

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

My-Linh TRAN-MINH
Née le 21 décembre 1986 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2014

TITRE

**PHENOTYPE COLORECTAL DES CANCERS COLORECTAUX AVEC
INSTABILITE DES MICROSATELLITES SPORADIQUES**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Membres du jury : Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE
Monsieur le Professeur Serge GUYETANT
Monsieur le Professeur Jean-Christophe PAGES
Monsieur le Docteur David TOUGERON
Monsieur le Docteur Bruno GODART

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUNTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMNT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique..... Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre..... Médecine Générale
MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie || M. | BAKHOS David | Physiologie |
Mme	BAULIEU Françoise.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
MM.	BOISSINOT Eric	Physiologie
	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane.....	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan.....	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
MM.	GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie...	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine.....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry.....	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIÈRE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL,

Vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse. Merci de m'avoir accueillie dans votre service et accompagnée tout au long de mon internat, merci pour votre enseignement et votre disponibilité en toutes circonstances. J'espère ne pas vous décevoir.

A Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE,

Tu me fais l'honneur de m'avoir proposé ce travail, de l'avoir encadré même si cela ne fut pas toujours facile et maintenant de le juger. Merci pour ta patience et tes conseils tout au long du travail. Merci également pour ton enseignement pendant mes 4 années d'internat. J'espère avoir été à la hauteur et ne pas te décevoir.

A Monsieur le Docteur Bruno GODART,

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour ton enseignement (toujours patient) en endoscopie, tu resteras mon modèle dans le domaine même quand je serai partie vers d'autres horizons. Merci pour tout ce que tu m'as appris et de m'avoir stimulée quand il le fallait. Et j'espère bien te battre au tennis un jour !

A Monsieur le Docteur David TOUGERON,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail avec votre expertise sur le sujet, je vous en remercie. Merci pour votre enseignement au cours des séances de bibliographies.

A Monsieur le Professeur Serge GUYETANT,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre expertise. Merci de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe PAGES,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en remercie. Votre présentation sur la biologie moléculaire cette année m'a beaucoup aidée dans la réalisation de ce travail.

A mes autres maitres,

A Monsieur le Docteur Alexandre AUBOURG, merci pour tout ce que tu m'as appris pendant tout mon internat. J'ai eu la chance d'avoir toujours été de ton côté du service et d'avoir pu profiter de tes connaissances dans tous les domaines. J'espère être un jour aussi douée que toi en MICI mais pour l'instant garde ton téléphone pour mes appels à partir de novembre !

A Madame le Docteur Laurence PICON, merci pour votre enseignement et votre soutien pendant cette dernière année d'internat. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci aussi pour votre soutien pour mon premier ECCO et j'espère vous revoir bientôt à Saint Louis.

A Messieurs les Docteurs Louis d'ALTEROCHE et Jean Marc PERARNAU, merci de votre enseignement en hépatologie, avec patience et bonne humeur.

A Monsieur le Docteur Jean Pierre BARBIEUX, merci pour ton enseignement en endoscopie, pour ta disponibilité et tes connaissances.

A Monsieur le Professeur Philippe SEKSIK, tu m'as suivie depuis mon premier stage d'externe, merci de m'avoir donné envie de faire de la gastroentérologie et des MICI. Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ta simplicité et merci surtout de m'avoir accueillie dans ton laboratoire où j'ai passé une super année. J'espère avoir été à la hauteur.

A Madame le Docteur Anne BOURRIER, la meilleure interne de tous les temps. C'est aussi grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui.

A Monsieur le Professeur Matthieu Allez, merci de m'accorder votre confiance et de m'accueillir dans votre service. J'espère continuer à progresser à vos côtés.

A tous les gastro-entérologues du CH de Dreux, merci de votre enseignement dès mon premier semestre, merci de m'avoir permis de faire mon Master 2. J'espère que nous garderons contact.

A tous les gastro-entérologues du CH de Blois, merci pour votre enseignement j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci en particulier au Docteur Dany GARGOT pour tout ce que vous m'avez appris en endoscopie et merci de me faire partager vos voyages !

A mes chefs de clinique préférés : Charles, Sandrine, Elodie, Morgane et Charlotte, j'espère faire aussi bien que vous.

A mes co-internes et amis:

A Bénédicte, ma première co-interne. Tu es aussi un de mes modèles ! On a beaucoup partagé depuis que je suis arrivée à Tours et j'espère que ça va continuer. Tu as intérêt à continuer le tennis après mon départ (et à mettre une raclée à Bruno !). Une pensée aussi pour David bien sur.

A Emma, ma dernière co-interne. Merci pour ce dernier semestre ensemble et de m'avoir soutenue dans le dernier rush de la thèse. Bonne chance au CHIC je suis sûre que ça va être super, on se racontera nos déboires au cours de futures verres parisiens.

A Clémence, pour ces deux semestres ensemble et tout le reste. Tu vas me manquer.

A Marie, Amandine, Matthieu, Jean-Nicolas, Hortense, Eric, David, Deborah, Maud, Clémentine pour ces stages passés dans la bonne humeur.

A mes co-internes de radiologie Julien et Mathilde, en souvenir des moments de solitude en échographie et des cafés du relais H.

A toutes les équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler, infirmières, aides soignantes, ASH et secrétaires à Tours, Dreux et Blois.

Un merci spéciale à Audrey pour m'avoir sorti tous les dossiers de ma thèse.

A toute l'équipe du laboratoire de Saint Antoine, en particulier Elodie, Marie-Anne, Sarah, Trang, Sophie, Geraldine, Antonin, Dominique, Kim et Germain pour cette année passée dans la bonne humeur et pour m'avoir tout appris sur l'autophagie.

A ma famille,

A mes parents, merci pour TOUT. Vous êtes mes premiers modèles. Vous avez toujours été là pour moi, m'avez aimé et soutenu depuis toujours. J'espère que vous êtes fiers de moi.

A ma sister Kim-Linh, merci pour ta complicité et ton soutien malgré nos disputes passées. Tu auras finalement été diplômée avant moi et je suis fière de toi.

A Ong Bà Noi et Ong Bà Ngoai, j'ai la chance de vous avoir encore à mes côtés. Je vous dédie cette thèse.

A tous mes oncles et tantes maternels et paternels,

A tous mes cousins Tong-Yen, Yen-Linh, Tong-Shu, Kim, Yen-Mei, Panh, Yann, Kim-Anh, Vinh, Emily, Cecile, Juliette, Haivy, Thuy-Ha, Doan-Trang, Cu Dong, Thomas, Pierre, Jean et Claire ma filleule et à Nicolas, Marion et Benz qui ont rejoint la famille,

A Jade la petite dernière qui aura son premier biberon le jour de ma thèse !

A mes amis,

Au girl-crew, Laetitia (amie fidèle depuis la 5eme !), Claire, Capucine et Anais, merci pour votre amitié depuis toujours.

A Jof et Sarah, Kriss et Elsa, Popite et Giov, Bobok, Tony et Anne Claire, pour tous ces moments et soirées partagés ensemble.

A Damien, pour toute la route qu'on a parcouru ensemble.

A Marie Alice, ma première amie rencontrée en médecine.

A Esther Batsch (spéciale dédicace LMDLA !), Cécilou, Antoine, Elsa, Elodie et Pauline, à notre formidable été post D4 au Vietnam et pour tout le reste.

A Fanny, Claire, Adèle et Clémentine pour tout ce que nous avons partagé pendant l'externat et après.

A Stéphanie, Julien, FX, Meltem et Alex, à ce premier semestre drouais, mémorable grâce à vous.

A Thomas, à tout ce que nous avons vécu et ce qu'il nous reste à vivre. Nous allons enfin être réunis et j'en suis très heureuse. Merci d'être à mes côtés depuis quelques années déjà et j'espère encore pour longtemps.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION :	14
Partie 1 : Mise au point sur les cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites ...	17
1) Définitions et mécanismes.....	17
2) Méthodes diagnostiques.....	19
2-1) Méthodes de biologie moléculaire.....	19
2-2) Méthodes immunohistochimiques :	22
3) Cancers colorectaux héréditaires de phénotype MSI.....	24
3-1) Historique :	24
3-2) Caractéristiques cliniques.....	26
3-2-1) Les cancers colo-rectaux	26
3-2-2) Les cancers extra-colorectaux	27
3-3) Carcinogénèse	29
3-4) Stratégies diagnostiques et de dépistage du syndrome de Lynch	30
3-4-1) Patients atteints de cancer colorectal.....	30
3-4-2) Dépistage des apparentés après identification d'un syndrome de Lynch	33
3-5) Surveillance du syndrome de Lynch :	34
3-5-1) Surveillance colo-rectale	34
3-5-2) Surveillance des autres cancers	35
4) Cancers colo-rectaux sporadiques de phénotype moléculaire MSI	36
4-1) Carcinogénèse	36
4-1-1) Le phénotype CIMP	37
4-1-2) La voie « festonnée »	38
4-2) Caractéristiques clinico-pathologiques :	42
5) Implications cliniques du statut MSI	43
5-1) Valeur pronostique du statut MSI	43
5-2) Valeur prédictive sur l'effet des traitements du statut MSI.....	43
5-2-1) Effet du 5-fluorouracile en adjuvant	44

5-2-2) Effet de l'oxaliplatine.....	44
5-3) Traitements des tumeurs MSI	45
6) Conclusion.....	46
REFERENCES DE LA MISE AU POINT	47
PARTIE 2 : Article original : Phénotype colorectal des cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites sporadiques	55
<i>Phenotype characteristics of colorectal lesions associated to colorectal cancer with microsatellite instability.....</i>	55
1) INTRODUCTION	56
2) PATIENTS AND METHODS	57
3) RESULTS.....	59
4) DISCUSSION	67
REFERENCES	70
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU : 5-fluorouracil

AFS : adénome festonné sessile

AFT : adénome festonné traditionnel

CCR : cancer colorectal

CIMP : CpG island methylator phenotype

CIMP-H : CIMP-High

CIMP-L : CIMP-Low

FOGD : fibroscopie oesogastroduodénale

HNPCC : hereditary non polyposis colorectal cancer

IHC : immunohistochimie

MMR : mismatch repair

MS : microsatellites

MSI : microsatellites instables

MSI-H : MSI-High

MSI-L : MSI-Low

MSS : microsatellites stables

PAF : polypose adénomateuse familiale

PCR : polymerase chain reaction

PH : polype hyperplasique

SL : syndrome de Lynch

INTRODUCTION :

Le cancer colorectal (CCR) représente en France la troisième cause de cancer tous sexes confondus et la deuxième cause de mortalité par cancer derrière le cancer du poumon (données INCA 2013)¹. Il s'agit donc d'un cancer fréquent avec encore un haut taux de mortalité avec une survie globale à 5 ans, tous stades confondus, d'environ 56 %. Dépisté précocement, le CCR est cependant un cancer curable avec une mortalité beaucoup plus faible (environ 90 % de survie à 5 ans pour les cancers de stade I²).

Alors que la mortalité par CCR diminue régulièrement depuis plusieurs années, on observe également depuis 2005 une diminution de son incidence. Cela s'explique en partie par les progrès réalisés dans la prévention, le dépistage et la prise en charge thérapeutique des lésions pré-cancéreuses colorectales. L'identification de populations à risque de CCR permet d'améliorer le dépistage et la prévention du CCR.

Il existe ainsi trois populations à niveaux de risque de CCR différents³ :

- Risque très élevé de développer un CCR en cas de prédisposition génétique comme le syndrome de Lynch (SL) et la polypose adénomateuse familiale.
- Risque élevé de CCR en cas d'antécédent personnel d'adénome ou de CCR, d'antécédent familial au premier degré de CCR (ou d'adénome supérieur à 10 mm) (un antécédent familial avant 65 ans ou plusieurs quelque soit l'âge), de maladies inflammatoires intestinales chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).
- Risque modéré de CCR pour les sujets de plus de 50 ans de la population générale.

La majorité des CCR est actuellement diagnostiquée au sein de la population à risque modéré ce qui justifie la politique de dépistage généralisé du CCR actuellement mise en place en France au sein de cette population à risque modéré au moyen d'un test de recherche de sang occulte dans les selles tel que le test Hémocult II^{®4,5}. En cas de test positif (2 à 3 % des cas), une coloscopie est proposée à ces patients.

Pour les deux groupes plus à risque de développer un CCR, la stratégie de prévention et de dépistage du CCR recommandée repose sur la réalisation de coloscopies.

La coloscopie est l'examen clé du dépistage et de la prévention du CCR dans ces populations à risque. Elle permet la détection des cancers à un stade précoce mais également des lésions pré-cancéreuses, à haut risque de transformation maligne. Un examen de bonne qualité et une bonne connaissance des lésions pré-cancéreuses sont donc essentiels pour la détection de ces lésions dans le but de diminuer l'incidence et la mortalité du CCR.

Les progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis une meilleure connaissance des mécanismes de carcinogénèse colique⁶. Le CCR est une pathologie hétérogène, multifactorielle avec plusieurs séquences d'altérations génétiques pouvant être impliquées et conduisant à une instabilité génomique. On distingue deux catégories de cancers : les cancers héréditaires (5 % des cas) et les cancers sporadiques (95 % des cas).

Le premier modèle de carcinogénèse colorectale décrit est celui de Fearon et Vogelstein⁷ avec une séquence de l'épithélium normal à l'adénocarcinome en passant par l'adénome en quatre étapes. Depuis, d'autres voies de carcinogénèse ont été décrites pouvant probablement impliquer d'autres types de lésions pré-cancéreuses. Actuellement, trois voies contribuant à l'instabilité génomique sont décrites⁸ :

- L'instabilité chromosomique qui consiste en l'accumulation de mutations de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs par perte ou amplification d'allèles de ces gènes.
- L'hyperméthylation des îlots CpG qui constitue une modification épigénétique du génome conduisant à une modification de l'expression des gènes sans modification de la séquence ADN.
- L'instabilité des microsatellites (MSI) initialement décrite dans le syndrome de Lynch mais qui est également présente dans 10 à 15 % des cancers sporadiques. Ce type moléculaire de cancer colorectal est associé à un meilleur pronostic. Il semblerait de plus qu'ils se développent à partir d'adénomes festonnées qui sont des lésions précurseurs moins bien connues et plus difficiles à détecter.

Récemment, il a été décrit une classification des CCR en six sous groupes selon leurs caractéristiques moléculaires⁹ (comprenant les mutations *KRAS*, *BRAF*, *TP53*, le phénotype méthylateur, le statut du système mismatch repair, et l'instabilité chromosomale). Ces

groupes présentent des caractéristiques clinico-pathologiques différentes et des différences pronostiques.

Les recommandations de surveillance endoscopique colique chez les patients avec un antécédent personnel de cancer colorectal ou d'adénome ne diffèrent pas en fonction de la voie de carcinogenèse des lésions traitées. Le phénotype colique d'un patient est possiblement lié à son profil de carcinogenèse colorectale, et celui-ci pourrait conditionner une stratégie de surveillance endoscopique colorectale adaptée au profil de carcinogenèse. Actuellement peu de données sont disponibles concernant cette hypothèse dans le cas des lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses sporadiques contrairement aux formes familiales héréditaires de cancers colorectaux telles que le syndrome de Lynch ou la polypose adénomateuse familiale (PAF).

L'objectif de ce travail de thèse était de décrire le phénotype colorectal des cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites sporadiques, jusque là peu décrit. Une meilleure connaissance de ce phénotype pourrait permettre de proposer une stratégie spécifique de dépistage et de surveillance de ces cancers, adaptée à ce type moléculaire qui est associé à un profil de carcinogenèse particulier. La première partie de ce manuscrit est une mise au point sur les cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites.

Partie 1 : Mise au point sur les cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites

1) Définitions et mécanismes

L'instabilité des microsatellites (MSI pour *microsatellite instability*) a été décrite pour la première fois en 1993 dans le cancer colorectal, par trois équipes différentes et indépendantes. Ces travaux ont tous été publiés dans le même numéro de *Science*^{10,11,12}. Ces résultats sont issus de travaux réalisés dans des formes familiales de CCR dont le syndrome de Lynch.

