ONCOGENETIQUE

- Progrès de la génétique et connaissances acquises au cours des 2 dernières décennies:
- nouvelle pratique médicale

ONCOGENETIQUE

- permet de mieux comprendre les cancers
- expliquer certaines formes de cancers familiaux
- dépister les sujets à risque réel
- meilleure prévention si l ’origine génétique est démontrée avec certitude

CANCER

- Le cancer résulte d'une **altération génétique**
- Les altérations sont le plus souvent **restreintes aux cellules tumorales**
- Le cancer est donc une **maladie génétique somatique**

CANCER

maladie de l'ADN résultant de l'accumulation d'évènements mutationnels successifs : **des mutations germinales ou acquises** altèrent le fonctionnement normal de certains gènes

- Le cancer est la pathologie génétique la plus fréquente
- Dans les pays industrialisés un individu sur 3 développe un cancer et un sur 5 en meurt

- Quelque soit le tissu intéressé le processus cancereux se caractérise par une prolifération de cellules appartenant toutes à un même clone cellulaire
- **Origine MONOCLONALE** vérifiée à l'aide de marqueurs génétiques phénotypiques et génotypiques

Certains cancers de sujets jeunes sont héritables comme des caractères mendéliens dominants ou récessifs laissant supposer une étiologie génétique monogénique

L'existence **d'étapes communes** au développement des tumeurs héréditaires et sporadiques a fait naître un immense espoir pour la compréhension des mécanismes de la cancérogénèse et a ouvert de

nouvelles perspectives sur le dépistage et traitement du cancer

Selon les cancers :

composante génétique +/- importante

Mécanismes génétiques intervenant au niveau des cellules somatiques

- activation d'oncogènes
- inactivation anti-oncogènes

Interaction entre les facteurs génétiques transmissibles et les mécanismes somatiques pouvant aboutir à un cancer

Objectifs de la consultation d'oncogénétique

- **Évaluer un risque héréditaire** de cancer pour le retenir ou l'infirmer
- Proposer une **attitude de surveillance**
- Proposer des **recherches moléculaires sur les gènes de prédisposition** au cancer
- Assurer une **prise en charge psychologique**
- Assurer un **suivi à long terme des individus et des familles**

- Établir des relations entre mutations et phénotype
- Comprendre pourquoi une mutation va être responsable de l'apparition d'un cancer aux dépens d'un tissu
- Pourquoi une mutation délétère ne s'exprime pas obligatoirement c°un individu porteur

Description des phénomènes observés

→ Compréhension

Simple prédiction/présomption du risque familial puis individuel à l'intervention sur ce risque

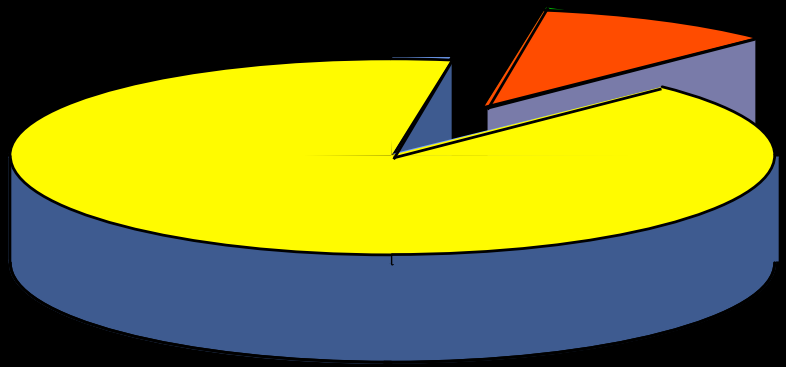
par un diagnostic précoce

par une prévention évaluée et adaptée

Predisposition Génétique au cancer

Cas héréditaires (Familles)

10%



Cas sporadiques

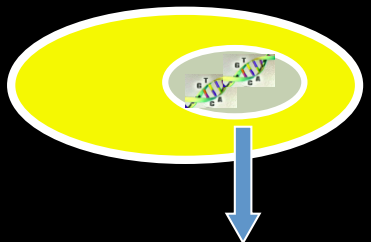
ou

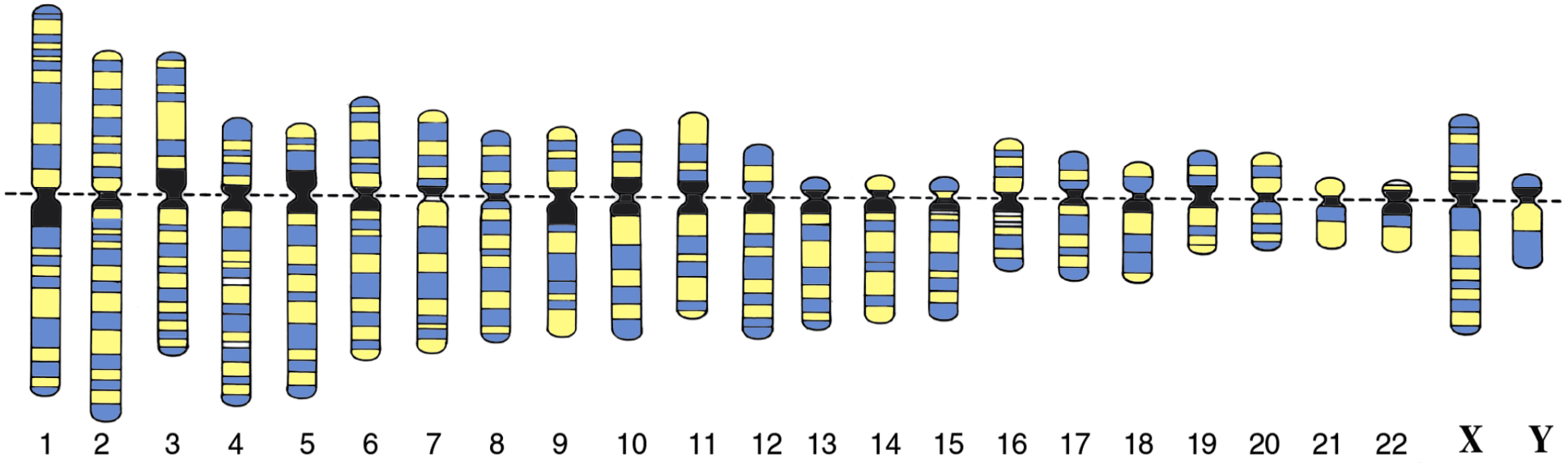
Multifactoriels ?
Héréditaires cachés ?
90%

Buts :

- Model pour comprendre
- Mécanismes (gènes)
- Dépistage, prévention
- Traitements

Notre patrimoine génétique





… sous forme de paquets appelés chromosomes soit 23 paires pour l'être humain (1 apportée par le père, l'autre par la mère)

L'ADN EST LE SUPPORT DE L'INFORMATION GENETIQUE

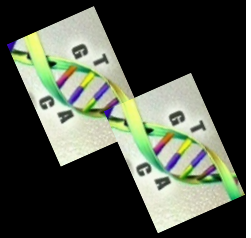
si l'on déroule les paquets ou chromosomes cela donne 2 bandelettes d'ADN de plus 1 m chacune dans le noyau cellulaire

23 paires de chromosomes



Père

ADN

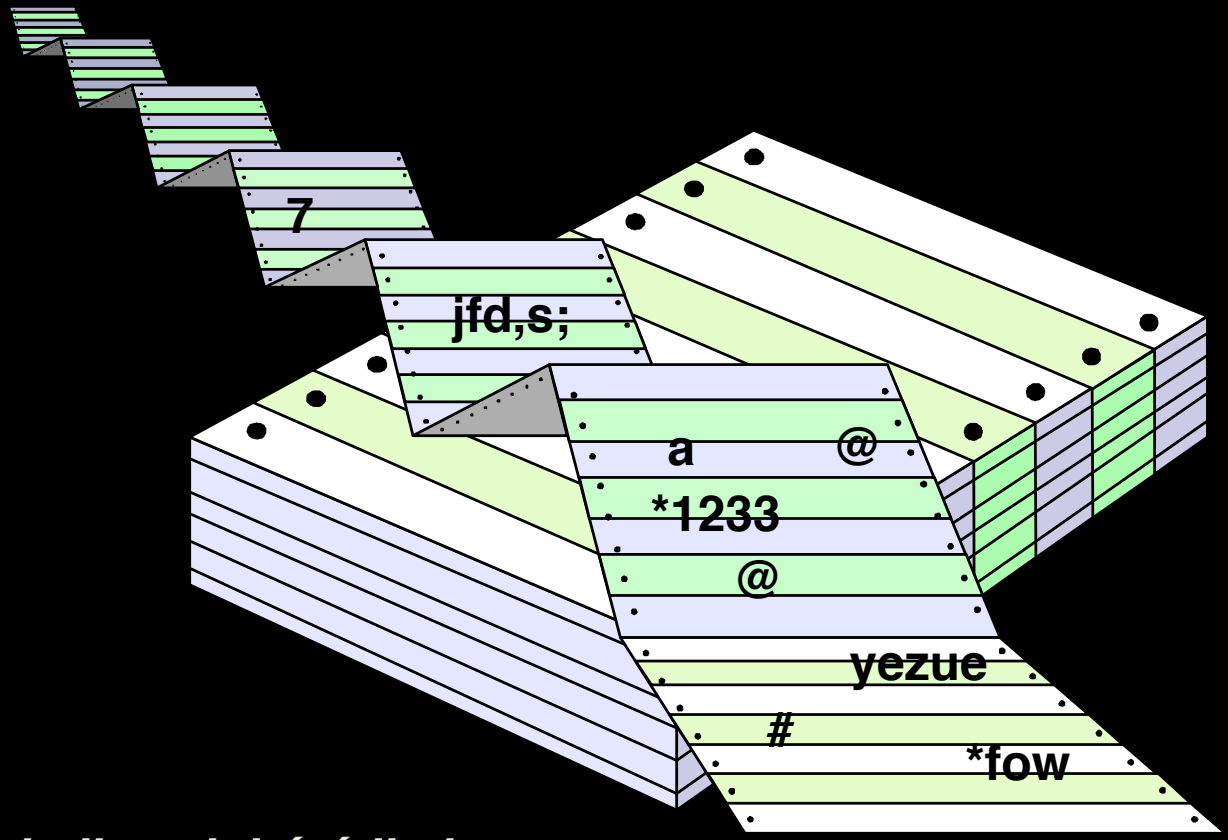


Les gènes sont comme les mots d'un texte …
… ou comme les perles

Mère

LES MUTATIONS

sont des anomalies touchant les gènes, elles modifient le sens du texte



Pour qu'une maladie soit héréditaire
une mutation doit être présente dès la conception
C'est à dire présente au niveau d'un ovule ou d'un spermatozoïde

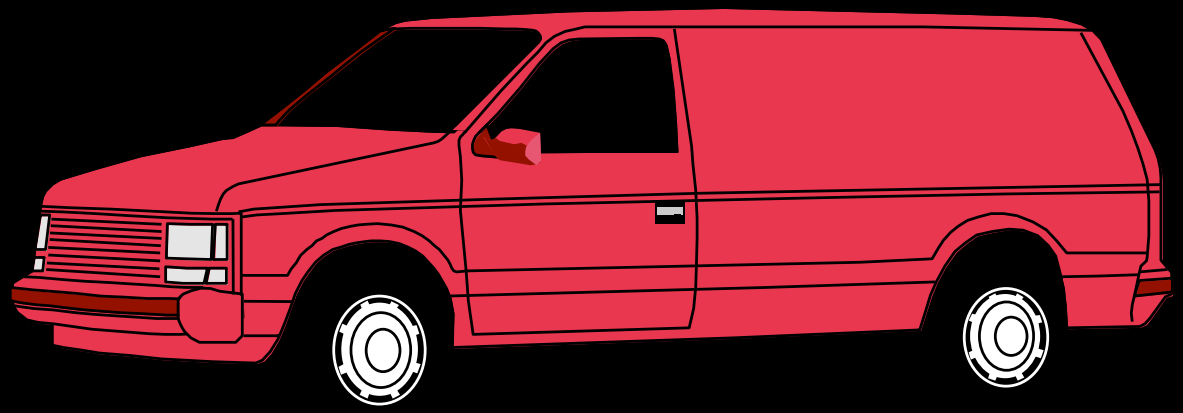
Une cellule c’est comme un voiture

VOITURE

- Volant
- Accélérateur
- Frein à main

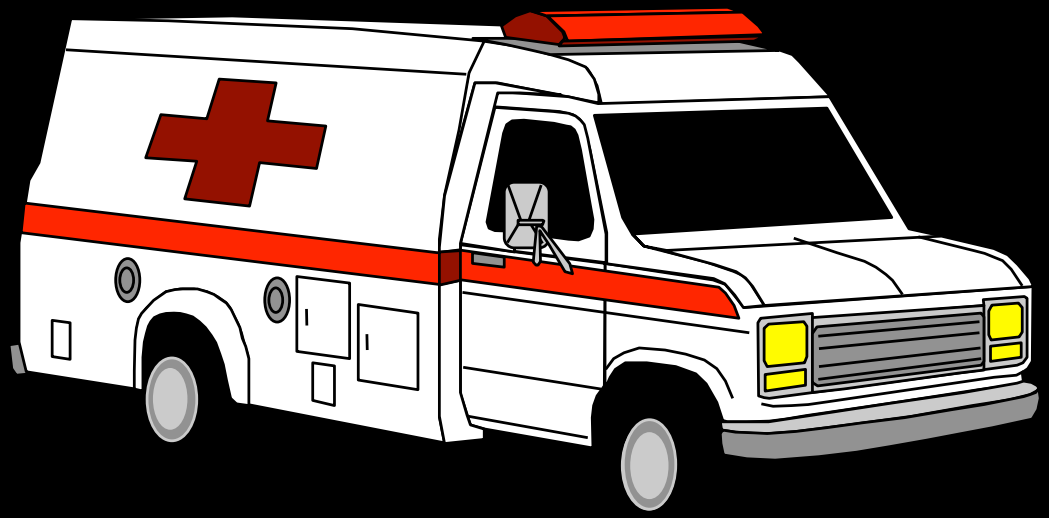
CELLULE: 2 roles être une cellule et proliférer sous contrôle de gènes particuliers

- Différenciation (sein, intestin, foie, cerveau…)
- Proto-oncogénes: stimulent la proliferation cellulaire
- Gènes suppresseurs : frein à la prolifération cellulaire



Si mutations….

- Voiture
  - Plus de direction
  - Vitesse excessive
  - Plus de frein
- Cellule :
  - Dédifférenciation
  - Prolifération anarchique
  - Immortalisation

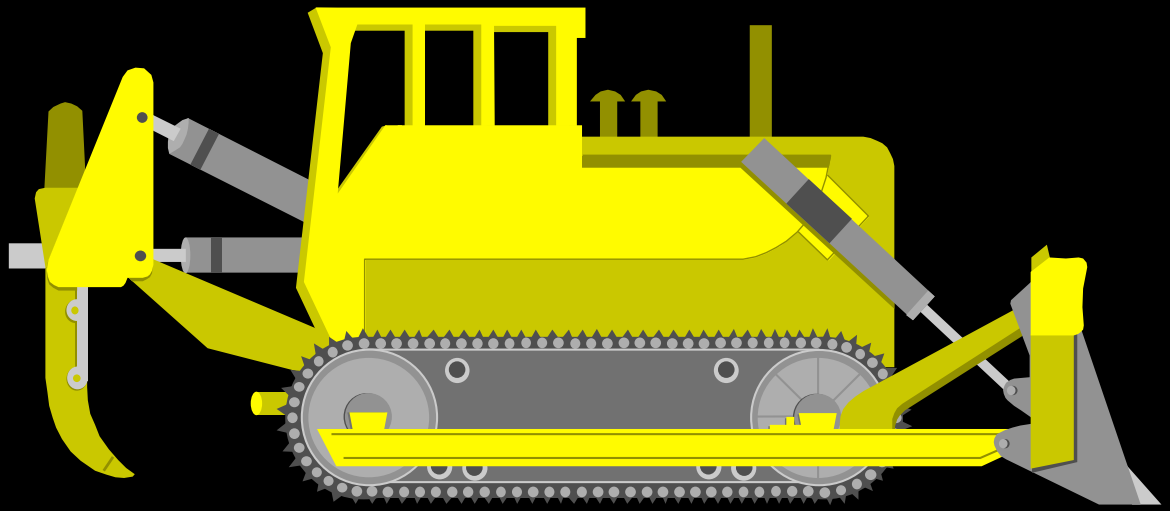


Heureusement il y des systèmes de réparation,
des gardiens du génomes ...

