

## Tests génétiques et traitement de la polypose colique familiale

La polypose colique familiale, maladie à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène *APC*, est caractérisée par la survenue de centaines de polypes adénomateux dans le côlon et le rectum dont le danger majeur réside dans leur transformation maligne. Deux traitements chirurgicaux peuvent être proposés: la rectocollectomie qui, comme son nom l'indique, consiste en l'ablation à la fois du côlon et du rectum, et la colectomie simple avec réinsertion de l'intestin grêle dans le rectum. Il est clair que la première intervention supprime tout risque de cancer rectal ultérieur, mais au prix d'un geste chirurgical plus grave et dont les suites peuvent être compliquées au point de déboucher fréquemment sur une dérivation de l'intestin grêle à la peau. De l'autre côté, le maintien en place du rectum est associé à un risque de 10% à 55% de développer, au cours des vingt années ultérieures, un cancer du rectum [1]. La localisation de la mutation dans le gène pourrait-elle permettre de prédire le risque de cancérisation ultérieure du rectum? En d'autres termes, y a-t-il des domaines dans la protéine dont l'altération est directement responsable de la localisation colique ou rectale de la transformation maligne? Le gène *APC* code pour une protéine associée à des protéines cytoplasmiques appelées caténines dont le rôle dans l'adhérence et la prolifération cellulaires semble central [2], mais on ne connaît pas encore le détail des relations structure-fonction de la protéine *APC*. On s'est donc attelé à l'analyse des mutations géniques et à essayer de les corréler à l'histoire clinique des familles et aux suites chirurgicales des patients. Aux Pays-Bas a été établi un registre exhaustif pour cette maladie génétique et les résultats apparaissent aujourd'hui dans *Lancet* [3]. Le recueil des résultats a été complet pour 150 familles sur les 200 familles

atteintes. Entre 1956 et 1995, 230 malades ont subi une colectomie simple, et 225 d'entre eux, suivis plus d'un an, font l'objet de l'étude (81 malades avaient subi d'emblée une rectocollectomie). Le suivi moyen de ces patients a été de 11 ans (1 à 38 ans). Quarante-cinq malades ont subi une ablation ultérieure du rectum, 29 pour récurrence grave de polypes et 16 pour cancer rectal. Parmi ces derniers, 7 sont morts. La mutation du gène *APC* a été déterminée dans 32 familles comportant chacune au moins un malade ayant subi une colectomie simple: dans 21 familles (72 malades, groupe A), la mutation siègeait avant le codon 1250 et dans 11 familles (15 malades, groupe B), elle siègeait après ce codon. Le risque cumulatif d'ablation du rectum, calculé par année de suivi est montré sur la *figure 1*: il est significativement inférieur pour les malades du groupe A (risque relatif 2,7).

Les résultats globaux de survie sans ablation du rectum sont très voisins de ceux déjà publiés; ce qui est intéressant, c'est la différence après 20 ans de suivi dans l'incidence de complications graves selon la localisation de la mutation dans le gène. Ces résultats vont à l'appui de résultats antérieurs: on avait déjà rapporté le caractère plus « bénin » des mutations situées dans les exons 3 et 4 [4] et, à l'inverse, une forme plus sévère de la maladie avec polypes extrêmement nombreux et cancérisation plus précoce lorsque la mutation siège entre les codons 1250 et 1464 [5]. Faut-il en conclure que la détermination génétique de la mutation doit guider la conduite à tenir chirurgicale? C'est ce que proposent les auteurs: colectomie simple si la mutation siège avant le codon 1250. On assiste donc enfin à la prise en compte des facteurs de susceptibilité génétique dans la conduite des traitements, et ainsi à la nécessité du génotypage en cancérologie, ici l'analyse du gène *APC*, là bientôt celle des

gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les cancers du sein. La découverte d'une « mauvaise » mutation oblige alors à proposer de pénibles mutilations car il s'avère que les moyens de détection d'une cancérisation ne permettent pas une détection suffisamment précoce pour transformer le pronostic: dans l'étude rapportée ici, les deux tiers des malades ayant développé un cancer du rectum en sont morts, bien qu'ils aient été suivis très régulièrement par rectoscopie.

E.B.

1. Bussey HJ, Evers AA, Ritchie SM, Thomson JP. The rectum in adenomatous polyposis: the St. Mark's policy. *Br J Surg* 1985 ; 72 : S29-31.
2. Romagnolo B. APC : de nouveaux partenaires, de nouveaux indices. *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 1109-10.
3. Vasen HFA, van der Luijt RB, Slors JFM, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996 ; 348 : 433-5.
4. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993 ; 75 : 951-7.
5. Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, et al. Correlation between the location of the germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 4055-7.

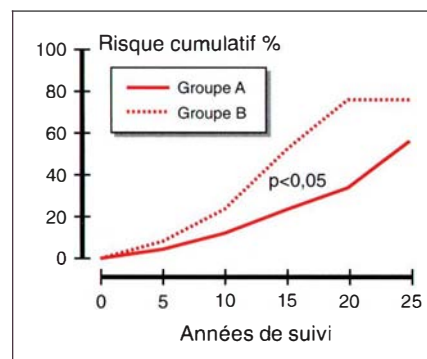


Figure 1. Risque cumulatif de subir une ablation du rectum chez les malades porteurs d'une mutation du gène *APC* siégeant en amont (groupe A) ou en aval (groupe B) du codon 1250.