UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018 N° 194

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de l'incidence des adénomes en fonction du type de mutation, chez des patients âgés de moins de 50 ans suivis pour un syndrome de Lynch, au sein du réseau de suivi multidisciplinaire PRED-IdF

Présentée et soutenue publiquement

le 3 octobre 2018

Par

Céline LEKHAL

Née le 14 février 1990 à Bron (69)

Dirigée par M. Le Docteur Elia Samaha, PH

Jury :

M. Le Professeur Christophe Cellier, PU-PH …….. Président

M. Le Professeur Robert Benamouzig, PU-PH

M. Le Professeur Xavier Dray, PU-PH

CC BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Pr Christophe Cellier : je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Pr Robert Benamouzig : merci pour l'honneur que vous me faites en faisant partie de ce jury. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre bienveillance. Je suis fière que vous m'ayez accordé votre confiance en m'accueillant au sein de votre équipe.

A Monsieur le Pr Xavier Dray : vous avez gentiment accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Dr Elia Samaha : merci de m'avoir confié ce projet comme travail de thèse. Je te prie d'accepter mes remerciements les plus chaleureux et de bien vouloir trouver dans ce travail, le témoignage de mon respect.

A Monsieur le Dr Guillaume Perrod : je te remercie de m'avoir aidé dans ce travail de thèse. Je te prie de croire à mon immense reconnaissance.

A Mlle Annick Hamon : merci pour ton soutien et ton aide dans ce travail de thèse.

A tous les médecins que j'ai rencontrés au cours de mon internat : merci de m'avoir appris cette belle spécialité.

A tous mes co-internes : Sihem, Noémie (x2), Myriam, Pauline, Laetitia, Teodora, Boris, Damien, Wassila, Nils, David, Aurélien, Annick, Noelle, Ahmad, Elodie, Sarah, Louis, Anne, Ralph, Annie et Adil.

A ma mère : je te remercie pour ton amour inconditionnel, ton soutien et ton sacrifice pour assurer notre éducation. Te voir fière de moi est ma plus belle réussite.

A mon père qui nous a quitté, j'espère te rendre fier.

A mes sœurs (Linda et Mélissa), mes frères (Rachid, Mehdi, Arezki et Lounis) et Koceila : merci pour votre amour et votre soutien sans relâche tout au long de ces années.

Aux autres membres de ma famille et à mes amis : merci pour votre soutien.

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES ABREVIATIONS 5

TABLE DES ILLUSTRATIONS 6

INTRODUCTION : 7

MATERIELS ET METHODES : 12

DESCRIPTION DU RESEAU PRED-IDF : 12
POPULATION D'ETUDE : 13
CRITERES D'EVALUATION : 14
ETHIQUE : 14
ANALYSE STATISTIQUE : 14

RESULTATS : 15

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS : 15
INCIDENCE DES ADENOMES EN FONCTION DU TYPE DE MUTATION : 17
INCIDENCE DES DIFFERENTES LESIONS EN FONCTION DU TYPE DE MUTATION : 18
INCIDENCE DES DIFFERENTES LESIONS EN FONCTION DE L'AGE : 21
INCIDENCE DES DIFFERENTES LESIONS EN FONCTION DU SEXE : 23
INCIDENCE DES DIFFERENTES LESIONS EN FONCTION DE L'ANTECEDENT FAMILIAL DE CCR : 25
INCIDENCE DES DIFFERENTES LESIONS EN FONCTION DE L'IMC: 27
INCIDENCE DES DIFFERENTES LESIONS EN FONCTION DU TABAC : 29

DISCUSSION : 31

CONCLUSION : 35

REFERENCES : 36

LISTE DES ABREVIATIONS :

CCR : Cancer colorectal

DS : Déviation standard

HEGP : Hôpital européen Georges Pompidou

HNPCC: Hereditary non polyposis colorectal cancer

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut national du cancer

MMR : MisMatch Repair

MSI : Instabilité microsatellite

PPS : Plan personnalisé de suivi

PRED-IdF : PREDisposés Ile-de-France (réseau)

PF : Polypes festonnés

PH : polypes hyperplasiques

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients 16

Figure 1 : Répartition des patients en fonction du type de mutation 17

Figure 2 : Incidence des adénomes en fonction du type de mutation 17

Tableau 2 : Incidence des adénomes en fonction des mutations selon les tranches d'âges 18

Figure 3 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction du type de mutation 20

Figure 4 : Incidence cumulée à 50 ans des différentes lésions néoplasiques 21

Tableau 3 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction de l'âge 22

Figure 5 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction du sexe 24

Figure 6 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction de l'antécédent familial de CCR 26

Figure 7 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction de l'IMC 28

Figure 8 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction du tabac 30

INTRODUCTION :

En France, le cancer colorectal (CCR) se situe au 3ème rang des cancers après le cancer de la prostate et du sein, et représente la 2ème cause de mortalité par cancer (1). En 2015, l'incidence projetée du CCR était de 43 068 nouveaux cas par an, dont 23 535 hommes et 19 533 femmes, et la mortalité estimée était de 17 833 décès par an, dont 9 537 hommes et 8 496 femmes. Pour tout âge confondu, la survie à 5 ans est de 63% (Les cancers en France, édition 2016 – INCa). Dans la plupart des cas, le CCR se développe de manière sporadique avec un âge médian de survenue de 69 ans. Cependant dans environ 3 à 5% des cas, celui-ci survient dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique, avec un âge de survenue plus précoce. Le premier syndrome de prédisposition génétique au CCR décrit dans la littérature est la Polypose adénomateuse familiale, qui représente moins de 1% des nouveaux cas de CCR (2).

