



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUES GÉNÉRALES ET ANALYSES PROSPECTIVES

Test septine 9 et cancer colorectal ou comment améliorer son dépistage

Septin 9 assay: How to improve colorectal cancer screening

B. Baudin ^{a,b,*}

^a Laboratoire de biochimie et biologie cellulaire (EA-4530), UFR pharmacie, université Paris-Sud-11, 5, rue Jean-Baptiste-Clément, 92296 Châtenay-Malabry, France

^b Pôle de biologie médicale et pathologie, service de biochimie A, hôpitaux universitaires Est-Parisien, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

Reçu le 4 octobre 2012 ; accepté le 5 octobre 2012

KEYWORDS

Septin9;
Colorectal cancer;
Intestinal polyposis;
Epigenetics;
DNA methylation;
Plasma DNA;
Fecal occult blood test;
Screening

Summary Colorectal cancer (CRC) is the second cause of cancer-related mortality although its early detection allowed the survival rate to increase up to 90%. The most common screening test in France is the classical fecal occult blood test (Hemoccult®) performed in families and individuals at risk, and now systematically every two years in individuals after 50 years. New biomarkers have yet appeared, particularly with the detection of hypermethylated DNA in stools or blood plasma. Gene methylation is an epigenetic phenomenon often associated with carcinogenesis, especially CRC, DNA extracted from normal tissues being not or poorly methylated, allowing the normal transcription of the gene and the expression of the protein. Recently, a new plasma assay detecting methylated DNA of a septin variant (Sept9 assay) was developed. Septins are proteins from the cytoskeletal, linked to microtubules and actin fibers; they are GTPases associated with a number of cellular functions such as cytokinesis and vesicular trafficking. They form a great family with at least 13 members that are assembled into hetero-oligomers forming filaments and rings. Among ubiquitous septins, septin9 was rapidly associated with CRC with the development of a blood-based assay (« septin9 DNA methylation assay » from Epigenomics), sensitive and specific, allowing the screening quality to be improved with better compliance in targeted populations. Septin9 assay detects adenomas (polyposis) of more than 1 cm (generally not cancerous), increases in positivity in function of the evolution stage (stages I to IV), and remains negative in normal individuals as verified with colonoscopy. This new non stool-based assay could compete with stool-based assays in development such as immunologic detection.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Pôle de biologie médicale et pathologie, service de biochimie A, hôpitaux universitaires Est-Parisien, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.
Adresse e-mail : bruno.baudin@sat.aphp.fr

MOTS CLÉS

Septine 9 ;
Cancer colorectal ;
Polypes intestinaux ;
Épigénétique ;
Méthylation de
l'ADN ;
ADN plasmatique ;
Sang dans les selles ;
Dépistage

Résumé Le cancer colorectal (CCR) reste la seconde cause de mortalité par cancer bien que sa détection précoce ait permis d'augmenter le taux de survie à plus de 90 %. Le test de dépistage de masse utilisé actuellement en France est la classique recherche de sang dans les selles (Hemoccult®) chez les personnes et familles à risque, et maintenant systématiquement tous les deux ans après 50 ans. De nouveaux bio-marqueurs sont apparus, en particulier avec la recherche d'ADN hyperméthylé dans les selles ou le plasma sanguin. La méthylation des gènes est un phénomène épigénétique souvent associé à la cancérogenèse, et en particulier au CCR, l'ADN des tissus sains étant peu ou pas méthylé, ce qui permet une transcription normale du gène et l'expression de la protéine. Récemment est apparu un test plasmatique mesurant l'ADN-méthylé d'un variant de la septine 9 (test Septine 9). Les septines sont des protéines du cytosquelette, reliées aux microtubules et aux fibres d'actine ; ce sont des GTPases associées à de multiples fonctions cellulaires essentielles comme la cytocinèse et le trafic vésiculaire. Elles forment une grande famille de plus de 13 membres qui s'assemblent en hétéro-oligomères formant des filaments ou des anneaux. Parmi les septines ubiquitaires, la septine 9 a été rapidement incriminée dans le CCR, menant au développement d'un test de détection plasmatique (« septin9 DNA methylation assay » d'Epigenomics), sensible et spécifique, qui permettrait d'améliorer la qualité du dépistage avec une meilleure compliance des populations ciblées. Le test Septine 9 détecte des adénomes (polypes) de plus de 1 cm (généralement non cancéreux), est d'autant plus positif que le stade du cancer est avancé (stades I à IV), et reste négatif chez les individus sains vérifiés par coloscopie. Ce nouveau test non-fécal pourrait concurrencer les tests en cours d'implantation, essentiellement fécaux comme les tests immunologiques.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Le cancer colorectal : épidémiologie, étiologie et dépistage

