

RAPPELS SYNDROME DE LYNCH

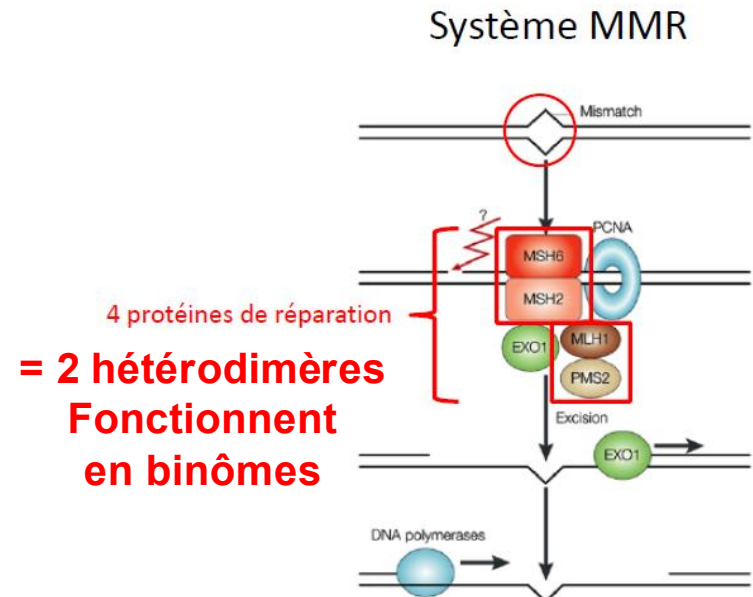
Le plus fréquent des syndromes de prédisposition au CCR

- Lié à variation génétique constitutionnelle sur 1 allèle d'un gène du système MMR : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*
- Estimation prévalence : 1 personne / 279 (250 000 personnes en France)
Win AK, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017
- Phénotype tumoral dMMR (MMR déficient) / MSI

RÔLE DU SYSTÈME MMR

= maintien de l'intégrité de l'information génétique au cours des divisions cellulaires en corrigeant les erreurs de mésappariement de l'ADN lors des divisions cellulaires

4 gènes codent pour chacune des 4 protéines MMR



SPECTRE TUMORAL « HISTORIQUE » SL

SPECTRE ÉTROIT

Côlon / Rectum

Endomètre

Grêle

Voies urinaires
excrétrices

SPECTRE ÉLARGI

Ovaire

(Endométrioides, cellules claires)

Estomac

Voies biliaires

Tr Dermatologiques

(Tumeurs sébacées : Sd de Torre-Muir)

Tumeurs cérébrales

(Glioblastomes)

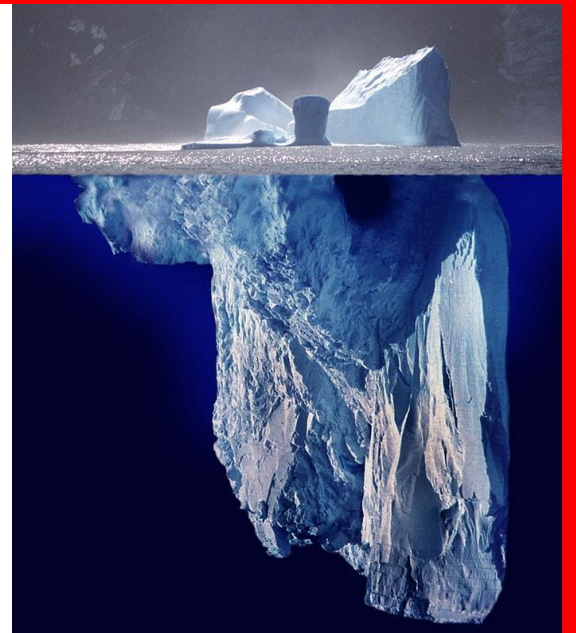
SPECTRE TUMORAL « HISTORIQUE » SL

SPECTRE ÉTROIT

SPECTRE ÉLARGI

Données de risque basées
sur des études :

- Anciennes
- Biaisées



EVOLUTION DONNÉES DE RISQUE SL (1/3)

Etudes rétrospectives familiales anciennes avaient des biais méthodologiques +++

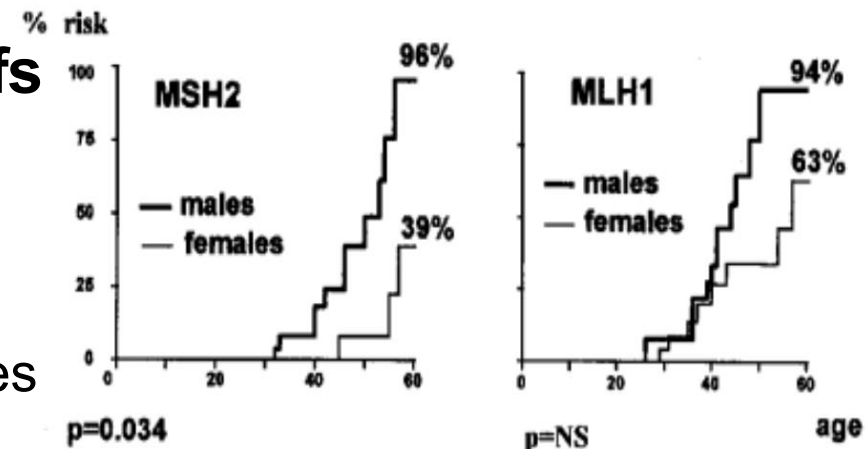
- Biais de sélection rétrospectifs
- Biais de sélection sur le phénotype

- Lié à sélection sur critères cliniques
- Or hétérogénéité dans familles

Lynch :

- ✓ Facteurs génétiques modificateurs
- ✓ Facteurs environnementaux

- Va s'atténuer grâce au testing MMR universel (Cf. Reco INCa 2021)



Lin KM et al. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 1998;2(1):6

EVOLUTION DONNÉES DE RISQUE SL (2/3)

Nouvelles données moins biaisées disponibles :

- **Études rétrospectives familiales avec correction des risques**
 - **Méthode Mendel et GRL**
 - Corrigent les biais de sélection rétrospectifs
 - Biais de sélection sur le phénotype
- **Etudes prospectives** (Ex : PLSD : 8500 porteurs vt MMR, 25 pays)
 - Biais de sélection sur le phénotype
- **Etudes en population** (Ex : UK Biobank : 830 porteurs d'un variant MMR, parmi 454 756 personnes non sélectionnées)
 - Biais du volontaire sain...
 - Ont permis de préciser la proportion des variants MMR
 - UK Biobank : *PMS2* (51.9%) > *MSH6* (34.9%) > *MLH1* (7.5%) > *MSH2* (5.7%)

