

Syndrome de Lynch: principale prédisposition génétique au cancer colorectal

P. O. Chappuis^{1,3}, V. Membrez^{1,4}, S. Myit², S. Arcioni¹, T. von Känel¹, ¹Service de génétique médicale, ²Service d'Histocytologie, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion, ³Service d'oncologie et Service de médecine génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, ⁴Service d'Oncologie, Hôpital du Valais, Sion

Contexte

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent en Suisse avec environ 4'200 nouveaux cas par an. Environ 3 % de ces cas sont associés à une prédisposition génétique nommée syndrome de Lynch ou cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC). Quatre gènes coopérant à la réparation des erreurs de réplication de l'ADN (« DNA Mismatch Repair (MMR) ») sont impliqués dans le syndrome de Lynch : *MLH1* (muté dans 50 % des cas), *MSH2* (40 %), *MSH6* (7-10 %) et *PMS2* (<5 %). La prévalence dans la population générale de mutations germinales dans ces quatre gènes est estimée entre 1/600 et 1/800. Vu la transmission autosomique dominante, chaque descendant d'une personne affectée par le syndrome de Lynch a un risque de 50 % de porter cette prédisposition.

En présence de mutations dans *MLH1* ou *MSH2*, le risque cumulatif de cancer colorectal est de 52-82 %, comparé à 4.8 % dans la population générale. Pour les personnes portant des mutations *MSH6* ou *PMS2*, la pénétrance est légèrement moins élevée. L'âge moyen au diagnostic d'un cancer colorectal dans le syndrome de Lynch se situe vers 45 ans. On a noté un risque augmenté de cancer dans d'autres organes, en particulier l'endomètre (risque de 25-70 %) et – dans une moindre mesure – au niveau de l'ovaire, l'estomac, l'intestin grêle et les voies biliaires et urinaires.

Démarche diagnostique

L'importance de l'identification du syndrome de Lynch est liée à l'efficacité des mesures de surveillance et de prévention à disposition pour les personnes portant des mutations responsables de ce syndrome et la possibilité de rassurer les individus ne portant pas ces mutations familiales.

Historiquement, les critères d'Amsterdam et les recommandations de Bethesda avaient été proposés pour aider les cliniciens à reconnaître les situations évocatrices d'un syndrome de Lynch. Toutefois, ces critères présentent d'importantes limites en termes de spécificité et/ou de sensibilité et leur utilisation ne s'est pas vraiment généralisée.

Les cancers s'inscrivant dans le cadre du syndrome de Lynch présentent certaines caractéristiques particulières, soit la perte d'expression des principales protéines du DNA MMR (hétérodimères *MLH1/PMS2* et *MSH2/MSH6*) et une instabilité des séquences microsatellites. Ces caractéristiques peuvent être utilisées comme aide au diagnostic de ce syndrome (Figure 1). Depuis quelques années, la recherche d'une perte d'expression des protéines du DNA MMR est effectuée de manière systématique sur toutes les tumeurs colorectales dans le Service d'Histocytologie de l'ICH. En cas de perte d'expression de *MLH1/PMS2* (et d'absence de la mutation *BRAF V600E*) ou de *MSH2/MSH6* à l'immunohistochimie, un conseil génétique est alors indiqué pour discuter la possibilité de rechercher une mutation germinale dans ces gènes.

Conseil génétique et dépistage moléculaire

Conformément aux directives légales en vigueur, un conseil génétique pré- et post-testing génétique est indiqué. Lors d'une première consultation, l'oncogénéticien recueille une histoire médicale personnelle et familiale détaillée. Cette consultation vise à informer de manière non-directive la personne sur les modalités, les limites et les implications de l'analyse génétique. Ces consultations sont proposées à l'ICH à Sion depuis 1997 et – depuis novembre 2017 – à l'Hôpital Riviera-Chablais à Monthey.

L'analyse des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* s'effectue sur une prise de sang et est réalisée par séquençage à haut débit au Service de Génétique médicale de l'ICH. Ces tests figurent sur la Liste des analyses et sont facturés de 3950 PT. Lorsqu'un variant pathogénique est identifié, un dépistage ciblé facturé à 315 PT est possible chez les apparentés.

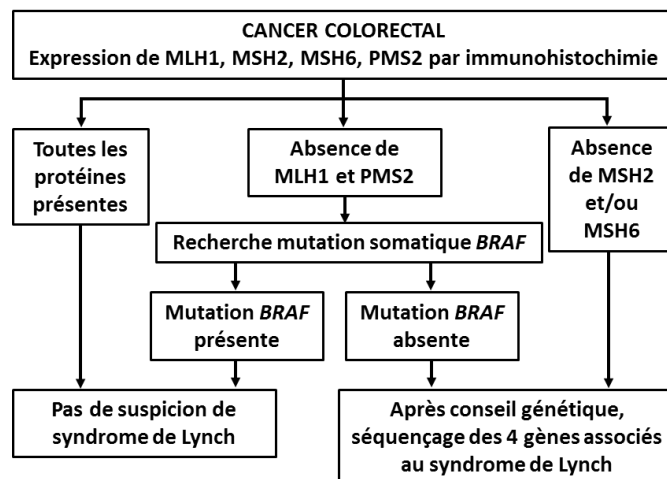


Figure 1 : Syndrome de Lynch : démarche diagnostique

Consultation après le test génétique

Le résultat de l'analyse génétique est transmis lors d'une seconde consultation oncogénétique. Deux types de résultats sont discutés :

- 1) Identification d'un variant pathogénique dans un des gènes du DNA MMR : un syndrome de Lynch est alors diagnostiqué. Ce résultat va conditionner les mesures de surveillance et de suivi qui seront préconisées (p.ex. coloscopie tous les 12-24 mois) et peut influencer le choix de la thérapie oncologique (immunothérapie). Un dépistage génétique ciblé est alors disponible pour la parenté proche dès l'âge de 20-25 ans. Le bénéfice de ce programme de surveillance par coloscopie est démontré en termes de réduction significative du risque de cancer colorectal et d'amélioration de l'espérance de vie. Pour les femmes atteintes du syndrome de Lynch, une surveillance de l'endomètre dès 30-35 ans est recommandée ;
- 2) Absence de variant génétique : les recommandations de surveillance, en particulier pour les apparentés, reposent alors sur l'évaluation attentive des antécédents oncologiques personnels et familiaux. Ceci est aussi le cas si un variant de signification clinique indéterminée (VUS) a été identifié : cette découverte ne peut pas être utilisée pour la prise en charge du patient ni pour proposer un dépistage ciblé dans l'entourage.

A ce jour, plus d'une centaine de porteurs de mutations germinales dans des gènes responsables du syndrome de Lynch ont été identifiés en Valais et plus de 200 membres de leurs familles ont pu être rassurés car ne portant pas la mutation familiale. Ces derniers ont ainsi retrouvé le risque oncologique de la population générale.

Références

- 1) Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013; Suppl 6:vi73-80.
- 2) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015; 372:2509-20.
- 3) Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. Nat Rev Cancer 2015; 15:181-94.
- 4) Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110:223-62.

Personnes de contact

Dr Véronique Membrez
Prof. Pierre O. Chappuis
Thomas von Känel, PhD

veronique.membrez@hopitalvs.ch
pierre.chappuis@hcuge.ch
thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch

Consultations oncogénétiques ICH et HRC
Téléphone 027 603 48 53 (mardi-mercredi-jeudi, vendredi matin).