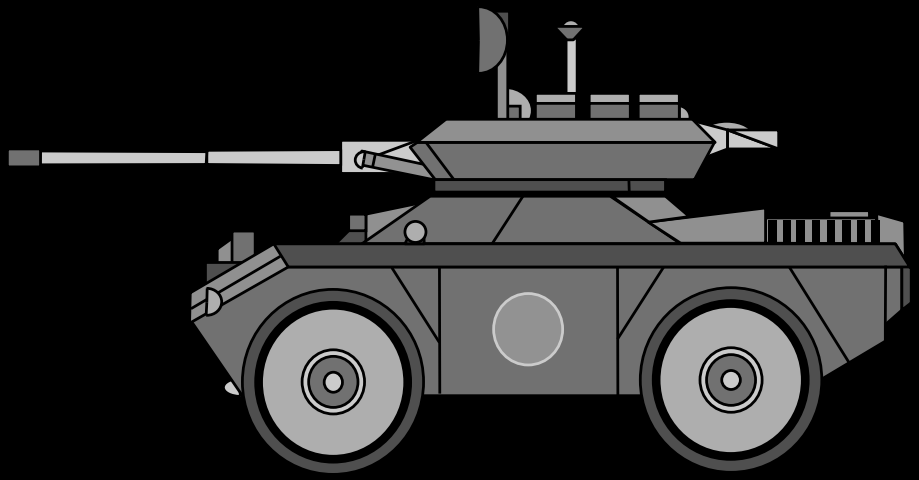
Gènes de la réparation



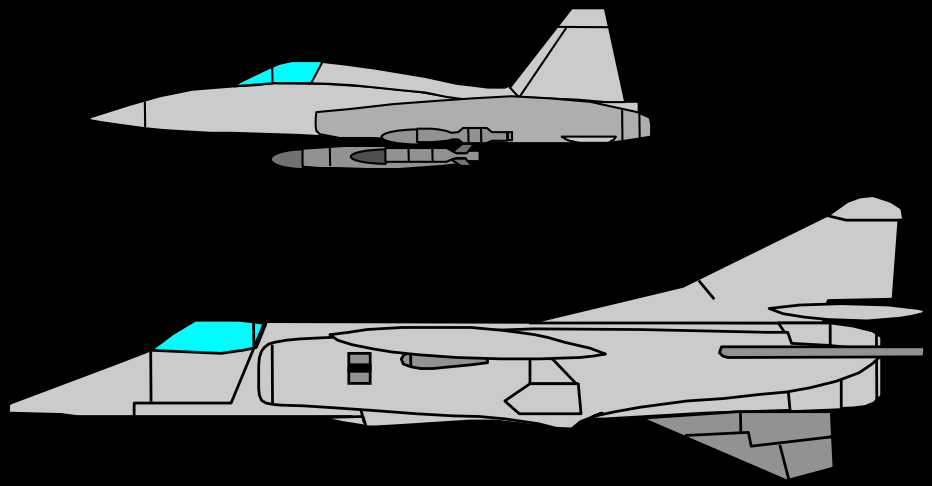
Sinon c’est le stade précancéreux….
Avec modification de l’architecture locale (ex: polype)



Sinon c’est le cancer…
avec envahissement locorégional



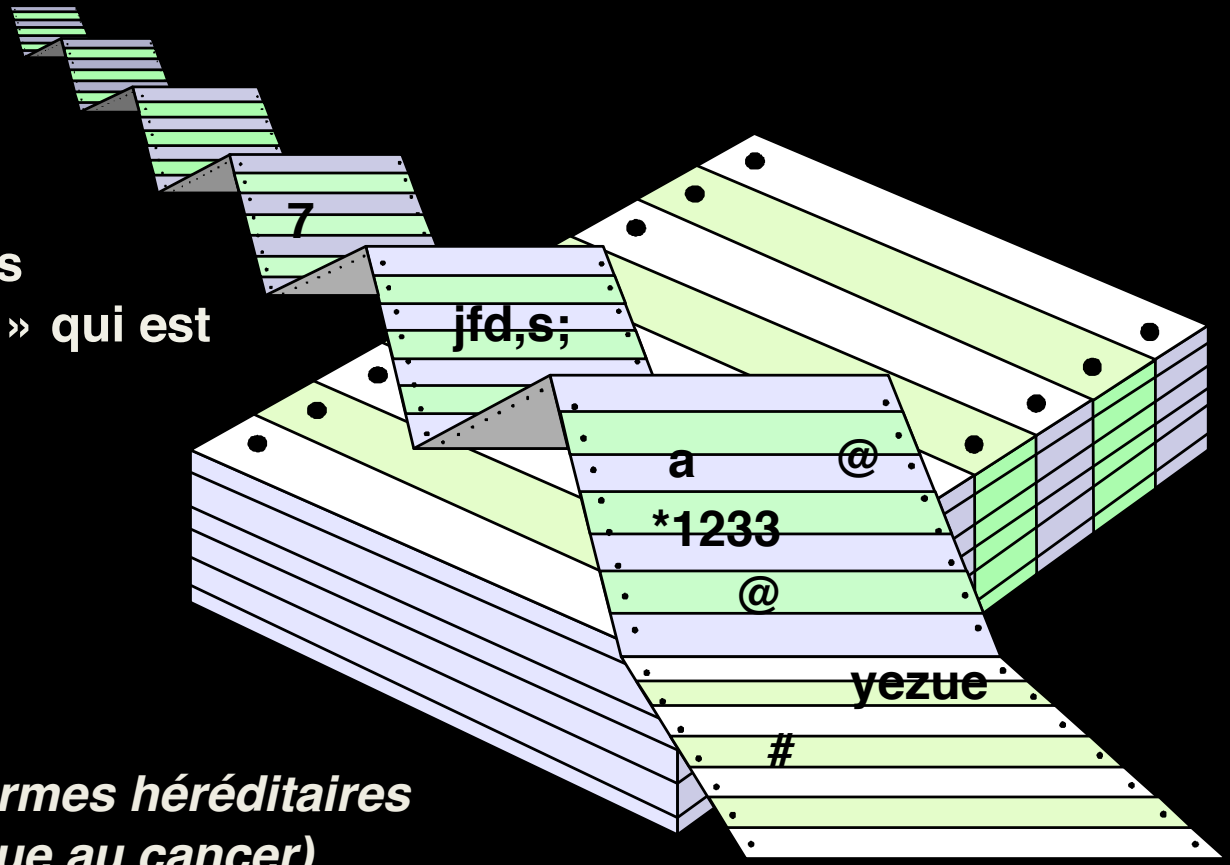
Puis…
Dissémination métastatique



Le cancer est une maladie toujours génétique mais rarement héréditaire (10% de tous les cancers)

Car il résulte de l'accumulation dans une cellule de mutations qui touchent des gènes contrôlant la prolifération cellulaire

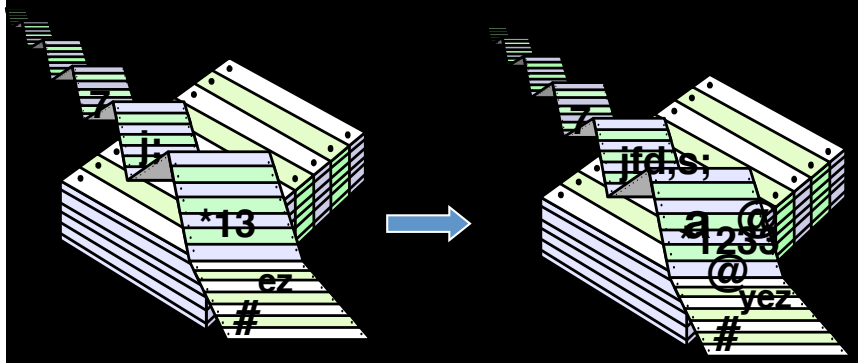
Dans la majorité des cas c'est « l'environnement » qui est responsable …



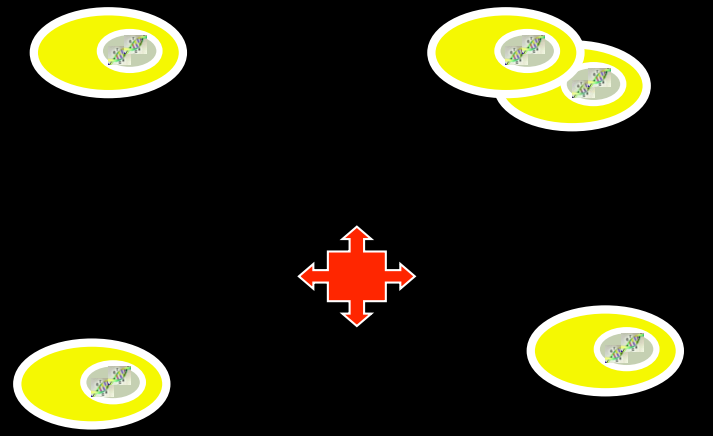
Mais dans le cas des formes héréditaires (prédisposition génétique au cancer) une mutation est présente dès la conception au niveau d'un ovule ou d'un spermatozoïde

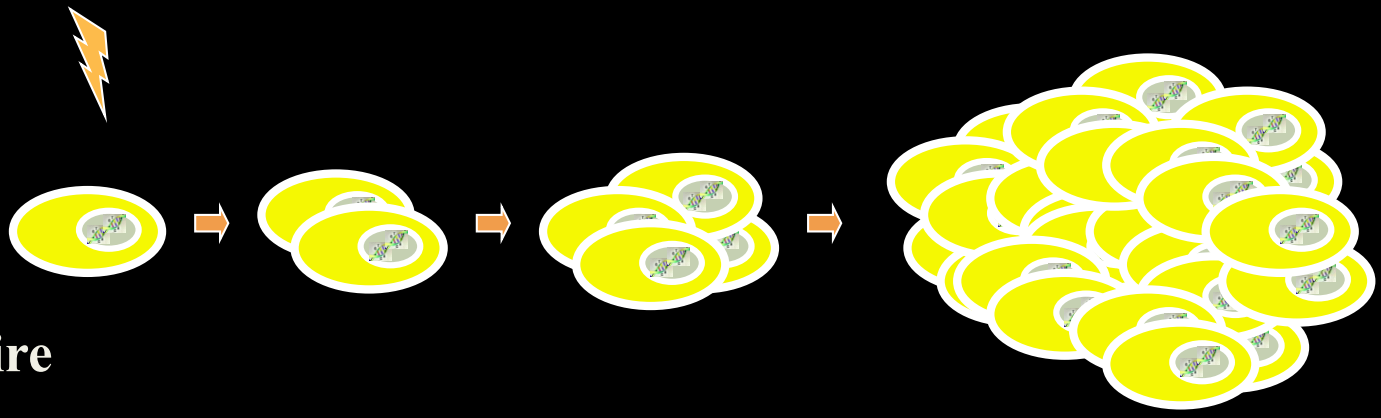
Le cancer résulte d'une accumulation de mutations dans une cellule qui va proliférer de manière anarchique

Accumulation de mutations
de gènes contrôlant
la prolifération cellulaire



Métastases





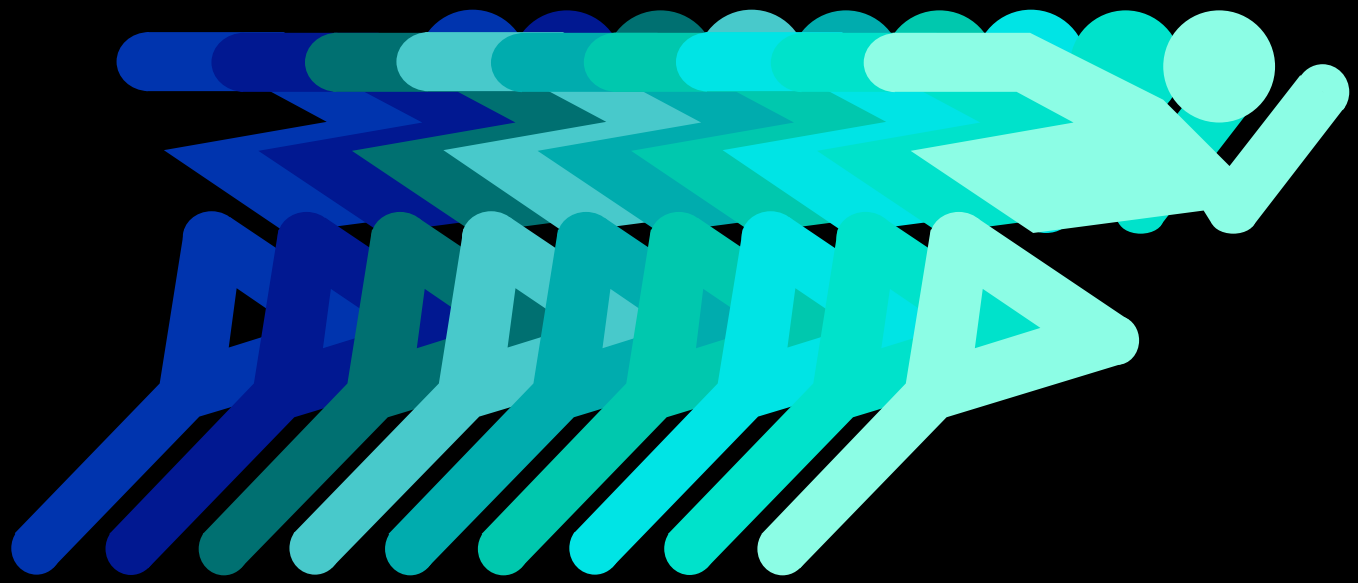
Prolifération cellulaire
anarchique

LE CANCER C EST COMME UN 110 METRES HAIES……

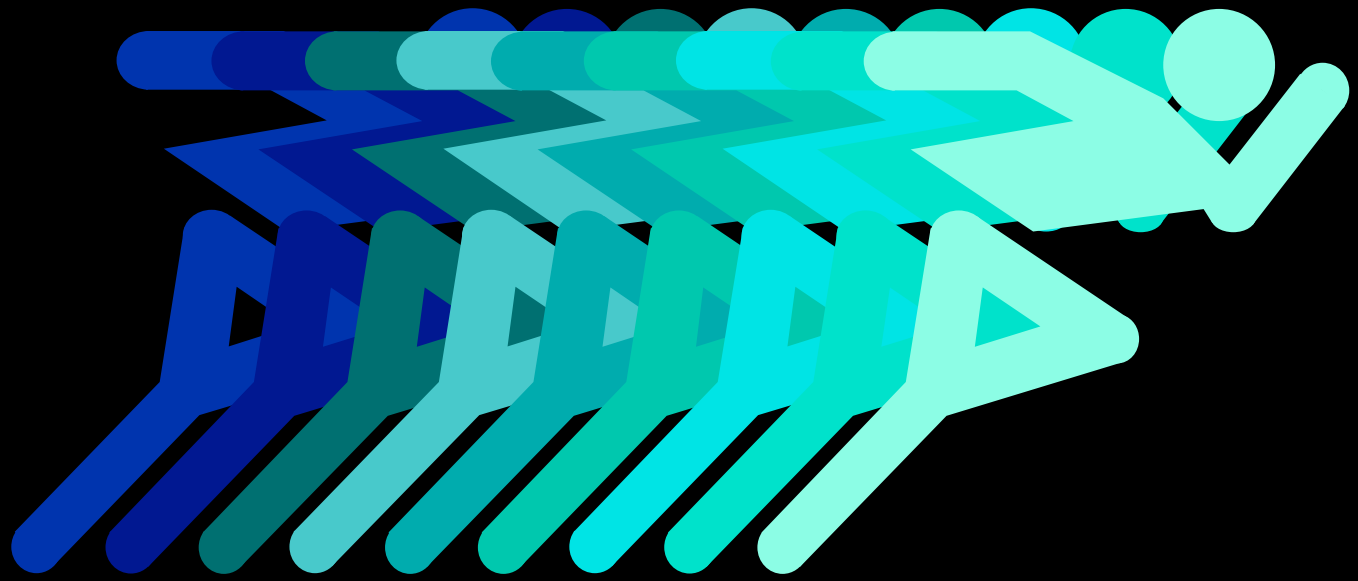
La ligne de départ : cellule normale

Les haies sont autant de mutations (hérédité et/ou environnement)

