

Chapitre 14

Oncogénétique digestive

1. Place des gènes en oncologie générale
2. Carcinogenèse colorectale
3. Maladie génétique à transmission dominante
4. Exemples de prédispositions génétiques aux cancers digestifs
5. Consultation d'oncogénétique, suspicion de prédisposition génétique au cancer

Chaque cellule de l'organisme dotée d'un noyau est composée d'environ 35 000 gènes qui sont dupliqués à chaque division cellulaire, ceci entraînant un risque d'apparition d'anomalies génétiques. **L'épithélium digestif se renouvelle en trois jours.** C'est dire la fréquence des processus de mitose, donc la **fréquence d'apparition de mutations ou d'autres anomalies des gènes, dont la très grande majorité est sans conséquence.** Parfois, les anomalies génétiques favorisent une prolifération échappant au contrôle de l'organisme sur la cellule, créant une tumeur. Toute tumeur, bénigne ou maligne, résulte de nombreuses anomalies génétiques. Ces anomalies expliquent complètement le processus de cancérogenèse, sont corrélées à l'agressivité de la prolifération et au caractère métastatique. **La plupart des tumeurs surviennent de façon « sporadique ».** Parfois, une anomalie génétique apparaît au cours de la division des cellules germinales (ovules ou spermatozoïdes) et se transmet alors à l'organisme complet après fécondation : ce processus aboutit à l'apparition, dans une famille, d'une **anomalie transmissible qui peut être responsable d'une prédisposition aux tumeurs digestives.**

Place des gènes en oncologie générale

Oncogènes

Les oncogènes sont des gènes favorisant l'acquisition par des cellules normales d'un **phénotype tumoral lorsqu'ils sont activés** de façon naturelle (tumorigenèse, par mutation) ou artificielle (mutation dirigée en laboratoire). Ces gènes contrôlent souvent la prolifération (par exemple gène K-ras).

Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes dont l'inactivation (par mutation, par délétion) favorise le développement de tumeurs. Au contraire des oncogènes, les gènes suppresseurs exercent une fonction de répression de certaines fonctions cellulaires, telles que la prolifération. Le plus classique des gènes suppresseurs est le gène p53, dont le rôle est de bloquer la prolifération cellulaire lorsque des anomalies de l'ADN sont présentes, ce qui permet à la cellule de procéder à leur réparation. L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur permet soit l'initiation de la carcinogenèse (gène APC des polyposes familiales, libérant une cascade de prolifération cellulaire), soit sa progression (gène p53, en général inactivé dans les phases avancées de la carcinogenèse).

Gènes de réparation

L'intégrité de l'ADN étant un élément fondamental de la survie des êtres vivants, notre patrimoine génétique comprend de nombreux systèmes qui réparent les erreurs survenant lors de la duplication de l'ADN (phase majeure de la division cellulaire). Parmi ces nombreux systèmes, on peut citer le système d'excision des bases (BER), le système d'excision des nucléotides (NER), et le système de réparation des mésappariements (dans une séquence double brin d'ADN, une base peut être « mésappariée » à celle située sur le brin miroir, par exemple la paire adénine-guanine au lieu d'adénine-thymine). **L'atteinte du système de réparation des mésappariements (MMR) est responsable du syndrome de Lynch** (voir *infra*) et de 15 % des cancers colorectaux sporadiques (cancers dits « instables »). L'anomalie génétique germinale (syndrome de Lynch) ou acquise (cancer sporadique) d'un de ces gènes aboutit à une instabilité de l'ADN, à l'apparition de multiples erreurs lors de la duplication de l'ADN, et finalement à l'apparition d'une cellule tumorale.

Carcinogenèse colorectale

Le cancer colorectal est fréquent : 42 000 nouveaux cas par an en France. Il s'agit du troisième cancer en fréquence, tous sexes confondus. Le cancer colorectal est responsable de 18 000 décès par an, **soit la seconde cause de décès par cancer en France.**

Les cellules de la muqueuse digestive, et en particulier les cellules de la muqueuse colorectale, ont un taux de prolifération élevé aboutissant au renouvellement de l'épithélium en 3 à 6 jours. Plusieurs milliards de cellules sont ainsi renouvelées, ce qui représente autant de divisions cellulaires, de réplication de l'ADN, et donc d'erreurs de réplifications réparées, ou non, par des systèmes multiples (plus de 10 systèmes de « réparation de l'ADN ») en général très efficaces. Ces anomalies de réplication sont en général sans conséquences. Cependant, lorsqu'elles touchent des gènes importants dans le contrôle du fonctionnement cellulaire, elles peuvent être le point de départ d'un processus de carcinogenèse.

