

Cancer du colon héréditaire non polyposique (Syndrome HNPCC)

Auteur : Docteur Sylviane Olschwang¹

Date de création : décembre 1997

Mises à jour : février 1999, janvier 2002, octobre 2004

Editeur scientifique : Professeur Thierry Philip

¹Département d'oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, 232 boulevard Sainte-Marguerite 13009 Marseille, FRANCE. olschwangs@marseille.fnclcc.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et synonymes](#)

[Définition clinique](#)

[Evolution](#)

[Mode d'hérédité](#)

[Bases biochimiques](#)

[Gène](#)

[Méthodes de diagnostic](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Perspectives thérapeutiques](#)

[Références](#)

Résumé

Le cancer colorectal héréditaire sans polypose ou HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) se transmet de manière autosomique dominante. Son diagnostic repose sur la réunion de trois critères, définis en 1991 à Amsterdam, et revus en 1999 : (i) au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (cancers colorectaux, cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires) et histologiquement prouvés, (ii) unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations, (iii) un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans. Dans les familles recensées selon ces critères, les sujets atteints développent principalement des cancers colorectaux et de l'endomètre, avec un risque cumulé à 70 ans de 70 à 80%. Une surveillance coloscopique est proposée aux personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène MSH2, MLH1 ou MSH6, à un rythme biennal, dès l'âge de 20 ans. Une surveillance gynécologique annuelle chez les femmes après 30 ans est recommandée. Le traitement des cancers est identique à celui proposé en l'absence de prédisposition. Il n'existe pas de traitement médicamenteux préventif. Les gènes dont l'altération est associée à l'existence d'un syndrome HNPCC appartiennent à la famille des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair ou MMR), autrement dit dans le contrôle de la fidélité de la réplication : MSH2, MLH1 et MSH6 sont impliqués, par ordre décroissant de fréquence, dans respectivement 35%, 25% et 2% des cas. Aucune altération génétique n'est identifiée dans environ un tiers des cas.

Mots-clés

Prédisposition héréditaire – cancer – colon – endomètre – gènes MMR – génotype MSI – mutation constitutionnelle – test génétique prédictif - dépistage

Nom de la maladie et synonymes

- Cancer du colon non polyposique

- Syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)
- Cancer colorectal héréditaire sans polypose.

Définition clinique

Le syndrome HNPCC est une prédisposition héréditaire au cancer, définie cliniquement par les critères d'Amsterdam en 1991, modifiés en critères d'Amsterdam II en 1999, qui réunissent des informations individuelles et généalogiques : (i) au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés, (ii) unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations, (iii) un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans. Les tumeurs se développant dans le cadre d'une prédisposition de type HNPCC sont le plus souvent la conséquence d'une altération constitutionnelle d'un gène *MMR* (*MisMatch Repair*), associée à un phénotype des cellules tumorales appelé MSI (MicroSatellite Instability). Pour améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation délétère sur un gène *MMR* parmi la population atteinte de cancer, d'autres paramètres, prédictifs de la présence de cette instabilité génomique, ont depuis été proposés (conférence de Bethesda). Les patients atteints de syndrome HNPCC ont en outre un risque modéré de cancers de l'ovaire, de l'estomac et de l'épithélium des voies biliaires, définissant le spectre tumoral large. Des tumeurs cutanées et cérébrales ont été également rapportées dans des familles atteintes de syndrome HNPCC, qui portent alors respectivement les noms de syndromes de Muir-Torre et Turcot, sans qu'il s'agisse de prédispositions génétiques distinctes.

