

QUAND ARRETER LE DEPISTAGE ENDOSCOPIQUE DANS LE SYNDROME DE LYNCH?

20^{ème} journée de Gastroentérologie de l'Hôpital Cochin

Samedi 4 mai 2024



**AP-HP. Centre
Université
de Paris**

Marion DHOOGÉ

Service de Gastroentérologie
UF d'Oncogénétique clinique

Hôpital Cochin – APHP Centre - Paris
marion.dhooge@aphp.fr

SERVICE DE GASTROENTÉROLOGIE
D'ENDOSCOPIE ET D'ONCOLOGIE DIGESTIVE

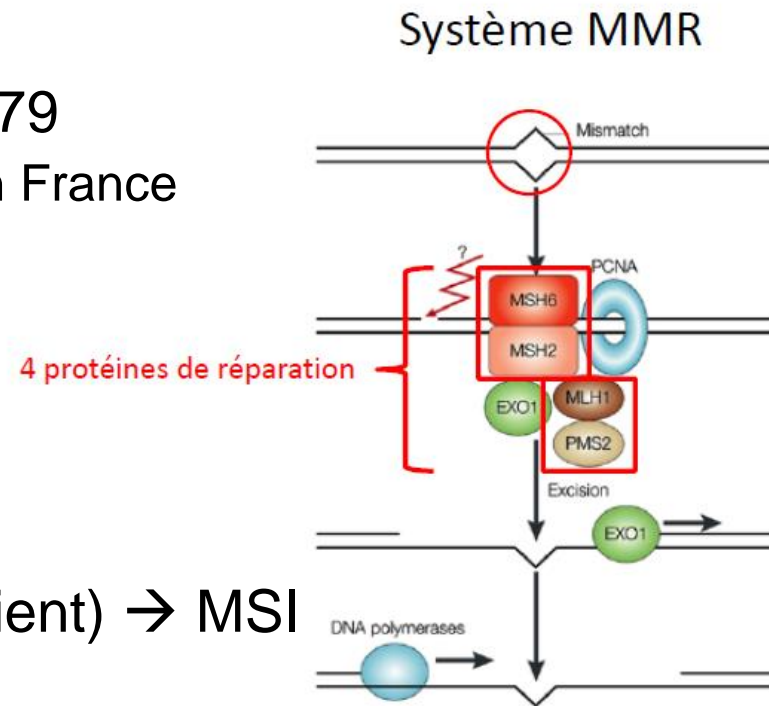


AP-HP-Centre-Université Paris Cité
Hôpital Cochin

gastrocochin.com

Rappels Syndrome de Lynch

- Syndrome de prédisposition héréditaire au CCR sans polypose
- Variation constitutionnelle délétère d'un gène du système MisMatchRepair (MMR) : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*
- Estimation prévalence : 1 personne / 279
 - Projection : environ 250 000 personnes en France
- Risque **très élevé** de cancer:
 - Colique
 - Endométrial
- Phénotype tumoral dMMR (MMR déficient) → MSI



Dépistage CCR dans le Sd de Lynch HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

2017

Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal (CCR)

	MOYEN	ÉLEVÉ	TRES ÉLEVÉ
Personnes concernées	<p>Population générale</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 à 74 ans. • asymptomatique. 	<p>Antécédents personnels de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Crohn colique. • Rectocolite hémorragique. <p>Antécédents d'adénome* ou de CCR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personnel. • Familial (1^{er} degré). 	<p>Prédisposition héréditaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyposes adénomateuses familiales (PAF). • Cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch).
Stratégie de dépistage	<p>Dépistage organisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test de recherche de sang occulte dans les selles (tous les 2 ans). 	<p>Dépistage individuel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation gastro-entérologique/ suivi spécialisé. • Coloscopie*/Chromoendoscopie**. 	<p>Dépistage individuel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation oncogénétique (recherche mutation). • Consultation gastro-entérologique. • Chromoendoscopie**.
	<p>FIT/ 2 ans Age de début : 50 ans</p>	<p>Coloscopie Age de début : 45 ans</p>	<p>Coloscopie / 2 ans Age de début : Lynch : 25 ans *</p>

* Pouvant être adapté à l'histoire familiale et au gène muté
(Possibilité de différer à 35 ans pour *MSH6* et *PMS2* (ESGE))

AUCUNES DONNEES SUR L'AGE AUQUEL ARRETER LES COLOSCOPIES DANS LE SYNDROME DE LYNCH

Rien dans les recos (ESGE, NCCN, ...)

Rien sur Pubmed

at what age stop colonoscopy in lynch syndrom|



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Sort
by:

Most recent



Display options

No results were found.



Your search was processed without automatic term mapping because it retrieved zero results.

QUAND ARRETER LE DEPISTAGE PAR COLOSCOPIE DANS LE SYNDROME DE LYNCH?

