

CONSTRUIRE
L'AVENIR
DE LA MÉDECINE
LIBÉRALE
POUR UNE
MEILLEURE SANTÉ
EN MARTINIQUE

RECONNAITRE LES FORMES HEREDITAIRES DE CCR pour adapter la surveillance des sujets à risques

*Dr Odile Béra
Unité d'Oncogénétique,
CHUM*



UNION
RÉGIONALE
DES MÉDECINS
LIBÉRAUX

Groupes à risque

Elevé

5 à 10%

Très élevé

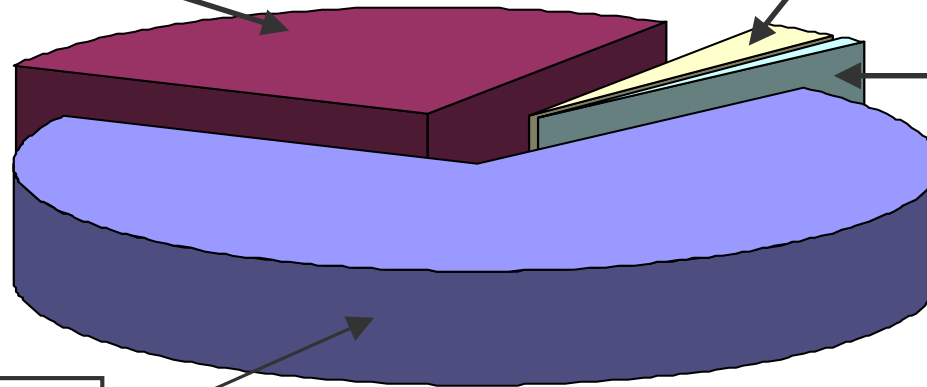
40 à 100%

Familles à risque
10% à 30%

Lynch:
 $\leq 5\%$

PAF
 $\leq 1\%$

Cas Sporadiques
 ≥ 70 à 80%



Moyen

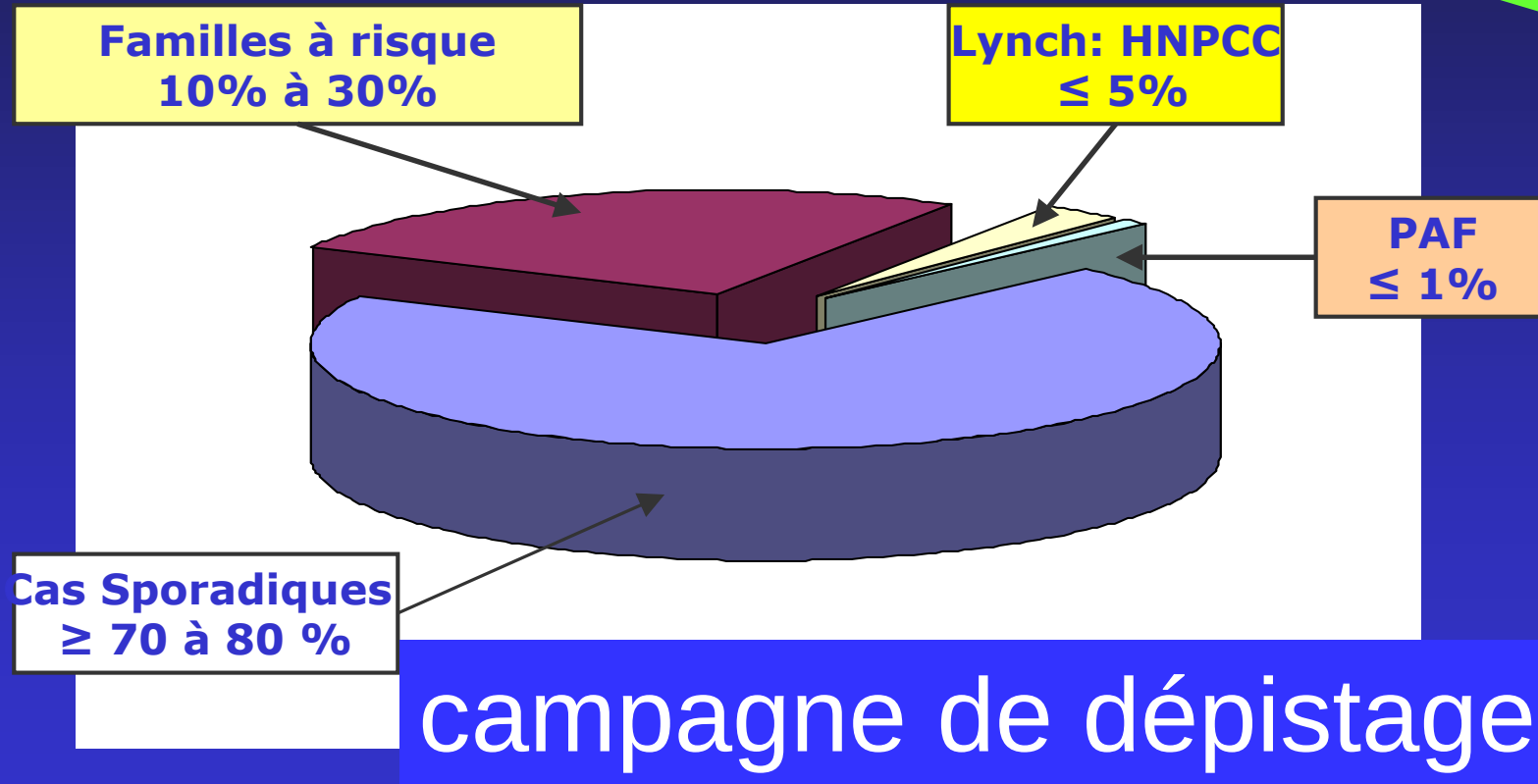
3 à 4 %

