



GÉNÉTIQUE

Cancer colorectal - Le syndrome de Lynch
Le cancer colorectal héréditaire non-polyposique (HNPCC)

DE QUOI S'AGIT-IL ?

Le test CCR est une analyse de pointe issue des technologies de la génétique moléculaire mise en place chez Unilabs (en particulier le séquençage à haut-débit) pour la mise en évidence de mutations spécifiques aux cancers dépendants du syndrome de Lynch.

INDICATIONS / CIBLES

L'indication pour le test CCR se fait par les critères de Bethesda/Amsterdam ainsi que sur les résultats de l'analyse de l'instabilité des microsatellites (IMS). Le test CCR est un test génétique de diagnostic tout particulièrement préconisé dans les cas cliniques suivants :

- Un cancer colorectal (CCR) chez un patient <50 ans
Présence d'une tumeur colorectale synchrone, métasynchrone ou d'autres tumeurs associées au syndrome de Lynch
Un CCR avec une instabilité des microsatellites (IMS) chez un patient de <60 ans
Un CCR diagnostiqué chez un ou plusieurs parents du 1er degré avec une tumeur associée à un syndrome de Lynch dont un des cancers a été diagnostiqué <50 ans
Un CCR diagnostiqué chez deux ou plus des parents du 1er ou 2ème degré avec des tumeurs associées à un syndrome de Lynch



AVANTAGES / INTÉRÊTS DU TEST

Le test CCR permet de confirmer si un patient a ou n'a pas de susceptibilité génétique de développer un cancer colorectal. Cela permet entre autre de :
Modifier la fréquence de coloscopie et l'âge du début de screening
Proposer des mesures prophylactiques adaptées
Clarifier et stratifier le risque de CCR familial associé



Cancer colorectal - Le syndrome de Lynch

Le cancer colorectal héréditaire non-polyposique (HNPCC)

Auteur

Dr Pierre-Alain Menoud
Spécialiste FAMH en génétique médicale

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme en Suisse.

Environ une personne sur vingt doit s'attendre à développer un cancer colorectal au cours de sa vie (Figure 1). Bien que la majorité (75%) des CCR soit sporadique (non héréditaire), les formes familiales héréditaires s'inscrivent dans 20% des cas. Le reste est lié à des prédispositions génétiques (~5%)¹.

Parmi les formes héréditaires familiales, le syndrome de Lynch (HNPCC) ou cancer colorectal non-polyposique, transmis de manière autosomique dominante, est le plus fréquent (2-5%) et a une prévalence située entre 1:600 à 1:800 dans la population en général².

Ce syndrome est associé à des mutations sur les gènes de réparation de l'ADN (*mismatch repair genes* ou MMR) : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*. L'autre forme héréditaire est la polypose adénomateuse familiale, plus rare et principalement liée aux gènes *APC* et *MUTYH*.

Le syndrome de Lynch est non seulement associé à une augmentation significative du risque de cancer colorectal (60-80% de risque au cours de la vie; Figure 2) mais il est aussi associé à une augmentation du risque de cancer de l'utérus/endomètre (20-60%), de l'estomac (11-19%), de l'ovaire (4-13%), du tractus hépatobiliaire, du tractus urinaire supérieur et du cerveau.

Tous ces gènes codent pour des protéines dites de réparation de l'ADN (*mismatch repair gene* ou MMR). En présence d'une ou de plusieurs mutations, des régions du génome, les microsatellites, deviennent instables. Cette instabilité peut être détectée par l'analyse MSI.

