

## Considérations génétiques sur la polyposis recto-colique

M. DEMINATTI (\*)

Alors que dans le cas des maladies infectieuses la transmission peut avoir lieu entre individus non apparentés, dans le cas des maladies génétiques la transmission présente le caractère particulier de n'être possible qu'entre individus apparentés d'une génération à l'autre. Cette caractéristique est en effet due au fait que ces maladies sont liées à des anomalies du génome. Actuellement, on connaît deux catégories d'anomalies du génome dont certaines sont transmissibles : les aberrations géniques qui sont des atteintes punctiformes et les aberrations chromosomiques.

Sans entrer dans l'analyse détaillée des différents types d'aberrations géniques, nous rappellerons les notions de dominance et de récessivité. Une maladie est due à un gène dominant quand ce gène anormal, quoique présent à l'état d'un seul exemplaire, s'exprime au niveau du phénotype du sujet, dit hétérozygote, porteur de ce gène. Un gène est dit récessif quand le gène ne s'exprime phénotypiquement que s'il est en double exemplaire dans le génome du sujet porteur appelé homozygote récessif.

Quoique de nombreux exemples montrent que l'on peut déceler l'expression d'un gène récessif chez les sujets appelés hétérozygotes, porteurs d'un seul exemplaire de ce gène récessif (drépanocytose, phénylcétonurie, etc.) ; la distinction entre gène dominant et gène récessif reste valable en pratique.

Ainsi la polyposis recto-colique est une maladie due à un gène dominant situé sur un des chromosomes non sexuels ou autosomes : il s'agit d'une maladie autosomique dominante (Duhamel et coll., 1960). De plus, il s'agit d'une maladie à pénétrance élevée (+ 80 %) (Duhamel et coll., 1960) ; c'est-à-dire que sur 100 individus porteurs du gène anormal, plus de 80 sont conducteurs et présentent des signes cliniques de la maladie, les autres étant uniquement conducteurs.

(\*) Laboratoire de Génétique et Embryologie Humaine, Faculté de Médecine de Lille-59.

### TYPES DE POLYPOSES HEREDITAIRES OBSERVÉES (voir Mc Kusick, 1966)

#### Polyposis localisée.

— La polyposis recto-colique isolée ou polyposis intestinale type I de Mc Kusick est autosomique dominante (Duhamel et coll., 1960).

— La forme décrite par Woolf et coll. (1955) ou polyposis intestinale de type IV de Mc Kusick est caractérisée par la rareté des polypes. L'existence d'un gène particulier à cette forme est mise en doute par Mc Kusick.

— Le syndrome de Gardner (1962) et ses variantes ou polyposis intestinale type III de Mc Kusick : gène autosomique dominant.

— Le syndrome de Turcot et coll. (1959) qui est l'association d'une polyposis intestinale et de tumeurs malignes du système nerveux central serait peut-être une variante du syndrome de Gardner (Yaffée, 1964).

#### Polyposis disséminée à tout le tube digestif.

— La forme décrite par Ravitch (1947) est également à transmission autosomique dominante (Yonemoto et coll., 1969).

— Le syndrome de Peutz-Jegher-Touraine ou Lentiginose péri-orificielle avec polyposis ou polyposis intestinale type II de Mc Kusick est dû à un gène autosomique dominant.

— Le rare syndrome de Gronkhite-Canada (1955) est l'association d'une polyposis avec des manifestations ectodermiques (alopecie, atrophie unguiculaire, pigmentation cutanée touchant paumes et plantes).

DEMINATTI M. (1971). — Considérations génétiques sur la polyposis recto-colique. Colloque Paris-Lille 1970. *Ann. Chir.*, 25, (11-12), pp. C. 591-593.

La liste de ces différentes formes cliniques conduisent à émettre plusieurs hypothèses quant à leur rapport. Il peut en effet s'agir d'un même gène pléiotrope dominant (gène agissant sur plusieurs caractères) dont les variations d'action sur le phénotype dépendent du reste du génome. On peut aussi admettre que ces affections sont dues à des gènes allèles dominants (gènes occupant la même place et agissant différemment sur le même caractère) ou à des gènes non allèles situés sur des chromosomes différents. Ces hypothèses unicistes sont plus vraisemblables que celles attribuant un gène particulier à chacune des formes cliniques observées. En faveur de l'unicité génique, citons l'observation d'Apostolopoulou (1968) : une fille atteinte de syndrome de Peutz dont le père seulement présente une polypose.

#### MODALITES DE TRANSMISSION ET TYPES DE MARIAGE RENCONTRES

Si nous nous référons à l'analyse des 67 fratries par Duhamel et coll., 1960, nous pouvons considérer 3 types de mariage qui conduisent à des proportions différentes de descendants atteints de polypose recto-colique.

Soit A le gène dominant autosomique responsable de la polypose recto-colique.

Soit a le gène normal récessif allèle de A.

##### 1<sup>er</sup> type de mariage.

Un des progéniteurs présente la maladie : c'est le cas le plus fréquent.

Parents :	Aa	×	aa
Gamètes :	A — a	—	A — a
Enfants :	<u>Aa — Aa</u>	—	<u>aa — aa</u>

50 % atteints      50 % non atteints

Il s'agit ici d'un mariage qui aboutit à une atteinte de la moitié des descendants.

##### 2<sup>er</sup> type de mariage.

Les 2 progéniteurs sont atteints.

