

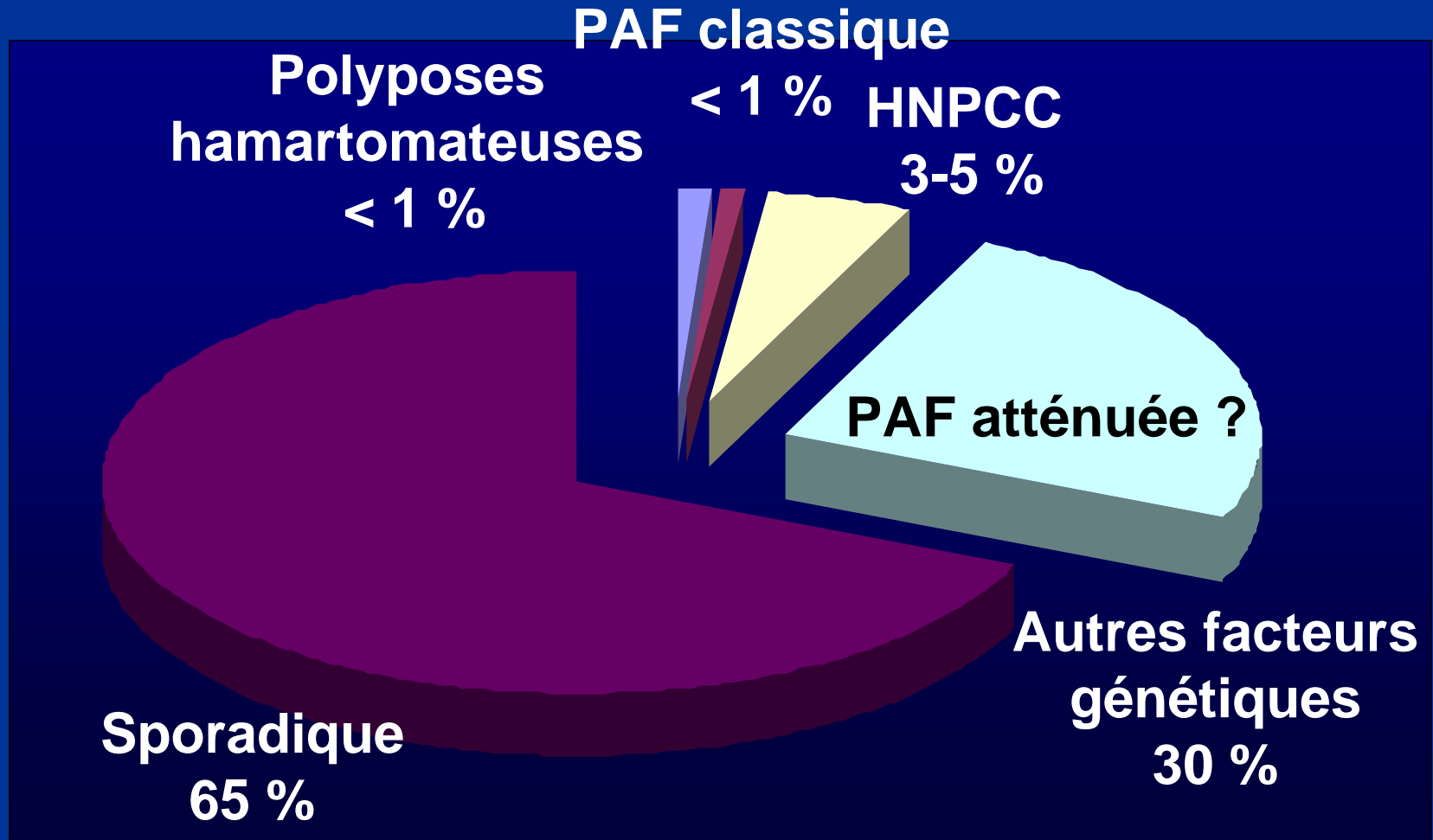


LES POLYPOSES COLIQUES : ROLES DE L'ENDOSCOPIE ET DE LA CHROMOENDOSCOPIE. POUR QUELS PATIENTS DEMANDER UN CONSEIL GENETIQUE ?

