

Guide de l'entretien génétique Syndrome de Lynch

Motivation et objectifs



- Quelles sont vos attentes en ce qui concerne l'entretien?
- Quels sont vos objectifs concrets lors de cet entretien?
- Avez-vous des questions concrètes sur lesquelles nous pouvons vous apporter une aide?

Contenu de l'entretien

Contexte

- Cancers familiaux – héréditaires?
- Bases de la génétique et de l'hérédité

Hérédité dans l'arbre généalogique

- Probabilité d'existence d'une modification génétique?

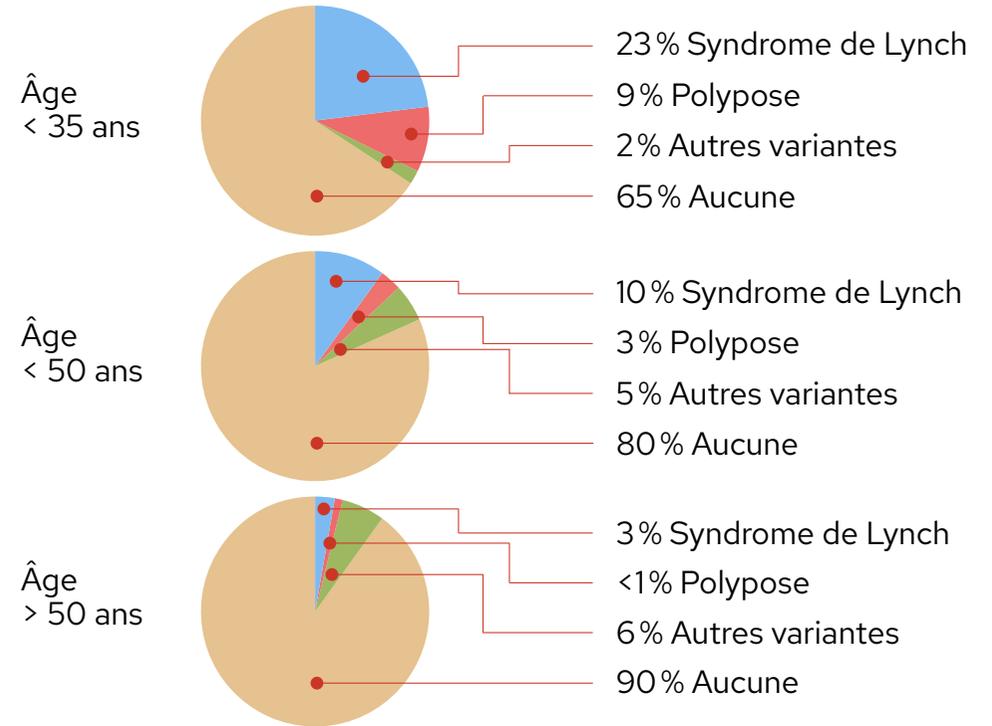
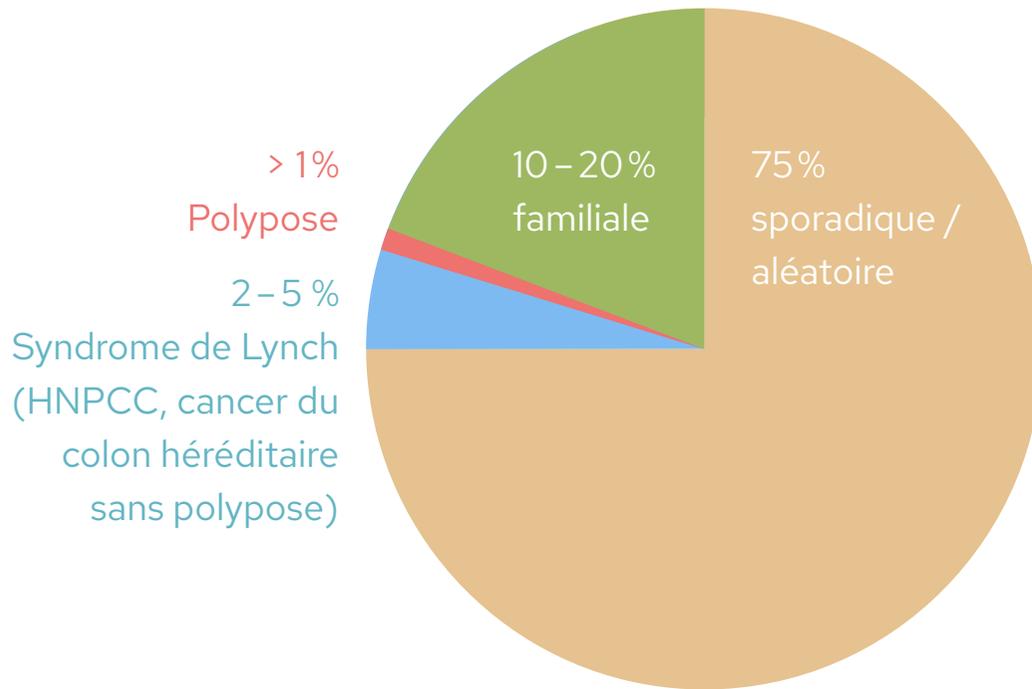
Tests génétiques

- Déroulement d'un test génétique
- Bases légales

Impact individuel des résultats du test

- Résultats possibles du test
- Que faire en cas de risque accru de cancer?

Causes du cancer du côlon



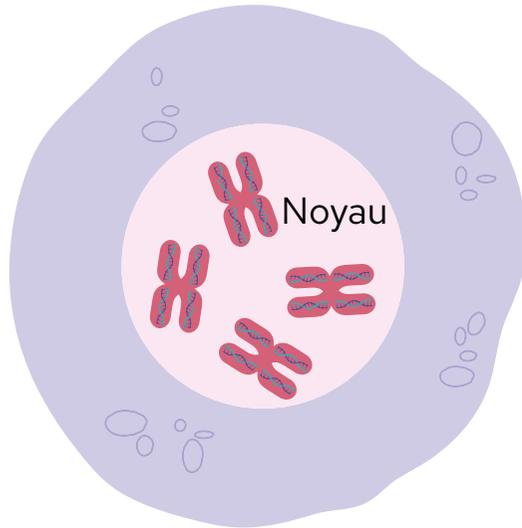
Altérations génétiques du syndrome de Lynch

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

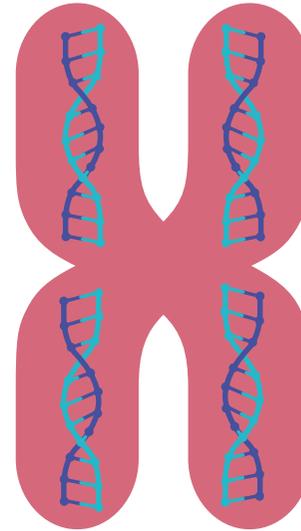
Quand soupçonner une origine héréditaire?

- Cancer du côlon à un jeune âge (< 50 ans), localisation droite
- Multiples cancers colorectaux
- Cancer du côlon et autres cancers du spectre du Syndrome de Lynch: Utérus, Ovaire, Estomac, Intestin grêle, Pancréas, Uretère/ de la vessie, etc.
- Tumeurs cérébrales et cancer de la prostate (< 50 ans).
- Cancers pancréatiques et biliaires.
- Cancer de l'utérus à < 60 ans
- Instabilité micro-satellitaire établie ou perte d'expression dans les tissus tumoraux
- Plusieurs cas de tumeurs dans une famille attribuable au Syndrome de Lynch

Bases de la génétique



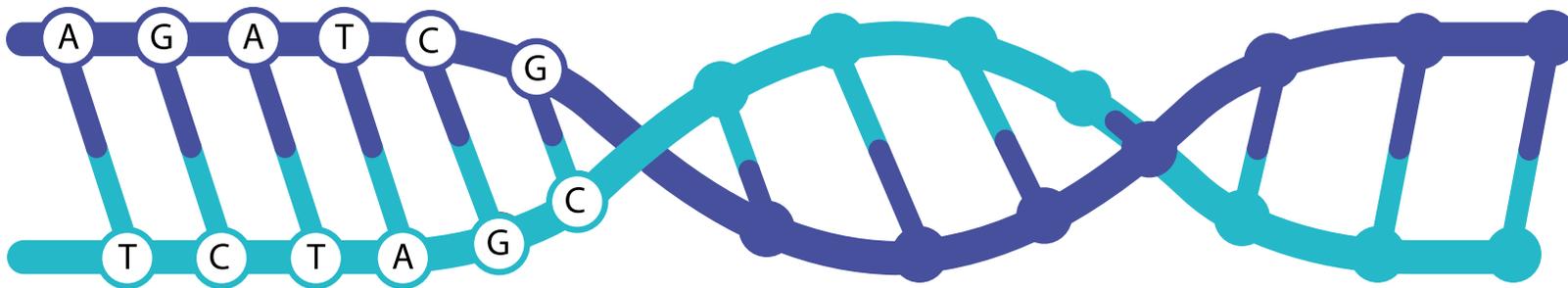
Cellule



Chromosome



Gène



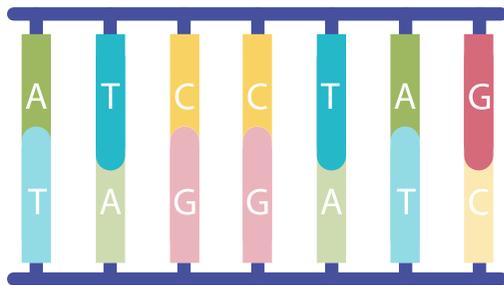
Paires de bases

ADN (double brin)

