

Les formes familiales de cancers du côlon, PAF, HNPCC et les autres

MODULE 2

Pierre LAURENT-PUIG, Jérôme CARAYOL, Frank ZINZINDOUHOUE, Paul-Henri CUGNENC

(1) Laboratoire de Toxicologie Moléculaire, U490 45 rue de Saints Pères, 75006 Paris. ; (2) Unité de Recherche en Epidémiologie des Cancers, U535 CHU Bicêtre, 80, av. du G^{al} Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre. ; (3) Chirurgie Digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris.

TABLE DES MATIÈRES

FORMES FAMILIALES ET RISQUE DE CANCER COLORECTAL

FORMES HÉRÉDITAIRES ET RISQUE DE CANCER COLORECTAL

CORRÉLATION PHÉNOTYPE GÉNOTYPE

PRÉDISPOSITIONS MINEURES AUX CANCERS COLORECTAUX

CONTENTS

Familial aggregation of colorectal cancer

FAMILIAL AGGREGATION OF COLORECTAL CANCER

HEREDITARY PREDISPOSITION TO COLORECTAL CANCER

GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION

MINOR PREDISPOSITION TO COLORECTAL CANCER

Les antécédents familiaux de cancer du côlon sont un des principaux facteurs de risque de cancer colique actuellement identifiés. Ces formes familiales ne se résument pas aux syndromes HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ou à la polypose adénomateuse familiale (PAF) pour lesquels des gènes de susceptibilité ont été clairement identifiés et où un diagnostic génétique direct est possible. La part de ces formes héréditaires dans les formes familiales des cancers colorectaux est probablement responsable de moins d'un tiers de ces cas familiaux [1, 2]. L'agrégation familiale n'est pas synonyme d'une origine génétique. Elle peut simplement signifier le partage, au sein d'une même famille, des mêmes facteurs de risque environnementaux. La question importante est de connaître la part génétique de ces formes familiales de cancers colorectaux et d'essayer d'identifier les variations génétiques qui en sont responsables.

En dehors des formes héréditaires, la part respective génétique et environnementale dans la survenue des cancers colorectaux peut être approchée par l'étude de jumeaux [3]. Le principe de ce type d'étude est de comparer le nombre de paires concordantes entre les jumeaux monozygotes et dizygotes. Plus le nombre de paires de jumeaux monozygotes concordantes est élevé par rapport au nombre de paires de jumeaux dizygotes, plus la part de l'héritabilité de la maladie est élevée. Dans le cas du cancer colorectal, elle a été calculée à 0,35 IC 95 % (0,10-0,48) [3]. D'autres études se sont attachées à modéliser la transmission du cancer colorectal ou des adénomes par des études de ségrégation. Elles ont toutes conclu à l'existence d'un gène autosomique dominant à l'origine de la prédisposition familiale dans une proportion variable des familles [4, 5]. Ces études ne permettent pas de prendre en compte la complexité de la maladie cancéreuse colique et seuls des modèles simples peuvent être testés. La plupart des cancers du côlon naissent de

lésions pré-néoplasiques, les adénomes. Il est possible que des facteurs génétiques soient communs aux deux pathologies. L'étude de Cannon-Albright et al. [6] semble aller dans ce sens en montrant qu'un gène dont la prévalence dans la population est de 19 % pourrait expliquer à la fois la transmission des adénomes et des cancers.

Au cours de ce texte, nous essayerons de définir les formes familiales et de montrer comment la reconnaissance de ces formes familiales, à la fois sur le plan clinique et sur le plan génétique, pourrait permettre de mieux prendre en charge les malades et leurs familles.

Formes familiales et risque de cancer colorectal

Les études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins [7-12] ont toutes montré l'augmentation du risque de développer un cancer du côlon pour un sujet dont un parent au premier degré a été atteint par cette maladie. Ces constatations sont à la base des recommandations de dépistage de la conférence de consensus sur le cancer colorectal. Ainsi le risque est compris entre 2 et 3 pour un apparenté au 1^{er} degré d'un sujet atteint. Ce risque est inversement corrélé à l'âge de survenue du cancer chez le proposant [10, 12] et il est corrélé au nombre de malades atteints dans la famille [12] (tableau I).