La carcinogenèse colorectale résulte de l'acquisition par les cellules de l'épithélium colorectal d'anomalies génétiques aboutissant à une dérégulation de la prolifération et de la mobilité/invasivité des cellules. Ces anomalies génétiques sont acquises de façon progressive, ce qui a permis de définir des séquences d'apparition de mutations.

De façon très schématique, il existe deux modes majeurs de carcinogenèse colorectale :

1. l'instabilité de l'ADN, qui correspond à une séquence de mutations. **La mutation initiale de cette voie de carcinogénèse porte sur le gène APC** (chromosome 5). Ce gène est un régulateur négatif de prolifération cellulaire par l'une des voies les plus classiques et les mieux étudiées du contrôle de la prolifération, la voie Wnt (ou Wingless). Les mutations spontanées de ce gène sont relativement

fréquentes. La mutation inactive le gène APC, ce qui conduit à une situation de prolifération cellulaire, au développement d'un adénome (lésion précancéreuse clonale à capacité de prolifération augmentée). L'accumulation progressive de mutations génétiques sur cette lésion clonale en expansion régulière par hyperprolifération aboutit de façon peu fréquente au développement d'un cancer colorectal. On estime que 75 adénomes sur 1 000 aboutissent au développement d'un cancer. La séquence classique d'apparition des mutations est un modèle classique de carcinogenèse appelée « séquence de Vogelstein » (figure 14.1), du nom de son découvreur ;

2. l'instabilité des microsatellites. L'anomalie responsable, initiatrice de cette carcinogenèse est le blocage d'un gène de réparation des mésappariements, le gène hMLH1 (pour human MutL homolog 1). Le blocage survient du fait du vieillissement cellulaire, par méthylation du promoteur de ce gène. Cette inactivation d'un gène important pour le contrôle de l'intégrité de l'ADN favorise ensuite l'apparition de mutations au sein de séquences codantes de gènes contrôlant diverses fonctions cellulaires, comme la prolifération (gène TGF- β RII). De mutation en mutation apparaît une cellule cancéreuse autonome (figure 14.2).

Figure 14.1 : Carcinogenèse colorectale par instabilité de l'ADN (séquence de Vogelstein).