Evolution

Les risques de développer un cancer à 70 ans pour les patients porteurs d'une mutation délétère constitutionnelle d'un gène *MMR*, quelle qu'elle soit, peuvent être ainsi estimés :

- Côlon et rectum : 50-60% (hommes : 70-80%, femmes : 30-40%)
- Endomètre : 30-40%
- Estomac : env. 10%
- Ovaires : env. 8%
- Urothelium : env. 5%
- Voies biliaires : env. 5%

Bien que le risque relatif de cancer de l'intestin grêle soit très élevé, le risque absolu demeure faible, compte tenu de la rareté de cette localisation dans la population générale. Aucun gène n'a montré une influence forte sur le niveau de ces risques. Une consultation d'oncogénétique est indiquée chez tout patient atteint d'un cancer du spectre large avant 40 ans, ou avant 60 ans avec phénotype MSI, ou

avec un antécédent personnel ou au 1^{er} degré de cancer du spectre large.

Mode d'hérédité

Le syndrome HNPCC est une prédisposition héréditaire au cancer qui se transmet sur le mode autosomique dominant. La fréquence du syndrome HNPCC selon les critères d'Amsterdam initiaux est estimée, parmi les patients atteints de cancer colorectal âgés de moins de 60 ans, entre 1 et 2%. Cependant, le manque de sensibilité reconnu et important des critères d'Amsterdam nécessite d'élargir la méthode d'identification des personnes prédisposées (voir plus haut).

Bases biochimiques

Les tumeurs se développant dans le cadre d'un syndrome HNPCC ont un phénotype instable, constant dans les cancers colorectaux associés à l'inactivation d'un des gènes *MMR* principaux (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*). Le but de cette caractérisation phénotypique des cellules tumorales est d'isoler, parmi les patients atteints de cancer du spectre large, le sous-groupe de patients pouvant bénéficier d'une recherche de mutation délétère constitutionnelle des gènes *MMR*. La caractérisation de ce phénotype par les techniques de génétique moléculaire a été standardisée par une conférence internationale organisée par le NIH et les dernières recommandations ont été publiées dans *J Natl Cancer Inst* en 2004.

Gène

Localisation et identification

Les études de liaison génétique ont d'emblée révélé l'hétérogénéité génétique de ce syndrome en identifiant 2 locus morbides, 2p15-16 (plus tard redéfini en 2p22-21) et 3p21. Les gènes correspondant à ces locus morbides, appelés respectivement *MSH2* (*MutS homolog 2*, 16 exons) et *MLH1* (*MutL homolog 1*, 19 exons) ont pu être rapidement identifiés grâce à leur homologie avec les gènes bactériens *MutS* et *MutL*, impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Dans des familles atteintes de syndrome HNPCC, des mutations délétères constitutionnelles ont été ultérieurement identifiées dans le gène *MSH6* (2p16, 10 exons), autre homologue de *MutS*.

Mutations

Les études de liaison puis les études des mutations délétères ont montré que plus de la moitié des cas de HNPCC était due à des mutations constitutionnelles de *MSH2* et *MLH1*.

Environ 20% des familles, ayant un syndrome HNPCC typique sans mutation délétère détectable de *MSH2* et *MLH1*, ont un remaniement génomique du gène *MSH2*. Le gène *MSH6* serait impliqué dans environ 4-5% des familles.

Méthodes de diagnostic

Clinique

Le diagnostic clinique de syndrome HNPCC repose sur le nombre d'éléments individuels et familiaux inclus dans les critères d'Amsterdam.

Biochimique

Il n'y a pas de test biochimique qui pose le diagnostic.

Génétique

Dans un cadre prédictif, le diagnostic moléculaire du syndrome HNPCC requiert de cribler l'intégralité des gènes *MSH2* et *MLH1*. Dans un second temps, si cette première analyse est négative, seront recherchées dans les familles répondant aux indications d'analyse, des altérations moins fréquentes, remaniements génomiques de *MSH2* et mutations ponctuelles du gène *MSH6*. Une exploration plus complète de ces 3 gènes (analyse des promoteurs, de l'expression, de leur structure génomique) ne se justifie que sur des arguments anatomocliniques forts ; elle sera orientée par l'analyse somatique, moléculaire et immunohistochimique, et mise en pratique dans un laboratoire spécialisé.

