C, p.Met1 ?. Suite à la demande de son frère, âgé de 36 ans, et au cours d'une consultation

d'oncogénétique et après son consentement éclairé, une étude moléculaire (un diagnostic presymptomatique moléculaire) a conclu qu'il porteur de la même mutation identifiée chez son frère : mutation délétère à l'état hétérozygote du gène *MLH1* : c.T>C , p.Met1 ? Ce test présymptomatique positif nous a permis d'élaborer un processus de surveillance selon les recommandations du syndrome de Lynch.

ABSTRACT

Hereditary forms of colorectal cancers are rare, they provide about 5% of the whole colorectal cancers. The individuals carrying a major genetic factor predisposing to colorectal cancer are at major risk in the absence of adequate care.

Lynch syndrome is the most frequent form of colorectal cancer, it leads to increased susceptibility to develop cancers. At the forefront we have colorectal cancer against Endometrial cancer which is lesser extent, as well as various cancers (ovarian, small intestine, stomach, bladder and urinary tract hepatological) and predisposes to a lifetime risk of 50 to 80% of developing colorectal cancer.

Lynch syndrome of autosomal dominant transmission, is due to coexistence of constitutional and somatic mutations, causing a loss of protein expression involved in the DNA mismatch repair (MMR), genes whose alteration is associated with the existence of an HNPCC, and belongs to the family of, MSH2, MLH1, and MSH6, are involved in decreasing frequency in respectively 35%, 25% and 2%.

As report case we will use Moroccan family carrying the germinal MLH1 mutation, which presents several cases of colon cancer. Indeed the molecular-genetic study for our patient colorectal cancer carrying, determined the presence of MLH1 heterozygote mutation. Following a request from his brother aged of 36 old, a molecular study during a ontogenetic consultation after his informed consent, we conclude that he carries the same mutation identified in his brother: deleterious heterozygote MLH1 mutation, this positive presymptomatic test included developing monitoring process as recommended by the Lynch syndrome.

ملخص

تعتبر الأشكال الوراثية لسرطان القولون و المستقيم حالات نادرة, اذ تشكل 5 من مجموع سرطانات القولون و المستقيم , و يكون الاشخاص الحاملون لعامل وراثي مهم اكثر عرضة من غيرهم في غياب الاجراءات الطبية اللازمة, و تشكل الشريحة مهددة بشكل اعلى بخطر الاصابة. متلازمة لينش, هو الشكل الاكثر شيوعا لسرطان القولون و المستقيم, يؤدي الى دعم القابلية للاصابة بسرطانات , ياتي سرطان القولون في المقدمة بنسبة الاصابة مدى الحياة , يليه سرطان الرحم ثم سرطانات اخرى (سرطان المبيض والأمعاء الدقيقة والمعدة والمثانة والمسالك البولية و قنوات المرارة).

متلازمة لينش ذات انتقال حليلي سائد ناتجة عن تكون طفرات تؤدي الى فقدان تعبير البروتينات المتدخلة في اصلاح الاختلالات التي تطال الخبر الوراثي, المورثات التي تطالها الطفرات المسؤولة عن متلازمة لينش تنتمي الى مجموعة المورثات المسؤولة عن اصلاح الاختلالات في الخبر الوراثي. نثير في هذا البحث ملاحظة عائلة مغربية حاملة لطفرة مورثة في المورثة MLH1 و التي اصاب سرطان القولون عددا من افرادها , حيث اظهرت الدراسة الجزئية للطفرات لجينات إصلاح عدم تطابق الحمض النووي لدى مريض ينتمي للعائلة مصاب بسرطان القولون تواجد طفرة في المورثة MLH1 : c.T>Cp.Met1, و بناءا على طلب من اخيه, البالغ من العمر 36 عام, و بعد موافقته المسبقة , اجريت دراسة جزئية ادت الى اثبات انه حامل لنفس الطفرة التي تم تشخيصها لدى اخيه: طفرة ضارة في حالة اختلاف الاقتران . هذا الاختبار السابق للاعراض و الذي كانت نتائجه ايجابية مكننا من بلورة عملية التتبع الطبي, حسب التعليمات العالمية لمتلازمة لينش

ABREVIATION

APC	: Adenomatous polyposis coli
EPCAM	: Epithelial cell adhesion molecule
ERISCAM	: Estimation des Risques de Cancer chez les porteurs de Mutation des gènes MMR
hMSH2	: human MutS Homologue n°2 (homologue humain de MutS du n°2)
hMLH1	: human MutL Homologue n°1 (homologue humain de MutL du n°1)
IHC	: Immunohistochimie
INCa	: Institut National du Cancer
MMR	: MisMatch Repair genes
MUTHY	: MutY homolog
MSI	: MicroSatellite Instability
MSS	: MicroSatellite Stability
PAF	: Polypose Adénomateuse Familiale
PCR	: Polymeras Chain Reaction
PMS2	: postmeiotic segregation increased2
SMAD4	: Mothers against decapentaplegic homolog4
STK 11	: Serine/threonine kinase11
RER	: Replication ERror positive
RPA	: Protéine de Réplication A

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : arbre généalogique de la famille étudiée.