Le syndrome de Lynch, anciennement appelé Syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), est la forme la plus fréquente de CCR héréditaire et représente environ 3% des nouveaux cas diagnostiqués (3), avec un âge moyen de survenue du CCR compris entre 44 et 61 ans (4).

Historiquement, ce syndrome fut décrit pour la première fois par Warthin en 1913, avec une famille du Michigan, appelée « family G », ayant une agrégation de CCR sans polypose, de cancers utérins et de cancers gastriques(5). Puis en 1966, Mr Lynch décrit deux autres familles (families N and M) ayant la même agrégation de cancers, aux Etats-Unis (6).

Le syndrome de Lynch est dû à une altération constitutionnelle sur l'un des gènes codant pour les protéines du système de reconnaissance et de réparation des

mésappariements de l'ADN, appelé *Mismatch Repair* (MMR). La transmission de cette altération se fait sur le mode autosomique dominant. Les gènes altérés sont MLH1 et MSH2 le plus souvent, MSH6 plus rarement et PMS2 exceptionnellement (7). Récemment, il a été montré qu'une délétion sur le gène EPCAM était responsable d'une perte d'expression de MSH2 et donc d'un syndrome de Lynch (8). Ces évènements génétiques se traduisent par une instabilité des microsatellites de l'ADN tumoral (MSI), dû à un défaut de réparation de l'ADN par le système MMR.

Chez les patients porteurs d'une des mutations, le Syndrome de Lynch prédispose à l'apparition du CCR à un âge précoce, préférentiellement dans le colon proximal. Il existe également plus de CCR synchrones et métachrones. Les CCR surviennent à partir de polypes adénomateux, qui sont plus souvent plans, de grandes tailles et présentent une carcinogénèse accélérée (35 mois vs 10-15 ans pour les polypes sporadiques). Histologiquement, on retrouve de manière plus importante un contingent villeux et de la dysplasie de haut grade. Outre le CCR, ce syndrome prédispose également à l'apparition de cancers digestifs tels que le cancer gastrique, le cancer de l'intestin grêle, le cancer du pancréas et ceux du tractus hépato-biliaire, et des cancers extra-digestifs, tels que le cancer de l'endomètre, le cancer de l'ovaire, le cancer urothélial, le cancer du cerveau et les cancers sébacés (9).

Le dépistage du syndrome de Lynch repose actuellement sur la recherche d'une perte d'expression d'une des 4 protéines du système MMR en immunohistochimie ou du statut MSI sur la pièce tumorale, chez tous les patients présentant un CCR ou un cancer de l'endomètre avant l'âge de 70 ans (10, 11). En cas de perte d'expression d'une des protéines du système MMR en immunohistochimie ou d'un statut MSI, une recherche d'une des altérations génétiques du système MMR est réalisée, soit par technique de séquençage conventionnelle, soit par technique de Next Generation

Sequencing Panels. Dans le cas de MLH1, en cas de non marquage par immunohistochimie de la protéine, on recherche dans un premier temps une hyper méthylation du promoteur du gène MLH1 ou une mutation du gène BRAF, car ce non marquage n'est pas spécifique du syndrome de Lynch. En effet, il est retrouvé dans 5 à 15% des CCRs sporadiques.

L'intérêt de diagnostiquer tôt les patients atteints de syndrome de Lynch est de proposer un programme de dépistage personnalisé, notamment du CCR afin de détecter et réséquer les lésions pré-cancéreuses, qui permet de diminuer l'incidence et la mortalité liées au CCR. Dans l'étude de Järvinen et al. l'incidence et la mortalité par CCR diminuent respectivement de 62% et 65% grâce à un dépistage par coloscopie tous les 3 ans (12).Une autre étude montre qu'une coloscopie tous les 1 à 2 ans, chez les patients suivis pour un syndrome de Lynch, diminue le risque de CCR d'intervalle avec une incidence cumulée de 6% à 10 ans (13). Les recommandations françaises proposent de réaliser une coloscopie de dépistage à partir de l'âge de 20 ans avec chromoendoscopie à l'indigo carmin, tous les un à deux ans et ce, quelque soit le type de mutation (Syndrome HNPCC/Lynch. Institut National du Cancer, 2009). Ces modalités de dépistage du CCR se justifient par les données de la littérature. En effet, le risque cumulé d'apparition de CCR est très élevé et varie en fonction de plusieurs facteurs. Il augmente en fonction de l'âge : risque cumulé inférieur à 1% avant l'âge de 25 ans, puis augmente pour atteindre 35 à 72% à l'âge de 70 ans (14-17). Il dépend également du type de mutation : le risque de CCR est plus élevé chez les patients porteurs d'une mutation MLH1 et MSH2, en comparaison avec ceux porteurs d'une mutation MSH6 (16-19). A titre d'exemple, le risque cumulé de développer un CCR à l'âge de 75 ans est de 46%, 43% et 15%, respectivement pour les mutations MLH1, MSH2 et MSH6 (19). Dans certaines

études, ce risque varie également en fonction du sexe, avec une prédominance masculine (16, 20). En effet, à l'âge de 60 ans le risque de CCR est de 34,6% chez les hommes et de 22,1% chez les femmes (20). Actuellement, il n'existe pas de schéma de surveillance adapté au type de mutation.

Il existe très peu de données dans la littérature concernant les lésions pré-cancéreuses que sont les adénomes chez les patients jeunes atteint de syndrome de Lynch. Il est établi que leur incidence augmente en fonction de l'âge (20,21). En effet, l'incidence des adénomes à la première coloscopie augmente de 5% chez les patients âgés de moins de 35 ans, à 18,9% chez les patients âgés de 55 ans (21). Un surpoids pourrait également être un facteur favorisant la survenue d'adénome. L'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² tout sexe confondu et un IMC supérieur à 25 kg/m² chez les hommes pourraient être un facteur de risque d'apparition d'adénome (22). Cependant, l'incidence des adénomes en fonction du type de mutation reste un sujet peu étudié, et pourrait influencer la prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de Lynch.