Docteur Thierry Lecomte, CHRU de Tours



Prédisposition génétique au cancer colorectal

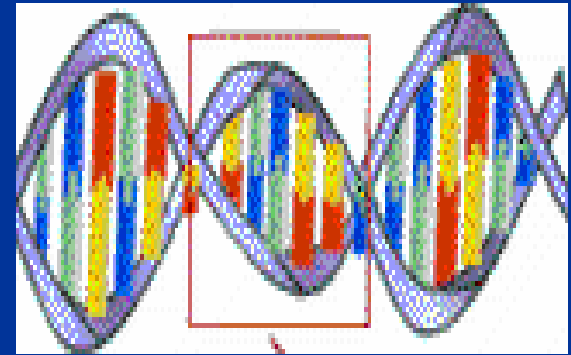
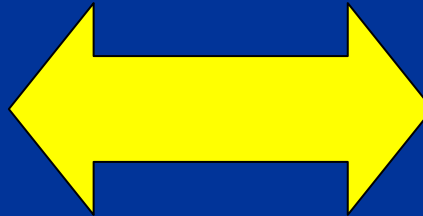
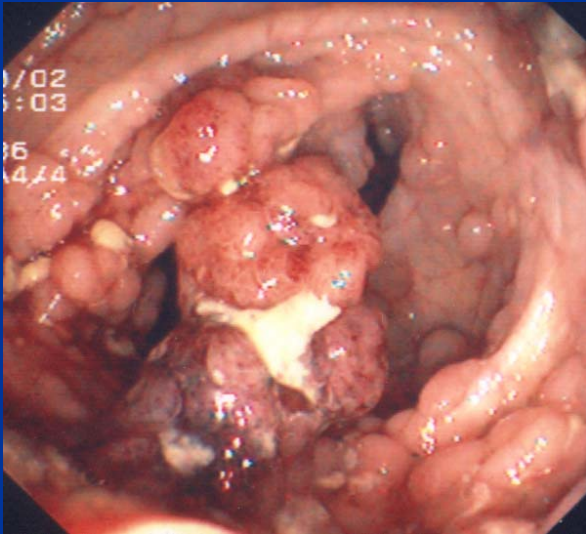


Les polyposes coliques = plusieurs entités phénotypiques et génotypiques

- **Polyposes adénomateuses familiales**
 - Classique (gène *APC*)
 - Atténuée (gènes *APC* et *MYH*)
- **Polyposes hamartomateuses**
 - Syndrome de Peutz-Jeghers (gène *STK11*)
 - Polypose juvénile (gènes *SMAD4* et *BMPR1A*)
 - Maladie de Cowden (gène *PTEN*)
 - Syndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley (gène *PTEN*)
 - Polypose mixte héréditaire
- **Polypose hyperplasique**



Les polyposes coliques : des liens étroits entre l'endoscopie et la génétique



L'endoscopie :

- Indispensable **au diagnostic** phénotypique de la pathologie chez le sujet « index » chez lequel sera cherchée la mutation familiale et chez les apparentés
- Indispensable **à la surveillance** des personnes asymptomatiques, mais porteuses de la mutation familiale

Malade, avec un diagnostic précis (endoscopie, anapath, ...)

Consultation de génétique clinique : recueil des données diagnostiques, arbre généalogique, explications, consentement, prélèvement sanguin

mutation non identifiée

Surveillance endoscopique de tous les sujets « à risque »

mutation identifiée

Consultation de génétique proposée aux sujets « à risque »
Décret 570-2000, 23 juin 2000
Recherche de la mutation familiale

+

Surveillance endoscopique (voire +)

-

Patient et descendants rassurés
Surv. endoscopique suspendue



Un diagnostic génétique est souvent possible chez le cas index

- PAF classique : **80 %** *APC* et **5 %** *MYH*
- PAF atténuée : **30 %** *MYH* et **10 %** *APC*
- Syndrome de Peutz-Jeghers : **60 %**
- Polypose juvénile : **40-60 %**