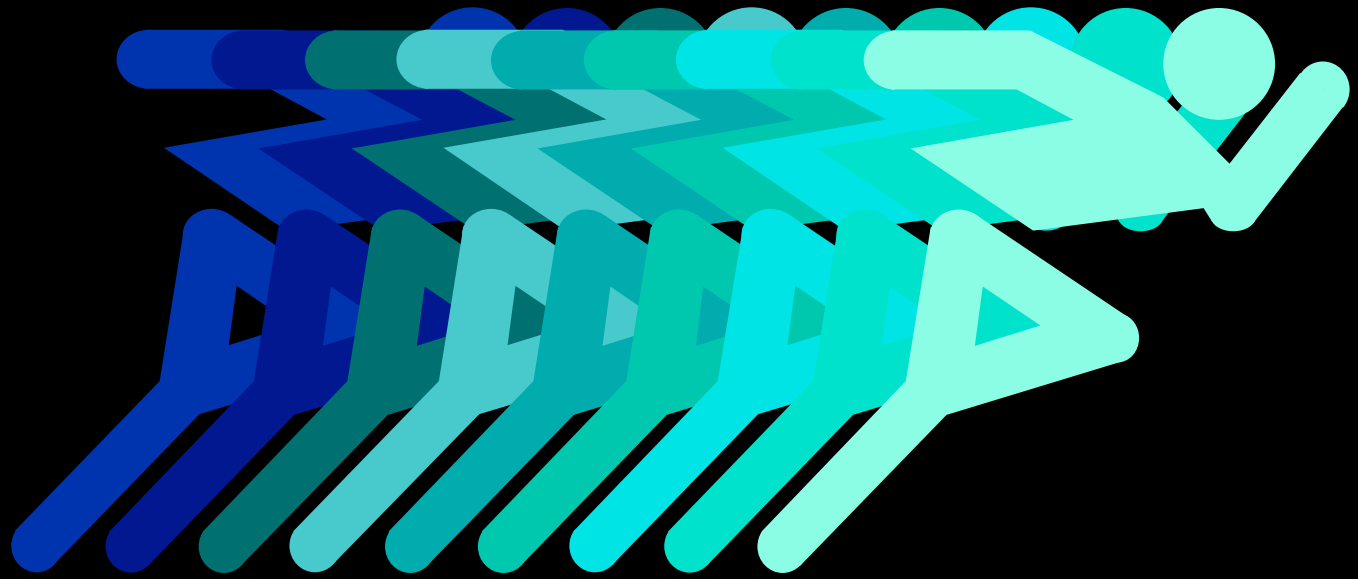
A l’ arrivée toutes les haies sont franchies : cancer



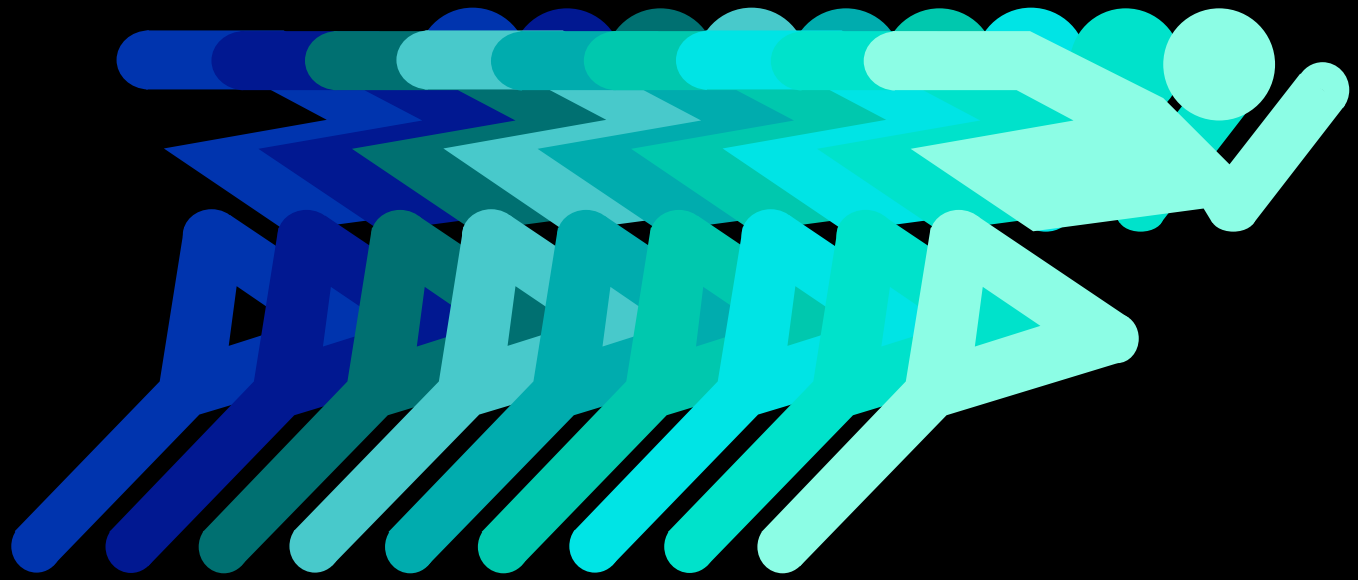
- La population générale est à la ligne de départ
- Le sujet prédisposé a déjà franchi une haie à la naissance (mutation germinale)



- Population générale : il faut franchir toutes les haies :cancer tardif
- Sujet prédisposé : il a fait un faux départ :cancer précoce

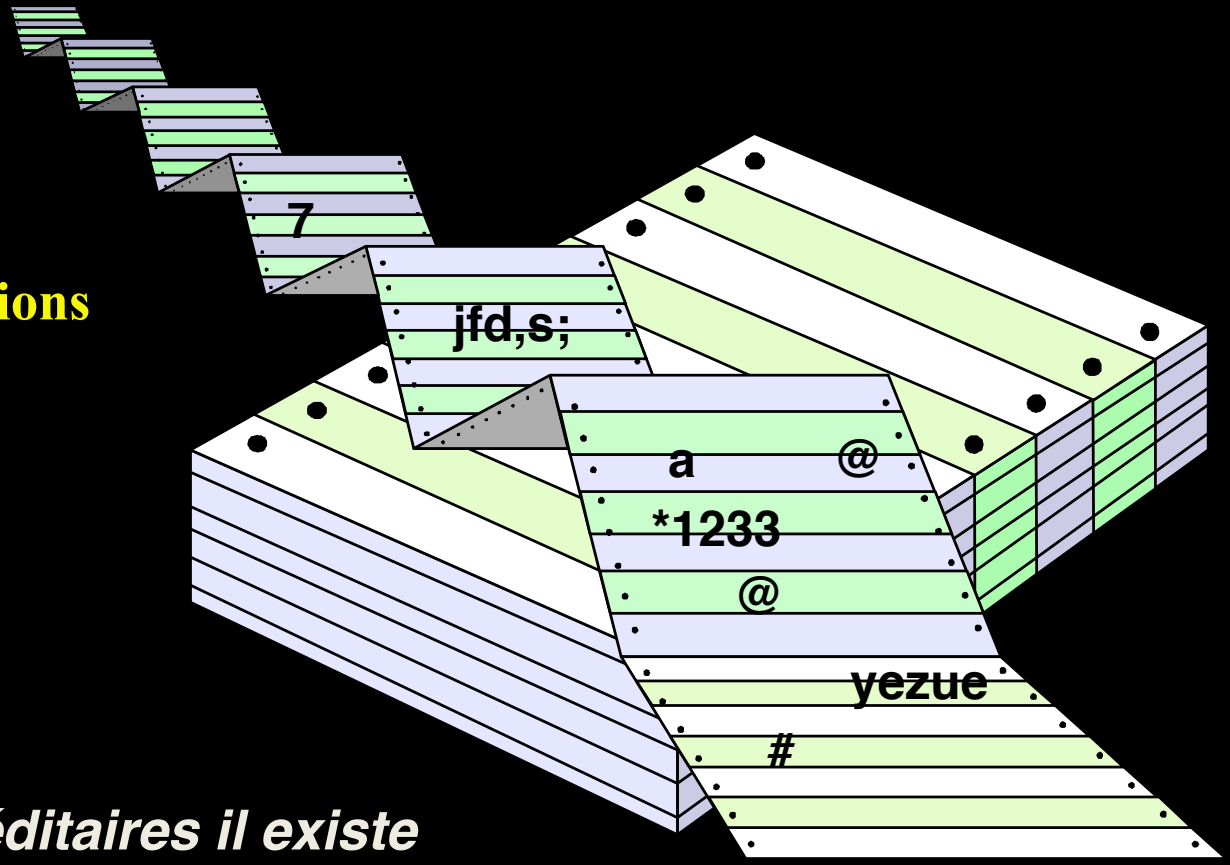


Mais possibilité de s’arrêter en cours de route :
tumeurs bénignes, non pénétrance
(ex BRCA1 20% des sujets ne développent pas de cancer)



Le cancer héréditaire ou non n'est pas une fatalité

Pour qu'un cancer se développe il faut une accumulation de mutations dans une même cellule qui va alors proliférer de manière anarchique



Mais si toutes les mutations ne sont pas présentes ou si elles sont réparées Alors pas de cancer

Dans les formes héréditaires il existe un risque de transmission de la prédisposition, c'est à dire d'une fragilité, dans 50% des cas

Prédisposition génétique au cancer - 1

Présentations cliniques	Hérédité
1- Situations cliniques rares	
• "Hereditary Cancers" :	
- Retinoblastome - sarcomes	AD
- Tumeur de Wilms	AD
• Maladies héréditaires prédisposant au cancer :	
• avec stade précancéreux et/ou pathologies associées	
- MEN 1 et 2	AD
- Polypose colique familiale	AD
- Phacomatoses : NF1 et 2, VHL...	AD
• Maladies de la réparation de l'ADN et/ou déficits immunitaires héréditaires	AR
- Ataxie telangiectasie	AR
- Xeroderma pigmentosum	XR
- Wiscott-Aldricht	

Prédisposition génétique au cancer - 2

Présentations cliniques	Hérédité
2-Agrégations familiales de cancers communs	
• Un site anatomique :	
- Colon (HNPCC- »Lynch 1 »)	AD
- Sein	AD
- Melanome	AD
• Plusieurs sites anatomiques :	
- Sein-ovaire	AD
- Colon-endometre... (HNPCC- » Lynch 2 »)	AD
- Li-Fraumeni	AD

Prédisposition génétique au cancer - 3

Présentations cliniques

3-Hérédité sans sans agrégation familiale de cancer évidente

- Hétérozygotes pour l'Ataxie Telangiectasie
-Polymorphismes de genes des systèmes métaboliques (CP450), gènes modificateurs, gènes à faible pénétrance

4-Syndromes avec dysmorphie, avec ou sans altération chromosomique

- Trisomie 21
- Klinefelter
- WAGR
- et syndromes avec délétions : Retinoblastoma, PAF...

Les maladies héréditaires associées au développement de tumeurs

BRCA1	Sein - Ovaire - Colon - Prostate?	Cancer Sein/Ovaires Fam.
BRCA2	Sein - Ovaire - Pancreas - colon - Prostate	Cancer Sein/Ovaires Fam.
MMR (6)	Colon - Endomètre - Estomac - Grêle	HNPCC
	Voies biliaires - Rein/Uretère - Ovaire	
	+ Glioblastome	*Turcot*
	+ Tumeurs sébacées	*Muir-Torre*
NF1	Phéochromocytome - Sarcomes	Neurofibromatose 1
	Méningiomes - Ependymomes- T. endocrines	
APC	Colon - Duodenum - Desmoïdes	Polypose Adénom. Fam.
	Hépatoblastome - Thyroïde - Médulloblastome	
NF2	Schwannomes - Méningiomes- Gliomes	Neurofibromatose 2
STK11	Ovaire - Testicule - Pancreas - Colon	Peutz-Jeghers
	Duodenum - Grêle - Foie - Col utérin	
TCS1-2	Rein - Ependymomes	Slérose Tubéreuse
	Astrocytomes - Hamartomes	
WT1	Néphroblastome - Mésothéliome	WAGR, Denys-Drash
	Gonadoblastome	
RB1	Rétinoblastome - Ostéosarcomes	Rétinoblastome Familial
	Pinéalome - Leucémies - Lymphomes	
p53, CHK2	Sarcomes - Lymphomes- Sein - Colon	Li-Fraumeni
VHL	Rein - Hémangioblastomes	von Hippel Lindau
	Phéochromocytome	
PTEN	Sein - Rein - Pancreas - Spinocellulaires	Cowden
SMAD4, BMPR1A	Colon - ?	Polypose Juv. ou Mixte
MEN1	Carcinoïdes - Ovaire	Néoplasie Endocrine 1
RET	Thyroïde - Phéochromocytome	Néoplasie Endocrine 2
	T. parathyroïde	
MTS1, CDKN2	Mélanome- Colon - Pancreas	Mélanome Familial
CDH1	Estomac - Colon - Sein	Cancer de l'Estomac Fam.