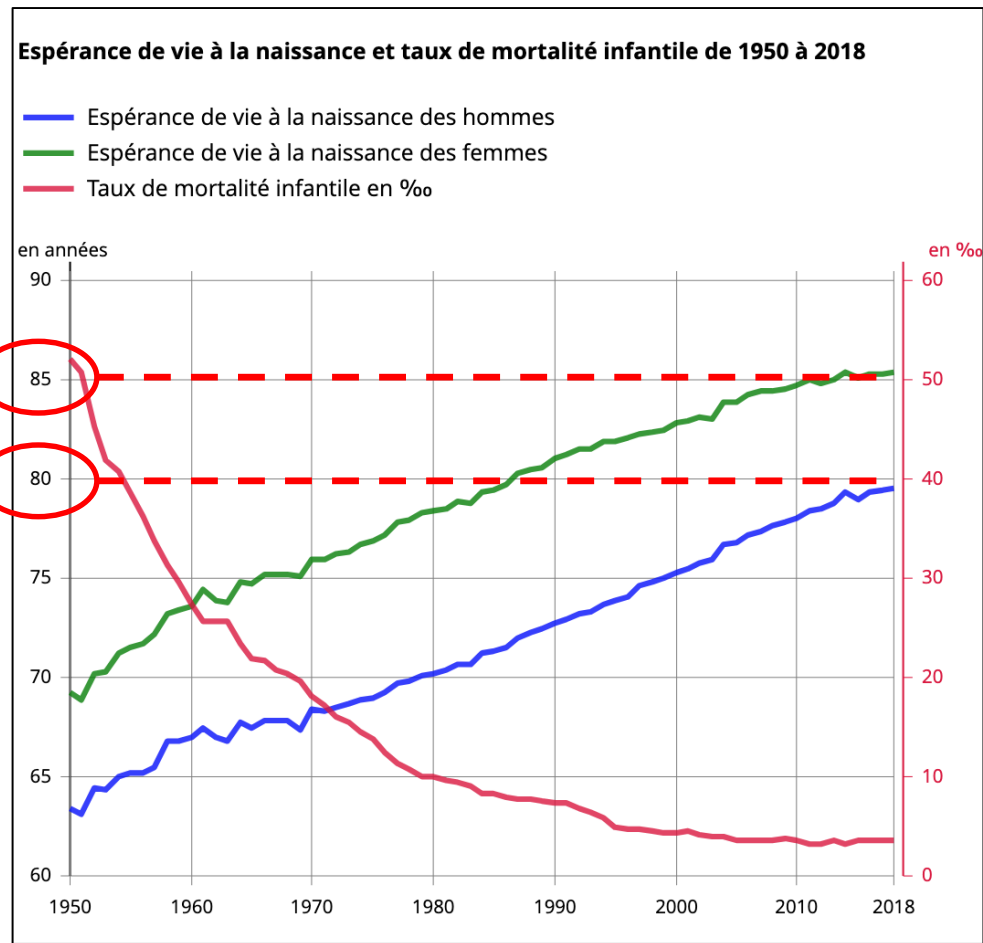
QUELQUES PISTES POUR RÉPONDRE À LA QUESTION POSÉE !

-
- ✓ **Espérance de vie en France**
 - ✓ **Risque de CCR dans le Sd de Lynch**
 - ✓ **Pronostic CCR dMMR**
 - ✓ **Particularités de la carcinogénèse dans le Sd de Lynch**
 - ✓ **Intérêt de la coloscopie dans le Sd de Lynch**

Esperance de vie en France

A la naissance

Femmes
Hommes



Champ : France métropolitaine.

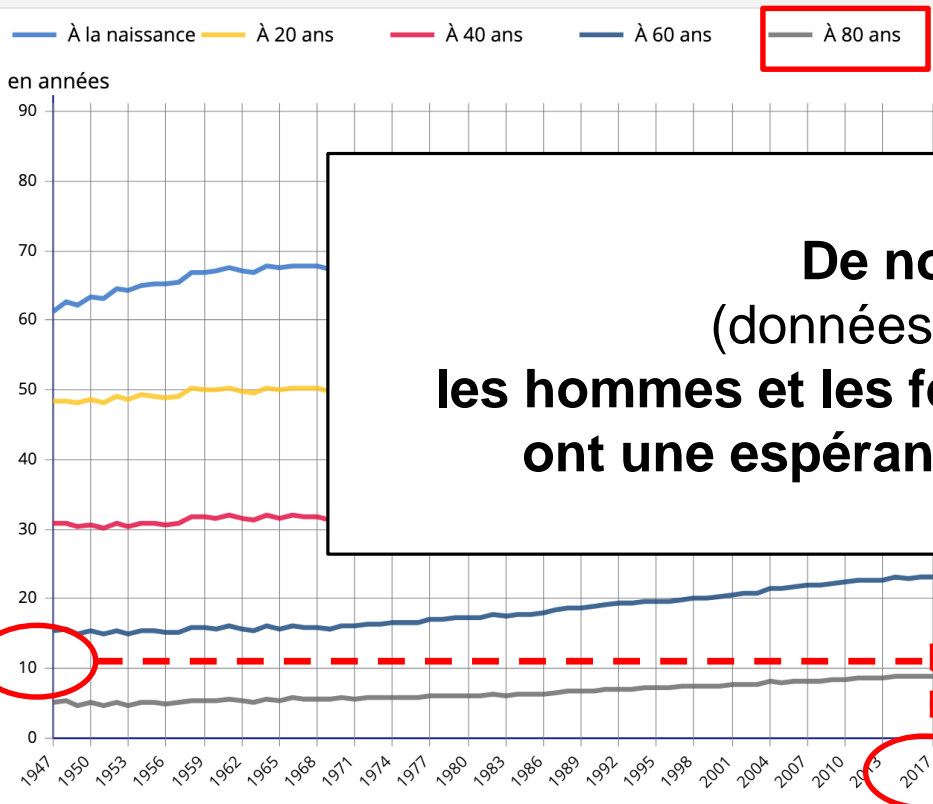
Source : Insee, estimations de population et statistiques de l'état civil.