Figure 2 : Instabilité génomique de la cellule tumorale.

Figure 3 : Transmission du syndrome de Lynch.

Figure 4: Le modèle de Knudson et Coming.

Figure 5 : Différents complexes du système MMR chez l'homme.

Figure 6 : Représentation simplifiée du fonctionnement du système MMR.

Figure 7 : Mécanismes de l'instabilité des microsatellites.

Figure 8 : Phénotype MSI mis en évidence par amplification de 5 marqueurs.

Figure 9 : Adénocarcinome colique avec conservation de l'expression des protéines du système MMR en immunohistochimie.

Figure 10 : Adénocarcinome colique avec perte d'expression immunohistochimique des protéines hMLH1 et PMS2.

Figure 11 : Recommandations de l'Inca dans la prise en charge du syndrome de Lynch.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux gènes de prédisposition aux cancers.

Tableau 2 : Différentes caractéristiques pouvant orienter vers une prédisposition génétique au cancer.

Tableau 3 : Gènes impliqués dans le syndrome de Lynch.

Tableau 4 : Localisation des gènes MMR dans le génome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Burkitt DP (1993) Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 36:1071–82.
2. Jemal A, Bray F, Melissa M, et al (2011) Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69–90.
3. RCRC (2012) Registre des cancers du grand Casablanca, données 2005–2007. Ministère de la Santé publique.
4. La situation du cancer en France en 2010. Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCA, Boulogne–Billancourt, 2010.
5. L. Jolya, C. Thauvin–Robineta, F. Huetb, J.–M. Pinoitc, A. Contraina, C. Cassinia, F. Corona, E. Gautiere, B. Boninc, M. Gargiulod, D. Herond, A. Durrd, pour le groupe de génétique prédictive et le groupe de réflexion autour du diagnostic présymptomatique chez les mineurs. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:1000–1007.
6. D. Stoppa–Lyonnet, M.H. Stern, N. Soufir, G. Lenoir Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010 Original Research Article *Pathologie Biologie*, Volume 58, Issue 5, October 2010, Pages 324–330.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57–70.
8. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789–99.
9. Melissa A. Reyes & Daniel B. Eisen. Inherited syndromes. *Dermatologic Therapy*, Vol. 23, 2010, 606–642.
10. Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973;70:3324–8.

11. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194:23-8.
12. Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314:268-74.
13. Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D. Genetic predisposition in children cancers in 2011. *Bull Cancer*. 2011 May;98(5):459-75.
14. Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2004;13:83-114.
15. Rich EC, Burke W, Heaton CJ, et al. Reconsidering the family history in primary care. *J Gen Intern Med* 2004;19: 273-280.
16. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes. Ed 2. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;38:1-93.
17. Sweet K, Bradley T, Westman J. Identification and referral of families at high risk for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2002;20:528-537.
18. « Quelles évolutions pour l'oncogénétique en France en 2009 ? » Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGen15.htm>, consulté le 16/01/2011.
19. Bonneau D., Consultation de génétique médicale. *Rev. Prat*, 2011, 61, 522-25.
20. Guimbaud R. Indications et intérêts de la consultation d'oncogénétique. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29: 711-14.
21. Guimbaud R. Indications and role of genetic counselling for cancer predisposition. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Jun-Jul;29(6-7):711-4

22. Eng C, Hampel H, de la Chapelle A. Genetic testing for cancer predisposition. *Annu Rev Med* 2001;52:371–400.
23. Rosine Guimbaud. Indications et intérêts de la consultation d'oncogénétique *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:711–714.
24. Lerman C, Rimer BK, Engstrom PF. Cancer risk notification: psychosocial and ethical implications. *J Clin Oncol* 1991;9:1275–82.
25. Agnès Chompret, Catherine Noguès, Dominique Stoppa-Lyonnet. Consultation d'oncogénétique pour le cancer du sein *Presse Med.* 2007; 36: 357–63.
26. Campbell E, Ross LF. Professional and personal attitudes about access and confidentiality in the genetic testing of children: a pilot study. *Genet Test* 2003;7:123–30.
27. LISA AIELLO–LAWS GENETIC CANCER RISK ASSESSMENT Seminars in *Oncology Nursing*, Vol 27, No 1 (February), 2011: pp 13–20.
28. B. Buecher, A. de Pauw Hereditary colorectal cancer , *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 471–474.
29. Gammon A, Jasperson K, Kohlman W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:219–31.
30. Vivre avec un syndrome HNPCC. Brochure d'information réalisée avec le concours du Conseil Scientifique de l'association HNPCC 2009, 1–16.
31. Hamelin R et al. Conséquences cliniques et moléculaires de l'instabilité des microsatellites dans les cancers humains. *Bull Cancer* 2008, 95 (1) : 121–32.
32. Olschwang S., Eisinger F., *Prédisposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN.* *Pathologie biologie*, 2005. 54 (4) : p. 215–229.