Formes héréditaires et risque de cancer colorectal

Ce risque est infiniment plus faible que celui que l'on peut mettre en évidence dans les formes héréditaires de cancers colorectaux comme la PAF ou le syndrome HNPCC. La PAF est une maladie autosomique dominante à forte pénétrance, liée à une mutation délétère du gène APC. Cette maladie se traduit par

ABRÉVIATIONS

RT	: radiothérapie
CT	: chimiothérapie
TME	: résection totale du mésorectum
RCR	: récidives locorégionales

Tableau I. – Risque de survenue d'un cancer du côlon et du rectum en fonction des antécédents familiaux.*Risk of colo-rectal cancer according to familial history.*

Auteurs [réf.]	Pays	Type d'étude	Stratification	Risque relatif [IC 95 %]
St John et al. [12]	Australie	Cas-témoins	<i>Nombre de sujets parents au premier degré atteints dans la famille :</i>	
			1 ou plus	OR = 2,1 [1,4-3,0]
			1	OR = 1,8 [1,2-2,7]
			2 ou plus	OR = 5,7 [1,7-19,3]
			<i>Age de survenue du cas :</i>	
			< 45 ans	OR = 3,7 [1,5-9,1]
			45-54 ans	OR = 1,8 [0,9-3,8]
			≥ 55 ans	OR = 1,8 [1,0-3,1]
			<i>Incidence cumulée en fonction de l'âge du cas :</i>	
			< 45 ans	11,1 % ± 1,3 %
45-54 ans	7,3 % ± 0,8 %			
≥ 55 ans	4,4 % ± 1,0 %			
Témoins	2,4 % ± 0,6 %			
Centonze et al. [8]	Italie	Cas-témoins	<i>Nombre de sujets parents au premier degré atteints dans la famille :</i>	
			1	OR = 1,8 [1,0-3,4]
			2 ou plus	OR = 1,9 [0,7-5,1]
Hall et al. [10]	Royaume Uni	Cohorte	<i>Age de survenue du cas :</i>	
			Groupe A (≤ 45 ans)	RR = 5,2 (P < 0,0001)
			Groupe B (pas de sélection)	RR = 2,2 (P < 0,0001)
			<i>Incidence cumulée à 80 ans en fonction du cas :</i>	
			Groupe A (≤ 45 ans)	22 %
			Groupe B (pas de sélection)	12,5 %
Témoins	5 %			

l'apparition de nombreux adénomes dans le côlon au moment de la puberté et par d'autres manifestations digestives et extra-digestives dont certaines peuvent avoir un potentiel malin non négligeable. Ce gène code pour une protéine de 2 843 acides aminés dans sa forme principale. La fonction de ce gène est de mieux en mieux connue au travers de l'interaction de cette protéine cytoplasmique avec ces partenaires. En particulier, la protéine APC joue un rôle central dans la voie de signalisation Wnt et participe au maintien du pool intracellulaire de la protéine β-caténine. Par ailleurs, grâce à son interaction avec l'extrémité positive des microtubules et avec le kinétochore des chromosomes, elle participe au bon déroulement de la mitose. Son altération entraîne une anomalie dans le nombre des chromosomes. L'altération de cette fonction induite par la survenue d'une mutation tronquante pourrait expliquer la survenue fréquente de l'instabilité chromosomique observée dans les cancers colorectaux [13, 14].

Dans le cadre de la PAF, le risque de cancer colique est voisin de 100 % pour les sujets non dépistés à l'âge de 50 ans. Un diagnostic génétique direct de la maladie est possible, et le dépistage adapté par des coloscopies chez les malades porteurs de la mutation délétère identifiés dans leur famille indique le moment de la colectomie préventive.