Les gènes en tant que plan de fabrication des protéines



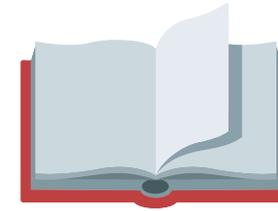
Gène



Paires de bases/nucléotides



Protéine



Recette

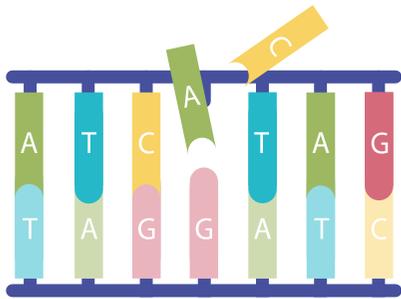


Ingrédients



Gâteau

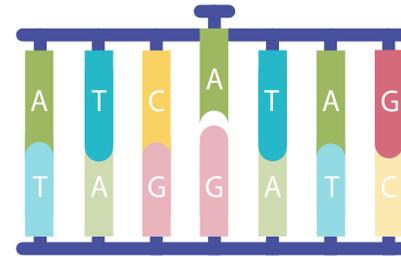
Conséquences d'une modification génétique



Mutation



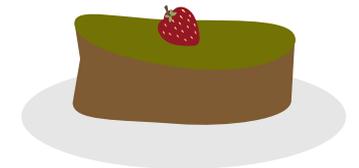
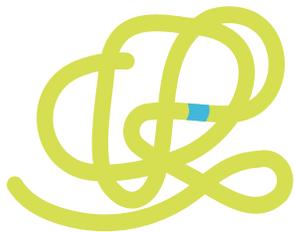
Ingrédient incorrect



