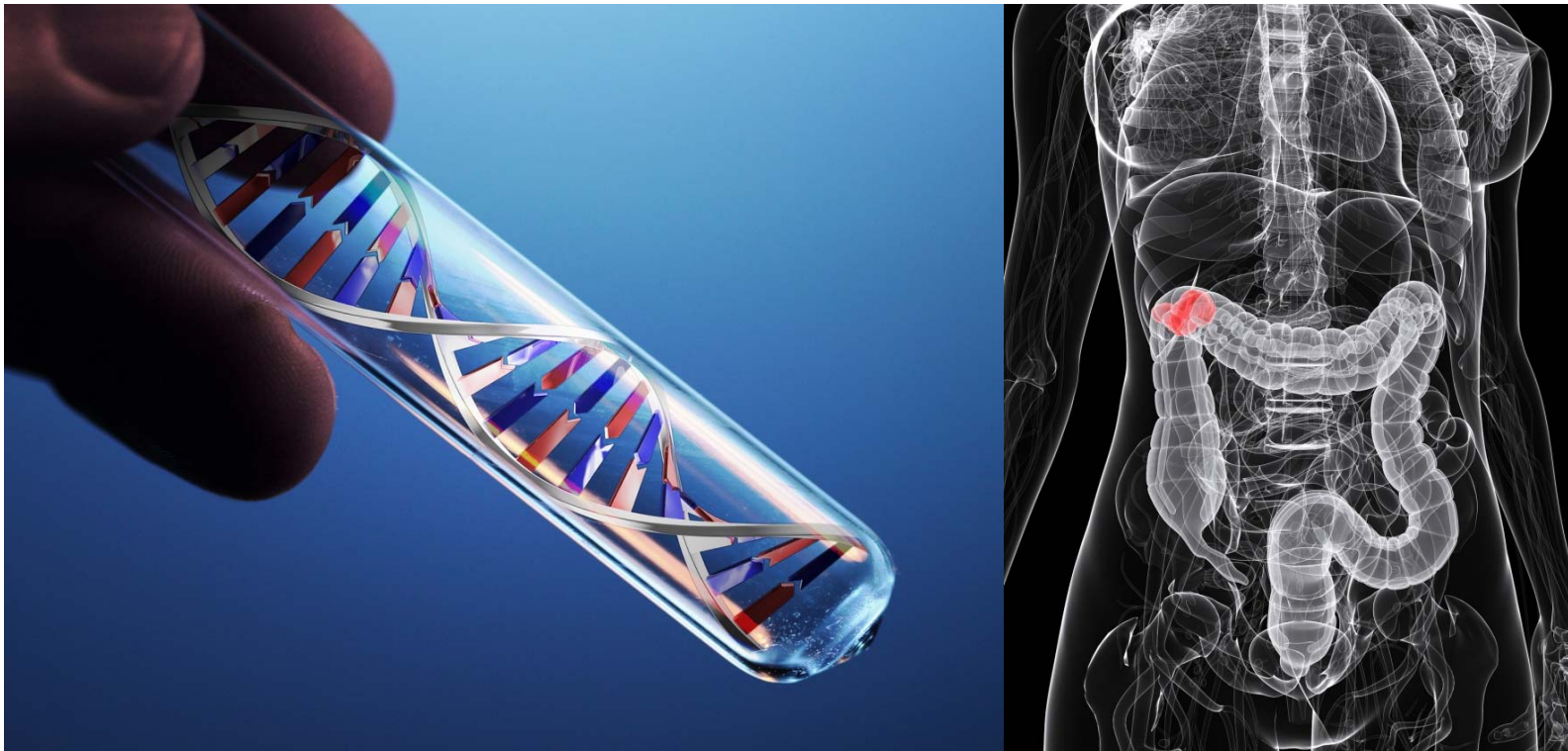


RÉSUMÉ

DÉPISTAGE ONCOGÉNÉTIQUE DU SYNDROME DE LYNCH ET DE LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Représentants du ministre des Affaires sociales	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel Devos	Wilfried Den Tandt
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	Lieve Wierinck	



Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Yves Roger

Direction

Directeur Général

Raf Mertens

Directeur Général Adjoint

Christian Léonard

Directeur du programme d'études

Kristel De Gauquier

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)

Doorbuilding (10^e étage)

Boulevard du Jardin Botanique, 55

B-1000 Bruxelles

Belgique

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

RÉSUMÉ

DÉPISTAGE ONCOGÉNÉTIQUE DU SYNDROME DE LYNCH ET DE LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

JO ROBAYS, BRUCE POPPE



COLOPHON

Titre :	Dépistage oncogénétique du syndrome de Lynch et de la polypose adénomateuse familiale – Résumé
Auteurs :	Jo Robays (KCE), Bruce Poppe (Universitair Ziekenhuis Gent)
Coordinateur de projet :	Sabine Stordeur (KCE)
Superviseur senior :	Frank Hulstaert (KCE)
Reviewers:	Germaine Hanquet (KCE), Raf Mertens (KCE)
Experts externes :	Marc De Man (gastroentérologue, OLV Ziekenhuis Aalst), Nicolas Janin (généticiste, Université catholique de Louvain), Patrick Pauwels (pathologiste, UZ Antwerpen), Christine Sempoux (pathologiste, Cliniques universitaires Saint-Luc), Isabelle Sinapi (oncologue médicale, Grand hôpital de Charleroi), Marijke Spaepen (moléculaire biologiste, généticiste, UZ Leuven), Sabine Tejpar (digestive oncologue, UZ Leuven), Urielle Ullmann (geneticist, Institut de Pathologie et de Génétique), Jenneke van den Ende (généticiste, UZ Antwerpen)
Stakeholders :	Marc Abramowicz (College of Human Genetics et Hôpital Erasme-ULB), Claude Cuvelier (Belgische Vereniging Pathologie et UZ Gent), Jacques De Greve (Belgische Vereniging voor Medische Oncologie et UZ Brussel), Marc Peeters (Belgische Vereniging voor Medische Oncologie et UZ Antwerpen), Eric Van Cutsem (Belgian Group of Digestive Oncology et président de l'association de patients Familial Adenomatous Polyposis Association (FAPA) et UZ Leuven)
Validateurs externes :	Eric Legius (UZ Leuven), Patrik Vankrunkelsven (Katholieke Universiteit Leuven et CEBAM), Hans Vasen (Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden, Nederland)
Remerciements :	Les auteurs remercient Martine Goossens (CEBAM) pour l'apport méthodologique au cours du processus de validation.
Autres intérêts déclarés :	Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d'une publication ou la collaboration à un tel travail : Marc Abramowicz (subventions de recherche pour la recherche génétique des affections du cerveau) Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Marc De Man (Roche, Merck), Marijke Spaepen (HNPPC conférence Mallorca), Sabine Tejpar (Sanofi, Merck Serono), Hans Vasen Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Eric Legius (Chef de service du département de génétique humaine, Hôpital Universitaire de Louvain), Sabine Tejpar (Conseil EORTC) En outre, il convient de noter que tous les experts et les stakeholders, ainsi que les validateurs consultés dans ce rapport ont été choisis en raison de leur expertise dans le domaine de tests d'oncogénétique. Par



conséquent, ils peuvent avoir des intérêts potentiels de différentes natures liés au sujet principal du rapport.

Layout :

Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

25 février 2014

Domaine :

Good Clinical Practice (GCP)

MeSH :

Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis; Adenomatous Polyposis Coli; Neoplastic Syndromes, Hereditary; Genetics

Classification NLM :

WI 529

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2014/10.273/25

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Robays J, Poppe B. Dépistage oncogénétique du syndrome de Lynch et de la polypose adénomateuse familiale – Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2014. KCE Reports 220Bs. D/2014/10.273/25.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



■ PRÉFACE

Quand en 1990, le '*Human Genome Project*' fut mis sur les rails, son coût fut initialement estimé à 3 milliards de dollars. En 2003, deux ans plus tôt que prévu, notre génome était pour la première fois entièrement 'cartographié'. Mais entretemps, les techniques ont rapidement évolué : la société Illumina offre déjà aujourd'hui un séquenceur qui peut déterminer un génome complet pour moins de 1000\$. Le génome séquenceur de bureau est désormais une réalité, et il ne semble pas que nous soyons prêts de voir la fin de cette évolution.