→ Possibilité d'un diagnostic prédictif chez les apparentés sains

→ Relations phénotype-génotype parfois utiles pour la prise en charge



Risque cumulé de cancer colorectal en cas de polypose

	Gène(s)	Risque cumulé de CCR
PAF classique	<i>APC</i>	100 %
PAF atténuée	<i>MYH, APC</i>	70-80 %
Synd. Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	40 %
Polypose juvénile	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	40 %
Polypose mixte héréditaire	chromo. 15q	30 %
Autres polyposes hamartomateuse	<i>PTEN...</i>	Faible



Stratégies de surveillance endoscopique au cours des polyposes coliques

- Risque très élevé de cancer colorectal
- Buts de la surveillance :
 - de permettre un diagnostic « phénotypique »
 - de dépister des cancers colorectaux à un stade précoce et d'améliorer l'espérance de vie
- Peu de données scientifiques prouvant l'efficacité de la surveillance endoscopique – cas de la PAF classique (données du registre danois)
- Le niveau de recommandations relève de l'avis d'expert



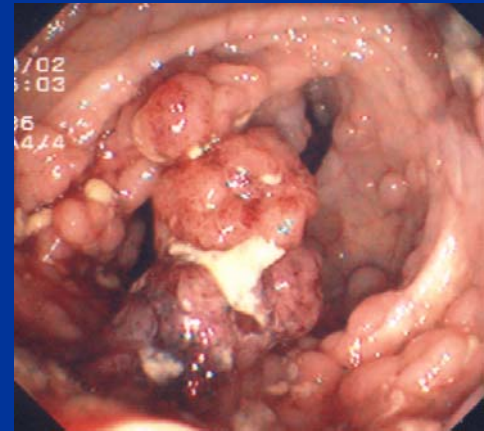
Polyposes adénomateuses coliques familiales

- PAF liée au gène *APC* ; autosomique dominante
 - Forme classique (> 100 adénomes)
 - Forme atténuée (10-100 adénomes)
 - Forme profuse
 - Autres variantes : syndrome Gardner, syndrome de Turcot
- Polypose adénomateuse liée au gène *MYH* (MAP) ; autosomique récessive



PAF classique liée à *APC*

- Plus de 800 mutations délétères du gène *APC* identifiées
(Beroud, Hum Mutat 2000)
- Prévalence : 1/10 000 ; < 1 % des CCRs
- Mise en évidence d'une mutation du gène *APC* : 80-90 %
(mutation *de novo* : 30 %)
- Phénotype colique :
 - Atteinte pancolique
 - Adénomes : 16 ans [7-36]
 - Cancer colorectal : 39 ans [34-43]
- Manifestations extra-coliques et extra-digestives
- Relation phénotype-génotype (polypose profuse : mutations entre les codons 1250 et 1464.....)



Prise en charge endoscopique de la PAF classique liée à APC

- PAF classique → diagnostic phénotypique :
rectosigmoïdoscopie à partir de l'âge de 10-12 ans
- Après chirurgie prophylactique :
 - AIR : risque de K du rectum : 30 % à 60 ans
(*Nugent, Br J Surg 1992 ; Bulow, Gastroentérology 2000*)
rectosigmoïdoscopie tous les ans
 - AIA : faible risque de cancer sur réservoir
surveillance endoscopique à 1 an,
puis tous les 2-3 ans



PAF atténuée liée à APC

- Prévalence ? Forme méconnue
- Mutations région proximale 5', exon 9 et partie distale 3' du gène *APC*
- Variabilité phénotypique inter- et intra-familiale
- Phénotype colique :
 - Nombre moyen d'adénome : 30
 - Adénome : 44 ans [12-79]
 - Cancer : 57 ans [29-76]
 - Atteinte du côlon proximal ++
 - Phénotypes « variants » : adénomes plans (*Lynch, Cancer 1995*); adénomes dentellés (*Matsumoto, Gut 2002*)
 - Diagnostic de cancer à un stade plus avancé que lors de la PAF classique (*van der Luijt, Hum Genet 1996*)
- Manifestations extra-coliques et extra-digestives



Prise en charge endoscopique de la PAF atténuée liée à APC

- PAF atténuée : coloscopie totale à partir de l'âge de 20 ans (ANAES 2004 : 30 ans) chez les sujets asymptomatiques sur un rythme annuel
 - diagnostic « phénotypique »
 - traitement endoscopique des lésions pré-néoplasiques (peu de données)
- Après colectomie totale : surveillance du rectum tous les ans

Place de la chromoendoscopie (+/- magnification)

au cours des PAFs liées à APC

- Diagnostic « phénotypique » plus précis : remise en cause des critères diagnostiques classiques ?