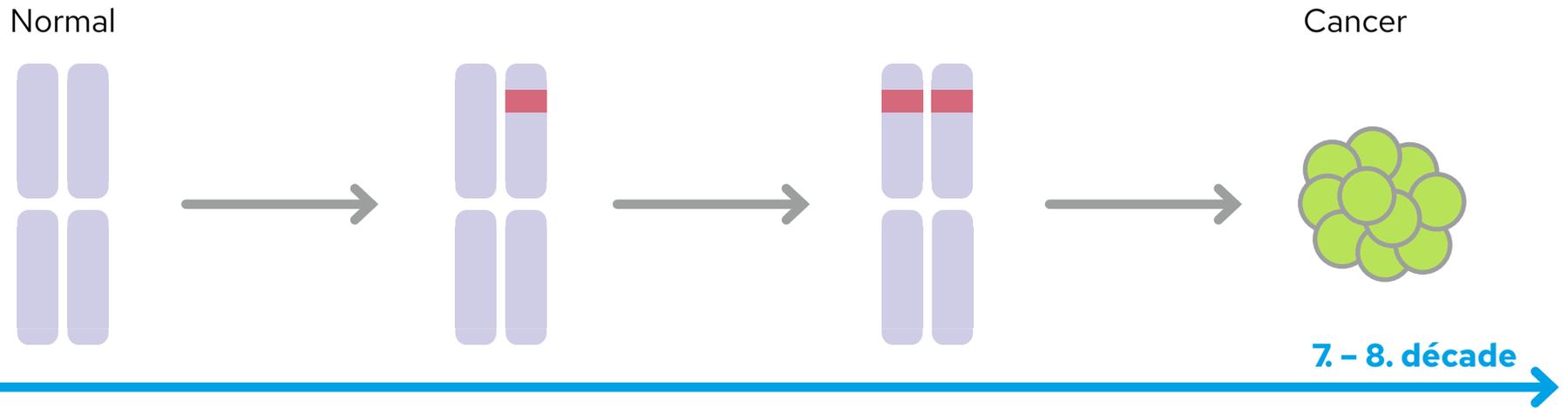
Mutation



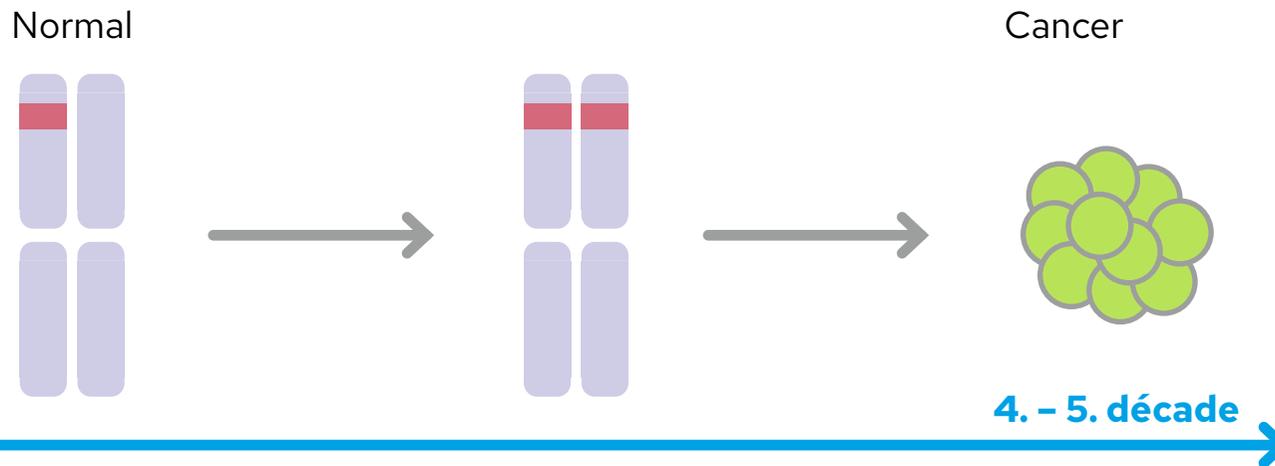
Ingrédient manquant



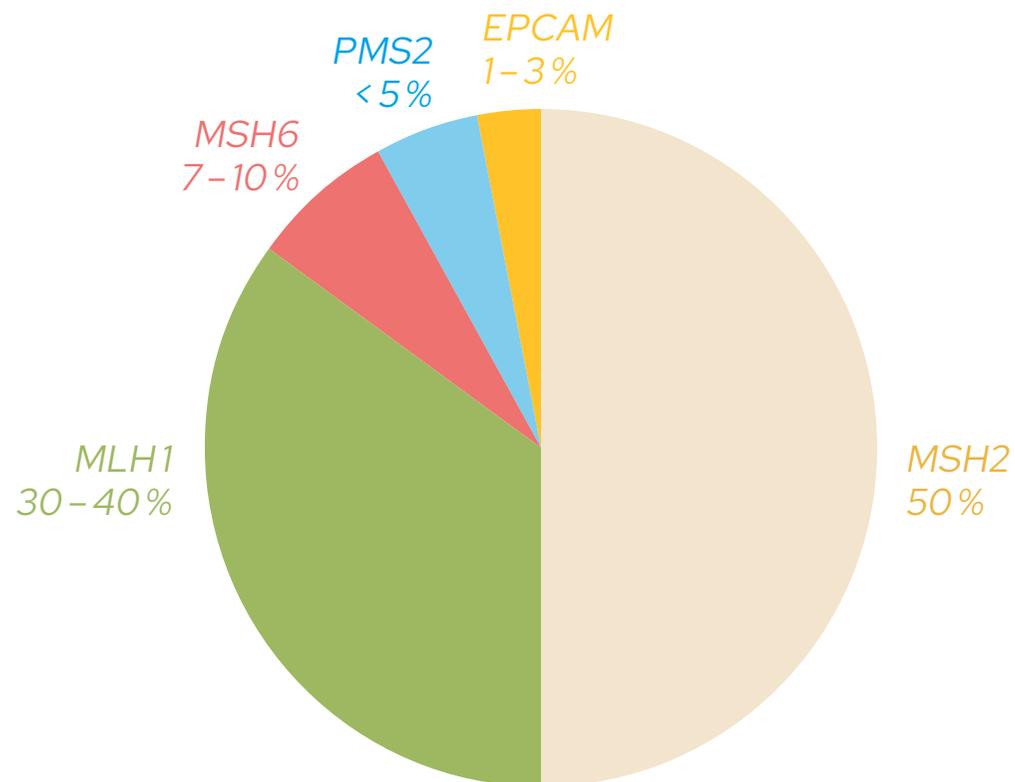
Tumeur sporadique



Tumeur héréditaire



Modification génétique dans le Syndrome de Lynch

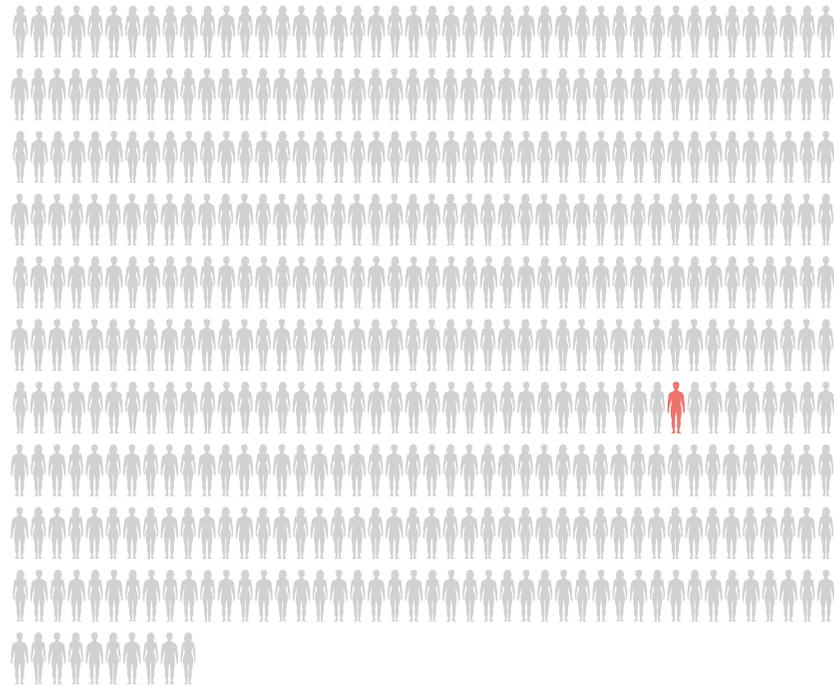


Variante génétique dans un gène de réparation de l'ADN (MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6, PSM2)

- Mène à la perte de la protéine respective avec instabilité des microsatellites dans le tissu tumoral

Référence: Tuttlewska et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice 2013

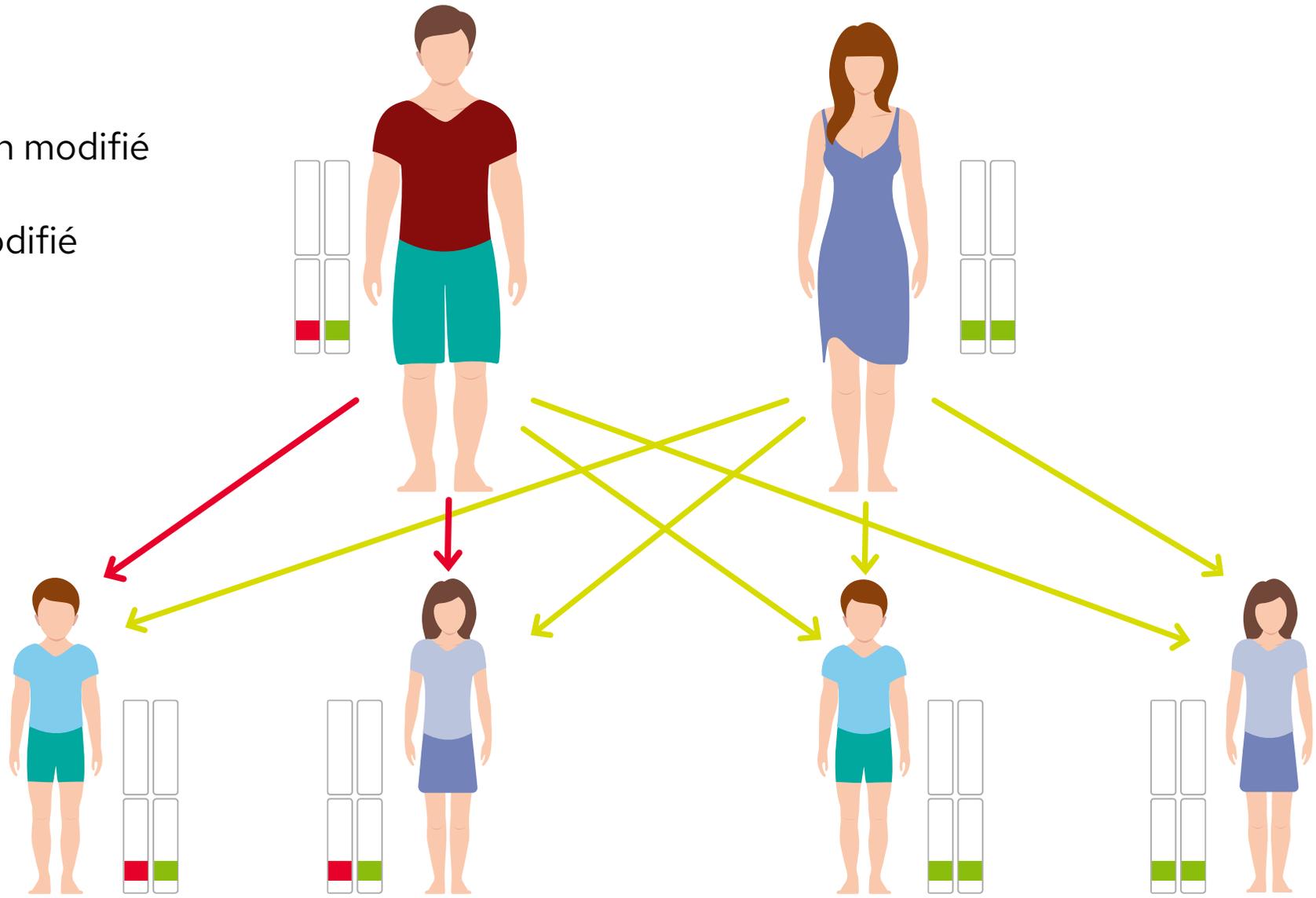
Syndrome de Lynch dans la population



- Rare: 1:270 – 1:440 dans la population générale
- ~3 % des patients atteints d'un cancer du côlon
- ~5 % des patientes atteintes d'un cancer de l'utérus
- Syndrome le plus fréquent dans les cas de tumeur colique et de l'utérus

