

La société SwissCheckUp SA est spécialisée en analyses de génétique moléculaire

Diagnostic de prédisposition aux cancers

Avec une gamme de tests s'étendant de la génétique traditionnelle à la nutrigenétique, la société SwissCheckUp répond aux besoins de la médecine personnalisée d'aujourd'hui et met à la disposition des professionnels de santé des outils de diagnostic novateurs et performants avec lesquels nous ne sommes pourtant pas tous si familiers.

«La variété est la loi de la vie. Deux visages ne sont identiques, de même, deux corps ne sont pareils. Ainsi, deux individus ne réagissent et se comportent de la même manière dans les conditions anormales que nous appelons la maladie.»¹ Ces phrases de Sir William Osler (1849-1919) constituent un enseignement fondamental qui a été bien trop négligé jusqu'à aujourd'hui. La prévention personnalisée d'un nombre croissant de maladies est maintenant possible grâce à l'émergence de nouvelles technologies. Ce thème sera abordé dans cet article, notamment au travers de la description de tests oncogénétiques.

Parmi les analyses proposées par le laboratoire SwissCheckUp, le dépistage des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire ainsi qu'aux cancers colorectaux revêt un intérêt tout particulier que nous nous proposons de développer dans le présent article.

Nous avons tous beaucoup entendu parler du concept de médecine personnalisée depuis quelques années, mais les progrès faits en la matière n'ont pas souvent été à la hauteur des attentes des patients face aux promesses évoquées.

Cela dit, s'il est un domaine où les évolutions technologiques ont permis de réelles avancées, c'est bien celui de la génétique moléculaire.

Dans des locaux futuristes situés à Yverdon au coeur de la Suisse romande, le laboratoire SwissCheckUp tire pleinement partie de ces dernières avancées technologiques qu'il met au service du diagnostic de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire ainsi que des cancers colorectaux.

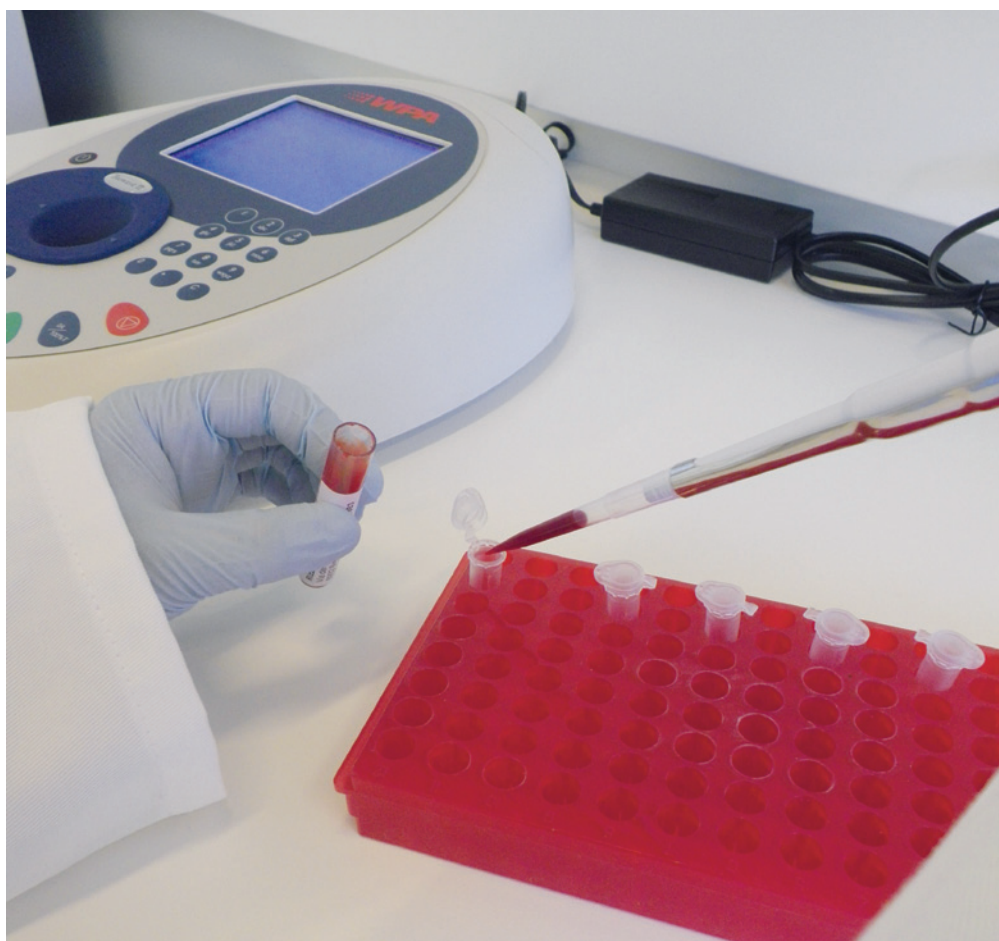
En effet, si chaque personne présente un risque de développer un cancer à un certain moment de sa vie, un pourcentage non négligeable de ces cancers (de l'ordre de 5% à 10%) est dû à la conséquence directe de la présence d'une mutation dans un gène de prédisposition au cancer. Des tests génétiques, dont la validité clinique a été démontrée sur près de 15 ans, sont disponibles pour déterminer la présence ou non d'une mutation dans ces gènes.

