
**TEST MMR POUR TUMEURS COLIQUES EN
PRATIQUE COURANTE ?**

*Karen LEROY
Hôpital Henri Mondor, Créteil*

Définition du phénotype MSI (MicroSatellite Instability)

Environ 15% des cancers colo-rectaux présentent une instabilité des séquences microsatellites. Ce phénotype MSI (autrefois appelé RER pour Replication Error) est caractérisé par des altérations de longueur des répétitions nucléotidiques, altérations acquises et touchant l'ensemble du génome. Il est dû à un défaut du système de détection et de réparation des mésappariements (système MMR pour MisMatch Repair) qui corrige les erreurs survenues lors de la replication de l'ADN. Ce phénotype MSI est observé dans les syndromes HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) mais également dans les cancers colo-rectaux sporadiques.

Recherche d'un phénotype MSI dans le cadre du syndrome HNPCC (ref 1,2)

Le syndrome HNPCC est une prédisposition héréditaire au cancer, liée dans environ 70% des cas à une altération constitutionnelle d'un gène du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6). Les patients atteints d'un syndrome HNPCC ont un risque élevé de développer des cancers colorectaux, de l'endomètre, de l'intestin grêle et de l'urothélium (spectre tumoral étroit) et un risque faible de cancers de l'ovaire, de l'estomac et des voies biliaires (spectre tumoral large). Ces formes héréditaires représentent environ 5% des cancers colo-rectaux. Un groupe d'experts français a très récemment proposé une stratégie permettant de détecter les patients porteurs de mutations des gènes MMR et défini les critères selon lesquels une consultation d'oncogénétique doit être proposée aux patients atteints de cancer :

- patient présentant les critères d'Amsterdam II élargis (au moins 2 sujets atteints de cancer appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC, unis par un lien de parenté au premier degré sur deux générations, un des cancers révélé avant l'âge de 50 ans)
- patient ayant un cancer colo-rectal avant 40 ans et/ou un antécédent personnel de cancer du colon ou de l'endomètre
- cancer de phénotype MSI avant 60 ans

- cancer de phénotype MSI chez un patient ayant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer du spectre large

Recherche d'un phénotype MSI dans le cadre des cancers sporadiques

Les cancers colo-rectaux sporadiques de phénotype MSI sont en général dus à une perte d'expression du gène MLH1 liée à une hyperméthylation du promoteur de ce gène. Ces cancers sont le plus souvent localisés à droite, peu différenciés et associés à une infiltration lymphocytaire péri-tumorale marquée. La plupart des études ont montré qu'à stade égal, les patients ayant une tumeur de phénotype MSI ont une meilleure survie que les patients ayant une tumeur avec des séquences MicroSatellites Stables (MSS). Une étude récente suggère que la chimiothérapie adjuvante n'apporte pas de bénéfice en terme de survie globale chez les patients ayant un cancer de phénotype MSI (ref 3), mais ceci demande confirmation.

Recherche d'un phénotype MSI ou évaluation du système MMR en pratique courante

Le phénotype MSI est mis en évidence lors de la comparaison des produits d'amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction) de loci microsatellite, obtenus à partir de l'ADN tumoral et non tumoral du même patient. Ces analyses moléculaires peuvent être réalisées à partir de tissu congelé ou de tissu fixé au formol et inclus en paraffine. Le phénotype MSI se traduit par l'apparition d'allèles de taille différente dans la tumeur, n'existant pas dans l'ADN non tumoral du patient. Une conférence de consensus internationale a proposé en 1998 un panel de référence comportant 5 marqueurs microsatellites (BAT25, BAT26, D2S123, D17S250 et D5S346) et défini le phénotype MSI « high » par la présence de deux marqueurs ou plus instables (ou plus de 30% des microsatellites instables si l'analyse est étendue à un plus grand nombre de microsatellites). Les tumeurs présentant un seul marqueur instable, appelées « MSI-Low », ne présentent pas de caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires différentes des

tumeurs ayant des séquences MicroSatellites Stables (MSS) et sont donc actuellement considérées comme telles. Un autre panel, constitué de 5 marqueurs mononucléotidiques quasi-monomorphe (BAT25, BAT26, NR21, NR22 et NR24) qui semble plus sensible pour la détection du phénotype MSI (avec un seuil de positivité d'au moins 3 marqueurs instables), a été proposé comme alternative au panel d'origine (ref 4).

L'analyse immunohistochimique permet de détecter un défaut d'expression des protéines du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6) dans les cellules tumorales et a été proposée comme solution alternative à l'analyse moléculaire pour la détermination du phénotype MSI. Ces analyses ont une sensibilité moins bonne que l'analyse moléculaire (66 à 92% selon les séries), du fait de mutations ne modifiant pas l'épitope reconnu par l'anticorps ou touchant d'autres gènes impliqués dans le syndrome HNPCC, mais aussi de difficultés techniques et/ou d'interprétation du marquage. La spécificité de ces techniques est en revanche excellente (voisine de 100%) et elles ont l'intérêt d'indiquer la protéine défectueuse et d'orienter ainsi les analyses complémentaires.

La recherche d'une mutation délétère d'un gène du système MMR ne sera réalisée qu'après consultation d'oncogénétique et accord du patient, dans un laboratoire agréé, sur la base des critères cliniques, de l'analyse des marqueurs microsatellites complétée par l'étude immunohistochimique des protéines MMR.

1- S Olschwang, C Bonaïti, J Feingold et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du colon, du rectum et de l'utérus. Bull Cancer 2004 ; 91 : 303-15

2- T Frebourg, J Mauillon, G Thomas, S Olschwang. Le cancer colorectal héréditaire non polyposique. Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27 : 708-714

3- C Ribic, D Sargent, M Moore et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 : 247-57

4- A Umar, R Boland, J Terdiman et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary non polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004 ; 96 : 261-8