Chaque descendant a une chance sur deux d'hériter de la variante génétique

 Gène non modifié
 Gène modifié

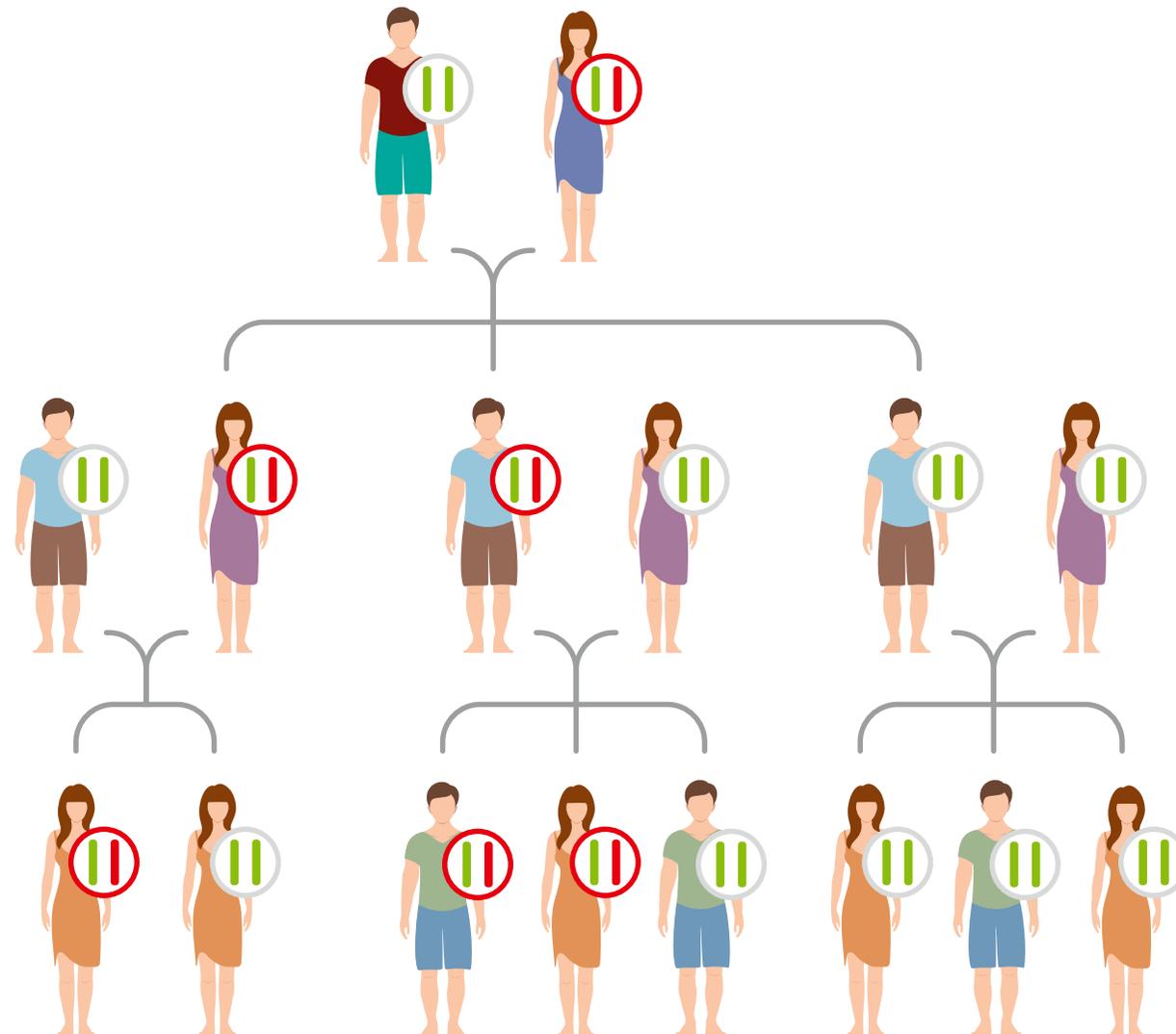


Porteur d'une mutation

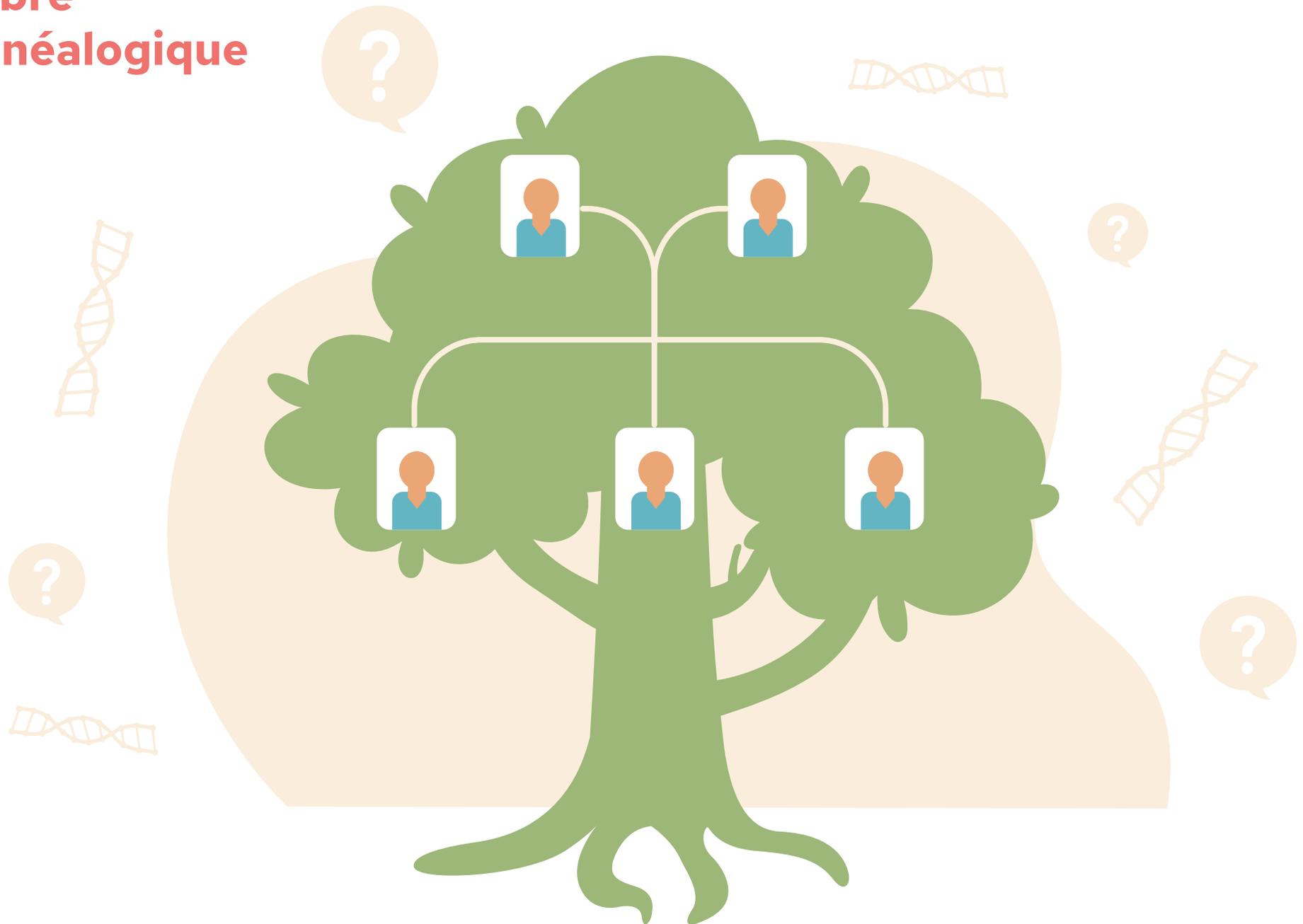
Porteuse d'une mutation

La probabilité que la génération suivante hérite de la variante génétique est de 50 %

 Gène non modifié
 Gène modifié



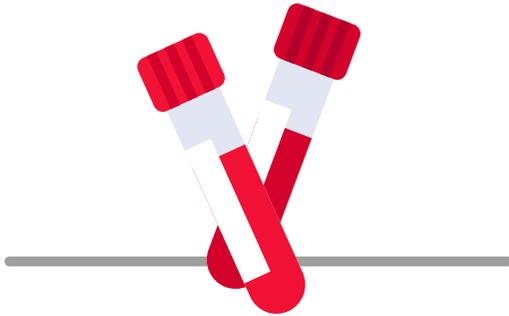
Arbre généalogique



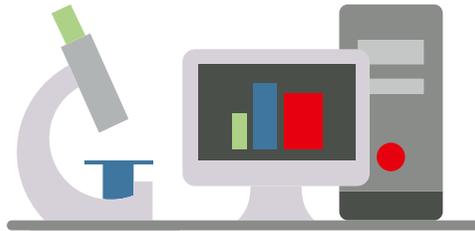
Calcul du risque – indication du test?

- Quelle est la probabilité que ma famille soit porteuse d'une modification génétique?
- Une analyse génétique est-elle indiquée du point de vue médical?
- Le coût d'une analyse génétique serait-il pris en charge par ma caisse-maladie?
- Est-ce que je souhaite une analyse génétique?
- Le test génétique est-il utile pour adapter le traitement de mon cancer?