Illustration : Carole Fumat

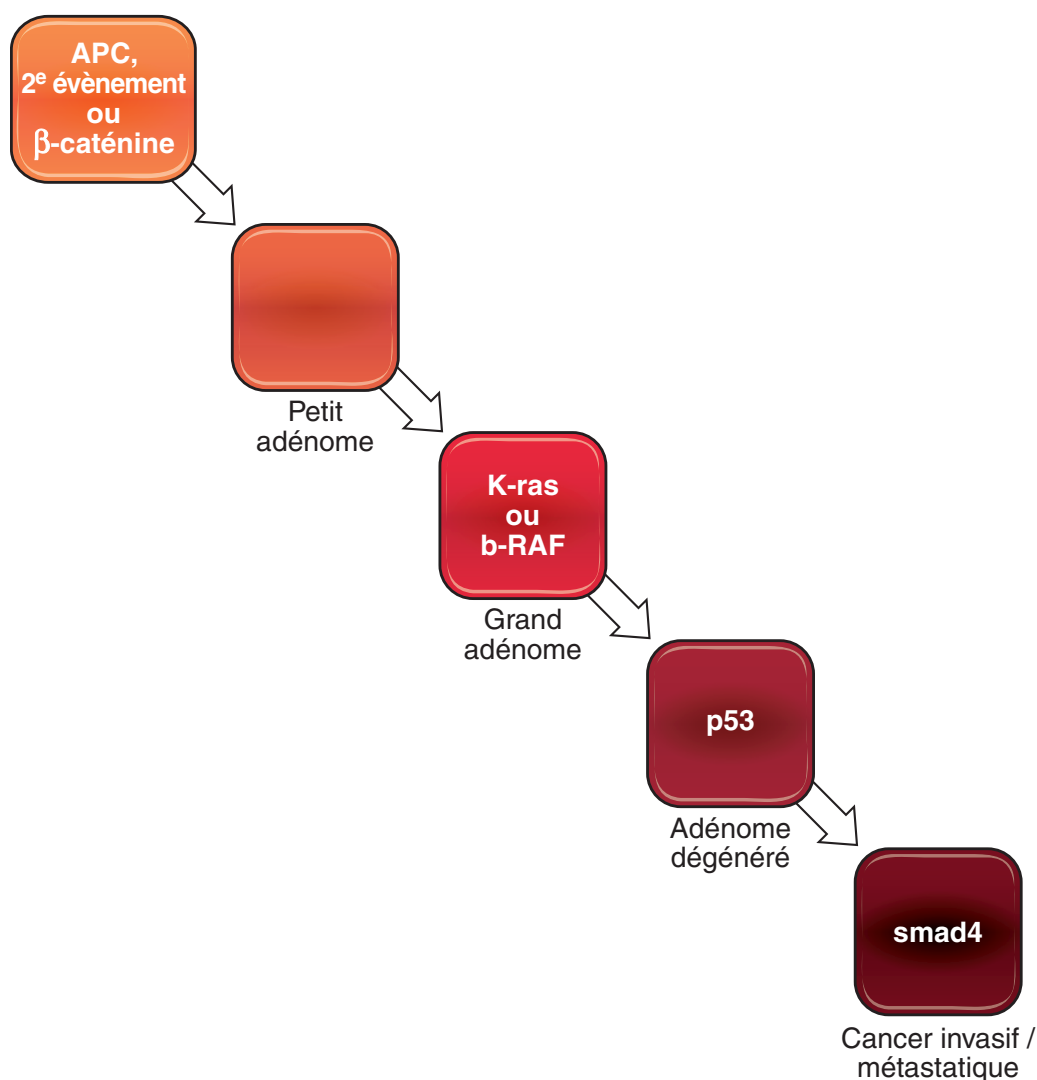
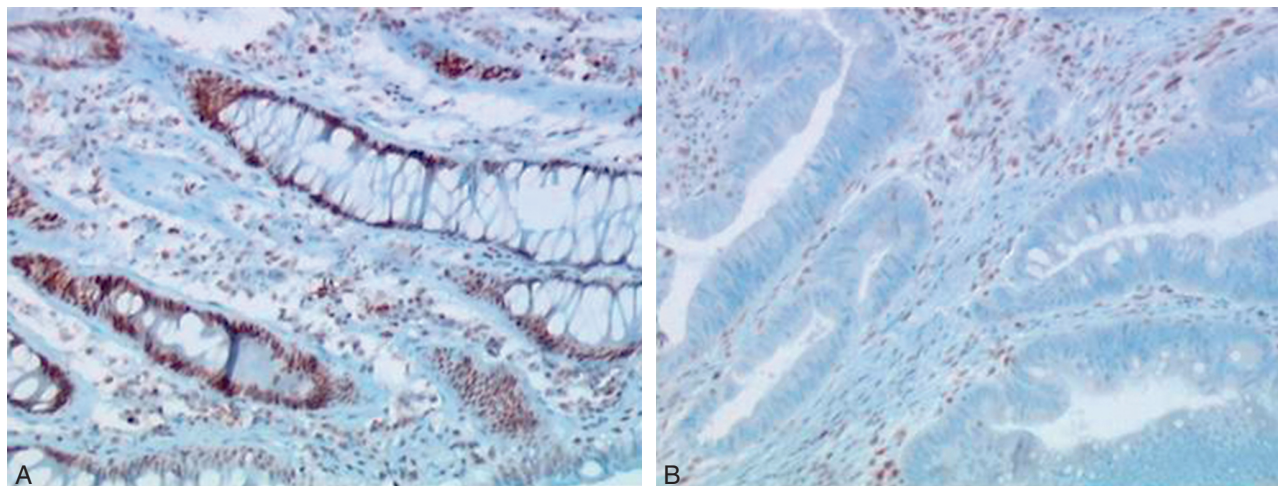


Figure 14.2 : Carcinogénèse colorectale par instabilité des microsatellites
Immunohistochimie : perte d'expression d'une protéine Mismatch Repair (MMR) dans la tumeur.