Les microsatellites (MS) sont des séquences de petite taille (inférieure à cinq paires de bases), répétées, avec un nombre de répétition variables selon les allèles et selon les individus. On parle de polymorphisme des MS. Ces séquences se situent dans les régions codantes et non codantes. Du fait de leur structure répétée, les MS sont fréquemment exposés aux erreurs de réplication de l'ADN qui sont normalement réparées par le système de réparation des mésappariements de l'ADN (*mismatch repair* ou MMR). Le système MMR comprend 6 gènes : MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 et MLH3. Il détecte les erreurs de réplication de l'ADN afin d'éviter les mésappariements de deux bases non complémentaires.

L'instabilité des microsatellites se caractérise par la modification de la longueur (par insertion ou délétion) de ces séquences répétées au sein d'un microsatellite dans le tissu tumoral par rapport au tissu sain d'un même individu (figure 1).

L'instabilité des MS survient en cas de défaut de réparation des mésappariements de l'ADN par le système MMR par perte de fonction d'une ou plusieurs de ces protéines, entraînant une accumulation de mutations au sein des MS.

Cette instabilité génétique, caractérisée par un phénotype MSI est impliquée dans le processus de carcinogenèse via l'altération de microsatellites situés dans des régions codantes de gènes impliqués dans certaines fonctions cellulaires (par exemple la croissance cellulaire ou l'apoptose)¹³.

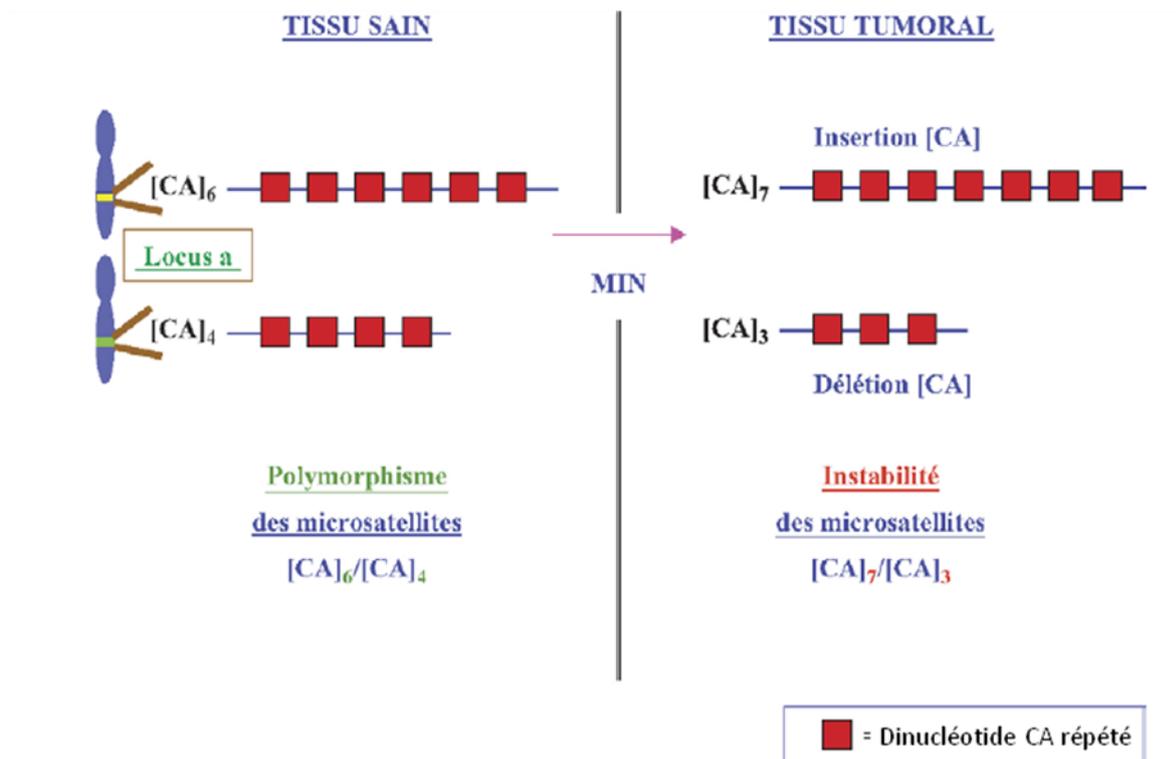


Figure 1 : d'après Lamoril et al¹⁴ : à droite, polymorphisme des microsatellites avec 6 répétitions du dinucléotide CA sur un allèle et 4 répétitions sur l'autre. A gauche, instabilité des microsatellites sur le tissu tumoral avec insertion d'un dinucléotide sur le premier allèle et délétion d'un nucléotide sur l'autre.

L'inactivation du système MMR peut être héréditaire par mutation germinale d'un des gènes du MMR définissant le syndrome de Lynch, ou acquise chez les CCR sporadiques. On retrouve alors le plus souvent une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* qui entraîne une inactivation de la protéine *MLH1*¹⁵. Cette anomalie moléculaire est observée dans 15% des CCR sporadiques.

On distingue donc deux types de CCR caractérisés par instabilité des microsatellites : des cancers héréditaires associés au syndrome de Lynch et des cancers sporadiques.

A noter que l'instabilité des microsatellites a également été décrite dans d'autres types de cancers, digestifs et extradiigestifs^{16, 17, 18}.

La recherche de l'altération moléculaire tumorale MSI est utile pour l'identification des patients atteints d'un syndrome de Lynch, notamment quand les critères d'Amsterdam ne sont pas présents. A noter que la faible sensibilité des critères d'Amsterdam pour l'identification du syndrome de Lynch a conduit au développement de la recherche du statut

MSI tumoral sur la base de critères plus élargis que ceux d'Amsterdam (critères de Bethesda).

Plus récemment, les recommandations de recherche du phénotype MSI dans les cancers colorectaux ont été élargies. Celles qui sont actuellement utilisées en France sont les suivantes :

- Les patients de moins de 60 ans atteints d'un cancer du spectre du SL (colorectal, endomètre, ovaires, intestin grêle, estomac, voies excrétrices urinaires, voies biliaires)
- Les patients ayant un antécédent familial ou personnel au premier degré de cancer du même spectre¹⁹.

Par ailleurs, le statut moléculaire MSI a une valeur pronostique et il peut être un élément décisionnel vis à vis d'une indication éventuelle de chimiothérapie adjuvante pour les cancers sporadiques de stade II opérés.

2) Méthodes diagnostiques

Le *gold standard* pour le diagnostic de MSI est l'amplification par PCR (polymerase chain reaction) de marqueurs spécifiques de MS. Selon les cas des techniques d'immunohistochimie peuvent également être utilisées.

2-1) Méthodes de biologie moléculaire

La recherche MSI peut être effectuée sur tissu frais, congelé ou fixé et inclus en paraffine après lecture par un anatomopathologiste pour confirmer la présence de tissu tumoral et déterminer le pourcentage de cellules tumorales. En effet le matériel doit comprendre au moins 20% de cellules tumorales pour éviter le risque de faux négatifs. Cela se fait préférentiellement à partir des pièces opératoires mais peut également être réalisé à partir de biopsies coliques avec les mêmes critères de cellularité tumorale. Cette recherche

s'effectue en routine au sein des plateformes de biologie moléculaire du cancer soutenues par l'INCA. Il n'est pas nécessaire d'avoir une consultation d'oncogénétique au préalable ni de consentement du patient.

Pour augmenter la sensibilité, il est également recommandé d'effectuer en parallèle l'analyse de l'ADN de tissu sain (sur la pièce opératoire ou sur lymphocytes après prélèvement sanguin). La comparaison du tissu tumoral et du tissu sain permet de détecter des différences de taille de microsatellites de quelques nucléotides seulement.

Initialement le diagnostic de MSI était obtenu par comparaison des longueurs de répétitions des nucléotides dans le tissu tumoral par rapport au tissu sain.

Les laboratoires ont ensuite développé différents outils de mesure des MSI mais la multitude des approches rendait difficile la comparaison entre les groupes.

C'est pourquoi un premier groupe de travail s'est réuni en 1997 et a proposé pour la première fois un panel de 5 marqueurs des MS : BAT25 et BAT26, marqueurs de MS mono-nucléotidiques et D2S123, D5S346 et D17S250, marqueurs de MS dinucléotidiques¹⁶. Le phénotype MSI est alors mis en évidence lors de la comparaison des produits d'amplification par PCR de ces loci de MS et se traduit par l'apparition d'allèles de tailles différentes (figure 2).

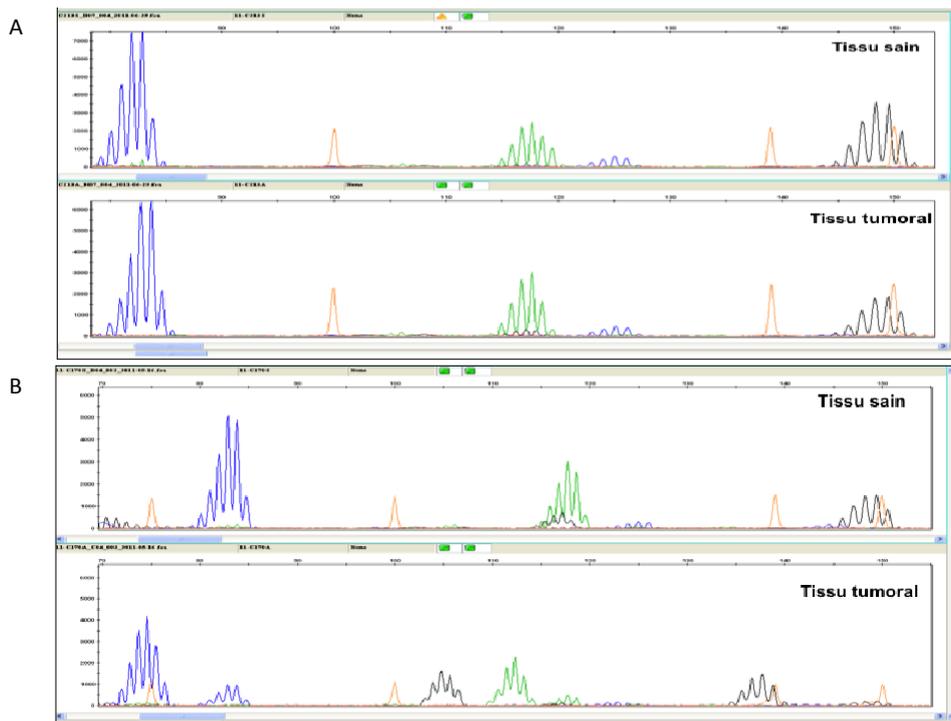


Figure 2 : Exemple d'analyses des microsatellites. A : tumeur stable, B : tumeur instable

Les marqueurs dinucléotidiques (D2S123, D5S346 et D17S250) étant cependant peu sensibles (instables dans seulement 60-80% des tumeurs MSI²⁰), d'autres marqueurs ont ensuite été rapidement développés avec l'apparition de marqueurs mononucléotidiques NR21, NR22 et NR24²¹. Ces marqueurs sont dits quasi-monomorphiques car ils ont la particularité d'avoir un nombre de répétitions de nucléotides quasi constant au sein de l'ADN de tissu sain contrairement à la plupart des MS qui sont polymorphiques. Ce nombre est également constant entre les individus. Ces marqueurs permettent l'augmentation de la sensibilité et le diagnostic de MSI par l'étude du tissu tumoral uniquement sans comparaison avec l'ADN du tissu sain²².

Une nouvelle conférence de consensus a donc recommandé en 2004 l'utilisation des 5 marqueurs BAT25, BAT26, NR21, NR22 et NR24 pour le diagnostic de MSI²³.

Actuellement d'autres marqueurs quasi monomorphiques ont été développés et regroupés dans une même PCR (PCR multiplex avec utilisation de fluorophores différents pour chaque marqueur) permettant l'amplification simultanée de tous les marqueurs. Il s'agit des marqueurs BAT25, BAT26, NR21, NR24 et MONO27²⁴.

Des panels de marqueurs plus larges peuvent également être utilisés.

Le diagnostic de MSI est posé lorsqu'au moins 3 marqueurs sur 5 sont instables (ou plus de 30% des marqueurs instables en cas d'utilisation d'un panel plus large de marqueurs). On parle de MSI-High (MSI-H) en comparaison avec le statut MSI-Low (MSI-L) qui comprend uniquement un ou deux marqueurs instables (ou moins de 30%). Le statut MSS (*microsatellite stability*) est défini par l'absence de marqueur MS instable. En pratique, les groupes MSI-L et MSS ont les mêmes caractères clinico-pathologiques et les mêmes mécanismes de carcinogénèse (par instabilité chromosomique). Ils sont donc généralement considérés comme la même entité²⁵.

2-2) Méthodes immunohistochimiques :

Une alternative à l'analyse moléculaire des MS pour déterminer le phénotype MSI est la mise en évidence de défaut d'expression des protéines du MMR dans le tissu tumoral par immunohistochimie (IHC). Cette technique est réalisée au laboratoire d'anatomopathologie. La détection des protéines va se faire à l'aide d'anticorps spécifiques, parfois couplés à des fluorophores, qui vont se fixer sur les antigènes des protéines étudiées.

La mise en évidence d'une perte d'expression d'une ou plusieurs de ces protéines indique un défaut du système MMR. Les protéines du système MMR étudiées en première intention sont MLH1 et MSH2 (figure 3). Il a été montré une bonne corrélation entre le phénotype MSI-H et la perte d'expression des protéines MLH1 ou MSH2²⁶. Deux autres protéines du système MMR, PMS2 et MSH6, peuvent également être étudiées. Ces protéines sont ubiquitaires et localisées au niveau des noyaux cellulaires. Elles sont exprimées sous forme d'hétérodimères MSH2/MSH6 et MLH1/PMS2 où MLH1 et MSH2 sont les protéines dites « majeures » et MSH6 et PMS2 les protéines « mineures »

C'est une méthode simple, rapide et peu coûteuse ayant une sensibilité supérieure à 90% et une spécificité de 100 % pour identifier les CCR de phénotype MSI. Les techniques de biologie moléculaire et d'immunohistochimie ont une excellente concordance même s'il existe quelques cas de tumeurs MSI ne montrant pas de perte d'expression de MLH1 ou

MSH2. Il pourrait en effet y avoir des anomalies fonctionnelles des protéines sans anomalie de leur expression.