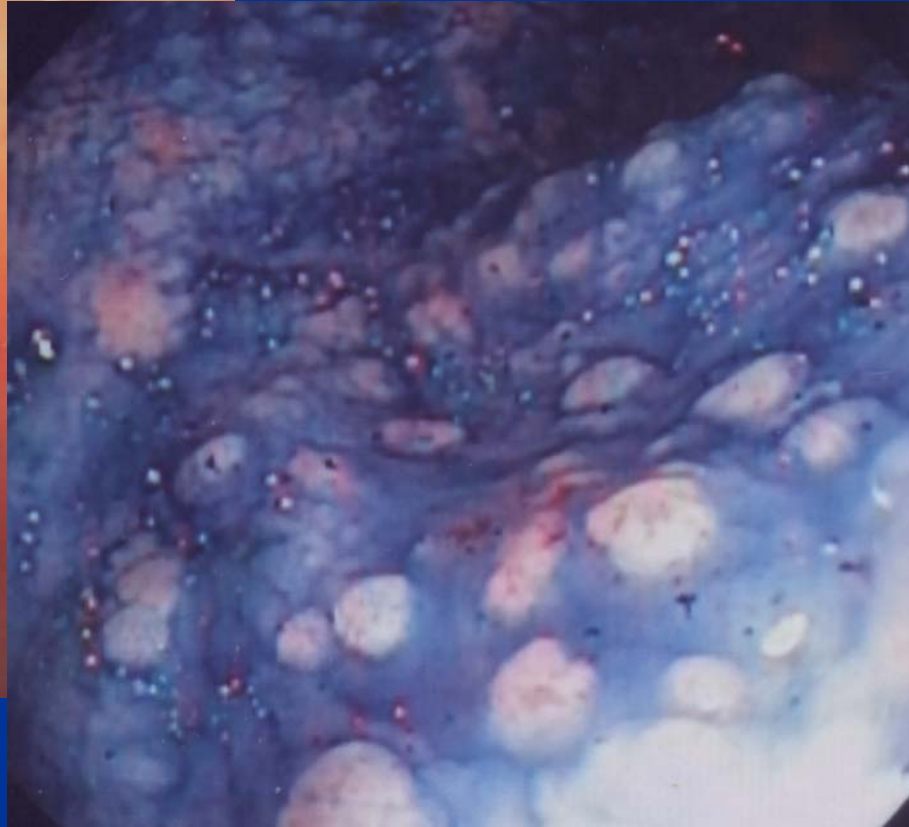
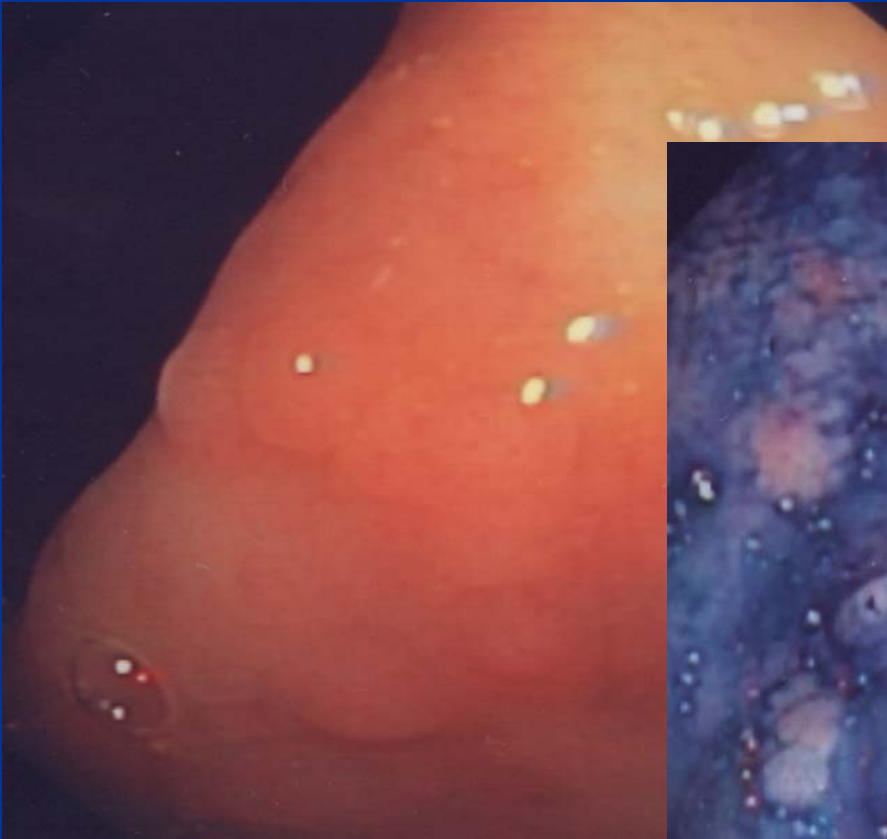
Colo. conventionnelle < 100 polypes + chromoendoscopie
> 100 polypes (Wallace, *Dis Colon Rectum* 1999)

