



HAL
open science

Syndrome de Lynch : quoi de neuf ?

Anna Pellat, Jeanne Netter, Géraldine Perkins, Romain Cohen, Florence Coulet, Yann Parc, Magali Svrcek, Alex Duval, Thierry André

► **To cite this version:**

Anna Pellat, Jeanne Netter, Géraldine Perkins, Romain Cohen, Florence Coulet, et al.. Syndrome de Lynch : quoi de neuf ?. Bulletin du Cancer, 2019, 106 (7-8), pp.647-655. 10.1016/j.bulcan.2018.10.009 . hal-02386951

HAL Id: hal-02386951

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02386951>

Submitted on 29 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Syndrome de Lynch : quoi de neuf ?

Lynch syndrome: what is new?

Anna Pellat¹, Jeanne Netter², Géraldine Perkins³, Romain Cohen^{1,4}, Florence Coulet⁵, Yann Parc⁶, Magali Svrcek^{4,7}, Alex Duval⁴, Thierry André^{1,4}

¹ Sorbonne Université et service d'oncologie médicale, Hôpital Saint Antoine, APHP, 75012, Paris

²Service de Gastro Entérologie, Hôpital Tenon, APHP, 75020, Paris

³ Unité d'oncogénétique, Hôpital européen Georges Pompidou, APHP, 75015, Paris

⁴ Sorbonne Université, INSERM, Unité Mixte de Recherche Scientifique 938 and SIRIC CURAMUS, Centre de Recherche Saint-Antoine, Equipe Instabilité des Microsatellites et Cancer, Equipe labellisée par la Ligue Nationale contre le Cancer, 75012, Paris

⁵ Département de Génétique, Hôpitaux Universitaire Pitié Salpêtrière-Charles, APHP, 75013, Paris

⁶ Sorbonne Université et service de chirurgie générale et digestive, Hôpital Saint Antoine, APHP, 75012, Paris

⁷ Sorbonne Université et service d'anatomopathologie, Hôpital Saint Antoine, APHP, 75012, Paris

RESUME

Le syndrome de Lynch est une affection génétique caractérisée par une anomalie constitutionnelle touchant les gènes de réparation de l'ADN du système MMR (*MisMatch Repair*). La conséquence est le développement potentiel de cancers d'un spectre défini : tube digestif et appareil gynécologique principalement. Le syndrome de Lynch peut être évoqué lors du diagnostic de cancer colorectal (CCR) dans un contexte clinique évocateur (critères d'Amsterdam et Bethesda basés notamment sur les antécédents personnels et familiaux de cancers du spectre). Il est la forme la plus fréquente de prédisposition héréditaire au cancer colorectal et concerne environ 3% des patients avec CCR et 2% des patientes avec un cancer de l'endomètre. L'orientation diagnostique tumorale se fait grâce à deux techniques : (i) l'immunohistochimie, qui permet de mettre en évidence la perte d'expression de protéines du système MMR (tumeurs MMR déficientes) et (ii) la biologie moléculaire, sur le tissu tumoral, avec la mise en évidence d'une instabilité microsatellitaire (MSI). Le phénotype tumoral dMMR/MSI est également retrouvé en cas de déficience sporadique du système MMR, hors syndrome de Lynch. L'impact thérapeutique du diagnostic de syndrome de Lynch est important, permettant l'accès à de nouvelles thérapeutiques, notamment l'immunothérapie. Enfin, il impose une surveillance rapprochée pour les patients et leurs apparentés atteints. L'objectif de cette revue est de souligner les acquisitions récentes relatives aux différents aspects du syndrome de Lynch et de préciser également l'état actuel des connaissances.

ABSTRACT

Lynch syndrome is a genetic condition defined by a germline mutation of an MMR (*MisMatch Repair*) gene leading to a defective DNA MMR system. Therefore, it is characterized by the predisposition to a spectrum of cancers, primarily colorectal cancer (CRC) and endometrial cancer (EC). Lynch syndrome-related CRC accounts for 3% of all CRC. Lynch syndrome also accounts for 2% of all EC. In case of Lynch syndrome, there is usually a familial history of cancer defined by the Amsterdam and Bethesda criteria. Diagnosis is made by tumor testing with (i) MMR immunohistochemistry and (ii) PCR for MSI (microsatellite instability), a genetic phenotype that characterizes these tumors. MSI can also be detected in sporadic tumors, through epigenetic events inactivating the MMR system. Progress in diagnosis and molecular biology has allowed for better identification of Lynch patients but also other rare genetic syndromes. MSI tumors can now benefit from new treatments such as immunotherapy which underlines the importance of their diagnosis. Finally, patients with Lynch syndrome as well as their their relatives, undergo specific surveillance in order to prevent development of other

cancers. This review will summarize the different aspects of Lynch syndrome and also focus on recent progress on the topic.

Mots clés : Syndrome de Lynch, cancer colorectal, immunothérapie

Key words: Lynch syndrome, colorectal cancer, immunotherapy

INTRODUCTION

Le syndrome de Lynch, ou parfois appelé syndrome HNPPC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* ou Cancer colorectal héréditaire sans polypose), est une prédisposition génétique au cancer, de transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète.