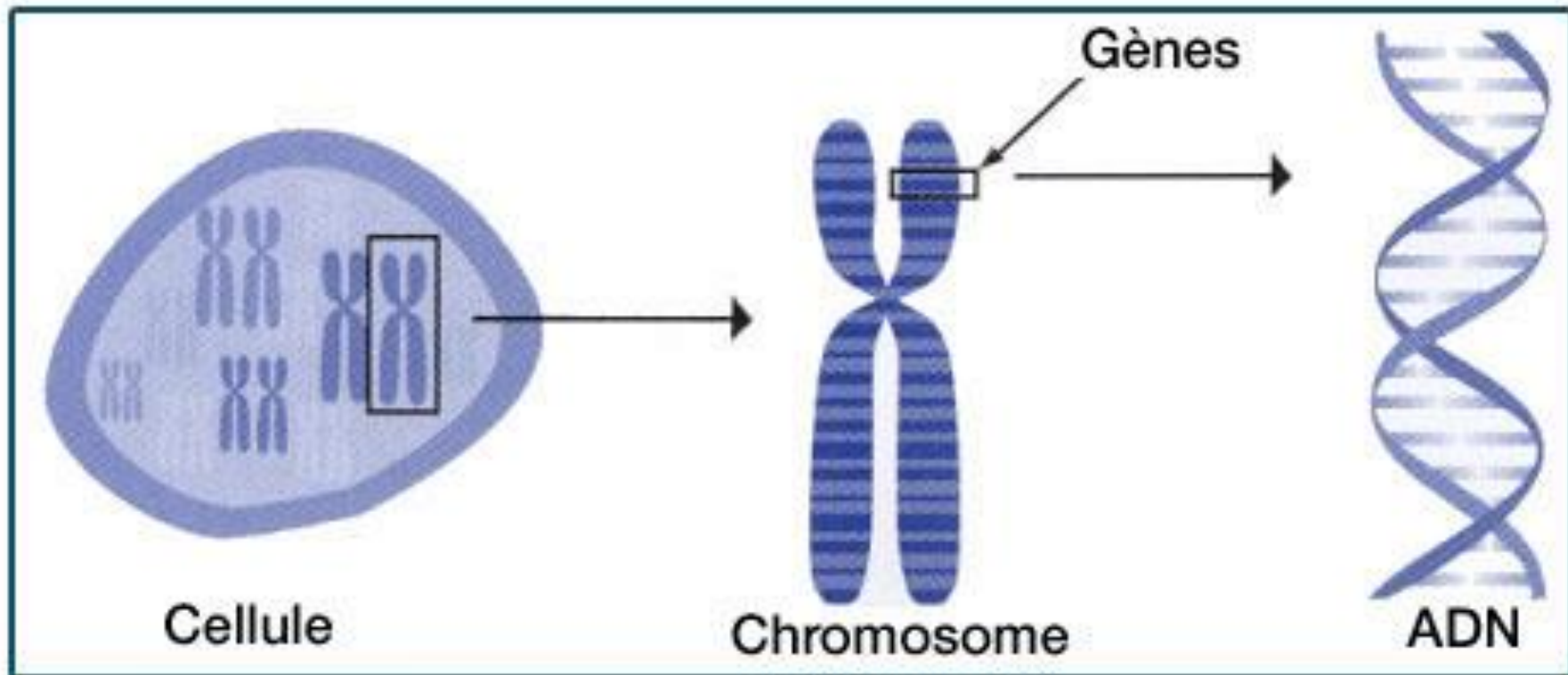
3 niveaux de risque
3 stratégies de « dépistage »

Groupes à risque

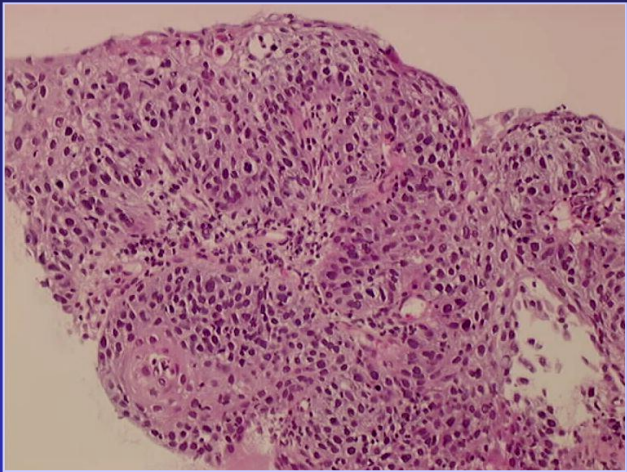
Coloscopie +++

Consultation génétique +++

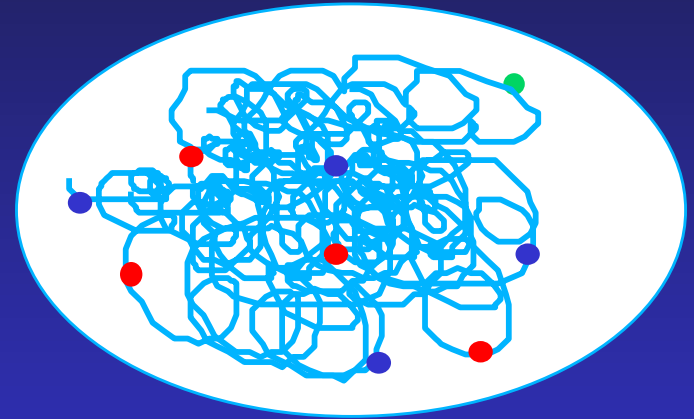




LE CANCER

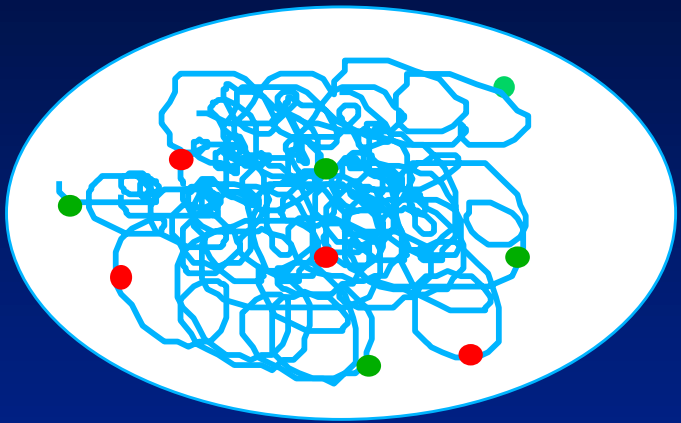


=



**Accumulations d'altérations
de plusieurs gènes, acquises**

Certaines mutations peuvent être constitutionnelles
Elles sont responsables des prédispositions génétiques au CCR
Elles octroient un risque très élevé de CCR à ceux qui en sont porteurs