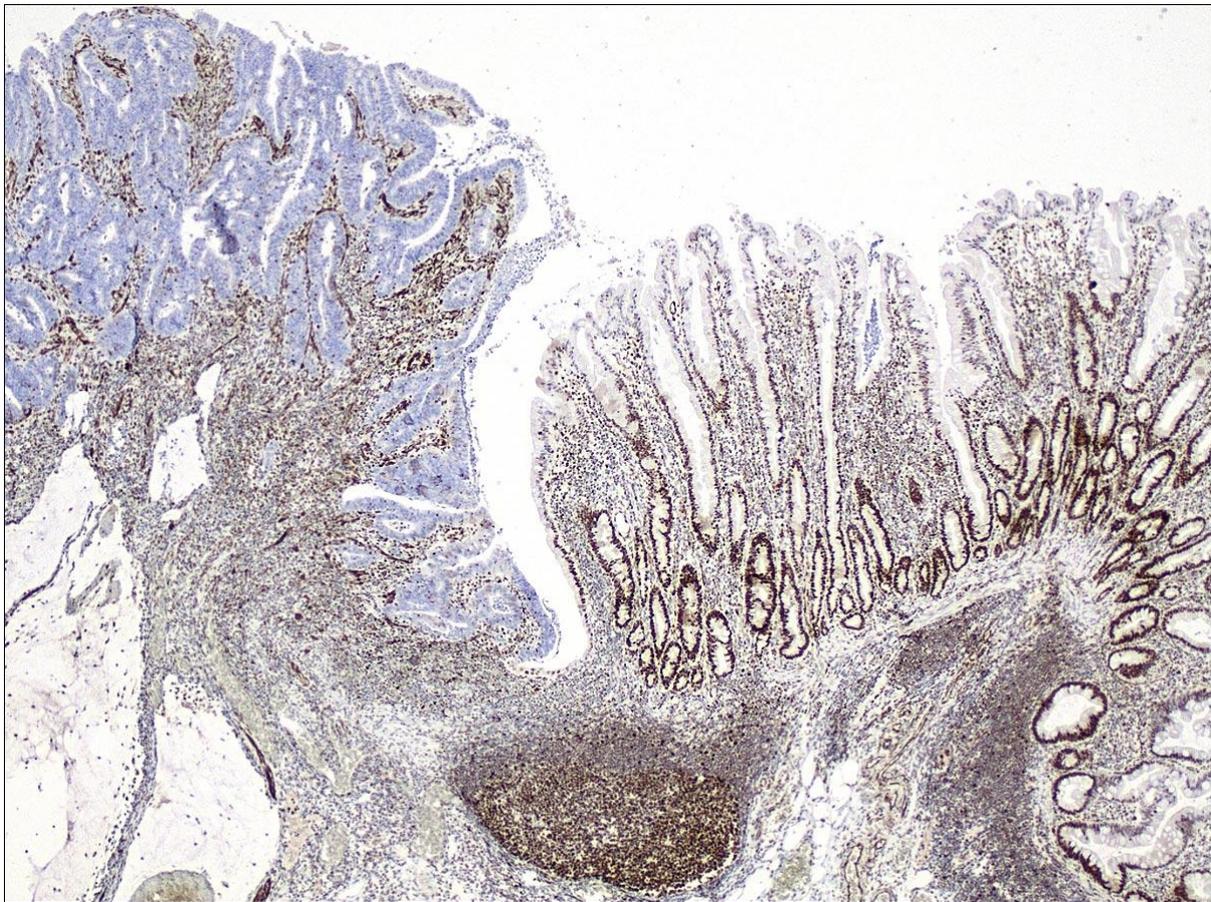


Figure 3 : perte d'expression de MLH1 sur cellules tumorales (uscap.org) à gauche de l'image, adénocarcinome colique montrant une diminution du marquage de MLH1 (Ac anti MLH1 en marron) par rapport au tissu non tumoral à droite.

L'IHC est particulièrement intéressante en cas de suspicion de syndrome de Lynch. En effet, l'identification de la perte d'expression d'une des protéines va permettre d'orienter la recherche de mutation germinale par séquençage du gène. Ainsi les pertes d'expression des protéines MSH2, MSH6 et PMS2 isolées sont fortement évocatrices de syndrome de Lynch impliquant respectivement les gènes MSH2, MSH6 et PMS2. Le diagnostic sera alors confirmé par l'identification de la mutation.

En revanche pour MLH1, si la perte d'expression de la protéine peut être liée à un syndrome de Lynch par mutation constitutionnelle de *MLH1*, elle peut également survenir en cas de cancer sporadique par hyperméthylation acquise du promoteur du gène *MLH1*. La perte associée de la protéine PMS2 oriente vers un syndrome de Lynch.

La méthode de référence pour le diagnostic de MSI reste l'amplification des microsatellites par PCR. Cependant cette technique ne permet pas de distinguer les cancers MSI du syndrome de Lynch des cancers sporadiques. L'utilisation de l'IHC peut donc être une alternative ou une méthode complémentaire au diagnostic de MSI par biologie moléculaire afin d'orienter le diagnostic moléculaire en cas de suspicion de syndrome de Lynch.

3) Cancers colorectaux héréditaires de phénotype MSI

Le syndrome de Lynch (SL) est la cause la plus fréquente de CCR héréditaire. Le terme HNPCC (*hereditary non polyposis colorectal cancer*) a également été utilisé pour définir ce syndrome mais est maintenant moins employé car il existe d'autres causes de CCR héréditaires sans polypose et des SL associés à des polypes adénomateux. De plus, le SL ne concerne pas uniquement les cancers colorectaux.

3-1) Historique :

Des familles avec plusieurs membres atteints de cancers colorectaux, gastriques et utérins ont été étudiées dès la fin du 19^e siècle suggérant l'influence de l'hérédité sur les cancers²⁷. Henry Lynch a décrit ensuite en 1966 deux familles américaines présentant des cancers similaires sur plusieurs générations survenant à un jeune âge, mettant en évidence le caractère héréditaire autosomique dominant de ce syndrome.

Les premiers critères diagnostiques Amsterdam I du SL ont été développés en 1989 lors de l'ICG-HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC²⁸). Ils ont été suivis quelques années plus tard par les critères d'Amsterdam II suite à l'ajout au spectre de ce syndrome de cancers extra-coliques²⁹ (figure 4). Ces critères étaient assez spécifiques mais cependant peu sensibles. C'est pourquoi les critères de Bethesda, plus larges et moins sélectifs, ont été

ensuite définis permettant de détecter les familles à risque avec une plus grande sensibilité (figure 5²³).

Table 1. Breakdown of the Amsterdam Criteria I+II and Revised Bethesda Guidelines [11–15].

Amsterdam Criteria I

At least three relatives with histologically verified colorectal cancer:

1. One is a first-degree relative of the other two;
 2. At least two successive generations affected;
 3. At least one of the relatives with colorectal cancer diagnosed at <50 years of age;
 4. Familial adenomatous polyposis (FAP) has been excluded.
-

Amsterdam Criteria II

At least three relatives with an hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)-associated cancer [colorectal cancer, endometrial, stomach, ovary, ureter/renal pelvis, brain, small bowel, hepatobiliary tract, and skin (sebaceous tumours)]:

1. One is a first-degree relative of the other two;
 2. At least two successive generations affected;
 3. At least one of the syndrome-associated cancers should be diagnosed at <50 years of age;
 4. FAP should be excluded in any colorectal cancer cases;
 5. Tumors should be verified whenever possible.
-

Figure 4 (Seghal et al 2014³⁰) : critères d'Amsterdam I et II

Critères de Bethesda révisés :

- Cancer colorectal avant 50 ans.
- 2 tumeurs du spectre HNPCC synchrones ou métachrones chez un même patient quel que soit l'âge.
- Cancer colorectal avec histologie évocatrice, diagnostiqué avant 60 ans.
- 2 cancers du spectre large HNPCC chez 2 apparentés au 1° dont l'un à moins de 50 ans.
- 3 cancers du spectre large chez 3 apparentés au 1° ou 2° quel que soit l'âge.

Figure 5 : d'après Umar et al²³

Les mutations des gènes du système MMR ont été identifiées au début des années 1990^{31,32}. C'est maintenant l'atteinte germinale de ces gènes qui définissent le syndrome de Lynch.

3-2) Caractéristiques cliniques

3-2-1) Les cancers colo-rectaux

Les cancers colo-rectaux du syndrome de Lynch représentent environ 3 à 5 % des cancers du colon et du rectum. Ils correspondent à environ 1500 à 2000 cas de CCR par an en France.

Selon l'étude française ERISCAM (Estimation des RISques de CANcer chez les porteurs de mutation des gènes MMR), le risque cumulé à 70 ans de CCR du SL est estimé à 35%. En fait, le risque de développer un CCR au cours de la vie chez les patients atteints de SL est variable en fonction du sexe et du gène MMR en cause. Ce risque est un peu plus important chez l'homme que chez la femme (38 versus 31%)³³. Il est également plus important en cas de mutation des gènes *MLH1* et *MSH2* (30 à 74%) comparés aux gènes *MSH6* et *PMS2* (10 à 22%)^{34,35,36}.

L'âge au diagnostic de CCR est inférieur au cours du syndrome de Lynch que dans les cancers sporadiques avec un âge médian à 42 ans (versus 69 ans)³⁷.

Concernant le phénotype colique de ces cancers, leur localisation est dans 60 à 80% au niveau du colon proximal (en amont de l'angle colique gauche) alors que seuls 30% des cancers sporadiques ont cette localisation³⁸.

En cas de SL, les cancers coliques synchrones sont plus fréquents qu'en cas de cancers sporadiques et on note également un taux plus élevé de cancers métachrones chez les patients atteints d'un SL ayant eu une colectomie segmentaire avec 16 % à 10 ans et 41 % à 20 ans de cancers métachrones³⁹.

Au niveau anatomopathologique, les CCR du syndrome de Lynch présentent certaines caractéristiques :

- Tumeurs peu différenciées

- Sécrétion de mucus
- Présence de cellules en bague à chaton
- Infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral de type Crohn-like
- Hypertrophie ganglionnaire⁴⁰

Le phénotype colorectal des patients atteints de syndrome de Lynch comporte la présence d'adénomes avec une prévalence comparable à celle de la population générale. Ces adénomes présentent des critères de haut risque de transformation adénocarcinomeuse. Ils sont le plus souvent de grande taille, plans, de type vilieux et en dysplasie de haut grade. Leur répartition sur le cadre colique est différente de la population générale avec une prédominance au niveau du colon proximal comme pour les cancers⁴¹. Ils présentent également une séquence vers l'adénocarcinome plus rapide et un haut ratio de transformation carcinomeuse. Ces adénomes sont dits plus « agressifs ».

En cas de nombreux adénomes chez un patient ayant une histoire familiale évocatrice de SL, le diagnostic différentiel avec une polypose familiale peut se poser.

3-2-2) Les cancers extra-colorectaux

Les patients atteints de syndrome de Lynch sont également plus à risque de développer certains cancers extra-coliques. On distingue deux groupes de localisation selon le risque relatif de développer ces cancers: les cancers dits à « spectre étroit » pour lesquels le risque relatif est supérieur à 8 par rapport à la population générale et les cancers de « spectre large » qui ont un risque relatif entre 5 et 8⁴² (figure 6).

Ainsi le cancer extra-colorectal le plus fréquent est le cancer de l'endomètre. On observe là encore des différences selon la mutation identifiée. Le risque cumulé de cancer de l'endomètre à 70 ans est de 54% chez les femmes atteintes de SL lié au gène *MLH1*, de 21 % en cas de mutations de *MSH2*, et de 16% en cas de mutations du gène *MSH6*³³.

Spectre étroit	<ul style="list-style-type: none"> - Endomètre (34%) - Voies excrétrices urinaires (1.9%) - Intestin grêle (0.6%)
Spectre large	<ul style="list-style-type: none"> - Estomac (0.7%) - Ovaire (8%) - Voies biliaires (0.6%) - Tumeurs cérébrales - Carcinomes sébacées - Kératocanthomes

Figure 6 : Localisation extra-colorectale des cancers du spectre syndrome de Lynch par ordre de risque relatif (risque cumulé au cours de la vie³³)

Les autres cancers digestifs du spectre sont l'adénocarcinome du grêle et l'adénocarcinome gastrique. Ces cancers présentent également un phénotype moléculaire MSI.

L'adénocarcinome du grêle est localisé dans la plupart des cas au niveau du duodénum, et plus rarement au niveau du grêle distal. Il se développe également selon une séquence adénome-adénocarcinome. Il atteint le plus souvent les hommes (70%). Même si son risque relatif est très élevé en cas de SL par rapport à la population générale, sa prévalence reste malgré tout faible au sein de la population des patients atteints d'un syndrome de Lynch⁴³.

L'adénocarcinome gastrique est le plus souvent localisé dans l'antre et survient sur des lésions pré-néoplasiques que sont l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale et la dysplasie. Ces lésions augmentent avec l'âge et sont favorisées par la présence d'*Helicobacter pylori*⁴⁴.

D'autres associations avec le cancer du pancréas, du sein, de la prostate, du larynx et des hémopathies malignes ont été rapportées mais n'ont pas été confortées dans la majorité des études et ces cancers ne font pas à ce jour partie du spectre des cancers du SL.

3-3) Carcinogénèse

Le syndrome de Lynch est défini par une mutation germinale d'un des gènes de réparation des mésappariements d'ADN. Le mode de transmission de la maladie est autosomale dominant. Cependant la carcinogénèse ne débute qu'après une deuxième mutation, acquise cette fois, sur l'allèle « normal » hérité du parent non atteint. On obtient ainsi une inactivation biallélique des gènes du MMR conduisant à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN. Deux mutations sont donc nécessaires au processus de carcinogénèse associé au SL : une mutation germinale héréditaire et une mutation acquise.

L'altération du système MMR conduit à une instabilité du génome associée à un phénotype moléculaire MSI observé dans plus de 90% des CCR du SL.

Il existe également des patients ayant une instabilité des microsatellites et des anomalies d'expression des protéines du MMR en IHC sans mise en évidence de mutation germinale (Lynch-like).

Les gènes mutés dans le syndrome de Lynch sont *MLH1* et *MSH2* dans 90% des cas, *MSH6* dans 10% des cas et *PMS2* de manière beaucoup plus rare.

Une délétion du gène *EPCAM*, localisé en amont du gène *MSH2*, peut conduire à l'inactivation du gène *MSH2* associé à un phénotype similaire au SL. En fonction du type de délétion, le phénotype est uniquement colorectal ou concerne tout le spectre des cancers du SL⁴⁵).

Une perte isolée de l'expression de *MSH2* en IHC peut faire suspecter une mutation du gène *EPCAM* alors qu'une perte d'expression conjointe des protéines *MSH2* et *MSH6* est plutôt en faveur d'une mutation du gène *MSH2* (Cf chapitre 2-2 Immunohistochimie).

Les lésions précurseurs des CCR du syndrome de Lynch sont majoritairement des adénomes avec une séquence adénome-adénocarcinome plus rapide que pour les cancers sporadiques (1-3 ans vs 8-17 ans) et surviennent à un âge plus précoce³⁰. Le risque de développer un

adénome pour un patient atteint de Lynch pourrait être plus important que dans la population générale⁴¹. Ces adénomes seraient plus agressifs avec un ratio de transformation de l'adénome en adénocarcinome plus important pour les SL.

Ces lésions précancéreuses présentent également un phénotype MSI et une perte d'expression des protéines du MMR suggérant que l'inactivation des gènes MMR est un évènement précoce dans la tumorigénèse des cancers du SL⁴¹. Dans une autre étude, 50 % des polypes présentaient un phénotype moléculaire MSI. Dans cette étude les polypes de phénotype moléculaire MSI étaient tous de grande taille, suggérant un rôle plus relativement tardif de la perte de fonction du système MMR dans le processus de carcinogénèse des lésions pré-cancéreuses, qui pourraient être communes à un stade précoce à l'ensemble de la population⁴⁶.

Des facteurs de risque communs environnementaux de développement des adénomes et du CCR ont été identifiés dans cette population à risque élevé de CCR comme le tabac et l'obésité.

3-4) Stratégies diagnostiques et de dépistage du syndrome de Lynch

3-4-1) Patients atteints de cancer colorectal

La fréquence du syndrome de Lynch est encore sous estimé. En effet, contrairement à la polypose adénomateuse familiale, le diagnostic n'est pas toujours facile à partir des données endoscopiques. Il repose surtout sur des critères cliniques (histoire familiale évocatrice, survenue du cancer à un âge précoce, association à d'autres cancers du spectre) et sur le phénotype MSI. Le diagnostic de SL est confirmé par l'identification de la mutation d'un des gènes du MMR. Cependant la recherche de mutation est complexe et coûteuse. Elle ne peut être effectuée chez tous les patients ayant un CCR ou des antécédents évoquant un SL. C'est pourquoi nous avons besoin de stratégies diagnostiques nous orientant vers l'analyse des gènes du MMR à la recherche de ces mutations.

La grande majorité des cancers du SL présentant un phénotype MSI, l'analyse des microsatellites doit désormais être réalisée en première intention pour toute suspicion de SL. Les critères d'Amsterdam (figure 4), peuvent être utilisés mais manquent de spécificité et de sensibilité. Les critères révisés de Bethesda (figure 5) ont été développés pour sélectionner les patients candidats à une recherche de MSI.

Ces critères présentent néanmoins également un manque de sensibilité puisqu'ils ne permettent pas d'identifier environ 15% des patients ayant un SL⁴⁷. Dans une série espagnole récente, on retrouve même un taux d'échec de 70% dans l'identification des SL par ces critères⁴⁸.

La recherche d'une instabilité des microsatellites est une étape clé dans le diagnostic de SL. En France, suite à un consensus d'experts, les indications de recherche MSI ont donc été élargies¹⁹ (cf 1) Définitions et mécanismes).