Esperance de vie en France

A un âge donné

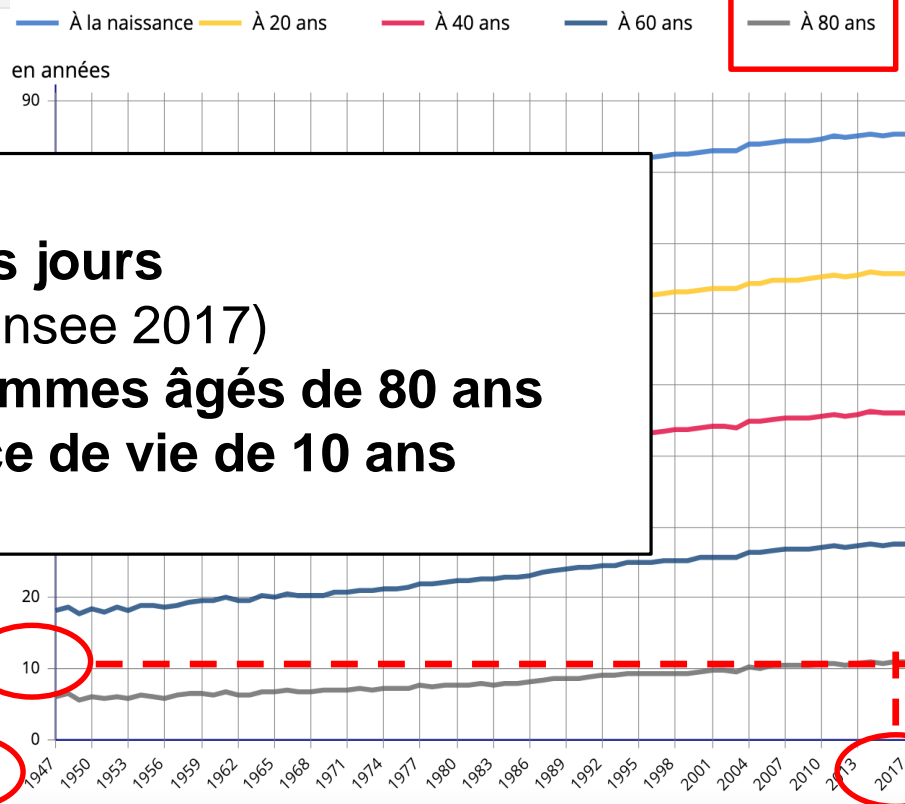
Hommes

Figure 1b - Espérance de vie des hommes à différents âges depuis 1947



Femmes

Figure 1a - Espérance de vie des femmes à différents âges depuis 1947

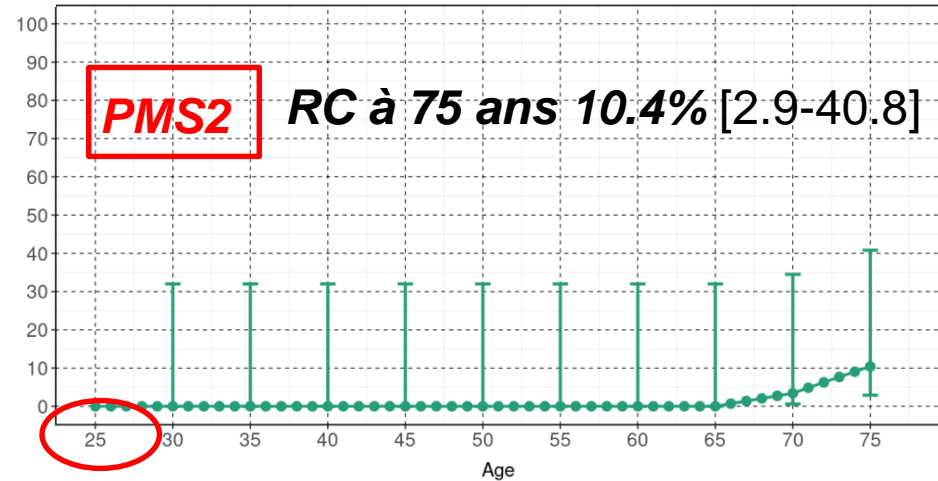
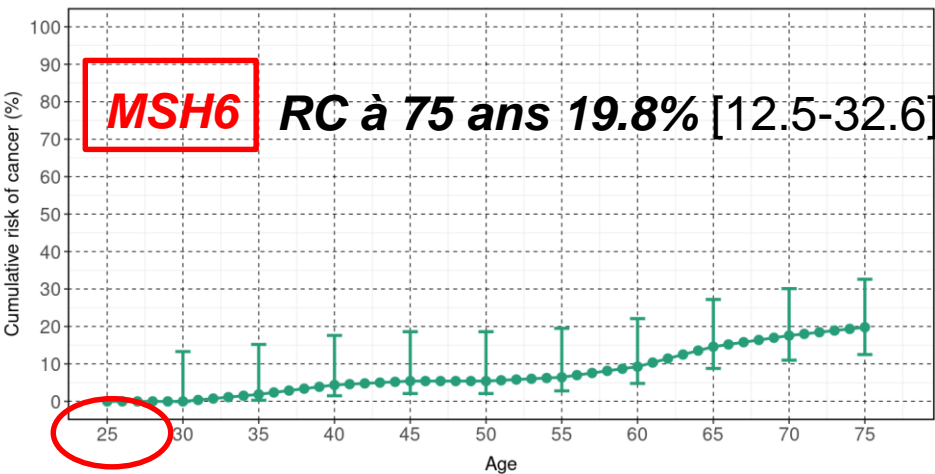
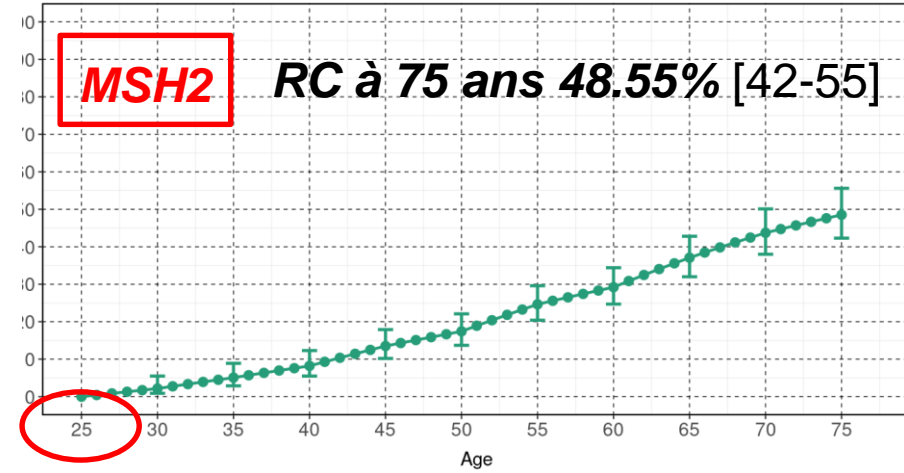
