

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractérisation des cancers de l'endomètre développés dans le  
cadre du syndrome de Lynch.  
Relations génotype – phénotype**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre à 18 heures  
au Pôle Formation

**Par Anna PROKOFYEVA-WISSOCQ**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Marie-Pierre BUISINE**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Sophie LEJEUNE**

**Madame le Docteur Solveig MENU-HESPEL**

**Monsieur le Docteur Christophe DESAUW**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Professeur Marie-Pierre BUISINE**

**Travail du Service de Biochimie et Biologie moléculaire HMNO, Unité  
d'Oncogénétique moléculaire, CHU de Lille**

---





## TABLE DES MATIERES

Glossaire des abréviations.....	p.3
Table des illustrations.....	p.4
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>p.6</b>
<b>1. Le syndrome de Lynch.....</b>	<b>p.8</b>
Définition.....	p.8
Historique.....	p.8
Le système MMR.....	p.10
Présentation clinique.....	p.13
Bases moléculaires du syndrome de Lynch.....	p.14
Instabilité microsatellitaire (MSI).....	p.16
Corrélations génotype-phénotype.....	p.19
<b>2. Cancer de l'endomètre et syndrome de Lynch.....</b>	<b>p.19</b>
Cancer de l'endomètre.....	p.19
Caractéristiques du cancer de l'endomètre dans le syndrome de Lynch.....	p.20
Histopathologie.....	p.23
<b>3. Diagnostic clinique du syndrome de Lynch.....</b>	<b>p.25</b>
<b>4. Analyses tumorales.....</b>	<b>p.27</b>
Immunohistochimie des protéines MMR.....	p.27
Test MSI ou recherche d'instabilité microsatellitaire.....	p.30
<b>5. Le circuit oncogénétique.....</b>	<b>p.35</b>
<b>6. Recommandations de prise en charge des patientes avec cancer de l'endomètre.....</b>	<b>p.35</b>
<b>7. Diagnostique génétique moléculaire.....</b>	<b>p.38</b>
<b>PRESENTATION DU TRAVAIL.....</b>	<b>p.41</b>
<b>I. Objectifs.....</b>	<b>p.41</b>
<b>II. Matériel et méthode.....</b>	<b>p.42</b>
Description des patientes.....	p.42
Analyses statistiques.....	p.45
<b>III. Résultats.....</b>	<b>p.46</b>
Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude.....	p.46

Analyses comparatives Cas-Témoins.....	p.50
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>p.58</b>
Age au diagnostic de cancer de l'endomètre.....	p.58
Influence de la nature du gène MMR altéré sur le risque de cancer de l'endomètre.....	p.61
Influence de la nature de l'altération des gènes MMR sur le risque de cancer de l'endomètre.....	p.63
Histologie des tumeurs endométriales.....	p.64
Analyses tumorales.....	p.65
Influence des facteurs métaboliques et hormonaux.....	p.67
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>p.68</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>p.70</b>

## Liste des abréviations

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

CNV = copy number variations

ESGO = European Society of Gynaecological Oncology

ESTRO = European Society for Radiotherapy and Oncology

HNPCC = Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

IDL = insertion-deletion loop

IHC = immunohistochimie

InSiGHT = International Society for Gastrointestinal Hereditary Cancer

LMR = Longues répétitions mononucléotidiques

MLH = Mut L homolog

MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification

MMR = MisMatch Repair

pMMR = MisMatch Repair proficient

MMRd (dMMR) = MisMatch Repair deficient

MSH = Mut S homolog

MSI-H = Microsatellite instability high

MSI-L = Microsatellite instability low

MSS = Microsatellite stability

PMS = Post-meiotic segregation

TACSTD1 = tumor-associated calcium signal transducer

TIL = tumour infiltrating lymphocytes

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 :	A : Dr Alfred Scott Warthin ; B : arbre généalogique de la famille G indiquant les types de cancers et les âges au diagnostic.	p.8
Figure 2 :	Description des familles N et M faite par le Dr Lynch et al. A : Dr Henry Lynch ; B : Arbres généalogiques des deux familles N et M.	p.9
Figure 3 :	Schéma des étapes de fonctionnement du système MMR chez les eucaryotes.	p.18
Figure 4 :	Risques cumulés de cancer de l'endomètre chez les patients avec syndrome de Lynch selon l'âge et les gènes.	p.22
Figure 5 :	Carcinome endométriode, coloration à l'hématoxyline éosine safran (grossissement x100).	p.24
Figure 6 :	Profil d'expression des protéines MMR dans une tumeur endométriode de l'endomètre par IHC : une perte d'expression des protéines <i>MLH1/PMS2</i> .	p.29
Figure 7 :	Cancer colorectal MSI-H : les profils de différents marqueurs microsatellites pour le tissu tumoral comparé au tissu normal.	p.30
Figure 8 :	Cancer de l'endomètre MSI-H (5 marqueurs instables/6) avec le panel utilisé à Lille.	p.32
Figure 9 :	Arbre décisionnel concernant la recherche d'une déficience du système MMR pour identifier les patients avec syndrome de Lynch.	p.34
Figure 10 :	Schéma de parcours dans le circuit oncogénétique en France (cas index et apparentés).	p.36
Figure 11 :	Flow chart	p.47
Figure 12 :	Répartition des cas et des témoins selon l'âge à l'inclusion et par tranches d'âges.	p.51
Figure 13 :	Répartition des patientes en fonction du gène MMR altéré par tranches d'âges dans le groupe des Cas.	p.54

Tableau I	Protéine impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN chez les eucaryotes.	p.12
Tableau II	Estimation des risques cumulés à 70 ans des différents cancers dans le syndrome de Lynch et dans la population générale.	p.14
Tableau II bis	Répartition des différents types de variants identifiés pour les quatre gènes MMR	p.17
Tableau III	Risques cumulés de cancer colorectal comparé à cancer de l'endomètre à 70 ans en cas de syndrome de Lynch.	p.21
Tableau IV	Risques cumulés de survenue du cancer de l'endomètre dans le syndrome de Lynch comparés à ceux de la population générale.	p.22

Tableau V	Profils observés dans les tumeurs de perte d'expression de protéine(s) MMR déterminée par IHC.	p.28
Tableau VI	Statistiques descriptives globales et par groupe (Cas ; Témoins).	p.48
Tableau VII	Répartition des différents types de variants pour les quatre gènes MMR dans l'ensemble de la population.	p.49
Tableau VIII	Répartition des patientes par tranches d'âges dans l'ensemble de la population.	p.50
Tableau IX	Estimation du risque de cancer de l'endomètre en fonction de l'âge: Odds Ratio (OR) et intervalles de confiance.	p.52
Tableau X	Estimation du risque de cancer de l'endomètre en fonction du gène MMR altéré : OR et IC95%.	p.53
Tableau XI	Comparaison des âges au diagnostic de cancer de l'endomètre des types histologique en fonction du gène MMR altéré.	p.54
Tableau XI bis	Répartition des patientes en fonction du gène MMR par tranches d'âges dans le groupe des Cas	p.56
Tableau XII	Répartition des différents types de variants identifiés pour les quatre gènes MMR selon le groupe.	p.55
Tableau XIII	Résultats des analyses tumorales MSI/IHC.	p.57
Tableau XIV	Risque cumulé à 70 ans de cancer de l'endomètre selon le gène MMR altéré d'après les différentes études.	p.61

# INTRODUCTION

La France se situe parmi les pays européens à fort taux d'incidence de cancer chez les hommes comme chez les femmes, avec un âge médian au moment du diagnostic qui est estimé à 68 ans chez l'homme et à 67 ans chez la femme (1).

Le cancer est la première cause de décès prématuré aussi bien chez l'homme que chez la femme, chez lesquels il représente respectivement 37,5% et 47% des décès avant 65 ans (InVS/CépiDc 2012) (1).

Le cancer est une maladie multifactorielle survenant en majorité de façon sporadique et liée aux interactions entre facteurs héréditaires et facteurs environnementaux. En général, le rôle des premiers est plutôt mineur et dû à des loci de susceptibilité au cancer à faible pénétrance et c'est l'association de facteurs héréditaires et environnementaux qui augmente le risque de cancer (1–3).

Cependant, environ 5 % des cancers sont associés à une prédisposition génétique liée à un gène à fort pénétrance (Institut National du Cancer, INCa) (1).

Ces 30 dernières années de nombreux syndromes de prédisposition génétique aux cancers ont été découverts, parmi lesquels les plus fréquents sont le syndrome sein-ovaire (lié aux gènes *BRCA 1* et *BRCA2* principalement) et le syndrome de Lynch dont les fréquences sont estimées à environ 1/500 individus dans la population générale (2–5).

Ces syndromes nécessitent des mesures spécifiques (dépistage, diagnostic, traitement...) pour une prise en charge optimale des patients et de leur famille et une collaboration étroite entre des spécialistes divers – cliniciens spécialistes d'organes, pathologistes, généticiens cliniciens, biologistes généticiens moléculaires (2,5).

# 1. LE SYNDROME DE LYNCH

Le syndrome de Lynch, auparavant connu sous le terme anglais de HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*), est une maladie héréditaire prédisposant à de nombreux cancers (cancers du côlon et cancers de l'endomètre principalement) de transmission autosomique dominante (6–8).

## Historique

En 1913, le Docteur Alfred Scott Whartin a publié l'étude d'une famille, désignée sous le terme « Famille G », présentant de nombreux cas de cancers colorectaux (non polyposiques), gastriques et endométriaux à un âge jeune (Figure 1) (9,10).

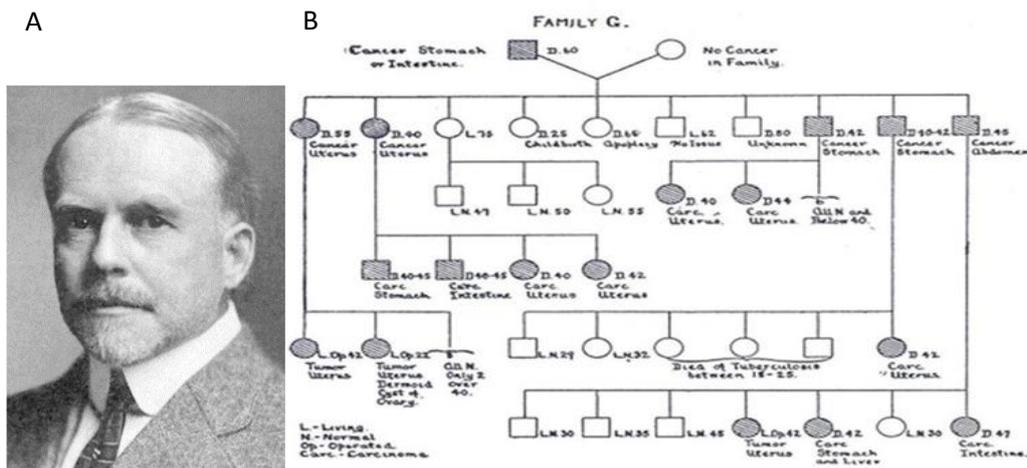


Figure 1 : A : Dr Alfred Scott Warthin ; B : arbre généalogique de la famille G indiquant les types de cancers et les âges au diagnostic (d'après (11,12))

En 1966, le Docteur Henry Lynch et al. ont rapporté à leur tour dans deux grandes familles du Midwest (familles N et M) l'agrégation de tumeurs coliques, similairement à la Famille G, en faveur d'une origine héréditaire et évoquant une transmission selon un mode autosomique dominant (9).

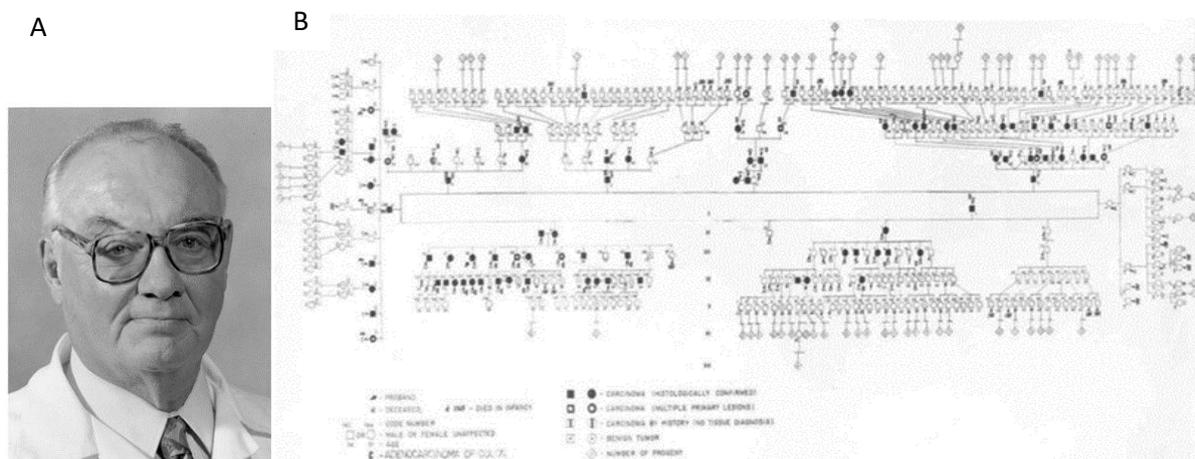


Figure 2: Description des familles N et M faite par le Dr Lynch et al..

A : Dr Henry Lynch ; B : Arbres généalogiques des deux familles N et M (d'après (13))

Le syndrome de Lynch est dû à une inactivation monoallélique constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (ou MMR *mismatch repair*) : *MLH1* (*MutL homolog 1*), *MSH2* (*MutS homolog 2*), *MSH6* (*MutS homolog 6*) ou *PMS2* (*postmeiotic segregation increased 2*) (4,5,10,14–19).

Une inactivation somatique de l'autre copie du gène MMR (par mutation ponctuelle ou perte d'hétérozygotie principalement) aboutit à l'inactivation de ce gène et à la perte de fonction de la protéine correspondante (4).

Le défaut de la voie MMR entraîne une accumulation rapide des mutations spontanées dans des gènes effecteurs de la cancérogenèse et se manifeste par un haut degré d'instabilité microsatellitaire (MSI-H) (4,9,20).

### Le système MMR

Le système MMR a un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité du génome (20). Ce système est très conservé au cours de l'évolution. Il permet la réparation des erreurs de réplication commises par l'ADN polymérase et ayant échappé au système de relecture (environ 1 toutes les  $10^7$  à  $10^8$  pb, surtout des boucles d'insertion/délétion (IDL) dans les longues séquences répétées). Il permet aussi la signalisation apoptotique de certains dommages de l'ADN (20).

Le système MMR comprend deux principaux complexes : MutS et MutL.

Chez les eucaryotes, les complexe MutS existe sous deux formes : MutS $\alpha$  (composé des sous-unités MSH2-MSH6) responsable de la reconnaissance et réparation des mésappariements d'une seule pb, ainsi que des IDL de 2 pb, et MutS $\beta$  (composé des sous-unités MSH2-MSH3) responsable de la réparation des IDL de plus grande taille (>2 pb). Le complexe MutS $\alpha$  est plus abondant que MutS $\beta$ . MSH2 étant le composant commun aux deux complexes, l'altération du gène *MSH2* entraîne un phénotype mutateur fort. MSH6 et MSH3 ayant des fonctions similaires, l'altération du gène *MSH6* ou *MSH3* conduit à un phénotype mutateur atténué.

Le complexe MutL existe aussi sous plusieurs formes : MutL $\alpha$  (dimère MLH1-PMS2) qui interagit avec MutS et active de la cascade de réparation, MutL $\beta$  (dimère MLH1-PMS1) dont le rôle reste inconnu et MutL $\gamma$  (dimère MLH1-MLH3) qui joue un rôle dans le système MMR, mais qui participe aussi à la recombinaison méiotique. L'altération de MLH1 qui est le composant commun à ces trois dimères entraîne donc un phénotype mutateur fort tandis que l'altération du gène *PMS2* entraîne un phénotype atténué (20).

La correction des erreurs de réplication commence par une reconnaissance du mésappariement ou de l'IDL par le complexe MutS $\alpha$  lié à l'ADP (MutS $\beta$  pour un ILD) ou plutôt par une détection par ce complexe de l'ADN situé dans la région du mésappariement. La liaison de ce complexe au mésappariement induit un changement de conformation qui permet un échange de l'ADP en l'ATP et la formation d'une pince coulissante qui entoure l'ADN (20).

Ensuite, MutS recrute et interagit avec MutL $\alpha$  dont l'action est aussi ATP dépendante. Celui-ci, aidé par PCNA, dirige l'incision du brin néosynthétisé par PMS2 sans toucher le brin parental. Ensuite, cette incision sert de point d'ancrage à l'exonucléase EXO1 qui élimine la base erronée nouvellement incorporée. A l'étape suivante, l'ADN polymérase  $\delta/\epsilon$  assure la resynthèse du nouveau brin. Le processus se termine par une ligation (20,21). Le processus est schématisé sur la Figure 3 et les protéines – principaux acteurs de ce mécanisme - sont présentées dans le Tableau I.