En cas d'identification d'un phénotype MSI, l'étude de l'expression des protéines du MMR par immunohistochimie est ensuite recommandée. En cas de perte d'expression de *MSH2* ou *MSH6* (isolée ou associée), la recherche de mutation va être réalisée. L'étude de *PMS2* n'est pas toujours réalisée en première intention, la mutation de ce gène étant beaucoup plus rare, elle peut être réalisée en deuxième intention en cas d'histoire fortement évocatrice et d'absence de mutation des autres gènes.

En cas de perte d'expression de *MLH1*, il peut s'agir d'un SL par mutation du gène *MLH1* mais aussi d'un CCR sporadique par hyperméthylation du promoteur du gène. Pour distinguer les deux on peut s'aider de la recherche d'une mutation du gène *BRAF*.

BRAF est une protéine de la famille RAF des sérine/thréonine kinases. C'est un médiateur de la réponse cellulaire aux facteurs de croissance. Différentes mutations du gène *BRAF* ont été identifiées depuis une dizaine d'années dans plusieurs types de cancers. La recherche de mutation *BRAF* peut avoir un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique puisque des inhibiteurs de *BRAF* sont actuellement utilisés dans d'autres cancers (mélanomes métastatiques).

La mutation la plus fréquente est la mutation V600E qui est présente dans environ 15% des CCR que ce soient des cancers avec ou sans instabilité des microsatellites⁴⁹. La recherche de la mutation est réalisée en routine.

Dans les cancers MSI, la mutation V600E du gène *BRAF* est quasi exclusivement présente dans les CCR sporadiques. En effet cette mutation est liée à une inactivation du gène *MLH1* par l'hyperméthylation de son promoteur⁵⁰. La présence de la mutation V600E exclut le diagnostic de syndrome de Lynch et conduit généralement à ne pas proposer un diagnostic génétique à la recherche d'une mutation d'un gène MMR (bien qu'il existe quelques cas exceptionnels de SL avec mutations *BRAF*)⁵¹. Les patients ayant un CCR avec phénotype moléculaire MSI et l'absence de mutation *BRAF* doivent être orientés vers une consultation d'oncogénétique. La mutation peut cependant également être absente en cas de cancer sporadique (40-70% des cas).

Une alternative à la recherche d'une mutation *BRAF* est la recherche directe d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* pour identifier les cancers sporadiques⁴⁷. Ces deux techniques ont été comparées dans une étude publiée en 2012 et la recherche de l'hyperméthylation du gène *MLH1* serait plus sensible, spécifique et coût efficace par rapport à la recherche d'une mutation *BRAF*⁵¹. Cette technique est cependant pour l'instant moins répandue et est actuellement plutôt proposée en cas d'absence de mutation de *MLH1* identifiée en l'absence de la mutation du gène *BRAF*.

A partir de ces données, un arbre décisionnel peut être proposé pour définir la stratégie diagnostique du SL (figure 7).

D'après les recommandations américaines récemment publiées, une consultation d'oncogénétique pour un diagnostic génétique à la recherche d'une mutation du MMR peut directement être proposée dans les situations suivantes⁵² :

- présence des critères d'Amsterdam ou de Bethesda revisités
- cancer de l'endomètre avant 50 ans
- antécédent familial de syndrome de Lynch avec mutation identifiée.

La recherche d'une mutation germinale d'un gène MMR doit se faire après une consultation d'oncogénétique selon les critères précédemment détaillés.

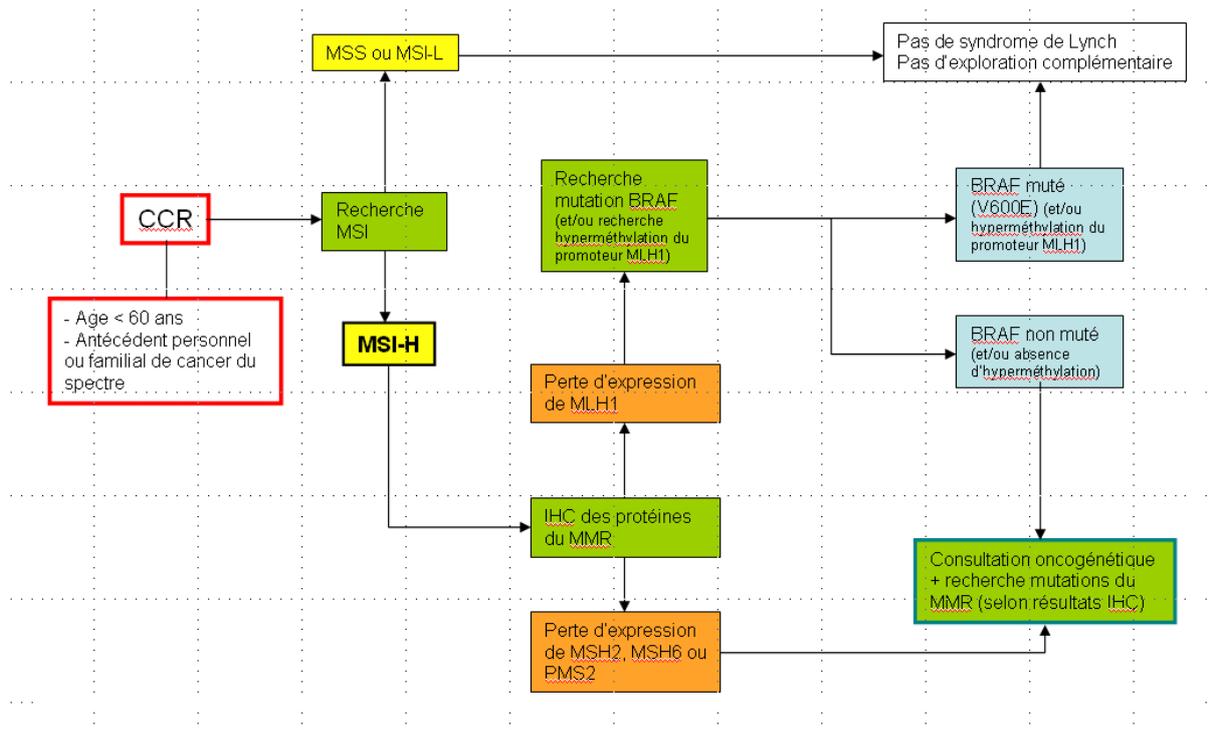


Figure 7 : dépistage du SL à partir du tissu tumoral (d'après *Giardiello et al, 2014*)

3-4-2) Dépistage des apparentés après identification d'un syndrome de Lynch

En cas d'identification d'une mutation responsable d'un syndrome de Lynch dans une famille, une consultation oncogénétique et une recherche directe de la mutation du gène identifié chez le cas index seront proposées à tous les membres de la famille même en cas d'absence de manifestation clinique. Il est recommandé d'effectuer la consultation d'oncogénétique à partir de 20 ans car il s'agit de l'âge à partir duquel les stratégies de prévention et de dépistage sont mises en place chez les patients atteints.

En cas de mutation identifiée chez le cas index, si cette mutation est retrouvée chez un apparenté, celui-ci est atteint du syndrome de Lynch. Une surveillance rapprochée doit être effectuée. L'absence de mutation identifiée chez un apparenté exclut en revanche un SL et il n'est pas nécessaire d'effectuer une surveillance spécifique.

Il existe cependant des cas où la mutation du cas index n'est pas identifiée.

3-5) Surveillance du syndrome de Lynch :

3-5-1) Surveillance colo-rectale

Devant la présence d'adénomes « agressifs » (cf 3-3) carcinogénèse) et le risque de cancers métachrones, une surveillance endoscopique régulière et rapprochée est recommandée pour tous les patients atteints de syndrome de Lynch qu'ils aient déjà un antécédent de cancer du colon ou pas.

La colectomie prophylactique n'est en revanche pas recommandée (contrairement à la PAF). Cependant en cas de cancer identifié, une colectomie subtotale peut être réalisée surtout chez les sujets jeunes. Il n'y a cependant pas de recommandations clairement établies et chaque cas doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La surveillance coloscopique débute entre 20 et 25 ans et s'effectue par coloscopie tous les 1 à 2 ans (recommandations américaines de l'American Gastroenterological Association⁵² (AGA) et françaises de l'INCa⁵³). En cas d'antécédent familial de cancer à un âge inférieur à 25 ans, le début de la surveillance peut être proposé 2 à 5 ans avant l'âge de diagnostic du cancer. En revanche pour les familles avec mutation de *MLH6* et *PMS2*, le risque de CCR étant plus faible et à un âge plus avancé³³, la surveillance pourrait débuter plus tardivement à partir de l'âge de 30 ou 35 ans⁵⁴.

La surveillance endoscopique permet une réduction de l'incidence du CCR et de la mortalité globale. Selon des séries finlandaises publiées par *Jarvinen et al*, l'incidence est diminuée de 62 % et la mortalité de 65 % pour les sujets atteints de SL ayant une surveillance régulière par rapport aux sujets refusant la surveillance⁵⁵. Ainsi il n'y avait pas de différence de mortalité entre les sujets atteints de Lynch suivis et la population générale⁵⁶.

La coloscopie de dépistage en cas de syndrome de Lynch peut être optimisée par des techniques de chromoendoscopie afin d'améliorer la détection des adénomes, notamment des adénomes plans, et d'éviter les cancers d'intervalle. Ces cancers sont définis par un diagnostic de CCR chez des patients ayant eu une coloscopie totale considérée comme normale dans les 2 ans précédents.

La technique de référence de chromoendoscopie utilisée est la chromoendoscopie classique par colorants. Le colorant le plus couramment utilisé est l'indigo carmin dilué en solution aqueuse à 0.2 % ou 0.4 %. Il est appliqué directement sur la muqueuse par un cathéter spray introduit dans le canal opérateur de l'endoscope. La coloration doit s'effectuer après un examen en lumière blanche conventionnelle de la muqueuse et sur un colon bien préparé. Elle permet une meilleure visualisation du relief villositaire.

La coloration à l'indigo carmin permet la détection de deux fois plus d'adénomes⁵⁷ et est maintenant validée pour la surveillance endoscopique des patients atteints de SL.

La chromoendoscopie virtuelle par NBI (Narrow Band Imaging – système Olympus) ou FICE (Fuji Intelligent Color Enhancement – système Fuji) permet d'améliorer la détection des adénomes par l'étude de la microarchitecture muqueuse et de la vascularisation^{58,59}. Elle pourrait avoir son intérêt dans le syndrome de Lynch⁶⁰ mais semble rester inférieure à la chromoendoscopie par indigo carmin dans certaines études⁶¹. Cette technique n'est donc actuellement pas recommandée dans la surveillance des patients atteints de SL.

Dans tous les cas, il est important d'avoir une préparation colique optimale quelque soit la technique endoscopique utilisée. En cas de mauvaise préparation, l'examen doit être répété dans un délai maximal d'un an.

Pour garantir la qualité de la préparation colique, il est nécessaire d'avoir une bonne adhésion du patient. L'éducation du patient et la consultation d'oncogénétique sont donc indispensables pour une bonne observance du programme de surveillance.

3-5-2) Surveillance des autres cancers

Les patients atteints de syndrome de Lynch doivent bénéficier d'une fibroscopie oesogastroduodénale (FOGD) systématique avec biopsies gastriques à la recherche d'*H. pylori*. La première fibroscopie peut être réalisée vers 30-35 ans ou dans le même temps que la première coloscopie.

En cas d'*H. pylori* positif, un traitement d'éradication doit être effectué.

Les modalités de surveillance ensuite ne sont pas bien établies.

Les femmes atteintes de syndrome de Lynch doivent également être régulièrement suivies en gynécologie pour le dépistage des cancers de l'endomètre et de l'ovaire. La surveillance commence vers 30-35 ans comme pour les cancers gastriques.

L'examen gynécologique avec prélèvement endométrial et échographie endovaginale est recommandé annuellement.

Une chirurgie prophylactique peut également être proposée vers 40 ans avec hystérectomie et ovariectomie bilatérale.

Concernant les autres localisations de cancers extra-digestifs comme le tractus urinaire, il n'y a pas de recommandations de surveillance ou de dépistages particuliers.

4) Cancers colo-rectaux sporadiques de phénotype moléculaire MSI

Les cancers sporadiques représentent la majorité des cancers avec instabilité des microsatellites. Ils représentent environ 10-15 % des cancers colo-rectaux.

L'identification d'un phénotype moléculaire MSI est devenue importante car ces cancers ont des caractéristiques clinico-pathologiques spécifiques qui peuvent modifier leur prise en charge thérapeutique.

4-1) Carcinogénèse

Dans les cancers sporadiques, la dysfonction du système MMR est liée le plus souvent à une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*. Il s'agit d'un phénomène épigénétique qu'on appelle phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP pour CpG island methylator phenotype). Ce mécanisme est lié à un mécanisme de carcinogénèse différent passant par la voie festonnée avec des lésions préneoplasiques différentes du classique adénome.

4-1-1) Le phénotype CIMP

Les îlots CpG sont des régions du génome riches en di-nucléotides cytosine-guanine qui sont fréquemment localisés sur les promoteurs des gènes (plus de 50 % des gènes). Des anomalies de la méthylation de ces îlots (diminution ou augmentation) sont fréquentes dans les cellules cancéreuses.

Les anomalies de la méthylation s'observent lors du vieillissement physiologique. Il s'agit d'anomalies moléculaires de l'ADN qualifiées d'épigénétiques. Ces anomalies de la méthylation participent à la carcinogenèse colorectale quand elles surviennent sur des gènes impliqués dans la croissance cellulaire et le vieillissement. Dans les CCR, une hyperméthylation des îlots CpG définit le phénotype CIMP décrit en 1999⁶² et concerne 35 % des CCR.

Le phénotype CIMP du CCR peut être déterminé par PCR au moyen d'un panel de 5 marqueurs moléculaires⁶³ (CACNA1G, IGF2, NEUROG1, RUNX3, et SOCS1). Cette recherche ne s'effectue actuellement pas en routine dans la mesure où elle n'a pas d'impact sur la prise en charge des patients.

Les CCR peuvent être classés selon leur degré de méthylation : CIMP-high si plus de 3 loci sur 5 sont méthylés (CIMP-H), CIMP-low si 1 ou 2 loci sont méthylés (CIMP-L) et CIMP-négatif en cas d'absence de méthylation des îlots CpG (CIMP-N)⁶³.

Une instabilité des microsatellites est observée dans 80 % des tumeurs CIMP-H. Le phénotype moléculaire est MSS dans 20% des cas et les gènes mis en cause dans les tumeurs CIMP/MSS ne sont pas encore bien identifiés.

La grande majorité des cancers colo-rectaux MSI « sporadiques » présente un phénotype CIMP-H avec une hyperméthylation des îlots CpG au niveau du promoteur du gène *MLH1* associée à une inactivation de l'expression du gène responsable d'un défaut d'activité du système MMR⁶³.

Il existe une forte association entre le phénotype CIMP-H et la mutation BRAF V600E⁶³. Le phénotype CIMP-L est en revanche observé dans des tumeurs stables et plus souvent associé à une mutation KRAS⁶⁴.

Des études montrent également une forte association du phénotype CIMP-H et de la mutation BRAF avec la voie dite « festonnée»⁵⁰ qui pourrait être impliquée dans la carcinogénèse des tumeurs MSI sporadiques.

4-1-2) La voie « festonnée »

4-1-2-1) Les polypes festonnés

Les polypes festonnés forment une nouvelle entité de polypes, décrite depuis les années 1990⁶⁵ mais reconnue uniquement depuis une dizaine d'années. Ils sont caractérisés par une architecture dentelée, dite « festonnée » des glandes. C'est une entité encore mal connue alors qu'elle représente un tiers des polypes colorectaux.

Jusqu'en 2003, tous les polypes ayant cette architecture dentelée étaient considérés comme des polypes hyperplasiques et donc sans potentiel malin. Il est cependant maintenant bien établi qu'il existe plusieurs types de polypes festonnés qui diffèrent par des mutations et des degrés de méthylation différents associés à des caractéristiques histologiques spécifiques qui permettent de les distinguer.