Il est caractérisé par une mutation monoallélique constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation de l'ADN MMR, (*MisMatch repair*) soit *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* ou du gène *EPCAM* (situé en amont du promoteur du gène *MSH2* et qui conduisant à l'inactivation épigénétique du gène *MSH2*). Une inactivation somatique de l'autre copie du gène (par mutation, perte d'hétérozygotie..) aboutit alors à l'inactivation du gène MMR, et à la perte de fonction de la protéine correspondante. L'inactivation du système de réparation entraîne une accumulation de mutations de différents gènes, à l'origine du développement de cancer et se caractérise par le phénotype tumoral MSI (instabilité des microsatellites) [1]. La majorité des patients présentent une mutation des gènes *MLH1* ou *MSH2* (60 à 80% des cas). Les mutations des autres gènes *MSH6* et *PMS2*, ainsi que la mutation d'*EPCAM* sont plus rares [2, 3]

Le syndrome de Lynch représente environ 3% des CCR et 2% des cancers de l'endomètre [4]. Les risques cumulés de CCR et de cancers de l'endomètre selon la mutation responsable sont décrits dans le **Tableau 1**. Les cancers du spectre étroit sont le cancer colorectal (CCR), le cancer de l'endomètre, les cancers urothéliaux (notamment du haut appareil urinaire) et les cancers de l'intestin grêle [5]. Les cancers du spectre élargi du syndrome de Lynch sont le cancer gastrique, le cholangiocarcinome, le cancer de l'ovaire et le cancer du pancréas (risque relatif entre 5 et 8 en cas d'atteinte). Des études récentes tendent à montrer que des tumeurs reliées au syndrome de Lynch peuvent également être retrouvées, avec une fréquence nettement moindre, dans d'autres localisations (mélanome, sarcome...). Il existe deux formes phénotypiques variantes du syndrome de Lynch : le syndrome de Muir Torre, dont le spectre est élargi aux tumeurs cutanées sébacées et aux kérato-acanthomes, et le syndrome de Turcot, dont le spectre inclut le cancer du côlon et des tumeurs du système nerveux central (glioblastome, médulloblastome, épendyome) [6, 7]. Un autre syndrome, appelé CMMRD (*Constitutional MisMatch Repair Deficiency*) correspond à une mutation biallélique constitutionnelle d'un des gènes MMR ; ce syndrome génétique rare est caractérisé par des tumeurs notamment cérébrales, sarcomateuses et hématologiques développées à l'âge pédiatrique [8].

HISTOIRE ET EPIDEMIOLOGIE

Le syndrome de Lynch a été décrit pour la première fois en 1895 devant l'étude d'une famille présentant de nombreux cas de cancers des spectres digestif et gynécologique sans identification du syndrome sous-jacent [9]. Le syndrome de Lynch a pu être plus clairement défini et identifié dans les années 1960 [10]. L'étude approfondie des familles de malades a permis l'identification de mutations des gènes *MSH2* puis *MLH1*.

Le syndrome de Lynch est retrouvé dans toutes les ethnies avec quelques cas de fortes prévalences dans des sous-groupes de population (permettant l'identification de mutations fondatrices) [4]. Des données épidémiologiques plus récentes semblent aller dans le sens d'une plus forte prévalence du syndrome de Lynch mais avec une moins forte pénétrance [11]. Une étude anglo-saxonne s'est intéressée à 37 634 membres familiaux du premier degré de 5 744 patients présentant un CCR. L'analyse conjointe des données mutationnelles chez ces patients et des données de la littérature a permis d'évaluer la prévalence mutationnelle des gènes du système MMR dans la population générale. Celle-ci est estimée à 0,051% pour *MLH1*, 0,035% pour *MSH2*, 0,132% pour *MSH6* et 0,14% pour *PMS2*, soit une fréquence totale dans la population générale de 0,359% [11]. Ces résultats suggèrent une plus forte fréquence des mutations *MSH6* et *PMS2* dans la population générale, alors qu'elles sont moins fréquemment retrouvées en cas de cancer développé dans le cadre d'un syndrome de Lynch. Ceci est en faveur d'une moindre pénétrance en cas de mutation de ces deux gènes.

DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE LYNCH

Clinique : interrogatoire

L'identification d'un syndrome de Lynch repose tout d'abord sur l'interrogatoire à partir d'un cas index. Différents critères cliniques ont été développés afin d'aider à l'identification de ce syndrome. Les critères d'Amsterdam II correspondent à la définition clinique princeps du syndrome de Lynch [10, 12] (**Tableau 2**). Devant leur manque de sensibilité pour l'identification de la majorité des patients, des critères moins restrictifs faisant évoquer le syndrome de Lynch ont été proposés : il s'agit des critères d'Amsterdam élargis et des critères de Bethesda II [13] (**Tableau 2**). Ces critères sont plus sensibles mais moins spécifiques. Il a néanmoins été montré qu'une proportion non négligeable de patients avec un cancer relié au syndrome de Lynch n'étaient pas détectés avec ces critères [14].

