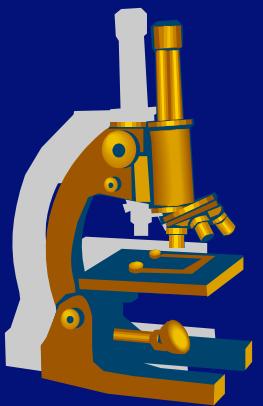


Faut-il faire une IHC systématique des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 chez tous les patients ayant un CCR ?

Benoît Terris
Université Paris Descartes
Service d'Anatomie et
Cytologie Pathologiques
Hôpital Cochin - Paris

benoit.terris@cch.aphp.fr



Routine

Diagnostic

Pronostic
pTNM

Phénotype
Moléculaire ?

De quoi parle t'on ?

- Identification des tumeurs dites microsatellites instables +++
- Les microsatellites = séquences ADN mono, di, tri... nucléotidiques, répétées en tandem (exemple : CACACA...).
 - Fréquemment siège d'erreurs lors de la réplication de l'ADN (mésappariements)
 - Lors du fonctionnement cellulaire normal,
 - Erreurs réparées grâce aux protéines issues des gènes MMR (Mismatch Repair) : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2.
 - Si altération des gènes MMR:
 - perte de fonction des protéines codées par ces gènes
 - dysfonctionnement entraînant une accumulation de ces erreurs
- C'est donc au niveau de séquences micro-satellitaires que se détectent particulièrement bien les erreurs de réparation liées à un dysfonctionnement des protéines MMR
 - sous forme d'allèles supplémentaires dans l'ADN tumoral
 - c'est ce que l'on appelle l'instabilité microsatellitaire (MSI)

Caractéristiques moléculaires des CCR

CIN, Majorité des cas

- **FAMILIAL : PAF (1%)**
 - 3^{ème} décade
 - Mutation germinale d'APC
- **SPORADIQUE : LOH (80%)**
 - 6^{ème} décade
 - APC, K-RAS, DCC, p53

MSI Minorité des cas

- **FAMILIAL : LYNCH (HNPCC) (2%)**
 - 5^{ème} décade
 - Mutation germinale d'un enzyme de réparation de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
 - 90% tumeurs sont MSI
- **SPORADIQUE (15%)**
 - 8^{ème} décade
 - Méthylation d'un enzyme de réparation de l'ADN (MLH1)

Dépister tumeurs MSI

Biologie moléculaire / Immunohistochimie

Instabilité microsatellitaire

- Extraction de l'ADN
- Amplification par PCR de séquences micro satellitaires (5 micro satellites)
- Génotypage de ces micro satellites
- Instabilité : 2 microsatellites instables sur 5 analysés

Immunohistochimie

- Extinction IHC protéine MMR :
 - caractérise un phénotype RER positif
- Extinction de MSH2 et/ou MSH6 = spécifique d'un syndrome de Lynch
- Extinction de MLH1 soit syndrome de Lynch soit CCR sporadique

Dépister tumeurs MSI

Instabilité microsatellitaire

Avantages

Gold standard

Standardisée

Inconvénient

Extraction d 'ADN

Fixateur acide -

Résultat = 3 semaines

Coût : 472 €

Immunohistochimie

Avantages

Rapidité (CR initial)

Cible un gène

Peu coûteux : 54 €

Inconvénient

Sensibilité 90-100%

(Sp 100%)