La classification actuellement utilisée est la classification OMS de 2010⁶⁶ qui distingue trois grandes classes de polypes festonnés selon leur type histologique : (figure 8)

- Les polypes hyperplasiques (PH) caractérisés par des cryptes droites sans distorsion qui s'étendent symétriquement à la surface du polype avec un aspect dentelé au niveau de leur partie supérieure. La zone prolifération se situe à la base des cryptes comme pour la muqueuse normale.

Trois types de PH ont été décrits suivant leur contenu en mucus : les PH de type *goblet-cell* qui contiennent exclusivement des cellules mucineuses, les PH microvésiculaires qui contiennent des gouttelettes de mucus et les PH pauvre en mucus.

- Les adénomes festonnés sessiles (AFS) caractérisés par une migration de la zone de prolifération sur le côté des cryptes entraînant une distorsion des cryptes. Les cryptes prennent ainsi des formes différentes au sein de l'épithélium. Ces AFS peuvent

présenter de la dysplasie. La dysplasie se caractérise par des anomalies cellulaires (augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, hyperchromatisme, apparition d'un nucléole) et architecturales (perte de polarité, fusion des glandes).

- Les adénomes festonnés traditionnels (AFT) plus rares et souvent pédiculés, caractérisés par une distorsion des cryptes avec un aspect dentelé dans la partie moyenne et haute des glandes. Au niveau de la zone de prolifération à la partie basse des cryptes, ces lésions présentent des petites ectopies cryptiques issues des bords latéraux des cryptes originales donnant un aspect ramifié complexe aux cryptes. Ils se distinguent également par un cytoplasme hyperéosinophile.

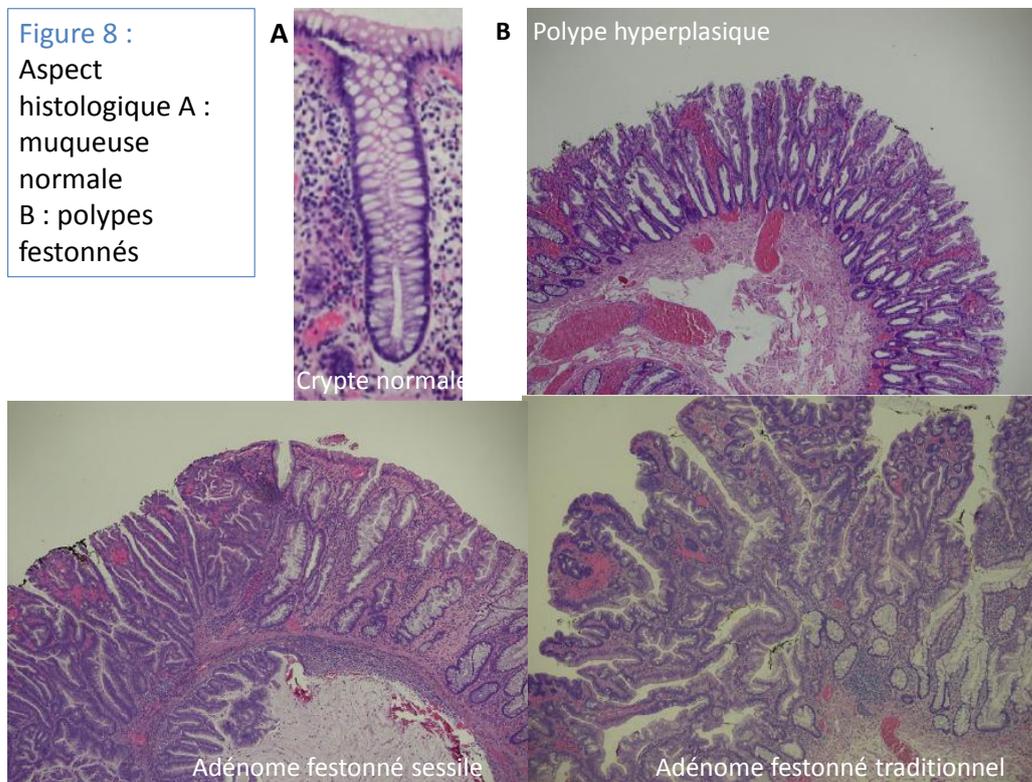


Figure 8 : d'après Snover et al, 2011⁶⁷

Les caractéristiques endoscopiques de ces lésions diffèrent également (figure 9)

- Les PH sont facilement reconnaissables, de petite taille, plans ou sessiles, préférentiellement localisés au niveau du colon distal (colon sigmoïde et rectum). Ils représentent la majorité des polypes festonnés et n'ont pas de potentiel dysplasique

ni dégénératif. Les PH microvésiculaires sont cependant parfois observés au niveau du colon proximal (colon droit) et pourraient être des lésions précurseurs des AFS.

- Les AFT sont plus volumineux et souvent pédiculés. Ils présentent le même aspect que les adénomes classiques. Ce sont les polypes festonnés les plus rares.
- Les AFS sont le plus souvent plans, localisés à droite, de même coloration que la muqueuse normale, peu vascularisés et recouverts de mucus, rendant leur détection difficile bien qu'ils soient souvent de plus grande taille que les adénomes plans classiques (50 % des AFS mesurent plus d'1 centimètre). Plus rarement, ils ont le même aspect que les PH (environ 4 % des cas).

	Polype hyperplasique	Adénome festonné traditionnel	Polype/adénome festonné sessile
Localisation préférentielle	Distale	Distale	Proximale
Caractéristiques endoscopiques	Plan ou sessile	Sessile ou pédiculé	Plan ou sessile
Taille moyenne (mm)	< 5	> 5	> 5
Potentiel de dégénérescence	Absent	Présent	Présent

Figure 9 : caractéristiques endoscopiques des polypes festonnés⁶⁸

Les AFS sont les lésions les plus difficiles à détecter en endoscopie, et étaient jusqu'à récemment parfois mal identifiées par les anatomopathologistes. Dans une étude prospective récente, le taux de détection des polypes festonnés variaient de manière très significative entre les différents endoscopistes mais aussi entre les anatomopathologistes⁶⁹. Ces variabilités illustrent les difficultés diagnostiques de ces lésions et suggèrent une sous-estimation de leur fréquence réelle. Le diagnostic et le traitement endoscopique de ces lésions sont pourtant primordiaux car ce sont des lésions pré-cancéreuses colorectales associées au développement de cancers colorectaux le plus souvent de phénotype moléculaire MSI/CIMP. Pour optimiser leur détection il est nécessaire d'avoir un opérateur attentif, une bonne préparation colique avec lavages si nécessaire, une distension luminale optimale, et un temps de retrait suffisant. La chromoendoscopie peut aider à la détection de ces lésions (rouges en NBI).

4-1-2-2) De la muqueuse normale au cancer sporadique MSI

La carcinogénèse via la voie « festonnée » semble commencer par une mutation (V600E) du gène *BRAF*. Celle-ci conduit à une inhibition de l'apoptose normale des cellules épithéliales coliques. En effet, cette mutation *BRAF* est fréquente dans les AFS et certains PH microvésiculaires⁷⁰ alors qu'elle est rare dans les adénomes classiques⁵⁰.

Ces lésions présentent fréquemment des anomalies de la méthylation du type hyperméthylation des îlots CpG. Cette méthylation se produit fréquemment au niveau du promoteur du gène *MLH1* et aboutit à un phénotype moléculaire MSI.

L'absence de mutation du gène *BRAF* et de phénotype moléculaire CIMP dans le syndrome de Lynch suggèrent que la voie « festonnée » participe uniquement à la carcinogénèse des cancers colorectaux MSI sporadiques. Les cancers sporadiques MSI sont de phénotype moléculaire CIMP-H/MSI et les lésions précancéreuses de cette catégorie moléculaire de CCR sont probablement les AFS.

Des anomalies de la méthylation d'autres gènes non encore bien identifiés peuvent conduire à un phénotype MSS (CIMP-H/MSS) du CCR⁷¹. La voie de carcinogénèse festonnée associée à des AFS dans les cancers colorectaux est rare. Ces cancers présentent plus fréquemment une mutation du gène *KRAS* et leurs lésions précurseurs pourraient être plutôt des AFT. En effet, les mutations du gène *KRAS* sont observées dans certains types de polypes festonnés, comme les polypes hyperplasiques riches en cellules en bague à chaton et les AFT (surtout de forme polypoïdes et de localisation rectale) mais sont rares dans les AFS⁵⁰. Il existe donc également une voie festonnée non liée au gène *BRAF* (figure 10).

L'instabilité des microsatellites liée à l'inactivation du gène *MLH1* serait un phénomène tardif dans la carcinogénèse colorectale, conduisant à un développement rapide de la dysplasie à partir des AFS puis à une transformation maligne rapide liée à l'instabilité génomique.

La progression des AFS vers les adénocarcinomes liée au phénotype moléculaire MSI sporadique serait plus rapide que la séquence classique adénome-adénocarcinome liée au phénotype moléculaire MSS⁷². Cela expliquerait le problème des cancers d'intervalle qui

sont le plus souvent de phénotype CIMP/MSI (quatre fois plus)⁷³. De plus, la plupart des AFS ne sont pas dépistés par le test Hémocult⁷⁴.

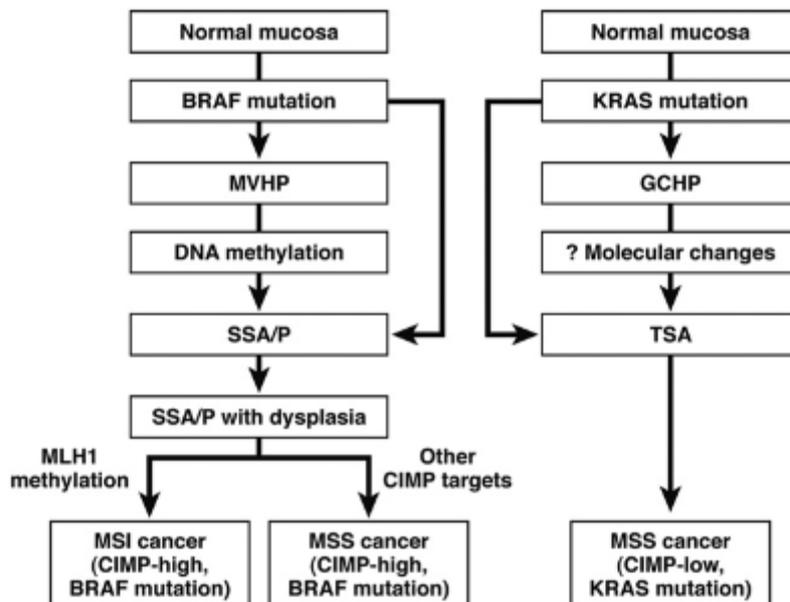


Figure 10 : deux hypothèses de carcinogénèse par la voie festonnée (Sweetser et al, 2012⁷⁵)

4-2) Caractéristiques clinico-pathologiques :

Ces tumeurs sont diagnostiquées à un âge plus élevé, le plus souvent chez des femmes. Elles sont localisées au niveau du colon droit (90%) et peuvent être multiples. On retrouve moins souvent de métastases ganglionnaires et à distance que pour les tumeurs MSS. Pour ce type de cancer, les stades II sont majoritaires⁷⁶.

Au niveau histologique, ces cancers sont peu différenciés, présentent un contingent mucineux avec production de mucus. Comme pour les cancers MSI associés au syndrome de Lynch, un infiltrat lymphocytaire est fréquent. Par contre, une réaction inflammatoire de type Crohn-like est moins fréquente⁷⁷.

Ces tumeurs présentent la mutation *BRAF* dans 40 à 70% des cas⁷⁸.

A noter que ces caractéristiques ne sont pas observées pour les tumeurs MSI-L qui ont le même profil que les MSS.

5) Implications cliniques du statut MSI

5-1) Valeur pronostique du statut MSI

Des travaux ont étudié la valeur pronostique de ce facteur moléculaire du CCR.

Les premières études rapportées ont montré que les cancers MSI étaient moins à risque de développer une extension ganglionnaire ou métastatique⁷⁶ et étaient plus fréquemment de stade II. Le meilleur pronostic de ces tumeurs a été démontré principalement à partir d'analyses rétrospectives d'essais menés sur des larges séries de patients évaluant l'impact des chimiothérapies adjuvantes. Dans les bras sans traitement, les survies sans progression et globale pour les patients avec un CCR MSI étaient significativement meilleures par rapport aux patients avec un CCR MSS⁷⁹. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs méta-analyses dont la plus importante a concerné plus de 2000 patients de stade II et III⁸⁰. Dans toutes ces études, le phénotype MSI est un facteur indépendant de bon pronostic. Cet effet serait plus important pour la survie spécifique au cancer que pour la survie globale⁸¹.

Le meilleur pronostic des tumeurs MSI semble donc être lié à la prévalence de stade II et III du fait d'une extension à distance moins importante, mais aussi aux patients atteints de SL, plus jeunes et ayant une meilleure survie globale.

Le phénotype MSI est globalement un facteur de bon pronostic du CCR susceptible d'impacter sur la stratégie de prise en charge des CCR. Toutefois, les CCR de phénotype MSI sont un sous groupe hétérogène de CCR et il est probable que certains paramètres moléculaires tels que le statut *BRAF* modifient la valeur pronostique du MSI.

5-2) Valeur prédictive sur l'effet des traitements du statut MSI

Le statut MSI peut également être un marqueur prédictif de réponse à la chimiothérapie. Des données suggèrent que le statut MSI pourrait être un facteur prédictif de l'effet des

chimiothérapies prescrites dans le CCR. Ces études ont été réalisées principalement sur des cancers localisés de stade II et III, qui représentent la majorité des CCR MSI.

5-2-1) Effet du 5-fluorouracile en adjuvant

Les premières études comparant la réponse aux chimiothérapies des tumeurs MSI se sont intéressées au 5-fluorouracile (5-FU). Si dans les bras sans traitement le meilleur pronostic des MSI de stade II et III était montré, cette différence de pronostic en faveur des cancers MSI n'étaient pas observée dans les bras traités par 5-FU en adjuvant. L'étude de Sargent et al⁸² a montré l'absence de différence de survie sans progression entre les cancers MSI et MSS de stade II sous chimiothérapie par 5-FU. Les résultats de cette étude suggèrent un meilleur pronostic des cancers MSS comparés aux CCR MSI pour le sous-groupe des stades III traités par chimiothérapie adjuvante par 5-FU. Dans cette série, les cancers de stade II opérés et sans traitement adjuvant avaient un meilleur pronostic que les cancers MSS opérés, confirmant les études précédentes. Il n'y avait pas de bénéfice du 5-FU chez les patients MSI par rapport à l'absence de traitement adjuvant.

Au total, les données de la littérature suggèrent un moindre bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU pour les cancers MSI comparés aux cancers MSS. En pratique clinique, pour les cancers MSI de stade II opérés sans facteur de mauvais pronostic, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée¹⁹

5-2-2) Effet de l'oxaliplatine

L'efficacité de l'oxaliplatine dans les cancers MSI a été moins étudiée. Il n'y a pas d'étude sur l'oxaliplatine seule. Cependant l'association de l'Oxaliplatine au 5FU dans le traitement adjuvant des CCR MSI semble montrer un bénéfice comparé aux patients sans traitement ou traités par 5-FU seuls.

Dans deux études françaises de la même équipe^{83,84}, il a été montré un bénéfice pour les patients MSI traités par FOLFOX par rapport aux MSS dans les cancers de stade III (différence significativement uniquement pour la survie sans progression). Il a également été montré un meilleur pronostic des patients traités par FOLFOX par rapport au 5FU seul dans le groupe MSI.

Contrairement à ce qui est observé pour le 5FU seul, le phénotype MSI aurait donc un impact positif sur la réponse au FOLFOX. Ces études ont cependant été réalisées sur des faibles effectifs de patients, notamment dans les groupes MSI.

5-3) Traitements des tumeurs MSI

Ces données sur le rôle du phénotype MSI comme facteur prédictif de réponse aux chimiothérapies ont récemment modifié les stratégies de traitement de ces cancers.

Auparavant, la chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU des cancers de stades II et III opérés était discutée en fonction des facteurs de mauvais pronostic. Désormais, il n'est plus recommandé d'effectuer de traitement adjuvant pour les cancers de stade II s'ils sont de phénotype MSI¹⁹.