Pour les sujets atteints d'un syndrome HNPCC, c'est-à-dire porteur d'une mutation délétère des gènes codant pour des protéines de la réparation des mésappariements des bases de l'ADN *hMSH2* ou *hMLH1*, ce risque est de 80 % à 80 ans [15, 16]. Il s'agit d'un risque cumulé au cours de l'existence. Le risque est constant au cours de la vie et est proche de 1 % par an. Il pourrait exister un risque plus élevé chez les hommes que chez les femmes et ceci de manière significative [16]. D'autres gènes porteurs de mutations délétères ont été identifiés dans des familles répondant aux critères d'Amsterdam complets ou incomplets, notamment sur les gènes *hMSH6*, *PMS1* et *PMS2* qui codent

eux aussi pour des protéines participant à la réparation des mésappariements, ou sur le gène *EXO1* récemment impliqué dans des formes familiales de cancer du côlon de type HNPCC. Il code pour un partenaire de la protéine hMSH2 [17]. Un autre gène a été identifié comme pouvant, lorsqu'il est altéré, être responsable de la prédisposition de type HNPCC, bien que ne participant pas au système de réparation des mésappariements de l'ADN : il s'agit du récepteur de type II du TGF β *TGF β RII*. Le faible nombre de familles identifiées porteuses de ces différentes altérations ne permet pas de calculer un risque cumulé de cancer du côlon au cours de l'existence dans ces formes particulières du syndrome HNPCC. Il pourrait être cependant proche de celui observé pour des mutations délétères des gènes *hMSH2* ou *hMLH1*.

Corrélation phénotype génotype

Dans le cadre de la PAF, le phénotype de la maladie est corrélé à la position de la mutation sur le gène. C'est ainsi que le nombre d'adénomes coliques d'un sujet porteur d'une mutation délétère du gène APC peut varier de 0 à plus de 1 000. La présence d'un phénotype atténué, c'est-à-dire de moins de cent adénomes dans le côlon, est liée à l'existence d'une mutation dans les 4 premiers exons entre les codons 1 à 163, dans la partie de l'exon 9 épissée de manière alternative et dans la partie distale de l'exon 15 entre les codons 1860 et 1987. Les formes adénomateuses profuses, en tapis de haute laine, sont présentes lorsque la mutation siège entre les codons 1249-1330. Les tumeurs desmoïdes ne sont principalement présentes que lorsque les mutations délétères du gène APC siègent entre les codons 1445-1578. L'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine n'est observée que lorsque les mutations siègent entre les codons 463-1387 [14].

Concernant le syndrome HNPCC, il n'y a pas de corrélation entre les différentes mutations et les atteintes colorectales de la maladie.

La frontière entre les formes héréditaires et les formes familiales n'est pas aussi simple que cette description schématique qui précède. Des formes mineures de prédisposition pourraient être induites par des variations de la séquence codante du gène APC conduisant à la substitution d'un acide aminé par un autre acide aminé. Ces variations sont de nature différente de celles observées dans la PAF car, dans ce cas, les mutations conduisent à la synthèse d'une protéine tronquée. La variation la plus étudiée est celle conduisant à la substitution d'une isoleucine en lysine en position 1307, I1307K. Cette variation nucléotidique est restreinte aux populations juives ashkénases. Toutes les études semblent montrer une augmentation du risque de développer un cancer colorectal ou un adénome chez les porteurs de l'allèle variant. Ce risque est compris selon les études entre 1,5 et 1,9 [18-22]. Cette variation nucléotidique pourrait être à l'origine de 3 à 4 % des cancers se développant dans les populations juives ashkénases [21] ; ce changement de paire de base au niveau de l'ADN pourrait se traduire fonctionnellement par deux phénomènes biologiques. Dans une première hypothèse, le changement de paire de base T→A modifie la séquence AAATAAAA en AAAAAAAAA. Cette séquence répétée constitue un terrain favorable à l'acquisition d'une mutation dans cette région précise du gène. Elle survient dans une région de 29 paires de bases autour de la variation nucléotidique [22]. L'autre hypothèse non exclusive de la première est que le changement d'une isoleucine en lysine au niveau du codon 1307 entraîne l'acquisition par la protéine APC d'une fonction dominante négative permettant à la cellule épithéliale colique de se transformer plus facilement. Une autre variation nucléotidique a été décrite sur le gène APC ; elle entraîne la substitution d'un acide aminé glutamine par un acide

glutamique en position 1317. Elle semble favoriser la survenue des adénomes à travers un effet dominant négatif [19].

Prédispositions mineures aux cancers colorectaux

L'existence d'autres variants sur les gènes de prédisposition aux syndromes HNPCC a été identifiée ; leur vraie signification reste à reconnaître. L'exemple de ces variations nucléotidiques du gène APC qui prédispose très modérément au cancer du côlon constitue le paradigme des progrès qui restent à faire dans l'identification des prédispositions mineures aux cancers du côlon.