Immunohistochimie et biologie moléculaire

Il existe 2 techniques pour identifier un phénotype MSI : la biologie moléculaire par la technique PCR, et l'immunohistochimie (IHC). Dans ce syndrome, une atteinte biallélique d'un des 4 gènes du système MMR au niveau tumoral aboutit à un phénotype d'instabilité microsatellite (MSI). Les microsatellites sont des séquences d'ADN formées par une répétition de motifs composés de 1 à 6 nucléotides. Ces séquences d'ADN sont particulièrement soumises aux erreurs de réplifications et par conséquent à l'intervention de la machinerie du système MMR. En cas de déficience du système MMR, la longueur de ces microsatellites s'en trouve modifiée.

La technique PCR utilise un panel de détection de 5 marqueurs microsatellites, nécessitant la comparaison à du tissu sain [15]. Plus récemment, le panel dit pentaplex, testant 5 microsatellites dont la longueur est conservée avec un haut niveau de fidélité dans l'ensemble de la population mondiale, permet la détection du statut MSI avec une meilleure sensibilité, sans avoir besoin d'analyser le tissu non tumoral du patient [16, 17]. Au moins 3 des 5 marqueurs microsatellites testés doivent être instables pour retenir le phénotype MSI [16, 17]. En complément, l'immunohistochimie à la recherche d'une perte d'expression d'une des protéines du système MMR orientera la recherche du gène responsable.

Une tumeur est considérée MMR-déficiente (dMMR) lorsqu'il y a une perte de l'expression nucléaire de l'une des protéines MMR au niveau des cellules tumorales, avec marquage conservé au niveau des cellules non tumorales (servant de témoin interne). Il est important de noter que les protéines de la machinerie MMR fonctionnent en hétérodimères, MLH1 avec PMS2, et MSH2 avec MSH6. Ainsi une perte d'expression de MLH1 ou de MSH2 (gènes les plus fréquemment mutés dans le syndrome de Lynch) est systématiquement associée à une perte d'expression de PMS2 et MSH6, respectivement. Le corolaire n'est néanmoins pas vrai car il existe des pertes d'expression isolées de PMS2, et de MSH6 (c'est-à-dire sans perte d'expression de MLH1 et MSH2 respectivement) dans certains cas de syndrome de Lynch liés à une mutation de *PMS2* ou de *MSH6*.

Un statut MSI n'est pas synonyme de syndrome de Lynch. En effet, parmi les CCR MSI, environ 80% sont sporadiques. Ainsi, dans le CCR MSI, la recherche de la mutation *BRAF* V600E est recommandée. Si celle-ci est présente, ou en cas d'hyperméthylation du promoteur de *MLH1*, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes MMR car ces altérations moléculaires tumorales sont associées aux tumeurs MSI sporadiques [18].

En cas de suspicion de syndrome de Lynch, une analyse constitutionnelle des gènes MMR sera réalisée sur un prélèvement sanguin, dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique.

L'algorithme de détermination du syndrome de Lynch est repris dans la **Figure 1**.

Recommandations de recherche du syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch doit être recherché et les patients adressés en consultation d'oncogénétique en cas de tumeur dMMR ou MSI, ou en cas de tumeur MSS ou MMR-proficiente (pMMR) chez un patient remplissant les critères d'Amsterdam élargis ou de moins de 40 ans.

Alors qu'auparavant, l'indication de test MSI sur les tumeurs était limité selon des critères d'âge, celle-ci a récemment été modifiée par l'avènement de l'immunothérapie (inhibiteurs des immune check point) (cf paragraphe suivant). Notamment, il doit être recherché dans tout CCR métastatique. Par ailleurs, il est aussi étudié pour les cancers coliques de stade II à haut risque, pour discussion de l'indication de chimiothérapie adjuvante.

Syndrome de Lynch et autres syndromes héréditaires

Historiquement le syndrome de Lynch était aussi appelé HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*). Cette définition s'est affinée dans le temps devant la découverte de cas de cancers héréditaires non Lynch, et devant le risque de cancers non colorectaux associés à ce syndrome.

En cas d'absence d'identification de mutation constitutionnelle d'un gène MMR chez un patient porteur d'une tumeur MSI (en cohérence avec les résultats d'immunohistochimie), et d'absence de méthylation somatique du promoteur du gène MLH1, le syndrome de Lynch ne peut être exclu, portant le diagnostic de syndrome « Lynch Like » [1]. Ceci implique une surveillance identique aux patients porteurs d'un syndrome de Lynch. Il peut s'agir de mutations des gènes MMR mais non détectables à l'échelle de l'ADN ou par les technologies actuelles. Un certain nombre des patients peuvent également présenter une double mutation somatique, ou une mutation somatique avec perte d'hétérozygotie de l'autre allèle. Ces cas sont en fait des tumeurs sporadiques (mutation présente dans le tissu tumoral mais absente du tissu colique sain ainsi

que de l'ADN issu des lymphocytes sanguins), permettant d'alléger la surveillance chez ces patients et leurs apparentés. Enfin, mais beaucoup plus rarement, il peut s'agir de cas de mutation de novo en mosaïque (mutation présente seulement dans certaines cellules de l'organisme, pouvant toucher la lignée germinale et donc être potentiellement transmissible) [19]. Dans ce cas, on devra rechercher cette mutation chez les descendants.