En général, ces mutations se retrouvent chez des patients appartenant à une famille où plusieurs cas de cancer de même nature sont diagnostiqués, en particulier cancer du sein et de l'ovaire, ainsi que cancer colorectaux.

Prédispositions génétiques au cancer du sein et de l'ovaire

Environ 5% des cancers du sein sont ainsi considérés comme directement liés à l'héritage de mutations présentes dans les gènes BRCA1 ou BRCA2. L'acronyme BRCA correspond en anglais à BReast CAncer gene ou gène du cancer du sein. Il s'agit d'un gène codant pour une protéine dont le rôle est d'assurer l'intégrité du génome en réparant l'ADN endommagé. Si cette protéine n'est plus fonctionnelle, des défauts s'accumulent dans l'ADN de certaines cellules, les poussant à se reproduire de manière incontrôlée pour former un tumeur. BRCA1 et BRCA2 désignent les deux gènes principalement impliqués dans les cancers du sein héréditaires. Plus de 2'000 mutations distinctes ainsi que variations de séquence ont déjà été décrites dans ces gènes. Une personne sur 400 à 800 individus dans la popu-

L'ADN est extrait à partir de sang dans les locaux du laboratoire Swisscheckup à Yverdon.



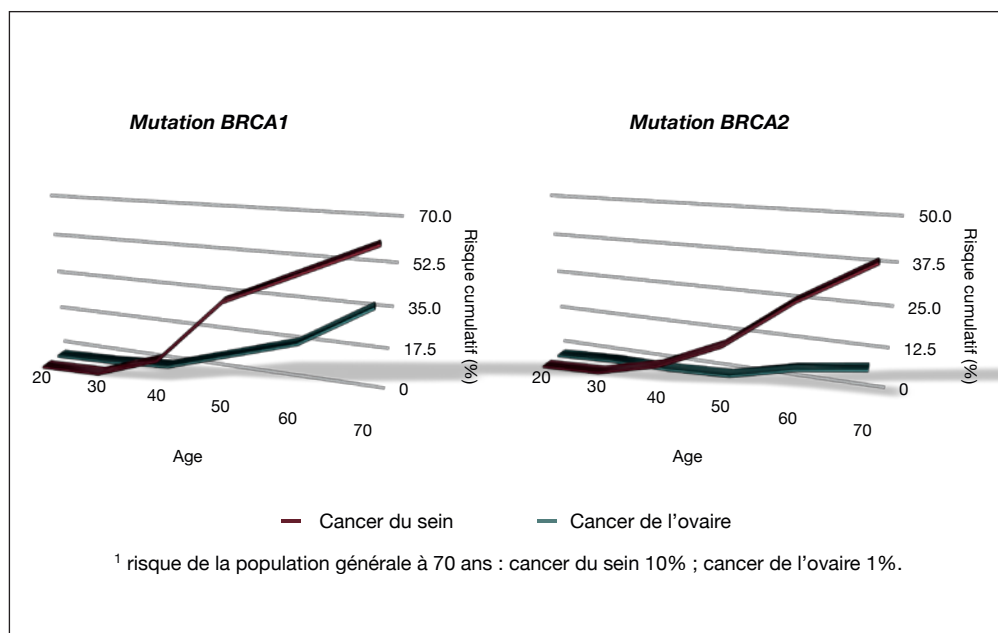


Figure 1: Risque cumulatif de développer un cancer du sein ou de l'ovaire chez les personnes atteintes d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

lation générale peut porter une mutation germinale pathogène dans BRCA1 ou BRCA2.