Rétinoblastome:généralités (1)

- Tumeur oculaire maligne embryonnaire la plus fréquente de l ’enfant
- 1/15000 naissances (~ 50 cas par an en France)
- Pronostic visuel
- Pronostic vital (pays peu développés)

Rétinoblastome:généralités (2)

- Unilatéral, bilatéral
- Unifocal, plurifocal
- Rétinome

Remarques:

- Bilatéralisation possible
- Pas de formes de l'adulte
- Risque de tumeurs secondaires

Rétinoblastome : généralités (3)

- Sporadique (90% des cas)
  - Unilatéral
  - Bilatéral
- Familial (10% des cas; en augmentation)

Rétinoblastome:généralités (4)

Gène *RB1*

- 13q14
- régulation du cycle cellulaire

Diagnostic clinique

Dans 90% des cas avant 3 ans

Importance d'un diagnostic précoce

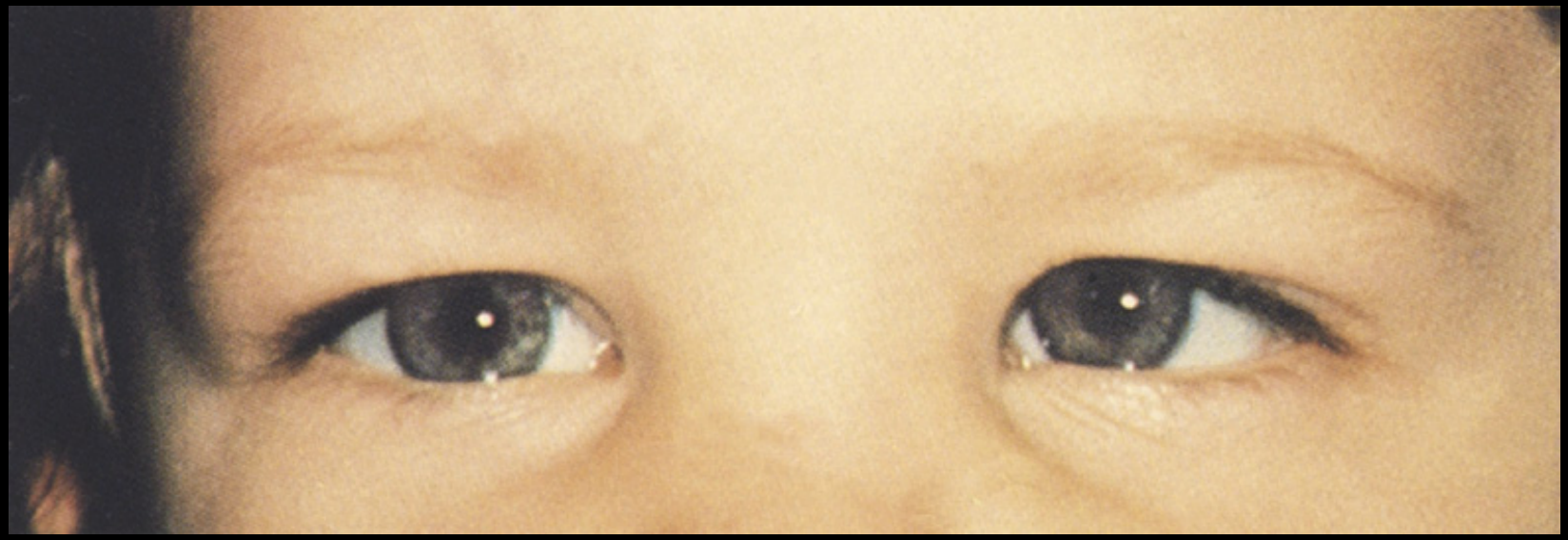
Signes d'appel:

- leucocorie
- strabisme

Leucocorie

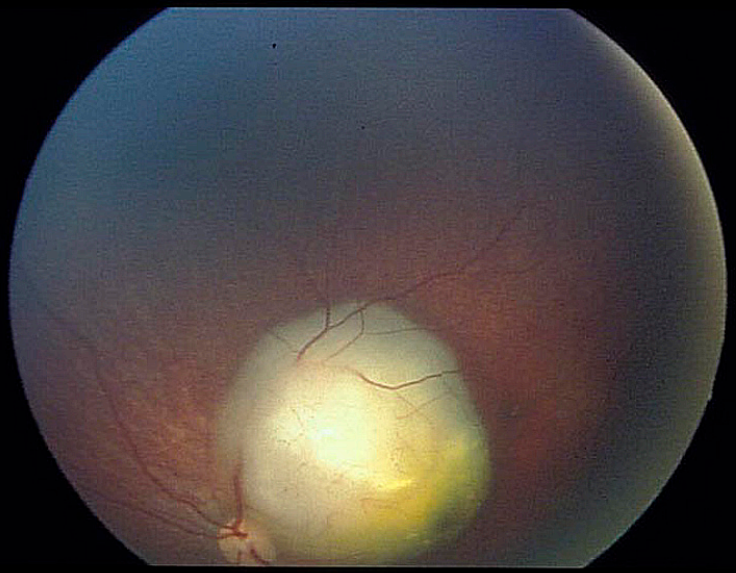


Strabisme



Diagnostic au FO :

- Masse tumorale blanchâtre à l'examen du FO fait devant un signe d'appel



- Attention aux formes cliniques trompeuses

Diagnostic:

Fond d’œil

Si énucléation : histologie

Traitements conservateurs

- Traitements locaux
  - Disques radioactifs
  - Cryothérapie
  - Laser
  - Thermothérapie
  - Thermochimiothérapie
- Irradiation externe (effets secondaires!)

Suivi

- **Suivi du traitement**
- **surveillance oncologique (RB et tumeurs 2nd)**
- **information du patient sur les aspects génétiques de la maladie (transmission, risque de tumeur secondaire)**

Génétique du Rétinoblastome

Rappel

- Le plus souvent sporadique (90 %)
- Dans 60 % une forme unilatérale (2 ans)
- Dans 40 % une forme bilatérale (1 an)

- Dans 10 % des cas : histoire familiale

- le plus souvent bilatéral
- âge précoce au diagnostic
- Existence d'un trait génétique

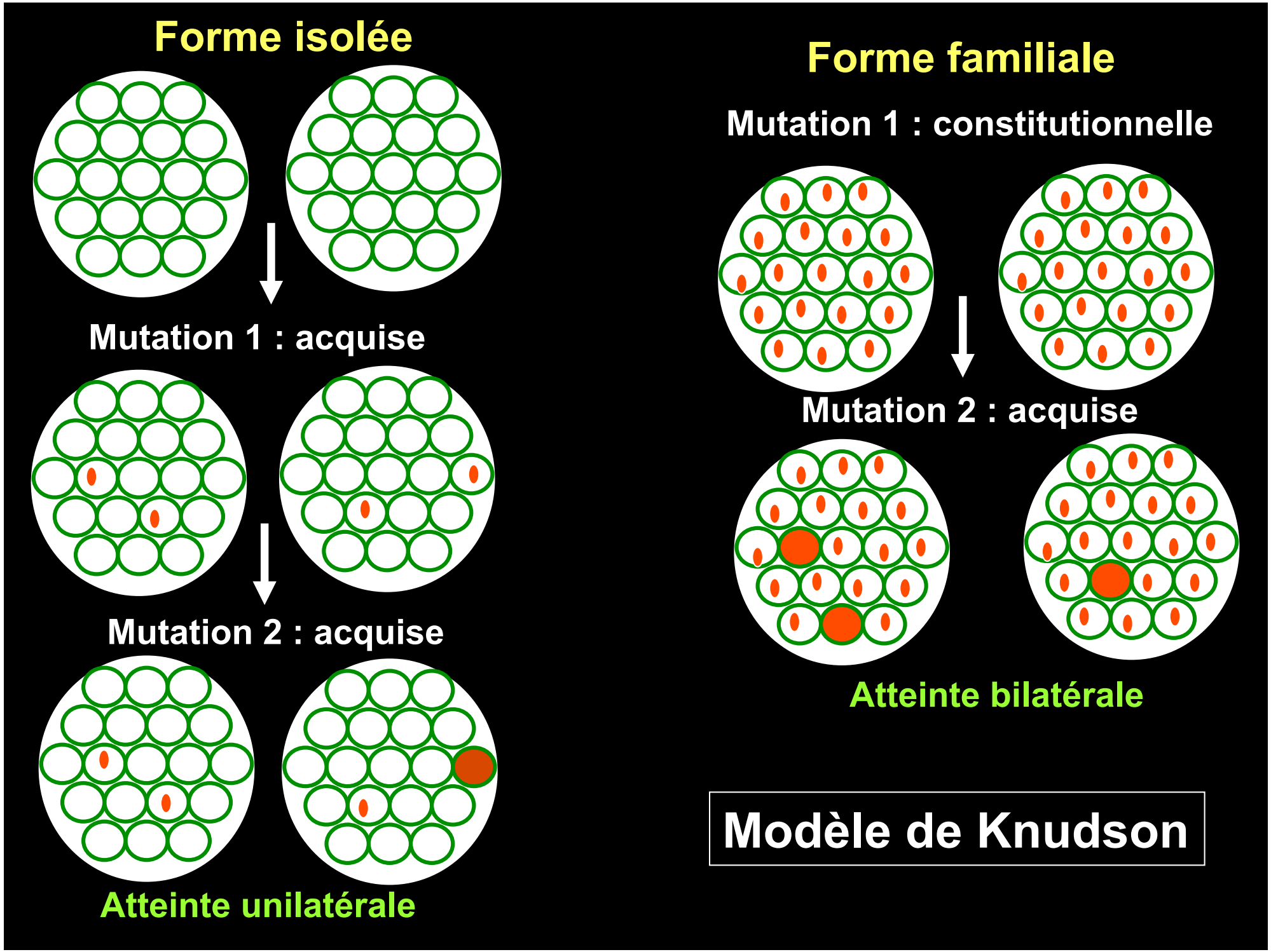
. mode autosomique dominant

. pénétrance élevée (90%)

La prédisposition génétique au rétinoblastome (1)

Modèle de Knudson

- 2 altérations génétiques dans une cellule de la rétine nécessaires
- Dans les formes bilatérales 1 mutation germinale et 1 mutation somatique.
- Dans les formes unilatérales 2 mutations somatiques.


Forme isolée
Mutation 1 : acquise
Mutation 2 : acquise
Atteinte unilatérale
Forme familiale
Mutation 1 : constitutionnelle
Mutation 2 : acquise
Atteinte bilatérale
Modèle de Knudson

Prédisposition génétique au rétinoblastome (3)

- 1973, Comings compléta l'hypothèse de Knudson :

  Les 2 mutations nécessaires à l'apparition d'un rétinoblastome correspondent à l'inactivation des 2 allèles d'un même gène

Prédisposition génétique au rétinoblastome (4)

1963 : Penrose et Stallard

- **rétinoblastome bilatéral**
- **retard mental, dysmorphie faciale-> délétion partielle du chromosome 13**

1986 : Steven Friend

- **cartographie délétionnelle tumorale région 13q14**
- **identification gène *RB1***

Prédisposition génétique au rétinoblastome :

Prédisposition génétique et mutations constitutionnelles du gène *RB1* :

- Les formes familiales
- Les formes bilatérales sporadiques
- 10 % des formes unilatérales sporadiques

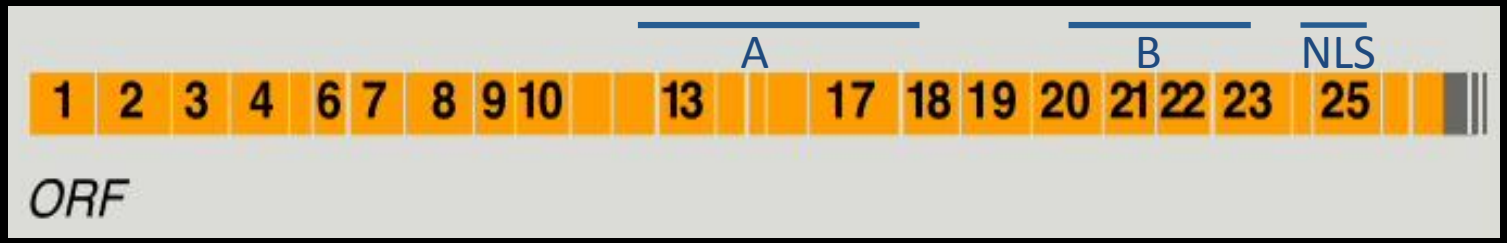
Transmission à la descendance : 1/2

Risque de seconde tumeur indépendante

Le gène *RB1*

27 exons
183 kb
Épissage alternatif du 3
Messager de 4.7 kb avec un ORF de 2.7 kb
Conservé entre les espèces (Rat, souris, coq, …)



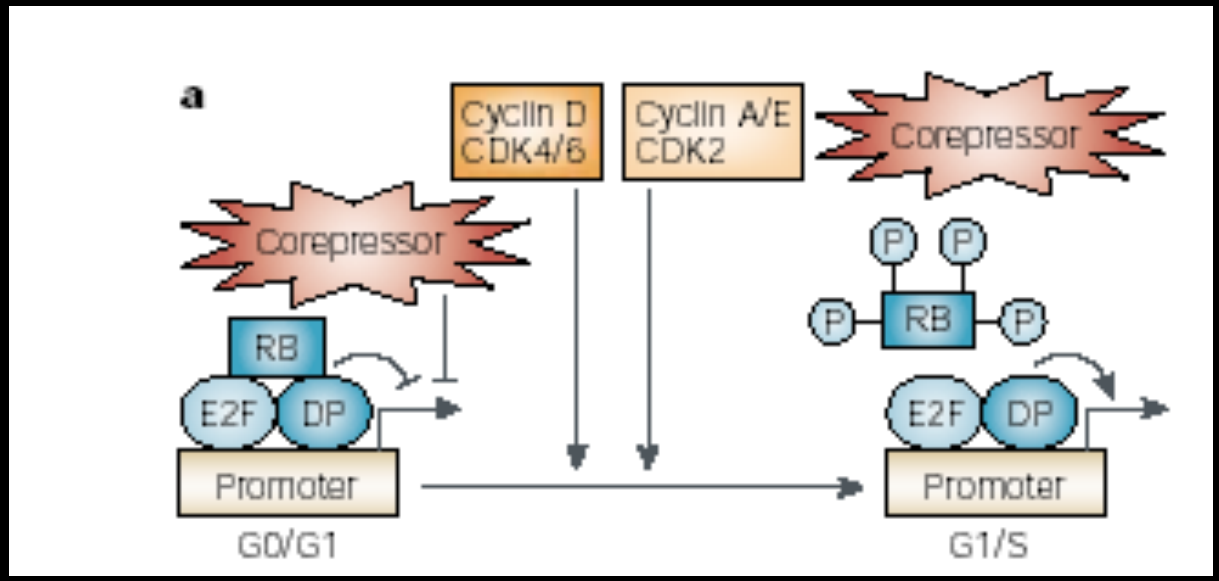


RB1 code pour protéine nucléaire de 110kDa,

ubiquitaire inhibant la prolifération cellulaire

« squelette » pour différents facteurs de transcription

Fonction: régulation de la progression dans le cycle cellulaire *via* inhibition de E2F (groupe d'au moins 6 protéines différentes)



pRB inhibe l'expression génique par remodelage chromatinien au niveau des régions promotrices des gènes

Classon, 2002

pRB: une « pocket protein »

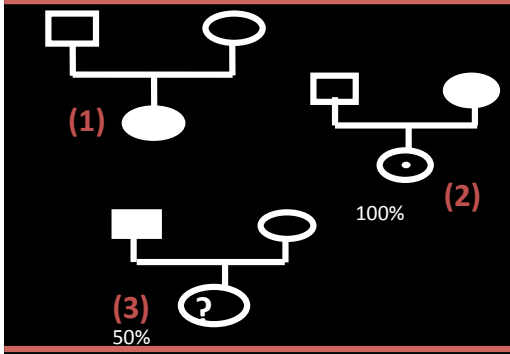
pRB fait partie des « pocket proteins » (p107, p130) :

Protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire

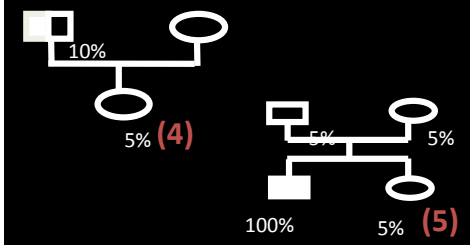
Possèdent 2 domaines A et B interagissant avec E2F et d'autres facteurs

Rq: les interactions entre E2F et pRB ne sont pas claires ; en effet les mutations de *RB1* abolissant totalement la fonction de pRB, il est difficile d'évaluer le rôle des différents domaines fonctionnels

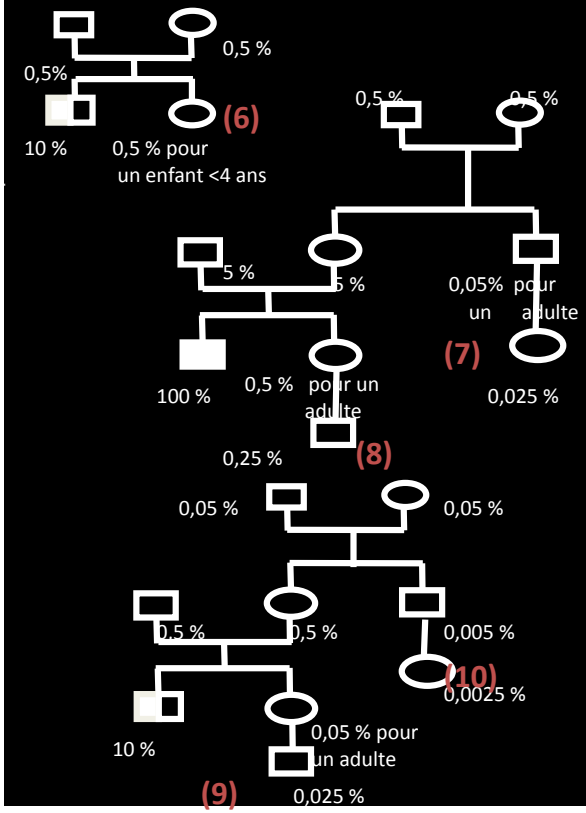
RETINOBLASTOME : SURVEILLANCE DU FOND D'OEIL