Les tumeurs du côlon et du rectum restent fréquentes et sont encore souvent fatales si le diagnostic est posé tardivement. Bien que la détection précoce du cancer colorectal (CCR) ait permis d'augmenter le taux de survie à plus de 90 %, ce cancer demeure la seconde cause de mortalité par cancer, derrière le cancer de la prostate et le cancer du poumon chez les hommes, derrière le cancer du sein chez les femmes. En 2011, 140 000 nouveaux cas ont été détectés aux États-Unis, et 40 500 en France, avec 50 000 décès cette année-là aux États-Unis pour 17 500 décès en France. Les hommes sont plus touchés que les femmes ; l'incidence du cancer du poumon étant en augmentation chez les femmes, le CCR sera bientôt la troisième cause de mortalité par cancer chez les femmes, comme chez les hommes, sauf chez les non-fumeurs pour lesquels le cancer bronchique est rare. L'incidence du CCR augmente avec l'âge ; comme les populations vieillissent rapidement, on doit s'attendre à une augmentation du nombre de nouveaux cas. Plus le CCR est diagnostiqué précocement, plus il va bénéficier des progrès thérapeutiques, en particulier en termes de prise en charge chirurgicale. Le traitement passe toujours par l'exérèse de la tumeur ; à l'examen anatomopathologique, on retrouve le plus souvent un adénome ou polype adénomateux (Stade I). Les stades supérieurs correspondent à un envahissement de la sous-séreuse ou d'un organe voisin (Stade IIa), ou du péritoine (Stade IIb), avec des ganglions métastatiques régionaux (Stade III, A, B ou C selon le nombre), ou avec des métastases à distance, au foie essentiellement (Stade IV). La survie à cinq ans passe de 90 % lorsque la tumeur est au Stade I à 8 % lorsque le diagnostic est réalisé sur une tumeur au Stade IV. Dans 95 % des cas, on retrouve un adénocarcinome ; les cancers colloïdes ou mucineux sont plus rares. Tous les arguments sont réunis pour justifier l'intérêt d'un dépistage

précoce du CCR afin de réaliser l'exérèse le plus tôt possible, assurer le diagnostic anatomopathologique, établir un pronostic et définir une ligne thérapeutique complémentaire au premier acte chirurgical (reprise chirurgicale du ou des polypes, chimiothérapie, radiothérapie...).

Les causes du CCR sont multiples et intriquées. Les formes purement héréditaires sont rares (moins de 5 % des cas sont des polyposes familiales avec des mutations du gène *Apc*, ou plus sporadiquement dans les voies de transduction du signal reliées à *Apc*, comme les voies Notch et Wnt). Les maladies inflammatoires chroniques du côlon, comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, favorisent le développement du CCR. De nombreux facteurs environnementaux sont incriminés, au rang desquels on trouve la consommation ou surconsommation de tabac, d'alcool, de viandes rouges et de charcuteries ; la sédentarité favoriserait aussi la survenue de CCR. Des mesures de prévention primaire sont prises dans tous les pays pour faire diminuer la fréquence du CCR ou au moins amortir l'augmentation prévisible du nombre de cas par le vieillissement des populations. Cela passe par l'incitation à l'arrêt du tabac, à la diminution de la consommation d'alcool et de viandes, tout en favorisant la consommation de légumes et de fruits, et la pratique d'activités physiques ou sportives.

Devant une telle fréquence de ce cancer et une telle gravité liée à l'évolution rapide du CCR, le dépistage a montré son intérêt en diminuant la mortalité en quelques années. La méthode la plus simple, et qui a fait l'objet du premier dépistage est la fameuse « recherche de sang dans les selles ». Ce test est basé sur le fait qu'un polype qui saigne est en cours de différenciation cancéreuse avec néovascularisation ; c'est l'érosion de ces nouveaux microvaisseaux qui est l'origine de l'apparition de sang dans les selles. Le plus souvent ce saignement est occulte, donc on

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8471232>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8471232>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)