La majorité des mutations associées à une prédisposition génétique au cancer du sein conduisent à la mise en phase d'un codon stop prématuré et la production de protéines non fonctionnelles ou leur disparition totale.

Ainsi, les femmes porteuses de ces mutations ont un risque compris entre 60% à 80% de développer un cancer du sein au cours de leur vie (15 à 60% en ce qui concerne le cancer de l'ovaire selon le gène atteint) et elles seront diagnostiquées avec un cancer du sein environ 10 à 20 ans plus précocement que les femmes ayant une forme sporadique de cancer du sein.

Mais, les hommes porteurs de ces mutations ont également un risque accru de développer un cancer de la prostate ainsi qu'un risque 5 à 7% plus élevé de développer un cancer du sein s'ils portent une mutation BRCA2.

En outre, le risque cumulé de cancer du sein augmente avec l'âge de manière extrêmement signifi-

cative en présence de mutations BRCA1 et BRCA2, comme illustré en Figure 1, la plupart des cancers du sein sporadiques (dans la population générale) surviennent rarement avant l'âge de 50 ans et dans des proportions bien moindres.

Attention à l'historique familial

Ainsi, il est fortement conseillé de procéder au test dans les cas où l'historique familial de cancer du sein ou de l'ovaire est prédominant par rapport à d'autres facteurs. D'autant plus que celui-ci est remboursé par la LAMAL depuis 2006. Il suffit de prendre contact avec un oncologue spécialisé en génétique ou de contacter directement le laboratoire SwissCheckUp (contact@swisscheckup.com).

Pour les cas où la recherche de mutations BRCA1 et BRCA2 est négative et n'est donc pas à même d'expliquer un lourd héritage de cancer du sein, la société SwissCheckUp est en phase de finaliser un panel de gènes à plus faible pénétrance mais tout aussi clairement impliqués dans les prédispositions génétiques au cancer du sein.

Dans une fraction significative de cas familiaux non résolus, on peut ainsi suspecter une composante de nature polygénique. Pris individuellement, chaque locus impliqué présente une faible pénétrance. Un de ces loci n'aura ainsi qu'un effet relativement limité sur le risque de cancer du sein et ne produira pas une forte agrégation familiale. Néanmoins, en combinaison avec d'autres loci génétiques et / ou facteurs environnementaux, des variants de ce type sont capables de modifier de manière significative le risque de cancer du sein. Il s'agit par exemple de simples polymorphismes, comme la variation 1100delC dans le gène CHEK2, mais aussi des mutations dans d'autres gènes, comme ATM, PALB2, BRIP1, RAD51C.

Au vu de la taille et du nombre des gènes impliquées, un séquençage haut débit ou Next Generation Sequencing (NGS) est utilisé pour l'analyse. Cette nouvelle méthode est fiable, rapide et possède un coût abordable, compatible avec les politiques actuelles de restriction des coûts de santé.

Elle offre aussi la possibilité de proposer dès aujourd'hui, le séquençage d'un plus grand nombre de gènes dont l'implication dans les prédispositions aux cancers est cliniquement validée mais trop coûteuse pour être implémentée en tant que routine dans le milieu hospitalier. Ces tests de prédispositions génétiques s'appliquent également aux cancers colorectaux.

Prédispositions génétiques au cancer colorectal

Les cancers colorectaux héréditaires sont séparés en deux formes bien décrites: la polypose adénomateuse familiale (FAP correspondant à Familial Adenomatous Polyposis en anglais), et le syndrome de Lynch, aussi appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC correspondant à Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer en anglais).

En appliquant différents critères cliniques, dits de Bethesda, il est possible de différencier le syndrome HNPCC de la FAP, et ainsi assurer efficacement la sélection des patients susceptibles de porter une mutation responsable du syndrome HNPCC (Tableau 1).