(1)Patient atteint d'un rétinoblastome unilatéral ou bilatéral
Probabilité de prédisposition comprise entre 50% et 100%
(2) Enfant indemne porteur d 'une mutation du gène *RB*
(3) Descendance d'un patient a priori porteur d 'une mutation du gène *RB* (patient ayant un rétinoblastome bilatéral ou un rétinoblastome unilatéral multifocal ou familial sans mutation du gène *RB* identifiée
Première semaine de vie (enfant indemne) puis Tous les mois jusqu'à 18 mois
Espacer progressivement à tous les 3 mois jusqu'à 4 ans puis Tous les 4 à 6 mois jusqu'à 20 ans
Tous les ans à vie



Probabilité de prédisposition de 5% (1/20)
(4) Descendance d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal non familial
(5) Fratrie d'un patient ayant un rétinoblastome bilatéral non familial, bilatéral ou unilatéral multifocal
Premier mois de vie
Tous les 2 mois jusqu'à 2 ans
Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans
Tous les ans jusqu'à 20 ans



Probabilité de prédisposition de l'ordre de 0,5% (1/200) à 0,025% (1/4000)
(6) Fratrie d'un patient ayant un rétinoblastome unilatéral, unifocal, non familial
(7) Cousins germains d'un rétinoblastome bilatéral non familial
(8) Neveux d'un rétinoblastome bilatéral non familial
(9) Neveux d 'un rétinoblastome unilatéral non familial

Premier mois de vie
Tous les 3 mois jusqu'à 2 ans
Tous les 6 mois jusqu'à 4 ans

Probabilité de prédisposition de l'ordre de 0,005% soit 1/20000 (~probabilité de la population générale)
(10) Cousins germains d'un rétinoblastome unilatéral non familial

Abstention

Institut Curie - Décembre 2001

Prise en charge génétique (1)

Consultation de génétique :

- **Information prédisposition génétique**
- **Proposition étude directe du gène *RB1***
- **Consentement**
- **Etude du caryotype**
- **2 prélèvements**

Prise en charge génétique (2)

Mutation identifiée du gène *RB1*

Test possible

- dans la fratrie du sujet porteur

- des parents de l'enfant porteur

- des enfants du sujet porteur
  - diagnostic prénatal ou postnatal possible

Prise en charge génétique (3)

Pas de mutation identifiée du gène *RB1* :
pas de test possible

Pb : sensibilité des techniques
existence de mosaïques somatiques

surveillance ophtalmologique des apparentés poursuivie

Prise en charge génétique (4)

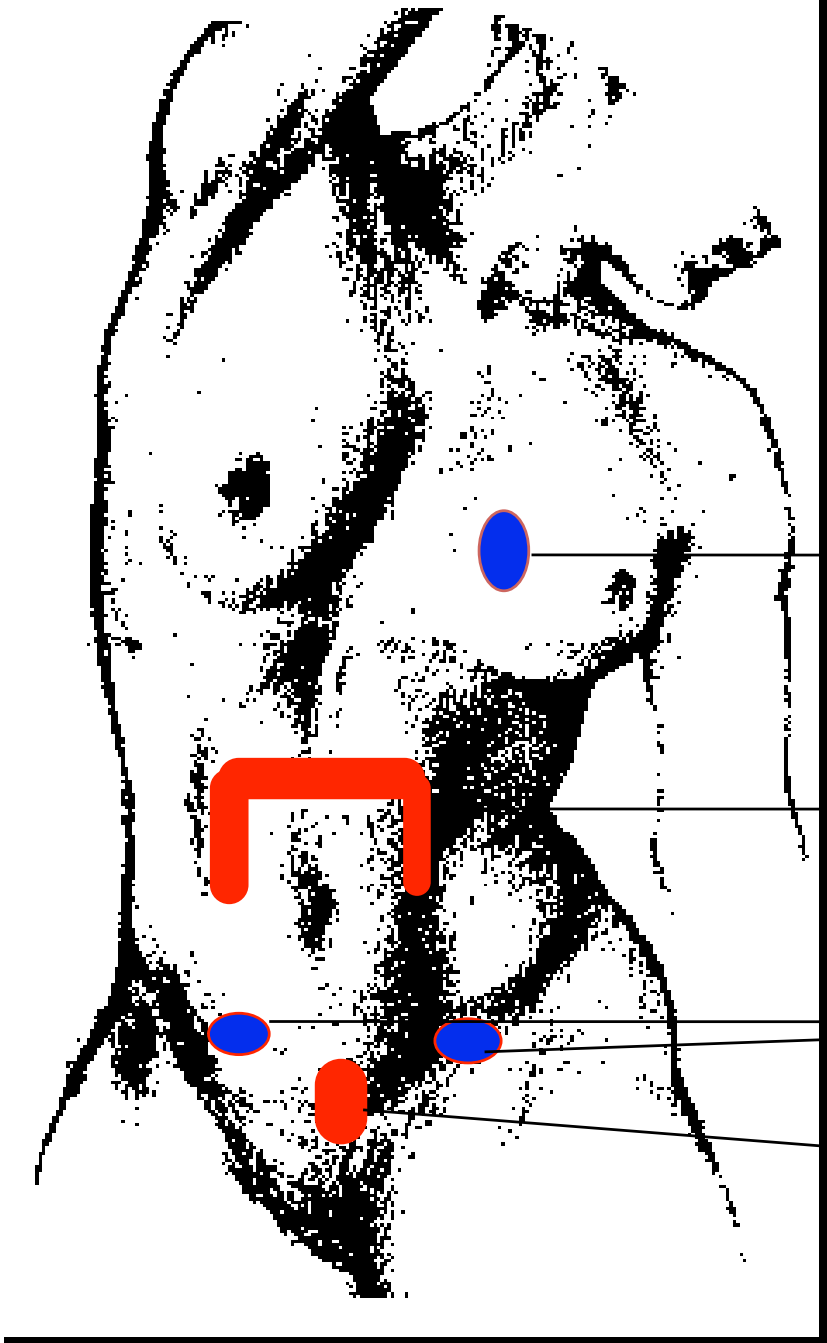
- **Reprendre l'étude du gène *RB1* pour la descendance d'un patient RB bilatéral**

- **Etude familiale indirecte :**

  Forme sporadique

  Forme familiale

PREDISPOSITION HEREDITAIRE AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE



Cancer du sein

Cancer colorectal

Cancer de l'ovaire

Cancer de l'utérus

CANCER DU SEIN

- Cancer le plus fréquent de la femme
- + de **40 000** nouveaux cas /an
- survie à 5 ans **> 50%**

CANCER DE L ’OVAIRE

- Incidence **1%**
- **3 900** nouveaux cas /an
- survie à 5 ans : **30%**

- **« affaire de famille »**

- plusieurs personnes sur plusieurs générations peuvent être touchées

- des études ont montré que certaines personnes peuvent porter un **gène défectueux** dans toutes les cellules de l ’organisme

Annuellement en France

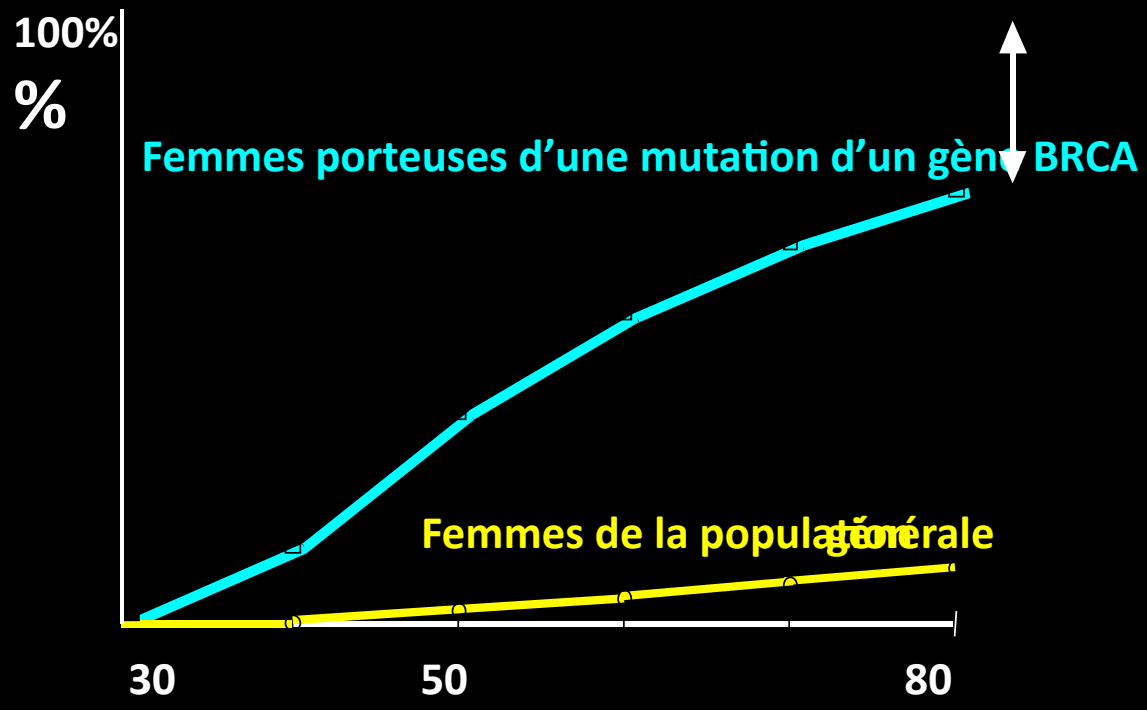
- 2000 nouveaux cas de cancers du sein
- 200 cancers de l'ovaire

seraient liés à une prédisposition génétique constitutionnelle

- Risque cumulé sur la vie d ’une femme de développer un cancer du sein 8 à10%

- Femme porteuse d ’un gène de prédisposition :
  risque >70%

Facteur de risque le plus important



- Nécessité de **dépistage** de ces femmes à très haut risque

- Prise en charge **multidisciplinaire** adaptée

- Pas de signes cliniques évidents distinguant les cancers sporadiques des cancers héréditaires

- **phénocopies** : même phénotype mais génotype différent

- Âge de survenue précoce (<40 ans) +++
- Atteinte bilatérale et/ou multifocale
- Développement de cancers multiples (sein et ovaire)
- Existence de parents au premier degré atteints d ’un cancer mammaire
- Association à un cancer de l ’ovaire
- Cancer du sein c° un homme
- Type histologique médullaire

CANCERS MAMMAIRES

- **3 femmes ou +** atteintes à un âge jeune dont 2 au moins sont apparentées au 1° degré dans la **même branche familiale**
- **âge moyen 43 ans** (55 ans dans les sporadiques)
- transmission **autosomique dominante**

CANCERS MAMMAIRES AFFECTANT LES 2 SEXES

- exceptionnel
- cancers touchant individus de sexe ♀ et ♂ avec **3** sujets atteints dans **la même branche familiale**
- transmission **autosomique dominante**

CANCERS FAMILIAUX
SEIN / OVAIRE

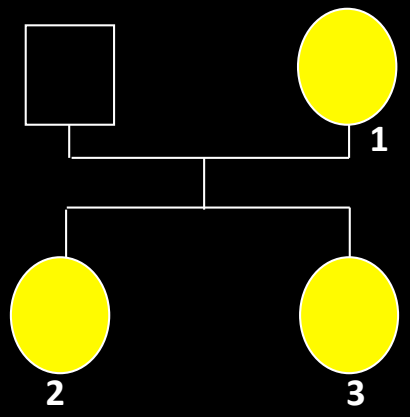
- défini par l ’existence de 3 cas ou plus de cancer du sein et de 2 cas de cancer de l ’ovaire
- transmission **autosomique dominante**

SYNDROME DE LI - FRAUMENI

- 1% des PHCM
- mutation du **gène p53**
- associe dans une même branche familiale
  - sarcomes
  - cancers du sein
  - hémopathies malignes
  - tumeurs cérébrales, corticosurrénalomes
- transmission autosomique dominante
- risque de cancer du sein x18

MALADIES HEREDITAIRES AVEC RISQUE DE CANCERS DU SEIN

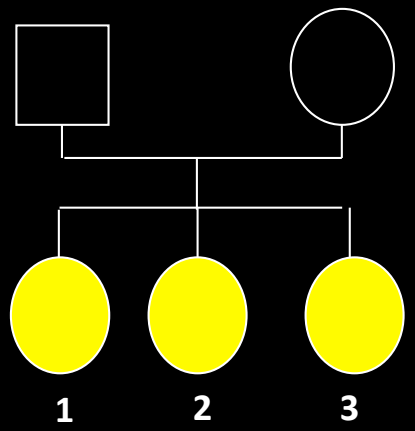
- Syndrome de Reifenstein
- Maladie de Cowden
- Ataxie Télangiectasie



1, 2, 3, T sein, dg 25 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***98 %***

1, 2, 3, T sein, dg 55 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***74 %***

1, 2, 3, T sein, dg 65 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***27 %***



1, 2, 3, T sein, dg 25 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***98 %***

1, 2, 3, T sein, dg 45 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***87 %***

1, 2, 3, T sein, dg 65 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***20 %***

La consultation d ’oncogénétique

Objectifs de la consultation d 'oncogénétique

- Répondre aux patients qui compte tenu de leur histoire familiale s'interrogent sur le risque qu'ils ont de développer un cancer

- Les informer des modalités de dépistage et de prévention

Objectifs de la consultation d'oncogénétique

- Évaluer un risque héréditaire de cancer pour le retenir ou l'infirmer
- Proposer une attitude de surveillance
- Proposer des recherches moléculaires sur les gènes de prédisposition au cancer
- Assurer une prise en charge psychologique
- Assurer un suivi à long terme des individus et des familles

- **Soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes**

- **Soit de rechercher chez une personne asymptomatique, une anomalie génétique susceptible d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne ou sa descendance**