Parents :	Aa	×	Aa
Gamètes :	A — a	—	A — a
Enfants :	<u>AA — Aa</u>	—	<u>Aa — aa</u>

75 % atteints      25 % non atteints

Dans ce type d'union, très rare d'ailleurs, le risque de descendants atteints étant très élevé, ce type de mariage est à déconseiller. Duhamel et coll. (1960), ont observé 3 couples de ce type.

##### 3<sup>er</sup> type de mariage.

Dans ce type de mariage les deux progéniteurs sont phénotypiquement normaux. Si l'on tient compte de la notion de pénétrance du gène on peut admettre que l'un des progéniteurs est un conducteur sain, ce qui nous ramène au 1<sup>er</sup> type de mariage. Si l'on admet la mutation lors de la gamétopénie (12 mutations pour 10<sup>6</sup> gamètes par génération, d'après Pierce, 1968) le risque de plusieurs descendants atteints dans une même fratrie est pratiquement nul.

#### FREQUENCE DU GENE ET FREQUENCE THEORIQUE DES SUJETS ATTEINTS

La fréquence du gène A de la polypose trouvée par Pierce (1968) est de  $\frac{0,14}{1\ 000} = q$ .

p = fréquence du gène allèle normal a.

Selon la loi de Hardy-Weinberg nous devons rencontrer théoriquement les génotypes suivants :

aa — Aa AA  
sujets atteints

la fréquence du génotype aa = p<sup>2</sup>

la fréquence du génotype Aa = 2 pq

la fréquence du génotype AA = q<sup>2</sup>.

Les fréquences théoriques des sujets atteints sont : fréquence des individus Aa ≈ 27 sur 100 000 individus,

fréquence des individus AA ≈ 0,001 sur 100 000 individus.

#### ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES ET CANCERISATION DES POLYPS

L'existence d'aberrations chromosomiques au niveau des cellules épithéliales des polyps est suggérée par les résultats de l'analyse cytophotométrique du contenu en ADN des noyaux qui indiquent des variations de la teneur en ADN lors de la transformation maligne (Florian et Emson, 1960). Enterline et Arvan (1967) étudiant les caryotypes des cellules épithéliales arrivent à la conclusion suivante : les adénomes sans atypies se caractérisent par des anomalies chromosomiques numériques et au niveau des adénomes avec atypies on rencontre des anomalies chromosomiques numériques et structurales.

L'étude cytophotométrique de l'ADN et l'analyse du caryotype des cellules épithéliales, malgré leur grand intérêt théorique, ne peuvent être utilisées en pratique courante pour prévoir la cancérisation des polyps.

#### CONCLUSION

En conclusion de cette brève analyse nous pouvons dire qu'en tenant compte du taux de pénétrance supérieur à 80 % pour Duhamel et coll. (1960) ou égal à 49,43 % pour Pierce (1968) tous les enfants nés d'un progéniteur atteint sont suspects soit de présenter ultérieurement une polypose, soit d'être conducteur du gène.

En ce qui concerne le problème des formes cliniques et du nombre des gènes, les observations de formes cliniques différentes dans un même arbre généalogique pourront résoudre ce problème génétique.

BIBLIOGRAPHIE

- APOSTOLOPOULOU E. (1968). — The Peutz Yeghers syndrome. *Delt. paidiat. Klin. Panep. Athin.*, 15, 374-388.
- CRONKHITE L. W., CANADA W. J. (1955). — Generalized gastro-intestinal polyposis : an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *New Engl. J. Med.*, 252, 1011.
- DUHAMEL J., BERTHON G., DUBARRY J. J. (1960). — Etude mathématique de l'hérédité de la polyposis recto-colique. *J. Génét. hum.*, 9, 65-77.
- ENTERLINE H. T., ARVAN D. A. (1967). — Chromosome constitution of adenoma and adenocarcinoma of the colon. *Cancer*, 20, 1746-1759.
- FLORIAN S. F., EMSON H. E. (1960). — The DNA content of tumor cells. - I. Polyps and adenocarcinomas of the large intestine of man. *J. Nat. Cancer Inst.*, 24, 471-482.
- GARDNER E. Y. (1962). — Follow up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Amer. J. hum. Genet.*, 14, 376-390.
- McKUSICK V. A. (1966). — Mendelian inheritance in man. *The Johns Hopkins Press*, 344.
- PIERCE E. R. (1968). — Some genetic aspects of familial multiple polyposis of the colon in a kindred of 1 422 members. *Dis. Colon Rect.*, 11, 321-329.
- RAVITCH M. M., SABISTON D. G. (1947). — Anal ileostomy with preservation of sphincter proposed operation in patients requiring total colectomy for benign lesions. *Surg. Gynec. Obstet.*, 84, 1095-1099.
- TURCOT J., DESPRES J. P., ST-PIERRE F. (1959). — Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon. Report of two cases. *Dis. Colon Rect.*, 2, 465-468.
- WOOLF C. M., RICHARDS R. C., GARDNER E. J. (1955). — Occasional discrete polyps of colon and rectum showing inherited tendency in a kindred. *Cancer*, 8, 403-408.
- YAFFEE H. S. (1964). — Gastric polyposis and soft tissue tumors. A variant of Gardner's syndrome. *Arch. Derm.*, 89, 806-808.
- YONOMOTO R. H., SLAYBACK J. B., BYRON R. L., ROSEN R. B. (1969). — Familial polyposis of the entire gastrointestinal tract. *Arch. Surg.*, 99, 427-434.