Dès l'adolescence, l'intestin d'un individu souffrant de FAP se couvre de centaines, voire milliers de polypes adénomateux qui en l'absence d'intervention risquent d'évoluer en adénocarcinomes.

L'ablation préventive du colon est donc rendue nécessaire. Ces manifestations résultent de la perte de fonction du gène APC conduisant à une multiplication cellulaire non contrôlée.

Dans la population générale, environ 1/15'000 personnes est porteuse d'une mutation constitutionnelle du gène APC. Une analyse complète du gène

Tableau 1: Critères de Bethesda pour la sélection des patients HNPCC¹

1. Une personne atteinte d'un cancer colorectal diagnostiqué avant 50 ans ou
2. Une personne atteinte d'un cancer colorectal synchrone, métachrone ou associé à un autre cancer du syndrome HNPCC ou
3. Une personne atteinte d'un cancer colorectal avec histologie type MSI-high diagnostiqué avant 50 ans ou
4. Une personne atteinte d'un cancer colorectal avec au moins 1 parent du premier degré avec un cancer associé au syndrome HNPCC, une des tumeurs diagnostiquée avant 50 ans. ou
5. Une personne atteinte d'un cancer colorectal avec au moins 2 parents de premier/second degré avec un cancer associé au syndrome HNPCC1

¹ Cancers associés au syndrome HNPCC: cancers colorectal, endomètre, intestin grêle, voies urinaires, estomac, ovaires, pancréas, voies biliaires.

Type de cancer	Syndrome HNPCC	Population générale
Cancer colorectal	50-60%	4%
Cancer de l'endomètre	40-60%	2.5%
Cancer de l'estomac	10-19%	<1%
Cancer de l'ovaire	8-12%	1.5%
Cancer des voies urinaires	4%	<1%
Cancer de l'intestin grêle	1-4%	<1%

Tableau 2: Risque cumulatif de développer un cancer avant 70 ans

APC permet de révéler la présence d'une mutation responsable.

Plus de 300 mutations différentes du gène APC ont été recensées. La grande majorité de ces changements sont des mutations qui conduisent à des déphasages du cadre de lectures et / ou des codons stop mis en phase de façon prématurée qui raccourcissent la protéine APC.

La mutation la plus fréquente du gène APC (10% des patients atteints de FAP) est une perte de séquence (délétion) AAAAG à la position 1309 du gène, aucune autre mutation ne semblant prédominer. Les mutations qui réduisent plutôt que de supprimer la production de la protéine APC peuvent aussi conduire à une FAP.

Le syndrome HNPCC

Environ 4% des cancers colorectaux résultant d'une prédisposition génétique correspondent au syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer). Les patients prédisposés au HNPCC ont un risque très élevé de développer à un âge jeune tout un spectre de cancers (Tableau 2). Chez ces patients, l'apparition d'une tumeur résulte d'un dysfonctionnement d'un des 4 gènes, MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair ou MMR).

C'est la prédisposition génétique la plus fréquente chez l'homme. Elle est responsable de 160 à 180 nouveaux cas chaque année en Suisse. Une personne sur 800 à 1000 dans la population générale occidentale est porteuse d'une mutation constitutionnelle dans l'un de ces quatre gènes. Ces mutations sont caractérisées par une forte pénétrance qui correspond à un très haut risque non seulement de cancer colorectal, mais aussi de cancer de l'endomètre et de tumeurs épithéliales.

Les tumeurs liées à des altérations des gènes MMR présentent une particularité qui permet leur distinction. Une instabilité du génome est caractéristique et peut être facilement mise en évidence par l'analyse de la variation de taille des séquences microsatellites (instabilité des microsatellites, MSI) dans les cellules de la tumeur. Ce phénotype est observé dans 90% des cancers colorectaux du syndrome HNPCC. La détermination au niveau des cellules tumorales du statut MSI ou de la perte d'expression des protéines du système MMR par

immunohistochimie, permet d'orienter l'analyse de la mutation responsable du syndrome HNPCC. A l'issue de cette étape préliminaire, une analyse complète du (ou des) gène(s) MMR incriminé(s) peut être entreprise pour caractériser la mutation.