Gènes suppresseurs de tumeurs

Mutations inactivatrices



**des gènes de
réparation de l'ADN**

Cancers



Formes héréditaires : 5%

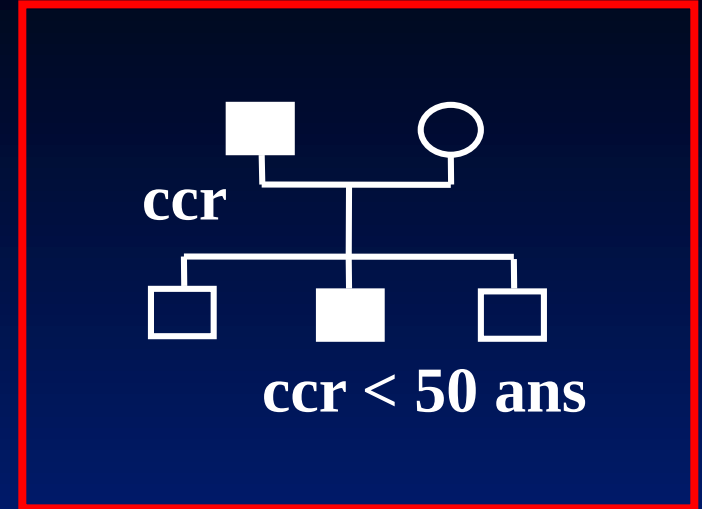


Déterminisme autosomique dominant

Pénétrance élevée

FORMES HEREDITAIRES DE CCR

- SYNDROME DE LYNCH
- POLYPOSES



- Polypose Adénomateuse Familiale due mutation gène APC
- Polypose atténuée gène MutYH (autosomique récessive)
- Polyposes Hamartomateuses (rares)
 - Syndrome de PEUTZ-JEGHERS = gène STK11
 - Polypose Juvénile : SMAD4- BMPR1A
 - Syndrome de Cowden (gène PTEN)

Polypose Adénomateuse Familiale

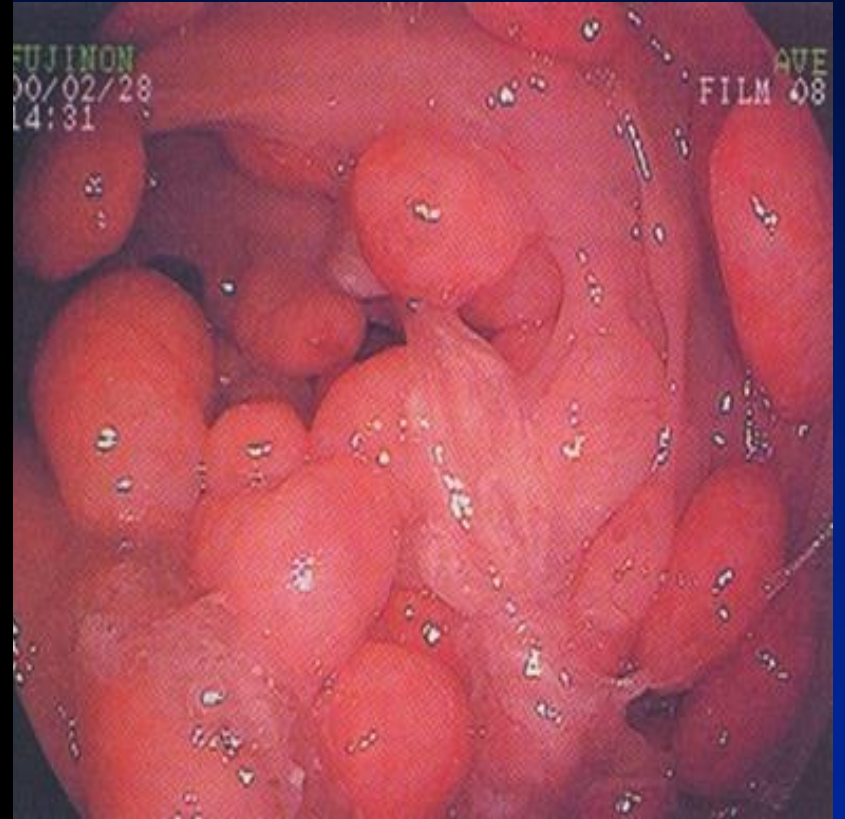
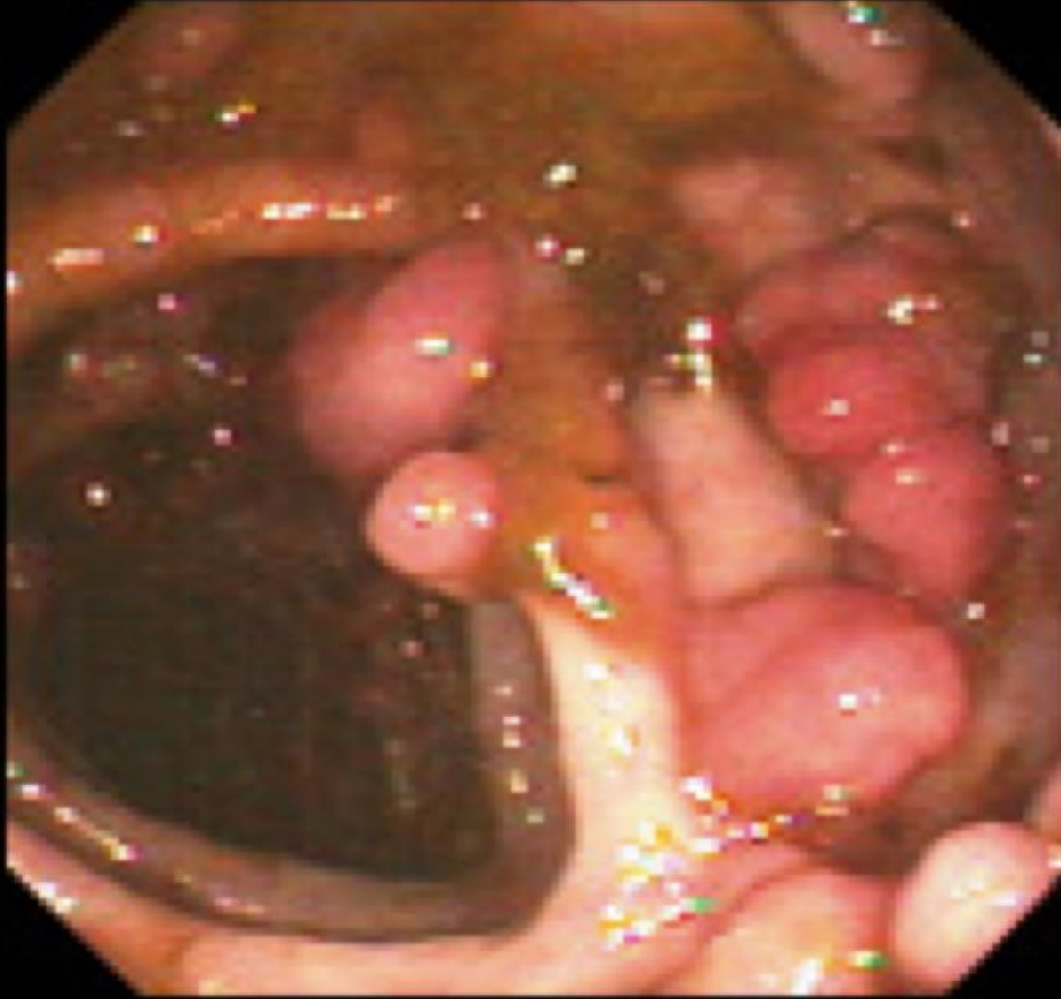


