ONCOGENETIQUE

# I. Introduction

* Avant 1990 : histoire familial ou personnelle de cancer : surveillance empirique.
* 1986 : découverte du 1er gène de prédisposition héréditaire au cancer (RB).
* Depuis les années 1990 : découverte d’autres gènes de prédisposition.
* Naissance de l’oncogénétique.
* Apparition de recommandations de surveillance et de prise en charge.
* Exemple du rétinoblastome :
* Tumeur intraoculaire qui se développe à partir de la rétine.
* Opacification cristallinienne.
* Urgence : si pas traité = cécité.
* Concerne une minorité des cancers (mois de 10%).
* Pas d’indication retenue à un dépistage de masse.
* Savoir reconnaitre les cas familiaux ou particuliers : estimation du risque.

# II. Syndromes génétiques

* Trisomie 21 : risque augmenté de développer une leucémie.
* Klinefelter (47, XXY) : cancer du sein.
* Syndrome WAGR (Wilms, Aniridie, génito---uuurinaire, Retard mental 🡪 11p13 – gène > WT1) : tumeur de Wilms.

# III. Cancers ou pathologies rares

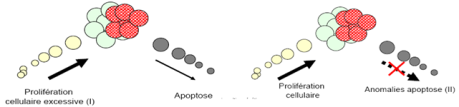
* Rétinoblastome.
* Polypose adénomateuse familiale.
* Néoplasies endocriniennes multiples.
* Cancer médullaire de la thyroïde. Diagnostic important car traitement : thyroïdectomie.
* Neurofibromatose 1 et 2.
* Ataxie télangiectasie.

# IV. Concentration familiale de cancers fréquents

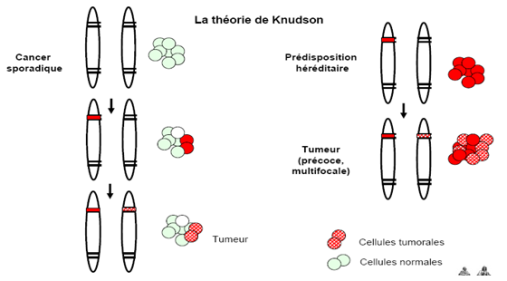
* Cancer sein-ovaire.
* Cancer colorectal (sans polypose).
* Mélanome.
* Les recours les plus fréquents.

# V. Origine cancer

* Maladie des « humeurs mélancoliques »
* Maladie de la cellule (processus clonal)
* Anomalies chromosomiques
* Maladie des gènes (multi-étapes)
* Processus clonal :
* Equilibre entre la prolifération et la sélection et l’apoptose.
* Equilibre détruit à l’origine d’une prolifération cellulaire excessive.



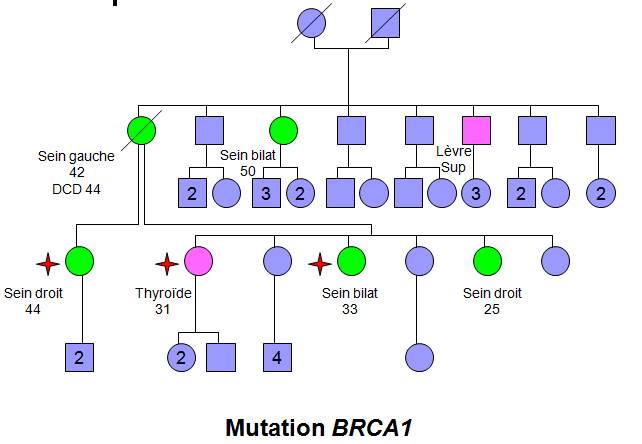
* Proto-oncogènes et oncogènes :
* Action stimulatrice sur la division cellulaire.
* Leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire.
* Sont susceptibles d’être activés en oncogènes en subissant des altérations somatiques.
* Rarement sont l’objet de mutation constitutionnelles (exemple : RET et NEM2).
* Cette altération entraine une perte de régulation.
* Mode d’action dominant.
* Gènes suppresseurs de tumeur :
* Anti-oncogènes.
* A l’état normal ils inhibent la division cellulaire.
* Mode de fonctionnement récessif au niveau cellulaire.
* Modèle du double évènement mutationnel de Knudson.