Test génétique



Prise de sang



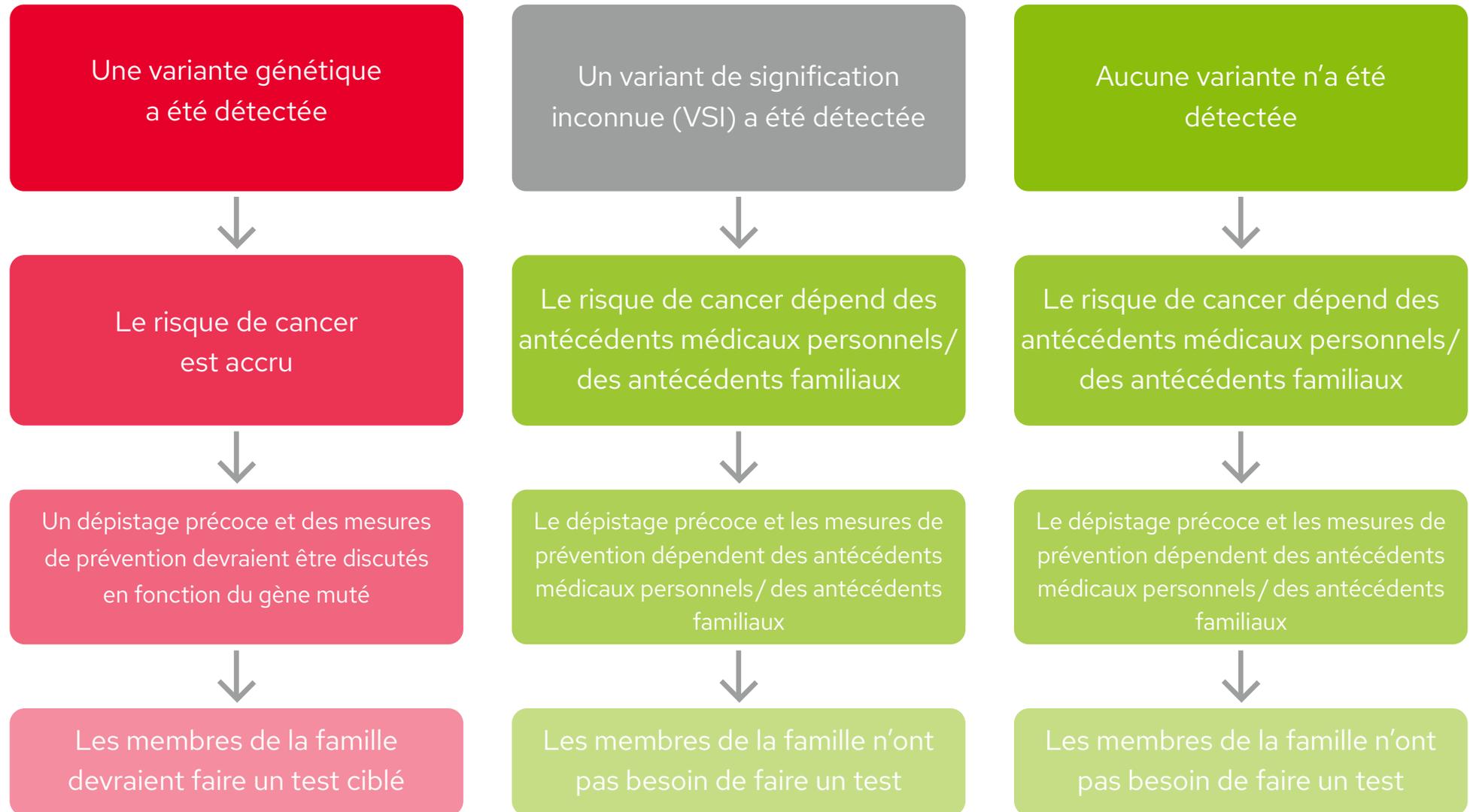
Analyse génétique



**Discussion du résultat
dans le cadre d'un conseil
génétique**

- Prestation obligatoire de la caisse-maladie si les directives suisses pour les analyses génétiques sont respectées.
- Il convient d'obtenir un accord de prise en charge auprès de la caisse-maladie avant le test.

Que signifie le résultat de mon test?



Syndrome de Lynch – Risque de développer un cancer au cours de la vie chez les porteurs d'une variante génétique

Tumeur du côlon

Syndrome de Lynch



Population



Tumeur de l'intestin grêle

Syndrome de Lynch



Population



Tumeur de l'estomac

Syndrome de Lynch



Population



Tumeur du pancréas

Syndrome de Lynch

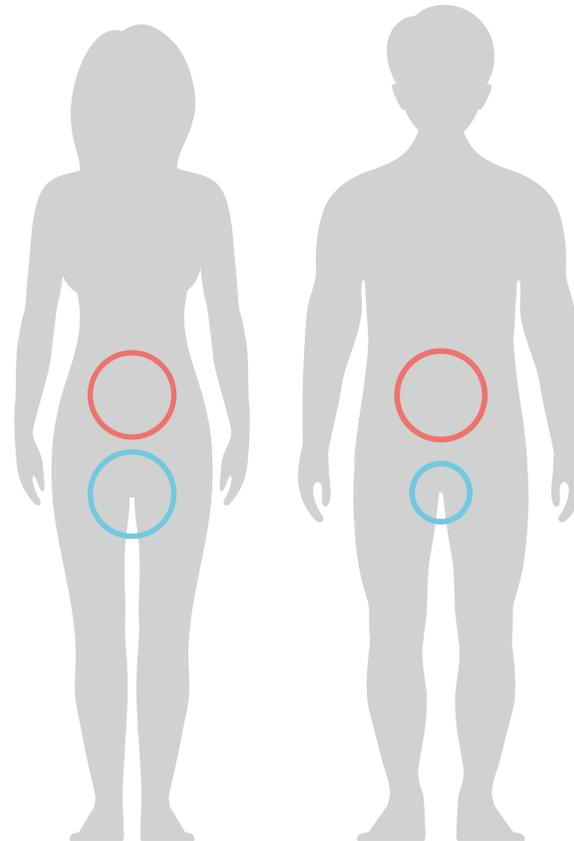


Population



Référence: NCCN Guidelines Version 2.2023

Guide de l'entretien génétique Syndrome de Lynch - VI



Tumeur de l'utérus

Syndrome de Lynch



Population



Tumeur de l'ovaire

Syndrome de Lynch



Population



Tumeur uréthro-vésicale

Syndrome de Lynch



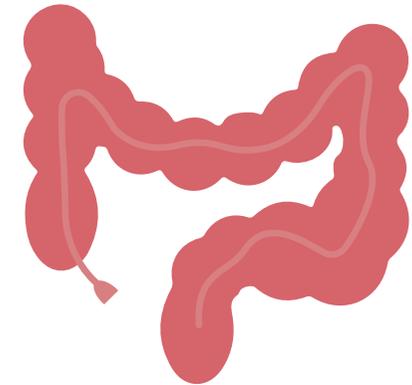
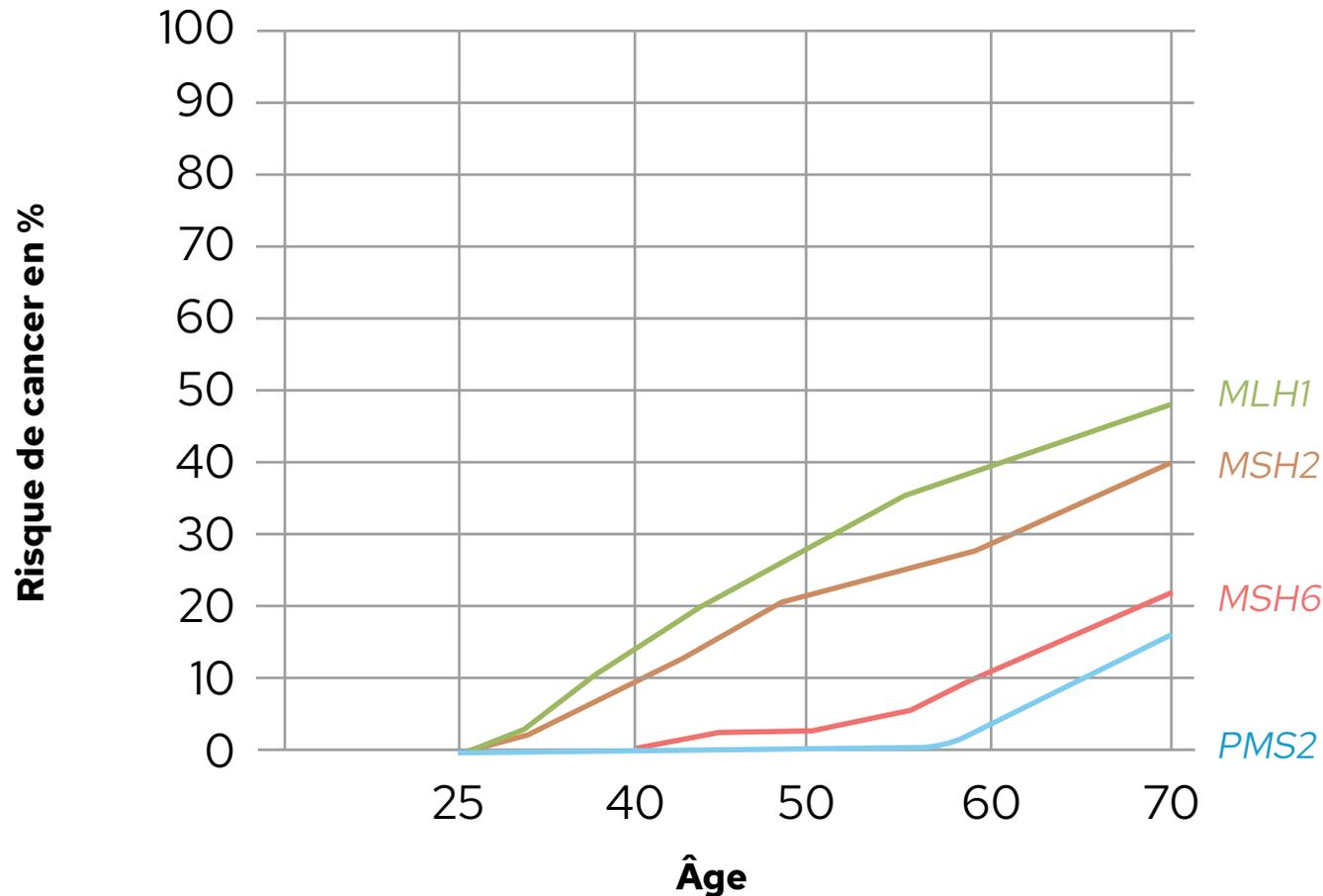
Population



- De plus, risque légèrement augmenté pour les cancers des voies biliaires, du sein, de la prostate et du SNC.