Pour les patients de moins de 50 ans, il existe peu de données évaluant l'intérêt d'un dépistage ciblé du CCR en fonction du type de mutation. Par ailleurs, la présence de co facteurs de risque de développement de lésions néoplasique coliques tels que le sexe, le tabac et l'IMC reste peu évaluée.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'incidence des adénomes coliques en fonction du type de mutation, pour les patients âgés de moins de 50 ans suivis pour un Syndrome de Lynch au sein de notre centre membre du réseau PRED-IdF.

Les objectifs secondaires sont de déterminer l'incidence des différents types de lésions néoplasiques (polypes, polypes hyperplasiques (PH), polypes festonnés (PF) et CCR) en fonction du type de mutation au sein de cette même population, et d'évaluer leur incidence en fonction de l'âge, du sexe, d'antécédent familial de CCR, de l'IMC et du tabac.

MATERIEL ET METHODES :

Réseau PRED-IdF :

Le réseau PRED-IdF est un réseau multidisciplinaire hospitalier créé en 2010 pour la région Ile de France, inspiré et soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa). Il regroupe 7 centres franciliens : l'HEPG, l'hôpital Cochin, l'hôpital Saint-Antoine, l'hôpital Avicenne, l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, Gustave Roussy et l'institut Curie. Il a pour objectif d'organiser la prise en charge et le suivi des patients prédisposés héréditairement au cancer colorectal, tels que le syndrome de Lynch, la Polypose adénomateuse familiale, le syndrome de Peutz-Jeghers, et d'autres polyposes génétiques. Tout patient ayant un syndrome de Lynch confirmé ou suspecté peut être adressé au réseau PRED-IdF, soit par l'intermédiaire d'un oncogénéticien, soit par recommandation de son médecin, soit à sa propre demande. Lorsque le diagnostic de syndrome de Lynch est confirmé génétiquement et après un premier examen du dossier médical, les médecins du Comité Pluridisciplinaire élaborent un plan personnalisé de suivi (PPS) qui sera proposé et expliqué lors d'une consultation dédiée par un médecin expert. Ce PPS est adapté aux données personnelles et familiales de chaque patient et prévoit le rythme et les modalités de la surveillance (coloscopies, examen gynécologique, cytologie urinaire…) et les alternatives chirurgicales. Il est adapté en fonction des recommandations actuelles, des données personnelles et familiales du patient et des avancées en termes de connaissances scientifiques.

Population de l'étude :

Nous avons évalué tous les patients suivis pour un syndrome de Lynch, inclus dans le centre HEGP du réseau PRED-IdF entre 2010 et 2018. Les critères d'inclusion étaient : la présence d'une mutation délétère pour un des gènes du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et délétion du gène EPCAM), être membre du réseau PRED-IdF avec un consentement éclairé et signé, et avoir eu au moins une coloscopie avant l'âge de 50 ans. Les critères d'exclusion étaient : l'absence de compte-rendu de coloscopie et l'absence de compte-rendu d'histologie.

Nous avons recueilli rétrospectivement :

- les caractéristiques cliniques suivantes : âge, sexe, type de mutation, antécédent personnel de CCR ou autre cancer du spectre du syndrome de Lynch, antécédent familial de CCR ou autre cancer du spectre du syndrome de Lynch, IMC et tabagisme. Concernant l'IMC, les patients étaient répartis en trois groupes : IMC inférieur à 18,5 kg/m², IMC compris entre 18,5 kg/m² et 25 kg/m², et un IMC supérieur à 25 kg/m².

- les données endoscopiques suivantes : âge au moment de la coloscopie, présence ou non de lésion néoplasique, le nombre, la taille, la localisation, l'aspect et le type histologique de chaque lésion (polypes hyperplasiques, adénomes, polypes festonnés et adénocarcinome).

Critères de jugement :

Notre critère de jugement principal était l'incidence cumulée à 50 ans des adénomes en fonction du type de mutation.

Nos critères de jugement secondaires étaient l'incidence cumulée des lésions (hyperplasiques, festonnées et CCR) en fonction du type de mutation.
Nous avons également évalué l'incidence cumulée de ces différentes lésions néoplasiques en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC et du tabac.

Ethique :

Un consentement éclairé signé était obligatoirement requis pour tous les patients suivis dans le réseau PRED-IdF. Les données ont été utilisées de manière anonyme.

Analyses statistiques :

Notre unité de temps était l'âge. L'incidence cumulée des différentes lésions néoplasiques était calculée avec un intervalle de confiance de 95%. Lorsqu'un patient présentait l'évènement lésion néoplasique, celui-ci était censuré. La comparaison des incidences cumulées en fonction des différents facteurs était réalisée selon le test du log Rank, en analyse univariée. Les valeurs de probabilité strictement inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives. Nous avons utilisé le logiciel R pour les différents calculs statistiques.

RESULTATS :

Caractéristiques des patients :

Entre Janvier 2010 et Mars 2018, 304 patients atteints d'un syndrome de Lynch étaient inscrits dans le réseau PRED-IdF sur le site de l'HEGP. Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, 200 patients ont été inclus. L'âge médian était de 39 ± 10 ans, avec une prédominance féminine (64%). L'âge médian du diagnostic de Syndrome de Lynch était de 35 +/- 8 ans. La durée médiane de suivi était de 63 ± 56 mois et le nombre médian de coloscopie était de 3,5 ± 1,7. L'antécédent personnel de CCR et de cancer extra-colique du spectre du syndrome de Lynch étaient respectivement de 23,5% et 11,5%. L'antécédent familial de CCR et de cancer extra-colique du spectre du syndrome de Lynch étaient respectivement de 94.5% et 78.5%. Un tabagisme actif était retrouvé dans 43,4% des cas. L'IMC médian était de 22,3 ± 4 kg/m². Les caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1.