Les futurs progrès dans l'identification des prédispositions mineures aux cancers colorectaux proviendront de l'étude des interactions entre les gènes et l'environnement. Le côlon est soumis à de multiples carcinogènes et de nombreuses études épidémiologiques, en particulier celles prenant en compte les populations migrantes, ont montré que les facteurs environnementaux jouaient un rôle important dans la survenue des cancers colorectaux. Par exemple, la prévalence des cancers du côlon dans la population japonaise est faible, mais elle rejoint celle des Etats-Unis pour les populations immigrantes. Si la part de l'environnement est importante, cela ne peut expliquer les agrégations familiales de cancers uniquement par une exposition commune à des facteurs de risque [23]. Parmi les gènes qui sont potentiellement impliqués, les gènes qui codent pour les enzymes du polymorphisme des enzymes du métabolisme des xénobiotiques apparaissent comme de bons candidats. Il existe une variabilité importante de la fonctionnalité de ces enzymes. Cette variabilité est en partie expliquée par des polymorphismes génétiques. Ainsi, il est possible que certains polymorphismes modifient les relations entre les facteurs environnementaux ou de mode de vie, en particulier alimentaire, et la survenue d'un cancer colorectal. La méthodologie utilisée pour montrer l'implication de ces gènes dans la survenue des cancers colorectaux repose jusqu'à maintenant sur des études d'associations qui ne sont pas exemptes de biais potentiels. Parmi ces enzymes, les enzymes de phase I et de phase II semblent importantes. Un des meilleurs exemples d'interaction entre les gènes et l'environnement, dans le cas du cancer du côlon, provient de ce qui a été observé entre le phénotype acétyleur rapide et la consommation de viande rouge cuite à haute température. En effet, la cuisson des viandes rouges produit des amines hétérocycliques [24]. Les réactions d'acétylation sont impliquées dans l'activation métabolique et la détoxification de ces composés. Les populations peuvent être divisées en deux groupes en fonction d'un statut acétyleur rapide ou lent, soit sur des bases phénotypiques ou génotypiques. Les deux enzymes potentiellement responsables sont la N-acétyl-transférase 1 et 2. Plus de 15 études ont été publiées à ce jour (pour revue) [25]. Si l'on ne considère que les études génotypiques, le sur-risque de cancer colorectal induit par le statut acétyleur rapide de NAT2 ne se voit que pour les malades consommant de la viande cuite à haute température avec un odds-ratio de 6,0 (IC 95 % : 1,34-55) [26, 27]. Bien que les corrélations entre le génotype et l'expression phénotypique de l'enzyme NAT1 dans le côlon soient clairement établies, aucune corrélation entre le génotype de l'enzyme NAT1 et la survenue de cancer colique n'a pu être établie dans 2 des 3 études publiées [27-29]. Parmi les enzymes qui participent à la détoxification des hydrocarbures polycycliques aromatiques, les glutathion-S-transférases (*GSTM1*, *GSTT1*) jouent un rôle central. Le polymorphisme génétique de ces enzymes se traduit par la présence ou l'absence du gène. Il a été analysé dans plusieurs études [30, 31]. Les résultats discordants observés étaient probablement liés à des populations témoins mal définies.

L'identification des gènes mineurs de prédisposition aux cancers colorectaux représente un enjeu majeur pour la prévention des cancers colorectaux dans la prochaine décennie. S'il est en effet difficile de modifier les conditions et les habitudes alimentaires au niveau d'une population, il est plus simple de mettre en place la prévention secondaire sur une population ciblée à risque élevé de cancers colorectaux. Parmi les méthodes, dont la connaissance quasi complète du génome rend possible la mise en œuvre, utilisables pour identifier les gènes responsables de formes mineures de prédisposition, il faut citer les études d'associations intra-familiales qui apparaissent plus performantes que les études d'associations de type cas-témoins toujours difficiles à contrôler pour éviter les différents biais. C'est grâce à ce type d'études que l'identification de ces gènes de prédisposition pourra être faite et que les bases d'un dépistage ciblé du cancer colorectal pourront être mises en place.

