

PRISE EN CHARGE DES PERSONNES À RISQUE GÉNÉTIQUE DE CANCER COLORECTAL

Les prédispositions génétiques associées à un risque majeur de cancer colorectal se présentent sous deux aspects, selon qu'elles se traduisent principalement par une polyposse colorectale ou pas. Elles sont à l'origine d'environ 5 % des cancers colorectaux.

A l'exception de la polyposse adénomateuse atténuée liée au gène MUTYH, toutes se transmettent sur le mode autosomique dominant.

Leur pénétrance est forte et l'expressivité colique est élevée, c'est-à-dire que les personnes porteuses d'une de ces prédispositions ont un risque de développer un cancer colorectal qui augmente avec l'âge, pour atteindre une fréquence d'apparition > 40 % au cours de la vie. Le risque de cancer est dit « très élevé ». Dans tous les cas, le cancer se développe sur un polype préexistant, qui peut être détecté au stade bénin.

Ce risque justifie une prise en charge oncogénétique, dont l'objectif est de caractériser la nature exacte de la prédisposition et de proposer des recommandations de suivi (dépistage, éventuellement prophylaxie) adapté au résultat des analyses génétiques constitutionnelles et à la présentation clinique.

Dans de nombreuses configurations cependant, aucune mutation génétique n'est identifiée dans l'état des connaissances au moment des analyses. Ce résultat « négatif » ne permet néanmoins pas d'exclure l'existence d'une prédisposition génétique majeure. Dans certaines situations, le risque résiduel de prédisposition génétique reste élevé ; il justifie un suivi identique à celui proposé en cas de mutation, à la réserve près que les personnes apparentées ne pourront pas se voir proposer un examen génétique prédictif.

Les recommandations de prise en charge ont été définies dans chaque type de prédisposition génétique au cancer colorectal.

1) Les prédispositions avec polyposse colorectale

Le type histologique majoritaire des polypes définit le type de polyposse. Il s'agit dans la quasi totalité des cas de polypes adénomateux. On parlera alors de polyposse adénomateuse, classique (FAP) ou atténuée (MAP) en fonction du nombre de polypes, de l'âge au diagnostic, de la configuration familiale et de l'existence ou pas de signes extracoliques. Elle s'accompagne très généralement de polypes adénomateux dans le tractus digestif supérieur. Les gènes en cause sont APC (FAP) et MUTYH (MAP). Ils permettent d'expliquer environ **90 % des formes classiques et 20 % des formes atténuées**. Des recommandations spécifiques à chaque gène ont été définies :

(<http://hermion-cancer-genetique.org/referentiels/polyposse>).

Dans de très rares situations, les polypes sont hamartomateux (juvéniles, mixtes, ou de Peutz-Jeghers). La polyposse n'est alors pas adénomateuse, et d'autres gènes sont responsables. Ces situations ne sont pas abordées ici.

2) Les prédispositions sans polyposse colorectale

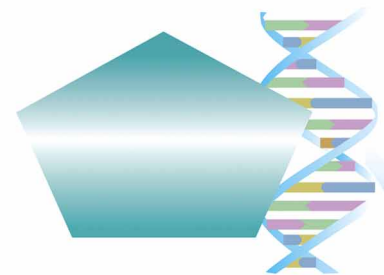
Selon que les cancers résultent d'un déficit des gènes MMR, associé à une instabilité de l'ADN microsatellite appelée MSI, ou pas, la prise en charge oncogénétique pourra identifier le gène responsable plus ou moins aisément.

Les cancers avec MSI peuvent entrer dans le cadre du syndrome de Lynch (anciennement syndrome HNPCC) et sont dus à des mutations des gènes MSH2 ou MLH1, plus rarement MSH6 ou PMS2. Les personnes porteuses de ces mutations ont toutes un risque de cancer proche, et les recommandations de suivi sont communes :

(<http://hermion-cancer-genetique.org/referentiels/lynch>).

Les cancers sans MSI (ou MSS) entrent dans le cadre du syndrome X, c'est-à-dire qu'aucun gène de prédisposition n'est encore clairement identifié.

PRISE EN CHARGE DES PERSONNES À RISQUE GÉNÉTIQUE DE CANCER COLORECTAL



HerMION

En l'absence de mutation identifiée, certaines configurations témoignent d'un risque résiduel de prédisposition élevé et relèvent de recommandations spécifiques de suivi :

- 1) polyposes adénomateuses atténuées de plus de 15 adénomes synchrones ou métachrones quel que soit l'âge au diagnostic : suivi de type « MAP ».
- 2) présence de deux cancers du spectre tumoral Lynch⁽¹⁾, synchrones, métachrones ou chez deux personnes apparentées au 1er degré sur deux générations (parent-enfant), dont au moins un diagnostic avant 50 ans, au moins un de type MSI et aucun de type MSS (critères d'Amsterdam⁽²⁾ 2 élargis) : suivi de type « Lynch ».

2 cancers du spectre « Lynch »⁽¹⁾

- au moins 1 diagnostic < 50 ans

+

- 1 patient(e) : synchrones, métachrones

OU - 1 parent – 1 enfant

+

- 1 cancer MSI + 1 cancer inconnu

OU - 2 cancers MSI

- 3) présence de trois cancers colorectaux de type MSS selon les critères d'Amsterdam 1 : suivi de type « Lynch » restreint au colon.

Les autres situations relèvent d'un suivi qualifié de « risque intermédiaire » (dit « risque élevé » en gastro-entérologie) (http://www.sfed.org/documents_sfed/files/mediatheque/vd14_kcolorectrisqclass.pdf), à l'exception des cancers colorectaux sporadiques de type MSI avant 60 ans, qui nécessitent l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncogénétique.

(1) Siège des cancers pouvant être liés au syndrome de Lynch : colon, rectum, utérus, intestin grêle, voies urinaires excrétrices (ces localisations définissent le spectre étroit), ovaire, estomac, voies biliaires (ces localisations définissent le spectre large), peau (syndrome de Muir-Torre), système nerveux central (syndrome de Turcot)

(2) Les critères dits d'Amsterdam regroupent au moins trois personnes porteuses d'un cancer lié au syndrome de Lynch (voir 1), liées deux à deux au 1^{er} degré, dont le diagnostic a été fait avant l'âge de 50 ans chez l'un d'entre eux (1 parent-2 enfants, 1 grand-parent-1 parent-1 enfant, 2 frère(s)/sœur(s)-1 enfant). Ces critères sont dits élargis lorsque l'histoire tumorale familiale ne concerne que deux personnes et non trois avec respect des autres critères (1 parent-1 enfant). Les critères d'Amsterdam 1 sont restreints à une localisation colorectale exclusive des cancers, Amsterdam 2 si les localisations sont plus variées dans le spectre du syndrome de Lynch.

Les référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site du réseau **HerMION** à l'adresse suivante :

<http://www.hermion-cancer-genetique.org/>

SAVE THE DATE

Le réseau PACA Corse « **HerMION** » organise une journée d'information :

VENDREDI 16 OCTOBRE 2015 (à partir de 9h00)

**Thème autour de la
problématique des jeunes adultes et de leur prise en charge.**