La disponibilité rapide de l'information génétique dans la pratique médicale quotidienne représente une percée fondamentale. Néanmoins, cette information peut en fait être très 'chargée' émotionnellement car elle permet de prédire le risque de maladie future, et cela non seulement chez le patient mais aussi chez ses parents proches. C'est par exemple le cas pour certaines formes de cancer du côlon. Quand un patient atteint de cancer colorectal est porteur de certains gènes, des tests génétiques permettent de prédire le risque de cette forme de cancer pour les membres de sa famille. Si l'on détecte chez certains d'entre eux un risque accru, un dépistage régulier peut alors leur être proposé afin de dépister et de traiter le cancer à un stade précoce, le cas échéant.

Les tests génétiques sont effectués dans un centre de génétique humaine où un accompagnement sera généralement aussi prodigué pour ce genre d'information 'chargée' émotionnellement. Mais c'est généralement l'oncologue consulté par le patient atteint de cancer qui lui proposera les premiers tests. Il était donc important de pouvoir mettre autour de la table les généticiens et les oncologues à propos des règles de bonne pratique qui constituent le sujet du présent rapport.

Ces tests existent depuis longtemps, mais le savoir-faire dans ce domaine n'est pas encore très répandu. Ce rapport représente donc un complément utile au guide de bonne pratique clinique publié récemment sur le diagnostic et le traitement du cancer du côlon (rapport KCE 218). Pour la présente étude, nous avons pu faire appel à un groupe multidisciplinaire d'experts externes que nous remercions pour leur aimable collaboration et leur apport scientifique.

Alors que les possibilités dans le domaine du diagnostic génétique évoluent rapidement, le risque d'une éventuelle utilisation peu judicieuse explose ainsi que celui de mettre les budgets des analyses génétiques sous pression. D'où l'importance de disposer de guides de bonne pratique clinique fondés sur des données probantes. Nous pouvons d'ores et déjà prédire que ce rapport n'est sans doute que le premier d'une série, d'autres guides de bonne pratique clinique relatifs aux tests oncogénétiques vont certainement suivre.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Les tests oncogénétiques contribuent au diagnostic de certains cancers possédant une composante héréditaire importante. Ces tests peuvent également faciliter l'identification des membres d'une famille porteurs d'un risque de cancer particulier. Il est nécessaire d'établir des critères permettant d'identifier les sujets à risque et les patients et de les orienter vers des centres de génétique pour y bénéficier d'une consultation, éventuellement suivie d'une recherche de mutation des cellules germinales. Ce guide de pratique clinique est basé sur la collaboration du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), du Collège de Génétique Humaine et du Collège d'Oncologie. Elle complète le guide de pratique récemment publié au sujet du cancer colorectal et constitue le premier rapport d'une courte série consacrée au dépistage oncogénétique.

OBJECTIFS ET CHAMP D'APPLICATION DE CETTE DIRECTIVE

Ce guide de pratique fournit des recommandations basées sur les données de preuve scientifiques actuelles permettant l'identification des patients et leur orientation vers des centres de génétique où ils bénéficieront d'une consultation, éventuellement suivie d'une recherche de mutation des cellules germinales. Il convient que les cliniciens interprètent ces recommandations à la lumière de la situation, des valeurs et des préférences de chaque patient. Ce rapport porte sur les différents aspects du dépistage oncogénétique du cancer colorectal, et plus particulièrement du syndrome de Lynch, également dénommé cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), et de la polypose adénomateuse familiale (FAP). Ce rapport ne concerne pas les interventions prophylactiques subséquentes (p. ex., la chirurgie prophylactique). L'instabilité des microsatellites est discutée tant comme prédicteur de l'efficacité du traitement que comme prédicteur du syndrome de Lynch.



MÉTHODES

Revue de la littérature

Des recherches spécifiques ayant été menées pour le syndrome de Lynch et pour la polypose adénomateuse familiale (FAP), la description qui suit est une description générale de la stratégie utilisée dont les détails sont décrits dans le rapport.