Récemment, des cas d'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène *MLH1* ont été décrits chez des patients porteurs de CCR MSI [20]. Alors que les modifications épigénétiques ne sont théoriquement pas transmissibles, une équipe française Lilloise a décrit pour la première fois un cas de transmission transgénérationnelle d'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur de *MLH1* chez des membres d'une famille, atteints de CCR à un âge précoce [21]. Dans l'hypothèse que cette hyperméthylation soit secondaire, c'est-à-dire une conséquence d'autres anomalies génétiques, une étude récente a mis en évidence dans 4 familles françaises, des anomalies génétiques du gène *MLH1*, tel que des variants nouvellement décrits situés dans des régions introniques, ou une duplication partielle du gène [22]. L'hyperméthylation constitutionnelle est actuellement recherchée en routine dans les cas de tumeur MSI avec perte d'expression de *MLH1* et suspicion de syndrome de Lynch. Il est à noter qu'à l'instar des cas d'hyperméthylation somatique, des mutations somatiques du gène *BRAF* ont aussi été décrits dans ces familles.

Parmi les cancers MSI non Lynch on retrouve également le syndrome CMMR-D cité précédemment, caractérisé par des mutations constitutionnelles bialléliques d'un des gènes du système MMR (**Figure 2**) [1, 4].

Récemment un autre syndrome a été identifié, qui associe cancers colorectaux et polypose colique. Il s'agit du syndrome des polyposes adénomateuses associées aux ADN polymérases ou *polymerase proofreading-associated polyposis* (PPAP) [23]. Ce syndrome est dû à une mutation des gènes *POLE* ou *POLD1* et aboutit à la formation de nombreux polypes au niveau du tube digestif, sans mutation du gène *APC*. Les CCR liés à ce syndrome sont généralement MSS mais certaines tumeurs ultramutées peuvent également avoir acquis des mutations des gènes du système MMR par mécanisme secondaire et présenter un phénotype MSI.

Enfin, Le syndrome X est défini par une histoire familiale de cancers colorectaux sans arguments pour un syndrome de Lynch (pMMR et MSS) et sans polypose, validant les critères

d'Amsterdam, (**Figure 2**) [1]. Le risque de cancer colorectal est plus faible, et le CCR est diagnostiqué plus tardivement que dans les syndromes de Lynch. Il n'est pas décrit chez ces patients de cancer extracolique. La surveillance des apparentés est aussi nécessaire dans ces familles, mais moins précoce et plus espacée que dans le syndrome de Lynch et autres syndromes cités ci-dessus.

PHYSIOPATHOLOGIE : EXEMPLE DU CCR

Plusieurs études se sont intéressées à la physiopathologie inhérente au développement des cancers en cas de syndrome de Lynch. La séquence de développement d'un CCR-Lynch semble différer de celle d'un CCR sporadique avec notamment une accélération du passage de l'adénome colique au cancer. Une hypothèse serait l'altération tardive du système MMR au sein du polype colique évolué aboutissant à l'accumulation des mutations nécessaires au cancer [4, 24]. En effet, chez ces patients, seuls les polypes larges (≥ 8 mm de diamètre) sont dMMR en immunohistochimie et MSI en biologie moléculaire avec seulement une faible proportion de petits polypes avec les mêmes caractéristiques [24]. Ainsi la perte somatique allélique, aboutissant à la perte d'expression de la protéine, ne précéderait pas le développement du polype mais interviendrait plus tardivement. A l'inverse, d'autres travaux vont plutôt dans le sens d'une perte bi allélique précoce [4]. Finalement une troisième théorie suggère l'absence de passage par le stade d'adénome colique. Des cryptes dMMR non néoplasiques ont été observées dans les parois coliques et grêliques de patients présentant un syndrome de Lynch, suggérant un développement direct du CCR avec un potentiel invasif précoce [4, 25]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont probablement impliqués dans la physiopathologie inhérente au syndrome de Lynch.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE

Chimiothérapie et immunothérapie

Le cancer colorectal (CCR)

La recherche du statut MSI est obligatoire pour tous les patients pris en charge pour un CCR [14, 26]. Les données de la littérature sont unanimes vis à vis du bon pronostic des cancers du côlon de stade II de phénotype moléculaire MSI [25–27]. Cette détermination est utile pour discuter de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer du

côlon de stade II avec des facteurs de mauvais pronostic. Le bon pronostic des cancers du côlon de stade II MSI est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante aux stades II pour lesquels l'indication d'une chimiothérapie aurait pu être discutée [27]. Dans les CCR stade III avec indication à une chimiothérapie adjuvante il est recommandé l'administration d'une chimiothérapie associant de l'oxaliplatine et une fluoropyrimidine, quel que soit le statut microsatellitaire [27, 28].