En conclusion, les tests de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire ainsi qu'au cancer du colon possèdent une validité et utilité clinique bien établie. Les technologies actuelles permettent une réduction

SwissCheckUp est une compagnie suisse active dans le domaine de la génétique médicale et spécialisée en oncogénétique et pharmacogénétique.

SwissCheckUp a co-développé et validé l'analyse complète par séquençage des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (BRCA1 & BRCA2), ainsi que des gènes de prédisposition aux cancers colorectaux (MLH1, MSH2, MSH6 & APC).

Aussi bien pour l'analyse complète d'un gène que pour la recherche d'une mutation connue dans une famille, SwissCheckUp a la solution adaptée à vos exigences.

- Meilleur rapport qualité-prix
- Offre la plus compétitive en Suisse
- Délai d'exécution de 4 semaines après réception de l'échantillon
- Service plus rapide sur demande

GESTION DE LA QUALITÉ

- Répond aux exigences du concept QUALAB suisse
- Audité par Swissmedic, organe du contrôle qualité de l'OFSP (Office Fédéral de la Santé Publique)
- Locaux et équipements adaptés répondant aux exigences techniques de l'OFSP
- Confidentialité et protection des données en accord avec les recommandations suisses
- Participe aux contrôles qualité de l'EMQN (European Molecular Quality Network) pour tous les gènes testés ainsi que les méthodes utilisées

Résultats contrôlés par 4 docteurs indépendants personnellement diplômés hautement qualifiés

SwissCheckUp, SA
Chemin du Verger, 44
1752 Villars-Sur-Glane

SwissCheckUp, Laboratory
Rue Galilée, 15
1400 Yverdon-Les-Bains

www.swisscheckup.com

Principales caractéristiques du service oncogénétique de la société SwissCheckUp.

TECHNOLOGIE

- Séquençage bidirectionnel des exons et régions introniques flanquantes des gènes BRCA1 and BRCA2
- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) pour la détection des grandes délétions et insertions sur les deux gènes
- Mise en évidence et caractérisation de toutes les mutations pathogéniques

TYPE D'ÉCHANTILLONS

- 4 mL de sang/ EDTA
- ADN purifié
- 2 mL de salive (kit fourni sur demande)

REMBOURSEMENT

- Analyses remboursées par les assurances maladies suisses

LOGISTIQUE OPTIMISÉE

- Les formulaires de commande et les rapports d'analyse sont mis à disposition du médecin et du patient en Français, Allemand, Italien et Anglais
- Formulaires téléchargeables sur www.swisscheckup.com
- Rapports d'analyse accessibles sous forme de fichier PDF sécurisé

DISPONIBILITÉ ET RÉACTIVITÉ

- Nous répondons à vos appels ou e-mails au plus tard dans la journée ouvrable suivant votre requête
- Proximité et contact direct avec la personne responsable si nécessaire