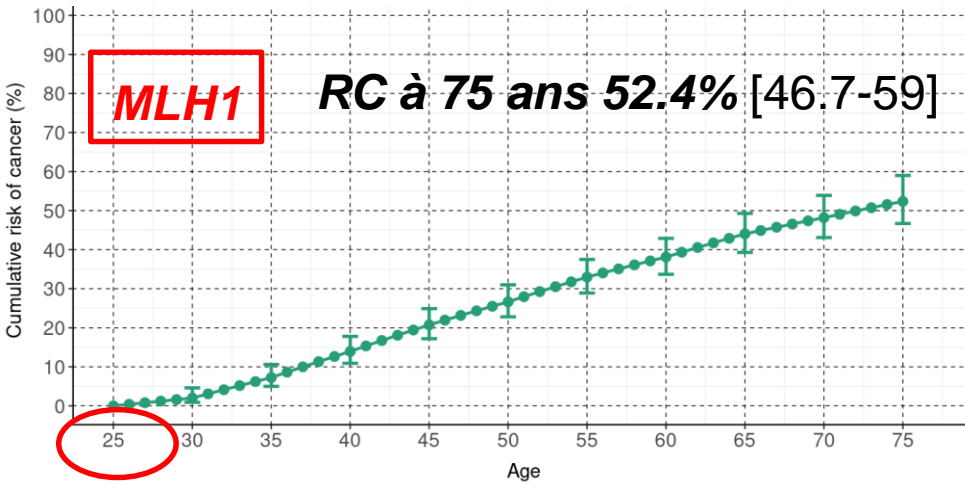


De nos jours
(données Insee 2017)
les hommes et les femmes âgés de 80 ans
ont une espérance de vie de 10 ans

Risque Cumulé CCR Sd de Lynch

- Très élevé
- Varie en fonction du gène muté
 - *MLH1* > *MSH2* >> *MHS6* > *PMS2*
- Estimations de risque via la Prospective Lynch Syndrom Database (PSLD)
 - 8500 porteurs d'un variant MMR
 - 25 pays