Les CCR MSI, Lynch ou sporadiques, sont caractérisés par une forte prévalence mutationnelle et par une forte infiltration lymphocytaire (lymphocytes T). Au stade métastatique, les CCR MSI sont de mauvais pronostic [29]. Il a été récemment montré par 3 études de phase II une efficacité de l'immunothérapie chez les patients avec un CCR MSI ayant résisté aux chimiothérapies cytotoxiques classiques. L'administration d'un anticorps monoclonal (Ac) anti PD-1, le pembrolizumab, chez ces patients donnait un taux de réponse de 52% dont 21% de réponse complète [30]. Un traitement par un autre Ac anti PD-1 le nivolumab, permettait un taux global de contrôle de la maladie de 69% avec 31% de réponse [31]. Similairement, un traitement par nivolumab associé à un Ac anti-CTLA4, l'ipilimumab, permettait un taux de contrôle tumoral de 80% [32]. Actuellement deux Ac anti PD-1, le pembrolizumab et le nivolumab, ont l'autorisation de la FDA aux USA dans cette indication [30–32]. Malgré un franc bénéfice clinique chez ces patients avec des réponses radiologiques durables, ces molécules ne sont pas disponibles actuellement en France et les patients doivent être orientés vers des essais thérapeutiques pour pouvoir être traités par immunothérapie. Il ne semble pas, malgré le peu de données existantes, exister de différence d'efficacité des inhibiteurs de checkpoints immunitaires, qu'il s'agisse d'un cancer CCR métastatique MSI, d'un cancer CCR sporadique ou d'un cancer rentrant dans le cadre d'un syndrome de Lynch.

Les autres cancers du spectre : le cancer de l'endomètre

Les cancers de l'endomètre MSI sont souvent associés à des facteurs de mauvais pronostic tels que le haut grade, la présence d'embolies vasculaires et lymphatiques.

Dans les formes localisées, la prise en charge ne diffère pas des patientes avec tumeurs MSS.

Dans les cancers métastatiques de l'endomètre MSI (n=8), le pembrolizumab permettait des taux de réponse objective élevés avec notamment 2 cas de réponse complète, et aucun cas de progression tumorale [30]. Des essais sont en cours pour confirmer sur de plus grandes séries l'efficacité des anticorps anti PD-1/PD-L1 chez ces patientes.

Les tests somatiques recherchant une déficience du système MMR doivent être réalisés systématiquement chez toute personne de moins de 50 ans avec un cancer de l'endomètre.

Thérapies préventives

Certains traitements ont été testés en prévention du développement du cancer chez les patients avec syndrome de Lynch. L'étude CAPP2 (*Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2*) a étudié les effets préventifs d'une forte dose d'aspirine (600mg/j) chez 937 patients atteints d'un syndrome de Lynch dans une étude randomisée contre placebo [33, 34]. Les patients ayant reçu l'aspirine pendant 2 ans avaient un risque moindre de CCR et de cancers du spectre, sans augmentation significative des effets indésirables. En revanche, le taux de développement de polypes n'était, par contre, pas diminué et l'effet de l'aspirine semblait plus prononcé chez les patients obèses. L'étude CAPP3 est actuellement en cours dans le but d'évaluer l'impact de différentes doses d'aspirine. Un autre travail a également mis en évidence un effet protecteur sur le développement du CCR en cas de prise d'ibuprofène. L'utilisation de progestatifs pourrait diminuer le risque de développement de cancer de l'endomètre chez les femmes présentant un syndrome de Lynch. Dans une étude récente sur 51 patientes, il a été montré une diminution de la prolifération endothéliale de l'endomètre après 3 mois de traitement ce qui est peut-être une piste pour des études complémentaires [35].

Surveillance et prophylaxie chez les patients atteints de syndrome de Lynch

Pour les patients présentant un syndrome de Lynch, symptomatiques ou asymptomatiques, il existe des recommandations de surveillance afin de dépister précocement l'apparition d'un cancer du spectre. Cette surveillance sera détaillée et expliquée lors d'une consultation d'oncogénétique (**Tableau 3**). En France, les patients peuvent être surveillés dans le cadre de réseaux régionaux, regroupant des centres experts multidisciplinaires de surveillance, reposant notamment sur les surveillances endoscopique digestive et gynécologique [36]. Il est prouvé que la surveillance endoscopique digestive permet une diminution du risque de développement d'un CCR et un gain de survie [37]. Concernant le cancer de l'endomètre chez la femme, les résultats sont moins francs. L'échographie endovaginale chez la femme peut être complétée par une hystérocopie avec biopsies de l'endomètre afin d'améliorer l'efficacité du dépistage. L'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique est recommandée chez les

femmes porteuses d'une mutation après accomplissement du projet parental (dès l'âge de 40-45 ans) et permet de réduire le risque de développement de cancers de l'ovaire et de l'endomètre. Il n'existe pas de recommandations nationales de dépistage des cancers des voies urinaires devant l'absence de preuve d'efficacité et d'études cliniques prospectives randomisées [38], mais celle-ci peut être proposée en cas de mutation constitutionnelle du gène *MSH2* et/ou d'antécédent familial de cancer de ce type. Pour les autres risques tumoraux plus rares (cancer de l'intestin grêle, cancer du pancréas), celle-ci est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction de l'histoire familiale.