Tableau I : Protéine impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN chez les eucaryotes (d'après (20))

Protéines du système MMR	Fonction
MSH2-MSH6 (MutS $\alpha$ )	Réparations des mésappariements et des IDL $\leq 2$ pb
MSH2-MSH3 (MutS $\beta$ )	Réparations de petites IDL et IDL $\geq 2$ pb
MLH1-PMS2 (MutL $\alpha$ )	Interaction avec MutS, activation de la cascade, incision du brin néosynthétisé
MLH1-MLH2 (MutL $\beta$ )	Fonction inconnue
MLH1-MLH3 (Mut $\gamma$ )	Suppression de quelques IDL, recombinaison méiotique
Protéines accessoires	
EXO1	Exonucléase – excision du mésappariement de l'ADN
PCNA	Interaction avec MutS et MutL au niveau de la fourche de réplication
Polymérase $\delta/\epsilon$	Resynthèse correcte de l'ADN excisé
Ligase1 (LIG1)	Scelle la coupure après synthèse de l'ADN

Les protéines MMR participent à un certain nombre d'autres processus cellulaires, tels les processus de recombinaison anormaux, la réponse à certains agents génotoxiques, comme les agents alkylants par exemple.

## Présentation clinique

Les cancers survenant dans le cadre du syndrome de Lynch ont la particularité d'apparaître à un âge relativement précoce (généralement avant 50 ans, 45-46 ans en moyenne) comparé aux cas sporadiques, ce qui nécessite la mise en place d'une surveillance étroite (2,3). De plus, les patients atteints de syndrome de Lynch présentent un risque élevé d'avoir de cancers multiples (synchrones et métachrones)(16,22).

Classiquement les risques tumoraux sont séparés en deux groupes selon le Risque Relatif (RR) de développer un cancer par rapport à la population générale :

- les cancers du spectre étroit ( $RR > 8$ ) sont les cancers colorectaux, les cancers de l'endomètre, les cancers des voies urinaires (notamment du haut appareil urinaire) et les cancers de l'intestin grêle,
- les cancers du spectre élargi ( $5 < RR < 8$ ) sont les cancers de l'ovaire, les cancers des voies biliaires, les cancers du pancréas et de l'estomac (Tableau II) (4,5,23).

Le syndrome de Lynch est également associé à une augmentation du risque de cancers d'autres organes comme : le système nerveux central (de types gliomes/glioblastomes) et la peau (kératoacanthomes, carcinomes basocellulaires) (2,3,5,13,24).

Tableau II : Estimation des risques cumulés à 70 ans des différents cancers dans le syndrome de Lynch (d'après (24,25))

Type de cancer	Risque population générale	Risque syndrome de Lynch
Colorectal	5,5%	35%
Endomètre	3%	34%
Ovaire	1,6%	8%
Estomac	1%	0,7%
Voies biliaires	<1%	0,6%
Intestin grêle	<1%	0,6%
Voies urinaires	<1%	1,9%

### Bases moléculaires du syndrome de Lynch

Actuellement, 4 gènes du système MMR sont identifiés comme impliqués dans le syndrome de Lynch : en termes de distribution, 80 à 90% des variants pathogènes ou probablement pathogènes (classes 4 et 5) cités dans la base de données internationale InSiGHT affectent *MLH1* et *MSH2*, tandis que 10 à 20% affectent *MSH6* et *PMS2* et environ 3% de syndrome de Lynch sont liés à une délétion de l'extrémité 3' du gène *EPCAM*(17).

Plus que 500 variants pathogènes différents ont été enregistrés dans InSiGHT (26,27).

Les variants sont de natures diverses : faux-sens, non-sens, entraînant un décalage du cadre de lecture (frameshift), une anomalie d'épissage (splice-site), insertions/délétions en phase, réarrangements de grande taille, ou épimutations (hyperméthylation constitutionnelle).

***MLH1***: gène d'environ 58 kb, localisé sur le chromosome 3p21, comprenant 19 exons, code une protéine de 756 acides aminés. Les variations de ce gène représentent environ 39% des variants pathogènes identifiés chez les patients avec le syndrome de Lynch. Généralement ce sont des variants de type frameshift (22%) ou non-sens (24%) responsables de la production d'une protéine tronquée ou d'une absence de protéine en raison d'une dégradation par mécanisme NMD (nonsense-mediated mRNA decay), mais les variants faux-sens (29%) ou de type splice-site (19%) ne sont pas rares ; les réarrangements de grande taille (CNV impliquant un ou plusieurs exons) constituent environ 8% des anomalies du gène *MLH1* détectées (3,5,24). Les variants pathogènes sont repartis sur l'ensemble des exons avec une prédominance relative dans les exons 6 et 16 (27). Une autre cause de syndrome de Lynch est l'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène *MLH1* qui représenterait <1% de cas. Ce phénomène a été décrit pour la première fois en 2002 par Gazzoli et al. (28). Cette épimutation peut être primaire ou secondaire liée à un variant génétique du gène *MLH1* (2,6,19,28).

***MSH2***: gène d'environ 80 kb, localisé sur le chromosome 2p21, comprenant 16 exons, code une protéine de 934 acides aminés. Les variations de ce gène représentent environ 34% des variants responsables de syndrome de Lynch. Il s'agit de variants non-sens (23%) ou frameshift (27%), responsables de la formation d'une protéine tronquée ou d'une absence de protéine par mécanisme NMD ; les réarrangements de grande taille constituent environ 20% des anomalies, les variants faux-sens (14%) et splice-site (16%) sont aussi fréquents (24,29,30). Une inactivation du gène *MSH2* peut également

être dûe à des délétions dans le gène *EPCAM* également connu sous le nom de *TACSTD1* (situé en amont du gène *MSH2*), les délétions affectant sa région 3' induisant une inactivation du gène *MSH2* via l'hyperméthylation de son promoteur (3,5,29).

***MSH6***: gène d'environ 24kb, localisé sur le chromosome 2p16.3, comprenant 10 exons, code une protéine de 1360 acides aminés. Les variations du gène *MSH6* représentent environ 18% des variants responsables de syndrome de Lynch. Les variants frameshift sont fréquents (environ 64%), comme les variants non-sens (environ 27%). Les variants faux-sens (3%) et de type splice-site (6%) sont rares (24).

***PMS2***: gène d'environ 38kb, localisé sur le chromosome 7p22, comprenant 15 exons, code une protéine de 862 acides aminés. Il existe de multiples pseudogènes hautement homologues à *PMS2* ce qui rend son analyse très délicate. Les variations du gène *PMS2* représentent environ 6-15% des variants responsables du syndrome de Lynch et sont rares dans les formes classiques de syndrome de Lynch (67,68). Les variants frameshift sont fréquents (environ 35%), comme les réarrangements de grande taille (28%) et les variants non-sens (21%). Les variants faux-sens (8%) et de type splice-site (8%) sont plus rares (Tableau II bis) (3,5,67).

Tableau II bis : Répartition des différents types de variants identifiés pour les quatre gènes MMR (d'après (3,5,24,28,29,30,67))

	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Frameshift	22%	27%	64%	35%
Non-sens	24%	23%	27%	21%
Faux-sens	29%	14%	3%	8%
Splice-site	19%	16%	6%	8%
Réarrangements	8%	20%	2%	28%
Hyperméthylation constitutionnelle	<1%	-	-	-

### Instabilité microsatellitaire (MSI)

Un défaut du système MMR par inactivation de l'un gène MMR se traduit par une accumulation de mutations dans le génome et en particulier dans les séquences de type microsatellites (31). Les microsatellites sont des séquences d'ADN répétées en tandem constituées de 1 à 6 pb. Les microsatellites sont particulièrement sensibles aux erreurs de réplication de l'ADN dues aux glissements de l'ADN polymérase, ce qui se traduit par les insertions ou délétions de quelques nucléotides dans le brin néosynthétisé (20,32).

Cette instabilité est observée dans les tumeurs dans lesquelles le système MMR est inactivé, qu'elles soient sporadiques ou liées au syndrome de Lynch (6,21).

L'instabilité peut être plus ou moins importante. L'état dans lequel l'instabilité des microsatellites est détectée avec une fréquence élevée est décrite comme MSI-high (MSI-H) et la condition dans laquelle l'instabilité des microsatellites est détectée avec

une faible fréquence est décrite comme MSI-low (MSI-L) (31). Les cancers MSI-H sont associés à un taux de mutations 100 à 1000 fois plus élevé que les cancers sans instabilité microsatellitaire ou MSS (32). Certaines de ces mutations touchent les régions codantes de gènes suppresseurs de tumeurs, impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose, etc, et favorisent donc le développement tumoral. Il faut noter que les gènes MMR, en particulier *MSH6* et *MSH3*, contiennent eux-mêmes des microsatellites dans leur région codante et donc le système MMR est particulièrement vulnérable à ce type d'instabilité, ce qui contribue encore au développement tumoral (6,21).

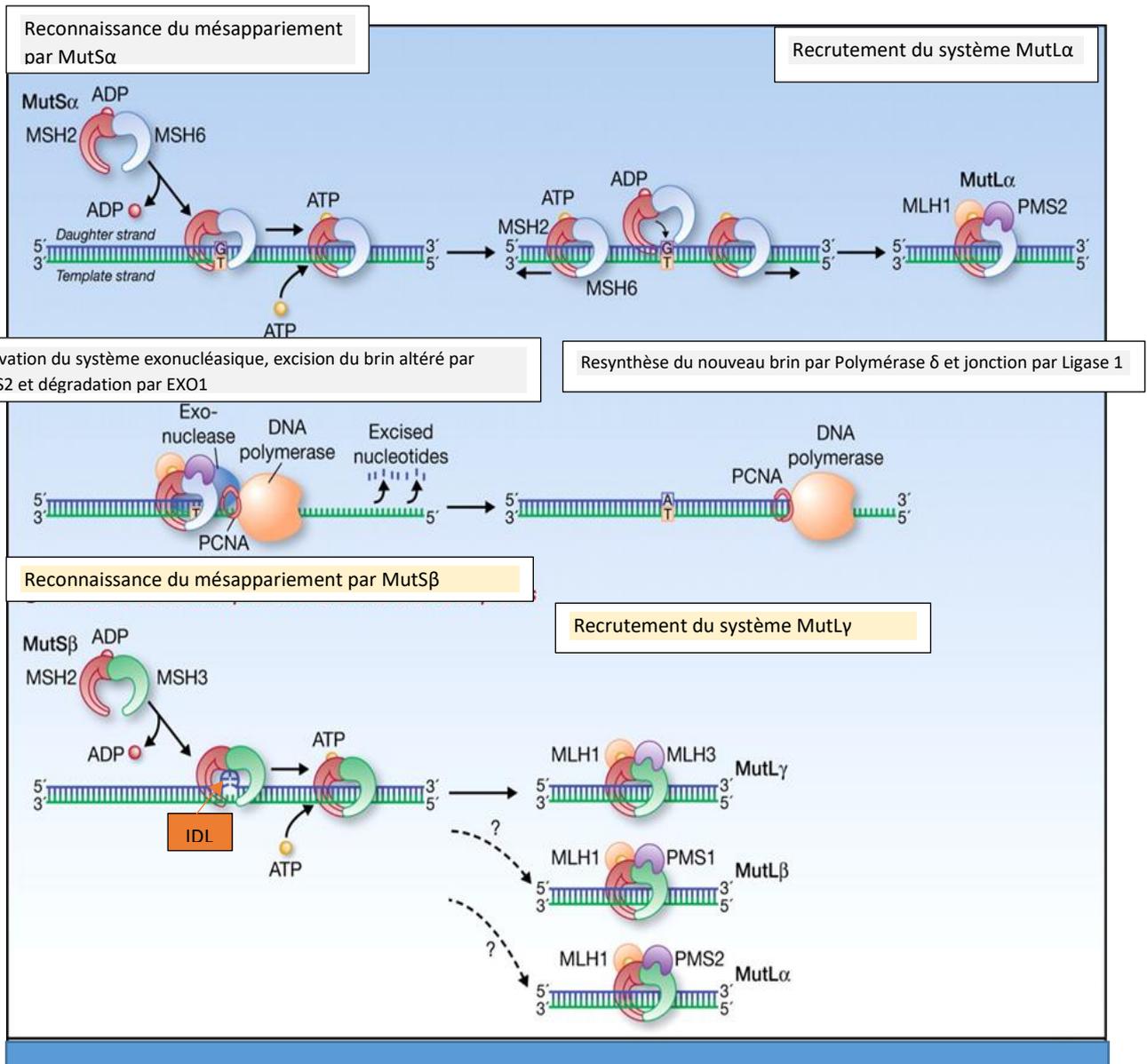


Figure 3: Schéma des étapes de fonctionnement du système MMR chez les eucaryotes (d'après (20,21) : La reconnaissance d'un mésappariement d'une paire de bases (ou  $IDL \leq 2pb$ ) par MutS $\alpha$  (MSH2-MSH6) (ou MutS $\beta$ ) entraîne la formation d'un complexe ternaire dont les interactions protéine-protéine et protéine-ADN sont modulées par les cofacteurs ATP/ADP liés à MutS $\alpha$  (par MSH2) et à MutL $\alpha$  (MLH1-PMS2). PCNA pourrait jouer un rôle important dans le recrutement des protéines MMR à proximité de la fourche de réplication. L'excision par PMS2 et la dégradation par EXO1 conduit à la formation d'un simple brin. Ensuite la resynthèse du nouveau brin-fils par Polymérase  $\delta/\epsilon$  et la ligature par Ligase1 restaurent l'intégrité du duplex.

## Corrélations génotype-phénotype

Le risque de développer les cancers survenant dans le cadre du syndrome de Lynch dépend du sexe et du gène MMR muté. Le risque est plus élevé pour les patients porteurs d'une altération du gène *MLH1* ou *MSH2* que pour ceux porteurs d'une altération du gène *MSH6* ou *PMS2*. Sur le plan phénotypique, en cas d'altération du gène *MSH2*, le risque de cancer cumulé au cours de la vie est plus important selon certaines études, qu'en cas d'altération touchant un autre gène MMR (30). Les patients avec altération de *MSH2* développeraieent plus de cancers primitifs multiples et extracoliques. (3,5). Les cancers dûs aux variants du gène *MSH6* se révéleraient à un âge plus tardif que ceux dûs aux variants de *MLH1* ou *MSH2*(24). Les variants du gène *PMS2* montrent le plus faible risque pour tous les types de cancers dans le cadre de syndrome de Lynch (68). Le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes des délétions d'*EPCAM* semble plus faible que chez les patientes avec des variations dans les gènes MMR (29).

## 2. CANCER DE L'ENDOMETRE ET SYNDROME DE LYNCH

### Cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent en Europe. En 2018, le nombre de nouveaux cas de carcinome de l'endomètre y était estimé autour de 121 600 cas avec 29 600 décès. L'incidence a augmenté avec le vieillissement de la

population. Certains facteurs comme l'obésité, le diabète, la nulliparité, l'hyperœstrogénie augmentent le risque du cancer de l'endomètre.

Le principal facteur de risque héréditaire est représenté par le syndrome de Lynch, qui explique environ 3% de tous les carcinomes de l'endomètre et environ 10% de ceux qui sont de type MSI/dMMR (3,5). Mais la prévalence du syndrome de Lynch parmi les cancers de l'endomètre est difficile à estimer (environ 0,5-4,6%) et le syndrome de Lynch est probablement sous-diagnostiqué (14,33,34).

### **Caractéristiques du cancer de l'endomètre dans le syndrome de Lynch**

Si le cancer de l'endomètre est rare dans la population générale (2,7%), il est le second cancer en terme de fréquence chez les patientes ayant un syndrome de Lynch (35%) (10,35). Selon certains auteurs, pour les femmes porteuses d'une variation germinale d'un gène MMR, le risque au cours de la vie de développer un cancer colorectal ou un cancer de l'endomètre est de 73,4 %, selon d'autres le risque au cours de la vie de cancer de l'endomètre varie de 16 à 71% (environ 40-60%). Il est important de souligner que le risque de développer un cancer de l'endomètre pour les femme avec syndrome de Lynch est plus élevé que leur risque de développer un cancer colorectal (13,18,32,36). Le Tableau III montre les risques cumulés comparatifs de cancer colorectal et de cancer de l'endomètre selon le gène impliqué.

Tableau III : Risques cumulés de cancer à 70 ans en cas de syndrome de Lynch (d'après (4,68))

	Homme	Femme
Variant <i>MLH1</i>	CCR : 34% (IC95% 25-50%)	CCR : 36% (IC95% 25-51%) CE : 18% (IC95% 9,1-34%)
Variant <i>MSH2</i>	CCR : 47% (IC95% 36-60%)	CCR : 37% (IC95% 27-50%) CE : 30% (IC95% 18-45%)
Variant <i>MSH6</i>	CCR : 22% (IC95% 14-32%)	CCR : 10% (IC95% 5-17%) CE : 26% (IC95% 18-36%)
Variant <i>PMS2</i>	CCR : 15-20%	CCR : 15-20% CE : 13%(IC95% 7-24%)

Dans plus de 50% des cas de cancer de l'endomètre, il s'agit du premier cancer à se manifester (cancer « sentinelle ») (14). Le risque cumulé de cancer de l'endomètre dans le cadre de syndrome de Lynch comparé au risque dans la population générale, les risques cumulés associés à chaque gène MMR, ainsi que les âges moyens au diagnostic sont résumés dans le Tableau IV. Pour le diagnostic de cancer de l'endomètre sporadique, dans la population générale, le pic de fréquence se situe à 62 ans, alors que l'âge moyen au diagnostic de cancer de l'endomètre chez les patientes avec syndrome de Lynch est de 49 ans d'après Cox et al., voire 47,5 ans d'après Stoffel et al., soit 13 à 15 ans plus précoce (33,34,37,38).