A. Expression normale de la protéine MMR.

B. Perte d'expression de la protéine MMR.

Source : Jean-Christophe Saurin



Maladie génétique à transmission dominante

Le génome humain comprend environ 35 000 gènes. Chaque cellule d'un organisme humain comprend l'ensemble du matériel génétique de l'individu, soit une double copie (maternelle et paternelle, on parle de deux allèles du même gène) de chaque gène en dehors des gènes localisés sur les chromosomes sexuels. Une maladie génétique peut donc relever :

- soit de la présence d'une mutation localisée sur un seul allèle d'un gène (mutation hétérozygote). Si cette anomalie unique suffit à l'apparition de la maladie, on parle de maladie dominante. C'est le cas de la majorité des prédispositions génétiques aux cancers digestifs ;
- soit de la présence d'une double mutation, une sur chaque allèle. Lorsqu'une maladie ne s'exprime cliniquement que dans le cas où les deux allèles d'un gène sont porteurs d'une anomalie génétique (anomalie homozygote), on parle de maladie récessive.

Expression d'une maladie génétique – phénotype

La présence d'une anomalie génétique hétérozygote ou homozygote peut conduire à l'apparition de pathologies, comme le développement d'un cancer colorectal. L'expression clinique de la maladie est le phénotype. Ce phénotype peut associer une ou plusieurs localisations cancéreuses (cancers du côlon et de l'utérus dans la maladie de Lynch).

Pénétrance, risque cumulé, risque relatif

Une maladie génétique ne s'exprimera pas toujours chez un sujet porteur d'une anomalie génétique. Les facteurs exogènes et surtout probablement l'interaction avec d'autres gènes aboutit en effet à une atténuation ou une aggravation du risque induit par l'anomalie génétique. La pénétrance de la maladie est le pourcentage de personnes porteuses d'une anomalie génétique qui vont développer cliniquement cette maladie. Ainsi, on estime que 60 % des personnes porteuses d'une mutation prédisposant au syndrome de Lynch vont développer, en l'absence de surveillance, un cancer

colorectal. Le risque cumulé est le risque, à un âge donné, de développer l'expression clinique de la maladie (le risque de cancer colorectal, ou de cancer de l'utérus, dans la maladie de Lynch). Le risque relatif est le risque comparé à celui de la population générale de développer une manifestation clinique d'une maladie génétique (le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle, dans la polypose adénomateuse familiale, est 300 fois celui de la population générale, mais le risque cumulé reste faible, aux alentours de 4 %).

Exemples de prédispositions génétiques aux cancers digestifs

Cancers digestifs et altération constitutionnelle des gènes de réparation. Introduction à la maladie de Lynch

L'altération constitutionnelle (héritée de l'un des parents, présente dans toutes les cellules de l'organisme y compris au niveau des cellules sexuelles) d'un gène de réparation de l'ADN est responsable d'une prédisposition au cancer : la maladie de Lynch.

Il existe quatre gènes principaux codants pour des protéines de réparation de l'ADN du système Mismatch Repair (MMR) dont une altération constitutionnelle entraîne cette prédisposition : MLH1 (chromosome 2), MSH2 (chromosome 3), MSH6 (chromosome 2), PMS2 (chromosome 7). Parmi les multiples systèmes de réparation de l'ADN humains, ce système cible spécifiquement certaines anomalies survenant lors de la phase de copie de l'ADN, les mésappariements (erreur de copie aboutissant au remplacement par exemple d'une thymine par une cytosine en regard d'une adénine, soit C-A au lieu de T-A).

La maladie de Lynch induit un risque élevé de développement au cours de la vie d'un cancer colorectal (risque cumulé d'au moins 60 %) et chez les femmes du cancer de l'endomètre (risque cumulé d'environ 50 %). Il existe un risque augmenté, beaucoup plus faible, d'adénocarcinomes urothéliaux, gastriques, ovariens, biliaires et de carcinomes cutanés (épidermoïdes ou sébacés).