	Valeurs [a]
Age – années	
Médian +/- SD	39 +/- 10
Age au diagnostic	
Médian +/- SD	35 +/- 8
Sexe - n (%)	
Homme	72 (36)
Femme	128 (64)
Durée de suivi – mois	
Médiane +/- SD	63 +/- 56
Mutation – n (%)	
MLH1	70 (35)
MSH2	92 (46)
MSH6	33 (16)
PMS2	4 (2)
EPCAM	1 (1)
Histoire personnelle de CCR – n (%)	
Présente	47 (23.5)
Absente	153 (76.5)
Histoire personnelle de cancer extra-colique – n (%)	
Présente	23 (11.5)
Absente	177 (88.5)
Histoire familiale de CCR – n (%)	
Présente	189 (94.5)
Absente	11 (5.5)
Histoire familiale de cancer extra-colique – n (%)	
Présente	157 (78.5)
Absente	43 (21.5)
Tabagisme – n/n (%)	
Oui	63/145 (4,5)
Non	82/145 (56,5)
IMC - kg/m²	
Médian +/- SD	22,3 +/- 4
IMC – groupe n (%)	
< 18.5	10/134 (7,5)
18.5 – 25	87/134 (65)
> 25	37/134 (27,5)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

[a] Les valeurs plus–moins sont exprimées par leur médiane et leur déviation standard (SD)

Les mutations les plus représentées étaient MLH1 et MSH2, avec 70 et 92 patients, soit 35% et 46% respectivement. 16% de la population de l'étude avait une mutation MSH6, soit 33 patients. Seulement 2% de la population avait une mutation PMS2, soit 4 patients, et 1% une délétion du gène EPCAM. La répartition des patients en fonction du type de mutation est représentée dans la figure 1.

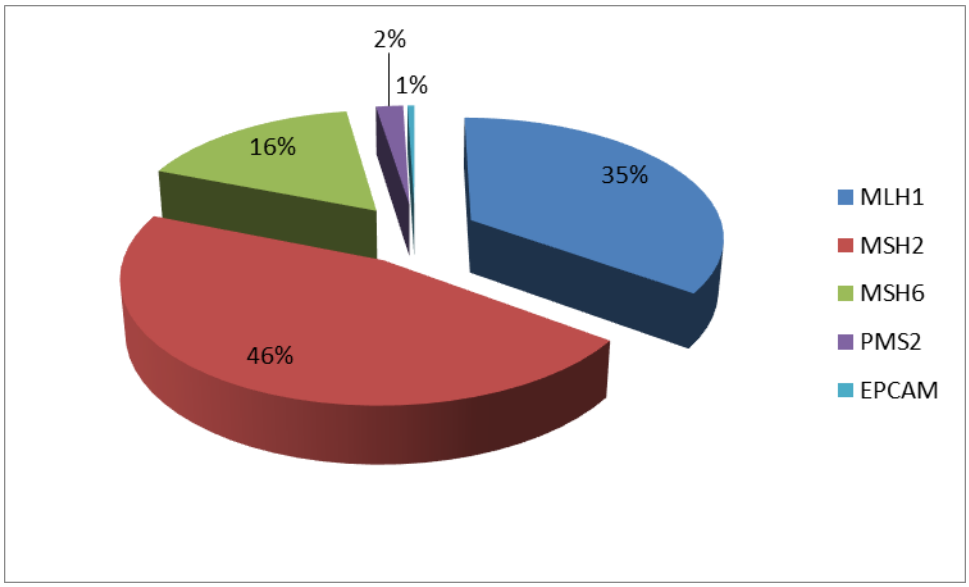


Figure 1 : Répartition des patients en fonction du type de mutation

Incidence des adénomes en fonction du type de mutation :

L'incidence cumulée des adénomes chez les patients de moins de 50 ans suivis pour un syndrome de Lynch en fonction du type de mutation était de : 70,5% [50,7 ;82,4 IC95%] pour MLH1, 73,6% [55,2 ;84,4 IC95%] pour MSH2 et 63,3% [34,8 ;79,4 IC95%] pour MSH6. Le nombre de patient était insuffisant pour évaluer les incidences cumulées pour la mutation PMS2 et EPCAM. Il n'y avait pas de différence significative entre ces différents groupes (p = 0,338) (figure 2).