La recherche des guides de pratique cliniques a été menée dans Medline (OVID), le National Guideline Clearinghouse, (guideline.gov) et le Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

La qualité des guides de pratique a été évaluée au moyen de l'échelle AGREE II.

Une mise à jour des synthèses méthodiques, méta-analyses et études primaires plus récentes a été effectuée dans Medline (OVID), EMBASE, CENTRAL et la base de données Cochrane de synthèses méthodiques (CDSR).

Evaluation de la qualité

La qualité des revues systématiques de la littérature a été évaluée au moyen de la grille d'évaluation AMSTAR. La qualité des essais contrôlés randomisés a été évaluée au moyen de l'outil Cochrane (Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool).

Extraction des données et synthèse

Pour chaque question clinique, les données probantes et les recommandations ont été recherchées et synthétisées. La mise à jour a permis de répertorier les faits nouveaux identifiés dans les revues systématiques et les études primaires récentes.

Formulation des recommandations

Les auteurs du rapport et les experts externes listés dans le colophon ont constitué un groupe de développement spécifique à ce guide de pratique.

Les tableaux d'extraction des données scientifiques et les recommandations provisoires ont été préparés par le KCE et communiqués à ce groupe de développement une semaine avant chaque réunion. Les recommandations ont été modifiées lorsque de nouvelles données probantes le justifiaient. Sur base des débats de la première réunion, une deuxième série de recommandations provisoires a été préparée et communiquée au groupe de développement en vue de son approbation finale. En raison des limitations méthodologiques actuelles du système GRADE pour les tests diagnostiques, GRADE n'a pas été appliqué aux recommandations de ce rapport.

Par la suite, les recommandations provisoires ont été transmises aux parties prenantes concernées (associations de médecins et organisations de patients). Il a été demandé à chaque association de désigner un représentant pour réviser le guide de pratique provisoire. Tous les représentants et leurs associations sont répertoriés dans la rubrique du colophon intitulée : parties prenantes. Ces représentants ont fait office d'examineurs externes du guide provisoire, ont assigné à chaque recommandation un score allant de 1 (« totalement en désaccord ») à 5 (« totalement d'accord ») et ont débattu des recommandations lors d'une réunion.

Finalement, ce rapport a été validé par trois validateurs externes, dont les noms figurent dans le colophon. La réunion de validation a été présidée par le CEBAM et a eu lieu le 20 décembre 2013. Outre une validation du contenu scientifique, l'échelle AGREE II a été utilisée dans le processus de validation.

Les déclarations de conflit d'intérêts des experts externes, des parties prenantes et des validateurs ont été enregistrées et figurent dans le colophon.



RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Le détail des données probantes utilisées pour formuler les recommandations reprises ci-dessous est disponible dans le rapport scientifique et ses annexes. Les tableaux suivent l'ordre des chapitres du rapport scientifique.

Syndrome de Lynch

Recommandations

Les antécédents familiaux devraient être évalués au moyen d'un modèle de prédiction validé, comme PREMM1,2,6 (« Prediction of Mismatch Repair Gene Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 ») ou les critères Bethesda révisés. Les personnes considérées comme à risque devraient être orientées vers une consultation génétique. Si les membres de leur famille y consentent, la première étape consiste à prélever et conserver des échantillons afin d'effectuer une analyse immunohistochimique. Cette première étape peut conduire à une recherche de mutation des cellules germinales de l'individu concerné.

Il est recommandé d'analyser tous les cancers colorectaux par immunohistochimie (IHC) des quatre protéines de réparation des mésappariements (MMR) ou par analyse de l'instabilité des microsatellites (MSI). L'IHC et la MSI doivent toutes deux être réalisées si le premier test seul n'est pas concluant, en particulier si les antécédents familiaux sont positifs (en fonction de PREMM1,2,6, p. ex.) ou s'il existe d'autres facteurs de risque.

Les tests d'immunohistochimie et de la MSI ne devraient être réalisés que dans des laboratoires possédant l'accréditation ISO correspondante.