Cancer du côlon

Risque lié à l'âge en cas de variante spécifique

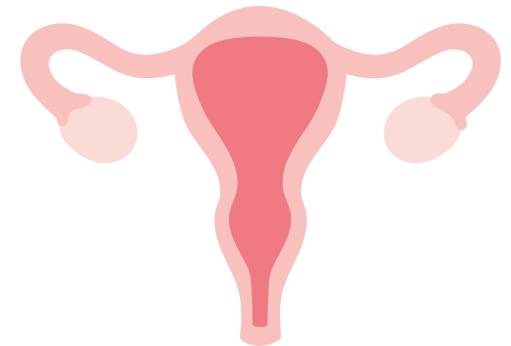
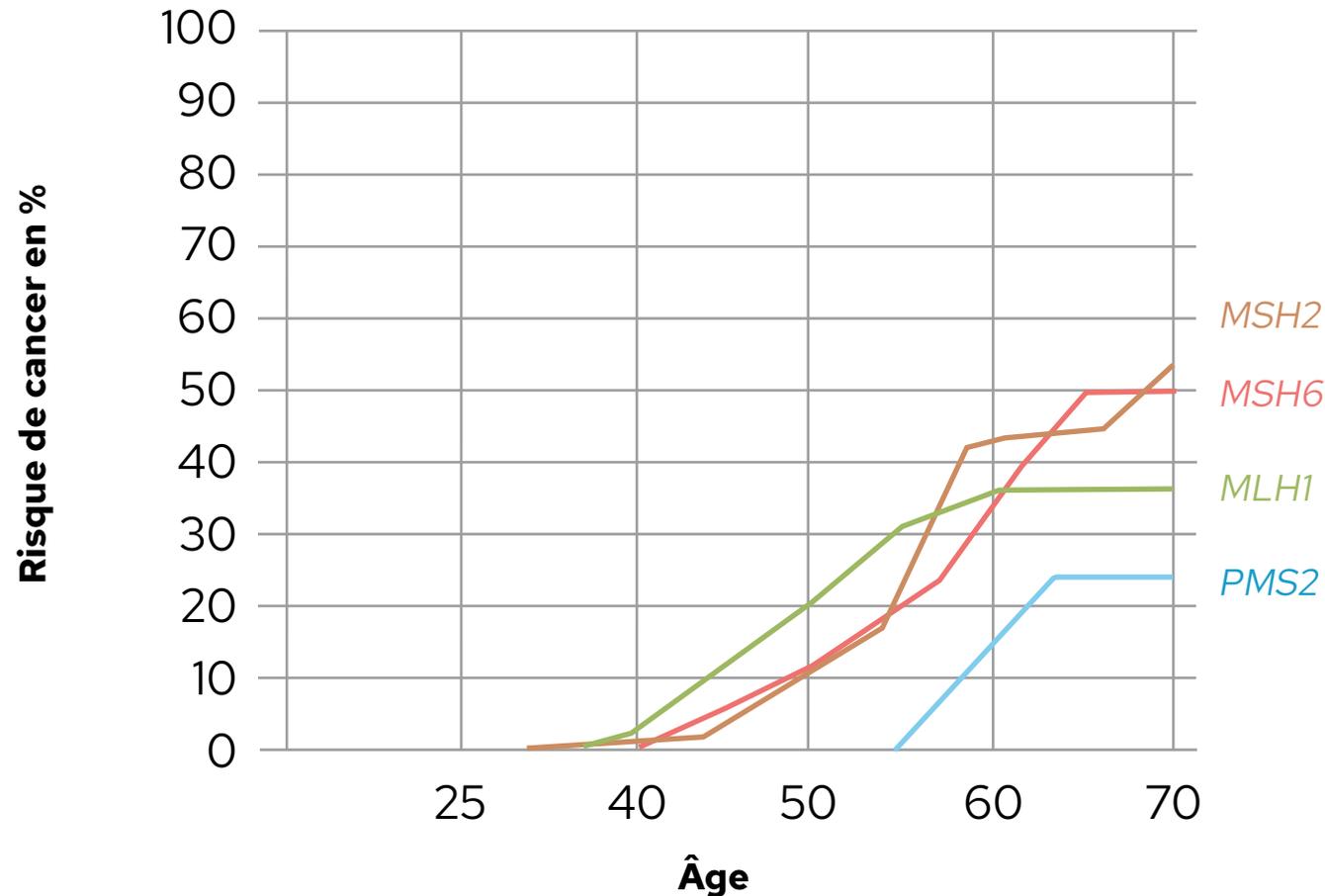


- Calcul du risque individuel: Database prospective du Syndrome de Lynch www.plsd.eu