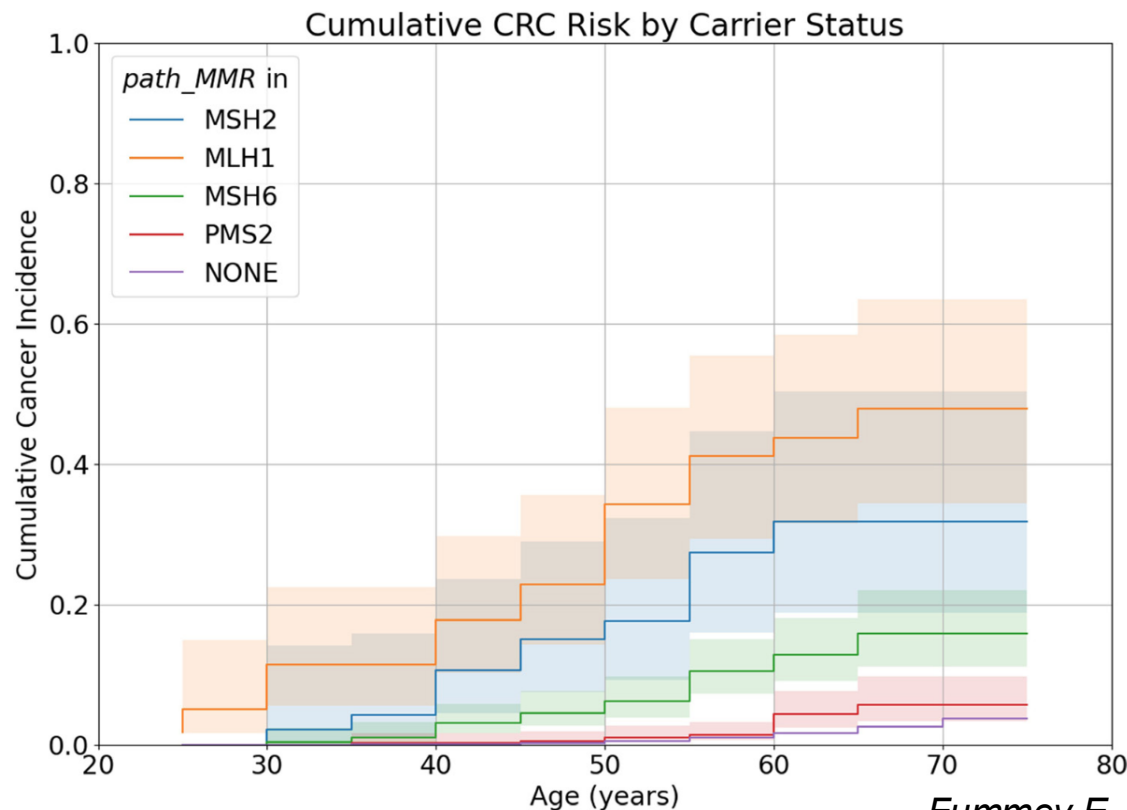


EVOLUTION DONNÉES DE RISQUE SL (3/3)

CORRÉLATION GÉNOTYPE PHÉNOTYPE

Non pas UN mais DES syndromes de Lynch

- Niveaux de risques très différents selon le gène muté
 - Ex : CCR : MLH1>MSH2>MSH6>>PMS2



RISQUES CUMULÉS CANCERS HORS CCR

PLSD
Prospective Lynch Syndrome Database

Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) - cumulative risk for cancer by age, genetic variant, and gender in carriers subject to colonoscopy

Any cancer

Carrier without previous cancer

Carrier with previous cancer

About

SPECTRE ÉTROIT

Côlon / Rectum

Endomètre

(Ovaire)