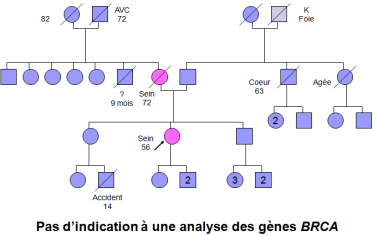


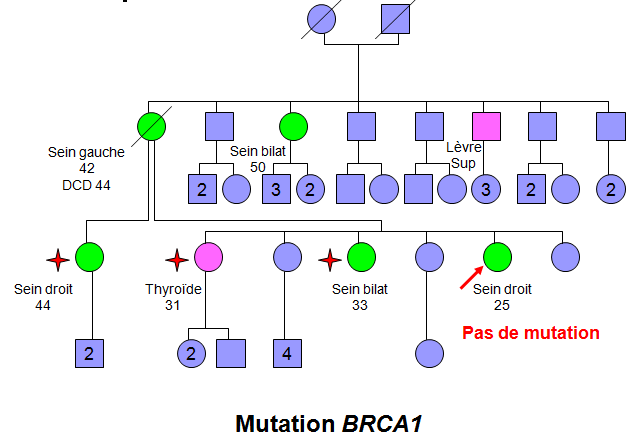
* Exemple du rétinoblastome :
  + Formes isolées : deux mutations acquises pour que tumeur apparaissent.
  + Formes familiales : déjà une mutation qui existe, une autre mutation acquise permet de développer le cancer 🡪 risque plus important.
  + Rétinoblastome bilatéraux ou multifocaux doit faire évoquer une forme familiale et une rechercher génétique.
* Gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l’ADN :
* Des altérations génétiques peuvent survenir spontanément au cours de la réplication de l’ADN.
* Elles peuvent survenir sous l’effet de carcinogènes.  
  Des systèmes de réparation existent.  
  S’ils sont touchés : accumulation de mutations pouvant toucher tout le génome dont les gènes intervenant dans la prolifération cellulaire.
* Exemples :
  + Ataxies télangiectasie.
  + Cancer du sein.
* Gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes :
* Certains allèles des systèmes géniques de détoxification semblent déterminer une plus grande sensibilité à certains carcinogènes et seraient à l'origine de l'accumulation d'agents mutagènes
* Risque accru de mutations
* Risque accru de cancer.
* Le patrimoine génétique :
* Certains cancers sont plus rares dans certains groupes ethniques.
* Problème de discernement avec le mode de vie.
* Exemples :
  + Sarcome d’Ewing rare dans les populations noires (africaine ou américaine).
  + Cancer du sein augmentant chez la japonaise ayant émigré aux USA.