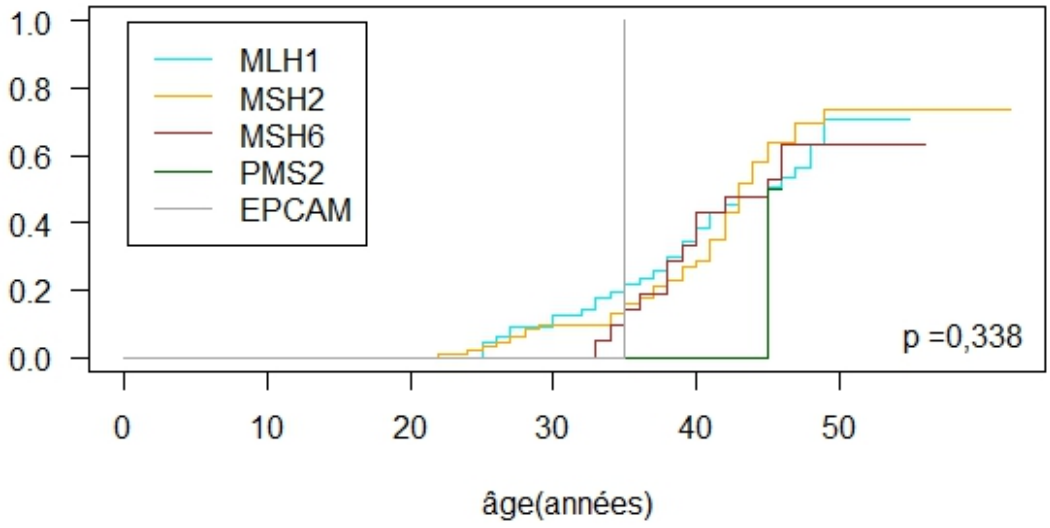


Figure 2 : Incidence des adénomes en fonction du type de mutation

Le test du Log-Rank était utilisé pour comparer les courbes d'incidence

Le tableau 2 résume l'incidence cumulée des adénomes en fonction du type de mutation à différents âges. On observe qu'avant l'âge de 35 ans, les incidences cumulées des adénomes étaient de : 21,5% [10,3 ;31,3 IC95%] pour MLH1, 16.1% [7.2 ;24.2 IC95%] pour MSH2 et 14,3% [0 ;28 IC95%] pour MSH6. Il n'y avait pas eu d'évènement adénome dans le groupe PMS2. Il n'y avait pas de différence significative (0,252).

	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	EPCAM
Age ≤ 25 ans	4.5 [0 ;9.4]	3.4 [0 ;7.2]	0	-	-
Age ≤ 30 ans	12.5 [4 ;20.3]	9.7 [3.1 ;15.8]	0	0	-
Age ≤ 35 ans	21.5 [10.3 ;31.3]	16.1 [7.2 ;24.2]	14.3 [0 ;28]	0	-
Age ≤ 40ans	38.5 [23.7 ;50.5]	28.6 [16.5 ;39]	42.9 [17.2 ;60.5]	0	-
Age ≤ 45 ans	50.4 [33.9 ;62.8]	63.8 [45 ;75.2]	52.9 [25.5 ;70.2]	50 [0 ;65.5]	-
Age ≤ 50 ans	70.5 [50.7 ;82.4]	73.6 [55.2 ;84.4]	63.3 [34.8 ;79.4]	50 [0 ;	-

Tableau 2 : Incidence des adénomes en fonction des mutations selon les tranches d'âges

Incidence des différentes lésions en fonction du type de mutation :

Les incidences cumulées des polypes étaient de 91,3% [78,3 ;96,6 IC95%] pour MLH1, 92,8% [80,1 ;97,4 IC95%] pour MSH2 et 79,5% [50,3 ;91,5 IC95%] pour MSH6. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'incidence cumulée pour les mutations PMS2 et EPCAM. Il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes (p = 0,312).

Les incidences cumulées des PH étaient de 80,6% [62,4 ;90,0 IC95%] pour MLH1, 79,9% [63,0 ;89,1 IC95%] pour MSH2 et 74,3% [35,4 ;89,8 IC95%] pour MSH6. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'incidence cumulée pour les mutations PMS2 et EPCAM. Il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes (p = 0,276).

Les incidences cumulées des PF étaient de 29,7% [11,7 ;44,0 IC95%] pour MLH1, 14,8% [4,2 ;24,2 IC95%] pour MSH2 et 31,7% [1,9 ;52,4 IC95%] pour MSH6. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'incidence cumulée pour les mutations PMS2 et EPCAM. Il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes (p = 0,802).

Les incidences cumulées des CCR étaient de 27,6% [9,7 ;41,3 IC95%] pour MLH1 et 25,2% [6,6 ;40,1 IC95%] pour MSH2. Il n'y avait pas de CCR dans les groupes MSH6 et PMS2. Le seul patient ayant une délétion d'EPCAM avait eu un CCR. Il n'y avait pas de différence significative entre ces groupes (p = 0,805) (figure 3).