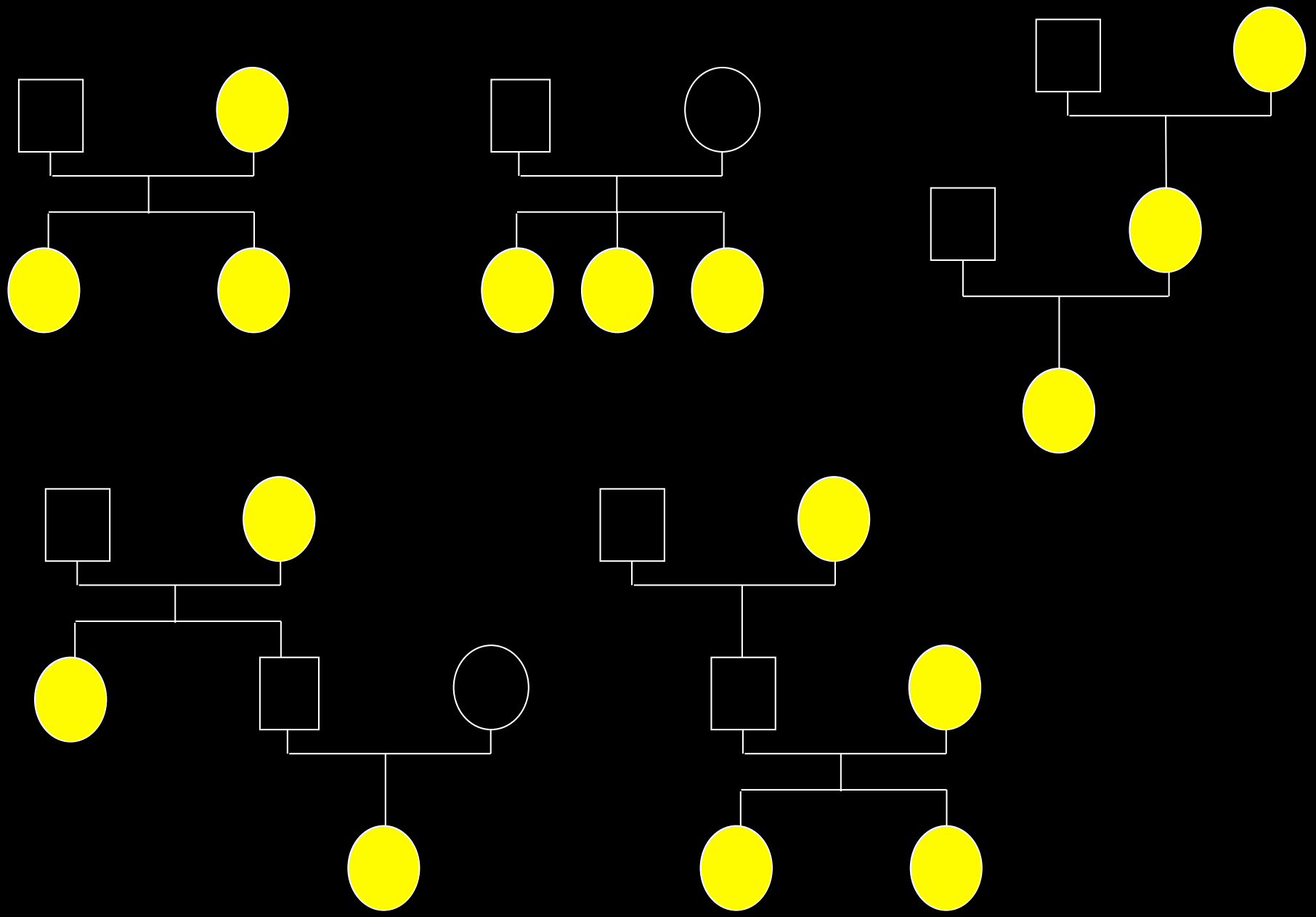
Cadre juridique, recommandations

Lois de Bioéthique du 29 juillet 1994, complétées par le décret du 23 juin 2000 et l'arrêté du 2 mai 2001

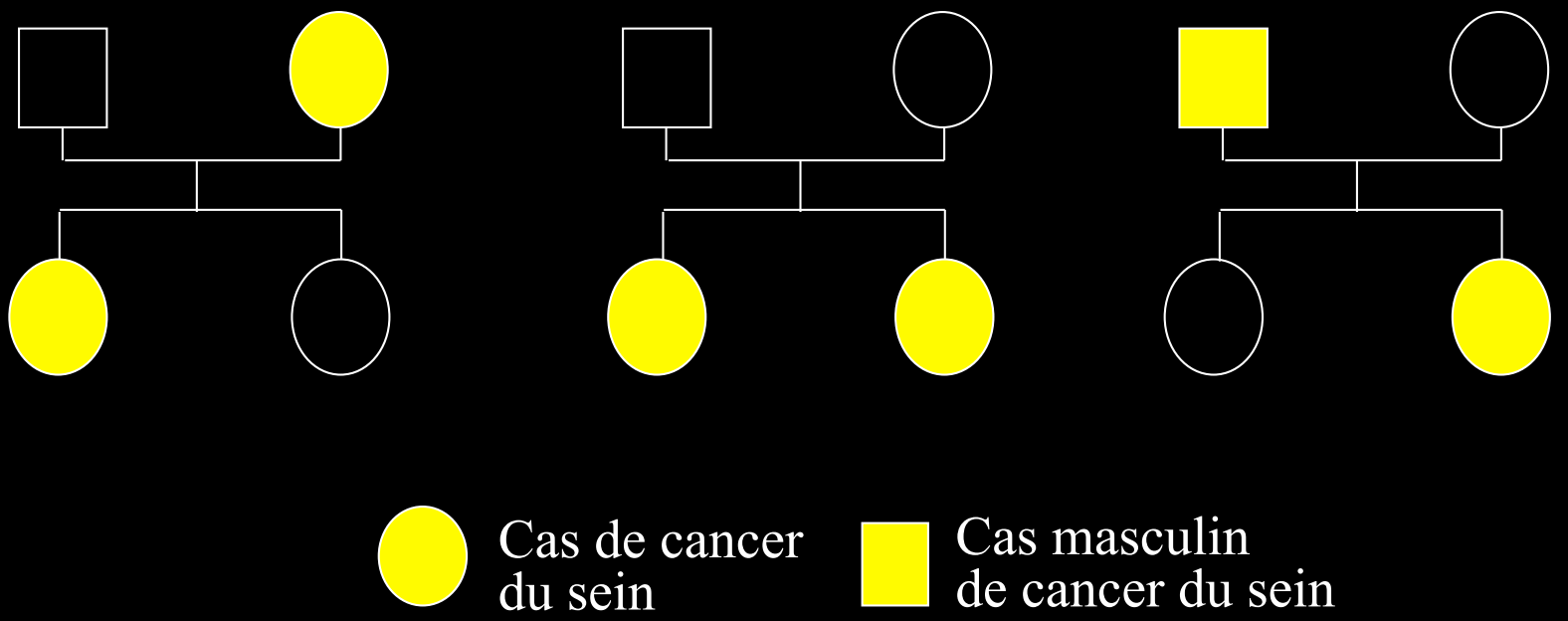
Décret n°2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétique d'une personne et de son identification-

Lois de Bioéthique

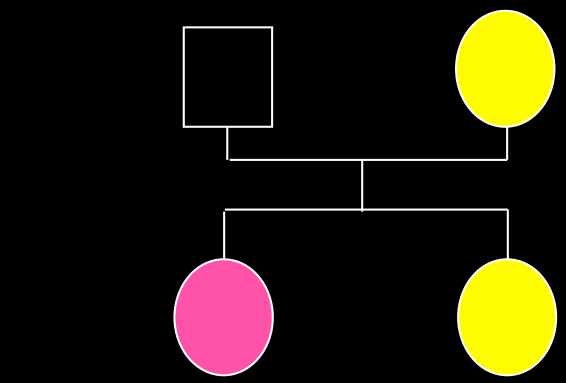
« Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir que dans le lieu que dans **le cadre d'une consultation médicale individuelle** effectuée par un médecin œuvrant au sein **d'une équipe multidisciplinaire** rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole de prise en charge et **être déclarée au Ministre chargé de la santé**. La personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement. »



Présence d ’au moins trois cas de cancers du sein ou de l ’ovaire chez des sujets appartenant à la même branche parentale et unis entre eux par un lien de premier ou second degré



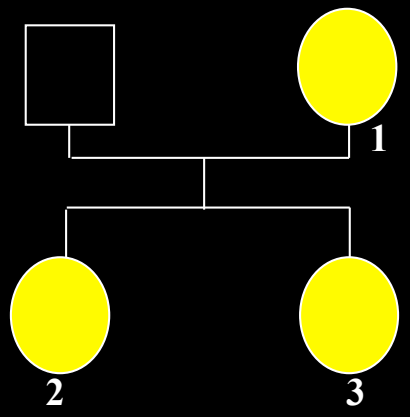
Présence chez des sujets unis par un lien de premier degré d ’au moins deux cas de cancers du sein dont l ’âge au diagnostic dans un cas est au plus de 40 ans ou dont un cas est masculin.



Cas de cancer du sein

Cas de cancer de l ’ovaire

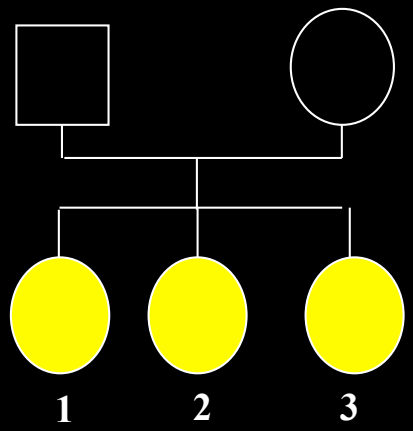
Présence chez des sujets unis par un lien de premier degré d ’un cas de cancer du sein et d ’un cas de cancer de l ’ovaire.



1, 2, 3, T sein, dg 25 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***98 %***

1, 2, 3, T sein, dg 55 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***74 %***

1, 2, 3, T sein, dg 65 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***27 %***



1, 2, 3, T sein, dg 25 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***98 %***

1, 2, 3, T sein, dg 45 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***87 %***

1, 2, 3, T sein, dg 65 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***20 %***

LES BONNES INDICATIONS DE CONSULTATION :

Cancers du sein / ovaire - Score Familial

Situation	Poids
MCD de BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

- ≥5 TB indic, 3-4: indic possible, ≤ 2 utilité médicale faible
- Nuances fonction de fiabilité Dg, ° de parenté, nb id indemnes

Déroulement de la consultation

- Interrogatoire sur les antécédents médicaux et chirurgicaux du consultant

- consultation ensuite centrée sur la reconstitution de l ’histoire médicale de la famille

REALISATION DE L ’ARBRE GENEALOGIQUE

- Localisation tumorale
- âge au diagnostic
- âge des sujets indemnes
- concerne parents, grand-parents, oncles, tantes, cousins germains du proposant

proposant : représentant de l ’ens de la famille

- Connaître son propre risque de développer un cancer
- S ’informer sur sa capacité à transmettre ce risque à sa descendance

information adaptée au consultant :

préalable nécessaire à l ’analyse de son propre tableau familial

1ère conclusion :analyse de l'histoire familiale

- Information adaptée
- Evaluation du risque familial et tumoral : modèles d'épidémiologie génétique

1ère conclusion sur l ’analyse familiale

A/ affirme une prédisposition familiale
correspondant à un syndrome authentifié

- nature du risque familial
- risque « à priori » de développer un cancer
- restituer sur l ’arbre personnes concernées par mesures de dépistage

Prise en charge psychologique

Prélèvements sanguins : tests génétiques

- Choix du cas index : individu atteint qui a présenté le cancer à l'âge le plus précoce

- Prise en charge doit être proposée et les diverses possibilités discutées **avant** que le test génétique soit réalisé

- enjeu du test : proposer une prise en charge adaptée

Informer le patient

- Limites du test envisagé
- Introduire la notion d ’hétérogénéité génétique
- Problèmes psychologiques
- Confidentialité des résultats

Recherche de mutations des gènes BRCA1/2

- Sur prélèvement sanguin
- Chez patiente présentant un cancer du sein et/ou ovaire
- Après consentement éclairé

B/existence d ’une prédisposition familiale peut être éliminée

C/existence d ’une prédisposition familiale suspectée

Etape diagnostique : la 2ème consultation

Mutation identifiée

- contrôle sur 2ème prélèvement
- prise en charge psychologique
- recherche de la mutation chez les apparentés indemnes

CONSEQUENCES DE L ’IDENTIFICATION D ’UNE MUTATION

- l ’histoire familiale est associée à la présence d ’une prédisposition
- risque de 1° et 2° tumeur
- risque de transmission est de 1/2 pour un parent porteur

Etape diagnostique : la 2ème consultation

Test négatif

- n ’exclut pas la poursuite de l ’enquête génétique
- mesure de dépistage aux apparentés de 1° des sujets atteints

- l ’absence de détection de mutation n ’élimine pas une prédisposition sous-jacente +++

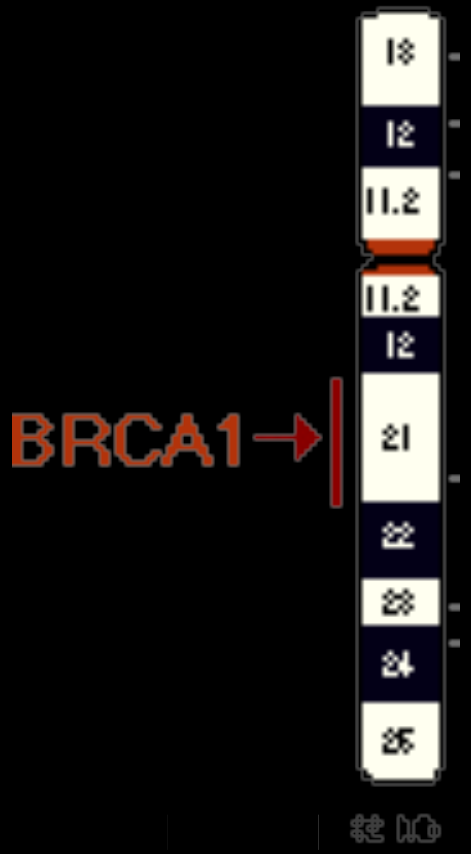
GENES DE PREDISPOSITION

Mutation **germinale** entraînant une **susceptibilité autosomique dominante** à pénétrance variable

BRCA 1

- 1990 : localisation **17q2.1**
- 1994 : clonage du gène
- **22 exons** répartis sur environ 100kb
- partie codante : **5592 pb**
- protéine : **1863 AA**

Chromosome 17



BRCA 1

- 1990 : localisation **17q2.1**
- 1994 : clonage du gène
- **22 exons** répartis environ 100kb
- transcrit 7,8 kb
- partie codante : **5592 pb**
- protéine : **1863 AA**
- Exprimée dans nombreux tissus (sein, ovaire, testicule, rate, thymus ...)
- **2 régions conservées :**

  - N-term : RING finger motif (transcription factor ? multi-protein complex ? : BARD1...)