Tableau IV : Risques cumulés de survenue du cancer de l'endomètre dans le syndrome de Lynch comparés à ceux de la population générale, d'après (33,34,37,38).

Cancer de l'endomètre	Risque cumulé à 70 ans	Age médian de découverte
Sporadique	2,7%	62 ans
Syndrome de Lynch	35% (21-60%)	49 ans
Lié à la mutation MLH1	34% (18-54%)	49 ans (26-75)
Lié à la mutation MSH2	51% (24-77%)	48 ans (27-69)
Lié à la mutation MSH6	49% (26-71%)	55 ans (40-87)
Lié à la mutation PMS2	24%	49 ans

Selon l'étude française ERISCAM (24), à l'âge de 40 ans, le risque cumulé de cancer de l'endomètre chez les patientes avec syndrome de Lynch ne dépassait pas 2 % (IC 95 %, 0 %-7 %) tous les gènes confondus.

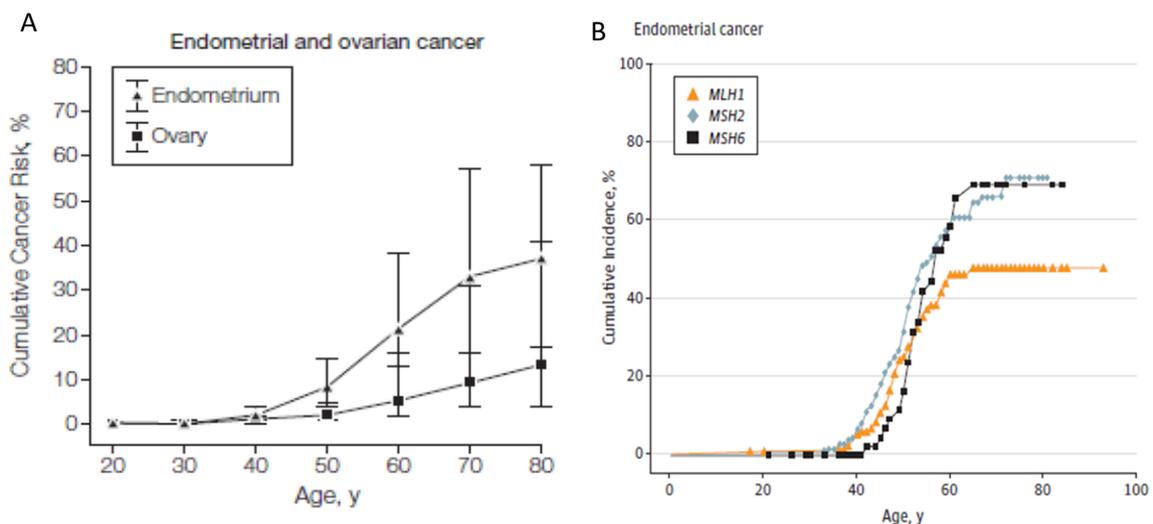


Figure 4 : Risques de cancer de l'endomètre chez les patients avec syndrome de Lynch.

A : Risques cumulés de cancer de l'endomètre et de cancer l'ovaire chez les patientes avec syndrome de Lynch selon l'âge tous les gènes confondus, d'après (24) et B : incidences cumulées stratifiées par gène, d'après (15)

Le risque cumulé de cancer de l'endomètre a été estimé 4 fois plus élevé à l'âge de 50 ans (8%) et continue à augmenter significativement après 50 ans (23% à 60 ans et 34% à 70 ans) (Figure 4). Le risque maximal se situerait entre 40 et 60 ans (39,40).

Ce risque différerait selon le gène muté, toutefois les données de la littérature sont discordantes. Des études de Veronica L Cox et al. (37) ont suggéré que le risque cumulé serait plus élevé pour le gène *MLH1* en comparaison avec les gènes *MSH2* et *MSH6* (31,37,38). Étant donné la rareté relative des variations de *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*, les données concernant le risque de cancer de l'endomètre sont plus limitées, mais les patientes porteuses d'un variant pathogène du gène *MSH6* auraient un risque relativement élevé de cancer de l'endomètre (31,38,41). Pour les variants du gène *MSH6*, Baglietto et al. ont estimé que le risque cumulé de présenter un cancer de l'endomètre à 70 ans est de 26% ; à 80 ans ce risque atteindrait 44% (42).

### Histopathologie

Il ne semble pas exister de caractéristiques anatomopathologiques spécifiques des cancers de l'endomètre associées au syndrome de Lynch, probablement en raison d'études limitées par la petite taille des cohortes avec des groupes témoins très hétérogènes. Les tumeurs sont principalement de type endométrioïde (type anatomoclinique I) (Figure 5), mais des sous-types non endométrioïdes, notamment séreux, papillaires et à cellules claires, sont également observés (2,31,38,43).

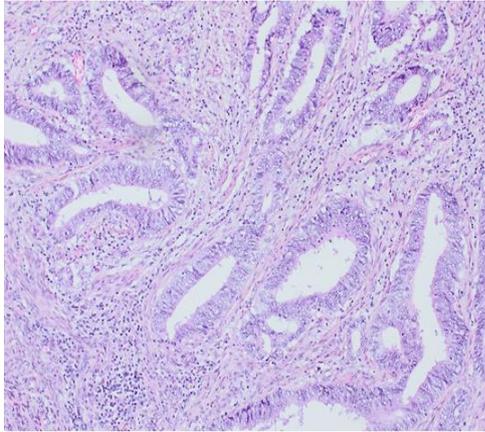


Figure 5 : Carcinome endométriöide, coloration à l'hémathoxyline éosine safran (grossissement x100)

Selon Westin et al. les carcinomes non endométriöides (type anatomoclinique II) présenteraient 40% des cancers de l'endomètre observés dans le syndrome de Lynch, alors que selon Anderson et al. ceux-ci représenteraient seulement 14% des cancers de l'endomètre (43). Ces tumeurs présentent une densité significativement plus élevée de cellules immunitaires (infiltration lymphocytaire ou TIL) dans la tumeur et de lymphocytes péri-tumoraux avec plus de lymphocytes T CD8+, CD45RO+ et PD1+ au front d'invasion et d'hétérogénéité tumorale (2,5). D'autres caractéristiques, telles qu'un grade histologique plus élevé (ainsi que le stade FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique)), une invasion du myomètre et une dédifférenciation ont été décrites (2). Chez les femmes jeunes, on observe des tumeurs de grade et de stade plus élevés, avec des formes histologique plus agressives que chez les femmes de 50 ans ou plus (14). Les femmes porteuses de variants pathogènes *MSH2* semblent présenter plus de cancers de type séreux ou à cellules claires (5). Alors que le carcinome endométrial du segment inférieur de l'utérus (l'isthme utérin) représente moins de 5% de l'ensemble des cancers de l'endomètre, cette présentation serait plus

fréquente dans le cadre du syndrome de Lynch (38). Westin et al. ont constaté que 29% des femmes avec le syndrome de Lynch présentent un carcinome endométrial du segment inférieur de l'utérus. La raison de cette proportion apparemment plus élevée chez les femmes avec syndrome de Lynch est inconnue (44). Le cancer synchrone de l'ovaire est retrouvé plus fréquemment chez les patientes avec un syndrome de Lynch que dans la population générale (14). Mais toutes ces caractéristiques ne sont pas assez sensibles pour détecter les cancers de l'endomètre liés au syndrome de Lynch et un « dépistage universel » est donc recommandé (2).

### **3. DIAGNOSTIC CLINIQUE DU SYNDROME DE LYNCH**

On pense au diagnostic de syndrome de Lynch lorsqu'il existe une agrégation familiale de cancers du spectre de syndrome de Lynch, si le patient a développé son cancer à un âge anormalement jeune ou/et sur la base du résultat de l'analyse tumorale (cf. paragraphe suivant) (24).

Sur le plan clinique, la suspicion de syndrome de Lynch est définie par les critères révisés d'**Amsterdam II** (élargis au niveau national en 2004) (3,7,22) :

- 3 apparentés avec un cancer du spectre étroit (cancer colorectal, de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires, de l'intestin grêle) histologiquement prouvés ;
- chacun des apparentés relié au premier degré avec l'un des deux autres ;
- au moins deux générations successives atteintes ;
- au moins un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans (14,19,45).

Ces critères sont très spécifiques (98%). Cependant, la sensibilité de ces critères basés sur l'histoire familiale et le contexte clinique est faible (22-42%) et plus de 50% des familles avec syndrome de Lynch ne répondent pas à ces critères (14,19,45).

Les recommandations internationales de **Bethesda** (révisées) ont amélioré l'identification des patients ayant développé leur cancer à un âge avancé ou sans notion d'antécédents familiaux solides (tenant compte des difficultés pour obtenir les antécédents) en proposant des critères de sélection des patients devant bénéficier d'une analyse tumorale pour déterminer le statut MSI/dMMR:

- cancer colorectal ou cancer de l'endomètre diagnostiqué à l'âge <50 ans ;
- présence d'au moins deux tumeurs synchrones ou métachrones du spectre du syndrome de Lynch, quel que soit l'âge ;
- patient avec une tumeur du spectre du syndrome de Lynch et au moins un apparenté au premier degré ayant un cancer du spectre du syndrome de Lynch, l'un de deux étant diagnostiqué < 50 ans ;
- patient avec un cancer du spectre syndrome de Lynch et au moins deux apparentés au premier degré ayant un cancer du spectre du syndrome de Lynch, quel que soit l'âge (2,10,19,45).

Les critères de Bethesda modifiés ont une sensibilité plus élevée par rapport aux critères d'Amsterdam (82%-95%), mais une spécificité plus faible (77%-93%) (2).

Avec ces critères, néanmoins, il reste une proportion non négligeable de patients avec un cancer lié au syndrome de Lynch qui ne sont pas diagnostiqués. Il est donc recommandé aujourd'hui de rechercher un statut MSI/dMMR sur tous les cancers

colorectaux et de l'endomètre (« dépistage universel »), d'autant plus que le résultat peut avoir un impact sur la stratégie thérapeutique (2,6).

#### **4. ANALYSES TUMORALES**

Pour le dépistage du syndrome de Lynch, il est recommandé de réaliser deux tests en parallèle pour déterminer le statut MMR tumoral :

- 1• l'étude de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie (IHC) ;
- 2• l'examen d'un panel de marqueurs microsatellites en biologie moléculaire (MSI).

#### **Immunohistochimie des protéines MMR**

L'IHC est un test simple et rapide pour mettre en évidence un défaut du système MMR consistant à déterminer l'expression protéique des quatre protéines majeures du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et permettant d'identifier la protéine défectueuse en cause (19). Les tumeurs dMMR présentent généralement une perte complète de l'expression d'une ou deux protéines (Figure 8) qui reflète l'existence probable d'une inactivation du gène MMR correspondant (Table V) (2,19).

Tableau V : Profils observés dans les tumeurs de perte d'expression de protéine(s) MMR déterminée par IHC (d'après (19,46,67))

Perte de l'expression	Protéine défectueuse
Hétérodimère MLH1/PMS2	MLH1 (rare à PMS2)
PMS2 isolée	PMS2
Hétérodimère MSH2/MSH6	MSH2 (rarement MSH6)
MSH6 isolée	MSH6 (rarement MSH2)

Une perte du marquage nucléaire dans les cellules tumorales avec un maintien du marquage dans les cellules normales environnantes définit une tumeur comme dMMR. (Figure 6). Il existe parfois certaines difficultés d'interprétation de l'IHC dans les tumeurs extracoliques comme les tumeurs de l'endomètre. La sensibilité du test IHC a été estimée entre 83% et 100% (6). Mais 3 à 10 % des tumeurs associées au syndrome de Lynch ne présentent pas d'anomalie lors des tests IHC (6).

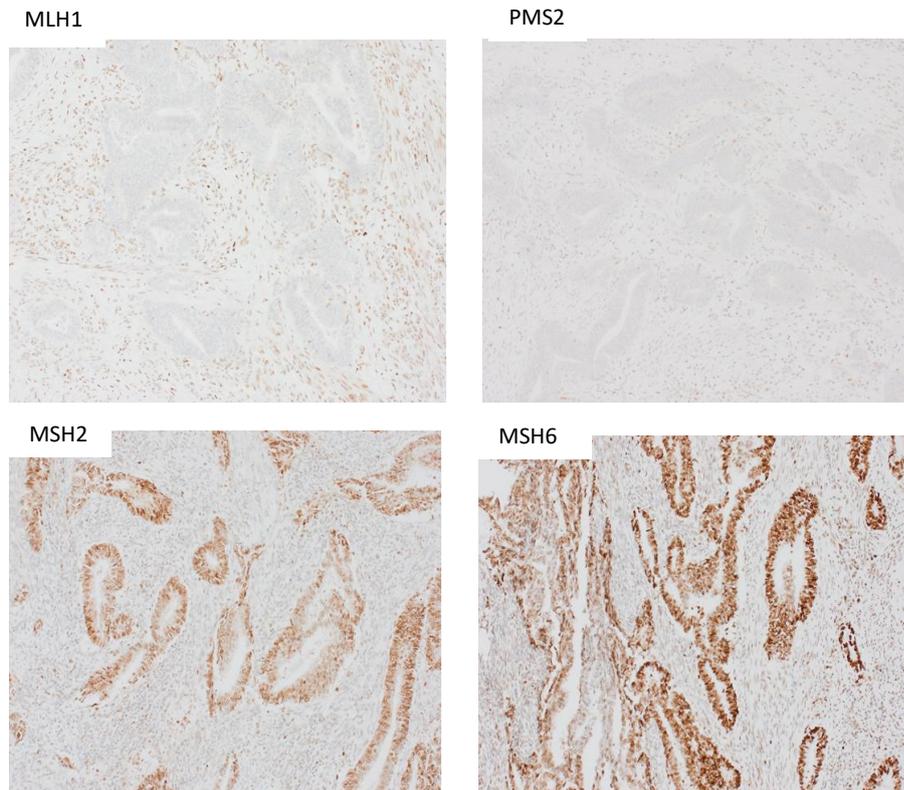


Figure 6: Profil d'expression des protéines MMR dans une tumeur endométriode de l'endomètre par IHC. MSH2 et MSH6 : maintien dans les cellules tumorales du marquage nucléaire correspondant aux protéines MMR; MLH1 et PMS2 : absence de marquage dans les cellules tumorales, correspondant à une perte d'expression des protéines MMR , présence du contrôle interne positif des lymphocytes dans le stroma : tumeur dMMR (grossissement x100)

En raison de la nature hétérodimérique du complexe MutS, une perte d'expression de la protéine MSH2 est généralement associée à une perte d'expression de la protéine MSH6, suggérant un défaut de la protéine MSH2, mais une perte d'expression isolée de la protéine MSH6 est aussi possible, suggérant un défaut de la protéine correspondante (45).

Une situation similaire est observée pour MLH1 et PMS2. Une perte d'expression de la protéine MLH1 est souvent associée à une perte d'expression de la protéine PMS2, suggérant un défaut de la protéine MLH1, mais une perte d'expression isolée de la protéine PMS2 est aussi possible et suggère un défaut de la protéine PMS2 (45,67).

## Test MSI ou recherche d'instabilité microsatellitaire

L'instabilité microsatellitaire est une des caractéristiques majeures de syndrome de Lynch et un excellent marqueur d'une inactivation du système MMR qui conduit à l'accumulation des mutations (particulièrement sur les séquences répétées) (31).

Le test MSI basé sur la PCR et l'analyse de fragments consiste à rechercher dans une tumeur des délétions ou insertions dans des marqueurs répétés de type microsatellite afin d'identifier un défaut du système MMR. Ceci se traduit par l'apparition dans la tumeur d'allèles n'existant pas dans l'ADN constitutionnel (Figure 7).