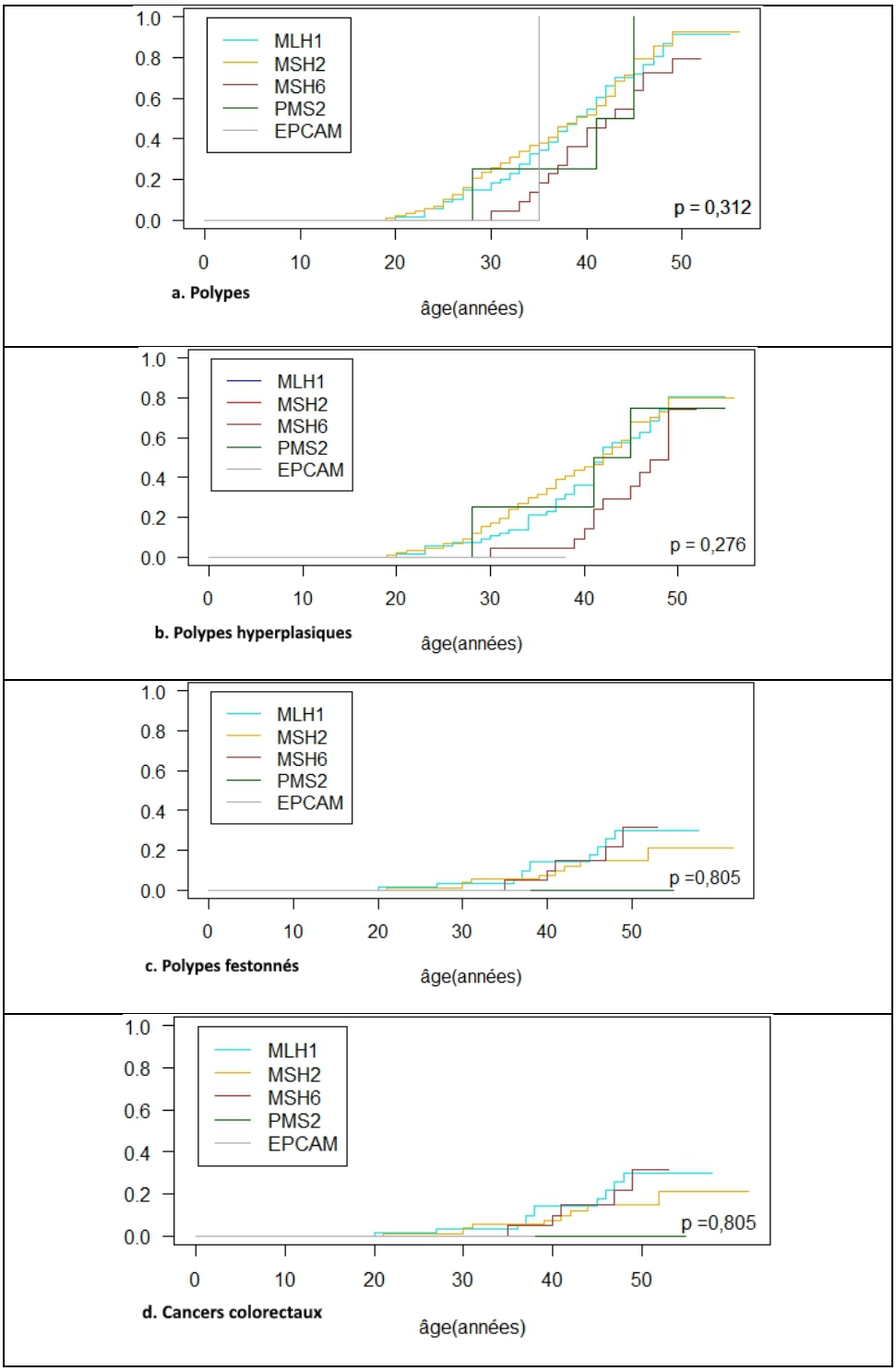


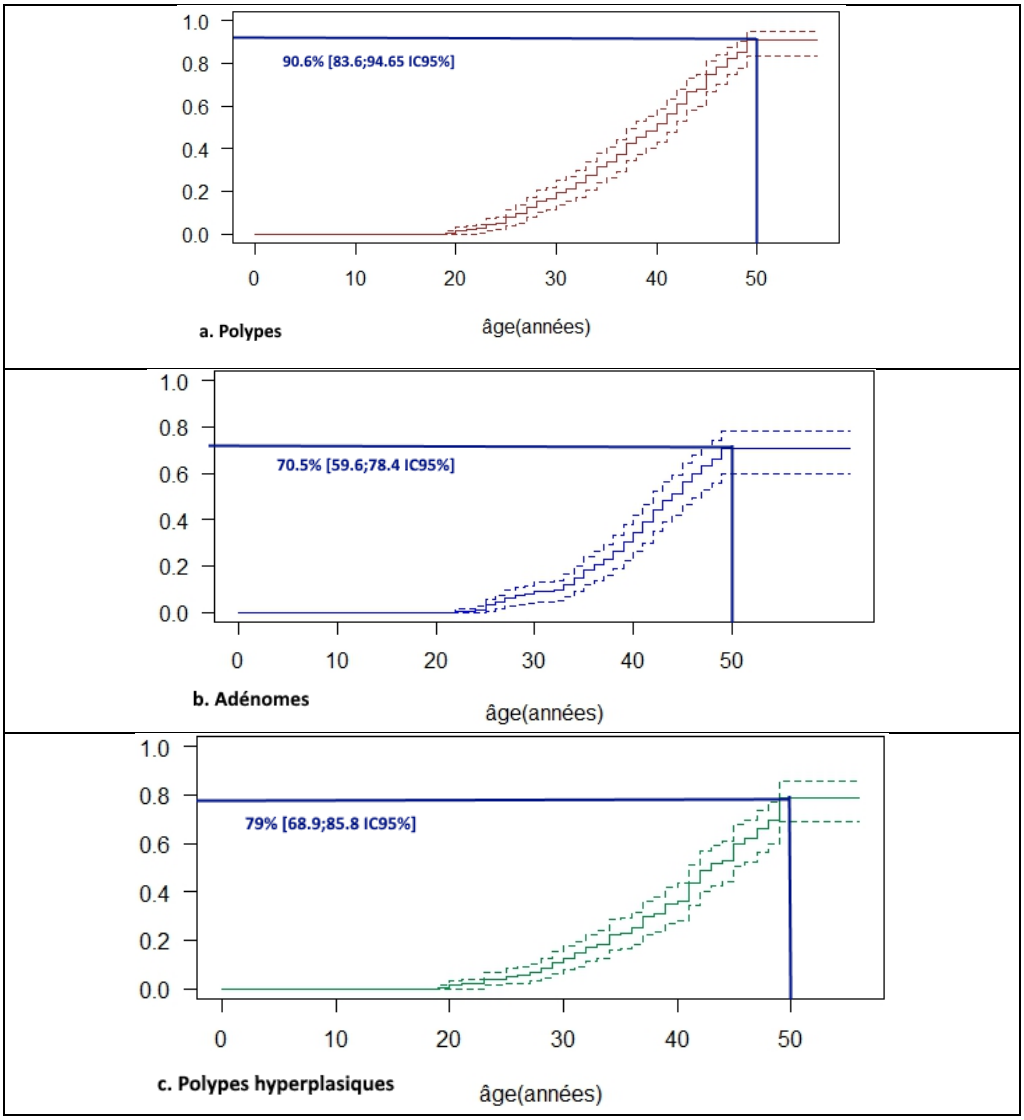
Figure 3 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction du type de mutation

Le test du Log-Rank était utilisé pour comparer les différentes courbes d'incidence

Incidence des différentes lésions en fonction de l'âge :

L'incidence cumulée à 50 ans de tous les polypes confondus était de 90,6%, avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) compris entre 83,6 et 94,7%.