  - C-term : BRCT domains (p53 ?), transcriptional activation activity

BRCA 1 : famille avec 3 cas de cancers du sein

- 45 %

- **Femmes BRCA1 + :**
  - **risque de cancer du sein 50% à 50 ans**
  - **risque de cancer du sein 65% à 70 ans**

BRCA 1 : cancers du sein

- mutation de BRCA1 chez 10% des femmes dont le cancer du sein s'est développé **avant 33 ans**
- femmes BRCA1 + ayant présenté un cancer du sein sont à haut risque de développer un cancer controlatéral

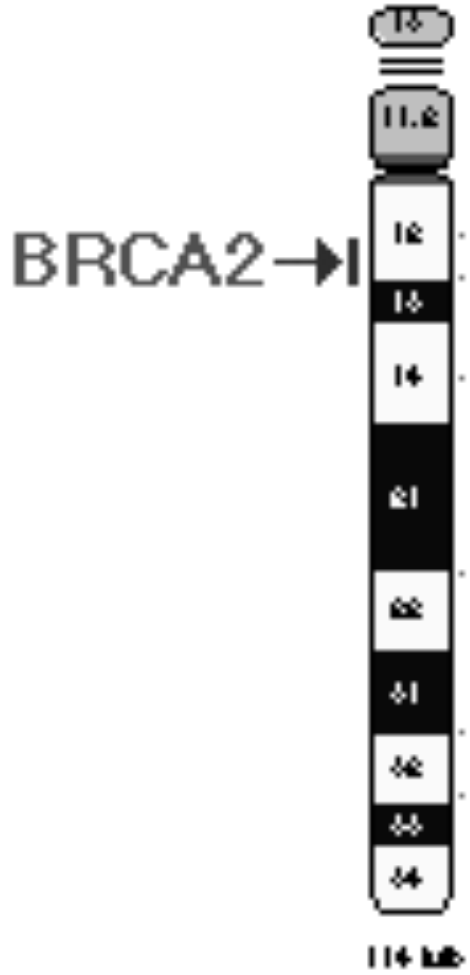
(48 % à 50 ans, 64 % à 70 ans)

BRCA 1 : syndrome sein/ovaire

- 80%
- cancers épithéliaux invasifs
- risque cumulé de cancers ovariens :
  - 39%
  - Risque d'être atteinte d'un cancer de l'ovaire avant 45 ans est de 10%

BRCA2

- 1994 : localisé en **13q12-13**
- gène identifié en 1996
- **26 exons**
- **partie codante 10254 nucléotides**
- transcrit : **11-12 kb**
- protéine : **3418AA** (384 kda)


BRCA2

BRCA2

- 1994 : localisé en **13q12-13**
- gène identifié en 1996
- >70 kb
- **26 exons**
- **partie codante 10254 nucléotides**
- transcrit : **11-12 kb**
- protéine : **3418AA** (384 kda)
- **BRC repeats Ex11 : 8 copies de 20-30 aa, séquences conservées (separated : 60-30 aa)**
- **Exon 3 : c-Jun activation domain homology, fonctions transcriptional activation**

BRCA 2

- Impliqué dans **20% des cancers du sein des femmes jeunes non liés à BRCA 1**
- Risque de cancer du sein à **70 ans est de 45%**
- Risque de cancer du sein serait **plus tardif** que pour BRCA1
- Impliqué dans la plupart des prédispositions au **cancer du sein chez l'homme**
- Couvrirait la **totalité des syndromes sein/ovaire non liés à BRCA1** (risque cumulé 11 %)
- Risque de cancer de l'ovaire avant 45ans inf à 1%

Mutations des gènes BRCA

- Prés de 1000 mutations différentes rapportées dans la base de données du National Cancer Institute : pas de points chauds de mutation
- 85% des mutations : inactivatrices
- fréquence variable en fonction des ethnies

De faibles corrélations ont été faites entre une mutation donnée et les risques tumoraux , mammaire ou ovarien. Elles sont peu utilisées en pratique clinique

Fréquence des personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère BRCA

- Estimée entre 1/300 et 1/800
- Soit de l'ordre de 17 000 à 45 000 femmes ayant de 30 à 69 ans

BRCA1: 1/300

BRCA2: 1/700

Estimation de risque

- **40 à 85% de risque de développer un cancer du sein avant 70 ans** *(alors que ce risque est de 10% dans la population générale)*
- **Entre 10 et 63% de risque de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans** *(alors que ce risque est de 1% dans la population générale)*

Risque différent en fonction du gène concerné :BRCA1 ou BRCA2

Antoniou et al : analyse combinée de 22 études

- BRCA1
  - Risque de cancer du sein 65% à 70 ans
  - Risque de cancer de l'ovaire 39%

- BRCA2
  - Risque de cancer du sein 45% à 70 ans
  - Risque de cancer de l'ovaire 11%

Risque de cancer du sein avant 45 ans

- **25% en cas de mutation de BRCA1**
- **7% en cas de mutation de BRCA2**

Risque de cancer de l'ovaire avant 45 ans

- **10% en cas de mutation de BRCA1**
- **< 1% en cas de mutation de BRCA2**

Risque annuel de cancer controlatéral

- **Entre 3,8 et 6,4% pour BRCA1**
- **Entre 2,1 et 4,2% pour BRCA2**

Pronostic

La question d'un pronostic différent des cancers du sein ou de l'ovaire se développant dans le cadre d'une maladie prédisposante héréditaire est toujours en débat.

Pas d'impact sur les décisions thérapeutiques à ce jour

Spectre d'expression tumorale

(en dehors du cancer du sein et de l'ovaire)

- **Sur–risque probable de cancer du pancréas (BRCA2)**
- **Sur–risque possible de cancer de la prostate**
- **Sur–risque très important de cancer des trompes de Fallope**
- **Non confirmation du risque de mélanome**
- **Absence de sur–risque de cancer colorectal**

Actuellement pas de prise en charge de ces éventuels sur-risque

BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM

- 200 familles
- BRCA1 ET BRCA2 impliqués dans :
  - **95% des familles avec cancers sein/ovaire**
  - **70% des familles avec cancers sein seul**



un ou plusieurs gènes non identifiés

Formes familiales sévères non liées aux gènes BRCA1 et BRCA2

- Il est possible qu'elles soient le fait de modèle de transmission plus difficile à appréhender
  - Modèle récessif ou oligogénique
  - Déterminisme multigénique associé à des interactions gènes-environnement

Prédispositions autosomiques dominantes au cancer du sein survenant dans un contexte spécifique et rare

- Syndrome de Li et Fraumeni :
  - Mutation de P 53
- Maladie de Cowden
  - Mutation de P-TEN
- Maladie de Peutz-Jeghers
  - Mutation de STK11

INTERPRETATION DES TESTS GENETIQUES

1 / Interprétation résultat positif

c° personne atteinte de cancer du sein (ou ovaire) :

- **confirmation du diagnostic de prédisposition** en identifiant la **mutation à l'origine de l'histoire familiale**
- permet de proposer **secondairement un diagnostic prédictif aux apparentés**

- test + simple
- résultat en quelques semaines

Résultat négatif : Sujet testé peut être rassuré

Risque de dév un cancer sporadique

Résultat positif : prise en charge adaptée peut être proposé

– **Groupe multidisciplinaire**

Sein :

- Surveillance clinique 2x/an dés 20ans
- Imagerie mammaire 1x/an

- **Chirurgie mammaire prophylactique : Décision difficile**

Impossible de recommander sans nuances et de façon péremptoire un tel geste

- Evoquer cette possibilité avant que le test ne soit réalisé
- Modalités de l ’intervention doivent être discutées après le test dans le cadre de consultations faisant intervenir plusieurs spécialistes :**chirurgiens, cancérologues, généticiens et psychologues**

INDICATIONS

expertise collective INSERM/FNLCC

- Opposée chez les femmes de moins de 30 ans ou si risque tumoral < 20%
- Peut être proposée si risque > 60%

Stratégie de dépistage

70% des femmes suivies feront un cancer du sein

↓

réduction de mortalité de **30 à 50%**

↓

17% des femmes seraient amenées à mourir d ’un cancer du sein

Surveillance des ovaires

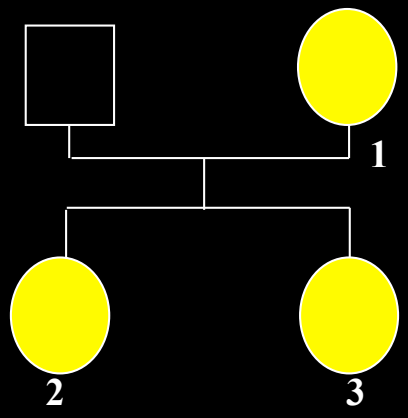
- Echographie pelvienne annuelle
  dés 35 ans

- Ovariectomie prophylactique proposée
  après 40 ans (BRCA1)
  45 ans (BRCA2)

2/ interprétation résultat négatif

- Aucune mutation identifiée chez le cas index
- **30%** des formes héréditaires de cancer du sein seul **ne sont pas liées à BRCA1 et BRCA2**
- la sensibilité des techniques de détection est de l'ordre de 70%

Un **résultat négatif** diminue la probabilité de prédisposition de **l'ordre de** **50%**



1, 2, 3, T sein, dg 25 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***98 %***
49%

1, 2, 3, T sein, dg 55 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***74 %***
37%

1, 2, 3, T sein, dg 65 ans, → p prédisposition **1, 2, 3** = ***27 %***
13%

LES LIMITES TECHNICO-BIOLOGIQUES

- Tous les gènes ne sont pas connus : signification d ’un résultat négatif (+++) - **Risque résiduel**
- Variants de signification inconnue et polymorphismes (allèle neutre)
- Variabilité phénotypique : Gènes modificateurs ?
- Mutations complexes (réarrangements de grande taille : prévalence ?)

PREDISPOSITION HEREDITAIRE AU CANCER DU COLON

Généralités /: Cancer du colon

- En France 33 500 nvx cas/an

  incidence en ♀
- responsable de 15 000 décès/an
- taux de survie à 5 ans : 50%
- âge moyen au diagnostic 70 ans

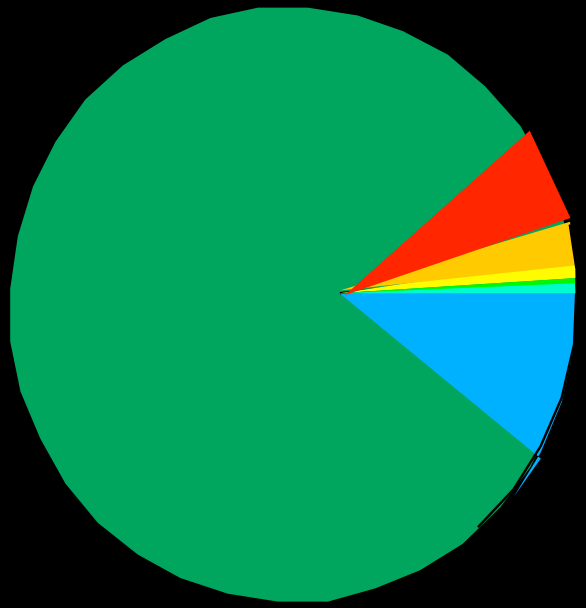
  6% avt 50 ans
- risque cumulé au cours de la vie 5%
- 1/3 siège au niveau du colon droit

- Groupe homogène : 94% sont des **adénocarcinomes**
- compliquent dans 60 à 80% des cas une tumeur bénigne préexistante : **polype adénomateux**
- **5 à 10%** de cas **héréditaires**
- **10 à 20%** de cas **familiaux**

- 1925 Warthin : premiers éléments cliniques
- études épidémiologiques : 10% des cas de cancers du colon surviennent dans un contexte d ’agrégation familiale

maladies héréditaires à transmission autosomique dominante

CRC sporadique (risque cumulé à 70 ans: 4%)



Polyposes intestinales (APC, SMAD4, BMPR1A, MYH)

HNPCC (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2)

STK11, BRCA1, p53, CHK2…

Gènes de détoxication

Gènes mineurs

- Individus à risque très élevé
  - polypose rectocolique
  - syndrome de Lynch
- individus à risque élevé

POLYPOSE RECTOCOLIQUE

Responsable de 1% de l ’ensemble des K colorectaux

- polypes adénomateux multiples
- signes oculaires : hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine (absent: 30%)
- manifestations extracoliques (T duodénales, T desmoides)
- **transmission autosomique dominante**

Les manifestations phénotypiques
FAP

Polypes adénomateux		
- colon	**100%**	**17 ans AD/39 ans K**
- duodenum	**>90%**	
- papille	**75%**	
PFGK	65%	
CHRPE 70%		
Tumeurs desmoïdes	**15-20%**	
Ostéomes	80%	
Kystes épidermoïdes	60%	
Dents surnuméraires	93%	
Cancers	<5%	
- médulloblastome		
- hépatoblastome		
- thyroïde		

Corrélations phénotype-génotype pour la densité des adénomes coliques et les tumeurs desmoïdes: **il existe une forme atténuée AAPC sans expression extradigestive (mutations du gène APC: P, exons 3, 4 et 9)**

Gène APC

- Localisé en 1987: **5q21**
- Identifié en 1991: **15 exons**
- homologie de structure avec les protéines du cytosquelette
- mutations germinales : synthèse d ’une protéine tronquée
- corrélations entre la localisation des mutations et les variations phénotypiques de la maladie

Variabilité des manifestations coliques

Déterminée par la position des mutations sur le gène

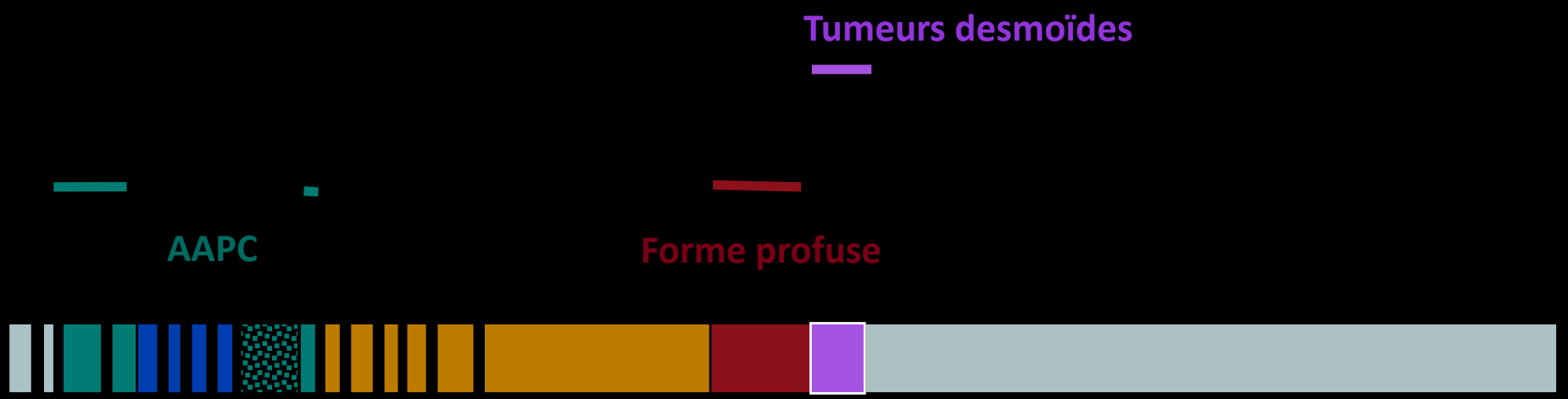
- mutation exon 15 (entre le codon 1250 et 1464) : densité adénomes 2 à 5x supérieure
- mutation avant codon 168 : phénotype atténué :**AAPC**

Variabilité de l ’expression des signes oculaires

- Variabilité inter familiale beaucoup plus que intrafamiliale
- signes retrouvés que si mutation **après exon 9 et avant codon 1444**

- Permet de préciser l ’intérêt et les limites de l ’utilisation de l ’examen ophtalmo pour le diagnostic présymptomatique de la PAF