Conseil génétique

Sont actuellement considérées comme légitimes les propositions d'analyse pour des personnes chez qui la probabilité a priori de trouver une mutation délétère est supérieure à 0.20 (risque de CCR au moins égal à 4 fois celui de la population standard), et comme non légitimes les propositions d'analyse lorsque le risque a priori est inférieur à 0.10 (risque de CCR au maximum double de celui de la population standard).

L'analyse sera alors proposée, aux personnes porteuses d'un cancer du spectre large, dans les cas suivants :

- présence des critères d'Amsterdam II élargis ;
- diagnostic avant 40 ans ;
- cancer MSI avec extinction de la protéine MSH2 ou MSH6 ;
- cancer MSI du côlon gauche ou du rectum ;

- diagnostic avant 60 ans avec antécédent personnel ou au 1^{er} degré de cancer du spectre large.

Les propositions de prise en charge sont faites dans l'état actuel des connaissances. Sauf précision particulière, elles concernent les personnes dont le risque génétique a été identifié au niveau individuel par des analyses de biologie moléculaire, ou dont la probabilité d'avoir une prédisposition héréditaire au cancer du spectre HNPCC est élevée (supérieure à 0.20). Il est important de rappeler que, chez les personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère d'un des principaux gènes *MMR*, l'absence, à ce jour, de corrélation génotype-phénotype significative justifie de ne pas considérer l'âge d'apparition ou la localisation des cancers dans une famille pour les propositions de prise en charge. Par contre, cette position doit être nuancée dans les familles où aucune mutation délétère n'est identifiée, en particulier celles dans lesquelles les tumeurs ne sont pas MSI.

Diagnostic prénatal

La réalisation des analyses chez des personnes mineures doit être limitée aux pathologies susceptibles d'être prises en charge avant l'âge de 18 ans, ce qui n'est pas le cas du syndrome HNPCC.

Perspectives thérapeutiques

Le dépistage des tumeurs colorectales présente un intérêt chez les personnes porteuses d'une mutation délétère d'un des principaux gènes *MMR*, comme chez les apparentés au 1^{er} degré de personnes atteintes de CCR, dont l'histoire familiale répond à la définition clinique du syndrome HNPCC (Amsterdam II) ; ce dépistage doit être réalisé par coloscopies, à débiter au plus tard à 25 ans, sans doute pas avant l'âge de 20 ans, et à répéter tous les 2 ans. A l'issue de chaque coloscopie, il est recommandé de compléter l'examen en utilisant un colorant de type indigo carmin. A l'inverse, aucun geste chirurgical prophylactique n'est recommandé.

Les femmes porteuses d'une mutation sur un gène *MSH2*, *MLH1* ou *MSH6* se voient proposer un examen gynécologique annuel dès l'âge de 30 ans, complété par une échographie. En cas de résultat anormal, d'autres examens doivent être réalisés pour établir le diagnostic, hystéroscopie ou hystérosonographie.

Le traitement des cancers est identique à celui proposé en l'absence de prédisposition. En termes de chimioprévention, une étude a été réalisée dans la population générale pour

comparer deux groupes de personnes, l'un prenant quotidiennement de l'aspirine et l'autre pas. Cette étude a montré un effet bénéfique de la prise quotidienne d'aspirine. Ces médicaments sont actuellement à l'étude chez les personnes porteuses d'un risque élevé de cancer colorectal comme le syndrome HNPCC (étude CAPP2), mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

Références

Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frebourg T, Grandjouan S, Lasset C, *et al.* Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Bull Cancer* 2004; 91: 303-15.

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:261-8.

Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, *et al.* National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1758-62.

Sansom OJ, Stark LA, Dunlop MG, Clarke AR. Suppression of intestinal and mammary neoplasia by lifetime administration of aspirin in *Apc(Min/+)* and *Apc(Min/+), Msh2(-/-)* mice. *Cancer Res.* 2001;61:7060-4.