La prise en charge des personnes prédisposées comprend : i) un dépistage génétique vers 20 ans qui identifie les personnes porteuses de l'anomalie génétique ; ii) une surveillance débutant à 20 ans, ne ciblant que les seules personnes porteuses de l'anomalie génétique, et comprenant principalement un suivi colorectal (coloscopie avec coloration) au moins tous les deux ans à partir de 20 ans et un suivi gynécologique (échographie endovaginale, prélèvement d'endomètre) chez les femmes, tous les deux ans à partir de 30 ans.

Cancers digestifs et mutation des gènes *APC* et *MYH*

La protéine APC (dont le gène est localisé sur le chromosome 5) est une protéine majeure de contrôle de la prolifération cellulaire (voir supra). Un déficit de cette protéine, même à l'état hétérozygote (un seul allèle), favorise l'apparition d'autres anomalies conduisant à une prolifération des cellules normales de la muqueuse colique, à la formation d'une lésion précancéreuse (adénome), puis d'un cancer. La même protéine est impliquée dans l'apparition de 90 % des adénomes et cancers colorectaux. Ce gène, lorsqu'il est muté de façon germinale (dans toutes les cellules de l'organisme), conduit au développement d'une polypose colorectale très profuse, ou « polypose adénomateuse familiale », maladie observée chez environ un individu sur 8 000.

La protéine Mutyh est une ADN glycosylase appartenant à un système de réparation de l'ADN appelé BER (base excision repair). Cette anomalie est proche de celles qui sont responsables du syndrome de Lynch. Contrairement au syndrome de Lynch, et à la polypose adénomateuse familiale « classique », seules les personnes dont les deux allèles du gène Mutyh, localisé sur le chromosome 1, sont porteurs d'une mutation développent une polypose colorectale diffuse (la maladie est donc récessive). Les personnes présentant un seul allèle muté ne font probablement pas de polypose, mais ont un risque de cancer colorectal supérieur à celui de la population générale. La fréquence d'une mutation germinale du gène Mutyh est estimée à deux personnes sur 100 en population occidentale, et la fréquence d'une mutation biallélique à une personne sur 1 000.

L'altération constitutionnelle de ces deux gènes bien différents aboutit au développement d'une polypose colorectale adénomateuse : présence au niveau colorectal d'un nombre élevé d'adénomes (définition des formes classiques : > 100 adénomes colorectaux, mais il existe des formes profuses, plus de 4 000 adénomes, et des formes très atténuées, moins de 20 adénomes). Dans un cas (APC) la prédisposition est dominante, dans l'autre cas (Mutyh) elle est récessive.

Les patients porteurs d'une polypose adénomateuse liée soit au gène APC soit au gène Mutyh peuvent développer des cancers colorectaux et duodénaux. Dans la polypose liée au gène APC, d'autres cancers sont plus fréquents : tumeurs desmoïdes, carcinome papillaire thyroïdien, médulloblastome, hépatoblastome. Le spectre complet de la polypose Mutyh est mal connu à ce jour, mais ces patients développent aussi au niveau cutané des adénomes et adénocarcinomes sébacés caractéristiques.

Autres prédispositions rares

Cancers gastriques

Le cancer gastrique est rarement lié à une prédisposition génétique : environ 1 % des cancers gastriques.

L'immense majorité des cancers gastrique est liée à la présence, sans doute sur un terrain favorisant immunologique, d'une bactérie à Gram négatif anaérobie, *Helicobacter pylori*. La transmission intra-familiale de cette bactérie, sur un terrain favorisant, fait souvent suspecter une maladie familiale, qui n'est cependant ni réellement « génétique » ni réellement « transmissible ».

La principale prédisposition génétique vraie au cancer gastrique provient d'une mutation du gène CDH1 codant pour la E-cadhérine, protéine de liaison intercellulaire. Cette mutation entraîne un risque de cancer gastrique d'un type particulier, très indifférencié, appelé linite gastrique. Les femmes porteuses de cette anomalie génétique ont aussi un risque de cancer du sein particulier, de type histologique lobulaire. Un risque de cancer colorectal, lui aussi présentant une histologie spécifique (cancer colorectal indifférencié), est probablement associé.