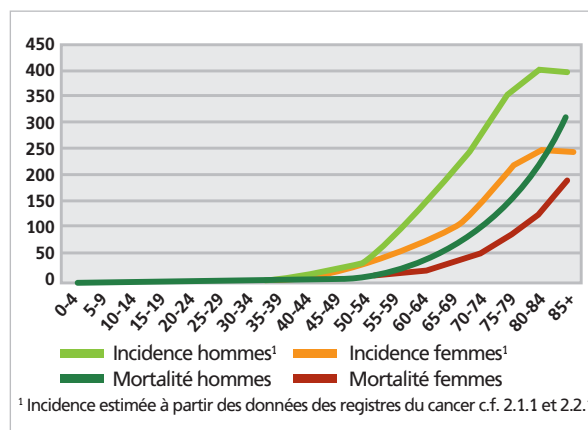
Bénéfice du test génétique

Savoir qu'un patient a ou n'a pas une susceptibilité génétique de développer un cancer colorectal permet de :

- Modifier la fréquence de la colonoscopie et l'âge du début du screening
- Proposer des mesures prophylactiques
- Clarifier et stratifier le risque de cancer familial associé (cancer du sein lors de mutations sur le gène *STK1*)
- Offrir un choix de traitement approprié tel qu'une colectomie subtotale plutôt qu'une résection en présence d'une mutation sur *MLH1*
- Identifier d'autres membres de la famille porteurs d'une mutation

Figure 1

Incidence du cancer colorectal en Suisse, par classe d'âge pour 100'000 habitants (2003-2007)

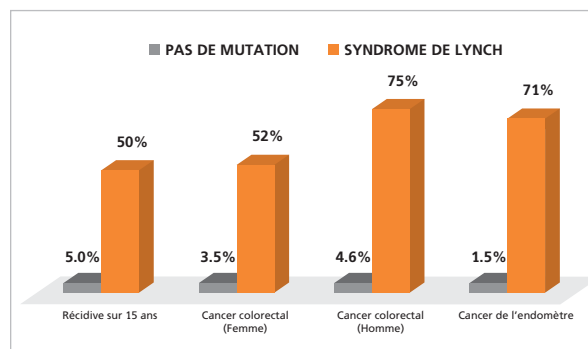


¹ Incidence estimée à partir des données des registres du cancer c.f. 2.1.1 et 2.2.1

Source : Le cancer en Suisse: Office fédéral de la santé: CD, NICER, RCT

Figure 2

Population à risque: risques cumulatifs de développer un cancer avant 75 ans



La technique du "Next Generation Sequencing" (NGS) pour mettre en évidence des mutations

Grâce aux techniques les plus modernes mises en place chez Unilabs et en particulier le séquençage à haut débit également nommé séquençage de nouvelle génération (NGS), l'analyse de nombreux gènes peut être effectuée simultanément et rapidement à un prix considérablement inférieur.

Dans la pratique, très peu de patients ont un cancer dont le diagnostic correspond parfaitement à un syndrome "classique" dont les symptômes sont facilement reconnaissables. L'analyse par panel de gènes tient compte de cette variabilité et offre la possibilité d'identifier une mutation responsable du cancer permettant un screening et une prévention individualisés.



■ **Indications à l'analyse**

Plusieurs critères cliniques ont été développés pour la suspicion clinique du syndrome de Lynch: les critères d'Amsterdam et les recommandations revisitées de Bethesda. Néanmoins, des études soulignent leur manque de sensibilité et de spécificité pour l'identification des individus avec un syndrome de Lynch et quelques études montrent que les recommandations de Bethesda laissent échapper 6% à 25% de porteurs de mutations^{3,4}. Comme >90% des cas de CCR avec un syndrome de Lynch montrent une instabilité des microsatellites (IMS ou MSI), un screening moléculaire des MSI est une bonne stratégie pour identifier les candidats à un test génétique (Fig. 3)⁵.

Les tumeurs devraient être testées pour l'instabilité des microsatellites dans les situations suivantes:

1. Un CCR diagnostiqué chez un patient <50 ans
2. Présence d'une tumeur colorectale synchrone, métasynchrone ou d'autres tumeurs associées au syndrome de Lynch (c.-à-d. tumeurs colorectales, endométriales, de l'estomac, de l'ovaire, du pancréas, de l'urètre et des reins, du tractus biliaire et du cerveau, des adénomes des glandes sébacées)
3. Un CCR avec une MSI chez un patient <60 ans
4. Un CCR diagnostiqué chez un ou plusieurs parents du 1^{er} degré avec une tumeur associée à un syndrome de Lynch dont un des cancers a été diagnostiqué <50 ans
5. Un CCR diagnostiqué chez deux ou plus des parents du 1^{er} ou 2^{ème} degré avec des tumeurs associées à un syndrome de Lynch quel que soit l'âge

■ **Recommandation**

Lors d'un diagnostic de cancer colorectal ou de l'endomètre, il serait judicieux de mettre en avant la possibilité d'inscrire la pathologie dans le cadre d'un syndrome de Lynch.