Risque de CCR 100%

Test pré-symptomatique puis coloscopie dès enfance jusqu'à colectomie totale

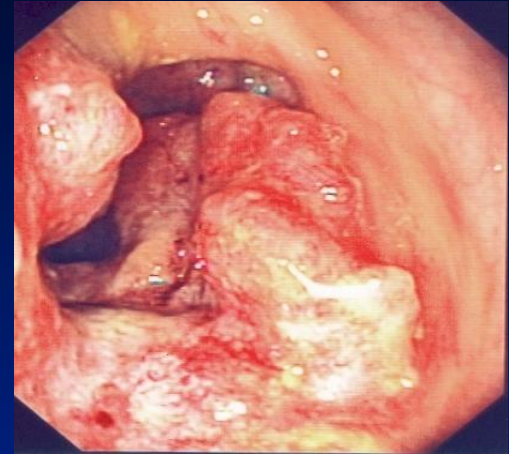
Manifestations extra-coliques:

- Tumeurs desmoïdes
- Adénomes du duodénum et du jejunum



Les formes non polyposiques

Phénotype colique non caractéristique ++
Penser à une origine génétique



- 1 Age précoce du diagnostic
- 2 Histoire familiale de CCR dans une même branche parentale
- 3 Atteintes multiples synchrones ou à distance chez un même patient
- 4 Association à d'autres cancers génétiquement liés (Lynch)

Éliminer un syndrome de LYNCH

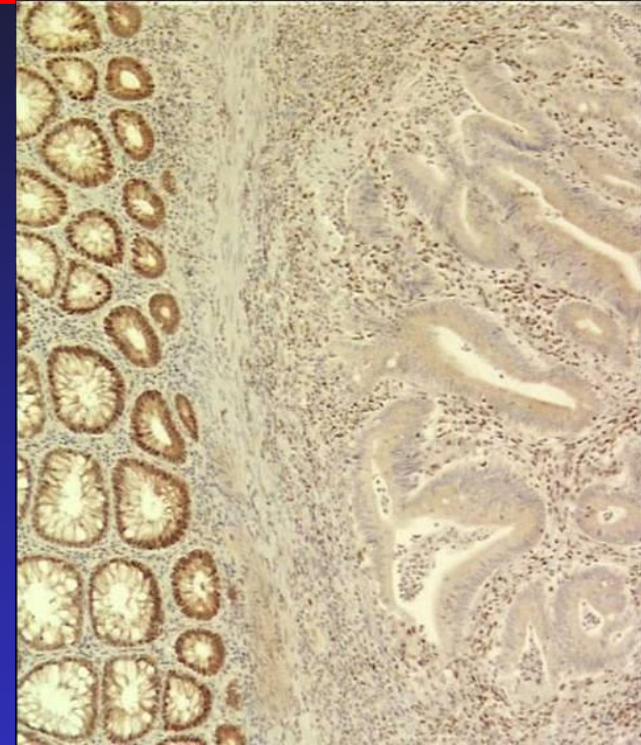
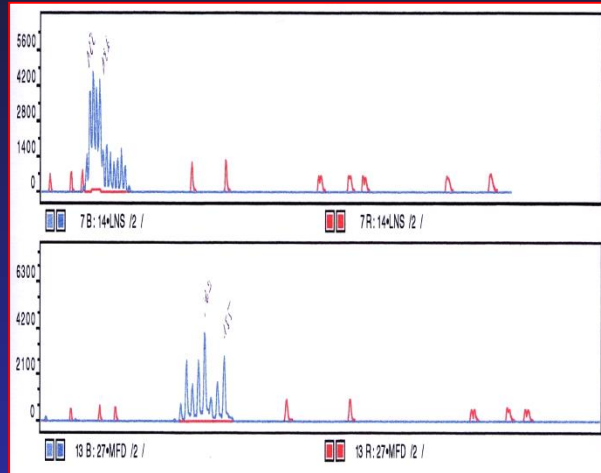
Il est dû à une mutation des gènes **MMR** (Miss Match Repair),
gènes de réparation de l'ADN

➤ ***MLH1, MSH2 plus rarement MSH6 et PMS2***

Des analyses somatiques doivent être réalisées sur la tumeur pour tout CCR survenu avant 60 ans

Si ces analyses sont normales, le syndrome de Lynch peut être écarté

Etude Somatique de la tumeur



MLH1
PMS2
MSH2
MSH6

1 instabilité des microsatellites

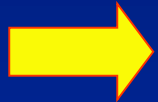
Statut MSI ou
Phénotype RER+ (*Replication Error*)

2. Immunohistochimie

L'anomalie d'un gène MMR se traduit par des anomalies des séquences d'ADN répétitives
détectées par PCR (MSI/RER+) et par la perte d'expression de la protéine correspondante
détectable en IHC