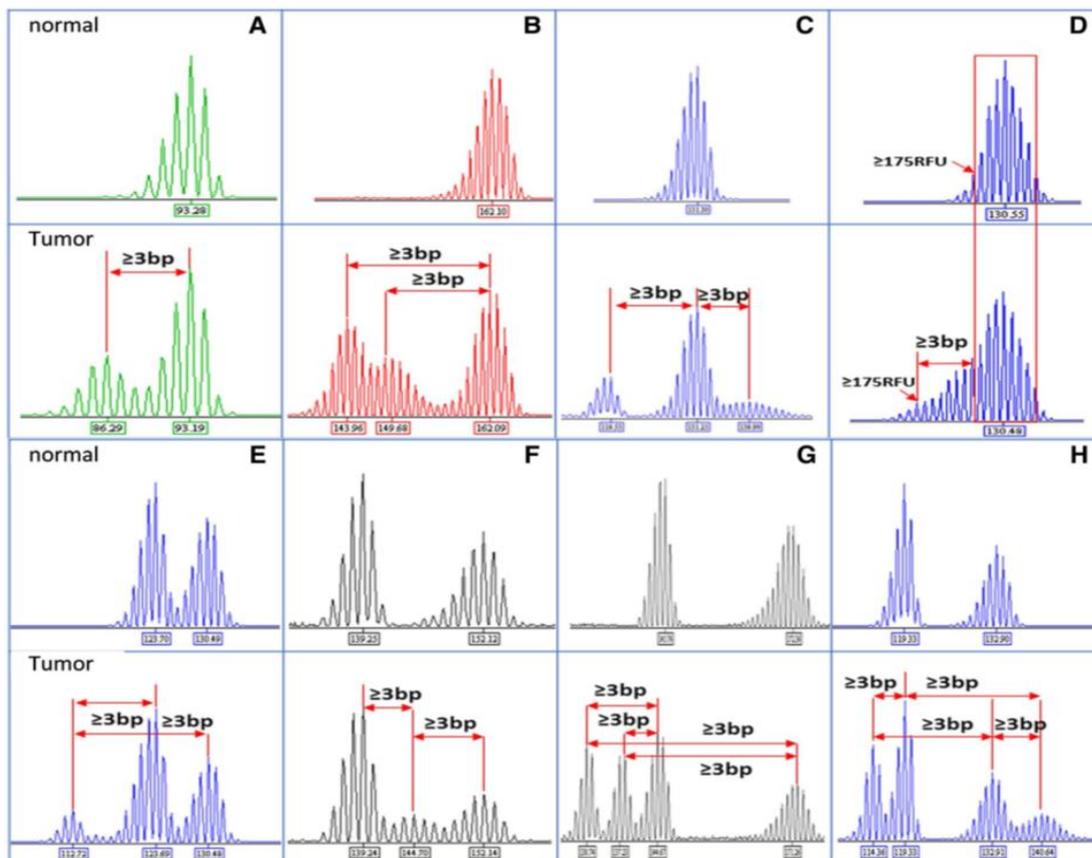


Figure 7 : Cancer colorectal MSI-H. Les panneaux supérieurs montrent les profils de différents marqueurs microsatellites pour le tissu normal, les panneaux inférieurs montrent les profils des marqueurs pour le tissu tumoral (47).

Il existe plusieurs panels de marqueurs microsatellites différents, dont deux sont largement utilisés.

- le panel de Bethesda, connu aussi comme le panel du National Cancer Institute (NCI panel). Il combine deux marqueurs mononucléotidiques (BAT-25 et BAT-26) et trois marqueurs dinucléotidiques polymorphiques (D2S123, D5S346, D17S250) (19).

- le panel pentaplex qui combine cinq marqueurs mononucléotidiques : BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et NR-27 (MONO-27). Il est plus sensible (89-96%) et plus spécifique (99%) que le panel de Bethesda pour détecter l'instabilité (2). Ce panel commercialisé par Promega est largement utilisé en France.

Les marqueurs de ce panel sont quasi-monomorphes (le nombre de répétitions est homogène dans la population générale) ; ce panel présente aussi l'avantage de ne pas nécessiter (en général) de tissu sain pour analyse comparative, mais les polymorphismes ne peuvent pas être exclus, pouvant nécessiter de réaliser une analyse comparative de l'ADN tumoral et de l'ADN constitutionnel afin d'écarter l'existence d'une instabilité apparente liée à un polymorphisme (2,47,48).

- le panel utilisé à Lille contient sept marqueurs mononucléotidiques monomorphes ou quasimonomorphes BAT-25, BAT-26, BAT-40, NR-21, NR-22, NR-27 (49) et HT17 (Figure 8). Ce dernier marqueur a un intérêt diagnostique, mais serait aussi un marqueur prédictif de la réponse à la chimiothérapie pour les patients atteints de cancer colorectal.

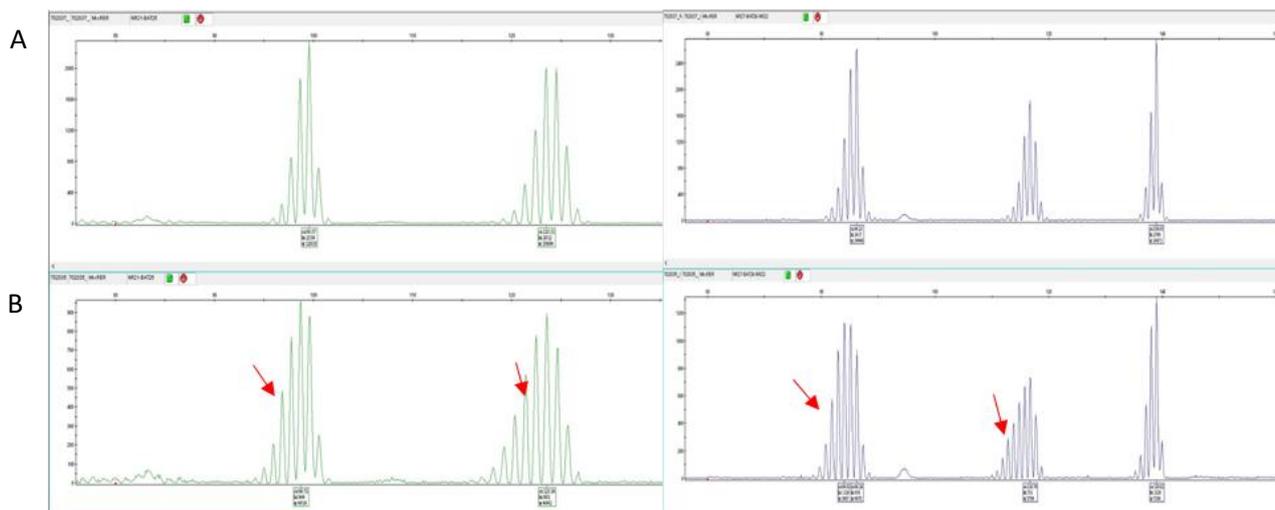


Figure 8 : Cancer de l'endomètre MSI-H avec le panel utilisé à Lille. A : tissu sain ; B : tissu tumoral  
 Les images montrent les profils des différents marqueurs utilisés : panel de gauche : NR21-BAT25 ; panel de droite : NR27-BAT26-NR22. Les flèches indiquent les allèles supplémentaires.

- le nouveau panel ProDx® MSI commercialisé par Promega qui contient huit marqueurs microsatellites : quatre marqueurs traditionnels (NR-21, BAT-25, BAT-26 et MONO-27) et 4 marqueurs à longues répétitions mononucléotidiques (BAT-52, BAT-56, BAT-59 et BAT-60). Ce panel serait plus sensible que le panel pentaplex original, mais il existe actuellement très peu de données disponibles (47,48).

En général, une tumeur est considérée comme MSI-H si le nombre de marqueurs instables est  $\geq 30\%$  des marqueurs testés ( $\geq 2/5$  marqueurs pour le panel pentaplex) et MSI-L si le nombre de marqueurs instables est  $> 0$  et  $< 30\%$  des marqueurs testés (1 marqueur positif sur cinq pour le panel pentaplex). Il est généralement recommandé de ne pas distinguer les tumeurs MSI-L des tumeurs MSS.

La sensibilité du test MSI pour le dépistage des patients avec un syndrome de Lynch varie largement en fonction du type de tumeur et du gène MMR altéré. La sensibilité est particulièrement plus faible dans les tumeurs de l'endomètre, comparativement aux

tumeurs colorectales, en raison de l'amplitude moindre des délétions (cf. figures 7 et 8), les rendant plus difficiles à mettre en évidence, ce qui peut nécessiter l'analyse de l'ADN normal en parallèle. La sensibilité du MSI est aussi plus faible chez les porteurs de variants du gène *MSH6* par rapport aux porteurs de variants du gène *MLH1* ou *MSH2*, en raison aussi d'une amplitude moindre de l'instabilité (2,14,47).

La sensibilité du test MSI est estimée entre 88 et 100% (6). Cette sensibilité du test MSI augmente pour les cancers extracoliques si un résultat MSI-L est considéré comme positif.

Si le test MSI est sensible pour détecter le syndrome de Lynch, il n'est pas spécifique du syndrome de Lynch puisque une instabilité microsatellitaire est observée aussi dans environ 15% des cancers sporadiques. Si les pertes d'expression des protéines MSH2, MSH6 et PMS2 isolées sont pathognomoniques d'un syndrome de Lynch, la perte d'expression de la protéine MLH1 est souvent en rapport avec une tumeur sporadique (48).

Dans les cancers sporadiques, ceci est généralement dû à une inactivation du gène *MLH1* par hyperméthylation de son promoteur qui est liée au processus de sénescence (45). Ainsi, il est nécessaire de réaliser des tests complémentaires lorsque la tumeur est MSI avec perte d'expression de la protéine MLH1 : recherche mutation du gène *BRAF* (dans les tumeurs colorectales), recherche d'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (Figure 9) (3). La présence de la mutation BRAF V600E (uniquement dans les cancers colorectaux) et de la méthylation du promoteur du gène *MLH1* sont des

bons marqueurs des tumeurs sporadiques, leur présence est hautement prédictive de l'absence de syndrome de Lynch (32). En absence de hyperméthylation, il est justifié d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique (Figure 9).

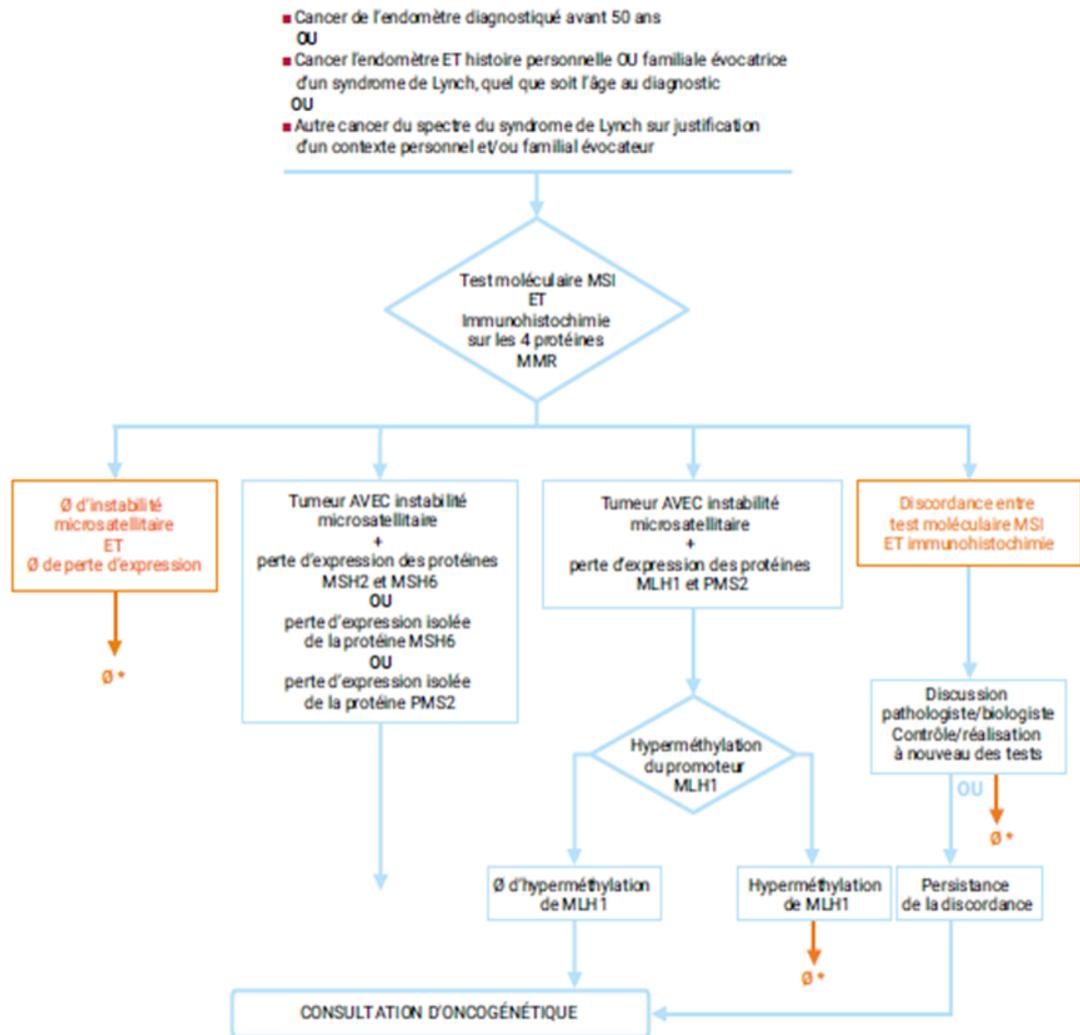


Figure 9 : Arbre décisionnel concernant la recherche d'une déficience du système MMR pour identifier les patients avec syndrome de Lynch. \* même si le résultat n'est pas en faveur d'un syndrome de Lynch il doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux (50).

## **5. LE CIRCUIT ONCOGENETIQUE**

La personne malade (Cas index) dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'un syndrome de Lynch, va être dirigée vers un service de génétique clinique. Après recueil des données personnelles et familiales, construction de l'arbre généalogique et information du patient concernant le syndrome de Lynch la réalisation d'un test génétique va lui être proposée. Le prélèvement sera effectué après signature du consentement libre et éclairé pour réaliser l'analyse (Figure 10) (5).

En cas d'identification d'un variant pathogène chez le cas index, il lui est proposé un programme personnalisé de surveillance (suivi multidisciplinaire basé sur la surveillance et/ou chirurgie préventive) (1). Les tests génétiques présymptomatiques sont proposés aux apparentés, ceux-ci consistant à rechercher chez eux la présence du variant identifié chez le cas index (Figure 10) (5,45).

Une surveillance adaptée personnalisée sera alors proposée aux apparentés indemnes au moment donné de toute pathologie tumorale ayant hérité du variant pathogène.

## **6. RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTES AVEC CANCER DE L'ENDOMETRE**

Si le suivi digestif est bien standardisé cela n'est pas, à ce jour, le cas pour le suivi gynécologique. Le dépistage pour la détection précoce de cancer de l'endomètre n'est pas montré efficace (51).

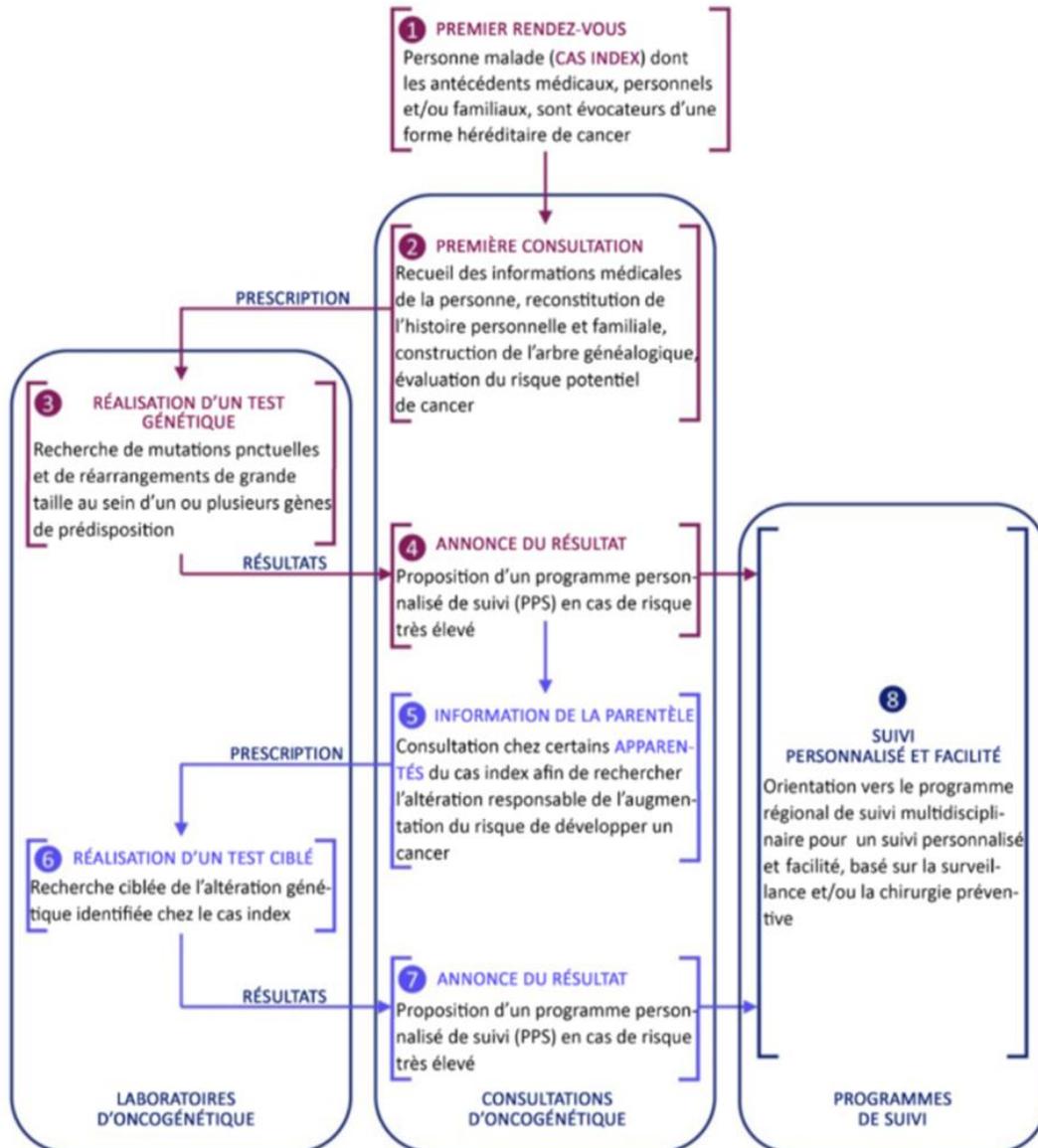


Figure 10: Schéma de parcours dans le circuit oncogénétique en France (cas index et apparentés) (5)

Un examen gynécologique annuel avec échographie endovaginale est proposé aux femmes à partir de l'âge de 30 ans. Selon INCa, l'examen gynécologique peut être complété par une biopsie +/- hystérocopie en cas d'anomalie présente. Cependant, The National Comprehensive Cancer Network recommande une biopsie de l'endomètre tous les 1 à 2 ans (52). Comme l'hystérectomie prophylactique est associée à une

réduction de risque de cancer gynécologique, l'INCa la propose à partir de l'âge de 40 ans (en général autour de 40-45 ans) une fois le projet parental accompli, indépendamment du gène (14). Mais à ce jour la chirurgie gynécologique prophylactique ne fait pas partie des recommandations pour le syndrome de Lynch. A noter qu'il existe un risque d'environ 17% de détecter un cancer latent lors de la chirurgie prophylactique (33,34). L'hystérectomie prophylactique peut être proposée plus précocement, en cas de prise en charge chirurgicale d'une tumeur colorectale.