Lecteur entraîné

Test MSI

Dépistage d'un syndrome HNPCC

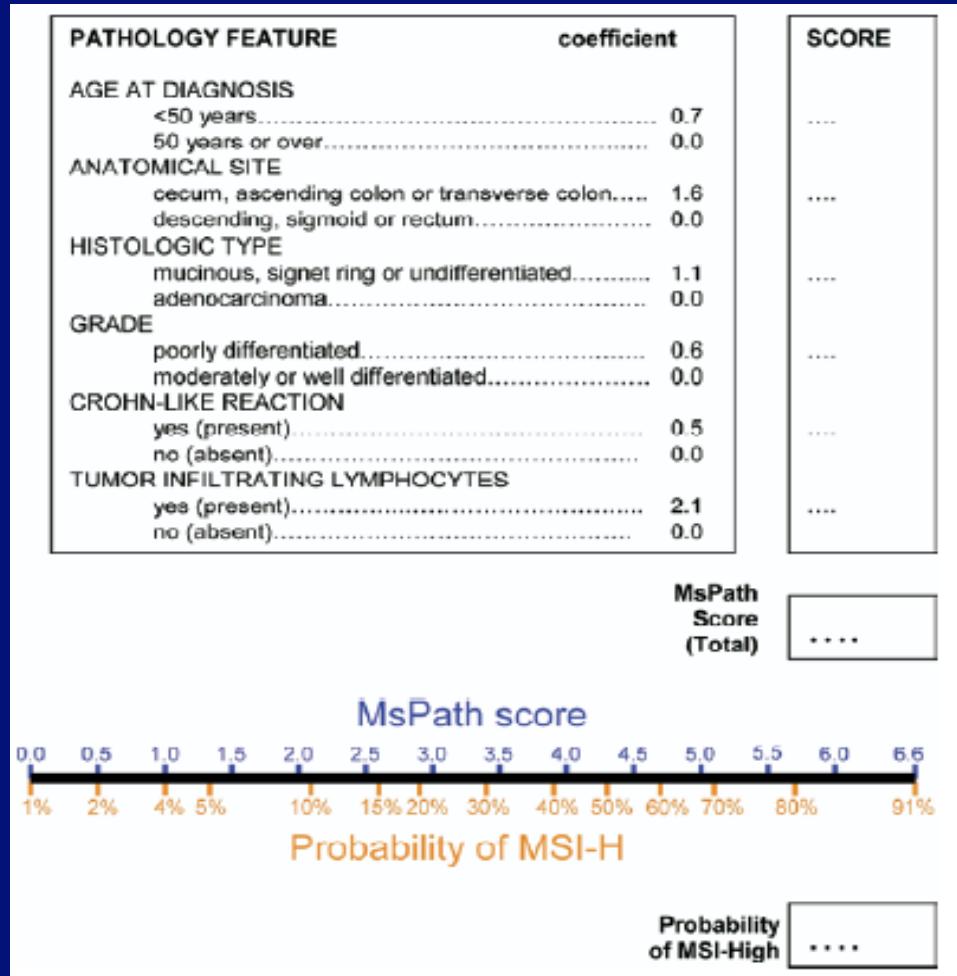
Stratégie de dépistage HNPCC

- **Syndrome largement sous-diagnostiqué :**
 - majorité des formes ne se présente pas sous une forme typique
 - Nécessité de le diagnostiquer avant :
 - forme typique
 - forte morbidité et/ou mortalité dans la famille
- **CRC: 2,8% HNPCC soit 1/35 CRC non sélectionnés**
- **Critères d'Amsterdam : manque 70% des HNPCC**
- **Bethesda révisés : manque 28% des HNPCC**

Stratégie de dépistage HNPCC

- *CCR < 50 ans et CCR < 60 ans et histologie évoquant la présence d'un MSI*
- *≤ 60 ans = IHC systématique*
 - 4 ac ?
 - *MSH6<10%, PMS2<5%*
 - *< 20% des CRC*
- *> 60 ans ? = ↗ coût*
 - *Hampel (2008):*
 - *8/41 (20%) (1566 pts)*
 - *Julié (2008):*
 - *4/8 (50%) (214 pts)*
- *Différencier des MSI sporadiques*
 - *Mutation BRAF mais non spécifique*

Burgart, 2005



Score MsPath ≥ 1
Sensibilité: 93%
Spécificité: 55%

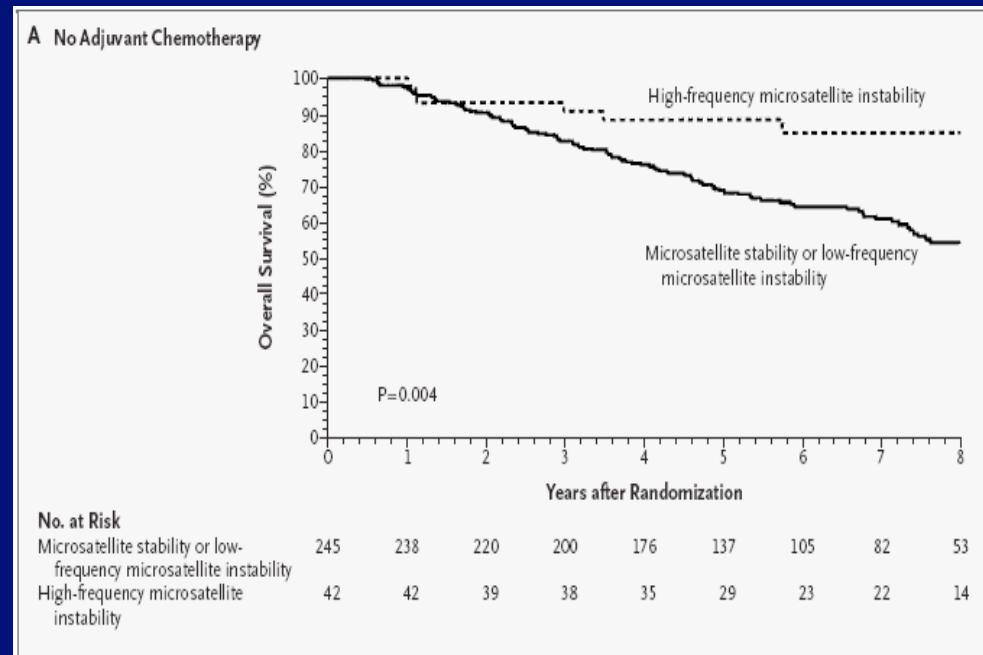
Score MsPath < 1
Permettrait de
ne tester que 40%
des CRC

Test MSI

Pronostic des CRC sporadiques

Test MSI: Pronostic des CRC sporadiques

- Meilleur pronostic MSI:
 - Stade 3 MSI = Stade 2 MSS
 - Méthylation de MLH1
 - IHC MLH1
- Susceptibilité moindre à la chimio
- Facteur MSI : pas de protocole Tt spécifique
- Les caractériser ?
 - Caractéristiques morphologiques **



* Ribic, 2003; **Greenson, 2009

Conclusion

- Identifier en routine actuellement *CRC MSI*:
 - Caractériser des HNPCC « méconnus »
- Pathologiste :
 - Dépistage systématique « morphologique » et immunohistochimique :
 - *CRC < 60 ans*
 - Rôle transversal avec les cliniciens et les oncogénéticiens (test MSI+)
- Des questions demeurent pour :
 - Les *CRC>60 ans* (coût+, MLH1+MSH2/+ ?MSH6+PMS2)
 - L'intérêt clinique et thérapeutique d'identifier les *CRC sporadiques MSI*