En cas de chimiothérapie adjuvante pour un cancer de stade III MSI, une chimiothérapie par FOLFOX est préférable au 5-FU seul comme pour les cancers MSS. Cependant les cancers MSI concernent souvent des sujets âgés, pour lesquels le traitement par FOLFOX n'est pas toujours recommandé.

Pour les cancers métastatiques, nous disposons d'encore moins de données, la prévalence des cancers MSI de stade IV étant très faibles. Il n'a actuellement pas été montré de différence significative de réponse aux différentes chimiothérapies (5FU seul ou associé à l'oxaliplatine ou l'irinotécan) pour les cancers MSI.

6) Conclusion

La recherche d'une instabilité des microsatellites est désormais un élément important pour la prise en charge des cancers colorectaux. Les recommandations actuelles de recherche MSI visent à identifier des patients suspects de syndrome de Lynch qui est la première cause de cancers héréditaires. Cependant, il est aussi clairement démontré la valeur pronostique du phénotype MSI et sa détermination peut permettre l'adaptation du traitement de ces cancers, majoritairement sporadiques, notamment pour les stades II et III. C'est une recherche désormais facilement réalisable en routine et qui pourrait être généralisée à tous les CCR comme c'est le cas actuellement dans notre centre.

Si le phénotype colique des tumeurs MSI du syndrome de Lynch et le programme de surveillance de ces patients sont désormais bien établis, il existe peu de données sur le phénotype colorectal des CCR sporadiques MSI et pas de recommandation de surveillance spécifique notamment endoscopique.

Le travail de recherche présenté en deuxième partie apporte des résultats sur le phénotype colorectal des CCR sporadiques MSI.

REFERENCES DE LA MISE AU POINT

1. Binder-Foucard, F. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev. Épidémiologie Santé Publique* **62**, 95–108 (2014).
2. Rollot, F. *et al.* Long-term net survival in patients with colorectal cancer in France: an informative contribution of recent methodology. *Dis. Colon Rectum* **56**, 1118–1124 (2013).
3. Labianca, R., Beretta, G. D., Mosconi, S., Milesi, L. & Pessi, M. A. Colorectal cancer: screening. *Ann. Oncol.* **16**, ii127–ii132 (2005).
4. Levin, B. *et al.* Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* **134**, 1570–1595 (2008).
5. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group *et al.* European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* **45**, 51–59 (2013).
6. Ewing, I., Hurley, J. J., Josephides, E. & Millar, A. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterol.* **5**, 26–30 (2014).
7. Fearon, E. R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759–767 (1990).
8. Kanthan, R., Senger, J.-L. & Kanthan, S. C. Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: a review. *Pathol. Res. Int.* **2012**, 597497 (2012).
9. Marisa, L. *et al.* Gene Expression Classification of Colon Cancer into Molecular Subtypes: Characterization, Validation, and Prognostic Value. *PLoS Med.* **10**, (2013).
10. Thibodeau, S. N., Bren, G. & Schaid, D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* **260**, 816–819 (1993).

11. Peltomäki, P. *et al.* Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* **260**, 810–812 (1993).
12. Aaltonen, L. A. *et al.* Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* **260**, 812–816 (1993).
13. Duval, A. & Hamelin, R. Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair-deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res.* **62**, 2447–2454 (2002).
14. Lamoril, J., Deybach, J.-C. & Bouizegarène, P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* **21**, 211–222 (2006).
15. Veigl, M. L. *et al.* Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 8698–8702 (1998).
16. Boland, C. R. *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* **58**, 5248–5257 (1998).
17. Wu, M. *et al.* BRAF/K-ras mutation, microsatellite instability, and promoter hypermethylation of hMLH1/MGMT in human gastric carcinomas. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* **7**, 246–253 (2004).
18. Catto, J. W. F. *et al.* Distinct patterns of microsatellite instability are seen in tumours of the urinary tract. *Oncogene* **22**, 8699–8706 (2003).
19. Thésaurus national de cancérologie digestive, chapitre 3, cancer du colon (2011).
20. Sutter, C., Gebert, J., Bischoff, P., Herfarth, C. & von Knebel Doeberitz, M. Molecular screening of potential HNPCC patients using a multiplex microsatellite PCR system. *Mol. Cell. Probes* **13**, 157–165 (1999).
21. Suraweera, N. *et al.* Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* **123**, 1804–1811 (2002).

22. Buhard, O. *et al.* Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 241–251 (2006).
23. Umar, A. *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**, 261–268 (2004).
24. Bacher, J. W. *et al.* Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors. *Dis. Markers* **20**, 237–250 (2004).
25. Pawlik, T. M., Raut, C. P. & Rodriguez-Bigas, M. A. Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Dis. Markers* **20**, 199–206 (2004).
26. Thibodeau, S. N. *et al.* Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res.* **56**, 4836–4840 (1996).
27. Classics in oncology. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. By Aldred Scott Warthin. 1913. *CA. Cancer J. Clin.* **35**, 348–359 (1985).
28. Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M. & Lynch, H. T. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum* **34**, 424–425 (1991).
29. Vasen, H. F., Watson, P., Mecklin, J. P. & Lynch, H. T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* **116**, 1453–1456 (1999).
30. Sehgal, R. *et al.* Lynch Syndrome: An Updated Review. *Genes* **5**, 497–507 (2014).
31. Papadopoulos, N. *et al.* Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* **263**, 1625–1629 (1994).
32. Leach, F. S. *et al.* Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* **75**, 1215–1225 (1993).
33. Bonadona, V. *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama* **305**, 2304–2310 (2011).

34. Hendriks, Y. M. C. *et al.* Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* **127**, 17–25 (2004).
35. Choi, Y.-H. *et al.* Penetrance of colorectal cancer among MLH1/MSH2 carriers participating in the colorectal cancer familial registry in Ontario. *Hered. Cancer Clin. Pract.* **7**, 14 (2009).
36. Senter, L. *et al.* The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* **135**, 419–428 (2008).
37. Hampel, H. *et al.* Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N. Engl. J. Med.* **352**, 1851–1860 (2005).
38. Lynch, H. T. *et al.* Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* **104**, 1535–1549 (1993).
39. Parry, S. *et al.* Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* **60**, 950–957 (2011).
40. Jass, J. R. *et al.* Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. *Eur. J. Cancer* **38**, 858–866 (2002).
41. De Jong, A. E. *et al.* The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* **126**, 42–48 (2004).
42. Olschwang, S. *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), Prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bull. Cancer (Paris)* **91**, 303–315 (2004).
43. Schulmann, K., Engel, C., Propping, P. & Schmiegel, W. Small bowel cancer risk in Lynch syndrome. *Gut* **57**, 1629–1630 (2008).
44. Féau, S *et al.* Prévalence des lésions prénéoplasiques et néoplasiques gastroduodénales au cours du syndrome de Lynch. *Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive* (2012).
45. Kempers, M. J. E. *et al.* Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol.* **12**, 49–55 (2011).

46. Yurgelun, M. B. *et al.* Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev. Res. Phila. Pa* **5**, 574–582 (2012).
47. Pérez-Carbonell, L. *et al.* Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* **61**, 865–872 (2012).
48. Musulén, E., Sanz, C., Muñoz-Mármol, A. M. & Ariza, A. Mismatch repair protein immunohistochemistry: a useful population screening strategy for Lynch syndrome. *Hum. Pathol.* (2014). doi:10.1016/j.humpath.2014.02.012
49. Wang, L. *et al.* BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. *Cancer Res.* **63**, 5209–5212 (2003).
50. Kambara, T. *et al.* BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* **53**, 1137–1144 (2004).
51. Gausachs, M. *et al.* MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* **20**, 762–768 (2012).
52. Giardiello, F. M. *et al.* Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am. J. Gastroenterol.* (2014). doi:10.1038/ajg.2014.186
53. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, syndrome HNPCC/Lynch, *Institut national du cancer* (2009).
54. Lindor, N. M. *et al.* Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **296**, 1507–1517 (2006).
55. Järvinen, H. J., Mecklin, J. P. & Sistonen, P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* **108**, 1405–1411 (1995).
56. Järvinen, H. J. *et al.* Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 4793–4797 (2009).

57. Cellier, C *et al.* La coloscopie avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin détecte deux fois plus d'adénomes que la coloscopie standard chez les patients HNPCC. *Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et oncologie digestive* (2008)
58. Emura, F., Saito, Y. & Ikematsu, H. Narrow-band imaging optical chromocolonoscopy: advantages and limitations. *World J. Gastroenterol. WJG* **14**, 4867–4872 (2008).
59. Yoshida, N. *et al.* Efficacy of magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement in the diagnosis of colorectal tumors. *J. Gastroenterol.* **46**, 65–72 (2011).
60. East, J. E. *et al.* Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* **57**, 65–70 (2008).
61. Hüneburg, R. *et al.* Chromocolonoscopy detects more adenomas than white light colonoscopy or narrow band imaging colonoscopy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer screening. *Endoscopy* **41**, 316–322 (2009).
62. Toyota, M. *et al.* CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 8681–8686 (1999).
63. Weisenberger, D. J. *et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat. Genet.* **38**, 787–793 (2006).
64. Shen, L. *et al.* Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 18654–18659 (2007).
65. Longacre, T. A. & Fenoglio-Preiser, C. M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* **14**, 524–537 (1990).
66. Snover, D. C., Ahnen, D. J. & Burt, R. W. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition - WHO - OMS -(2010)
67. Snover, D. C. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum. Pathol.* **42**, 1–10 (2011).

68. FMC-HGE » Polypes festonnés : le chaînon manquant. at <<http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/polypes-festonnes-le-chainon-manquant/>>
69. Tinmouth, J. *et al.* Sessile Serrated Polyps at Screening Colonoscopy: Have They Been Under Diagnosed? *Am. J. Gastroenterol.* (2014). doi:10.1038/ajg.2014.78
70. Yang, S., Farraye, F. A., Mack, C., Posnik, O. & O'Brien, M. J. BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am. J. Surg. Pathol.* **28**, 1452–1459 (2004).
71. Samowitz, W. S. *et al.* Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* **129**, 837–845 (2005).
72. Goldstein, N. S. Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: molecular-morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. *Am. J. Clin. Pathol.* **125**, 146–153 (2006).
73. Arain, M. A. *et al.* CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am. J. Gastroenterol.* **105**, 1189–1195 (2010).
74. East, J. E., Saunders, B. P. & Jass, J. R. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol. Clin. North Am.* **37**, 25–46, v (2008).
75. Sweetser, S., Smyrk, T. C. & Sinicrope, F. A. Serrated Colon Polyps as Precursors to Colorectal Cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* (2012). doi:10.1016/j.cgh.2012.12.004
76. Gryfe, R. *et al.* Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **342**, 69–77 (2000).
77. Jass, J. R. *et al.* Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* **42**, 673–679 (1998).

78. Deng, G. *et al.* BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **10**, 191–195 (2004).
79. Ribic, C. M. *et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 247–257 (2003).
80. Sinicrope, F. A. *et al.* DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 863–875 (2011).
81. Guastadisegni, C., Colafranceschi, M., Ottini, L. & Dogliotti, E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: A meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur. J. Cancer* **46**, 2788–2798 (2010).
82. Sargent, D. J. *et al.* Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 3219–3226 (2010).
83. Zaanan, A. *et al.* Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **21**, 772–780 (2010).
84. Zaanan, A. *et al.* Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **17**, 7470–7478 (2011).

PARTIE 2 : Article original : Phénotype colorectal des cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites sporadiques

Phenotype characteristics of colorectal lesions associated to colorectal cancer with microsatellite instability.

Abstract :

BACKGROUND AND AIMS: Colorectal cancer (CRC) is a frequent but heterogeneous disease with different carcinogenesis mechanism including microsatellite instability (MSI) whose precursor lesion can involve the serrated pathway.

The aim of our study was to determine phenotype characteristics of associated lesions to sporadic MSI cancers compared to microsatellite stable (MSS) cancers to design new surveillance and screening strategies.

PATIENTS AND METHODS: Our study is a descriptive retrospective study, performed in a tertiary center. 70 patients with a CRC showing MSI (excluding Lynch syndrome) has been selected and matched to 70 patients with MSS cancer. Colorectal phenotypes defined by number, localization and type of polyps on colonoscopy and specimen surgery, primitive tumors characteristics and KRAS/BRAF mutations were collected.

RESULTS: 36 of 70 MSI patients had associated polyps with a majority of adenomas right-side located near the primitive tumor. There were no significant differences between the proportion of patients developing polyps, the number, localization and type of polyps in the two groups although adenomas are more often associated to sessile serrated adenomas and an increased serrated to adenomas ratio was observed in MSI group. BRAF mutation was strongly associated to serrated adenomas.

CONCLUSIONS: Patients with MSI colorectal cancers seem to demonstrate an increase serrated polyps associated proportion compared to MSS patients especially when BRAF is mutated but this difference was not significant in our study. If these results were confirmed in further studies, endoscopic surveillance of these cancers should be more vigilant because of these aggressive precursors lesions difficult to detect.

Mots clés : Cancer colorectal, instabilité des microsatellites, polypes, mutation BRAF

1) INTRODUCTION

Colorectal carcinoma (CRC) is a frequent cancer which constitutes in most western countries a public health problem. In France, it is the third most frequent cancer with 42.000 new cases each year¹. It is now well settled that CRC is a heterogeneous pathology with various clinicopathological traits, resulting from different mechanism of carcinogenesis. This affects the prognosis of these cancers with appropriate therapeutic support thanks to a good knowledge of these molecular defects. Currently targeted treatment strategies are increasing.

There are at least three mechanisms of CRC carcinogenesis. The first one described is chromosomal instability². This mechanism is involved in most of sporadic CRC but also in familial adenomatous polyposis, by precursor lesions, which are adenomas. Microsatellite instability (MSI) was described in the 1990's³. MSI occurs in around 15% of CRC and most of them are sporadic. MSI arise via mismatch repair system (MMR) defect. The loss of function of MMR can be caused either by inherited germline mutations in one of MMR genes (MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2) in Lynch syndrome, either by silencing MLH1, by promoter methylation in sporadic cancers⁴. The third mechanism of carcinogenesis, most recently identified, is the methylator phenotype⁵. The phenotype associated to this phenomenon is called CIMP (CpG island methylator phenotype). The most studied gene involved in this hypermethylation mechanism is MLH1, giving microsatellite instability. Other genes can also be concerned and CIMP cancers can show microsatellites stability. CIMP is frequently associated to BRAF V600E mutation⁶. As sporadic MSI cancers arise most of the time via the methylator phenotype, they are also associated to BRAF mutation. This mutation is not found in MSI Lynch syndrome cancers.

MSI cancers share a range of distinctive clinicopathologic characteristics⁷. They are most often localized in the proximal colon and concern older subjects. At the histological level, these cancers are poorly differentiated, mucinous and present tumor infiltrating lymphocytes⁸.

It has been shown that CIMP phenotype and BRAF mutation are associated to a specific tumorigenesis way: the serrated pathway. Precursor lesions of these cancers are serrated polyps, which have different histological and endoscopic characteristics compared to classic

adenomas⁹. There are 3 groups of serrated polyps, defined by WHO classification¹⁰, sharing glandular serration architecture : hyperplastic polyps (HP), sessile serrated adenomas (SSA) and traditional serrated adenomas (TSA). SSA are supposed to be precursor lesion to MSI CRC but are difficult to identify in endoscopy. They are right side located, often flat to sessile with indistinct edges and similar color as the surrounding mucosa or covered by a debris-stained mucus cap making their detection difficult. Their detection is however essential since they are aggressive lesions with a polyp to carcinoma sequence which is faster than for classic adenomas. This could explain the issue of interval cancers, which are most of the time right side located and MSI/CIMP phenotype¹¹.

It is important to determine MSI phenotype in CRC since these cancers have a better prognosis and are predictive of response to chemotherapies. Thus, MSI cancers have been shown for having a worse answer to 5-fluorouracil chemotherapy¹².

If Lynch syndrome colorectal phenotype is now well established¹³ with an increased prevalence of synchronous and metachronous cancers, and proximal adenomas with high degenerative risk, there is few data on MSI colorectal cancer. There is then no specific surveillance program of MSI cancers.