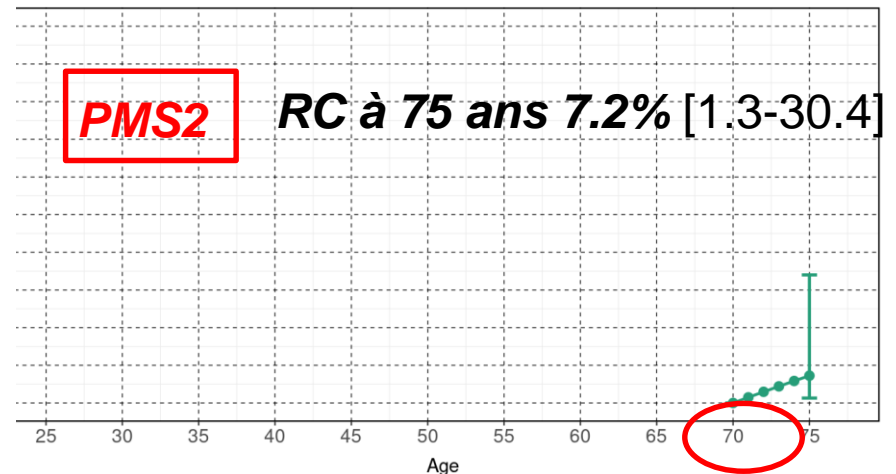
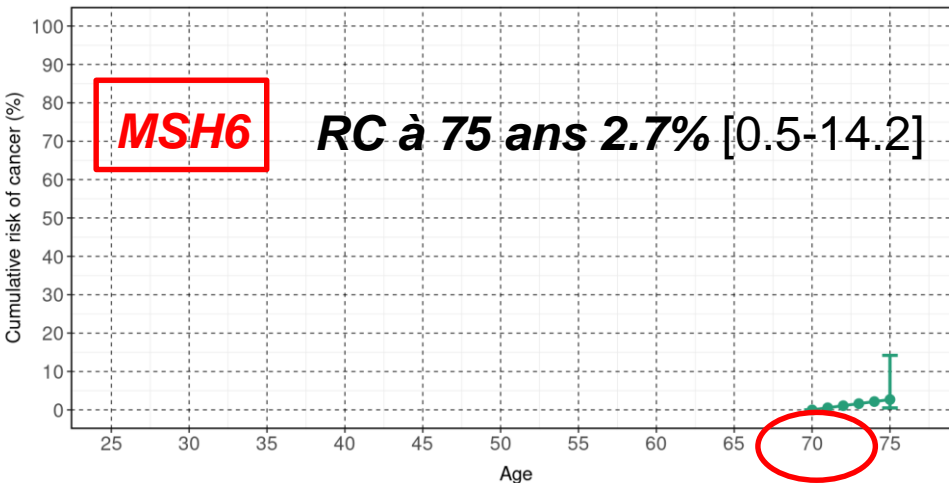
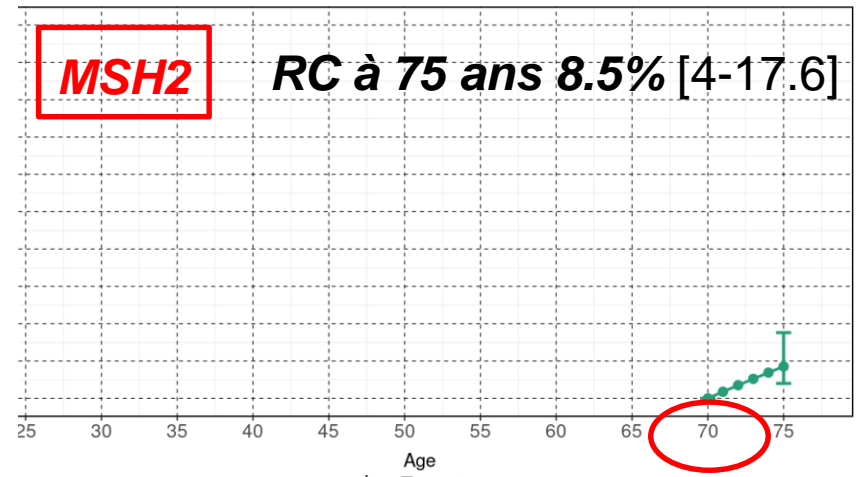
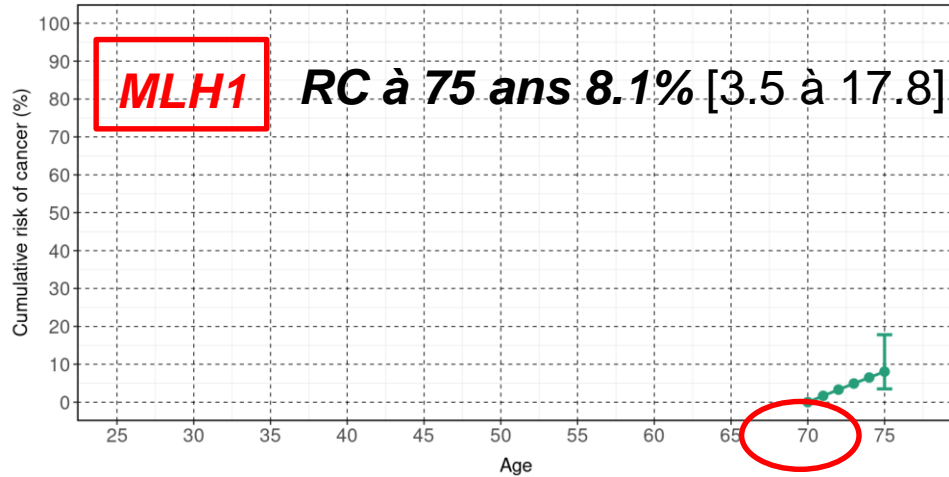
Risque Cumulé CCR Sd de Lynch



Niveau de Risque CCR HAS :

- Risque Moyen : 3 à 4% de risque vie entière
- Risque Élevé : 4 à 10% de risque vie entière

Risque Cumulé CCR Sd de Lynch



Niveau de Risque CCR HAS :