Le gène *APC:* corrélations phénotypiques



AAPC

< 100 adénomes, rectum-

Polypes fundiques

Δc > 30 ans

Forme profuse

> 5000 adénomes ou > 10cm2

Adénomes duodénaux

Δc < 10 ans

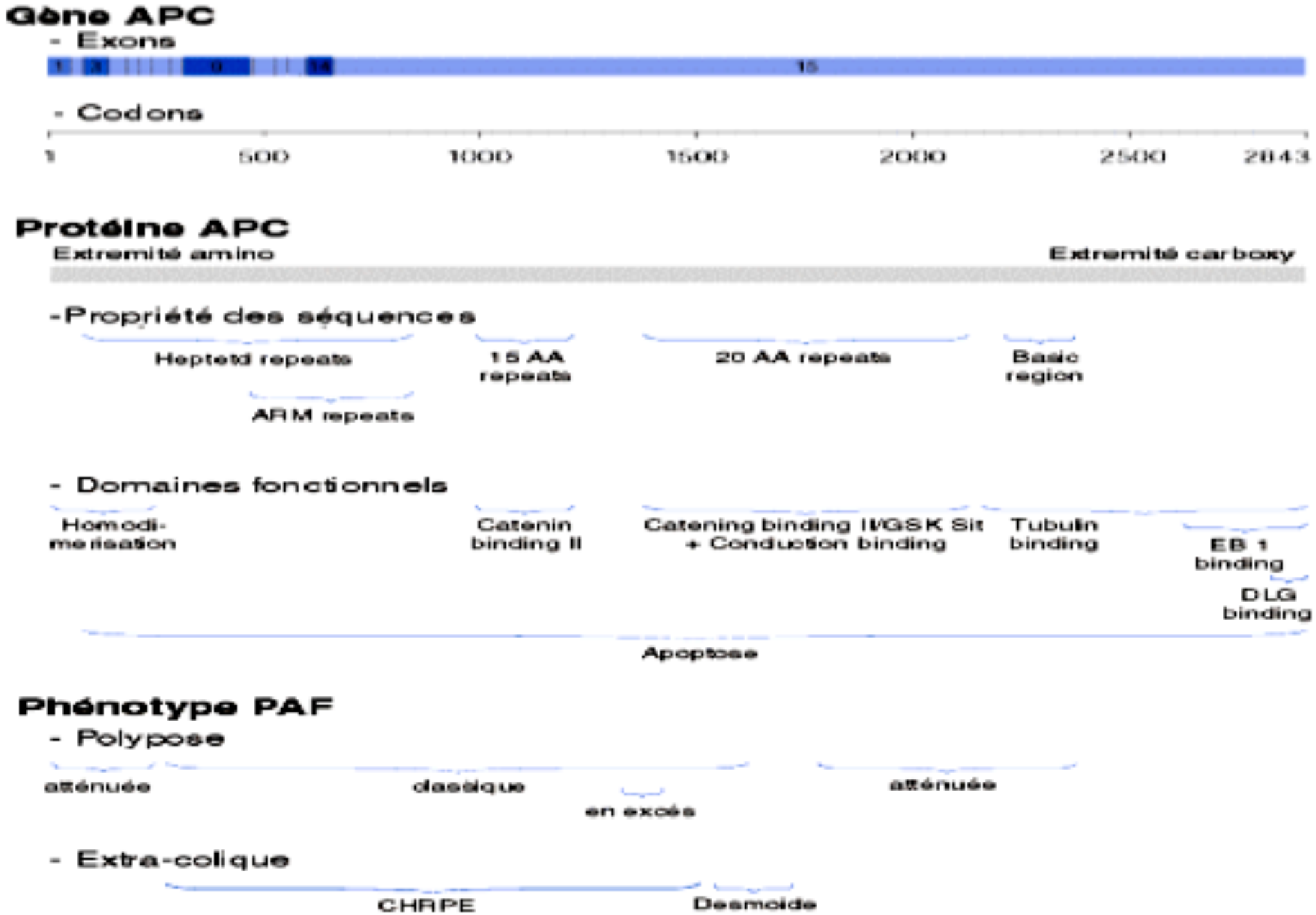


Figure 1 : Corrélation génotype/phénotype lors de PAF
La corrélation génotype/phénotype est déterminée au niveau du gène APC, de la protéine APC et du phénotype PAF. Selon la localisation de la mutation génétique, la protéine et ses divers domaines fonctionnels présentent des défauts divers, aux conséquences cliniques variables.

polyposes

- **APC** risque de cancer 100%
- **AAPC** risque de cancer 65%
- Polyposes adénomateuses « assez » atténuées : mutation gène **MYH** risque de cancer 35%

Gène MYH

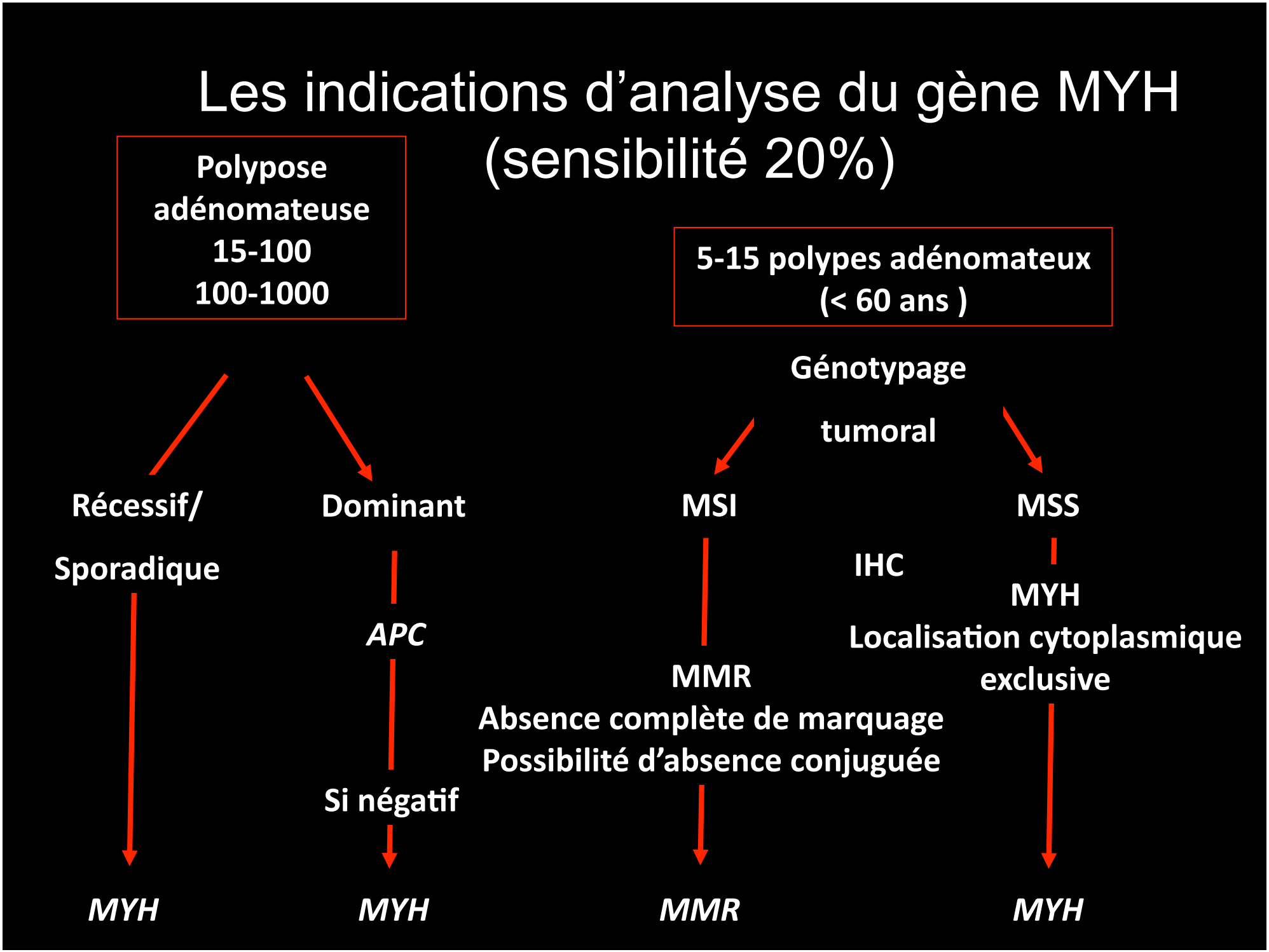
- Nb d'adénomes supérieur c° homoz/hétéroz composites
- Risque de cancer comparable
  - Risque avt 30 ans :4%
  - Localisation préférentielle colon Dt
  - Multifocal : 30%
  - Dégénerescence rapide

- **Nombre d'allèles mutés va conduire à l'aggravation du phénotype**

MYH

- Risque élevé d'adénomes duodénaux **(>30%)**
- Risque élevé de cancer duodénal **(9.3%)**
- Risque faible à nul de cancer extra-digestifs
- **Pas de corrélation génotype/phénotype** (nbre adénome/risque de cancer)

Les indications d'analyse du gène MYH (sensibilité 20%)



Les manifestations phénotypiques

AFAP & MAP

Gène	FAP *APC*	**AFAP *AAPC***	**MAP *MYH***	HNPCC *MMR*
Adénome	>100	5/>100 (29)	0/>100	*<50*
Loc.	G	**D**	**D**	*D*
Âge	17	35-45		
Cancer	100%	**65%**	**35%**	*40/70%*
Âge	39	**55**	**45**	*45*
Dig. haut	>90%	**>50%**	**31%**	-
Extra-dig.	Desm…	-	-	*Endomètre…*

CANCER COLORECTAL HEREDITAIRE SANS POLYPOSE

- HNPCC - Syndrome de Lynch
- **5%** des cancers colorectaux
- transmission autosomique dominante
- pas de définition clinique → critères de reconnaissance

CRITERES D ’AMSTERDAM

CRITERES D ’AMSTERDAM

- au moins 3 sujets atteints de cancer colique dont un diagnostiqué avant 50 ans
- un sujet atteint est parent porteur au 1°des 2 autres
- 2 générations successives sont atteintes

Critères d'Amsterdam II (1999)

- Au moins **3 sujets atteints de cancer appartenant au spectre étroit** du syndrome HNPCC (CCR, endomètre, intestin grêle,voies urinaires)
- Unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations
- Un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans

Critères d'Amsterdam I et II

- Critères de définition du syndrome **assez spécifiques mais peu sensibles**
- Présents c° 2,8% des patients qui développent un cancer colorectal
- **Plus de 60%** des familles répondant à ces critères ont une **mutation délétère causale** du syndrome HNPCC

La détection par les critères d'Amsterdam manque **au moins 80%** des cas de syndrome HNPCC

Critères de Bethesda

- Cancer colorectal avant 50 ans
- 2 tumeurs du spectre large HNPCC synchrones ou métachrones c° un même patient qqsoit âge
- 2 cancers du spectre large HNPCC c°2 apparentés au 1° dont l'un à moins de 50 ans
- 3 cancers du spectre large chez 3 apparentés au 1° ou 2° degré qqsoit âge

Spectre large : adénocarcinomes de l'estomac, ovaire, voies biliaires – glioblastomes – adénomes et adénocarcinomes sébacés, kératocanthomes

Critères de Bethesda

- Choisis pour atteindre une meilleure sensibilité
- Présents c° 25% des patients présentant un cancer colorectal
- Seulement **20%** des familles répondant à ces critères ont une **mutation délétère causale** du syndrome HNPCC

La détection par les critères de Bethesda manque **au moins 20%** des cas de syndrome HNPCC

Syndrome de Lynch I

Hereditary non polyposis colorectal cancer specific (HNPCCSS)

- association de plusieurs cancers du colon dans une même famille
- plus fréquemment au niveau de la partie droite
- semblent avoir un un meilleur pronostic que des cancers coliques de même stade survenant dans un contexte sporadique

Syndrome de Lynch II

Cancer family syndrome (CFS)

associe au sein de la même famille des cancers du colon à des cancers d ’autres sites (endomètre ++,ovaires, voies urinaires, intestin grêle, estomac)

HNPCC

- Gènes impliqués dans les réparations des mésappariements de l ’ADN
- Altération de ces gènes conduit à une instabilité dans les cellules tumorales

MSH2-MLH1 : 85 %

PMS2-MSH6-TGFβRII-PMS1 : <5%

Caractéristiques des CCR en fonction du type de cancer

	MSH2	MLH1	Sporadiques
Colon droit (ascendant + transverse)	54%	73%	39%
Colon gauche (rectum compris)	46%	27%	61%
Rectum seul	28%	8%	30%
CCR synchrones	7,4%	6,7%	2,4%
Risque annuel de CCR métachrone	2,1%	1,7%	0,33%
Age moyen	44 ans	49 ans	69 ans

HNPCC : risques cumulés de cancers

Site	Risque	Age moyen (ans)
CCR	78 % - (92%)	42
Endomètre*	43% -(62%)	49
Estomac	19%	54
Voies biliaires (+ pancréas)	17.5%	54
Voies urinaires (+ rein)	10%	60
Ovaire*	9%	47
Tumeurs cérébrales	1%	
Grêle	1%	
Pénétrance (80%)	H = 91%	F = 69%
Risque de CCR	H = 74%	F = 30%
Risque de cancer métachrone après CCR	90% (CCR = 72%, Ut = 27%)	
Risque de cancer métachrone après cancer de l'endomètre	75% (CCR = 40%)	

Fréquence des mutations germinales des gènes HNPCC

RER+	92%
MLH1	43 - 50 %
MSH2	30 - 41%
PMS2	4%
PMS1	2%
MSH6	5-10%
TGFBRII	<1%
Aucune altération	25%

INDICATEURS DE STATUT MSI

Localisation	Incidence	Type MSI
CCR	36 000	10% (3 600)
0-40 ans	1% (360)	51% (184)
40-50 ans	4% (1 440)	10% (144)
50-60 ans	12% (4 320)	10% (432)
avec un antécédent personnel de cancer (CCR, endomètre)		
	1% (360)	69% (248)
Total	**6 480**	**1008**
Endomètre	5 000	
0-60 ans	24% (1 200)	34% (408)

INDICATEURS DE MUTATION MMR constitutionnelle

Patient atteint d'un CCR

Paramètre	Mutation MMR const.
Isolé, avant 40 ans	22%
Isolé, entre 40 et 50 ans	14.3-16%
Avec un ATCD* personnel	34-54%
Avec un ATCD au 1er degré	23-39%

* antécédent de CCR ou de cancer de l'endomètre

Patient atteint d'un CCR de type MSI

Avant 35 ans	46%
Avant 50 ans	45%

Patient atteint de 2 cancers de type MSI

2 CCR	75%
1 CCR avant 50 ans + 1 endomètre	31%

Principaux syndromes prédisposants aux tumeurs rectocoliques

Syndrome	Localisation	Gènes	Transmission
PAF & AAPC	5q21	APC	AD
HNPCC/LYNCH I & II	2p22	hMSH2	AD
	3p21	hMLH1	
	2q31	hPMS1	
	7p22	hPMS2	
	2p16	hMSH6/GTBP	
	9q33	TGFBRII	
Muir-Torre	2p22	hMSH2	
	3p21	hMLH1	
Turcot			AD
(medulloblastome)	5q21	APC	
(glioblastome)	2p22	hMSH2	
	3p21	hMLH1	
Cowden	10q23	PTEN/MMAC1	AD
& Bannayan-Zonana			AD
Polypose Juvénile	10q23	PTEN/MMAC1	AD
	18q21	SMAD4/DPC4	
Peutz-Jeghers	19p13	STK11/LKB1	AD

Patients à risque élevé

- Enquêtes épidémiologiques: principal facteur de risque de développer un cancer colorectal lié à la présence d'un antécédent familial de cancer colorectal

- Etude cas-témoin : risque relatif >1 de développer K colorectal pour les parents au 1° d'un sujet atteint

- Risque relatif modulé par 2 facteurs:
  - **âge au diagnostic**
  - **nombre de malades atteints dans la famille**

Familles où critères d ’Amsterdam non complets

STATUT RER

- Mutation MMR détectée dans 10 % des cas
- Altération gènes MMR conduit à une instabilité du génome dans 92% des T
- si RER+ : recherche mutation constitutionnelle des gènes MMR

Surveillance polypose

- **Dépistage génétique 8-10 ans**
- **Surveillance annuelle par coloscopie**

à partir de 11 ans jusqu ’à 40 ans

- **surveillance triennale par gastroscopie**

à partir de 20 ans, accélérée si lésions dysplasiques

Coloproctectomie prophylactique

MYH

- Prédisposition héréditaire à **transmission autosomique dominante**
- Modalité de dépistage **(intérêt de l'analyse génétique prédictive)**
- **coloscopie complète + fibroscopie GD (avec coloration)**
  - À partir de 25 ans
  - Tous les 2 ans

Surveillance HNPCC

Mutation détectée dans 50 à 70% des cas

- **Diagnostique génétique >18 ans**
- **Pas de chirurgie prophylactique , pas de chimioprévention**
- **coloscopie tous les 2 ans + chromocoloscopie (indigo carmin)** à partir de 20 ans tous les ans si l'examen révèle la présence d'adénome
- **Examen gynécologique annuel** à partir de 30 ans + échographie (pelvienne ou endovaginale) +hystéroscopie souple (avec biopsies) ou hystérosonographie

Parents au 1° de sujets atteints de cancer colorectal (avt 60 ans)

- Risque cumulé de cancer 10 à 25%
- Coloscopie tous les 6 ans dés 40 ans

Conclusion

L'avenir sera probablement ponctué de progrès technologiques pour des **diagnostics moléculaires automatisés**, **d'une meilleure connaissance des corrélations phénotype-génotype** mais surtout d'une **véritable prévention des sujets sains définis à haut risque génétique**