Conduite à tenir chez les apparentés (symptomatiques ou asymptomatiques)

Lors du diagnostic de syndrome de Lynch porté chez un cas index, celui-ci est tenu d'informer ses apparentés au premier degré, afin de pouvoir identifier les sujets porteurs de la mutation familiale, et de leur proposer un suivi adapté. La recherche génétique chez les apparentés au premier degré peut être réalisée dès l'âge de 18-20 ans. Celle-ci nécessite un consentement libre et éclairé après information lors d'une consultation d'oncogénétique dédiée.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les données récentes épidémiologiques et les génotypages moléculaires à large échelle permettent d'identifier une plus forte prévalence du syndrome de Lynch associée à une moindre pénétrance des mutations identifiées. Ceci souligne l'importance des techniques de dépistage et de surveillance dans le but de diagnostiquer le plus de sujets porteurs et de mettre en place une surveillance adaptée afin d'éviter le développement de cancers du spectre. Certains algorithmes de prédiction, comme le PREMM₅, prenant en compte différents éléments cliniques, ont été développés afin d'aider à dépister ces patients [39]. En cas de cancer avancé rentrant dans le cadre d'un syndrome de Lynch, malgré l'absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe, un traitement par inhibiteurs de checkpoints immunitaires doit être discuté. Le travail conjoint des oncologues, des gastro-entérologues, des anatomopathologistes et des chirurgiens est nécessaire afin de diagnostiquer les cancers rentrant dans le cadre d'un syndrome de Lynch et d'orienter les patients en consultation d'oncogénétique. Dans ce contexte, le développement de techniques de surveillance moins invasives est une attente et des études ayant pour objet une meilleure compréhension de la physiopathologie du syndrome de Lynch sont à promouvoir.

DECLARATION D'INTERETS

Les auteurs déclarent les liens d'intérêt suivants :

André Thierry

Voyages et honoraires: Bristol Myers Squibb and Merck Oncology

REFERENCES

- [1] Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9253–9261.
- [2] Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308: 1555–1565.
- [3] Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 35: 1086–1095.
- [4] Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. Epub ahead of print 27 February 2018. DOI: 10.3322/caac.21448.
- [5] Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, et al. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Bull Cancer (Paris)* 2004; 91: 303–315.
- [6] Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839–847.
- [7] Ponti G, Manfredini M, Tomasi A, et al. Muir-Torre Syndrome and founder mismatch repair gene mutations: A long gone historical genetic challenge. *Gene* 2016; 589: 127–132.
- [8] Lavoine N, Colas C, Muleris M, et al. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet* 2015; 52: 770–778.
- [9] 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* 1985; 35: 348–359.
- [10] Boland CR, Lynch HT. The history of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 145–157.
- [11] Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2017; 26: 404–412.
- [12] Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–1456.
- [13] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–268.
- [14] Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851–1860.
- [15] Perucho M. Correspondence re: C.R. Boland 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. *Cancer Res* 1999; 59: 249–256.
- [16] Buhard O, Cattaneo F, Wong YF, 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* 2006; 24: 241–251.
- [17] Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, et al. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. *PloS One* 2010; 5: e9393.
- [18] Cohen R, Cervera P, Svrcek M, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: What Is the Optimal Strategy for Treatment? *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 9.
- [19] Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH, et al. Somatic mosaicism and double somatic hits can lead to MSI colorectal tumors. *Fam Cancer* 2013; 12: 27–33.