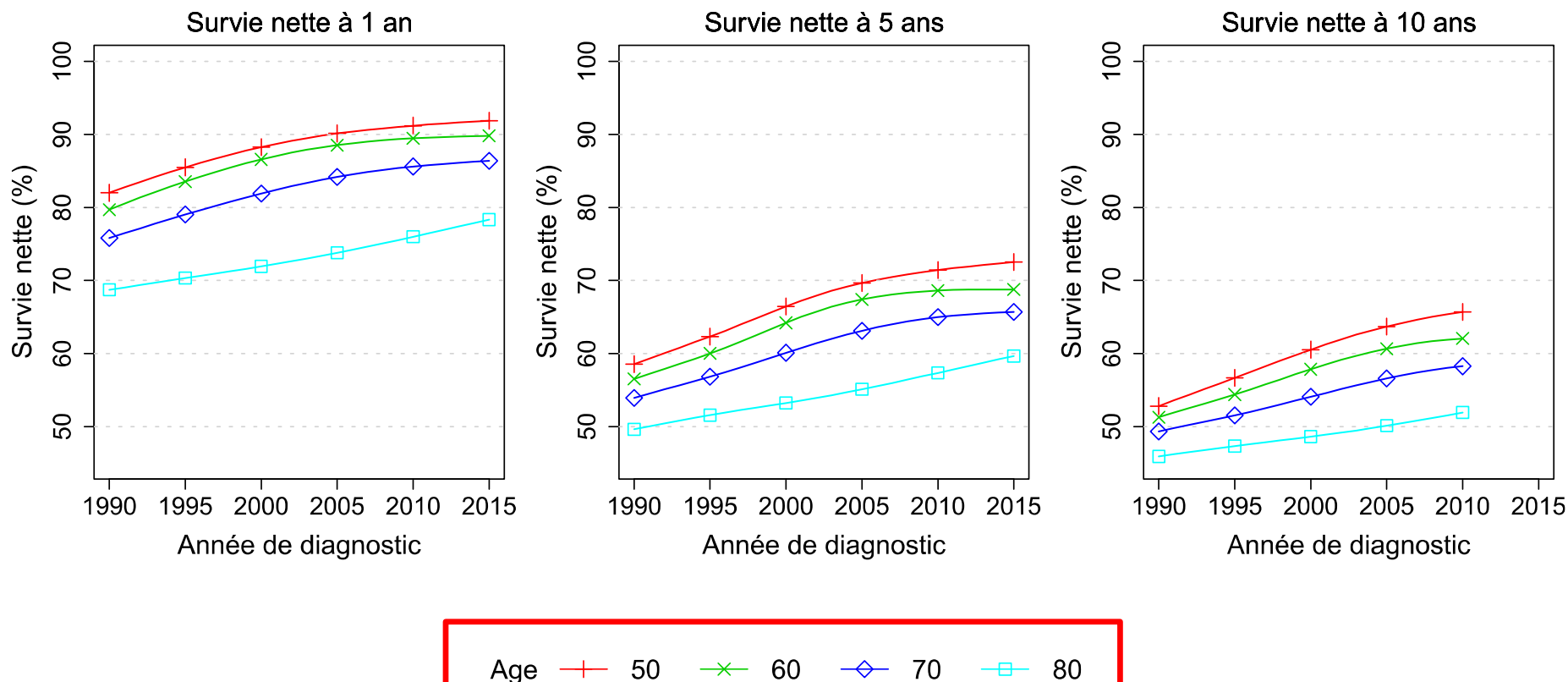
- Risque Moyen : 3 à 4% de risque vie entière
- Risque Élevé : 4 à 10% de risque vie entière

Survie CCR

Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018

CÔLON

FIGURE 4. Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic pour différents âges - Côlon



Survie CCR M+ 30 mois en moyenne

Etude collaborative partenariale entre le réseau français des registres des cancers (Francim), le service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa)



Pronostic CCR dMMR?

Premiers résultats de la cohorte prospective française de cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites (COLOMIN2)

D. Tougeron¹, V. Hautefeuille², A. Zaanani³, K. Le Malicot⁴, V. Moulin⁵, R. Cohen⁶, T. Lecomte⁷, A. Aleba⁸, J. Viaud⁹, Y-H. Lam¹⁰, P-L. Etienne¹¹, L. Mosser¹², M. Ramdani¹³, S. Le Sourd¹⁴, C. Ligeza Poisson¹⁵, G. Goujon¹⁶, C. Lepage¹⁷, O. Bouché¹⁸

COLOMIN 2

- Cohorte nationale prospective multicentrique
- Inclusion entre 2016 et 2021 de 614 patients avec CCR dMMR
- 41% de patients avec Sd de Lynch
- Stade CCR :
 - Stade I : 11,1% Stade II : 40,9% Stade III : 29,3% Stade IV : 18,7%
- Pronostic
 - < 10 % de récurrence dans les Stades I et II
 - Récurrence élevée stade III :
 - SSR de 69,3% si chimio adjuvante
 - SSR de 40,7% si absence de chimio adjuvante
 - Mauvais si métastatique

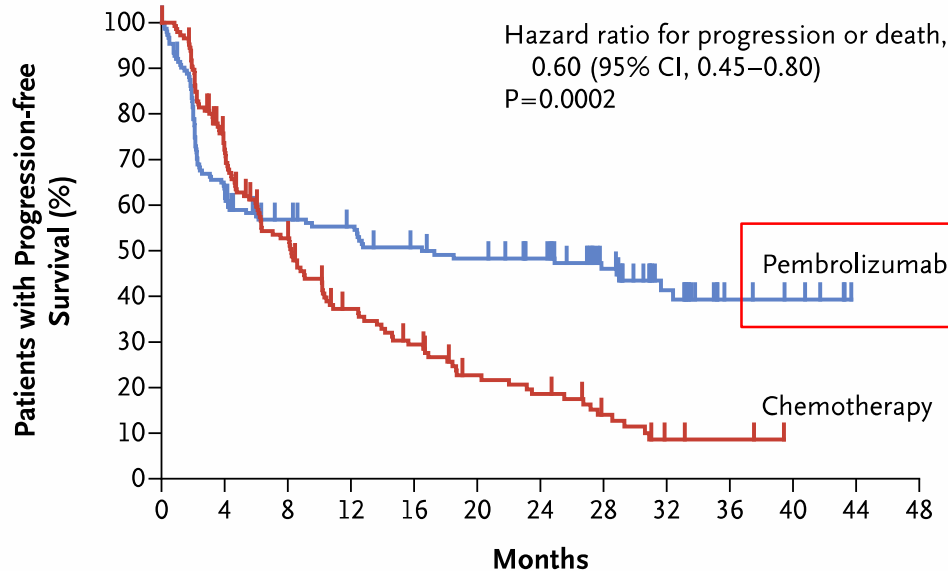
Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer

T. André, K.-K. Shiu, T.W. Kim, B.V. Jensen, L.H. Jensen, C. Punt, D. Smith, R. Garcia-Carbonero, M. Benavides, P. Gibbs, C. de la Fouchardiere, F. Rivera, E. Elez, J. Bendell, D.T. Le, T. Yoshino, E. Van Cutsem, P. Yang, M.Z.H. Farooqui, P. Marinello, and L.A. Diaz, Jr., for the KEYNOTE-177 Investigators*

Pronostic CCR dMMR?