Si la recherche de mutation des cellules germinales n'est justifiée que par une IHC positive pour le gène MLH1, cette analyse devrait s'accompagner d'une recherche de méthylation du promoteur du MLH1 ou d'une analyse de la mutation du BRAF.

Les patients présentant un résultat positif aux tests IHC ou MSI devraient se voir proposer d'une consultation génétique, qui peut déboucher sur une recherche de mutation des cellules germinales.

Une consultation génétique suivie d'un dépistage prédictif devrait être proposée à tous les membres (âgés de 18 ans ou plus) des familles où une mutation causale est identifiée.

Une surveillance annuelle (incluant une coloscopie) des patients atteints d'un syndrome de Lynch avéré est recommandée. Si l'on souhaite diminuer au maximum le risque de cancers de l'endomètre ou de l'ovaire, l'hystérectomie et l'ovariectomie bilatérale constituent une option dont il faut discuter avec les porteuses d'une mutation qui ne souhaitent plus d'enfant particulièrement après 40 ans. La possibilité d'une surveillance du cancer de l'endomètre devrait être discutée avec la patiente. Il convient dans ce cas de préciser que le bénéfice de cette surveillance n'a pas été démontré à l'heure actuelle.

Dans les familles où aucune confirmation moléculaire n'a été obtenue, la surveillance devrait être basée sur les antécédents familiaux ou personnels.

La participation des patients concernés au registre de la FAPA^a est recommandée et doit leur être proposée.

^a Familial Adenomatous Polyposis Association



Polypose adénomateuse familiale (FAP)

Recommandations

Il est préférable que les parents au premier degré de patients souffrant d'une polypose adénomateuse classique et porteurs d'une mutation pathogène du gène APC (Adenomatous Polyposis Coli) soient orientés vers une consultation génétique à l'âge de 10-12 ans. Si un tableau clinique caractéristique de la polypose adénomateuse familiale atténuée (AFAP) est observé chez plusieurs membres d'une même famille, cette surveillance peut être réalisée plus tardivement (jeune adulte).

En cas de découverte d'une mutation pathogène du gène APC chez le patient de référence, le dépistage génétique est recommandé car il peut fournir une information primordiale concernant le risque de l'affection pour tous les membres de la famille. Les enfants nés de porteurs de la mutation ont 50 % de chance d'être génétiquement prédisposés à l'(A)FAP.

Une évaluation génétique devrait être conseillée pour tous les frères et sœurs d'une personne présentant une polypose adénomateuse causée par des mutations bi-alléliques du gène MUTYH (MAP), parce que la probabilité qu'ils soient génétiquement prédisposés est de 25 %. La probabilité a priori de MAP chez l'enfant d'un patient atteint de MAP est < 1 %, étant donné que l'autre parent présente un risque faible (± 2 %) d'être également porteur d'une mutation du gène MUTYH. Pour déterminer le risque des enfants à naître d'un patient atteint de MAP, il est conseillé que la recherche de mutation du gène MUTYH soit effectuée sur l'autre parent. S'il s'avère que l'autre parent est porteur d'une mutation, les enfants ont une probabilité de 50 % d'être porteurs de mutations bi-alléliques du gène MUTYH.

Tous les patients âgés de moins de 60 ans ayant présenté > 10 adénomes au total devraient être orientés vers une consultation génétique. L'orientation vers une analyse génétique pourrait exceptionnellement être envisagée chez les patients jeunes présentant < 10 adénomes (à haut degré de dysplasie).

Pour les personnes âgées de ≥ 60 ans présentant plus de 10 adénomes, des tests génétiques devraient être envisagés en cas d'antécédents familiaux d'adénomes multiples.

Un examen endoscopique périodique est recommandé aux patients suivants :

- Patients atteints d'une FAP, AFAP, MAP ou « polypose adénomateuse d'origine inconnue ».
- Personnes porteuses d'une mutation pathogène du gène APC.
- Personnes porteuses de mutations pathogènes bi-alléliques du gène MUTYH.
- Les personnes présentant un risque : parents au premier degré de patients atteints de polypose adénomateuse dont l'affection ne peut être confirmée par la recherche de mutation parce qu'aucune mutation pathogène n'a été décelée chez le patient de référence.
- Les personnes présentant un risque : parents au premier degré de porteurs d'une mutation n'ayant pas (encore) fait l'objet eux-mêmes d'une analyse.