RÉFÉRENCES

- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-7.
- Evans DG, Walsh S, Jeacock J, Robinson C, Hadfield L, Davies DR et al. Incidence of hereditary non-polyposis colorectal cancer in a population-based study of 1137 consecutive cases of colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1281-5.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer- analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
- Houlston RS, Collins A, Slack J, Morton NE. Dominant genes for colorectal cancer are not rare. *Ann Hum Genet* 1992;56:99-103.
- Ponz de Leon M, Scapoli C, Zanghieri G, Sassatelli R, Sacchetti C, Barrai I. Genetic transmission of colorectal cancer : exploratory data analysis from a population based registry. *J Med Genet* 1992;29:531-8.
- Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop DT, Lee RG, Burt RW. Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. *N Engl J Med* 1988;319:533-7.
- Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence : a case control study. *Gut* 1995;37:830-4.
- Centonze S, Boeing H, Leoci C, Bonfiglio C, Guerra V, Misciagna G. Familial risk of colo-rectal cancer in a low incidence area in southern Italy. *Eur J Epidemiol* 1993;9:26-32.
- Kotake K, Koyama Y, Nasu J, Fukutomi T, Yamaguchi N. Relation of family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer : a case-control study. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:195-202.
- Hall NR, Bishop DT, Stephenson BM, Finan PJ. Hereditary susceptibility to colorectal cancer. Relatives of early onset cases are particularly at risk. *Dis Colon Rectum* 1996;39:739-43.
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669-74.
- St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:785-90.
- Laurent-Puig P, Blons H, Cugnenc PH. Sequence of molecular genetic events in colorectal tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev* 1999;8 : S39-47.
- Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001;10:721-33.
- Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1995;64:430-3.
- Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105-10.
- Wu Y, Berends MJ, Post JG, Mensink RG, Verlind E, Van Der Sluis T et al. Germline mutations of exo1 gene in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer and atypical hnpcc forms. *Gastroenterology* 2001;120:1580-7.
- Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997;17:79-83.
- Frayling IM, Beck NE, Ilyas M, Dove-Edwin I, Goodman P, Pack K et al. The APC variants I1307K and E1317Q are associated with colorectal tumors, but not always with a family history. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10722-7.
- Woodage T, King SM, Wacholder S, Hartge P, Struwing JP, McAdams M et al. The APC11307K allele and cancer risk in a community-based study of Ashkenazi Jews. *Nat Genet* 1998;20:62-5.
- Gryfe R, Di Nicola N, Lal G, Gallinger S, Redston M. Inherited colorectal polyposis and cancer risk of the APC I1307K polymorphism. *Am J Hum Genet* 1999;64:378-84.
- Prior TW, Chadwick RB, Papp AC, Arcot AN, Isa AM, Pearl DK et al. The I1307K polymorphism of the APC gene in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1999;116:58-63.
- Khoury MJ, Stewart W, Beaty TH. The effect of genetic susceptibility on causal inference in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1987;126:561-7.
- Vineis P, McMichael A. Interplay between heterocyclic amines in cooked meat and metabolic phenotype in the etiology of colon cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:479-86.
- Little J, Faivre J. Family history, metabolic gene polymorphism, diet and risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999;8 : S61-72.
- Welfare MR, Cooper J, Bassendine MF, Daly AK. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England. *Carcinogenesis* 1997;18:1351-4.
- Chen J, Stampfer MJ, Hough HL, Garcia-Closas M, Willett WC, Hennekens CH et al. A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:3307-11.
- Bell DA, Badawi AF, Lang NP, Ilett KF, Kadlubar FF, Hirvonen A. Polymorphism in the N-acetyltransferase 1 polyadenylation signal : association of NAT1*10 allele with higher N-acetylation activity in bladder and colon tissue. *Cancer Res* 1995;55:5226-9.
- Probst-Hensch NM, Haile RW, Li DS, Sakamoto GT, Louie AD, Lin BK et al. Lack of association between the polyadenylation polymorphism in the N-acetyltransferase 1 gene and colorectal adenomas. *Carcinogenesis* 1996;17:2125-9.
- Chenevix-Trench G, Young J, Coggan M, Board P. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms : susceptibility to colon cancer and age of onset. *Carcinogenesis* 1995;16:1655-7.
- Katoh T, Nagata N, Kuroda Y, Itoh H, Kawahara A, Kuroki N et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 1996;17:1855-9.