NOUVEAUTÉ

- Avènement Immunothérapie dans les CCR dMMR!
- Efficacité immunothérapie parait identique chez patients âgés



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Chemotherapy	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

307 patients CCR méta dMMR non pré-traités

Traitement par :
Pembrolizumab (anti PD1)
200 mg IV /3 sem
Ou
Bi Chimio +/- ttt ciblée/2 sem

NB : Crossover possible
(Pembro pour patients Progressant sous chimio)

Figure 1. Progression-free Survival in Patients with MSI-H–dMMR Metastatic Colorectal Cancer.

André T et al NEJM 2020
Nebhan CA et al JAMA Oncol 2021

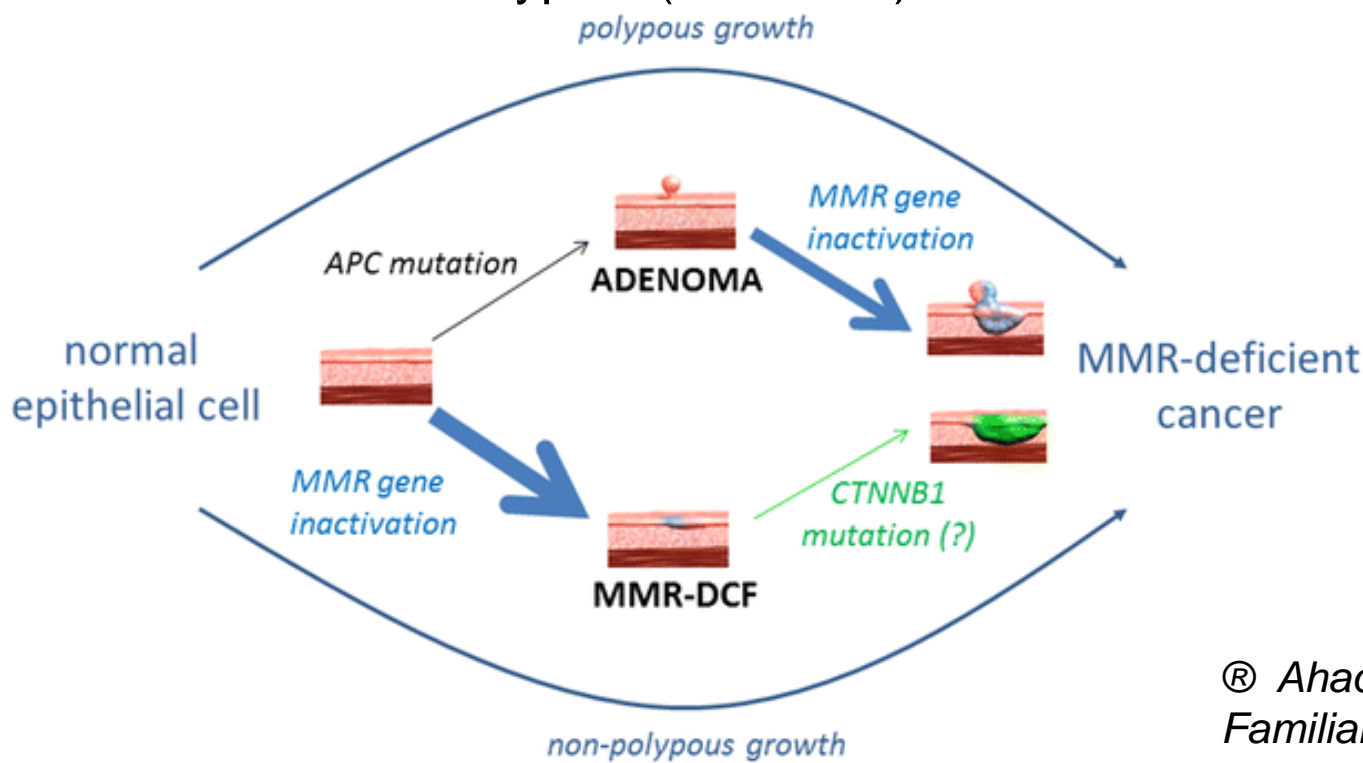
Pronostic CCR dMMR?