Références:
Møller P, et al. Gut 2017
Genet Med, 2020

Cancer de l'utérus

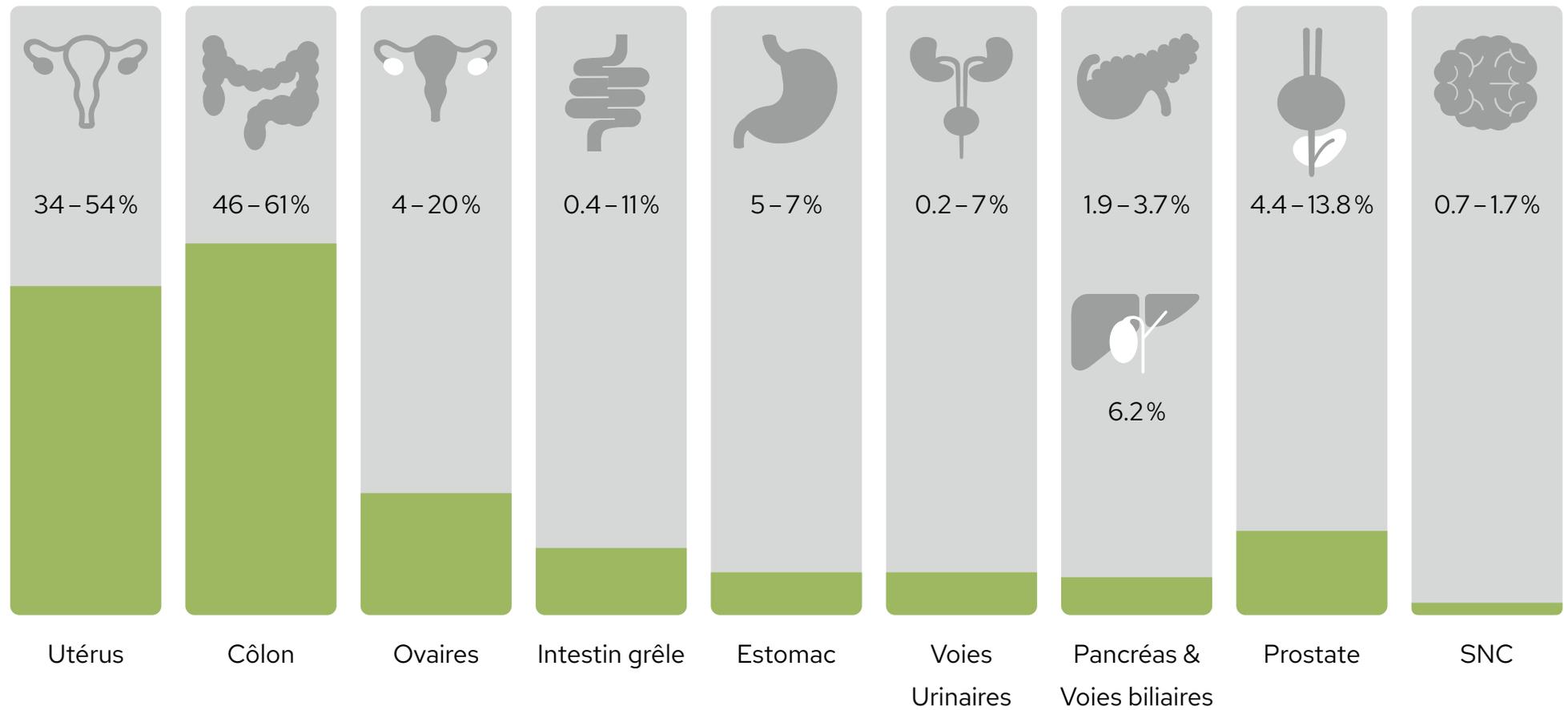
Risque lié à l'âge et au gène muté



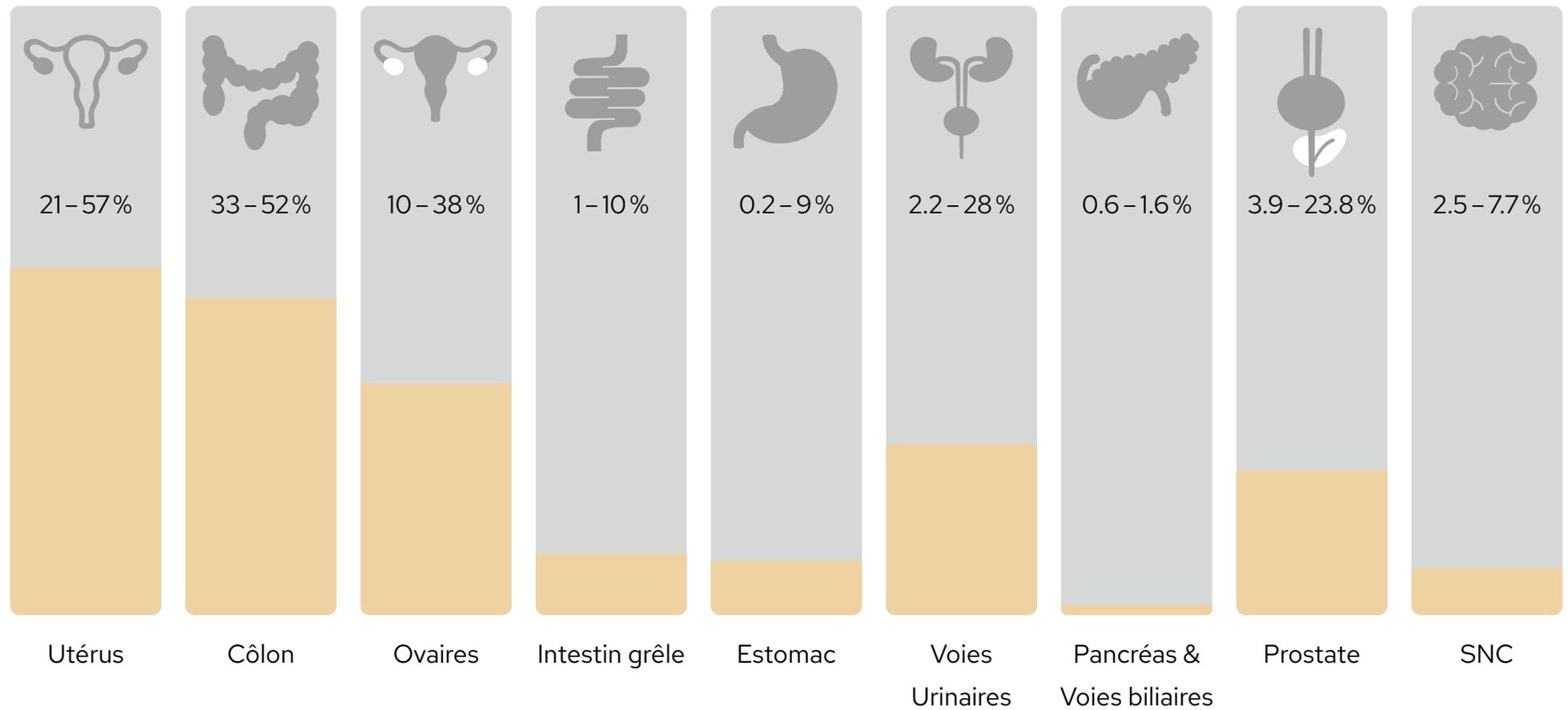
- Calcul du risque individuel: Database prospective du Syndrome de Lynch www.plsd.eu

Références:
Møller P, et al. Gut 2017
Genet Med, 2020

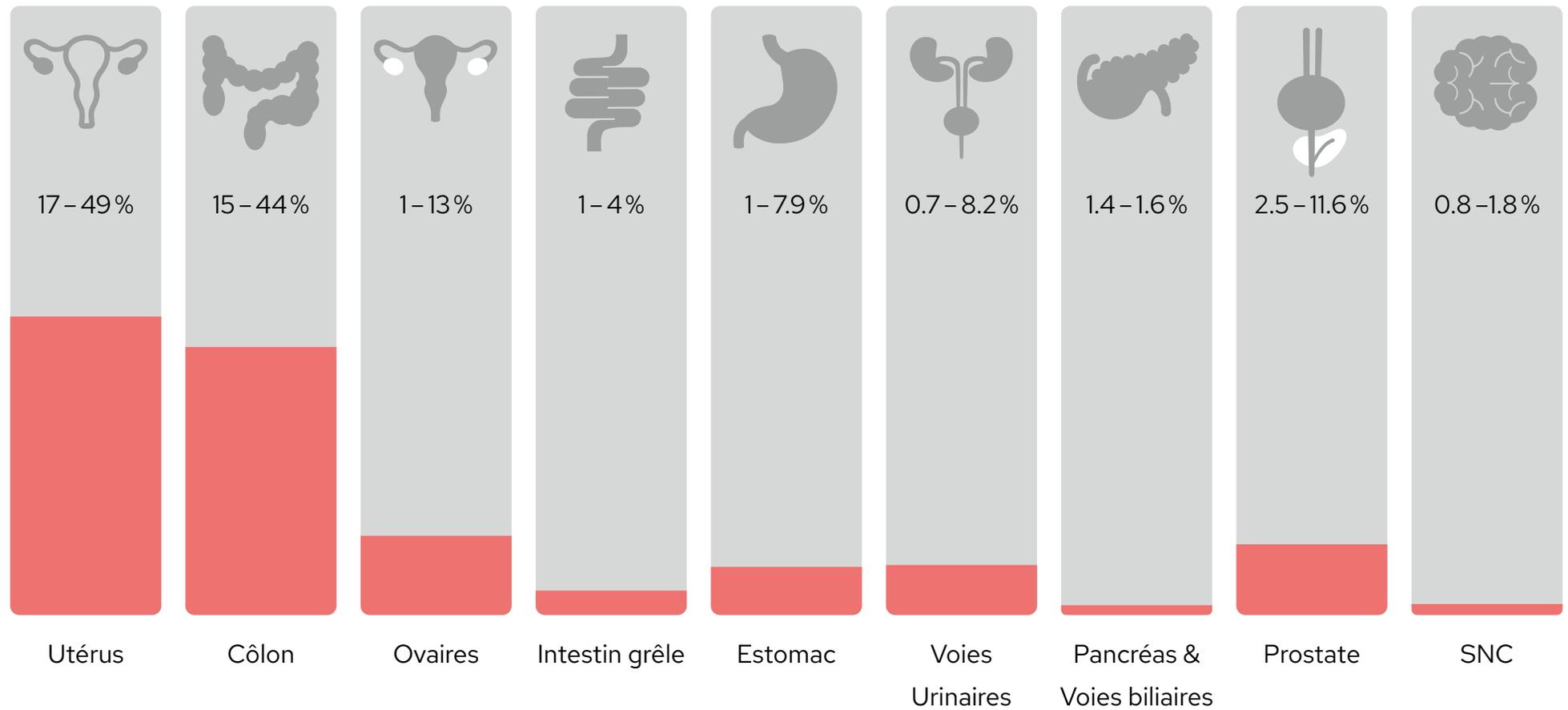
Risques de cancer avec variante du gène MLH1