# VI. Activité en oncogénétique

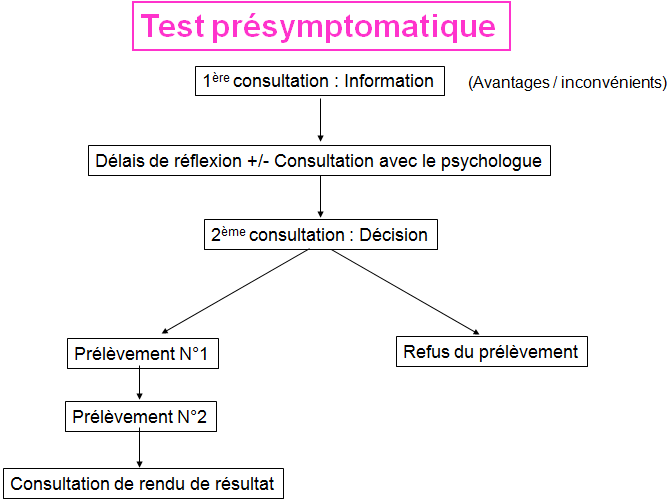
* Dépend du repérage médical :
* Situation récurrentes.
* Age inhabituel d’un cancer.
* Répétition d’un même cancer ou de cancers du même spectre dans la famille.
* Rôle des médecins : médecins traitants, gynéco-obstétriciens, etc.
* Questions directe du patient.
* Indications de la consultation d’oncogénétique :
* Limite de la connaissance et de la disponibilité des consultations.
* Influence du plan cancer.
* Mise à disposition de moyens.
* Souhait d’une couverture > 20 consultations par 100 000 habitants par an sur l’ensemble du territoire français.
* Evolution dans le temps des recommandations +++.
* Evaluation des personnes et des familles :
* Antécédents personnels (comptes rendus d’hospitalisation, endoscopiques, d’imagerie, histologiques, etc.).
* Antécédents familiaux détaillés.
* Arbre généalogique 2 génération au moins.
* Examens complémentaires :
* Mutations génétique déjà connue dans la famille
* Test présymptomatique.
* Test de patient symptomatique (phénocopie)
* Indication d’une recherche génétique (nouvelle famille)
* Indication d’examens d’orientation avant analyse génétique
* Pas d’indication à des examens génétiques







* Oncogénétique et médecine prédictive :
* Passer d’un statut de porteur potentiel :
  + Patient symptomatique.
  + Patient asymptomatique.
* A un statut de porteur certain.
* Risque de transmission à la descendance :
  + Enfants déjà vivants.
  + Projets de grossesse.
* Difficultés psychologiques engendrées.
* Problème du choix.



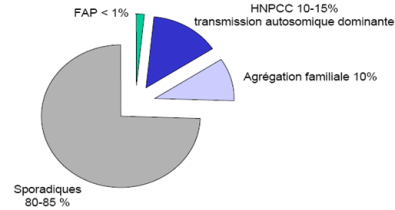
* Oncogénétique et prévention :
  + Savoir pour savoir
* Savoir pour se rassurer
* Savoir pour mieux se protéger
* Mesures de surveillance (prévention primaire)
* Prophylaxie (prévention secondaire)
  + Mammectomie ou ovariectomie (BRCA)
  + Colectomie (PAF)

# VII. Place de l’oncogénétique dans le cancer colorectal

## Epidémiologie du cancer coloréctal

* Incidence :
  + 36 200 nouveaux cas par an en France.
* 19 400 chez l’homme.
* 16 800 chez la femme.
* 16 000 décès.
* Au 3ème rang des cancers après le cancer du sein et le cancer de la prostate.
* Incidence en augmentation constante depuis 1978 :
* +0.99% par an chez l’homme.
* +0.83% par an chez la femme.
* Prévalence : environ 200 000 cas de CCR dénombrés en France.
* Age médian au diagnostic :
  + 72 ans chez l’homme.
* 75 ans chez la femme.
* 5% diagnostiqués avant 50 ans.
* 1% diagnostiqués avant 40 ans.
* Risque cumulé de CCR :
  + 4.76% chez l’homme (1 homme sur 21).
* 2.93% chez la femme (1 femme sur 34).

## Prédisposition génétique au cancer colique



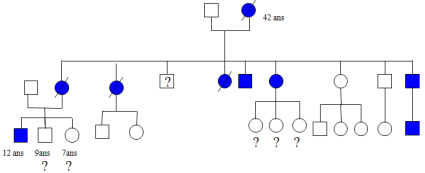
* 2 grandes entités.
* Polypose adénomateuse familiale (PAF).
* Syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) (Syndrome de Lynch).
* Intérêt de toujours préciser dans quel cadre on se situe (pas les mêmes gènes incriminés).