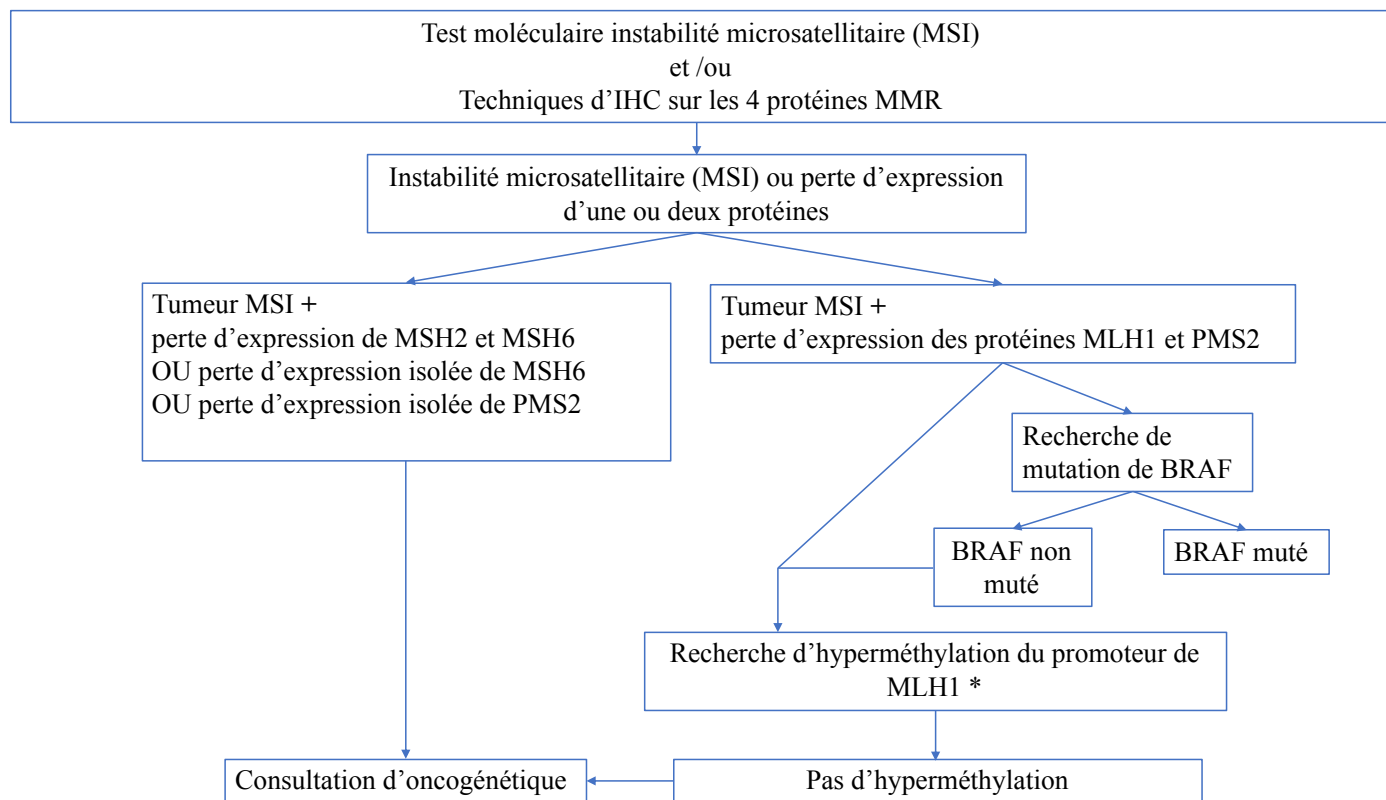
- [20] Gazzoli I, Loda M, Garber J, et al. A hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma case associated with hypermethylation of the MLH1 gene in normal tissue and loss of heterozygosity of the unmethylated allele in the resulting microsatellite instability-high tumor. *Cancer Res* 2002; 62: 3925–3928.
- [21] Crépin M, Dieu M-C, Lejeune S, et al. Evidence of constitutional MLH1 epimutation associated to transgenerational inheritance of cancer susceptibility. *Hum Mutat* 2012; 33: 180–188.
- [22] Leclerc J, Flament C, Lovecchio T, et al. Diversity of genetic events associated with MLH1 promoter methylation in Lynch syndrome families with heritable constitutional epimutation. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. Epub ahead of print 12 April 2018. DOI: 10.1038/gim.2018.47.
- [23] Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 113: 242–248.
- [24] Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 181–194.
- [25] Ahadova A, Gallon R, Gebert J, et al. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2018; 143: 139–150.
- [26] Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812–823.
- [27] André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015; 33: 4176–4187.
- [28] Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016; 34: 843–853.
- [29] Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014; 20: 5322–5330.
- [30] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–2520.
- [31] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182–1191.
- [32] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; 36: 773–779.
- [33] Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2011; 378: 2081–2087.
- [34] Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1242–1249.
- [35] Lu KH, Loose DS, Yates MS, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial

- cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2013; 6: 774–781.
- [36] Tzortzatos G, Andersson E, Soller M, et al. The gynecological surveillance of women with Lynch syndrome in Sweden. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 717–722.
- [37] Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147: 502–526.
- [38] Mork M, Hubosky SG, Rouprêt M, et al. Lynch Syndrome: A Primer for Urologists and Panel Recommendations. *J Urol* 2015; 194: 21–29.
- [39] Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, et al. Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 35: 2165–2172.
- [40] Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2013; 34: 490–497.
- [41] Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 193–201.
- [42] Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135: 419–428.

LEGENDE DES FIGURES

Figure 1. Algorithme de recherche du syndrome de Lynch sur le plan biologique

Figure 2. Le syndrome de Lynch et autres syndromes héréditaires non polyposiques



** si positif et si histoire familiale, faire recherche d'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur de MLH1*