The aim of our study was to describe the colorectal phenotype of sporadic MSI colorectal carcinoma, compared to cancer showing microsatellite stability (MSS).

2) PATIENTS AND METHODS

Patient selection:

Patients were enrolled from a series of individuals who had been treated for colorectal carcinoma at Trousseau University Hospital, Tours, France, from January 2004 to March 2014.

Molecular biology:

Microsatellite instability was determined by molecular biology for all colorectal cancers by multiplex PCR. The five markers used were NR21, NR24, NR27, BAT25 and BAT26. MSI

analyses were made by fragment analysis on the 3130 genetic analyzer capillary sequencing instrument (Applied Biosystems®). MSI-High was defined if more than two markers showed instability, MSI-Low (MSI-L) if one or two markers showed instability, MSS if none of the markers was instable.

All cancers also had a research of BRAF and/or KRAS mutation. The detection of mutation status was made by analysis of melting curve at high resolution (High Resolution Melt, Roche®), then the identification of the mutation was made by sequencing until 2011, and then by pyrosequencing. BRAF mutation determination was not systematically performed in case of an identified KRAS mutation, KRAS and BRAF mutation being exclusive.

Immunohistochemical staining:

Immunochemical analyses for MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 MMR protein were performed for MSI cancers BRAF wild type. The staining was performed on paraffin embased-tissue with an automated slide staining system (BenchMark Ultra, Ventana®). The primary antibodies used for immunohistochemical examination were from Cell Marque® (anti MLH1, anti MSH2 and anti PMS2 antibody) or Roche® (anti MSH6 antibody).

Data acquisition :

A first data base of MSI-H cancers was constituted, excluding cancers without surgery, patients with missing or incomplete colonoscopy, patients who had confirmed Lynch syndrome (identified mutation) or suspected (defined by the absence of BRAF mutation, the loss of expression of MMR protein in immunohistochemistry, a family history in favor of Lynch syndrome with genetic counseling made and research of germline mutations ongoing).

Data was collected retrospectively from the patients computerized file or paper file when the initial colonoscopy was not made in our center. The data collected was : characteristics related to patients (age at diagnosis, gender, family history of colorectal cancer, body mass index, screening by Hemocult® test, treatment by aspirin), characteristics related to cancer (localization, stage, differentiation, mucinous component, perineural invasion, lymphovascular invasion, BRAF and KRAS mutation) and then the colorectal phenotype defined from pre and post surgery colonoscopies and analysis of surgical specimen (polyps number and type, synchronous carcinoma, and their location). Right-sided lesions were

defined as proximal to the splenic flexure, left-sided lesions were defined as distal to the splenic flexure, rectum localization was separated. Different types of polyp were defined by histological analysis and differentiated in adenomas (including tubulovillous, villous and tubulovillous adenomas), serrated adenomas (including sessile serrated adenomas and traditional serrated adenomas) and hyperplastic polyps. Polyps which were not biopsied or left in place during the initial colonoscopy and not found on the surgical specimen were noted none specified polyps (SP polyps).

Control group constitution:

From the set of patients who had CRC diagnosis between 2004 and 2013, a set of patients non MSI-H (MSI-L or MSS) has been constituted by matching each MSI subject with a control subject with a CRC showing MSS, who had the same age (+/- 5 years), the same gender and the same tumor site (right-side, left-side or rectum). The same data was then collected in the same manner.

Statistical analysis:

Categorical variables were studied with the use of the chi-square test. The two matched groups MSI and MSS were compared with the use of the McNemar test. All data were analyzed with STATA9 and Excelstat software. Statistical significant was defined as $p < 0.05$.

3) RESULTS

Patients:

From the data bank of 1,008 colorectal carcinoma diagnosed between 2004 and 2013, 944 had a MSI status research and 117 were MSI-H. In these 117 MSI-H (called MSI), 42 were excluded (10 Lynch syndrome, 12 suspected for Lynch syndrome, 1 patient did not have surgery, 16 had incomplete colonoscopy, 3 were localized on duodenum). On the 75 patients left, 5 patients could not be matched with a MSS subject. They were women of more than 80 years old having a right sided colon cancer, with the exception of a woman of 38 years old who had a rectum cancer. Finally 70 MSI patients could be matched to 70 MSS patients depending on their age, gender and primitive tumor localization (figure 1)

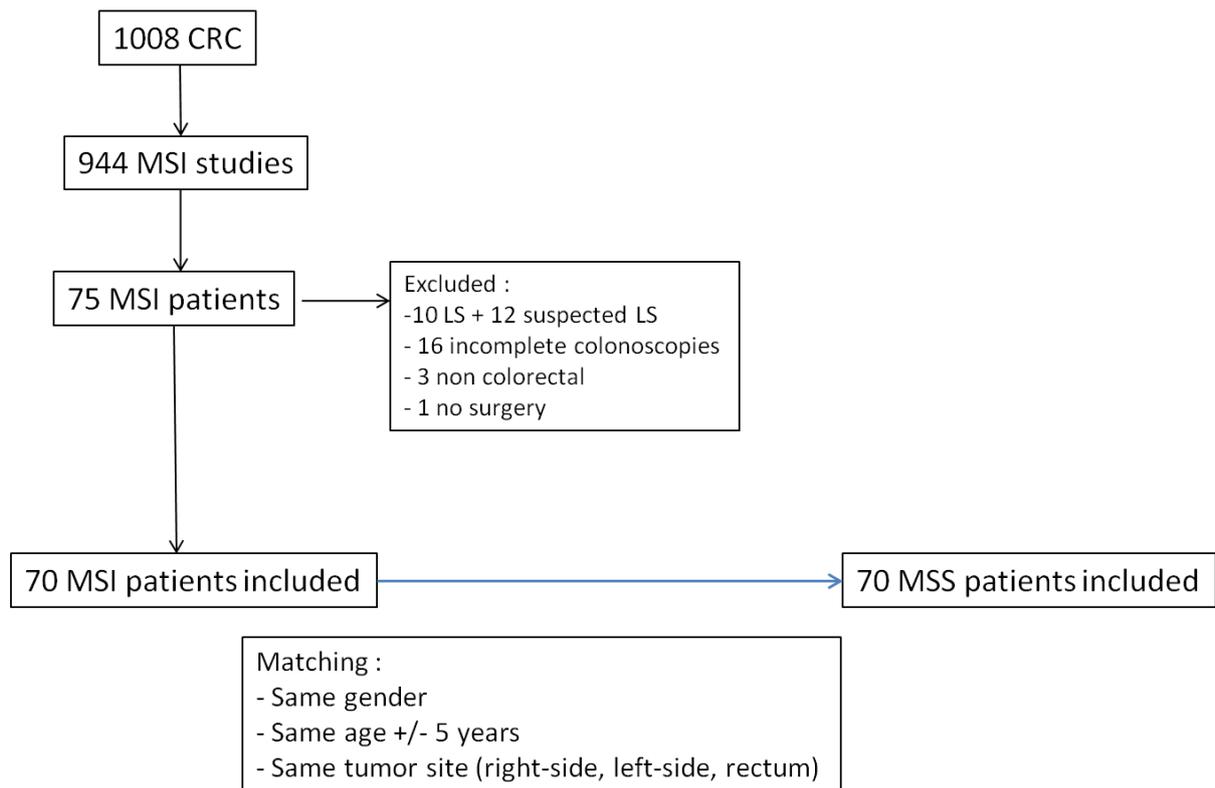


Figure 1: flow chart. CRC = colorectal carcinoma, LS = Lynch syndrome, MSI = microsatellite instability, MSS = microsatellite stability.

Patients characteristics are shown in table 1. No significant difference between the two groups was found. Patients had an average age of 79.16 years old in the MSI group and 77.64 years old in the MSS group, they were mainly women with a sex ratio of 2.04 and 90% of cancers were right-sided located. Patient distribution depending on body mass index (BMI) was homogeneous in the groups. A few patients were diagnosed after screening by Hemocult® test (less than 8% of patients). There were more patients under aspirin at the time of CRC diagnosis in the MSI group (24.3% versus 17.1%) but this difference was not significant. Data on family history could not be analyzed because too many data were missing (32 missing data (MD) in the MSI group and 19 in the MSS group).

Table 1 : patients characteristics

		MSI	MSS	
Patients		70	70	
Age	average	79.16	77.64	NS
	median	83	80	
	min-max	46-95	46-94	
Gender (H/F)		23/47 (33%/67%)	23/47 (33%/67%)	NS
Cancer location	right	63 (90%)	63 (90%)	NS
	left	4 (5.7%)	4 (5.7%)	
	rectum	3 (4.3%)	3 (4.3%)	
Hemocult® screening		3	5	NS
BMI	<20	9 (13.6%)	11 (15.7%)	NS
	20-25	33 (50%)	32 (45.7%)	
	25-30	17 (25.8%)	17 (24.3%)	
	>30	7 (10.6%)	10 (14.3%)	
Aspirin		17 (24.3%)	12 (17.1%)	p=0.44
Family history		32 MD	19 MD	

Cancers characteristics:

Cancer characteristics are shown in table 2. Most of tumors were bigger than 5 cm with no significant difference between the two groups. More than half of tumors were stage II (52.9%) versus one third of MSS (34.3%). This difference was at the limit of significance ($p=0.05$). Histologically, MSI tumors were poorly differentiated and mucus secreting ($p<0.05$). There was no difference concerning node or lymphovascular invasion whereas perineural invasion was significantly higher in MSS tumors ($p<0.05$).

Concerning molecular abnormalities, MSI tumors were strongly associated to BRAF V600E mutation (70%) when half MSS tumors had KRAS mutation ($p < 0.0001$).

Table 2 : cancers characteristics				
		MSI	MSS	
Location	right	63 (90%)	63 (90%)	NS
	left	4 (5.7%)	4 (5.7%)	
	rectum	3 (4.3%)	3 (4.3%)	
Taille	< 5 cm	21 (30%)	29 (41%)	NS
	> 5 cm	49 (70%)	41 (59%)	
Stade	I	6 (8.5%)	10 (14.3%)	p=0.05
	II	37 (52.9%)	24 (34.3%)	
	III	17 (24.3%)	22 (31.4%)	
	IV	10 (14.3%)	14 (20%)	
Differentiation	Poor	34 (48.6%)	7 (10%)	p<0.0001
	Moderate	34 (48.6%)	53 (75.7%)	p<0.001
	Well	2 (2.8%)	10 (14.3%)	p=0.039
Mucus secretion	0	16 (22.9%)	42 (60%)	p<0.0001
	<50%	28 (40%)	21 (30%)	p = 0.265
	>50%	26 (37.1%)	7 (10%)	p<0.0001
Ringlet cells		3	2	NS
N+		25 (35.7%)	34 (48.6%)	NS
PN		20 (28.6%)	37 (52.9%)	p=0.008
LV		22 (31.4%)	31 (44.3%)	p=0.163
KRAS mutation		6 (8.6%)	33 (47.1%)	p<0.0001
BRAF mutation		49 (70%)	9 (12.9%)	p<0.0001

N+ = node invasion, PN = perineural invasion, LV = lymphovascular invasion

Colorectal phenotype:

Colorectal phenotype associated to CRC cancers has been determined from 140 surgery specimen and diagnosed colonoscopies. 2 tumors had outset surgery without pre-operative colonoscopy, these subjects had post-operative endoscopy. 6 subjects also had post-operative endoscopy since their first exam was incomplete (impassable tumor stenosis or technical problems). 62 patients had only a pre-operative colonoscopy.

128 polyps were identified in MSI group and 150 in MSS group. These polyps were found on 36 of 70 MSI subjects and 44 of 70 MSS.

1) Polyps associated to MSI cancers :

MSI cancers associated polyps were more often right-sided polyps (61% right side, 33.6% left side, 5.4% rectal site). 40% of patients had proximal polyps, 25% had distal polyps and 5% had rectal polyps. Approximately 12% of the patients developed SSA, 33% developed adenomas (31% had low grade dysplasia (LGD) and 17% had high grade dysplasia (HGD)) and 22% developed HP (figure 2). In all types of polyps, they were more often located proximal to the splenic flexure. Two third of patients had indeed polyps on the same location as the primitive tumor (46/70) and one third also had polyps in other segments. For 4 patients, some polyps have been retained and not analyzed. 32 subjects had no polyp associated (45%). Among subjects who developed polyps, 13 had only one (19%) and 25 had several polyps (35%) up to 17 polyps.

Among patients with SSA, BRAF V600E mutation was found in all patients except 1 (89%). Thus, 16% of patients with BRAF mutation developed SSA versus only 5% of patients with wild type BRAF ($p>0.05$). BRAF mutation was also more often associated to SSA and HP (with colic location) prevalence with a p-value at the limit of significance ($p=0.08$).

1 in 10 subjects had synchronous carcinomas, also preferentially located to right side colon.

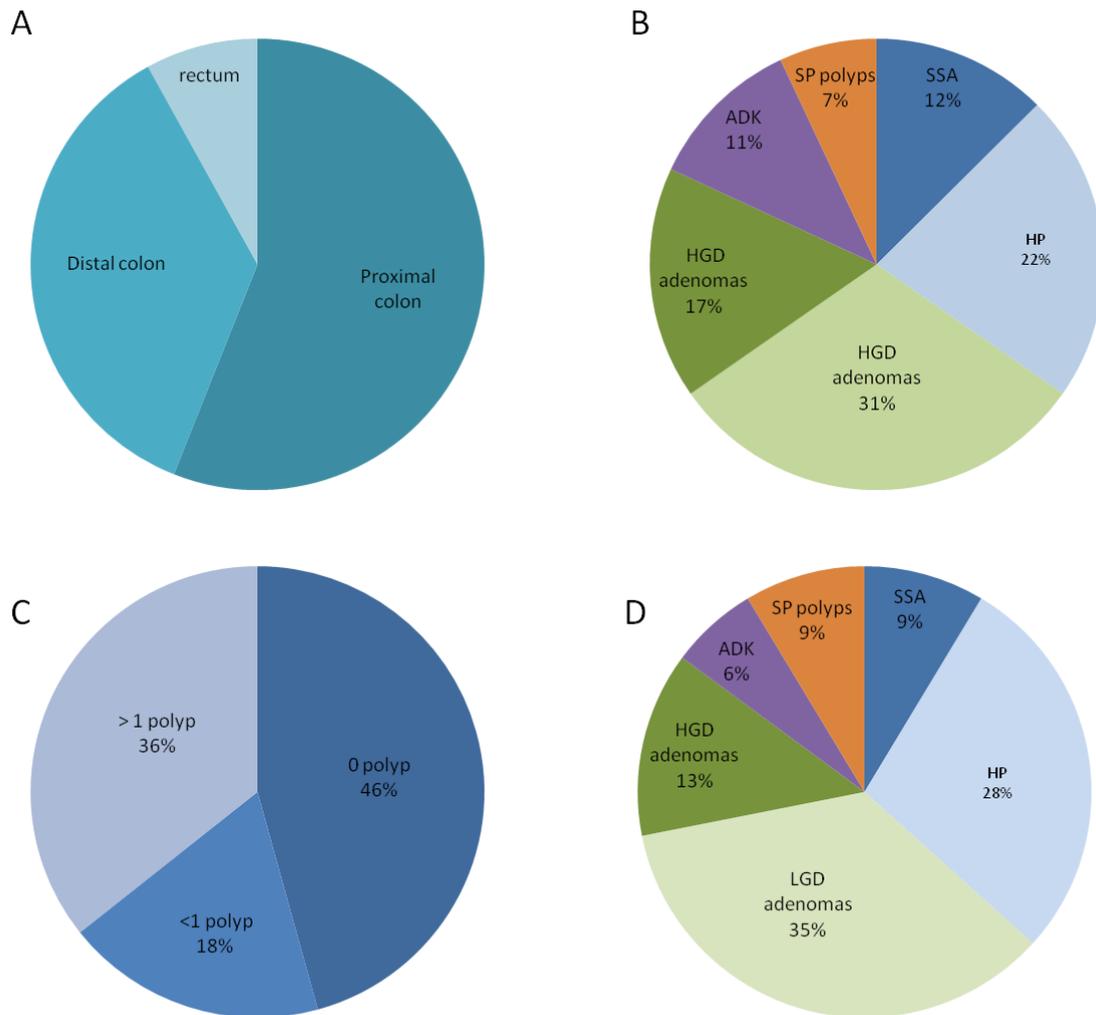


Figure 11: MSI tumors associated phenotype: patients distribution based on the presence of polyps A) by location B) by type C) number of polyps. D) Polyps total number distribution by histological types.