BÉMOLS

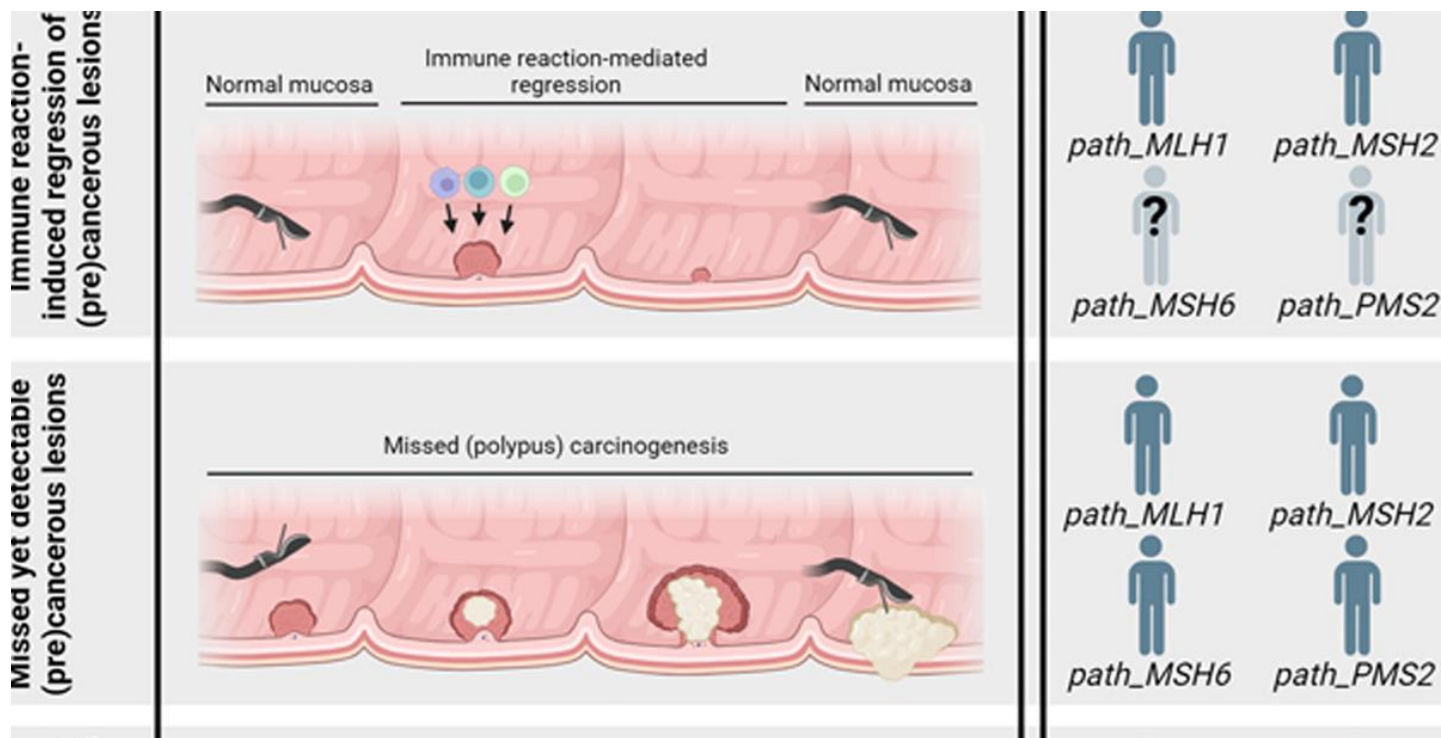
- Certains patients ne répondent pas à l'immunothérapie
 - Et stratégies de « rattrapage » non encore évaluées / déterminées
 - Reco actuelle TNCD = chimiothérapie standard
- Place de l'immunothérapie néo adjuvante/ adjuvante non encore validée / déterminée dans le CCR
- Effets secondaires possible de l'immunothérapie
 - 31% d'EI immuno induits dans Keynote 177 dont 9% de grades 3/4

Carcinogénèse dans le Sd de Lynch

- Deux principales voies de carcinogénèse colique dans le SL
 - Séquence standard Adénome en DBG → DHG → Cancer
 - Accélérée dans le Sd de Lynch (*MLH1* et *MSH2* ++, 3 ans vs 10 ans)
 - Adénomes plans ++
 - Foci dMMR au fond des cryptes (*MLH1* ++)



Carcinogénèse dans le Sd de Lynch



→ Précurseurs CCR

✓ D'évolution plus rapide (*MLH1*, *MSH2* ++)

✓ Plus difficiles à détecter

Dépistage CCR dans le Sd de Lynch

Coloscopie = seul moyen de dépistage d'intérêt démontré dans le SL

- Doit être réalisée dans des conditions optimales
 - Importance qualité préparation
 - Examen complet
 - Endoscope HD
 - Chromoendoscopie à l'Indigo Carmin
- / 2 ans (HAS, SNFGE, ESGE)
- Réduit la mortalité par CCR

Conclusion

QUAND ARRETER LE DEPISTAGE PAR COLOSCOPIE DANS LE SYNDROME DE LYNCH?

- Pas d'âge « limite »
 - Risque de CCR très élevé, persiste dans le temps
 - Particulièrement pour les porteurs de variants *MLH1* et *MSH2* +++
- Pas d'alternatives efficaces à la coloscopie
 - Seul moyen de dépistage d'efficacité démontrée
 - Réduit la mortalité par CCR
- Balance bénéfice risque à peser en consultation et possibilité de demander l'avis d'un réseau de suivi

Perspectives

Travaux en cours sur autres moyens de prévention du CCR dans le Syndrome de Lynch

- Aspirine à visée préventive du CCR
 - Essai CAPP2 : 600mg/jour pendant 2 ans : diminution significative risque CCR à 5 et 10 ans
 - Résultats essais à venir pour confirmer ces résultats et déterminer la dose minimale efficace
 - Essais AAS Lynch (R. Benamouzig) et CAPP3 (J. Burn)
- Vaccination à base de néo antigènes
 - Stimuler l'immunité anti tumorale par administration de neo antigenes mimant ceux générés par les tumeurs dMMR du fait de l'instabilité microsatellite

Burn J, et al. Lancet. 2020

Kloor M, et al. Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2020

MERCI DE VOTRE
ATTENTION !