Les incidences cumulées à 50 ans des adénomes, des PH et des PF étaient respectivement de 70.5% [59,6 ;78,4 IC95%], 79,0% [68,9 ;85,8 IC95%] et 23,7% [14,0 ;32,3 IC95%]. Celle des CCR était de 20,7% [10,8 ;29,5 IC95%] (figure 4).



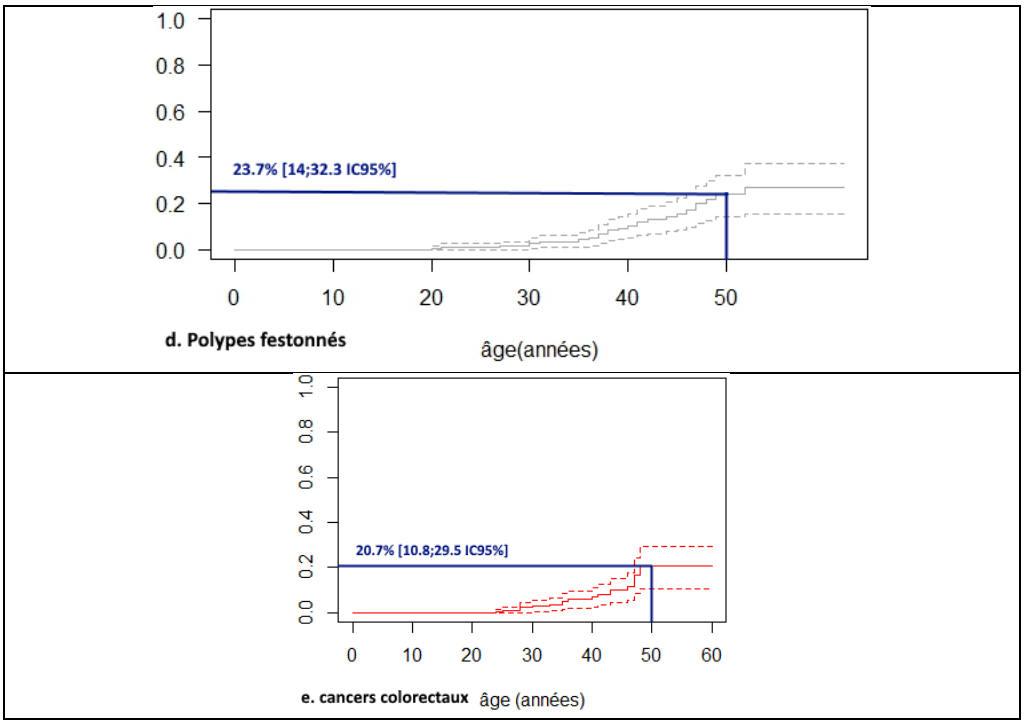


Figure 4 : Incidence cumulée à 50 ans des différentes lésions néoplasiques

L'incidence cumulée de ces différentes lésions néoplasiques augmentait avec l'âge entre 20 et 50 ans (tableau 3).

	Age ≤ 25 ans	Age ≤ 30 ans	Age ≤ 35 ans	Age ≤ 40ans	Age ≤ 45 ans	Age ≤ 50 ans
Polypes (%)	7.7	19.57	33.86	51.52	74.94	90.6
IC95%	[3.9 ;11.44]	[13.6 ;11.44]	[26.3 ;40.6]	[43.1 ;58.67]	[66.8 ;81.06]	[83.6 ;94.65]
Adénomes (%)	3.2	9	18.2	34.6	56.4	70.5
IC95%	[0.6 ;5.7]	[4.7 ;13.1]	[11.9 ;24]	[26.2 ;42.1]	[46.5 ;64.5]	[59.6 ;78.4]
Polypes hyperplasiques (%)	5.1	12.7	23.1	36.3	59.9	79
IC95%	[2 ;8.2]	[7.7 ;17.5]	[16.4 ;43.3]	[26.2 ;42.1]	[50.4 ;67.9]	[68.9 ;85.8]
Polypes festonnés (%)	1	2.8	4.2	10.2	15.6	23.7
IC95%	[0 ;2.5]	[0.8 ;5.2]	[1.1 ;7.3]	[4.8 ;15.2]	[8.6 ;22]	[14 ;32.3]
Cancers colorectaux (%)	1.1	2.9	5.1	6.9	10.1	20.7
IC95%	[0 ;2.5]	[0.04 ;5.4]	[1.6 ;8.6]	[2.6 ;11]	[4.5 ;15.3]	[10.8 ;29.5]

Tableau 3 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction de l'âge

Incidence des différentes lésions en fonction du sexe :

Les incidences cumulées des polypes étaient de 93,4% [83,7 ;97,3 IC95%] chez les femmes et 87,2% [73,3 ;93,8 IC95%] chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,97).

Les incidences cumulées des adénomes étaient de 70,6% [55,3 ;80,7 IC95%] chez les femmes et 71,2% [53,2 ;82,3 IC95%] chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,52).

Les incidences cumulées des PH étaient de 78,0% [63,6 ;86,7 IC95%] chez les femmes et 80,8% [63,7 ;89,8 IC95%] chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,746).