SIGNIFICATION DU PHENOTYPE RER / MSI

Cancer colo-rectal < 60 ans
avec phenotype RER positif

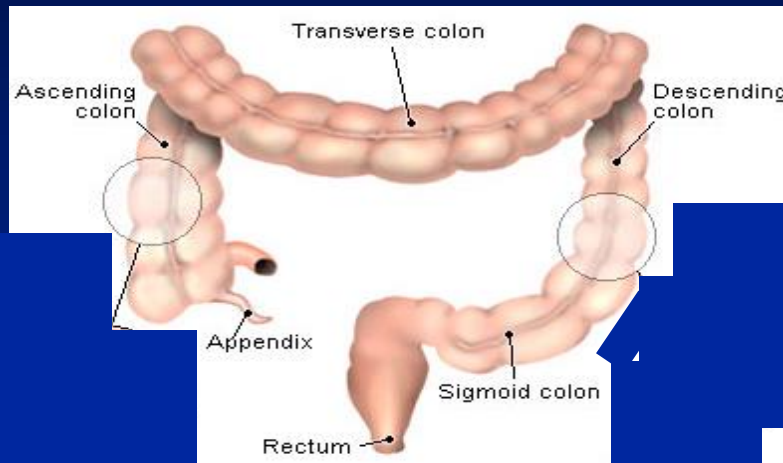


Mutations **constitutionnelles**
des gènes *MMR*

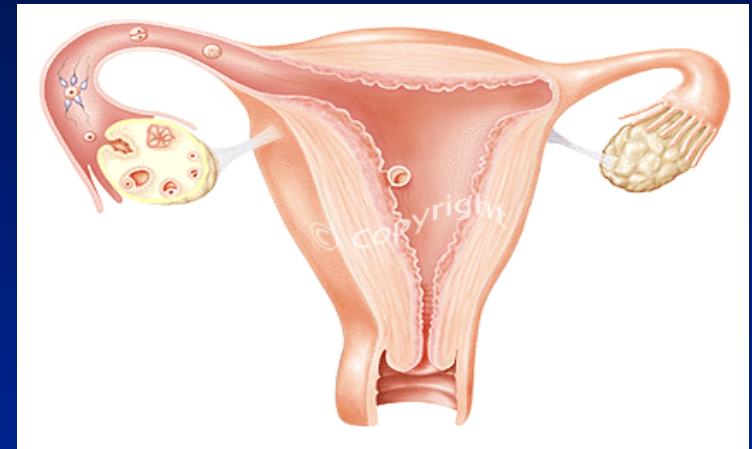
Le Syndrome de LYNCH

Les associations tumorales évocatrices

COLON



ENDOMETRE



AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES

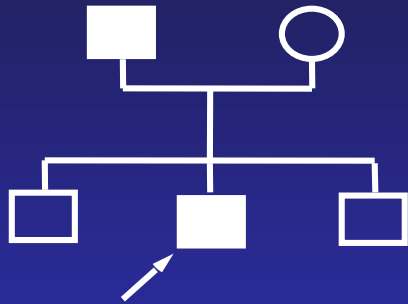
Cancer de l'intestin grêle et des voies excrétrices urinaires

Cancer de l'ovaire, de l'estomac et des voies biliaires

QUAND EVOQUER LE SYNDROME DE LYNCH ?

1.

**CCR ou cancer
du spectre**



CCR < 50 ans

Adénome > 1cm < 40 ans

Adénocarcinome colorectal

Adénocarcinome de l'endomètre

Adénocarcinome de l'estomac

Adénocarcinome de l'ovaire

Tumeur du bassinet et des voies urinaires

2. **Cancers primitifs multiples** synchrones ou métachrones
le premier < 50 ans

3. **CCR < 60 ans de phénotype MSI/RER+**

IMPORTANCE de reconnaître un CCR s'intégrant dans un SYNDROME DE LYNCH

- **30 %** des patients développent plusieurs CCR

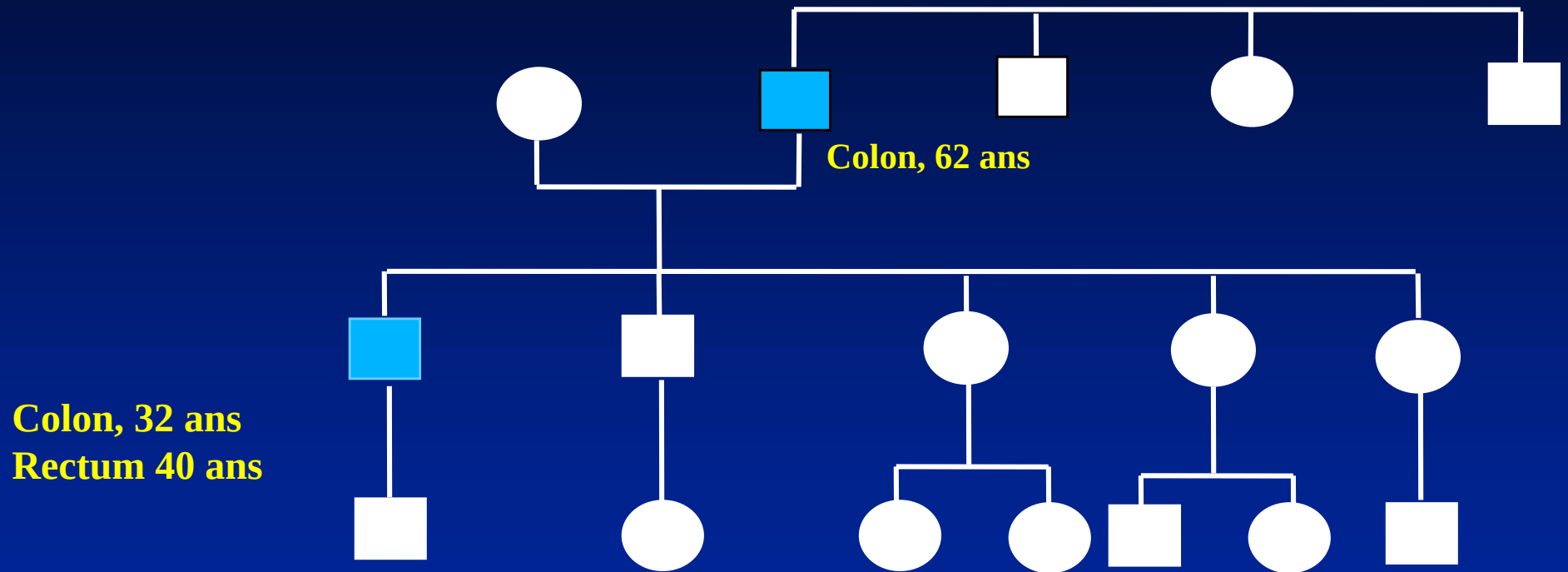
Risque de développer un 2^e CCR chez les patients opérés d'une colectomie segmentaire :