Un test de pré-screening : analyse moléculaire sur le tissu tumoral de l'instabilité des microsatellites (MSI) et/ou immunohistochimique (IH) sur les protéines des gènes MMR : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*.

■ **Interprétation**

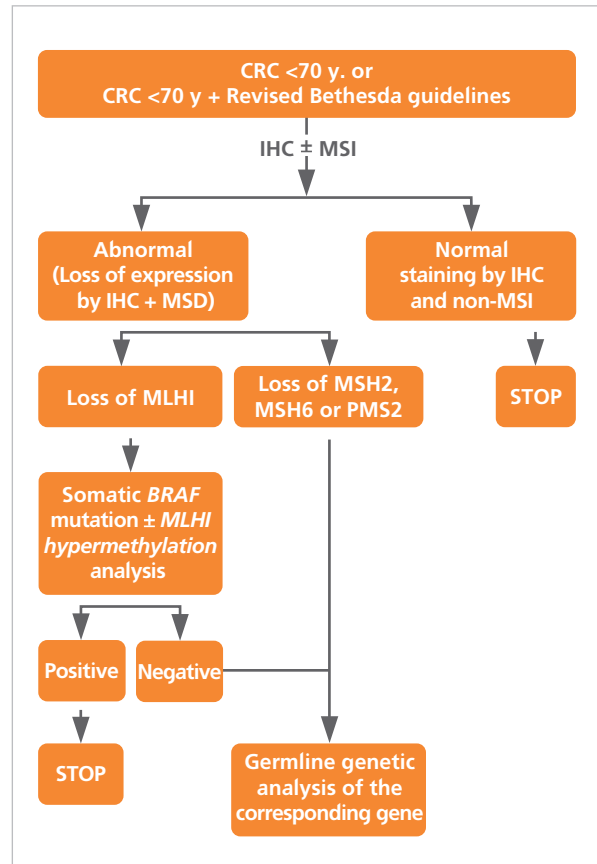
Un rapport détaillé est délivré avec les recommandations de suivi et de conseil génétique. Nos scientifiques prennent contact avec vous pour fournir des explications complémentaires et discuter de la marche à suivre.

■ **Références**

- 1) Genevay M, et al. Le syndrome de Lynch : pathologiste et praticien peuvent ensemble réduire le risque de cancer. Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1502-6.
- 2) Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348: 919-932.
- 3) Hampel H, Frankel WL, Martin E et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005; 352:1851-1860.
- 4) Pinol V, Castells A, Andreu M et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA 2005; 293:1986-1994.
- 5) Balmaña J. Familial risk-colorectal cancer: ESMO. Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology suppl 6:vi 73-80, 2013.

■ **Figure 3**

Arbre décisionnel pour une bonne identification des candidats à un test génétique



■ **Prélèvements et matériel**

2 x 3,2 ml de sang-EDTA

■ **Tarif (Position OFAS) :**

3 x 2425.02 + 24 x 2525.02 + 2021.00 + 2910.00 (remboursé – il est conseillé d'obtenir l'approbation de la caisse maladie avant d'ordonner cette analyse)

■ **Informations**

Dr Pierre-Alain Menoud 021 321 4051
 spécialiste FAMH en génétique médicale

Dr Frédéric Guery 021 321 4051
 spécialiste FAMH en génétique médicale

E-mail : diagmol@unilabs.com

■ **Rédaction**

Dr Pierre-Alain Menoud
 Spécialiste FAMH en génétique médicale
 Responsable du diagnostic moléculaire, Unilabs Suisse