- Bilan lésionnel rectal plus précis (aide à la décision du type de chirurgie prophylactique ?)
- Surveillance endoscopique au cours de la PAF atténuée (adénomes plans)
- Après colectomie avec anastomose iléo-rectale :
→ surveillance rectale
- Après anastomose iléo-anale, + magnification :
→ zone de muqueuse rectale résiduelle

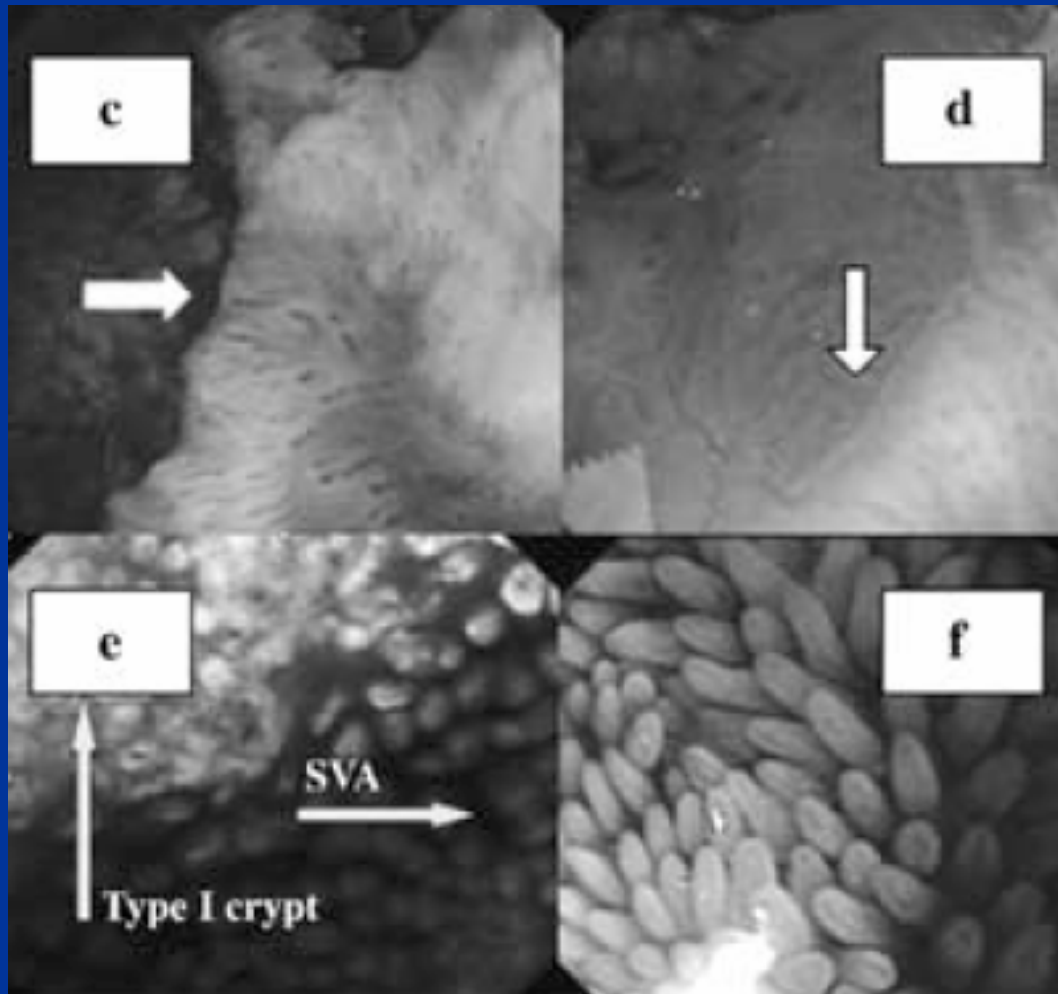
(Hurlstone, *Tech Coloproctol* 2004)