- 15% à 10 ans
- 55 % à 20 ans



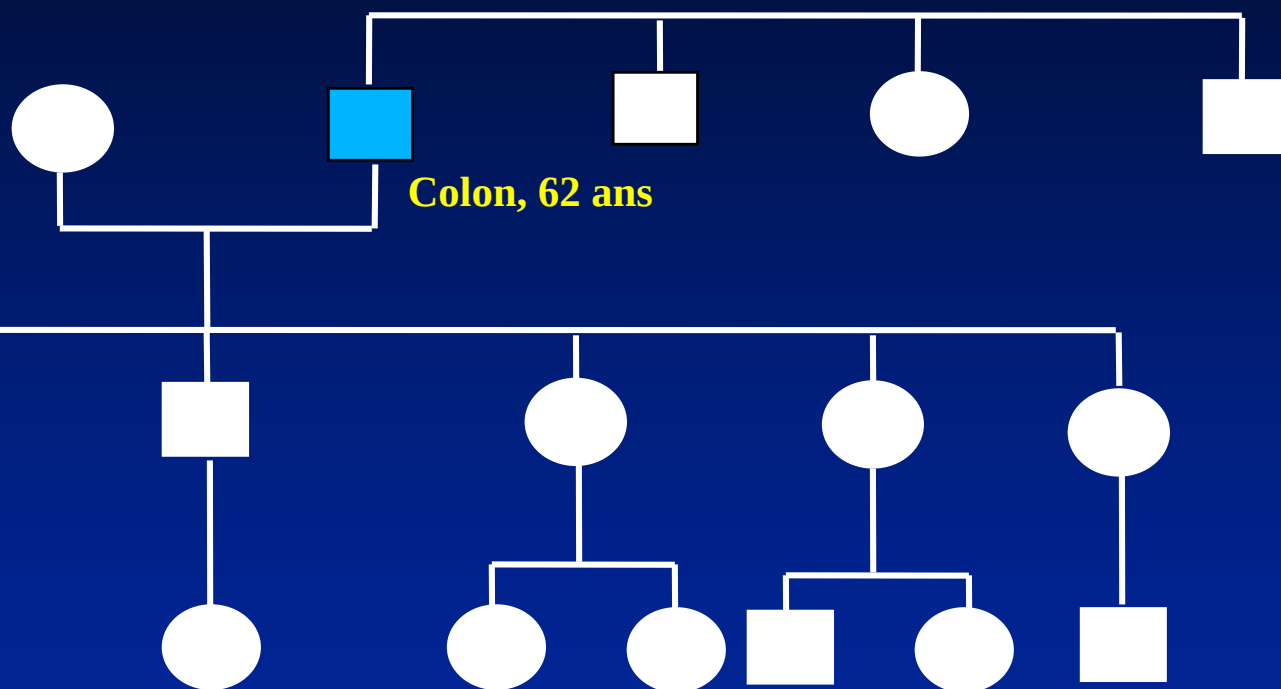
LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE

OBJECTIFS:



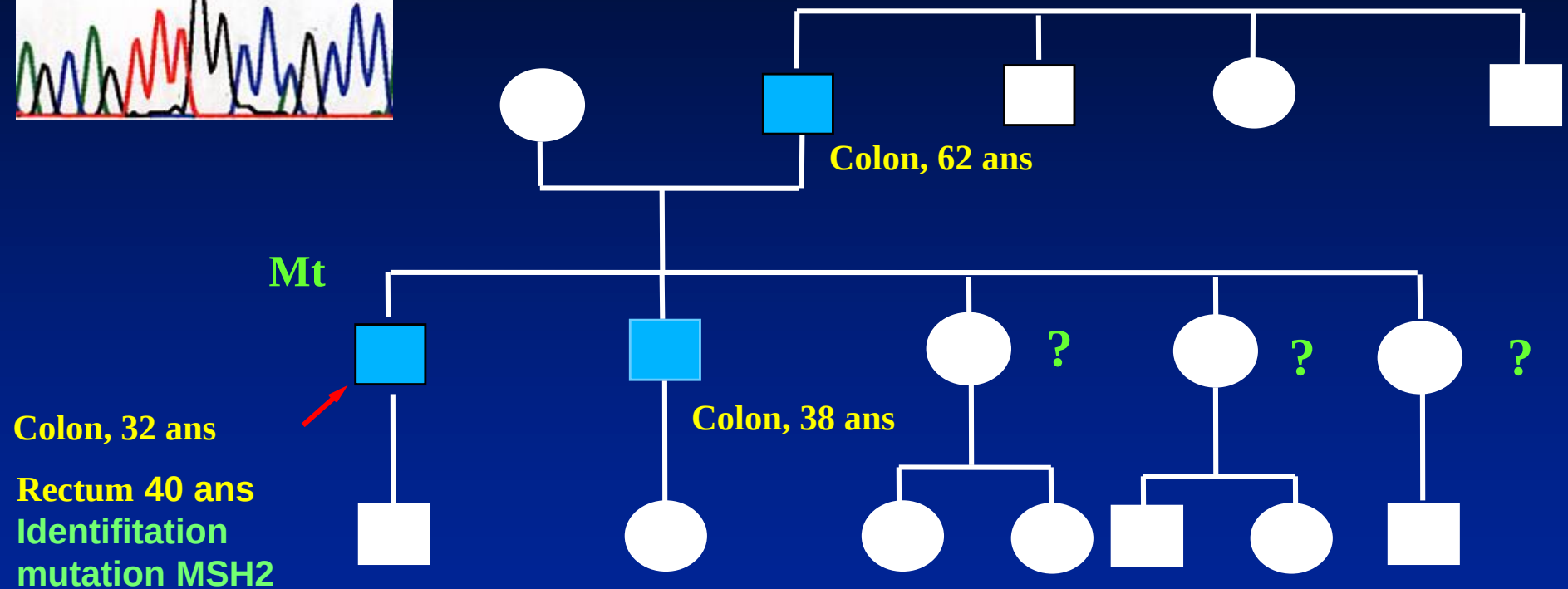
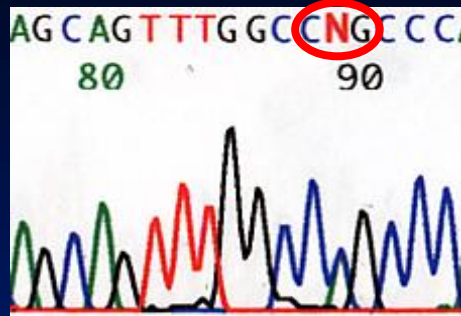
- Reconnaître les formes héréditaires de CCR pour identifier les sujets prédisposés
- Mettre en place une prise en charge adaptée des porteurs de la mutation

La première consultation reconstitue l'histoire familiale via la réalisation d'un arbre généalogique



..... et peut déboucher sur la proposition d'analyse moléculaire chez le « cas index »