Figure 1. Algorithme de recherche du syndrome de Lynch sur le plan biologique

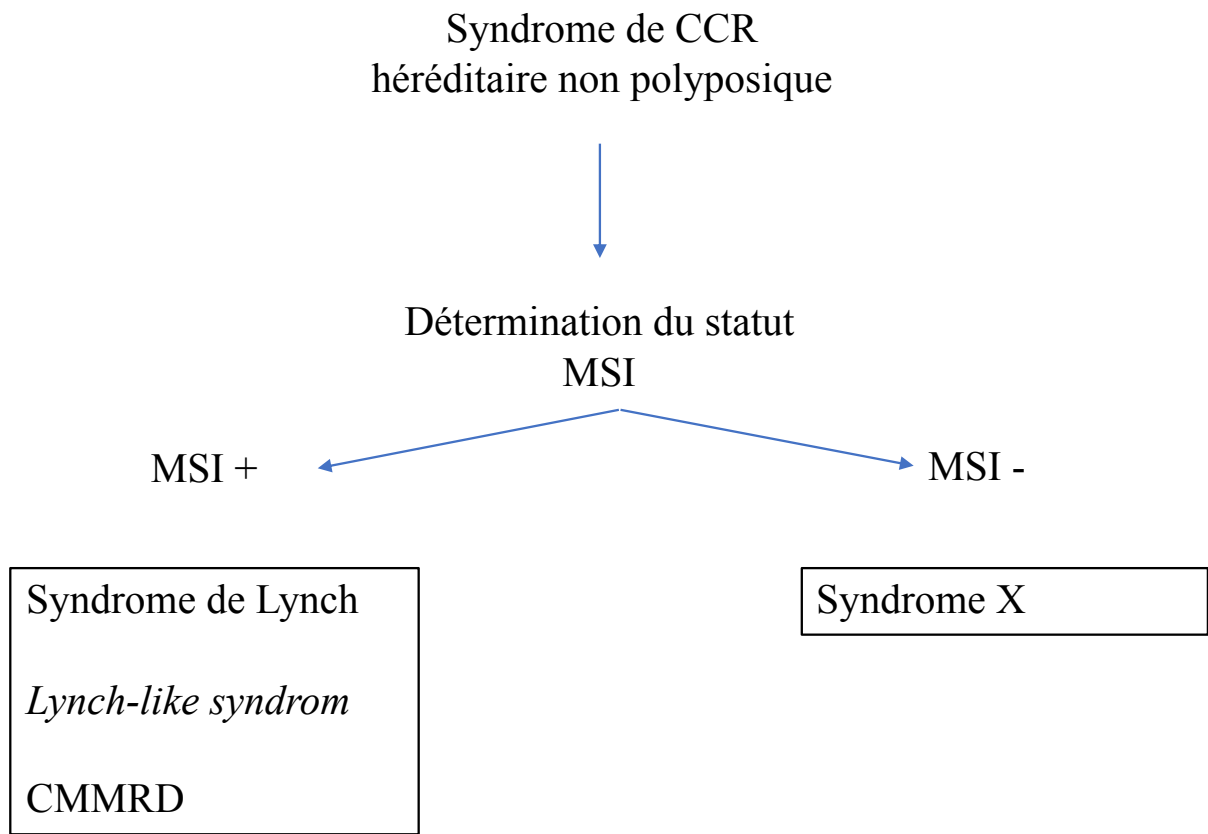


Figure 2. Le syndrome de Lynch et autres syndromes héréditaires non polyposiques

Tableau 1. Risque cumulé de cancer à 70 ans en cas de syndrome de Lynch

| | Homme | Femme |
|--------------------------------|-----------------------------------|---|
| <i>Mutation de MLH1</i> | CCR : 34% (IC5% 25%-50%) [40] | CCR : 36% (IC 95% 25%-51%) [40] CE : 18% (IC95% 9.1%-34%) [40] |
| <i>Mutation de MSH2</i> | CCR : 47% (IC95% 36%-60%) [40] | CCR : 37% (IC95% 27%-50%) [40] CE : 30% (IC 95% 18%-45%) [40] |
| <i>Mutation de MSH6</i> | CCR : 22% (IC95% 14% to 32%) [41] | CCR : 10% (IC 95% 5% to 17%) [41] CE : 26% (IC95% = 18% to 36%) [41] |
| <i>Mutation de PMS2</i> | CCR : 15-20% [42] | CCR : 15-20% [42] CE : 15% [42] |

CCR : cancer colorectal ; CE : cancer de l'endomètre

Tableau 2. Critères cliniques de recherche du syndrome de Lynch

| | |
|-------------------------------------|---|
| Critères d'Amsterdam II | <ul style="list-style-type: none">-3 cas familiaux de cancers du spectre (côlon, rectum, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales)-1 parent au 1^{er} degré des 2 autres-2 générations successives atteintes-1 cas avant 50 ans-PAF excluse |
| Critères d'Amsterdam élargis | <ul style="list-style-type: none">-2 cas familiaux de cancers du spectre-2 générations atteintes-1 cas avant 50 ans |
| Critères de Bethesda | <ul style="list-style-type: none">-CCR diagnostiqué avant 50 ans-Présence de CCR synchrone ou métchrone ou d'une tumeur associée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge-2 cancers du spectre chez 2 apparentés au 1^{er} degré dont 1 cas avant 50 ans-patient avec CCR avec au moins 2 cancers du spectre large chez 2 apparentés au 1^{er} ou 2^{er} degré-CCR MSI diagnostiqué avant 60 ans |

CCR : cancer colorectal ; MSI : microsatellite instable ; PAF : polypose adénomateuse familiale

Tableau 3. Type et fréquence des examens de surveillance chez les patients avec Syndrome de Lynch

| Examen | Fréquence |
|--|---|
| Iléocoloscopie avec chromoendoscopie | Tous les 2 ans dès l'âge de 20-25 ans |
| Fibroskopie oeso-gastro-duodénale | Tous les 4 ans. Eradication d'Helicobacter pylori en cas d'infection |
| Cytologie urinaire +/- échographie vésicale et des voies urinaires | A partir de l'âge de 40 ans, risque plus important si mutation MSH2 et/ou antécédent familial. Recommandations variables selon les réseaux. |
| Echographie endovaginale et biopsies de l'endomètre lors d'une hystéroskopie | Dès l'âge de 30-35 ans Indication d'hystérectomie totale à 40-45 ans. |