De nombreuses études ont montré l'intérêt d'une contraception œstro-progestative qui est considérée comme facteur protecteur vis-à-vis du cancer de l'endomètre, mais il y a peu d'éléments de preuve (10).

Certaines études notent aussi une réduction de l'incidence et un bénéfice en terme de survie dans les cancers de l'endomètre associés au syndrome de Lynch, dûs à la prise d'Aspirine. Matsuo et al. ont constaté que l'aspirine à faible dose était associée à une meilleure survie à 5 ans (HR 0.46, p=0.014). Il pourrait « normaliser » le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes obèses atteintes syndrome de Lynch (52).

Il est important de noter que chez les femmes atteintes de cancer de l'endomètre et qui sont sous surveillance dans le cadre de syndrome de Lynch, la survie à 10 ans est extrêmement bonne (98% à 10 ans).

## 7. DIAGNOSTIC GENETIQUE MOLECULAIRE

Depuis 2000 en France, les laboratoires qui font les analyses moléculaires à la recherche des mutations constitutionnelles responsables de syndrome de Lynch sont réunis en Réseau National des Laboratoires d'Oncogénétique Digestive qui a mis en place une base de données comportant les variants identifiés. Leurs réunions régulières permettent le reclassement des variants de signification inconnue répertoriés sur la base des critères cliniques personnels et familiaux, des résultats des analyses tumorales, des prédictions bioinformatiques et des tests fonctionnels lorsque ceux-ci sont disponibles (45).

Le Diagnostic formel de syndrome de Lynch est établi avec l'identification d'un variant délétère d'un gène MMR (2,45).

L'analyse génétique moléculaire est effectuée en général à partir de l'ADN extrait du sang du patient. Le prélèvement est réalisé après une consultation d'oncogénétique et le recueil d'un consentement écrit libre et éclairé pour effectuer l'analyse.

Durant la dernière décennie, les méthodes d'analyse des gènes MMR ont beaucoup évolué avec le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS ou séquençage à haut débit). Le NGS permet l'analyse en parallèle de nombreux gènes. Actuellement, le NGS est devenu la méthode la plus utilisée pour identifier les variations dans les gènes MMR, parmi un panel de gènes de prédisposition aux cancers digestifs défini au niveau national (2,19,51).

Le panel de gènes actuellement analysés à Lille comporte 17 gènes décrits comme impliqués dans les prédispositions génétiques aux cancers digestifs. La méthode NGS utilisée consiste à capturer les gènes d'intérêt qui sont ensuite séquencés sur MiSeq avec la technique Illumina (53). Cette technologie permet de manière fiable la détection des substitutions de nucléotides, des insertions/délétions, ainsi que des CNV (2). Cependant, il faut noter que le NGS n'identifiera pas les épimutations du gène *MLH1* dues à l'hyperméthylation de son promoteur, et que le séquençage du gène *PMS2* reste problématique en raison de la présence de nombreux pseudogènes.

Le séquençage Sanger et la MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, kits P003 et P072, MRC Holland) peuvent compléter le NGS, pour valider des variants détectés en NGS ou identifier des anomalies non ou mal détectées par le NGS (2).

Aujourd'hui la détection des épimutations constitutionnelles du gène *MLH1* fait partie de la stratégie de diagnostic génétique du syndrome de Lynch, mais est encore peu recherchée car elle nécessite des techniques spécifiques très sensibles, telles que la méthylation-specific PCR (MS-PCR) ou le pyroséquençage à partir d'ADN traité au bisulfite de sodium.

Seules les régions codantes et séquences introniques flanquantes sont analysées à l'heure actuelle. Les autres régions telles que les régions promotrices, régulatrices ou introniques profondes sont actuellement peu analysées en routine diagnostique. En effet, il existe peu de données concernant leur impact clinique (2). Les réarrangements

structurels complexes, tels que les inversions et les grandes insertions introniques ne sont généralement pas détectés par le NGS ciblé (21).

Dans certains cas, les analyses sont complétées par une analyse des transcrits. L'impact des variants sur l'épissage peut être évaluée de façon directe, sur l'ARN des patients (ARN extrait du sang ou de lignée lymphoblastoïde) ou, de façon indirecte, grâce aux tests d'épissage *ex vivo*.

Tout variant pathogène ou probablement pathogène identifié est vérifié sur un second prélèvement de sang indépendant. Après confirmation, la recherche du variant pourra être proposée aux apparentés en vue d'un diagnostic présymptomatique (analyse ciblée). Cette recherche est effectuée sur deux prélèvements indépendants (prélèvement de sang ou/et frottis jugal) (45).

# PRESENTATION DU TRAVAIL

## I.OBJECTIFS

A l'heure actuelle il existe des données hétérogènes et même contradictoires concernant le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant un syndrome de Lynch. Probablement qu'une des raisons est la difficulté d'avoir des cohortes de taille suffisante. Une autre difficulté importante concernant les études est le choix d'un groupe témoin approprié.

L'objectif du travail a été d'évaluer le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes porteuses d'un variant pathogène ou probablement pathogène d'un gène MMR selon l'âge, le gène, la nature du variant et d'analyser les caractéristiques histopathologiques des tumeurs. Lorsque les données étaient disponibles, les résultats obtenus ont été comparés avec ceux rapportés dans la littérature.

Les résultats de cette thèse devraient contribuer à clarifier les différences phénotypiques entre les femmes porteuses de mutation d'un gène MMR, le but étant de pouvoir leur proposer une prise en charge plus optimale.

## II.MATERIEL ET METHODES

### DESCRIPTION DES PATIENTES

Seules les femmes ont été sélectionnées pour cette étude. Les patientes ont été sélectionnées à partir d'une liste de patients issue du logiciel Progeny Genetics, regroupant les données provenant du service de Génétique clinique et de la base de données de l'unité d'oncogénétique moléculaire du service de Biochimie et Biologie Moléculaire HMNO au CHU de Lille.

Il s'agit d'une étude cas-témoin rétrospective monocentrique réalisée au Centre de Biologie et Pathologie du CHU de Lille.

Les **critères d'inclusion** étaient : les femmes âgées de 30 ans ou plus, porteuses à l'état hétérozygote d'un variant pathogène ou probablement pathogène d'un gène MMR (syndrome de Lynch), dont le diagnostic était confirmé par une analyse génétique constitutionnelle réalisée dans l'unité d'oncogénétique moléculaire du CHU de Lille sur la période entre janvier 1998 et janvier 2021. Les femmes correspondaient à des cas index et des apparentées au premier et deuxième degrés.

Les **critères d'exclusion** étaient : les femmes âgées de moins de 30 ans, les femmes porteuses d'un variant classé comme étant de signification inconnue (VSI) au moment de l'étude, les femmes avec hystérectomie totale réalisée avant le rendu du résultat de l'analyse génétique ou avec une incertitude concernant l'existence d'un cancer primitif ou secondaire de l'endomètre.

Les **CAS** sont représentés par les femmes avec syndrome de Lynch ayant eu un cancer primitif de l'endomètre au moment de l'inclusion. L'âge d'inclusion dans l'étude était l'âge au diagnostic de cancer de l'endomètre.

Les **TEMOINS** sont les femmes avec syndrome de Lynch n'ayant pas présentées de cancer de l'endomètre. L'âge d'entrée dans l'étude était l'âge au rendu du résultat de l'analyse génétique confirmant le diagnostic de syndrome de Lynch ou l'âge lors de l'hystérectomie préventive.

Pour les deux groupes, les données exploitées étaient les données antérieures à l'âge d'entrée dans l'étude.

Nous avons parfois inclus dans l'étude plusieurs membres d'une même famille : les cas index, les apparentées au 1er et 2ème degré.

Les **variables** étudiées ont été déterminées antérieurement à l'analyse statistique et ont été définis comme suit :

L'**âge** des patientes mis en relation avec le risque d'avoir un cancer de l'endomètre:

- Les tranches d'âge mises en relation avec le moment du diagnostic du cancer de l'endomètre ;
- L'âge binarisé avec le cut off à 45 ans (âge inférieur à 45 ans et âge supérieur ou égal à 45 ans).

Influence du **gène de MMR** altéré (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) sur le risque de cancer de l'endomètre, en liens avec l'âge au diagnostic, la nature de l'altération du gène, le type histologique.

La **nature de l'altération** perte de fonction (LoF) du gène MMR, subdivisée initialement en quatre catégories, puis regroupées en deux catégories (en raison des effectifs) pour l'analyse statistique:

- LoF 1 : variants non-sens, frameshift, splice site, réarrangements de grande taille ou hyperméthylation constitutionnelle *MLH1* ;
- LoF 2 : variants faux sens ou in frame.

Les **types histologiques** de cancers de l'endomètre, déterminés à partir des comptes-rendus histopathologiques, subdivisés en deux catégories :

- Adénocarcinome endométrioïde ;
- Carcinomes non endométrioïdes.

Corrélation entre résultats des **analyses tumorales**, déterminés sur la plateforme de biologie moléculaire des cancers de Lille et génotypes :

- Tests MSI, réalisé à l'aide d'un panel de 6 marqueurs microsatellites (49);
- Immunohistochimie (IHC) des 4 protéines MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*).

Les données personnelles des patientes incluses dans l'étude ont été anonymisées et colligées dans un fichier sécurisé.

## ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'Unité de Méthodologie et Biostatistique du CHU de Lille (C. Martin, Biostatistique et Data Management).

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages et les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et le range (minimum et maximum). La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement à l'aide du test de Shapiro Wilk.

Les comparaisons entre les deux groupes de cas de cancer de l'endomètre et de témoins ont été faites pour l'âge en continu à l'aide du test U de Mann-Whitney, pour l'âge découpé en cinq catégories (30-39, 40-49, 50-59, 60-69, >70 ans) et binarisé (< 45 vs.  $\geq$  45 ans) à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Les comparaisons entre les différents gènes et la nature de la variation, l'âge en continu, l'âge binarisé et le type histologique ont été mesurées respectivement par un modèle de régression logistique, par un test de Kruskal-Wallis, par un test exact de Fisher, par un test du Khi-Deux et par un test exact de Fisher. Des tests post-hoc deux à deux ont été réalisés en appliquant une correction de Bonferonni.

Les comparaisons entre les différentes natures de variations et l'âge en continu et le type histologique ont été faites par un test U de Mann-Whitney et par un test exact de Fisher.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

# III.RESULTATS

## CARACTERISTIQUE DES PATIENTES INCLUSES DANS L'ETUDE

Parmi les 549 patientes issues de la base de données du CHU de Lille s'étant vu diagnostiquer un syndrome de Lynch sur la période concernée, 99 patientes ont été exclues en raison de l'âge <30 ans 5 (Figure 11)

Cent trente quatre patientes avaient développé un antécédent de cancer de l'endomètre et 316 étaient indemnes de cancer de l'endomètre. Parmi les premières, selon les critères d'inclusion définis, 121 patientes étaient éligibles pour l'étude, 11 patientes étaient exclues étant porteuses d'un variant de signification inconnu (VSI) et 2 autres patientes en raison de données incomplètes.

Parmi les patientes indemnes de cancer, tenant compte des critères d'inclusion, 285 patientes étaient éligibles pour l'étude, 18 patientes étaient exclues étant porteuses d'un VSI et 13 patientes en raison de données incomplètes.

Au total, 121 patientes avec un cancer de l'endomètre (CAS) ont été incluses dans l'étude, ainsi que 285 patientes indemnes de cancer de l'endomètre (TEMOINS) (Figure 10).

Ainsi, l'objectif d'inclure 2 témoins pour chaque cas était atteint.

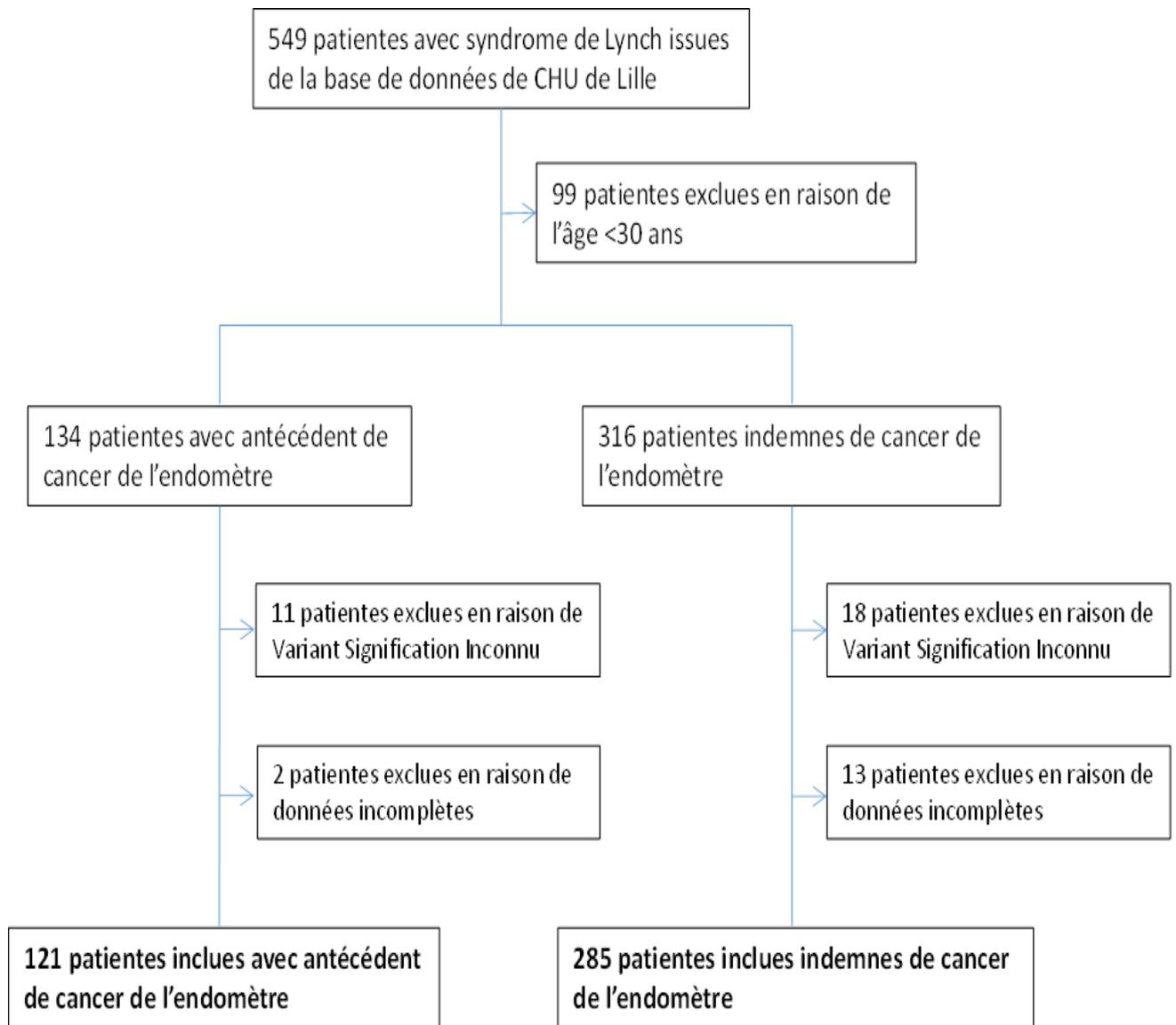


Figure 11 : Flow-chart

L'âge médian à l'inclusion au sein du groupe Témoins était de 45,0 ans (30-94) et au sein du groupe Cas de 52 ans (33-74 ans). (Tableau VI)

Tableau VI : Statistiques descriptives globales et par groupe (Cas ; Témoins)

Variables	Modalités	Population totale N=406 (%)	Groupes	
			Témoins N=285 (%)	Cas N=121 (%)
Age	Médiane (range)	48,0 (39-94)	45 (30,0-94,0)	52 (33,0-74,0)
Tranches d'âge	30-39 ans	94 (23,2)	87 (30,5)	7 (5,8)
	40-49 ans	136 (33,5)	99 (34,7)	37 (30,6)
	50-59 ans	123 (30,3)	61 (21,4)	62 (51,2)
	60-69 ans	41 (10,1)	27 (9,5)	14 (11,6)
	>70 ans	12 (3,0)	11 (3,9)	1 (0,8)
Age binarisé	<45 ans	156 (38,4)	135 (47,4)	21 (17,4)
	≥45 ans	250 (61,6)	150 (52,6)	100 (82,6)
Gène	<i>MLH1</i>	105 (25,9)	81 (28,4)	24 (19,8)
	<i>MSH2</i>	176 (43,3)	131 (46,0)	45 (37,2)
	<i>MSH6</i>	98 (24,1)	53 (18,6)	45 (37,2)
	<i>PMS2</i>	27 (6,7)	20 (7,0)	7 (5,8)
Nature de l'altération du gène	Non-sens, frameshift, splice site, réarrangements	317 (78,1)	217 (76,1)	100 (82,6)
	Hyperméthylation constitutionnelle <i>MLH1</i>	9 (2,2)	7 (2,5)	2 (1,7)
	Faux sens	74 (18,2)	55 (19,3)	19 (15,7)
	In frame	6 (1,5)	6 (2,1)	NA
Type histologique du cancer	ADK endométrioïde		NA	95 (88,0)
	ADK non endométrioïde		NA	13 (12,0)
	Données manquantes		NA	13

Abréviations : ADK, adénocarcinome ; NA, non applicable

Le gène le plus fréquemment altéré était *MSH2* (43,3%), suivi par *MLH1* et *MSH6* en proportion équivalentes (25,9% et 24,1% respectivement) (Tableau VI).