# VII. Polypose adénomateuse familiale

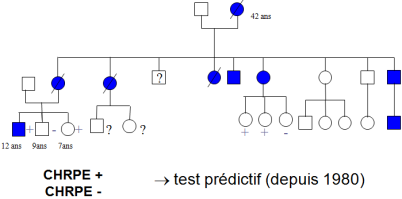
* Incidence : 1/10 000 à 1/15 000 ≈1 % des cancers coliques.
* Multiples polypes adénomateux d’apparition précoce (colon, rectum) :
* Vers 20 ans : formes classiques.
* Dès l’enfance : formes sévères.
* 35-40 ans : formes atténuées.
* Dégénérescence inéluctable (en 10-15 ans).
* Atteintes hors colon et rectum :
  + **Signes extra-digestifs (75 % cas)** :
* T. bénignes des tissus mous et des os (kystes épidermoïdes, ostéomes, tumeurs desmoïdes d’apparition retardée).
* Autres cancers (cerveau, cancer papillaire de la thyroïde, hépatoblastome).
* Hypertrophie congénitale bilatérale de l’épithélium pigmentaire (CHRPE) – année 1980.
* **Signes digestifs tardifs** (après colectomie totale) :Adénomes duodénaux.
* Multiples polypes adénomateux répartis sur tout le colon apparition précoce :
  + Vers 20 ans
* Dès l’enfance
* Rarement > 40 ans (formes atténuées)
* Dégénèrent toujours.



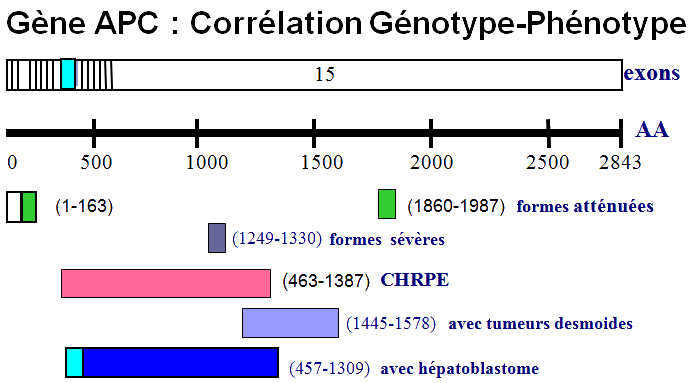
* Mode de transmission :
* Transmission autosomique dominante – pénétrance complète.
* Atteint les deux sexes.
* 30 % de mutations spontanées (absence d’histoire familiale).



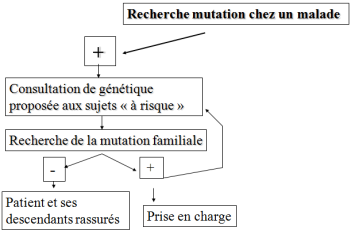
* CHRPE : hyperplasie de l’épithélium pigmenté rétinien.



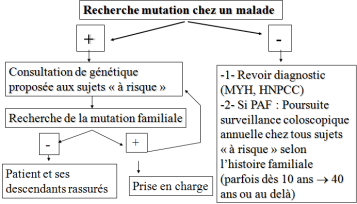
* Gène APC (Adenomatous Polyposis Colic).
* Localisé en 5q21 (études de liaison).
* Identifié en 1991 :
  + 15 exons.
  + Séquence codante de 8 532 nucléotides.
* Gène « suppresseur de tumeur ».
* Code pour une protéine de 2 843 acides aminés.
* Mutation identifiée dans 90 % des familles (> 300 mutations différentes).



* Intérêt de ces études génétiques :
  + Pronostic, surveillance du patient.
* Diagnostic présymptomatique chez les apparentés.
* Conseil génétique et diagnostic prenatal.
* Diagnostic présymptomatique :



* PAF avec mutation APC : surveillance des patients porteur de la mutation.
* PAF classique :
  + Rectosigmoïdoscopie par an à partir de 10 ans.
  + AINS et régime riche en amidon.
  + Colectomie totale dès polypes trop nombreux.
  + Surveillance digestive haute et extra digestive (selon génotype).
* PAF atténuée :
  + Coloscopie totale (côlon Dt) avec FOGD par an à partir de 30 ans.
  + A moduler en fonction du « phénotype familial » / génotype.
* Diagnostic présymptomatique :