Voies urinaires excrétrices

Grêle

SPECTRE ÉLARGI

Ovaire

Endométrioïdes, cellules claires

Estomac

Voies biliaires

Dermato

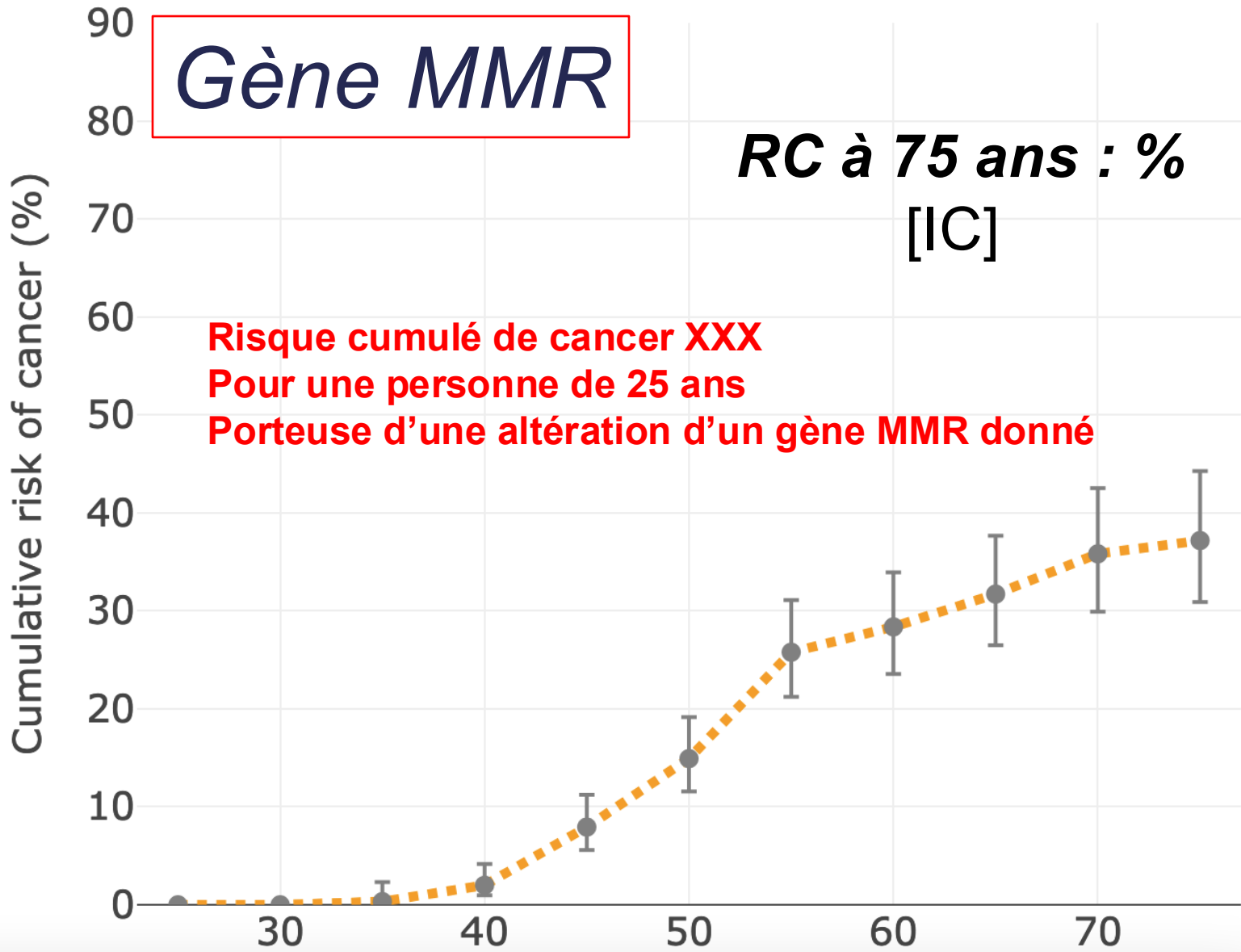
Trs sébacées : Sd de Torre-Muir

Tumeurs cérébrales

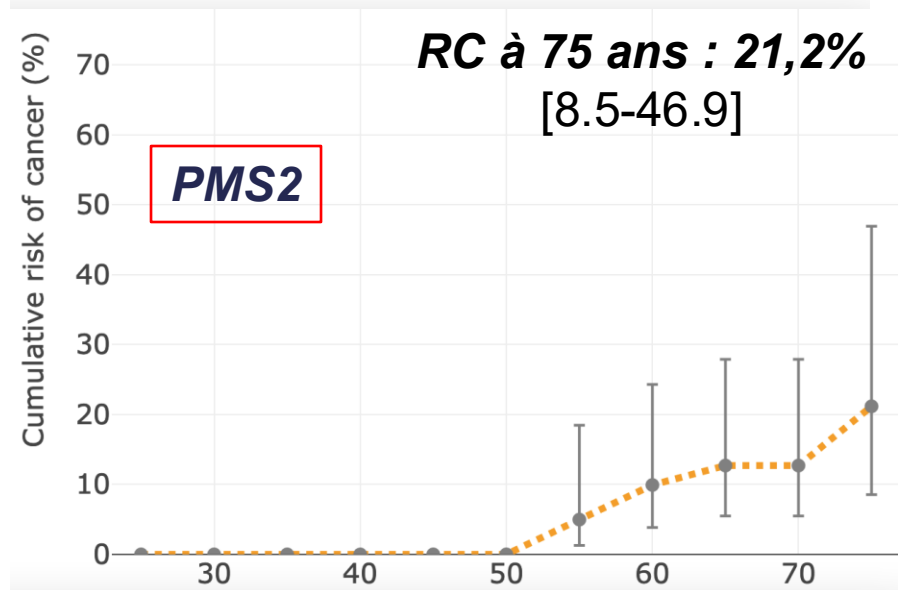
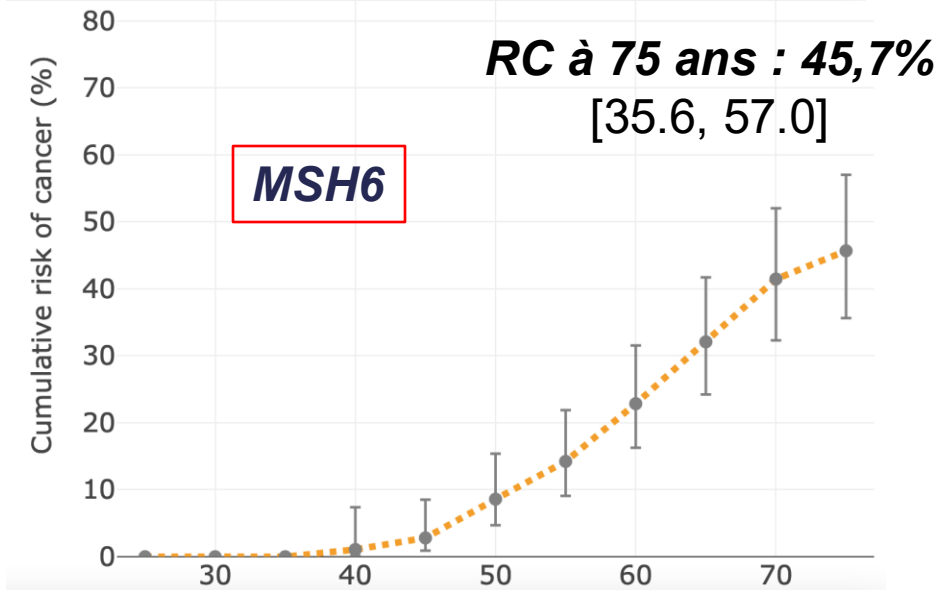
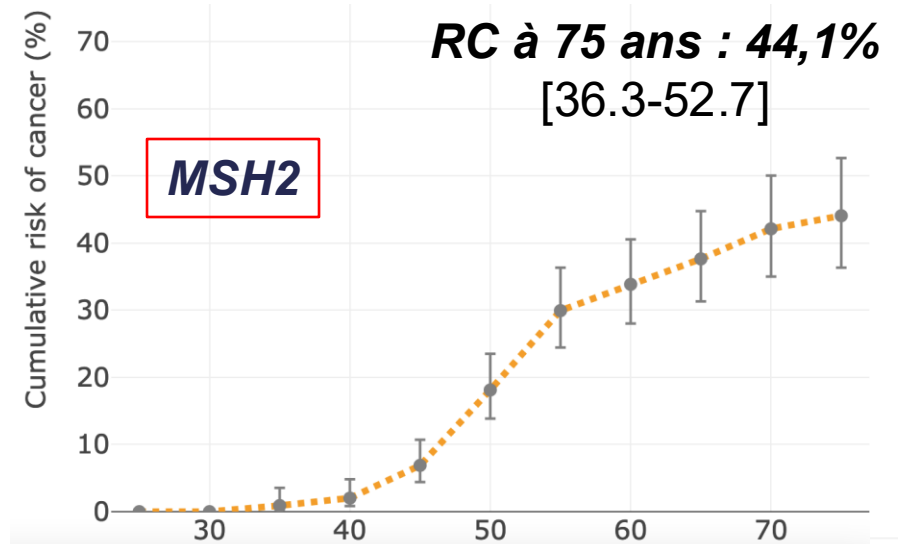
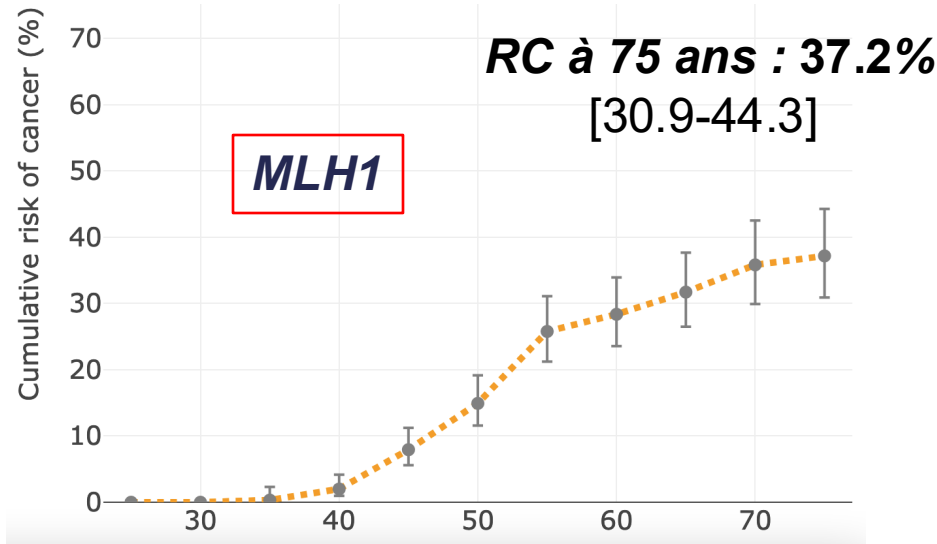
Glioblastomes