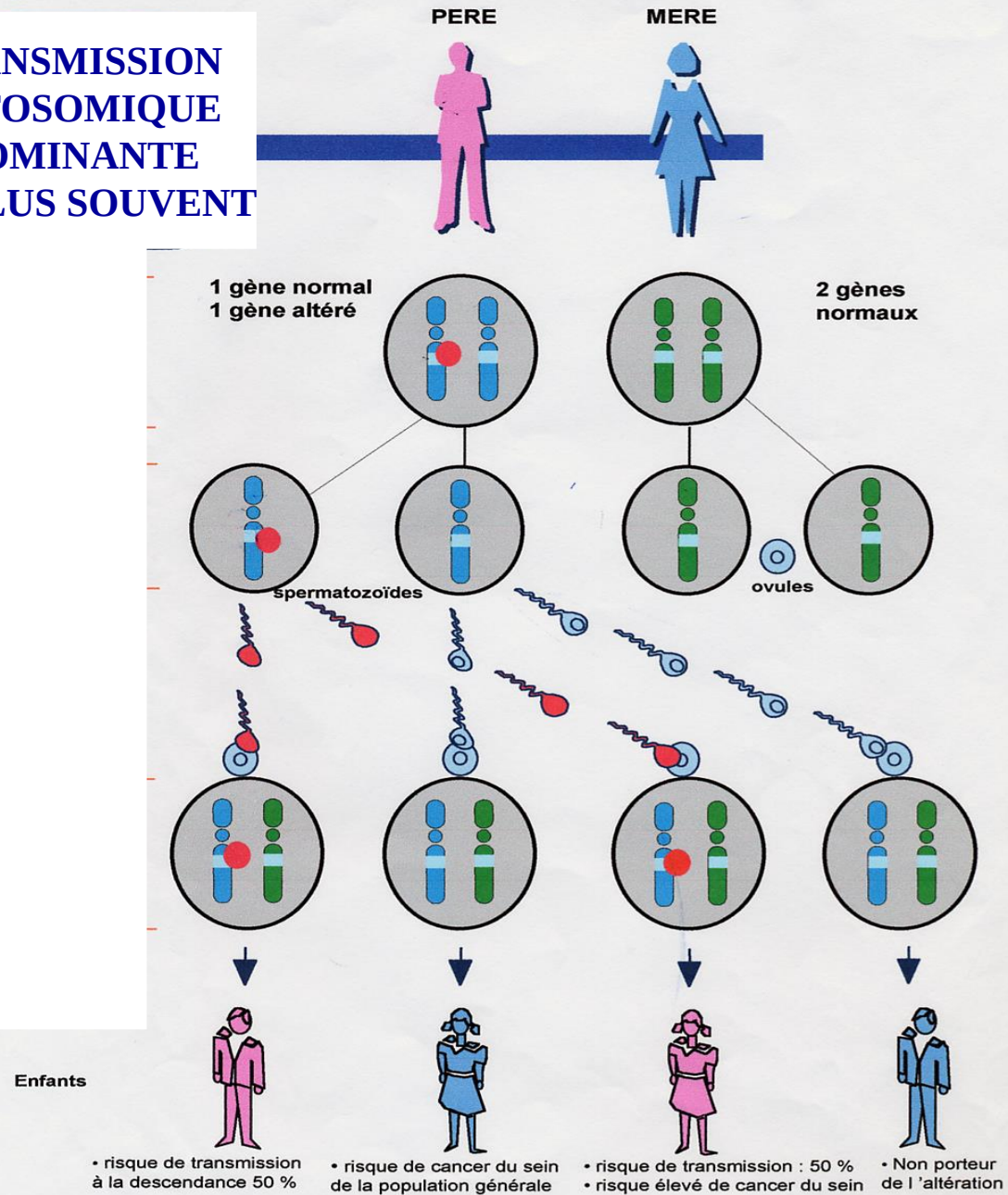
MISE EN EVIDENCE DE LA MUTATION CHEZ LE CAS INDEX



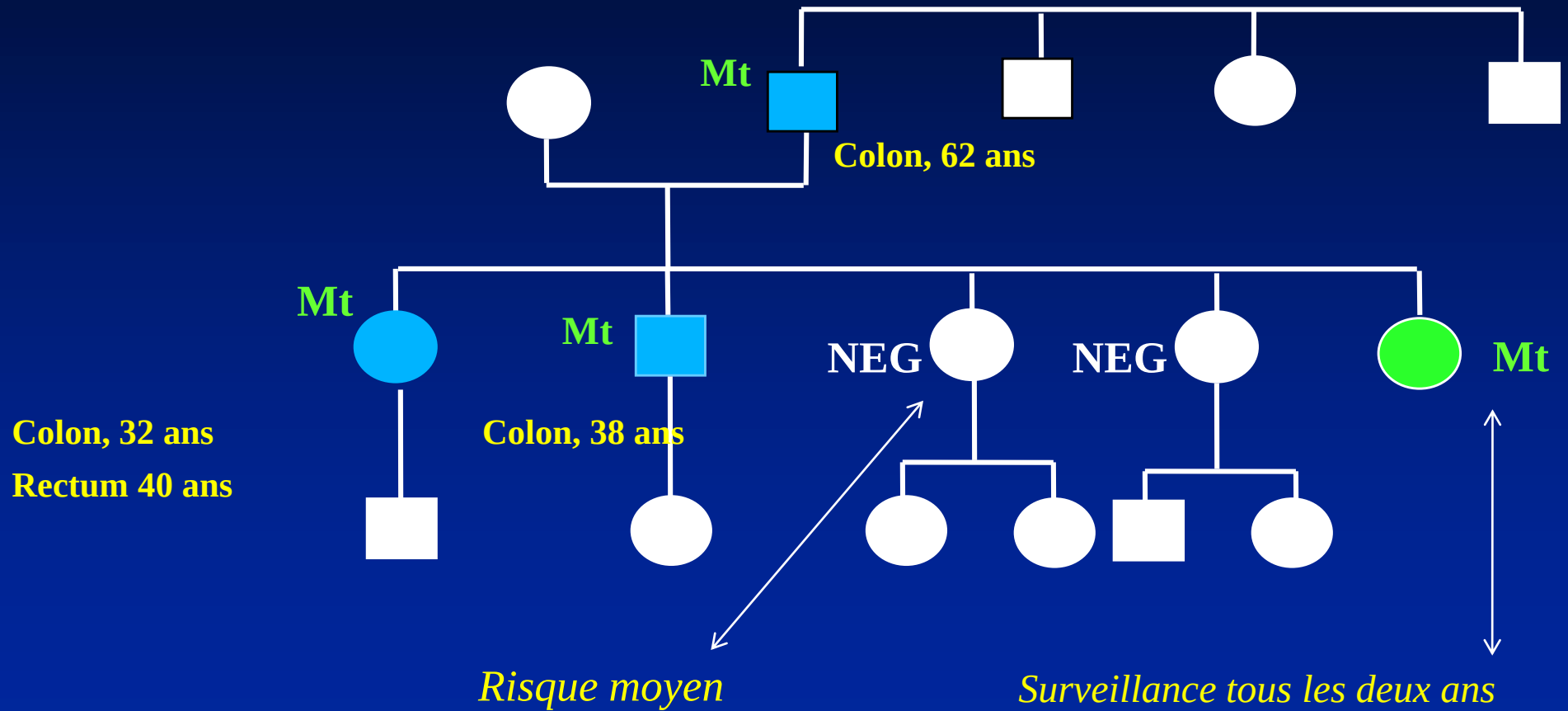
Une fois la mutation identifiée par un laboratoire spécialisé, elle peut être recherchée chez les sujets asymptomatiques

Transmission d'une altération génétique provenant du père.