Anastomose iléorectale Chromoendoscopie



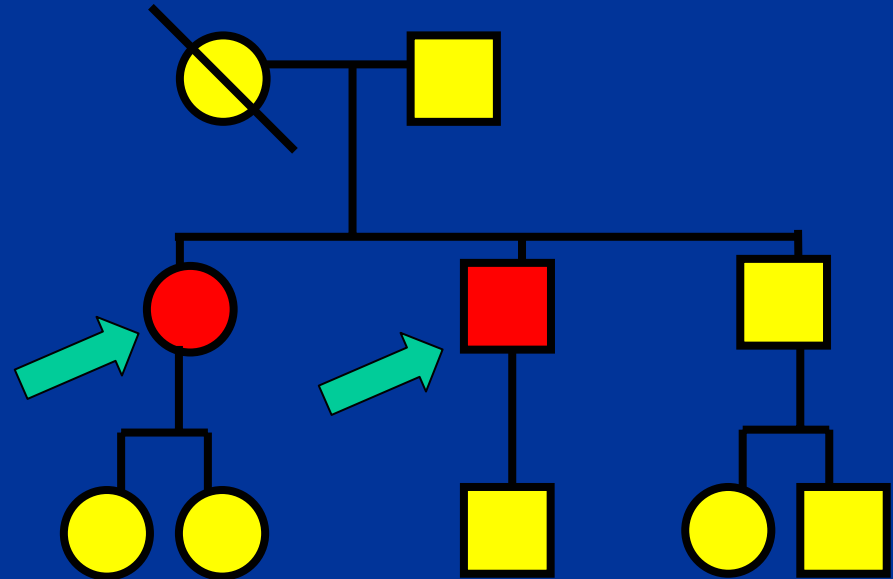
Anastomose iléo-anale et magnification



(Hurlstone, Tech Coloproctol 2004)

Polypose adénomateuse familiale sans mutation *APC*

- polypose atténuée (<100 polypes, > 40 ans)
- Pas antécédents génération précédente (évocateur transmission AR)



Chercher mutations
bi-alléliques de *MYH*

Pourront être recherchées chez les frères et sœurs,
risque très faible pour les enfants



Polypose adénomateuse liée au gène *MYH* (MAP)

- Mutations bilatérales du gène *MYH* (Y165C ou G382D);
< 1 % des cancers colorectaux (*Al-Tassan, Nature 2002*)
- Phénotype PAF atténuée mais aussi de PAF classique
- 10-30 % des PAF classique ou atténuée *APC* nég.
- Phénotype colique: (*Sieber, NEJM 2003 ; Sampson, Lancet 2003*)
 - Nombre d'adénomes : 20-100 [4 à > 400] de petite taille
 - Age polypose : 40 ans [13-72]
 - Age survenue d'un K colique : 50 ans [20-86]
 - Cancer colique gauche +++
- Risque de cancer du rectum ?
- Manifestations extra-coliques plus rares que pour *APC*



Prise en charge endoscopique de la polypose liée à *MYH*

- Peu de données
- En cas de mutations bilatérales de *MYH*, RR de CCR X 50
- Coloscopie totale avec chromoendoscopie à partir de l'âge de 20 ans sur un rythme annuel ou biennuel (ANAES 2004 : 30 ans)
- Traitement endoscopique « intensif » des lésions pré-néoplasiques OU chirurgie prophylactique ?
- Surveillance du rectum après colectomie subtotale ?
- Risque de cancer colorectal des sujets hétérozygotes pour un seul allèle délétère ? RR de CCR X 3