FAP classique : pour les porteurs d'une mutation et les personnes présentant un risque de FAP classique, une surveillance endoscopique régulière (une fois par an à partir de 10-12 ans par sigmoïdoscopie) est recommandée.

AFAP ou MAP : pour les porteurs d'une mutation ou les personnes présentant un risque d'AFAP ou de MAP, une surveillance endoscopique régulière (une fois par an ou tous les deux ans à partir de l'âge de 18 ans par coloscopie) est recommandée.

La participation des patients concernés au registre de la FAPA^b est recommandée et devrait leur être proposée.

Les porteurs d'une mutation du gène APC devraient se soumettre à un dépistage des manifestations extracoliques.

^b Familial Adenomatous Polyposis Association



DISCUSSION

Considérations supplémentaires

Une consultation génétique, éventuellement suivie d'une recherche de mutation des cellules germinales concerne non seulement le patient lui-même, mais également sa famille. Outre les aspects médicaux, les préférences du patient devraient être prises en compte. Les patients devraient recevoir rapidement des informations correctes sur toutes les options et sur leurs avantages et inconvénients.

La nécessité d'une consultation avant et après les tests a été soulignée durant la réunion des parties prenantes. Il est évident que les oncologues ont eux aussi un rôle important à jouer dans la communication d'information à leurs patients et éventuellement à la famille de ces patients.

De plus, la mise en œuvre adéquate de ces recommandations dépend notamment de la qualité des tests d'immunohistochimie utilisés pour identifier les patients atteints d'un syndrome de Lynch.

Ce guide de pratique doit être considéré comme un point de départ de la mise sur pied de programmes d'amélioration de la qualité ciblant tous les soignants concernés. Ceci implique des actions destinées à accroître la prise de conscience des soignants et à optimiser leur pratique, tout comme le développement (ou la révision) des ensembles d'indicateurs de la qualité des processus et des résultats.

Mise à jour de ce guide de pratique

On constate une évolution rapide des capacités techniques permettant la réalisation des tests génétiques multiples.

C'est pourquoi, les auteurs se tiendront au courant de l'introduction en clinique d'un grand nombre de tests génétiques utilisables chez les personnes à risque. En cas de preuves suffisantes de l'efficacité de ces techniques, il conviendra de mettre ce guide de pratique à jour. En attendant cette mise à jour, il convient d'intégrer les avancées scientifiques importantes dans le processus de décision clinique.



■ RECOMMANDATIONS^c

À l'attention du Conseil Technique Médical (CTM de l'INAMI)

- Seuls les tests de MSI et d'immunohistochimie cliniquement validés permettant l'identification du syndrome de Lynch devraient être utilisés et remboursés. Ils ne devraient être réalisés que dans des laboratoires participant à des programmes externes d'assurance qualité et possédant une accréditation ISO pour ces tests.

À l'attention du Collège de Génétique et du Collège d'Oncologie.

- La mise en œuvre de ce guide de pratique devrait être encouragée par le Collège de Génétique Humaine et le Collège d'Oncologie, qui utiliseront de préférence un ensemble d'outils communs (en ligne), par exemple EBMPPracticeNet.
- L'introduction en routine d'un grand nombre de tests génétiques chez les personnes à risque devrait être monitorée. Il conviendrait de mettre ce guide de pratique à jour au moment où un nombre suffisant de données probantes seront disponibles.

À l'attention des associations de praticiens prenant en charge ce type de patients

- Ce guide de pratique devrait être diffusé au travers de divers canaux, tels que des sites Internet et des séances de formation continue. La diffusion de ce guide de pratique peut être encore améliorée en convertissant ces informations en outils attrayants et conviviaux adaptés aux groupes spécifiques de soignants et aux associations de patients.

^c Le KCE reste seul responsable des recommandations.