PERSONNE RESPONSABLE

Dr. Philippe Maillet
☎ 076 284 09 51
✉ p.maillet@swisscheckup.com

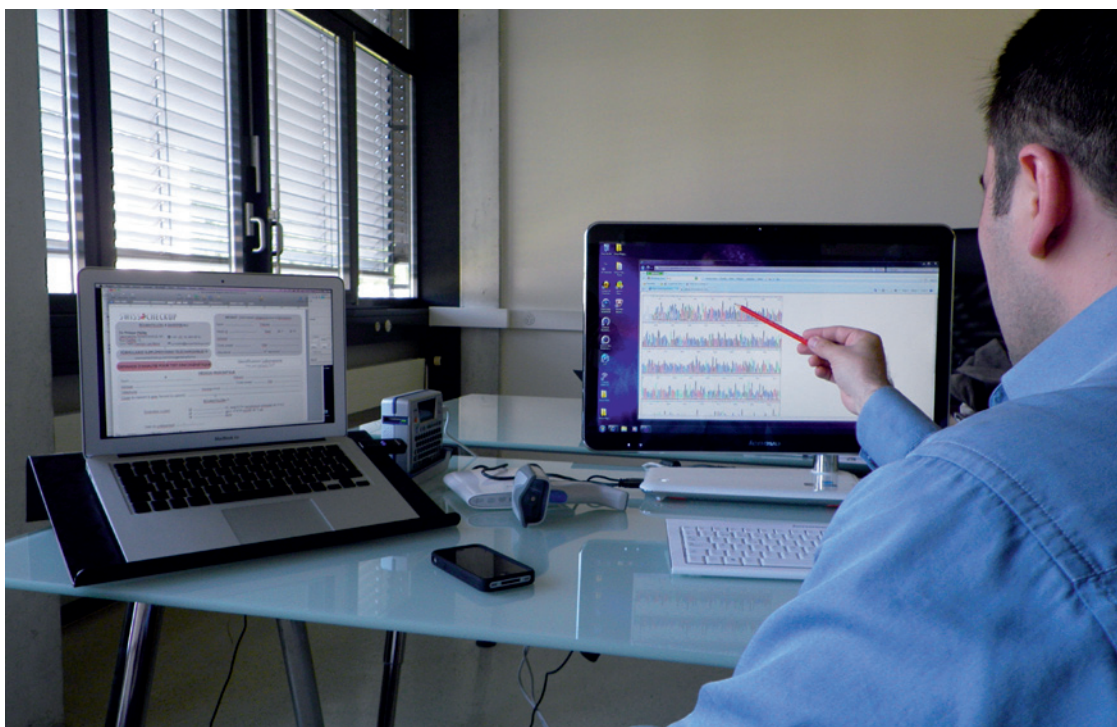
significative des coûts ainsi que des délais de réception des résultats d'analyse. Cela représente un avantage certain pour le patient. Une prise en charge plus rapide permet d'établir des mesures préventives et prophylactiques qui s'avèreront parfois salutaires quant au pronostic de survie du patient.

Ainsi, en combinant prévention et coûts réduits – il est à noter ici que SwissCheckUp offre les prix les plus compétitifs de Suisse pour ce service, 25% en-dessous des institutions hospitalo-universitaires – ces analyses génétiques apparaissent comme particulièrement attractives en terme de politique économique de la santé et nous ne pouvons qu'encourager leur diffusion.

Technologie et caractéristiques principales du test

La société SwissCheckUp utilise les technologies de séquençage d'ADN dites «de la nouvelle génération» pour analyser les principaux gènes impliqués dans les prédispositions au cancer du sein et de l'ovaire (BRCA1 et BRCA2), ainsi que dans les prédispositions aux cancers colorectaux; notamment à la polypose adénomateuse familiale (APC), et au cancer colorectal héréditaire sans polypose (MLH1, MSH2, et / ou MSH6 après dépistage de l'instabilité des régions microsatellites).

Les analyses sont effectuées à partir de l'ADN du patient extrait d'un prélèvement de sang ou de salive. Les régions exoniques codantes et introniques flanquantes des gènes sont amplifiées par PCR avant d'être séquencées de manière bi-directionnelle. Comme le séquençage ne parvient pas à détecter les grandes délétions/insertions génomiques relativement fréquentes dans ces syndromes, la méthode de Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) est utilisée afin de détecter la présence de tels réarrangements.



Chaque séquence est analysée de manière rigoureuse en vue de la détection potentielle de mutations.

Une fois l'analyse complétée et validée par plusieurs experts dans le domaine, un rapport d'analyse est fourni au médecin prescripteur en allemand, français, italien ou anglais.

Si aucune mutation n'a été décelée dans les principaux gènes de prédisposition aux cancers, des analyses complémentaires sont suggérées. Le panel de ce qui est proposé s'étend de l'analyse d'autres gènes de prédisposition aux cancers de moindre pénétrance, jusqu'au suivi pharmacogénétique des thérapeutiques proposées aux patients(e)s.

Le laboratoire SwissCheckUp est autorisé par l'OFSP et les analyses sont effectuées en accord avec

les législations sur la confidentialité ainsi qu'avec les normes de qualité requises par les autorités fédérales suisses (Qualab, Swissmedic); en outre, un suivi des recommandations intrinsèques à ce type d'analyse sur le plan Européen a été établi via la participation au système de contrôle de qualité international «European Molecular Quality Network» (EMQN).

Pr. Philippe Maillet, Directeur scientifique de SwissCheckUp
David Jeanneret, Administrateur de SwissCheckUp

être