(Jenkins, *Cancer Epid Bio Prev* 2006)



Indications d'une consultation d'oncogénétique en cas de polypose adénomateuse

- PAF classique
- PAF atténuée :
 - Nb d'adénomes > 5 à un âge < 60 ans
 - Nb d'adénomes > 5 quelque soit l'âge + ATCD au 1^{er} degré de gros adénome ou de cancer colorectal

Rechercher des manifestations digestives hautes et extra-digestives

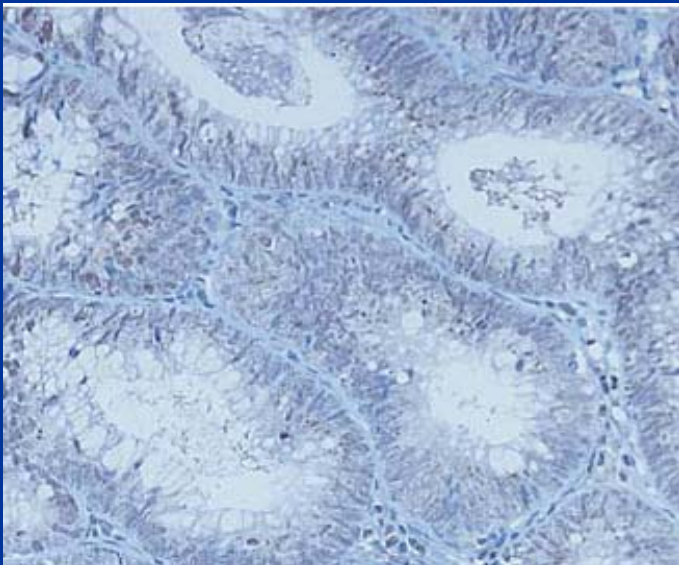
→ déterminent le choix des analyses constitutionnelles

Exclure un syndrome HNPCC : analyse tumorale de la fonction MMR sur gros adénome ou cancer



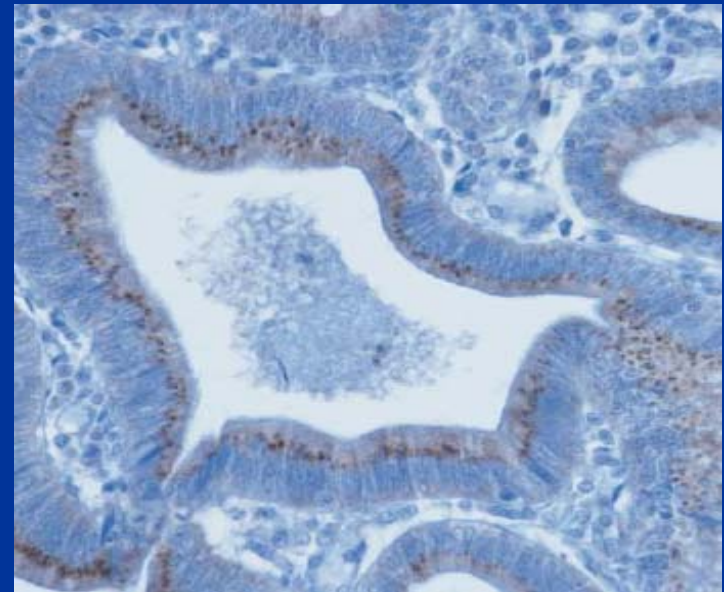
Polypose adénomateuse associée à *MYH* vs *APC* : analyse immunohistochimique de la protéine MYH ?