RISQUE CUMULÉ K **XXX**

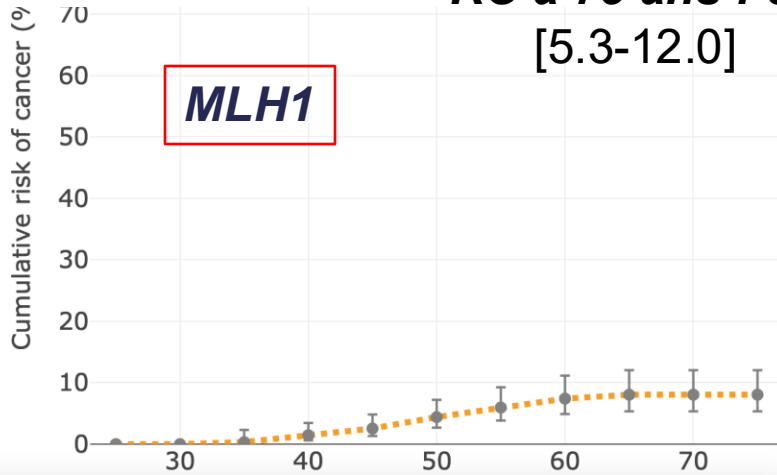


RISQUE CUMULÉ K ENDOMETRE

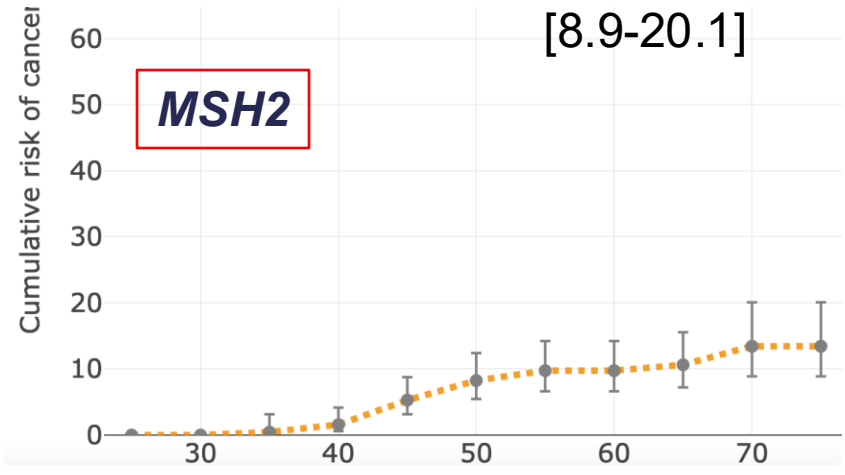


RISQUE CUMULÉ K OVAIRE

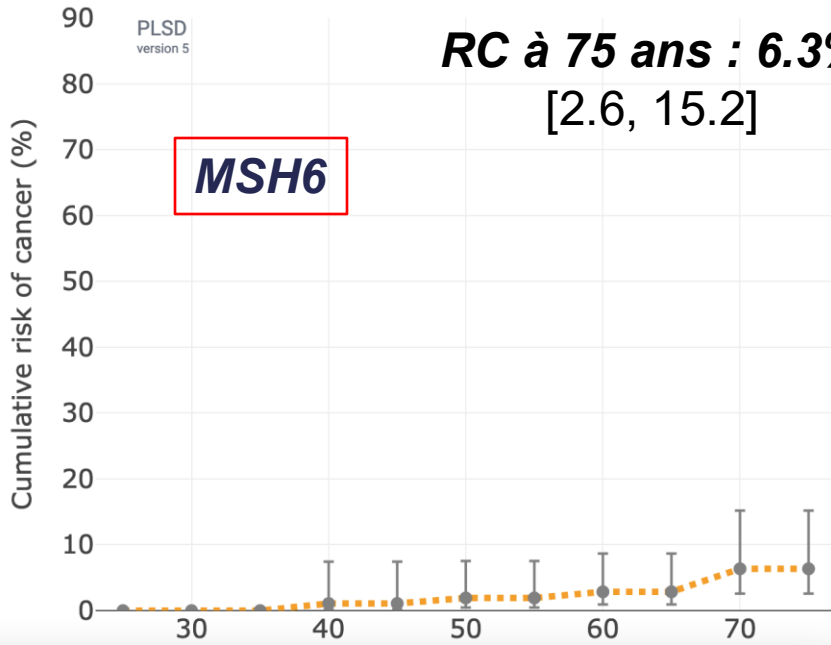
RC à 75 ans : 8%
[5.3-12.0]



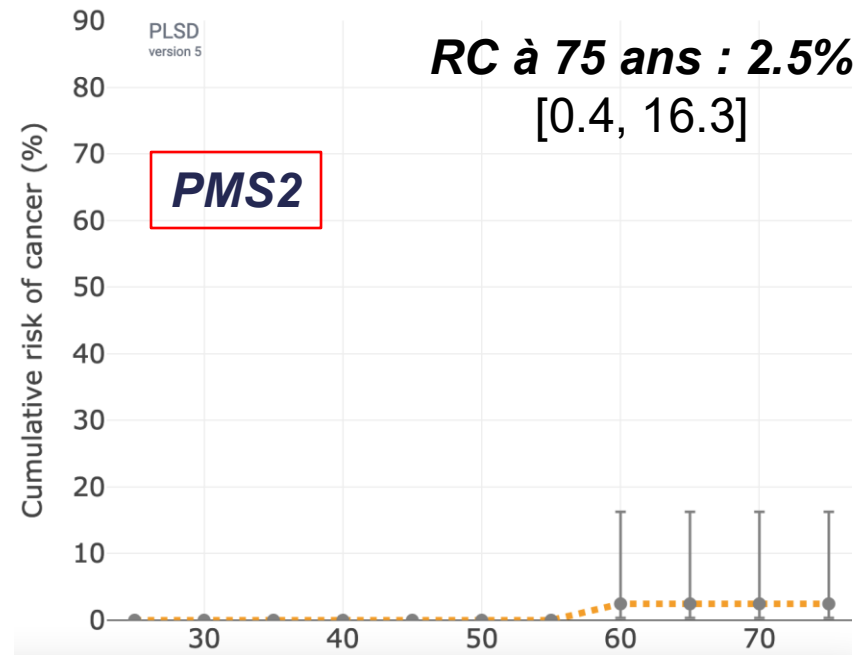
RC à 75 ans : 13.4%%
[8.9-20.1]