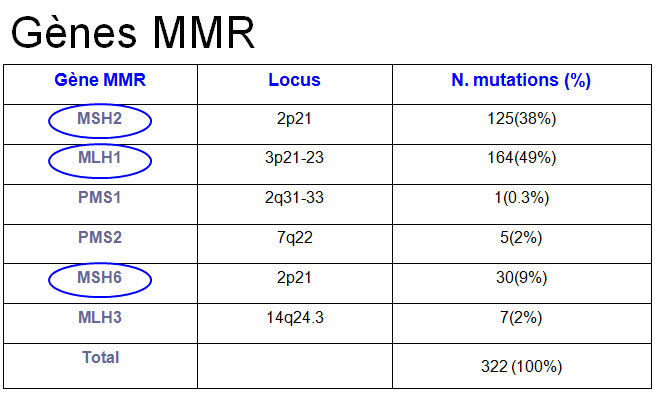


* Conseil génétique - diagnostic prénatal :
* Risque de 50 % pour un malade d’avoir un enfant atteint.
* Possibilité d’un diagnostic prénatal précoce entre 10 et 12 SA par biopsie de trophoblaste (formes sévères ou classiques), à la demande du couple et si celui-ci envisage une IMG en cas de fœtus attaint.
  + si mutation familiale connue.
* Possibilité d’un diagnostic préimplantatoire si IMG non acceptable pour le couple (difficultés des techniques et échec non négligeable de réimplantation des embryons).
  + si mutation familiale connue.

# VIII. Syndrome HNPCC

## 1. Définition

* Prédisposition génétique
* Aux cancers colo-rectaux : carcinomes peu différenciés (surtout colon droit)
* Aux autres cancers du spectre :
  + Endomètre (carcinomes, leiomyosarcomes)
* Intestin grêle
* Voies urinaires excrétrices
* Autres (hépato-biliaires, estomac, ovaires)
* Formes cliniques particulières.
* Liée à des mutations des gènes MMR impliqués dans la réparation de l’ADN.

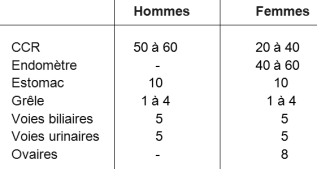


## 2. Formes cliniques particulières

* Syndrome de Muir-Torre :
* Peau : carcinomes basocellulaires, kératocanthomes, adénomes sébacés, etc.
* Autres : cancer du larynx, sein, duodenum.



* Syndrome de Turcot :
  + Tumeurs cérébrales (glioblastomes, médulloblastomes, etc.).
* Taches café-au-lait, carcinomes baso-cellulaires.
* Leucoses.
* Risque tumoraux cumulés (en% à 70ans)



## 3. Difficultés pronostics

* Critères d’Amsterdam I (1991)
  + ≥ 3 apparentés atteints de CCR histologiquement prouvé (1 uni aux 2 autres au 1er degré)
* ≥ 2 générations successives atteintes
* ≥ 1 cancer diagnostiqué avant 50 ans
* Exclusion de la polypose rectocolique familiale
* Trop restrictifs (peu sensibles)
* Variabilité d’expression au sein d’une même famille
* Affection autosomique dominante mais histoire familiale possiblement négative
  + ATCD mal connus
* Pénétrance incomplète (50% CCR – 90% tous K confondus)
* Néomutations

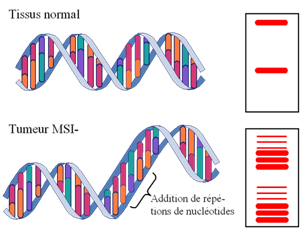
## 4. Intérêt du diagnostic prédictif

* Permet de dépister parmi les personnes à risque de la famille celles qui
* Devront être surveillées
* Pourront être rassurées
* Nécessite au préalable l’identification de la mutation à l’origine de la maladie dans la famille
* Long, cher, difficile
* Nombreux gènes
* Hétérogénéité allélique +++
* N’aboutit que dans 50% des cas