Les altérations du gène *PMS2* étaient relativement rares, ne représentant que 6,7% des altérations identifiées (27/406).

Les altérations les plus fréquentes étaient les variants entraînant un décalage de cadre de lecture (frameshift) (30,8%), suivis des variants d'épissage, non-sens et faux-sens

(18 à 19% chacun) (Tableau VII). Les variants faux-sens étaient particulièrement fréquents pour le gène *MSH2* (30.1%), ce qui s'explique par la fréquence élevée du variant faux-sens *MSH2*c.1022T>C p.Leu341Pro dans la région Nord-Pas de Calais en raison d'un effet fondateur (54). Les réarrangements, bien que moins fréquents, représentent néanmoins une proportion non négligeable des altérations identifiées (9.3%) (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des différents types de variants pour les quatre gènes MMR dans l'ensemble de la population.

Type de variant	<i>MLH1</i> (n=105)	<i>MSH2</i> (n=176)	<i>MSH6</i> (n=98)	<i>PMS2</i> (n=27)	Totaux (n=406)
non-sens	18 (17,1%)	30 (17,0%)	24 (24,4%)	2 (7,4%)	74 (18,2%)
frameshift	22 (20,9%)	30 (17,0%)	63 (64,2%)	10 (37,0%)	125 (30,8%)
splice site	36 (34,2%)	34 (19,3%)	4 (4,1%)	5 (18,5%)	79 (19,5%)
réarrangements	7 (6,7%)	26 (14,8%)	3 (3,1%)	2 (7,4%)	38 (9,3%)
hyperméthylation constitutionnelle <i>MLH1</i>	9 (8,5%)	-	-	-	9 (2,2%)
faux sens	10 (9,5%)	53 (30,1%)	3 (3,1%)	8	74 (18,2%)
in frame	5 (4,7%)	3 (1,7%)	1 (1,0%)	0 (0%)	9 (2,2%)

Concernant l'histologie des cancers de l'endomètre, comme attendu, le type adénocarcinome endométrioïde était largement prédominant (95/121, 88,0%). Les autres types observés étaient adénocarcinome mixte (4/121, 3,3%), adénocarcinome séreux (3/121, 2,5%), adénocarcinome à cellules claires (2/121, 1,7%), adénocarcinome mucineux (1/121, 0,8%), adénocarcinome squameux (1/121, 0,8%), carcinosarcome (1/121, 0,8%), adénocarcinome intramuqueux (1/121, 0,8%).

## ANALYSES COMPARATIVES CAS-TEMOINS

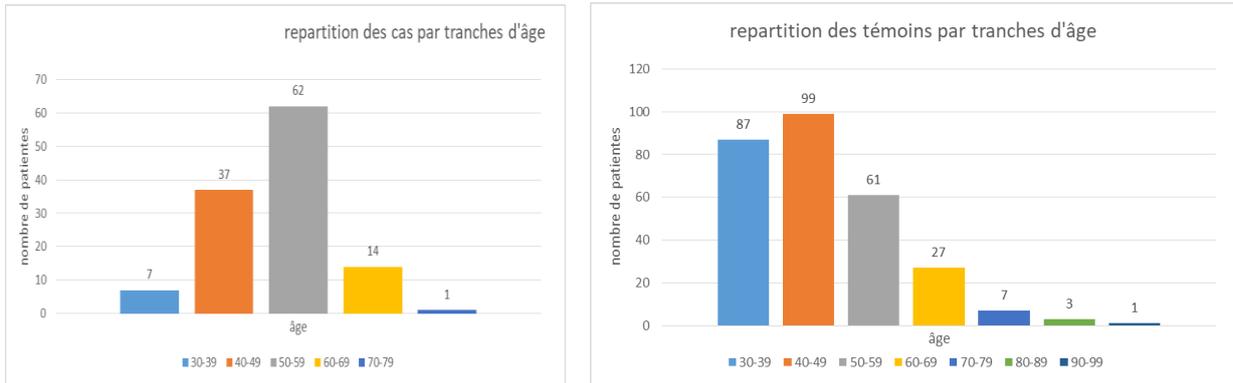
Dans le groupe des Témoins les âges n'étaient pas répartis de la même façon que dans le groupe des Cas, les patientes jeunes (30-49 ans) représentant 65,2% des Témoins contre 36,4% des Cas (Tableau VIII). Ceci peut être expliqué en partie par l'inclusion de nombreuses apparentées asymptomatiques (44,6%) ayant réalisé le test génétique en vue d'adapter leur prise en charge.

Dans le groupe des Cas il y avait significativement moins de patientes très jeunes (30-39 ans) que dans le groupe des Témoins (5,8% vs 30,5%,  $p < 0.001$ ) (Tableau VIII et Figure 12).

Tableau VIII: Répartition des patientes par tranches d'âges dans l'ensemble de la population

Catégories d'âge	Témoins N=285 (%)	Témoins (apparentés asymptomatiques) N=127 (%)	Témoins (symptomatique) N=158 (%)	Cas N=121 (%)
30-39 ans	87 (30,5)	57 (44,8)	30 (18,9)	7 (5,8)
40-49 ans	99 (34,7)	39 (30,7)	60 (37,9)	37 (30,6)
50-59 ans	61 (21,4)	17 (13,3)	44 (27,8)	62 (51,2)
60-69 ans	27 (9,5)	12 (9,4)	15 (9,4)	14 (11,6)
>70 ans	11 (3,9)	2 (1,5)	9 (5,6)	1 (0,8)

A



B

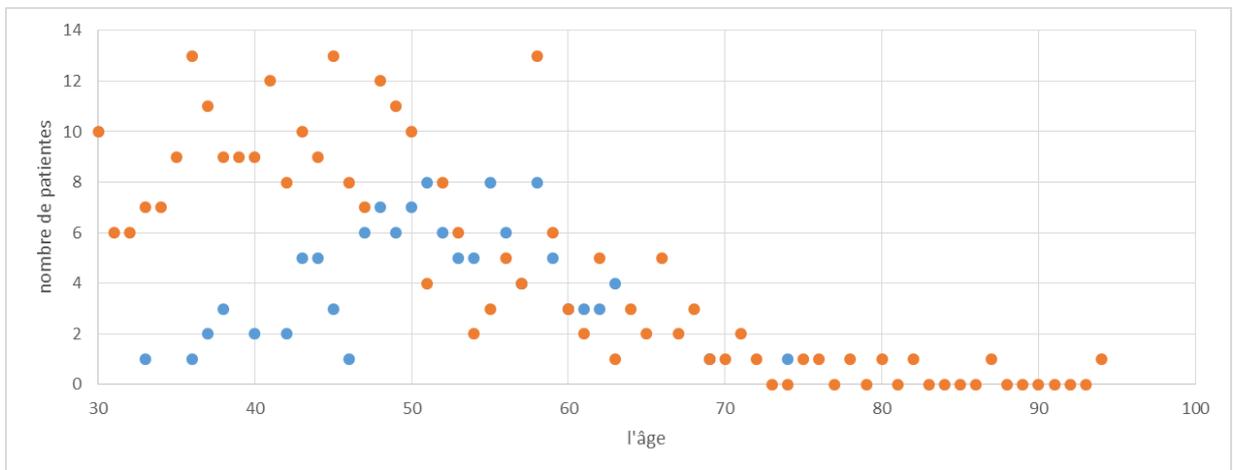


Figure 12 : Répartition des cas et des témoins selon l'âge à l'inclusion : (A) Répartition des cas et témoins par tranches d'âges ; (B): Répartition des cas et témoins selon l'âge d'inclusion : ● cas, ● témoins

Si l'on regarde le risque de présenter un cancer de l'endomètre, il est plus élevé pour les patientes avec syndrome de Lynch ayant entre 40 et 69 ans ( $p < 0.001$ ), avec un risque particulièrement élevé pour celles se trouvant dans la tranche d'âge 50-59 ans, comparativement aux patientes ayant entre 30 et 39 ans (OR=12,632 IC 95% [5,414-29,474] ;  $p < 0.001$ ) (Figure 12 et Tableau IX). Le résultat n'était pas significatif pour les patientes âgées de plus de 70 ans ( $p = 0.9129$ ).

Tableau IX: Estimation du risque de cancer de l'endomètre en fonction de l'âge:  
Odds Ratio (OR) et intervalles de confiance.

âges	OR [IC95%]
Catégories d'âge	
40-49 ans vs 30-39 ans	4,645 [1,970-10,951]
50-59 ans vs 30-39 ans	12,632 [5,414-29,474]
60-69 ans vs 30-39 ans	6,444 [2,359-17,602]
>70 ans vs 30-39 ans	1,130 [0,127-10,067]
Age binarisé :	
≥45 ans vs <45 ans	4,285 [2,536-7,243]

Si on se base sur l'âge binarisé avec cut off à 45 ans, une patiente avec syndrome de Lynch ayant 45 ans ou plus a davantage de risque d'avoir un cancer de l'endomètre, comparativement aux patientes âgées de moins de 45 ans (OR = 4,285 IC95% [2,536-7,243] ;  $p < 0.001$ ) (Tableau IX).

A propos du **gène MMR altéré**, le gène, quel qu'il soit, a un impact sur le risque d'avoir un cancer de l'endomètre. La nature du gène altéré a également un impact sur le risque de développer un cancer de l'endomètre (Tableau VI). Plus précisément, une patiente porteuse d'un variant du gène *MSH6* présente un risque plus élevé de développer un cancer de l'endomètre qu'une patiente porteuse d'un variant du gène *MLH1* ou *MSH2* (OR=0,349 IC95% [0,191-0,639],  $p=0.0006$  et OR=0,405 IC95% [0,240-0,682],  $p=0.0007$  respectivement). Le résultat n'était pas significatif pour le gène *PMS2* ( $p=0.0669$ ), mais l'effectif était moindre (Tableau X).

Tableau X: Estimation du risque de cancer de l'endomètre en fonction du gène MMR altéré : OR et IC95%.

Gènes	OR [IC 95%]
<i>MLH1 vs MSH6</i>	0.349 [0.191-0.639]
<i>MSH2 vs MSH6</i>	0.405 [0.240-0.682]
<i>PMS2 vs MSH6</i>	0.412 [0.160-1.064]

Il existait également une influence du gène sur l'âge au diagnostic de cancer de l'endomètre (p=0.0002) (Tableau XI).

L'âge médian au diagnostic était moindre chez les patientes porteuses d'un variant du gène *MSH2* (50 ans (36-63)) comparativement aux patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6* (54 ans (38-74), p<0.001), avec une proportion plus élevée de patientes ayant développé leur cancer avant 45 ans (22,2% vs 8,9%, p=0.001).

L'âge médian au diagnostic de cancer de l'endomètre tendait à être aussi moindre chez les patientes porteuses d'un variant du gène *MLH1* (52 ans (33-63)), comparativement aux patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6*, mais sans différence significative (p=0.11). La proportion de cancers de l'endomètre avant 45 ans tendait également à être plus élevée chez les patientes porteuses d'un variant du gène *MLH1* comparativement aux patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6* (29,2% vs 8,9%, p=0.064) (Tableau XI-XI bis, Figure 13).

Tableau XI : Comparaison des âges au diagnostic de cancer de l'endomètre des types histologique en fonction du gène MMR altéré

Variabes	Critères	<i>MLH1</i> (N=24) N (%)	<i>MSH2</i> (N=45) N (%)	<i>MSH6</i> (N=45) N (%)	<i>PMS2</i> (N=7) N (%)	Test	p value
Age	<45 ans	7 (29,2)	10 (22,2)	4 (8,9)	0 (0,0)	Fisher Exact	0,001
	≥45 ans	17 (70,8)	35 (77,8)	41 (91,1)	7 (100)		
Age	Médiane (range)	52,0 (44-56)	50,0 (45-55)	54,0 (49-58)	55,0 (51-58)	Kruskal- Wallis	0,0002
Type histologique	Carcinome endométriode	19 (90,5)	32 (84,2)	37 (88,1)	7 (100)	Fisher Exact	0,8087
	Carcinome non endométriode	2 (9,5)	6 (15,8)	5 (11,9)	0 (0,0)		
Donnée manquantes		3	7	3	0		

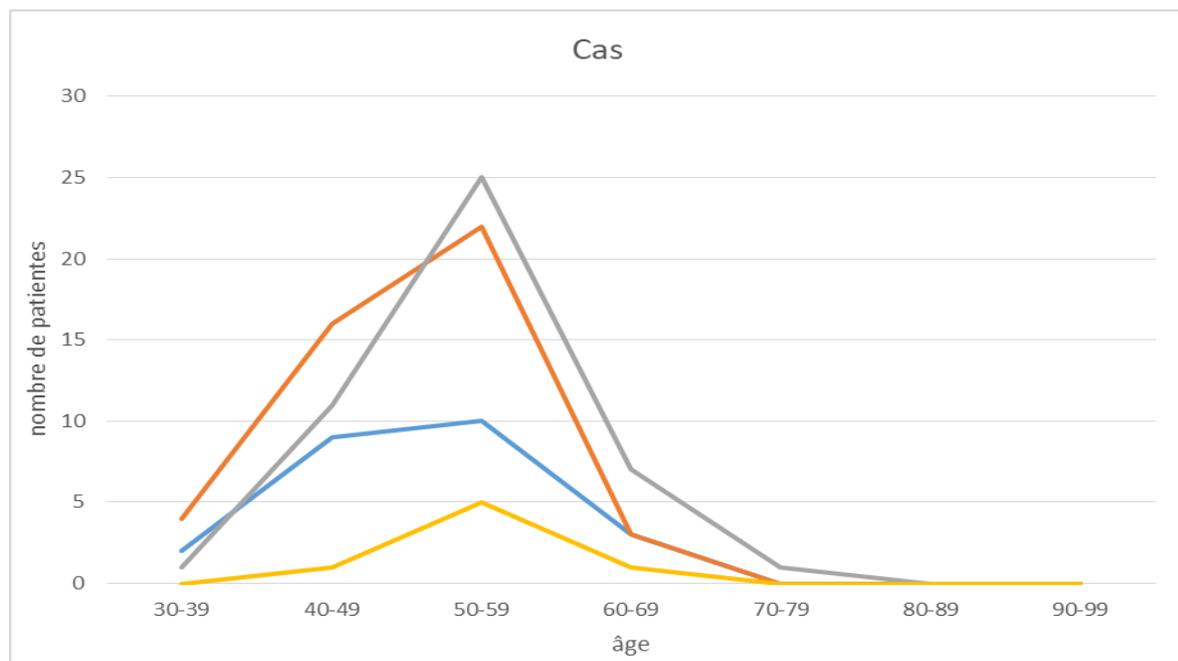


Figure 13 : Répartition des patientes en fonction du gène MMR altéré par tranches d'âges dans le groupe des Cas

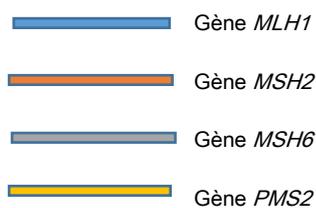


Tableau XI bis : Répartition des patientes en fonction du gène MMR par tranches d'âges dans le groupe des Cas

	<i>MLH1</i> N=24 N (%)	<i>MSH2</i> N=45 N (%)	<i>MSH6</i> N=45 N (%)	<i>PMS2</i> N=7 N (%)
30-39 ans	2 (8,3)	4 (8,8)	1 (2,2)	0 (0,0)
40-49 ans	9 (37,5)	16 (35,5)	11 (24,4)	1 (14,3)
50-59 ans	10 (41,6)	22(48,8)	25 (55,5)	5 (71,4)
60-69 ans	3 (12,5)	3 (6,6)	7 (15,5)	1 (14,3)
>70 ans	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)

Concernant la **nature de l'altération**, il existait dans notre cohorte une surreprésentation des variants faux-sens ou in frame (LoF2) pour le gène *MSH2*, comparativement à *MLH1* ou *MSH6* (33,3% versus 8,3%,  $p=0.006$  pour *MLH1*, et 2.2%,  $p=0.001$  pour *MSH6*) (Tableau VII et XII). Comme évoqué précédemment, ceci peut s'expliquer par la fréquence particulièrement élevée du variant faux-sens *MSH2* c.1022T>C, p.Leu341Pro.

Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre la nature de l'altération et le risque de développer un cancer de l'endomètre ( $p=0.19$ ) ou l'âge au diagnostic de cancer de l'endomètre ( $p=0.12$ ).

Tableau XII : Répartition des différents types de variants identifiés pour les quatre gènes MMR selon le groupe

Type de variant	<i>MLH1</i> cas	<i>MLH1</i> témoins	<i>MSH2</i> cas	<i>MSH2</i> témoins	<i>MSH6</i> cas	<i>MSH6</i> témoins	<i>PMS2</i> cas	<i>PMS2</i> témoins
Non-sens, frameshift, splice site ou réarrangements	20(83,3%)	63(76,8%)	28 (62,2%)	92 (70,2%)	44 (97,7%)	50 (94,3%)	6 (85,7%)	13 (65%)
non-sens	2 (8%)	16 (20%)	5 (11%)	25 (19%)	11 (23%)	13 (24%)	1 (14%)	1 (5%)
frameshift	7 (25%)	15 (18%)	8 (18%)	22 (16,5%)	29 (66%)	34 (64%)	3 (44%)	7 (35%)
splice site	9 (39%)	27 (32%)	11 (25%)	23 (18%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (14%)	4 (20%)
réarrangements	2 (8%)	5 (6%)	4 (9%)	22 (16,5%)	3 (7%)	0 (0%)	1 (14%)	1 (5%)
Hyperméthylation constitutionnelle <i>MLH1</i>	2 (8,3%)	7 (8,5%)	-	-	-	-	-	-
Faux sens	2 (8,3%)	8 (9,7%)	15 (33,3%)	38 (29,0%)	1 (2,2%)	2 (3,7%)	1 (14,3%)	7 (35%)
In frame	1 (4,1%)	4 (4,8%)	2 (4,4%)	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)

Concernant l'**histologie** du cancer de l'endomètre, le type adénocarcinome endométrioïde était prédominant, quel que soit le gène altéré ou la nature de l'altération.

Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre le type histologique du cancer de l'endomètre (endométrioïde vs non endométrioïde) et le gène altéré ( $p=0.81$ ), ni entre le type histologique et la nature de l'altération ( $p=0.69$ ).

Concernant les tests réalisés sur les tumeurs de l'endomètre pour mettre en évidence une déficience du système MMR (MSI et IHC des protéines MMR), ceux-ci ont été réalisés pour 79 patientes (79/121, 65,3% des cas).

Parmi les 79 tests MSI réalisés, il y avait 74 tumeurs MSI+ (93,7%) et 5 MSS (6,3%).

Les résultats MSI+ incluait 67 MSI-H (avec 3/6 à 6/6 marqueurs instables) (87,5%) et 7 MSI-L (avec seulement 1/6 à 2/6 marqueurs instables) (12,5%) (Tableau XIII).

Parmi les 78 IHC MMR réalisées, il y avait 65 tumeurs avec perte d'expression de 1 ou 2 protéines MMR, 4 résultats avec conservation d'expression des 4 protéines MMR, 1 résultat douteux (nécessitant une confrontation au résultat de biologie moléculaire) et 8 résultats non contributifs. Les 8 cas non contributifs correspondaient à des tumeurs liées à des variants du gène *MSH6* (n=5 : 3 frameshift, 1 faux sens, 1 réarrangement) ou *PMS2* (n=3 : 2 frameshift et 1 splice-site) (Tableau XIII). Tous les résultats positifs étaient en accord avec le gène altéré (100% de concordance).

Les résultats de MSI et IHC MMR étaient concordants dans 80,8% des cas testés par les 2 techniques (63/78). Concernant les discordances (n=15), 2 cas étaient MSI-L avec conservation d'expression des 4 protéines MMR (correspondant à deux variants *MSH6* de type non-sens et frameshift) et 8 étaient MSI mais non interprétables en IHC. A l'inverse, 3 cas avec perte d'expression d'une protéine MMR étaient MSS (2 correspondant à des variants *MSH6* : 1 non sens et 1 frameshift, et 1 à un variant faux sens du gène *PMS2*).

Tableau XIII : Résultats des analyses tumorales

IHC		Total	PE	CE	NI	Résultat douteux	Non réalisé
		MSI	78	65 (83,3%)	4 (5,1%)	8 (10,2%)	1 (1,3%)
Total	79	-	-	-	-	-	-
MSI+	74 (93,7%)	-	62	2	8	1	1
MSI-H	67 (87,5%)	-	59	0	6	1	1
MSI-L	7 (12,5%)	-	3	2	2	0	0
MSS	5 (6,3%)	-	3	2	0	0	0

CE : conservation d'expression des 4 protéines MMR ; NI : non interprétable ; PE : perte d'expression de protéine(s) MMR

## IV.DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective cas-témoins à partir de l'ensemble des patientes diagnostiquées avec un syndrome de Lynch au CHU de Lille entre 1998 et 2021.

Nous avons analysé les corrélations génotype-phénotype chez les patientes porteuses d'un variant pathogène ou probablement pathogène d'un gène MMR, concernant leur risque de développer un cancer de l'endomètre. Les données étudiées concernaient l'influence de l'âge, de la nature du gène MMR altéré et de la nature de l'altération sur le risque de cancer de l'endomètre, et les liens possibles entre le gènes altéré, la nature de l'altération et le type histologique des tumeurs, ainsi que le résultat des tests réalisés sur les tumeurs. Ces données ont été comparées avec celles de la littérature lorsqu'elles étaient disponibles.

### AGE AU DIAGNOSTIC DE CANCER DE L'ENDOMETRE

L'augmentation de l'âge est le plus important des facteurs de risque dans la plupart des cancers, cependant les cancers survenant dans le cadre de syndrome de Lynch apparaissent le plus souvent à un âge relativement précoce (avant 50 ans),

comparativement à la population générale. Cependant, dans les études récentes, il est noté que les femmes avec syndrome de Lynch présentent fréquemment un cancer de l'endomètre à un âge supérieur à 50 ans (2,3).

Dans notre étude, l'âge médian au diagnostic du cancer de l'endomètre était de 52 ans (range 33-74), ce qui est cohérent avec les données de la littérature (âges médians entre 49 et 54 ans) (22,33,34,37,38,55,56).

L'âge minimum du cancer de l'endomètre décelé dans notre étude, avant application du critère d'âge pour l'inclusion, était 33 ans, ce qui est similaire à l'âge minimum de 30 ans cité dans la littérature (29,57).

Dans notre étude, la comparaison des tranches d'âge montrait que plus l'âge avance, plus le risque d'avoir un cancer de l'endomètre augmente. Le risque de présenter un cancer de l'endomètre était plus élevé pour les patientes âgées entre 40 et 69 ans ( $p < 0.001$ ) et particulièrement élevé pour les patientes situées dans la tranche d'âge 50-59 ans. Des résultats similaires montrant le risque maximal situé entre 40 et 60 ans ont été mis en évidence par les travaux de Bonadona et al. ainsi que ceux de Watson et al. (24,35,39).

A noter que Domingues-Valentin et al. et Quehenberger et al. ont aussi mis en évidence une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre dans les mêmes tranches d'âge (40-69 ans) mais selon leur étude le risque de cancer de l'endomètre continue à augmenter et au-delà de 70 ans (57,58). Ceci n'apparaissait pas dans notre étude, mais l'effectif des patientes âgées de plus de 70 ans était faible.

Par ailleurs, nos résultats sont à nuancer étant donné la proportion importante de patientes jeunes dans les tranches d'âge 30-39 ans et 40-49 ans chez les Témoins (44,8% et 30,7% respectivement) en raison de la forte prévalence des apparentées asymptomatiques (44,6%).

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'hystérectomie prophylactique pour réduire l'incidence du cancer de l'endomètre chez les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch (55). Ainsi, les recommandations de l'INCa précisent que l'indication d'une hystérectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome de Lynch avéré une fois le projet parental accompli. Cependant, l'hystérectomie reste un geste invasif et psychologiquement délicat, et donc déterminer un âge optimal est crucial pour une meilleure gestion du risque. Actuellement, on considère que l'hystérectomie est envisageable dès l'âge de 40-45 ans (10,14,33,34). Plusieurs autres études ont proposé un cut off à 40 ans pour l'hystérectomie, mais en même temps citaient que le risque cumulé de cancer de l'endomètre à 40 ans était faible, égal à 2% (37,40,51,53,59,60,61).

Dans notre étude, on retrouvait un sur-risque d'avoir un cancer de l'endomètre chez les patientes âgées de 45 ans ou plus comparativement aux patientes âgées de moins de 45 ans avec un OR=4.285 IC95% [2.536-7.243] ( $p < 0.001$ ). A noter cependant que 17,4% des patientes avaient développé leur cancer de l'endomètre avant 45 ans et 5,8% avant 40 ans.

## INFLUENCE DE LA NATURE DU GENE MMR ALTERE SUR LE RISQUE DE CANCER DE L'ENDOMETRE

Parmi nos patientes ayant développé un cancer de l'endomètre, 19,8% présentaient un variant constitutionnel du gène *MLH1*, 37,2% un variant du le gène *MSH2*, 37,2% un variant du gène *MSH6* et 5,8% une altération du gène *PMS2*.

Ces chiffres diffèrent des données de la littérature (Tableau XIV), mais celles-ci sont également très discordantes entre elles montrant une grande variabilité. Ceci peut être dû à la population étudiée, certaines variations pouvant être plus ou moins fréquentes selon l'origine géographique. Ainsi par exemple, le variant *MSH2* c.1022C>T p.Leu341Pro représentait 12,3% de l'ensemble des variations identifiées dans notre population et 9% des variations identifiées chez nos patientes avec cancer de l'endomètre en raison d'un effet fondateur dans les familles du Nord de la France (54).

Tableau XIV : Risque cumulé à 70 ans de cancer de l'endomètre selon le gène MMR altéré d'après les différentes études (6,24,24,30,33,44,59,62).

Etudes	<i>MLH1</i> (%)	<i>MSH2</i> (%)	<i>MSH6</i> (%)	<i>PMS2</i> (%)
Mc Donald et al. 2018	37	41	13	9
Bonadona et al. 2011	54	21	16	-
Stoffel et al. 2013	35,5	44,7	-	-
Protasova et al. 2019	25-27	35-40	26-71	-
Hendriks et al. 2004	27	40	71	-
ESGO /ESTRO 2020	34	51	49	24
Madhura Deshpande et al. 2020	34-54	21-51	16-49	13-24
Cerretelli et al. 2020	37	49	41	3

Dans notre étude, on observe un taux relativement élevé de variations *MSH6* (37,2%). Concernant l'impact de la nature du gène altéré sur le risque de cancer de l'endomètre, nos résultats montrent que les patientes porteuses d'un variant *MSH6* ont un risque de cancer de l'endomètre nettement supérieur à celui des patientes porteuses de variations *MLH1* ou *MSH2* (OR=0,349 IC95% [0,191-0,639], p=0.0006 et OR=0,405 IC95% [0,240-0,682], p=0.0007), ce qui confirme les résultats de Hendriks et al. qui a été le premier à mettre en évidence cette association, ainsi que les données d'études récentes (31,35,38,62).

Pour les variations du gène *MSH6*, Baglietto et al. ont estimé que le risque cumulé de présenter un cancer de l'endomètre à 70 ans était égal à 26% et atteignait 44% à 80 ans (42).

Nous n'avons pas pu étudier l'impact du gène *PMS2* sur le risque de cancer de l'endomètre, car notre effectif était trop faible pour pouvoir apprécier son rôle. Le même problème est observé dans plusieurs études, probablement en raison du rôle moindre de ce gène dans le syndrome de Lynch, mais aussi des difficultés pour identifier les altérations de ce gène en raison de l'existence nombreux pseudogènes (2,48,51,58,63,64,67). Néanmoins, plusieurs auteurs suggèrent que la prévalence de cancer de l'endomètre serait plus faible en cas d'implication du gène *PMS2* (35,51,58,59,65,67,68).

L'influence de la nature du gène MMR altéré sur l'âge au diagnostic de cancer de l'endomètre rapportée dans la littérature été retrouvée dans notre étude (p = 0.0002).

En effet, l'âge médian au diagnostic du cancer de l'endomètre était moindre chez les patientes porteuses de variants du gène *MSH2* (50 ans (36-63)) et tendait à être moindre chez les patientes porteuses d'un variant du gène *MLH1* (52 ans (33-63)), comparativement aux patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6* (54 ans (49-58),  $p < 0.001$  et  $p = 0.11$ , respectivement). L'âge médian au diagnostic pour *PMS2* était de 55 ans (51-58), mais sans différence significative comparativement aux autres gènes, probablement en raison d'un effectif moindre.

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature qui montrent aussi un âge plus tardif pour *MSH6* (entre 54 ans et 59 ans selon les études) (18,24,51,58,62).

Dans notre étude, nous avons montré que le risque de cancer de l'endomètre avant 45 ans était plus élevé pour les patientes porteuses d'un variant *MSH2* et tendait à être plus élevé pour les patientes porteuses d'un variant *MLH1*, comparativement aux patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6* ( $p = 0.001$  et  $p = 0.064$ , respectivement). (24,57).

## INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALTERATION DES GENES MMR SUR LE RISQUE DE CANCER DE L'ENDOMETRE

Nous avons également évalué les liens possible entre la nature du variant identifié (non sens, frameshift, splice site ou réarrangements vs faux-sens ou in frame) et le cancer de l'endomètre. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence d'association

significative entre la nature de l'atération et le risque augmenté de développer un cancer de l'endomètre ( $p=0,19$ ), ni l'âge au moment du diagnostic de cancer de l'endomètre ( $p=0,12$ ). De même, Kastrinos, Stoffel et al. n'ont pas mis en évidence d'association significative entre la nature de l'atération et le risque de cancer de l'endomètre (30).

### HISTOLOGIE DES TUMEURS ENDOMETRIALES

La vaste majorité des cancers de l'endomètre, qu'ils soient sporadiques ou dans le cadre du syndrome de Lynch, sont de type endométrioïde (86-96%) (37,60,66). Cependant, certaines données suggèrent que le cancer de l'endomètre chez les patientes porteuses de syndrome de Lynch présenteraient davantage de caractéristiques histologiques non endométrioïdes (carcinome à cellules claires, carcinome papillaire séreux, tumeur müllérienne mixte maligne ou carcinosarcomes) par rapport aux tumeurs sporadiques (2,14,37,60).

Comme attendu, les cancers de l'endomètre observés chez nos patientes étaient essentiellement de type endométrioïde (88%). Cependant, même si les cancers endométrioïdes sont prédominants chez les patientes (66) avec syndrome de Lynch, le diagnostic d'un autre type histologique de cancer de l'endomètre ne doit pas exclure le diagnostic de syndrome de Lynch, tous les sous-types histologiques pouvant en fait être observés (12% dans notre étude).

Les données de la littérature rapportent que les carcinomes non endométrioides sont typiquement diagnostiqués chez les femmes avec syndrome de Lynch ayant 46-50 ans (60). Nos patientes ayant cancer de l'endomètre non endométrioides présentaient un âge plus avancé (50-63 ans).

Cox et al. ont suggéré que les cancers non endométrioides touchaient davantage les patientes avec une altération du gène *MSH2*. Nous avons constaté que parmi nos patientes avec cancer de l'endomètre de type non endométrioides il y avait 6 patientes porteuses d'un variant du gène *MSH2* (6/45, 13,3%), 5 patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6* (5/45, 11,1%) et 2 patientes porteuses d'un variant du gène *MLH1* (2/24, 8,3%), mais les effectifs étaient trop faibles pour pouvoir en tirer des conclusions.

D'où l'intérêt de tester tous les cancers de l'endomètre pour rechercher une déficience MMR (MSI et IHC). Ceci est d'autant plus important que les tests peuvent aussi permettre, outre le repérage des patientes avec syndrome de Lynch, d'orienter le traitement (immunothérapie).

### ANALYSES TUMORALES

Les tests MSI ont débuté en 2002 au CHU de Lille et sont pratiqués couramment depuis 2003. Les analyses IHC des protéines MMR ont débuté dès 2005. Cependant, jusque 2007, les tests ont concerné principalement les cancers colorectaux.

Ainsi pour les 121 patientes avec cancer de l'endomètre, seuls 79 tests MSI (65,3%) et 78 tests IHC (64,4%) ont été réalisés.

Certains auteurs rapportent plus de difficulté d'interprétation des résultats des tests MSI et IHC MMR pour les cancers de l'endomètre que pour les cancers colorectaux (2,14).

Dans notre étude, les résultats étaient concordants entre MSI et IHC dans 80,8%. Une discordance était observée dans 19,2% des cas (15 cas), incluant 3 cas MSS avec perte d'expression d'une protéine MMR et 2 cas MSI avec conservation des 4 protéines MMR.

Les cas de MSI+ avec une expression conservée des protéines MMR correspondent le plus souvent à des variants faux-sens pathogènes associés à une protéine présente (antigénicité conservée) mais non fonctionnelle, mais peuvent aussi correspondre dans certains cas à des variants tronquants (2,60). Dans notre étude, les 2 cas MSI avec conservation d'expression des protéines MMR correspondaient à deux variants tronquant : un variant non sens et à un variant frameshift.