Cancers pancréatiques

Cinq à 10 % des cancers pancréatiques surviennent dans un contexte familial évocateur d'un cancer pancréatique familial. Les critères de cancer pancréatique familial sont : présence de deux cancers du pancréas chez des apparentés au premier degré ; ou présence de trois cancers pancréatiques chez des apparentés au premier, deuxième, ou troisième degré ; ou présence d'une mutation génétique prédisposant aux cancers pancréatiques.

Plusieurs syndromes génétiques prédisposant au cancer du pancréas sont connus. Ils ne représentent cependant que 15 % environ des familles à haut risque définies ci-dessus. Les gènes

concernés sont : BRCA2 (cancer du sein et de l'ovaire familial) ; FAMM ou P16 (mélanome familial et cancer du pancréas) ; PRSS1 (pancréatite héréditaire) ; STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers). L'identification de famille à haut risque de cancer du pancréas peut justifier la recherche, à partir d'un patient ayant présenté une tumeur, d'une anomalie génétique. Une surveillance, dont les modalités restent discutées et dont l'efficacité n'est pas clairement démontrée, peut être proposée dans ces familles à risque.

Consultation d'oncogénétique, suspicion de prédisposition génétique au cancer

Consultation d'oncogénétique

La consultation d'oncogénétique consiste à interroger un patient ou sa famille dans le cadre d'une accumulation familiale de cancers. Les principales pathologies concernées sont les cancers du sein et du côlon. Lors de la consultation elle-même est réalisé un arbre familial, dont les informations seront ensuite vérifiées autant que possible. La consultation de génétique permet de décider le lancement, ou non, d'une recherche génétique, en respectant des critères stricts. Lorsqu'une anomalie génétique est connue dans la famille, la consultation de génétique sert à dépister et informer les membres de la famille de leurs risques et des modalités de prise en charge de ces risques.

Dépistage génétique : test initial, test prédictif

Lorsque le généticien lance une recherche génétique chez un patient ayant développé un cancer (patient index ou proposant), on parle de test initial. L'objectif est de détecter, dans l'ADN du patient (à partir des lymphocytes), l'anomalie génétique responsable de la maladie. Lorsque l'anomalie génétique a été identifiée chez le proposant, ses apparentés au premier degré (parents, fratrie, enfants) peuvent alors être prélevés dans le cadre d'un test prédictif (ces personnes sont a priori indemnes, l'objectif est de savoir si elles ont ou non le même risque que le sujet index). Ce test prédictif doit être réalisé selon la loi française, uniquement par un oncogénéticien travaillant dans une équipe multidisciplinaire reconnue. Il doit être expliqué à la personne de façon directe, réalisé après signature d'un consentement, et remis en main propre à la personne considérée par l'oncogénéticien.

Éléments de suspicion d'une prédisposition héréditaire aux cancers digestifs

Les deux principaux critères devant faire évoquer une prédisposition héréditaire aux cancers digestifs, et donc conduire à proposer une consultation d'oncogénétique, sont :

- **l'accumulation de cas familiaux du même cancer ou de cancers liés** (syndrome de prédisposition). Un exemple : les critères dits « d'Amsterdam » du syndrome de Lynch, comprenant l'association de cancers du spectre (principalement les cancers du côlon et de l'endomètre) chez trois personnes apparentées au premier degré (parents, frères et sœurs, enfants) ;
- **l'âge jeune d'un patient lors de l'apparition du cancer**. Pour les critères d'Amsterdam, on ajoute le développement de l'un des cancers avant 50 ans. Cependant, si le fait de développer un cancer à un âge beaucoup plus jeune que la moyenne (par exemple un cancer colorectal avant 40 ans, la moyenne étant à 65 ans) doit faire évoquer une prédisposition

génétique, il faut garder à l'esprit le fait que la majorité des cancers survenant chez des sujets jeunes sont sporadiques. Concernant le cancer colorectal, seulement 1/10 à 2/10 cancers colorectaux survenant avant 40 ans sont liés à une prédisposition génétique majeure connue (Lynch, polypose adénomateuse familiale).