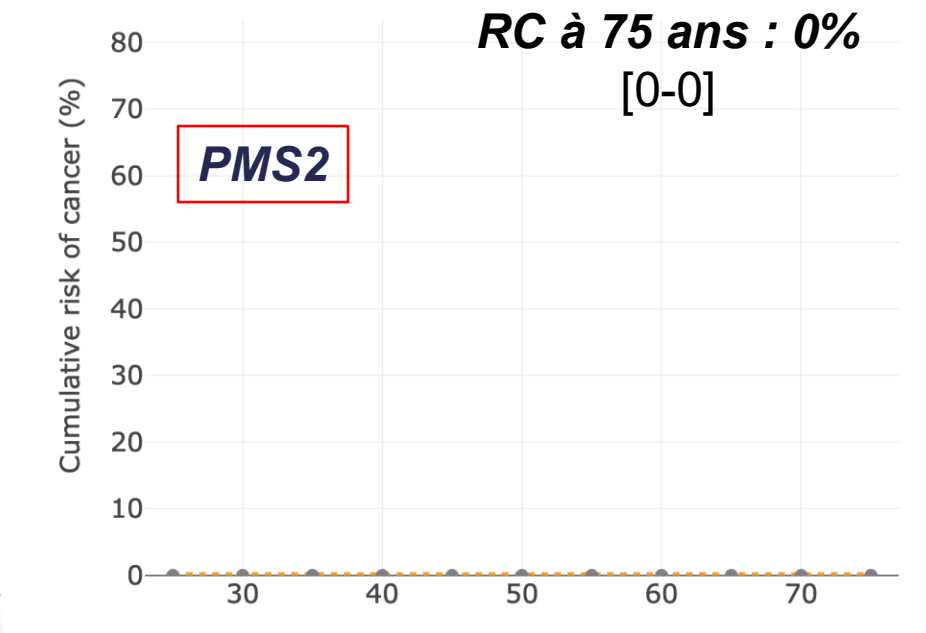
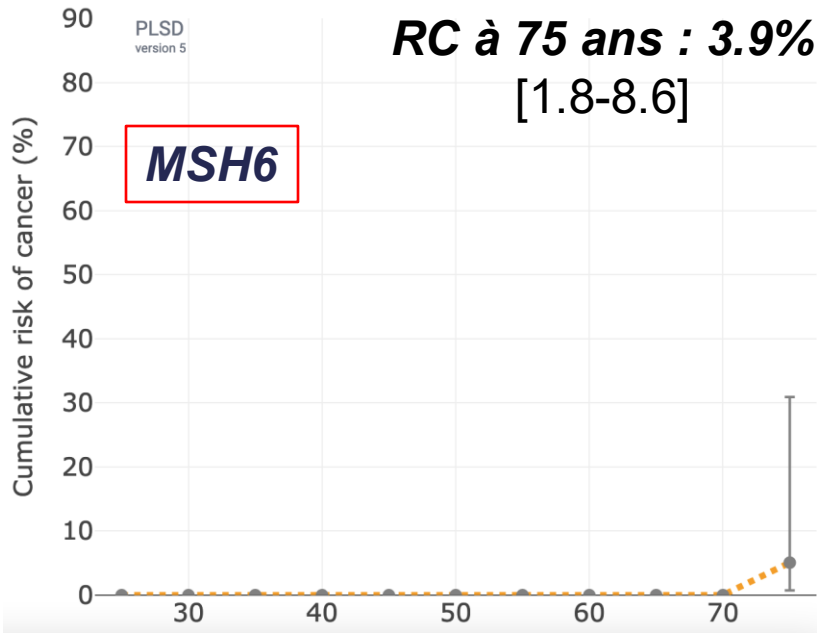
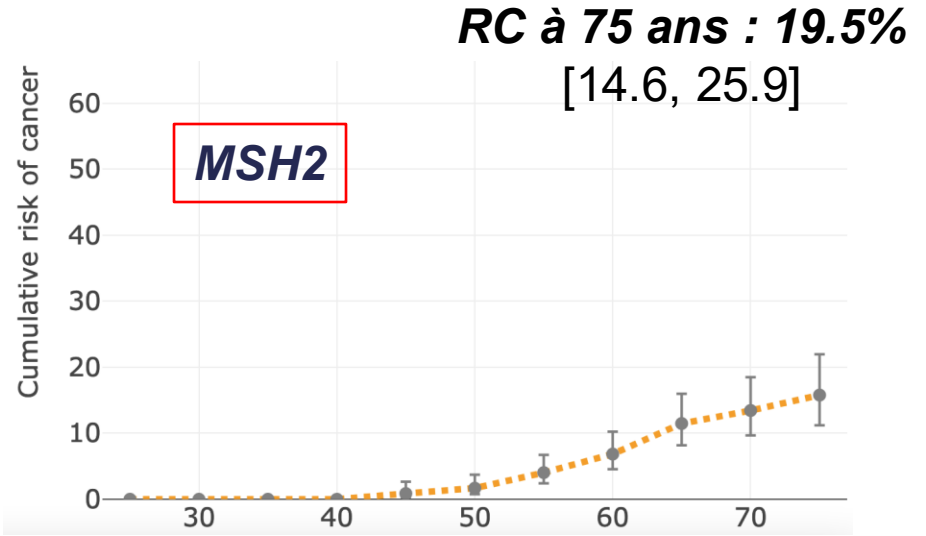
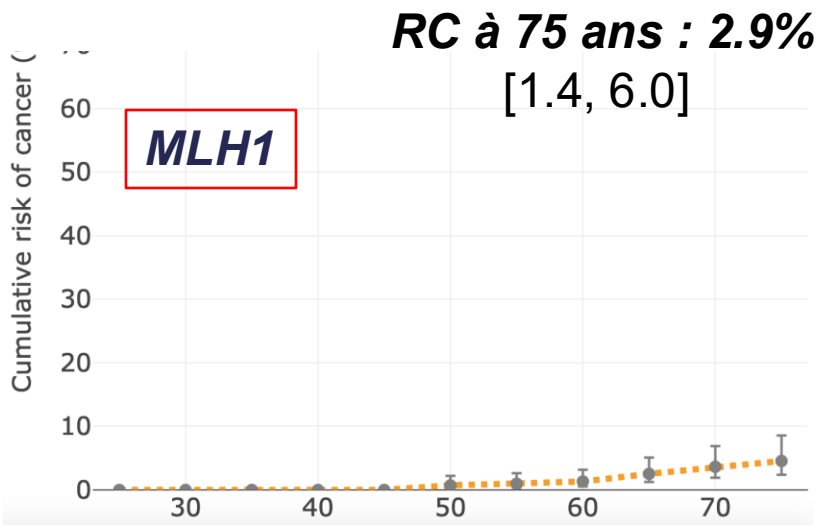
RC à 75 ans : 6.3%
[2.6, 15.2]