- Profil d'expression cellulaire de la protéine MYH en présence de mutations bi-alléliques de *MYH*



APC +

Adénomes



MYH +

Polypose juvénile

- Prévalence estimée 1/100 000 ; transmise sur mode AD
- Mutations des gènes *MADH4* (15 %) et *BMPR1A* (25 %); 25 % de cas sporadiques (mutations de *novo*)
- 3 critères diagnostiques (*Jass, Histopathology 1988*)
 - polypes hamartomateux colique (≥ 3)
 - histoire familiale
 - polypes hamartomateux extra-coliques
- Age moyen lors du diagnostic : 18 ans
- Transformation adénomateuse des polypes
- Risque cumulé de CCR : 9-68 % (*Jarvinen, Gut 1984; Howe, Ann Surg Oncol 1998; Agnifili, Dig Surg 1999; Scott-Conner, J Am Coll Surg 1995*);
- Age moyen du diagnostic de CCR : 34 ans [15–68]



Syndrome de Peutz-Jeghers

- Prévalence : 1 / 200 000 ; transmis sur un mode AD, pénétrance variable
- Mutations gène *STK11* (60 %) ; 25 % de cas sporadiques (mutations de *novo*)
- Critères diagnostiques (au moins 2 de ces critères) :
 - histoire familiale *(Giardiello, NEJM 1987)*
 - polypes intestin grêle
 - lentiginose
- Age médian des 1^{ères} manifestations digestives : 13 ans
- Risque cumulé de cancer colorectal : 30-40 % *(Giardello, Gastroenterology 2000; Lim Gastroentrology, 2004; Hearle, Clin K res 2006)*
- Age moyen du diagnostic de CCR : 45 ans [27-71]



Polypose mixte héréditaire

- Peu de données, gène localisé sur le chromo. 15q (*Jaeger, Am. J. Hum. Genet. 2003*)
- Phénotype : (*Withelaw, Gastroenterology 1997; Strate, Cancer Causes and Control 2005*)
 - polypes juvéniles atypiques, hyperplasiques, adénomes dentellés ; adénomes plans
 - atteinte uniquement colique
 - séquence polype hyperplasique- *serrated*- adénocarcinome
 - adénome : 20-40 ans; cancer colorectal : 30-50 ans



Surveillance endoscopique des polyposes hamartomateuses

- Peu de données
- ANAES 2004 :
 - Polypose juvénile : coloscopie totale dès l'âge de 10-15 ans, ou plus tôt en cas de symptômes, tous les 2-3 ans (grade C)
 - Peutz-Jeghers : coloscopie totale à partir de 18 ans puis tous les 2-3 ans (grade C)
 - Polypose mixte héréditaire: coloscopie totale à partir de 30 ans puis tous les 2 ans (?) (*Strate, K Causes Control 2005*)
- Traitement endoscopique des lésions détectées : fonction du nombre de lésions, du type de lésion et des possibilités d'exérèse



Polypose hyperplasique

- Définition (*Jass, 2000*) :
 - ≥ 5 PHs en situation proximale dont 2 de plus de 10 mm
 - OU plusieurs PHs de siège proximal chez un pt avec un ATCD au 1er degré de polypose hyperplasique
 - OU > 20 ou 30 PHs siégeant sur l'ensemble du côlon
- Peu de données :
 - Risque d'adénome $>$ pop. générale +++ (71 % des patients) (*Ferrandez A, Am J Gastro 2004*)
 - Risque de CCR : 40-50 % (?) (*Lage, Am J Gastro 2004, Hyman, Dis Colon Rectum 2004*); plus svt à droite ?
 - Age au diagnostic de cancer > 40 ans
- Surveillance endoscopique tous les 1-3 ans fonction du nombre, de la nature (adénome, adénome dentellée) et de la taille des lésions (*Ferrandez A, Am J Gastro 2004*)
- Nécessité d'un score pronostique +++



Conclusion (1)

- Les polyposes coliques :
 - plusieurs entités phénotypique et génotypiques
 - méconnaissance de certaines entités :
 - Polypose adénomateuse familiale atténuée
 - Polypose hyperplasique
 - risque très élevé de cancer colorectal
 - le reflet du caractère polygénique du cancer colorectal
- Nécessité d'une collaboration étroite entre le gastro-entérologue et le généticien



Conclusion (2)

- Importance du rôle de l'endoscopiste :
 - caractérisation phénotypique -> génotype
 - stratégie de surveillance et de prévention
 - mise à disposition des nouvelles techniques endoscopiques
- La reconnaissance de ces prédispositions héréditaires aux cancers colorectaux :
 - permet de progresser dans la connaissance de la biologie du cancer colorectal
 - a un impact positif sur la mortalité par cancer colorectal