33. R. Benamouzig · F. Mérite · O. Schischmanoff · T. Aparicio · F. Cornelis ,
Actualités du syndrome de Lynch ; Colon Rectum (2011) 5:144–148
34. Frebourg T., Mauillon J., Thomas G., Olschwang S. Le CCR héréditaire non polyposique: Définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27:708–714 .
35. Mortemousque I. La mutation– le phénotype RER– le cancer. Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGen17.htm>.
36. Schischmanoff P-O., Lagorce C., Wind P., Benamouzig R. Le syndrome HNPCC : Diagnostic et prise en charge. Gastroenterol Clin Biol 2005 ; 29, 1028–34.
37. Lamoril J, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizegarène P et Bogard M. Notion de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. Immuno. Biol. Spéc. 2008 :23, 331–52.
38. Caspari R., Lambert CH. Impact de la génétique moléculaire sur le dépistage du cancer colorectal héréditaire non polypoïde. Acta Endoscopica 2007, 37, 2, 165–73
39. Magali Svrcek , Pascale Cervera, Rihard Hamelin, Olivier Lascols, Ales Duval, Jean-francois Fléjou ; Cancer colorectal : les nouveaux roles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies ciblées. Revue francophone des laboratoires–janvier 2011 N428
40. Svrcek M, Cervera P, Hamelin R, Lascols O, Duval A et Fléjou J-F. Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». Rev. Franco. Labo, 2011, 428, 29–41.

41. Philippe P. La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. *Bull Cancer* 2006, HS 124-44.
42. J .Lamoril , J-C.Deybach, P.Bouizegarène. Microsatellites instability in colon cancer. *Immune-analyse et biologie spécialisée* 21 (2006) 211-222.
43. Olschwang S., Bonaïti C., Feingold J. et al, *Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Prédisposition héréditaire aux cancers du colon, du rectum et de l'utérus*. *Bull cancer*, 2004. 91 (4) : p. 303-15.
44. Schischmanoff P.O., Lagorce C. et al, *Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) Diagnostic et prise en charge : Utilisation pratique de la génétique dans la prise en charge des adénocarcinomes coliques = Use of genetics in the management of adenocarcinomas of the colon*. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2005. 29 (10) : p. 1028-1034.
45. Dr Valérie BONADONA, Estimation des risques tumoraux dans le syndrome de Lynch, Résultats de l'étude française ERISCAM, Mise à jour 2010 <http://www.hnpcc.com/?cat=17>
46. Bruno Buecher, Sylvain Kirzin, Medhi Karoui , Yann Parc, chirurgie prophylactique des cancers avec prédispositions génétiques ; recommandations professionnelles aout 2009.www.e-cancer.fr
47. Les traitements du cancer du côlon, collection Guides de référence Cancer info, INCA, 2010
48. Hendriks Y.M.C., De Jong A.E., Morreau H. et ali., *Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma), A Guide for Clinicians*. CA: Cancer Journal for Clinicians, 2006. 56 (4) :p. 213-225.

49. Robinson K.L., Liu T., Vandrovcova J. et al., *Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. 99 (4) : p. 291–299.
50. Caron O., Consolino E., Byrde V., Bressac-de-Paillerets B. et Malka D. Oncogénétique colorectale : acquis récents. Rev. Hepato-Gastro, 2009, 5, 329–39.
51. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Syndrome HNPCC/Lynch. INCA, Collection Recommandations et Référentiels, 2009, 1–47.
52. Buisine M-P « Les analyses génétiques – Dépistage du syndrome de Lynch dans la région Nord-Pas de calais ». Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGen18.htm>
53. Hamelin R. Instabilité des microsatellites et cancers du côlon. Hepato-Gastro, 2005, 12, 1, 65–70.
54. Duval A., Hamelin R. Réparation des erreurs de réplication, microsatellites et cancer. Rev. Méd Sci, 2003, 1, 19,55–61.
55. Olschwang S., Bonaïti-Pellié C., Feingold J., Frébourg T. et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC. Prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Pathol. Biol, 2006, 54, 215–29.
56. Paraf F. Comment et quand rechercher une instabilité des microsatellites dans les cancers colorectaux en 2008 ? Ann Pathol 2007, 27,433–8.
57. Olschwang S., et al. Contributions récentes pour l'identification et le dépistage du syndrome de Lynch. Gastroenterol Clin Biol 2007, 31, 136–40.
58. Recommandations de l'Inca dans la prise en charge du syndrome de Lynch ; www.e-cancer.fr

59. Gilles Manceau, Mehdi Karoui, Antoine Charachon, Jean-Charles Delchier, Iradj Sobhani . Le syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) ou syndrome de Lynch : un syndrome en rapport avec une défaillance du système de réparation de l'ADN ; bulletin de cancer, volume 98 ;mars 2011.
60. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129 : 787-96
61. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, *et al.* Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003 ; 52 : 1752-5.
62. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, *et al.* The National Polyp Study. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2 Suppl 2 : 83-7
63. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-50
64. Saurin J-C. Place des colorations dans la prise en charge des néoplasies colorectales. *Gastroenterol Clin Biol* 2009, 335,1-6.
65. ANAES, *Recommandations pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse indication en dehors du dépistage en population*, avril 2004.
66. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 829-34.

67. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, *et al.* Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 665-71.