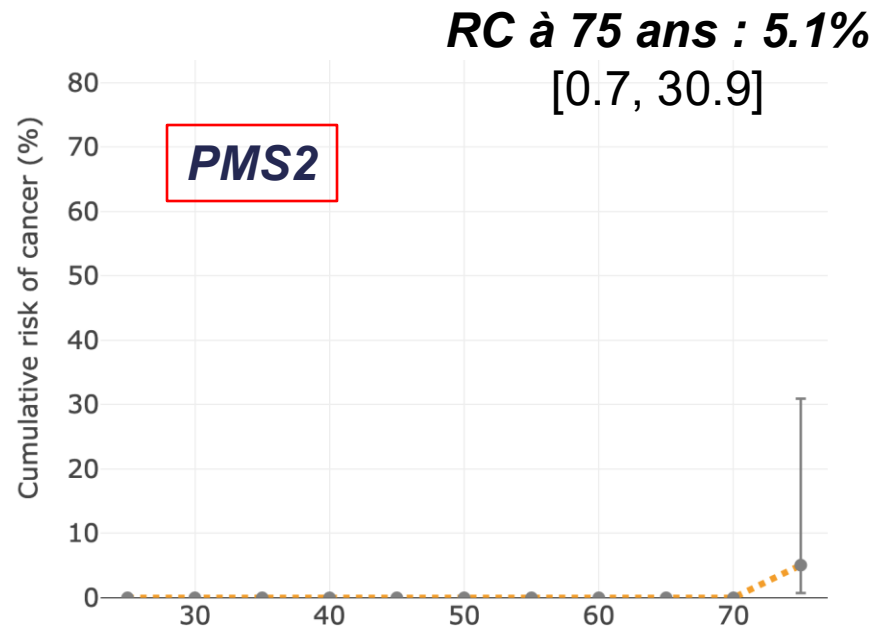
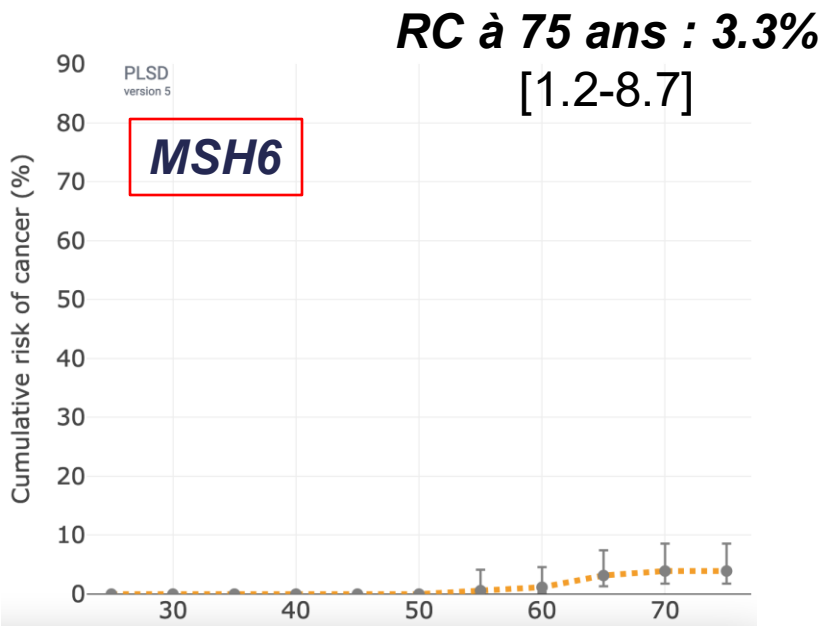
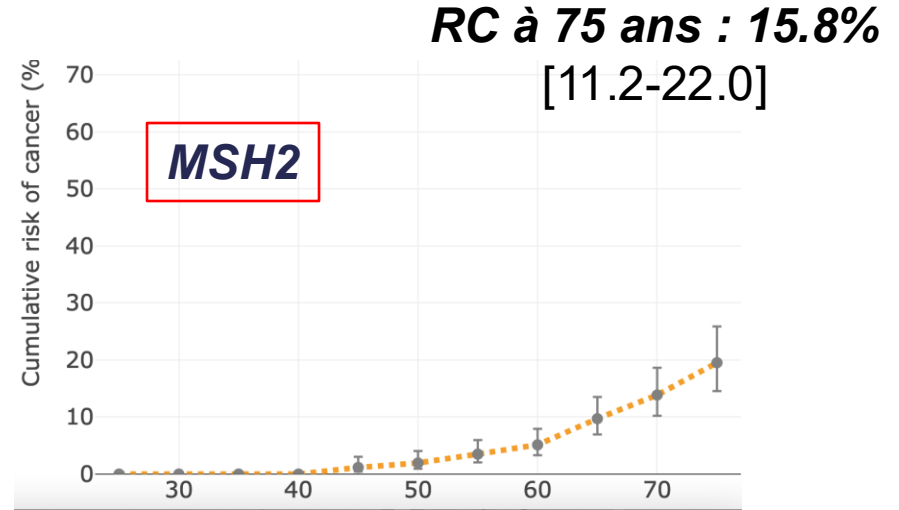
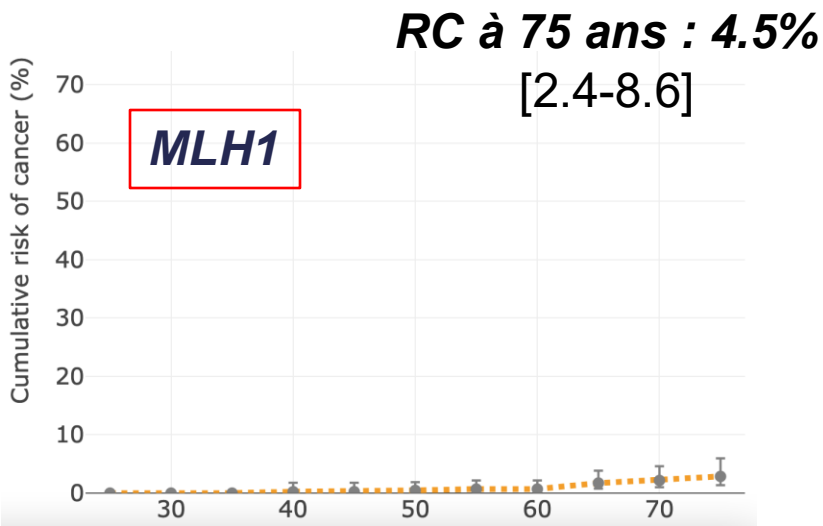
RC à 75 ans : 2.5%
[0.4, 16.3]