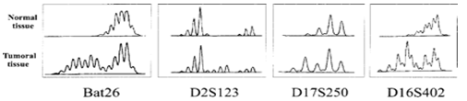
## 5. Optimiser le diagnostic

### Phenotype RER et MSI

* Phénotype RER (Replication ERrors)
* Instabilité des microsatellites (MSI)
* Conséquence du défaut de réparation de l’ADN (gènes MMR : mismatch repair)
* Accumulation au niveau tumoral d’erreurs de réparation, notamment au niveau des micro-satellites (séquences répétées)

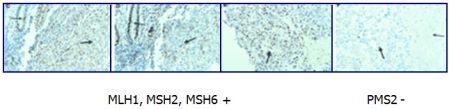


* Mis en évidence sur l’ADN tumoral :
  + Fixé par le formol (pas le Bouin).
* En comparaison à l’ADN sain du sujet (sang sur EDTA ou tissu fixé sain).
* Intérêt diagnostic non pathognomonique :
  + Qd RER+ : >90% de K colo-rectaux sont HNPCC.
* 12 à 15% des K colo-rectaux sporadiques sont RER+.



### Etude immunochimique

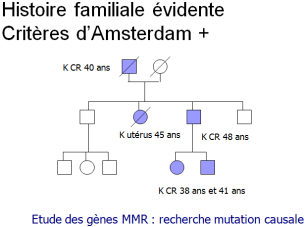
* Etude immunohistochimique des protéines MMR
* Met en évidence la perte d’expression d’une des enzymes de réparation au niveau tumoral
* Applicable à toute pièce opératoire, quelque soit son mode de conservation
* Permet de cibler le gène à étudier en BM

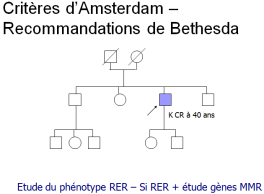


## 6. Diagnostic positif

* Critères d’Amsterdam II (1999) :
* ≥ 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre du Sd HNPCC (CCR, endomètre, grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés.
* Unis 2 à 2 par un lien de parenté au 1er degré sur 2 générations.
* Un cancer au moins révélé avant 50 ans.
* Recommandations de Bethesda : établir statut MMR si :
* K colo-rectal < 50 ans.
* K colo-rectal < 60 ans à histologie évocatrice (mucineux, inflammatoire, Crohn like).
* 2 K synchrones quelque soit l’âge.
* K colo-rectal et K spectre HNPCC apparentés 1er degré dont un < 50 ans.
* K colo-rectal et 2 ATCD familaiux K spectre HNPCC quelque soit l’âge.

# IX. Situations concrètes





## Une fois la mutation identifiée

* Surveillance de toutes les personnes à risque de la famille.
* Proposition d’un diagnostic présymptomatique aux personnes à risque et majeures (cs onco-génétique).
* Pas chez les mineurs.
* Que si le patient le souhaite.
* Notion de délais de réflexion.
* Possibilité d’arrêter le processus à tout moment.
* Double prélèvement.
* Toujours consentement éclairé signé par le patient et le généticien lors d’un prélèvement pour test génétique.

## Surveillance des sujets à risque

* Examen clinique :
* Tous les ans.
* Coloscopie :
* Tous les 1 à 2 ans.
* A partir de 20-25 ans (30 pour MSH6).
* Ou 10 ans < cas le + précoce.
* Endomètre - Echographie endovaginale :
* A partir de 30-35 ans.
* Prélèvement.
* Endomètre – ovaires.
* Analyse urinaire :
* A partir de 20-25 ans.
* Tous les 1 à 2 ans.

## Mesure prophylactique

* Colectomie :
  + Subtotale vs segmentaire.
* Colectomie vs proctocolectomie.
* A partir de l’apparition d’un cancer colorectal.
* Hystérectomie – ovariectomie :
  + Après avoir eu ses enfants.
* Discutable.
* Problème de la surveillance ovarienne.