2) Polyps associated to tumors depending on their MSI status

Polyp distribution in the two groups is summarized in table 3.

Total of 128 polyps has been identified associated to MSI tumors, divided in 36 of the 70 subjects (51.4%). In MSS group, total of 150 polyps has been identified in 44 of 70 subjects (62.9%). For each subject, 0 to 17 polyps were found in MSI group and up to 19 in MSS group. There was no significative difference in the number of polyps and the number of patients developing polyps among the two groups.

23 MSI subjects (32.9%) and 33 MSS subjects (47.1%) had adenomas ($p=0.121$), 9 MSI (12.9%) and 6 MSS (8.6%) had SSA ($p=0.6$) and about 15 subjects (22%) had HP in the two groups. However, among patients who had adenomas, MSS tumors were more often associated to adenomas alone (94% adenomas alone versus 78% in MSI tumors, $p<0.05$). 22% of adenomas in MSI tumors were associated with SSA. All of these patients were BRAF mutated. In MSS subjects, only 1 who had a serrated polyp presenting a BRAF mutation whereas the 5 other were wild type (83%).

Among adenomas, there was no difference in the grade of dysplasia in the two-compared groups. Furthermore, according to the number of polyps, the SSA/adenomas ratio was higher in MSI group (11 SSA/62 adenomas in MSI group and 6/87 in MSS group). The proportion of SSA and HP associated was also higher and even more in the subgroup located in the proximal colon (figure 3).

For polyp localization, no difference was shown between the groups either for the global location of polyps or in each type of polyps. In the two groups, polyps were more often right sided.

8 subjects in the MSI group presented synchronous adenocarcinomas (11.4%), mainly localized proximal to the splenic flexure (5/8). In MSS group, 9 subjects had adenocarcinomas with 2 having several tumors. There were as many cancers in the proximal than the distal colon and 3 patients had also rectal carcinoma.

Table 3 : polyps localization and type according to MSI status

	MSI	MSS	
Patients with polyps	36 (51.4%)	44 (62.9%)	p=0.28
Right side	28	33	p=0.51
Left side	18	20	p=0.85
Rectum	4	7	p=0.51
Total polyps	128	150	
Polyp distribution among types			
Sessile serrated adenomas	9 (12.9%)	6 (8.6%)	p=0.60
Right side	7	3	p=0.34
Left side	2	1	p=1
Rectum	0	2	
Tubulous, villous or tubulo-villous adenomas	23 (32.9%)	33 (47.1%)	p=0.121
Alone	18 (78%)	31 (94%)	p=0.041
Associated to SSA	5	2	
LGD adenomas	22 (31.4%)	27 (38.6%)	p=0.49
Right side	16	21	p=0.46
Left side	7	9	p=0.8
Rectum	1	0	
HGD adenomas	12 (17.1%)	15 (21.4%)	p=0.68
Right side	8	11	p=0.63
Left side	5	5	p=0.67
Rectum	0	0	
Hyperplastic polyps	16 (22.9%)	15 (21.4%)	p=1
Right side	9	10	p=1
Left side	8	5	
Rectum	3	3	
Adenocarcinomas	8 (11.4%)	9 (12.9%)	p=1
Right side	5	4	
Left side	2	4	
Rectum	1	3	
SP polyps			
Right side	1	4	
Left side	3	3	
Rectum	0	1	

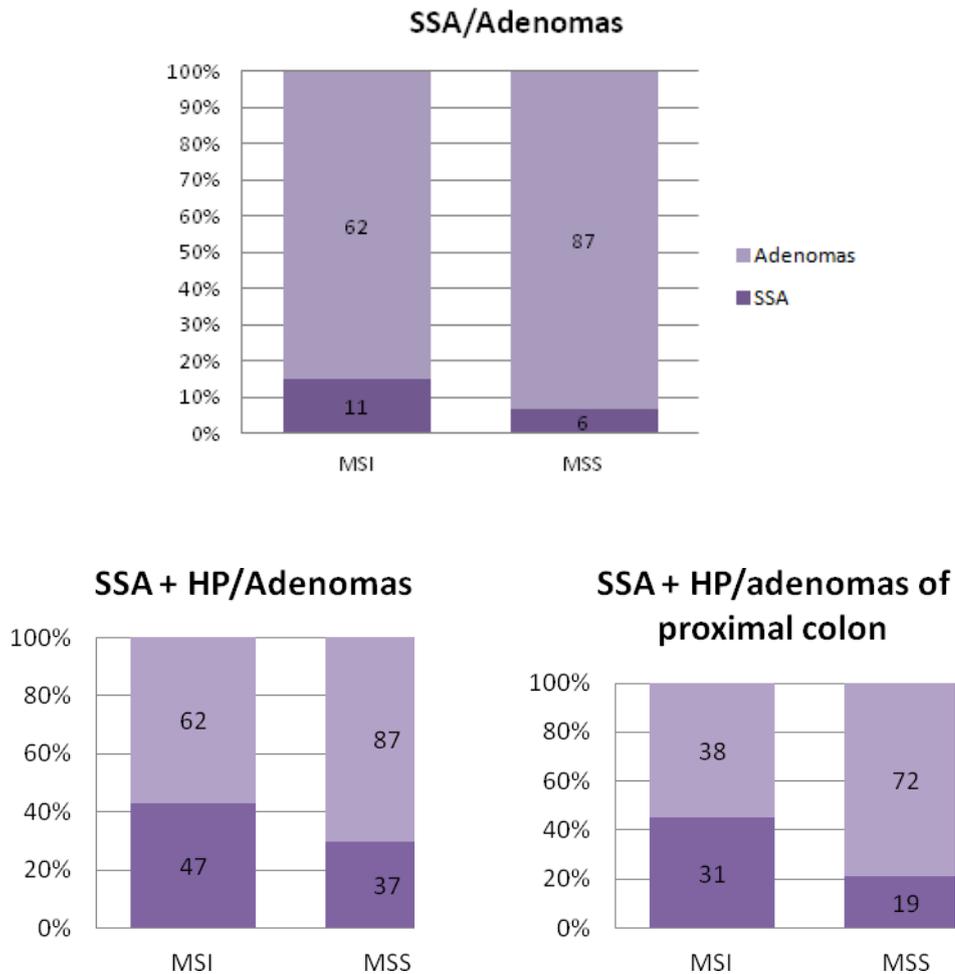


Figure 12 : polyps distribution according to MSI status

4) DISCUSSION

Our work studied colorectal phenotype associated to sporadic CRC with microsatellite instability. Primitive tumor characteristics were similar to previous studies⁸ with 90% proximal location, poorly differentiated and mucinous tumors from stage II. Polyps were most often localized near the primitive tumor, that is proximal to the splenic flexure. These lesions were a majority of low grade dysplasia adenomas. Associated polyps were most often multiples but almost half of patients had no polyp associated. However, there was a great heterogeneity amongst the subjects since the number of polyps varied from 1 to 17 among the patients who developed polyps.

In our study, this phenotype was not different from lesions associated to same location than MSS cancers.

Several studies on colorectal carcinogenesis underline the role of the serrated pathway of MSI CRC in the development of precursor lesions^{9,14}, we may expected more serrated polyps in MSI group. Our study showed a tendency to a higher proportion of patients having SSA associated to MSI tumors whereas patients with MSS tumors developed more classical adenomas. This difference was not significant but the numbers of polyps was low with only 11 and 6 SSA in less than 10 patients in each groups. However, MSI patients had significantly more SSA associated to adenomas than MSS patients ($p < 0.05$). We also showed a serrated polyps (SSA and HP)/adenomas ratio higher in the MSI group, especially when comparing those which are localized on right side. These right-sided HP, often from microvesicular type, might be serrated adenomas precursors¹⁵.

Litterature on phenotype characteristics of polyps associated to CRC with MSI is sparse. Hawkins et al¹⁵ studied specimen surgery of 29 MSI tumors, looking for precursors lesions and showed an increased number of SSA and HP associated to MSI tumors compared to MSS tumors also matched on age, gender and cancer localization, but no difference in adenomas distribution. Another previous study¹⁶ compared in 2009 colorectal phenotype of CRC according to their carcinogenesis mechanisms. This study showed an increased proportion of serrated polyps in MSI group with CIMP and also a higher SSA/adenomas ratio in MSI group which is concordant with our results. However, the MSI group which was studied was weak with only 22 patients versus 75 in MSS group. These two groups were not matched and MSS CRC were most often left-sided. This study also concerned the methylator phenotype impact on colorectal phenotype.

Our study concerned more subjects with 70 MSI patients. We chose to match the subjects to avoid bias linked to cancer localization. Thus, most of the polyps were localized near the primitive tumor. Furthermore, age could influence colorectal phenotype since it is currently suggested that the serrated way could involved senescence genes¹⁷. Our study presents other bias. It is a retrospective study with subjects included from 2004. We did not perform histological controls for the oldest slides while pathologist knowledge of serrated lesions have evolved in recent years. Endoscopists are also increasingly aware of these flat

lesions, difficult to detect. Moreover, detection and histological diagnosis of serrated polyps significantly vary depending on the pathologist in a recent retrospective study¹⁸. In our study, some SSA might not be identified and their prevalence might be underestimated.

Serrated polyps are associated to BRAF V600E mutation. This result is found in our study in a non significant manner, probably linked to a lack of power of the study. Other work suggests an early involvement of BRAF mutation in serrated pathway development^{9,19}. There is also a BRAF independent serrated pathway. In our study, almost all the MSI patients having SSA were BRAF mutated (except 1) whereas only one BRAF mutation has been identified in MSS group. This suggests different serrated pathways according to MSI status.

Nowadays there is no specific recommendation in monitoring MSI CRC. Endoscopic surveillance after curative treatment includes colonoscopy after 2-3 years and then 5 years if there is no lesion, whatever the tumor is MSI or MSS²⁰. SSA surveillance is now adapted because of the degenerative potential of these lesions and interval cancers risk. It is recommended to control non dysplastic serrated polyps at 5 years and dysplastic serrated adenomas whatever the level of dysplasia, as high risk polyps that is with a colonoscopy at 3 years²¹. American recommendations have also been recently update with serrated polyps incorporated²². Some teams even propose an early control at 1 year in case of SSA because of the risk of interval cancer¹⁴.

MSI CRC can occur from serrated adenomas. Our study suggested an increased prevalence of these SSA and of the serrated polyps proportion (SSA and HP) in cancer showing MSI and especially when BRAF mutation is associated. Further studies are needed with more patients to confirm these results. If this tendency was confirmed, a closer surveillance of MSI cancers could be proposed, depending on BRAF mutation.

Abbreviations used in this paper : BMI, body mass index ; CIMP, CpG island methylator phenotype ; CRC, colorectal carcinoma ; LGD, low grade dysplasia ; LS, Lynch syndrome ; MD, missing data ; MMR, mismatch repair system ; MSI, microsatellite instability ; MSS, microsatellite stability ; NS polyp, non specified polyp ; SPs, serrated polyps ;

REFERENCES

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2014;62(2):95-108. doi:10.1016/j.respe.2013.11.073.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-767.
3. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260(5109):816-819.
4. Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, Dieumegard B, Mitry E, Lièvre A. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2012. doi:10.1016/j.dld.2012.10.006.
5. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(15):8681-8686.
6. Kambara T, Simms LA, Whitehall VLJ, et al. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut*. 2004;53(8):1137-1144. doi:10.1136/gut.2003.037671.
7. Jass JR, Do KA, Simms LA, et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut*. 1998;42(5):673-679.
8. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-130. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x.
9. Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope FA. Serrated Colon Polyps as Precursors to Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.004.
10. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition - WHO - OMS -. Accessed August 11, 2014.
11. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1189-1195. doi:10.1038/ajg.2009.699.

12. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219-3226. doi:10.1200/JCO.2009.27.1825.
13. Jass JR, Walsh MD, Barker M, Simms LA, Young J, Leggett BA. Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. *Eur J Cancer*. 2002;38(7):858-866. doi:10.1016/S0959-8049(02)00041-2.
14. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011;42(1):1-10. doi:10.1016/j.humpath.2010.06.002.
15. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic Colorectal Cancers With Microsatellite Instability and Their Possible Origin in Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(17):1307-1313. doi:10.1093/jnci/93.17.1307.
16. Messick CA, Church J, Casey G, Kalady MF. Identification of the Methylator (Serrated) Colorectal Cancer Phenotype Through Precursor Serrated Polyps: *Dis Colon Rectum*. 2009;52(9):1535-1541. doi:10.1007/DCR.0b013e3181afbe05.
17. Gala MK, Mizukami Y, Le LP, et al. Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology*. 2014;146(2):520-529. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.045.
18. Tinmouth J, Henry P, Hsieh E, et al. Sessile Serrated Polyps at Screening Colonoscopy: Have They Been Under Diagnosed? *Am J Gastroenterol*. 2014. doi:10.1038/ajg.2014.78.
19. Yang S, Farraye FA, Mack C, Posnik O, O'Brien MJ. BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(11):1452-1459.
20. Thésaurus national de cancérologie digestive, chapitre 3, cancer du colon (2011).
21. Société Française d'Endoscopie Digestive - Nouvelles recommandations HAS-FSMAD-CNPHGE sur la surveillance post-polypectomie colique : les points-clés. August 30, 2014.
22. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-857. doi:10.1053/j.gastro.2012.06.001.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

TRAN-MINH My-Linh

Thèse n°

73 pages – 3 tableaux – 13 figures

Résumé :

INTRODUCTION: Le cancer colorectal (CCR) est une pathologie fréquente mais hétérogène avec différents mécanismes de carcinogénèse identifiés dont l'instabilité des microsatellites (MSI). La voie festonnée serait impliquée dans le développement de lésions précurseurs de ces cancers.

Le but de notre étude était de déterminer les caractéristiques phénotypiques des lésions associées aux cancers MSI sporadiques en les comparant à des cancers microsatellites stables (MSS), pour élaborer de nouvelles stratégies de surveillance et de dépistage.

PATIENTS ET METHODES: 70 patients ayant un CCR avec instabilité des microsatellites (en excluant les syndromes de Lynch) ont été inclus et appariés à 70 patients ayant un cancer MSS selon l'âge, le sexe et la localisation du cancer. Le phénotype colorectal était défini par le nombre, la localisation et le type de polypes sur les coloscopies et pièces opératoires. Les caractéristiques de la tumeur primitive et les mutations KRAS/BRAF étaient également recueillis.

RESULTATS: 36 des 70 patients MSI avaient des polypes associés à leur cancer, avec une majorité d'adénomes situés à proximité de la tumeur primitive au niveau du colon proximal. Il n'y avait pas de différence significative entre la proportion de patients ayant des polypes, le nombre, la localisation et le type de polypes dans les deux groupes, bien que les adénomes étaient plus souvent associés à des adénomes festonnés. On observait de plus une augmentation du ratio polypes festonnés/adénomes dans le groupe MSI. La mutation BRAF était associée aux adénomes festonnés.

CONCLUSIONS: Les patients avec un cancer MSI semblent avoir une augmentation des polypes festonnés associés par rapport aux patients MSS, en particulier en cas de mutation BRAF mais cette différence n'était pas significative dans notre étude. Si ces résultats étaient confirmés dans des études ultérieures, la surveillance endoscopique de ces cancers pourrait être plus rigoureuse à cause du potentiel agressif de ces lésions précancéreuses difficiles à détecter.

Mots clés :

- Cancer colorectal
- Instabilité des microsatellites
- Polypes colorectaux

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Membres du jury : Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE
Monsieur le Professeur Serge GUYETANT
Monsieur le Professeur Jean-Christophe PAGES
Monsieur le Docteur David TOUGERON
Monsieur le Docteur Bruno GODART

Date de la soutenance : 22 septembre 2014