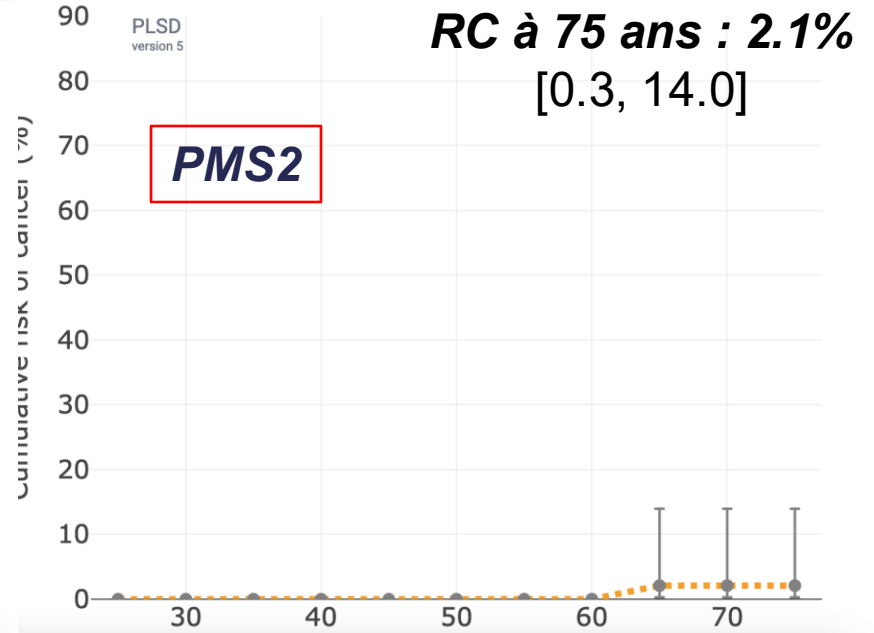
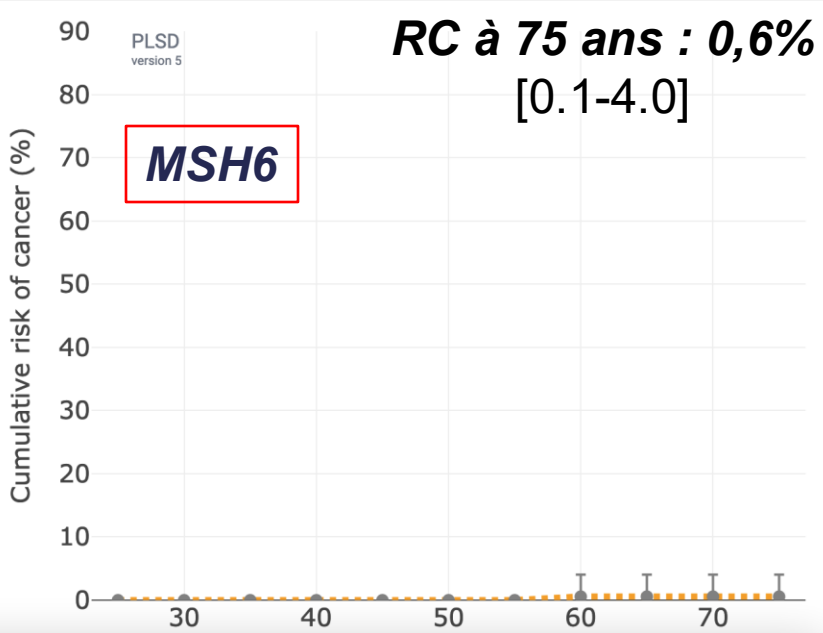
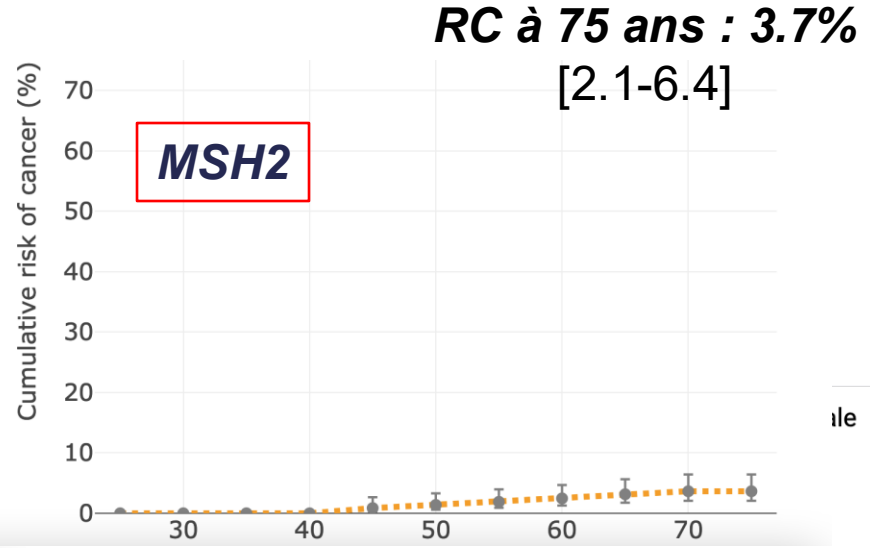
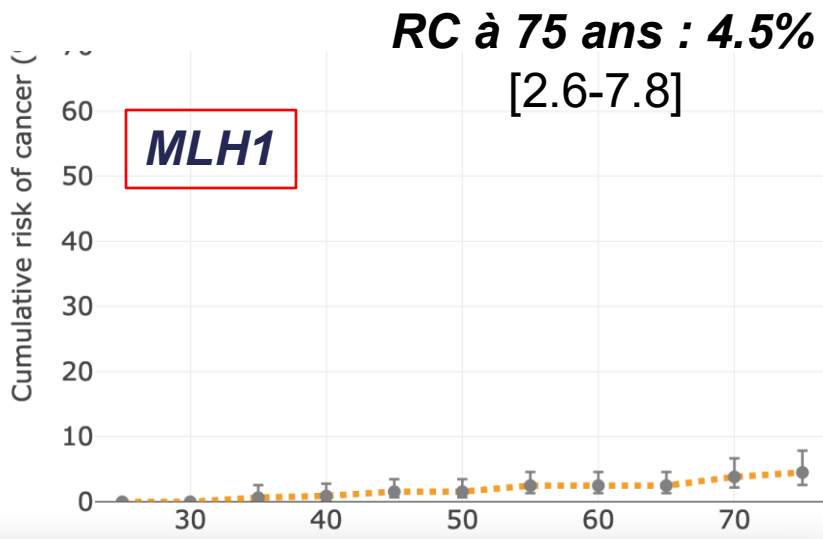
RISQUE CUMULÉ K URETÈRE / REIN FEMME