Il a été montré que le cancer de l'endomètre présente assez souvent un phénotype MSI-L ou MSS avec plus de discordance avec le test IHC (60). Ces cas sont plus fréquents pour les tumeurs dûes à des variants du gène *MSH6*. Dans notre étude, 2 cas MSI-L (dont 1 liée à *MSH6*) avaient une expression de protéine conservée et 3 cas avec perte d'expression de protéine MMR (dont 2 liées à *MSH6*) étaient MSS.

Les taux de discordance entre le statut MSI et l'étude de l'expression des protéines MMR en IHC dans le cancer de l'endomètre varient de 2 à 3,9% selon les études (14). Cependant, notre étude suggère que ce taux peut être plus élevé, notamment si les

résultats non contributifs sont pris en considération (8 cas dans notre étude, soit 10,2%), justifiant l'intérêt de réaliser les 2 tests en parallèle.

Par ailleurs, quel que soit le test (MSI ou IHC), un résultat négatif n'exclut pas complètement la possibilité d'un syndrome de Lynch et les résultats doivent être interprétés avec les données cliniques (2,14,35).

#### INFLUENCE DES FACTEURS METABOLIQUES ET HORMONAUX

Nous avons essayé prendre en compte les facteurs métaboliques (BMI, diabète) et hormonaux (prise d'une contraception, l'âge à la première naissance), ces facteurs ayant montré un impact sur le risque de développer un cancer de l'endomètre (travail de thèse d'Aurore Suffys, Facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer de l'endomètre chez des patientes porteuses du syndrome de Lynch : étude menée dans les Hauts-de-France). Cependant, le nombre important de données manquantes a limité la possibilité d'effectuer des analyses comparatives fiables. Il apparaît néanmoins peu probable que ces facteurs puissent avoir un impact sur le risque associé au gène MMR altéré.

# V.CONCLUSION

## **POINS FORTS**

Cette étude a récolté un nombre de données non négligeable sur l'ensemble de la population féminine des Hauts-de-France présentant un syndrome de Lynch (n=406). Les données ont été récoltées à partir du logiciel Progeny Genetics du service de Génétique clinique et de la base de données de l'unité d'oncogénétique moléculaire du service de Biochimie et Biologie Moléculaire, ce qui diminue considérablement le risque d'avoir un biais de mémorisation.

## **LIMITES**

Cette étude consistait à une analyse rétrospective, ce qui présente comme inconvénient l'omission d'un certain nombre de données, concernant notamment les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques. Ainsi, certaines patientes ont été exclues de cette étude, faute de données fiables disponibles. Etant une étude monocentrique, notre travail peut comporter des biais de sélection.

## **CONCLUSION**

Cette étude réalisée sur une population régionale de 406 femmes atteintes de syndrome de Lynch fournit des informations concernant le risque spécifique lié à l'âge, au gène et à la nature de l'altération du gène MMR de développer un cancer de l'endomètre.

Nous avons montré que le risque d'avoir un cancer de l'endomètre était plus élevé entre 40 et 69 ans, et plus particulièrement entre 50 et 59 ans. Un sur-risque significatif d'avoir un cancer de l'endomètre pour les patientes âgées de 45 ans ou plus a été mis en évidence.

Nous avons également montré une influence du gène sur le risque de cancer de l'endomètre, avec un risque plus élevé pour les patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6*, comparativement aux patientes porteuses d'un variant du gène *MLH1* ou *MSH2*, mais à un âge plus avancé.

Les résultats de notre étude contribuent à clarifier les différences phénotypiques observées entre les patientes atteintes du syndrome de Lynch en lien avec les variants constitutionnels des gènes *MLH1*, *MSH2* ou *MSH6*. Ils suggèrent que le résultat du génotype est à prendre en considération pour adapter la surveillance des patientes avec syndrome de Lynch, concernant leur risque de cancer de l'endomètre.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LES CANCERS EN FRANCE/Édition 2015 [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
2. Leclerc J, Vermaut C, Buisine M-P. Diagnosis of Lynch Syndrome and Strategies to Distinguish Lynch-Related Tumors from Sporadic MSI/dMMR Tumors. *Cancers*. 26 janv 2021;13(3):467.
3. CISMef. CISMef [Internet]. Rouen University Hospital; [cité 8 août 2021]. Disponible sur: [https://www.cismef.org/page/detail/fr/PUB\\_2690](https://www.cismef.org/page/detail/fr/PUB_2690)
4. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. Syndrome de Lynch : quoi de neuf? *Bull Cancer (Paris)*. juill 2019;106(7-8):647-55.
5. Boukhatem N. L'oncogénétique constitutionnelle. London: Iste editions; 2021. (Sciences. Santé et société, changement et résistance en santé).
6. Cerretelli G, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. Molecular pathology of Lynch syndrome. *J Pathol*. avr 2020;250(5):518-31.
7. Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, Kaneko K, Fujimoto E, Okazawa-Sakai M, et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review. *BMC Cancer*. 21 mai 2018;18(1):576.
8. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. oct 2019;21(10):2167-80.
9. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer*. mars 2015;15(3):181-94.
10. Coffin E, Dhooge M, Abou Ali E, Dermine S, Lavole J, Palmieri LJ, et al. Syndrome de LYNCH : identification et prise en charge. *Presse Médicale*. sept 2019;48(9):904-14.
11. Nair. Aldred scott warthin: Pathologist and teacher par excellence [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=2321-4848;year=2017;volume=5;issue=1;spage=123;epage=125;aulast=Nair>
12. Wolf AI, Buchanan AH, Farkas LM. Historical review of Lynch syndrome. *J Coloproctology Rio Jan*. juin 2013;33:95-110.
13. Lynch HT, Boland CR, Gong G, Shaw TG, Lynch PM, Fodde R, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet*. avr 2006;14(4):390-402.
14. Bats A-S, Rossi L, Le Frere-Belda M-A, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, et al. Syndrome de Lynch et cancer de l'endomètre. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):1013-21.
15. Ryan NAJ, Morris J, Green K, Lalloo F, Woodward ER, Hill J, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol*. 1 déc 2017;3(12):1702.
16. Collura A, Lefevre JH, Svrcek M, Tougeron D, Zaanani A, Duval A. Instabilité des microsatellites et cancer: De l'instabilité du génome à la médecine personnalisée. *médecine/sciences*.

juin 2019;35(6-7):535-43.

17. Menahem B, Alves A, Regimbeau JM, Sabbagh C. Lynch Syndrome: Current management In 2019. *J Visc Surg.* déc 2019;156(6):507-14.
18. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, et al. Tumor Mismatch Repair Immunohistochemistry and DNA *MLH1* Methylation Testing of Patients With Endometrial Cancer Diagnosed at Age Younger Than 60 Years Optimizes Triage for Population-Level Germline Mismatch Repair Gene Mutation Testing. *J Clin Oncol.* 10 janv 2014;32(2):90-100.
19. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol.* oct 2015;47(4):1189-202.
20. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: Molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mech Ageing Dev.* juill 2008;129(7-8):391-407.
21. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* mai 2010;138(6):2073-2087.e3.
22. Anagnostopoulos A, McKay VH, Cooper I, Campbell F, Greenhalgh L, Kirwan J. Identifying Lynch Syndrome in Women Presenting With Endometrial Carcinoma Under the Age of 50 Years: *Int J Gynecol Cancer.* juin 2017;27(5):931-7.
23. Kazmierczak-Vermaut C. Mise en place d'un test fonctionnel pour évaluer les variants de signification inconnue des gènes *MLH1* et *MSH2* responsables du syndrome de Lynch [Internet]. Université Lille 2 Droit et Santé; 2014 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-4105>
24. Bonadona V, Bonatti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* Genes in Lynch Syndrome. :7.
25. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
26. Belvederesi L, Bianchi F, Galizia E, Loretelli C, Bracci R, Catalani R, et al. *MSH2* missense mutations and HNPCC syndrome: pathogenicity assessment in a human expression system. *Hum Mutat.* nov 2008;29(11):E296-309.
27. Lynch HT. A Founder Mutation of the *MSH2* Gene and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in the United States. *JAMA.* 11 févr 2004;291(6):718.
28. Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2013;31(20):2554-62.
29. v MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. HIGH COLORECTAL AND LOW ENDOMETRIAL CANCER RISK IN EPCAM DELETION-POSITIVE LYNCH SYNDROME: A COHORT STUDY. *Lancet Oncol.* janv 2011;12(1):49-55.
30. Kastrinos F, Stoffel EM, Balmaña J, Steyerberg EW, Mercado R, Syngal S. Phenotype comparison of *MLH1* and *MSH2* mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* août 2008;17(8):2044-51.
31. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients

with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol*. févr 2020;25(2):217-39.

32. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. sept 2018;189:45-62.

33. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. janv 2021;31(1):12-39.

34. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. janv 2016;26(1):2-30.

35. Ryan NAJ, McMahon R, Tobi S, Snowsill T, Esquibel S, Wallace AJ, et al. The proportion of endometrial tumours associated with Lynch syndrome (PETALS): A prospective cross-sectional study. Dawson L, éditeur. *PLOS Med*. 17 sept 2020;17(9):e1003263.

36. Bruegl AS, Kernberg A, Broaddus RR. Importance of PCR-based Tumor Testing in the Evaluation of Lynch Syndrome-associated Endometrial Cancer. *Adv Anat Pathol*. nov 2017;24(6):372-8.

37. Cox VL, Saeed Bamashmos AA, Foo WC, Gupta S, Yedururi S, Garg N, et al. Lynch Syndrome: Genomics Update and Imaging Review. *RadioGraphics*. mars 2018;38(2):483-99.

38. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. juin 2013;12(2):273-7.

39. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, Bonner J, Watson P, Krush AJ, et al. History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family G: A Century Later. *JAMA*. 2 nov 2005;294(17):2195.

40. Vasen H, Watson P, Mecklin J, Lynch H. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC☆. *Gastroenterology*. juin 1999;116(6):1453-6.

41. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol*. 1 août 2009;62(8):679-84.

42. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, White DM, Wagner A, Gomez Garcia EB, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 3 févr 2010;102(3):193-201.

43. Genestie C, Leary A, Devouassoux M, Auguste A. Classification histologique et moléculaire des cancers de l'endomètre et leurs implications dans la thérapeutique. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12):1001-12.

44. Protasova AE, Sobivchak MS, Bayramova NN, Glushakov RI, Tapil'skaya NI. Endometrial cancer: modern concepts of screening. *Kazan Med J*. 31 juill 2019;100(4):662-72.

45. Olschwang S, Bonaiti-Pellié C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Prédilection héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Pathol Biol*. mai 2006;54(4):215-29.

46. de la Chapelle A, Hampel H. Clinical Relevance of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 10 juill 2010;28(20):3380-7.

47. Wu S, Liu X, Wang J, Zhou W, Guan M, Liu Y, et al. DNA Mismatch Repair Deficiency

Detection in Colorectal Cancer by a New Microsatellite Instability Analysis System. *Interdiscip Sci Comput Life Sci.* juin 2020;12(2):145-54.

48. Buecher B, de P Antoine, Freneaux P, Rouleau E. Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux. *Cancéro Dig [Internet]*. 2011 [cité 30 août 2021];(3). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/45132>

49. Pagin A, Zerimech F, Leclerc J, Wacrenier A, Lejeune S, Descarpentries C, et al. Evaluation of a new panel of six mononucleotide repeat markers for the detection of DNA mismatch repair-deficient tumours. *Br J Cancer.* 28 mai 2013;108(10):2079-87.

50. Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch - Ref : SYNDLYNCH16 [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Tests-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch>

51. Manchester International Consensus Group, Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med.* oct 2019;21(10):2390-400.

52. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2019;46(1):89-105.

53. Tagu D, Jaubert-Possamai S, Méreau A. Principes des techniques de biologie moléculaire et génomique. 3e éd. revue et augmentée. Versailles: Éditions Quae; 2018. (Savoir-faire).

54. Vermaut C, Leclerc J, Vasseur F, Wacrenier A, Lovecchio T, Boidin D, et al. MSH2 c.1022T>C, p.Leu341Pro is a founder pathogenic variation and a major cause of Lynch syndrome in the North of France. *Genes Chromosomes Cancer.* févr 2020;59(2):111-8.

55. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial Cancer and Lynch Syndrome: Clinical and Pathologic Considerations. *Cancer Control.* janv 2009;16(1):14-22.

56. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, Ali S, Cohn DE, Broaddus RJ, et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 20 déc 2015;33(36):4301-8.

57. Quehenberger F. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet.* 1 juin 2005;42(6):491-6.

58. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, ten Broeke SW, Plazzer J-P, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 1 janv 2020;22(1):15-25.

59. Deshpande M, Romanski PA, Rosenwaks Z, Gerhardt J. Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability. *Cancers.* 10 nov 2020;12(11):3319.

60. Djordjevic B, Broaddus RR. Role of the clinical pathology laboratory in the evaluation of endometrial carcinomas for Lynch syndrome. *Semin Diagn Pathol.* mai 2014;31(3):195-204.

61. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology.* janv 2020;158(2):418-32.

62. Hendriks YMC, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology.* juill 2004;127(1):17-25.

63. Lion L, Leclercq P, Plomteux O, Bours V. [Study of cancer risks associated with Lynch syndrome in the Liège region]. *Rev Med Liege*. sept 2019;74(9):479-83.
64. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology*. août 2008;135(2):419-28.
65. Buecher B. Quoi de neuf dans les formes héréditaires des cancers colorectaux ? :3.
66. Clarke BA. Identifying Lynch Syndrome in Patients With Endometrial Carcinoma: Shortcomings of Morphologic and Clinical Schemas. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(4):8.
67. Heleen M. van der Klift, Arjen R. Mensenkamp, Mark Drost, Elsa C. Bik, Yvonne J. Vos, Hans J.J.P. Gille, et al. Comprehensive Mutation Analysis of PMS2 in a Large Cohort of Proband Suspected of Lynch Syndrome or Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome. *Hum Mutat* 37:1162-1179, 2016 Wiley Periodicals, Inc.
68. Sanne W. ten Broeke, Heleen M. van der Klift, Carli M.J. Tops, Stefan Aretz, Inge Bernstein, Daniel D. Buchanan, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 10; 36(29): 2961–2968.



**AUTEUR(E) : Nom : Prokofyeva-Wissocq      Prénom : Anna**

**Date de soutenance : 19 octobre 2021**

**Titre de la thèse : Caractérisation des cancers de l'endomètre développés dans le cadre du syndrome de Lynch. Relations génotype-phénotype**

**Thèse - Médecine - Lille « 2021 »**

**Cadre de classement : Biologie moléculaire**

**DES + spécialité : Biologie médicale**

**Mots-clés : syndrome de Lynch, cancer de l'endomètre, gènes MMR, MSI**

**Résumé :**

**Introduction.** Le syndrome de Lynch est un syndrome de prédisposition héréditaire à un certain nombre de cancers, au premier rang desquels le cancer de l'endomètre chez les femmes. Il est dû à une altération constitutionnelle d'un gène du système MMR (*MisMatch Repair*), intervenant dans la réparation des erreurs post réplication de l'ADN.

**Notre objectif** principal a été d'estimer les risques spécifiques liés à l'âge, au gène MMR altéré et à la nature de l'altération ainsi qu'au type tumoral histologique d'avoir un cancer de l'endomètre dans le cadre de syndrome de Lynch.

**Matériel et Méthodes.** Les patientes avec syndrome de Lynch de 30 ans ou plus ont été sélectionnées à partir de la base de données de Génétique clinique du CHU de Lille à l'aide du logiciel Progeny Genetics. 406 patientes porteuses d'un variant pathogène ou probablement pathogène d'un gène MMR, 121 cas avec cancer de l'endomètre et 285 témoins indemnes de cancer de l'endomètre ont été incluses dans l'étude. Les risques associés au cancer ont été évalués à l'aide des tests statistiques de type paramétriques et non paramétriques.

**Résultats.** Le risque d'avoir un cancer de l'endomètre était plus élevé entre 40 et 69 ans et plus particulièrement entre 50 et 59 ans ( $p < 0.001$ ). 17% des patientes avaient développé leur cancer avant 45 ans. Des différences significatives ont été mises en évidence concernant la nature du gène altéré avec plus de risque de développer un cancer de l'endomètre chez les patientes porteuses d'un variant du gène *MSH6*, comparativement à celles porteuses d'un variant *MLH1* ou *MSH2* ( $p = 0.0006$  et  $p = 0.0007$ ). Il existait également une influence du gène sur l'âge au diagnostic de cancer ( $p = 0.0002$ ), avec un âge plus élevé chez les patientes porteuse d'un variant du gène *MSH6* (54 ans (49-58)). Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la nature de l'altération et le risque de cancer de l'endomètre ( $p = 0.19$ ) ou l'âge au diagnostic de cancer ( $p = 0.12$ ).

**Conclusion.** Les variants constitutionnels du gène *MSH6* sont associés à un risque de cancer de l'endomètre supérieur, mais à un âge plus élevé que les variants des gènes *MLH1* et *MSH2*, ces résultats pouvant justifier une prise en charge adaptée.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur Marie-Pierre BUISINE**

**Assesseurs : Madame le Docteur Sophie LEJEUNE**

**Madame le Docteur Solveig MENU-HESPEL**

**Monsieur le Docteur Christophe DESAUW**

**Directeur de thèse : Madame le Professeur Marie-Pierre BUISINE**