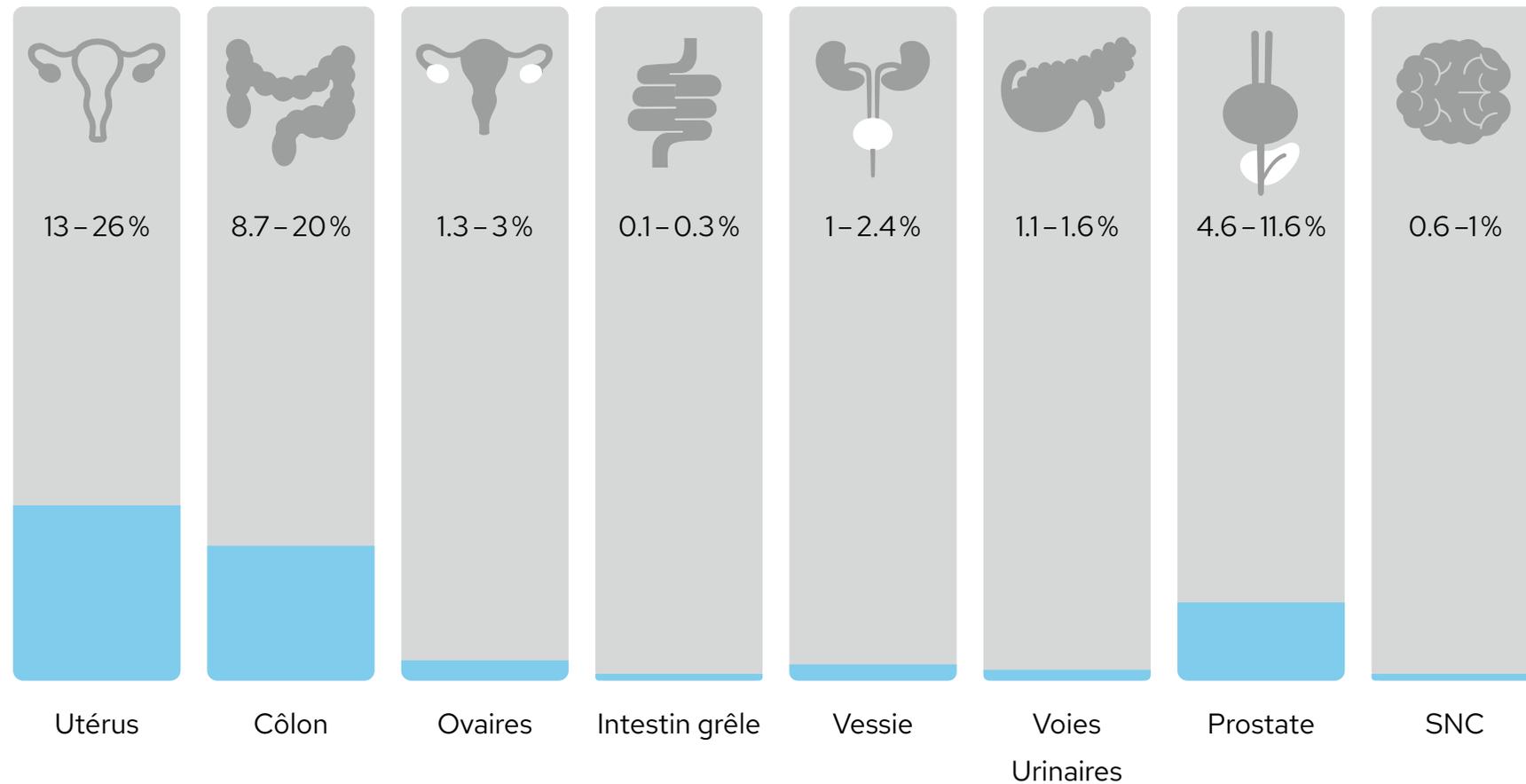
Risques de cancer avec variante du gène MSH2



Risques de cancer avec variante du gène MSH6



Risques de cancer avec variante du gène PMS2



Mesures en présence d'un cas de syndrome de Lynch



Dépistage précoce



Mode de vie sain



Opérations préventives



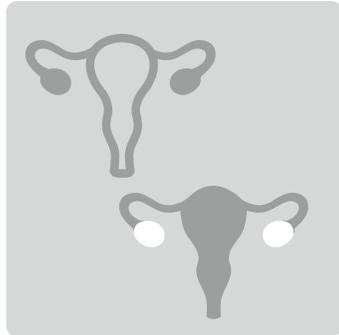
Médicaments ayant des effets préventifs.
Administration de médicaments spécifiques
lors du traitement du cancer

Dépistages précoces en cas de syndrome de Lynch



Côlon

- Colonoscopie
- Dès 20 - 25 ans
- Chaque 1 - 3 ans



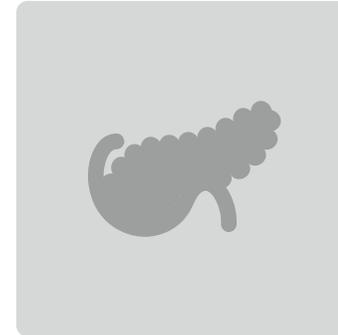
Utérus / Ovaire

- Approfondir si RED FLAG*
- Visite gynécologique (US trans-vaginale)
- Biopsie
- Dès 30 - 35 ans
- Chaque 1 - 2 ans



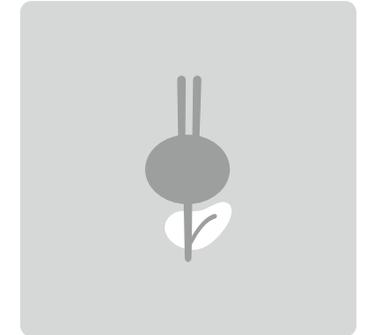
Estomac

- Screening pour H. pylori (Éradication si présent)
- Gastroscoopia
- Dès 30 - 40 ans
- Chaque 2 - 4 ans



Pancreas

- En fonction des antécédents familiaux, au moins une IRM
- Depuis 50 ans
- Tous les ans

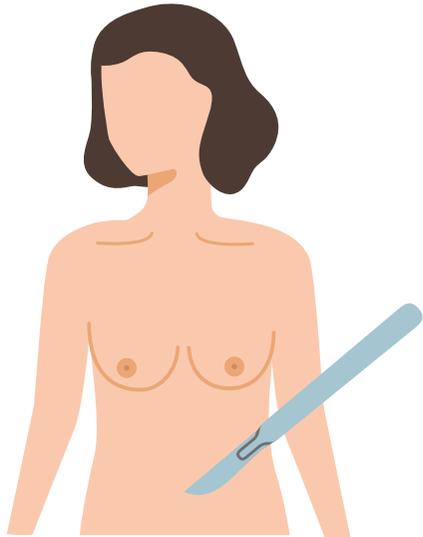


Prostate

- Examen clinique et PSA
- Dès 50 ans
- Tous les ans

* Symptôme «red-flag»: saignement important, perte de poids, perturbation du transit, douleurs abdominales

Chirurgies préventives en cas de syndromes de Lynch



L'indication à une intervention chirurgicale préventive n'est pas claire.

En cas de risque familiale augmenté, une résection chirurgicale prophylactique de l'utérus, des ovaires et des trompes de Fallope peut être envisagé chez les patiente porteuses de variantes MLH1, MSH2 et MSH6 en plus de la planification de surveillance familiale de routine.

Prévention médicamenteuse

- Aspirine en prévention des tumeurs
(données ne sont pas claires sur le dosage et la durée)
- Immunothérapie dans le traitement des tumeurs



Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)

Art. 10 Analyses génétiques effectuées sur des personnes

Une analyse génétique peut être effectuée sur une personne uniquement à des **fins médicales** et dans le respect du **droit à l'autodétermination** prévu à l'art. 18.

Art. 14 Conseil génétique en général

Une analyse génétique présymptomatique, une analyse génétique prénatale ou une analyse visant à établir un planning familial doit être **précédée et suivie d'un conseil génétique non directif donné par une personne qualifiée** . L'entretien doit être consigné.

Art. 26 Interdiction d'exiger une analyse

Une institution d'assurance ne peut exiger préalablement à l'établissement d'un rapport d'assurance une analyse génétique présymptomatique ou une analyse génétique prénatale.

Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)

Art. 27 Interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée

Une institution d'assurance ne peut exiger du preneur d'assurance les résultats d'une analyse génétique présymptomatique, d'une analyse génétique prénatale ou d'une analyse visant à établir un planning familial qui ont déjà été effectuées, ni utiliser les résultats de telles analyses, lorsqu'il s'agit:

- a. des assurances entièrement ou partiellement régies par la loi fédérale du 6 octobre 2000 sur la partie générale du droit des assurances sociales;
 - b. **de la prévoyance professionnelle** dans les domaines obligatoire et surobligatoire;
 - c. des assurances contractées au titre **de l'obligation de verser le salaire** en cas **de maladie** ou de **maternité**;
 - d. **des assurances sur la vie** portant sur une somme d'assurance **de 400 000 francs au plus**;
 - e. **des assurances-invalidité facultatives** allouant une **rente annuelle de 40 000 francs au plus**.
- Les assurances complémentaires des caisses-maladies sont exclues de ces dispositions (art. 28).

Mentions légales

Auteurs:

Dr. med. Anna T. Allemann, Luzerner Kantonsspital
Prof. Karl Heinimann, Medizinische Genetik, Universitätsspital, Basel
Dr. med. Salome Riniker, Tumor & BrustZentrum Ostschweiz, St. Gallen
Dr. med. Susanna Stoll, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich
SAKK CPTC Core Team

Coordination:

Marketingerei GmbH, Berne

Conception / Illustrations:

Disegnato GmbH, Ittigen

Contact:

SAKK
Effingerstrasse 33
CH-3008 Berne
Tél. +41 31 389 91 91
info@sakk.ch
sakk.ch