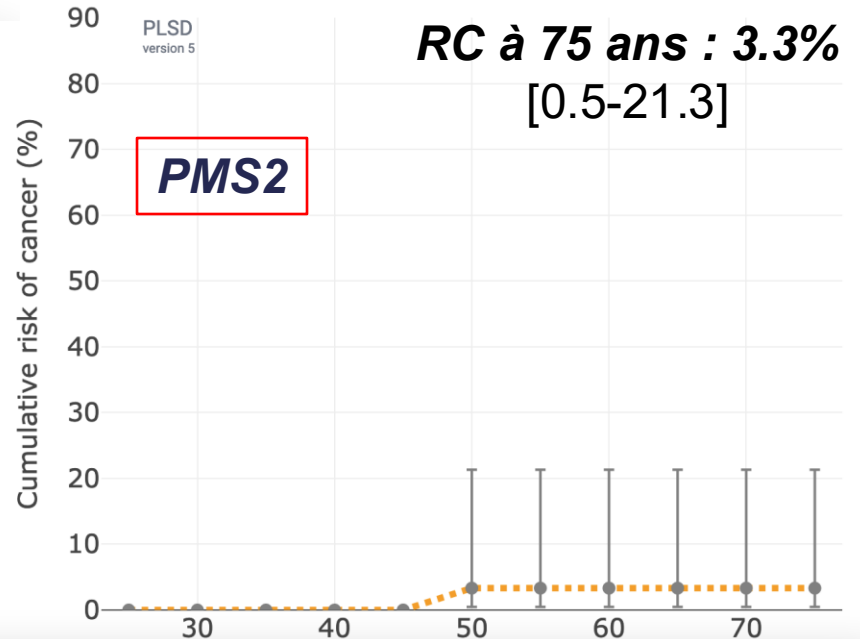
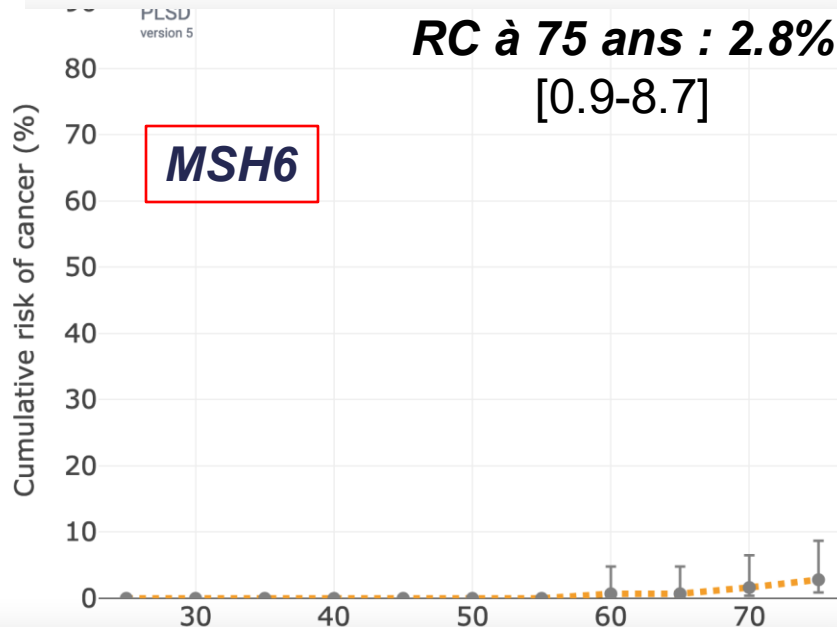
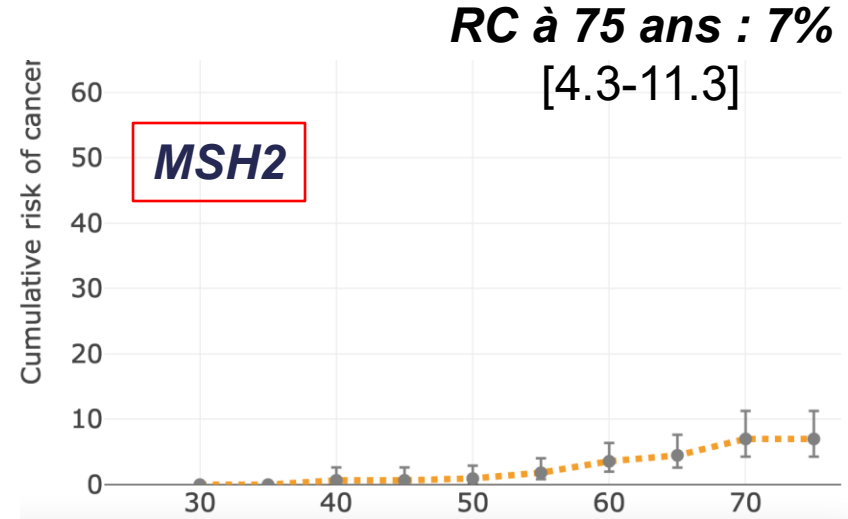
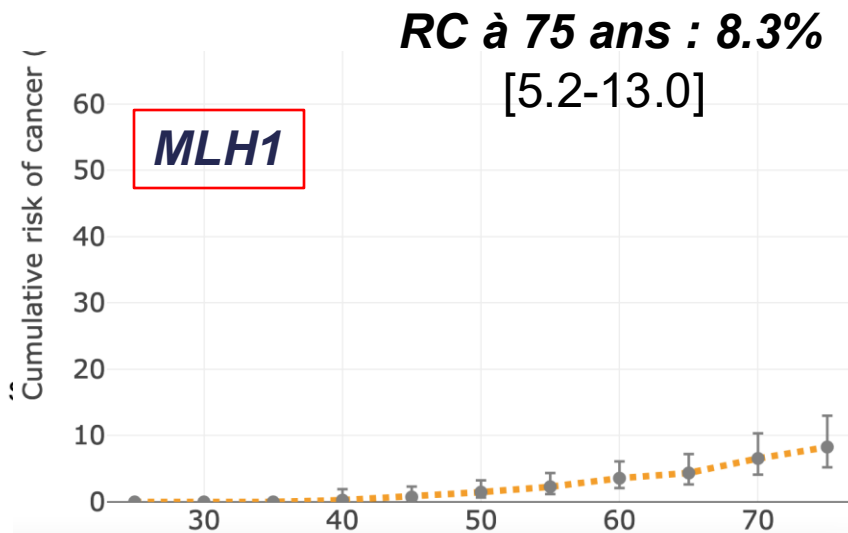
RISQUE CUMULÉ K URETÈRE / REIN HOMME



RISQUE CUMULÉ K **GRÊLE** FEMME



RISQUE CUMULÉ K **GRÊLE** HOMME



PERSPECTIVES



NOUVELLES DONNEES ATTENDUES 2025

- Données issues d'OFELy

(Observatoire Français pour l'Etude du syndrome de Lynch)

- Méta analyse de la littérature : PLSD + UK Biobank + 22 études rétrospectives familiales

(Dr S. CAMPOY, Equipe du Pr C.LASSET CLCC Léon Bérard)

GROUPE DE TRAVAIL GGC (Groupe Génétique et Cancer)

- **Mise à jour des recommandations en cours !**

- Sur la base de ces nouvelles données de risque +++
- Et de groupes de travail
 - Définis pour aider à répondre à la question de l'intérêt / des modalités du suivi pour un risque donné

- ✓ Carcinogénèse colique et données de suivi prospectif colique
- ✓ Pronostic des cancers pelviens et intérêt de la surveillance pelvienne
- ✓ Intérêt du dépistage du grêle
- ✓ Intérêt du dépistage urologique



**RDV aux journées de Cochin
2026**

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION !**