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE LE PLUS SOUVENT

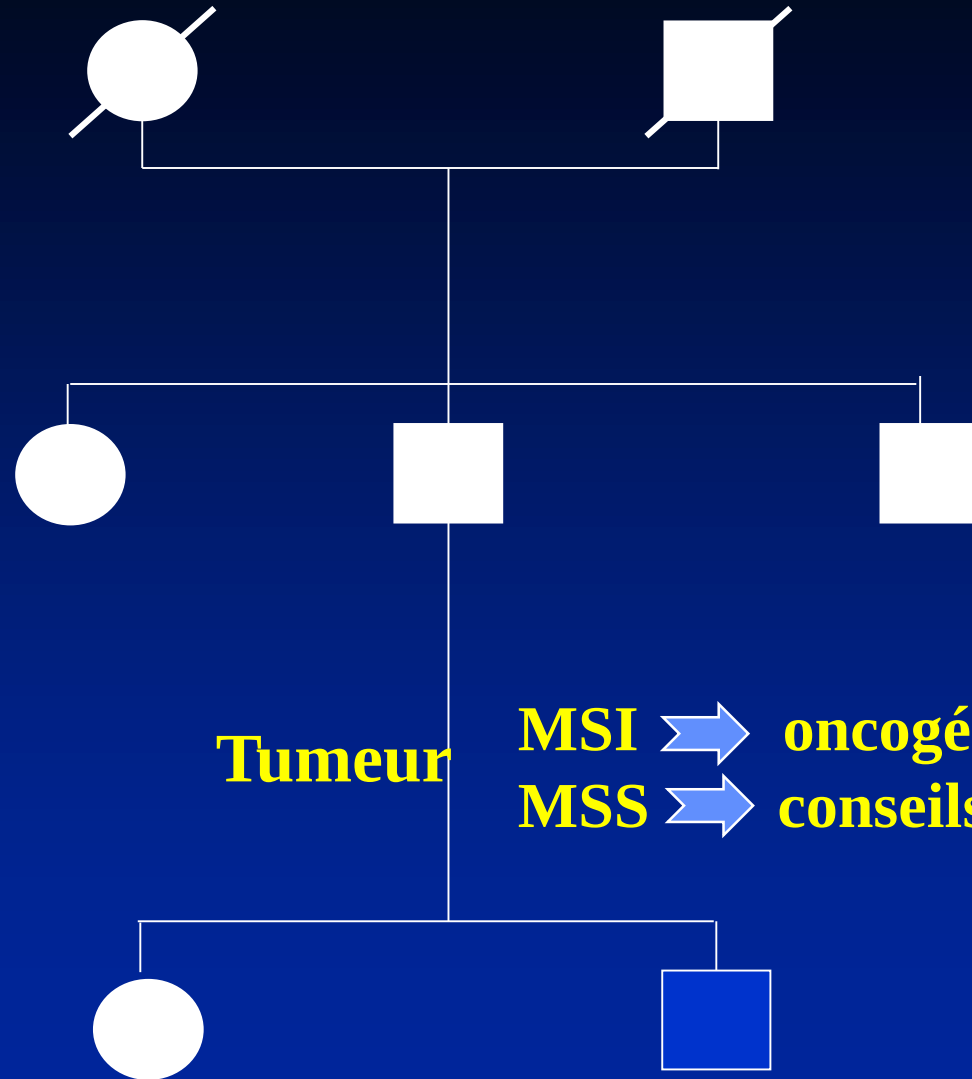


LE DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE



le cancer du colon génétique





Tumeur

MSI ➡ **oncogénétique**
MSS ➡ **conseils aux apparentés**

Colon 34

Un des arguments les plus évocateurs d'une forme héréditaire de cancer est sa précocité

Le conseil génétique permet de définir un dépistage adapté au risque:

- ✓ **R moyen pour un apparenté d'une famille de Lynch non porteur de la mutation délétère**
- ✓ **R très élevé pour un patient dont le CCR s'intègre dans un syndrome de Lynch confirmé ou non au niveau moléculaire**
- ✓ **R 100 % chez un porteur asymptomatique d'une mutation du gène APC (PAF)**
- ✓ **R élevé et coloscopie 5/10 ans avant l'âge du CCR le plus précoce pour les apparentés asymptomatiques des familles de « CCR non Lynch »**

Groupes à risque

Elevé

5 à 10%

Très élevé

40 à 100%

Coloscopie +++

Familles à risque
10% à 30%

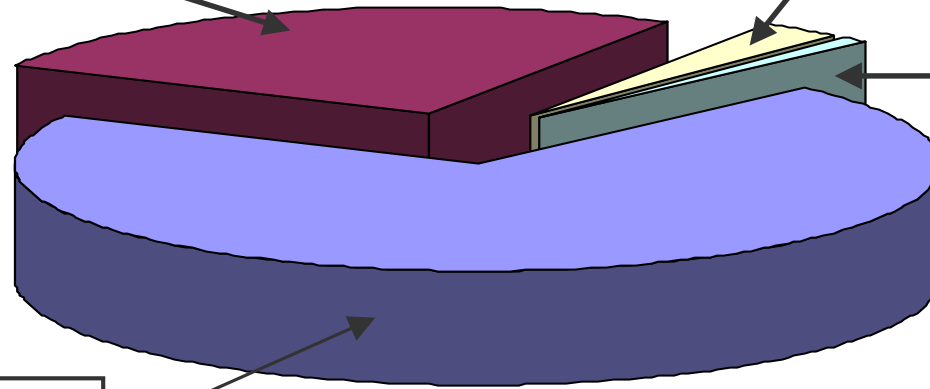
Lynch:
≤ 5%

PAF
≤ 1%

Moyen

3 à 4 %

Cas Sporadiques
≥ 70 à 80%



3 niveaux de risque
3 stratégies

Ces mesures ne sont pas possibles si les patients concernés ne sont pas identifiés en amont de la COG par les praticiens....

En quelques années, l'OG s'est rapidement développé pour passer du domaine de la recherche à l'application de la médecine quotidienne

Aujourd'hui une faible partie seulement des formes familiales de CCR est expliquée par la ségrégation d'un allèle muté d'un gène connu

L'évolution de la technologie « séquençage nouvelle génération » est à l'origine de projets de recherche ambitieux qui devrait conduire à la découverte d'autres gènes impliqués dans les prédispositions aux cancers pour une meilleure prise en charge des patients concernés et de leur famille

Secretariat.oncogénétique@chu-fortdefrance.fr

0596592642