Les incidences cumulées des PF étaient de 21,9% [9,2 ;32,8 IC95%] chez les femmes et 27,2% [10,4 ;40,8 IC95%] chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,747).

Les incidences cumulées des CCR étaient de 24,2% [9,9 ;36,2 IC95%] chez les femmes et 15,9% [2,1 ;27,8 IC95%] chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,578) (figure 5).

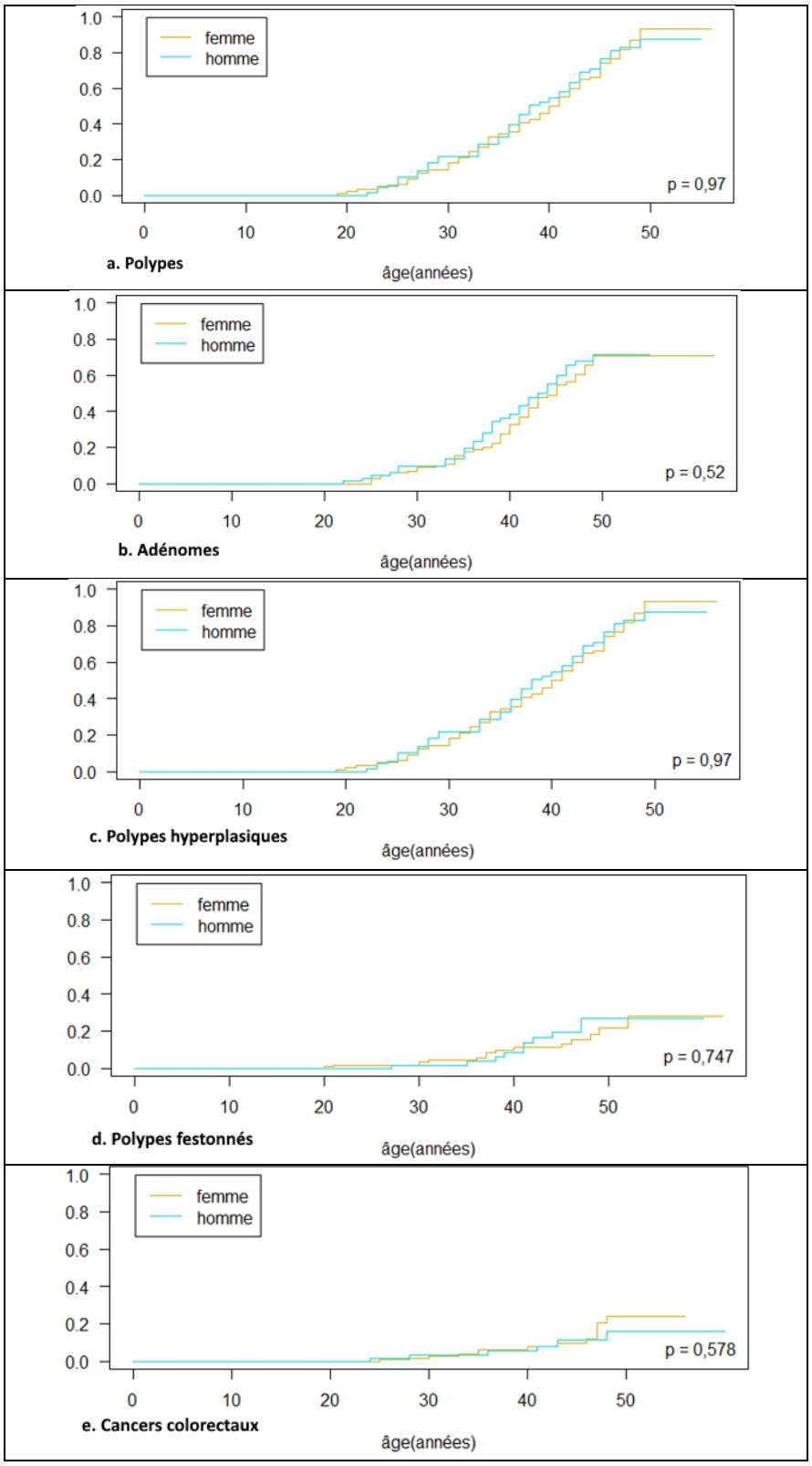


Figure 5 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction du sexe

Le test du Log-Rank était utilisé pour comparer les courbes d'incidence

Incidence des différentes lésions en fonction de l'antécédent familial de CCR :

Les incidences cumulées des polypes étaient de 90,9% [38,5 ;94,9 IC95%] pour les patients ayant des antécédents familiaux de CCR, et 90,0% [35,8 ;98,4 IC95%] pour ceux n'ayant pas d'antécédent familial de CCR. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,731).

Les incidences cumulées des adénomes étaient de 70,6% [59,4 ;78,8 IC95%] pour les patients ayant des antécédents familiaux de CCR, et 60,0% [5,7 ;83,0 IC95%] pour ceux n'ayant pas d'antécédent familial de CCR. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,852).

Les incidences cumulées des PH étaient de 80,1% [69,5;86,9 IC95%] pour les patients ayant des antécédents familiaux de CCR, et 66,7% [8,3 ;87,9 IC95%] pour ceux n'ayant pas d'antécédent familial de CCR. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,745).

Les incidences cumulées des PF étaient de 24,3% [14,2;33,2 IC95%] pour les patients ayant des antécédents familiaux de CCR, et 10,0% [0 ;26,8 IC95%] pour ceux n'ayant pas d'antécédent familial de CCR. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,745). Les incidences cumulées des CCR étaient de 18,9% [9,2;27,6 IC95%] pour les patients ayant des antécédents familiaux de CCR, et 58,3% [0 ;90,0 IC95%] pour ceux n'ayant pas d'antécédent familial de CCR. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,377) (figure 6).

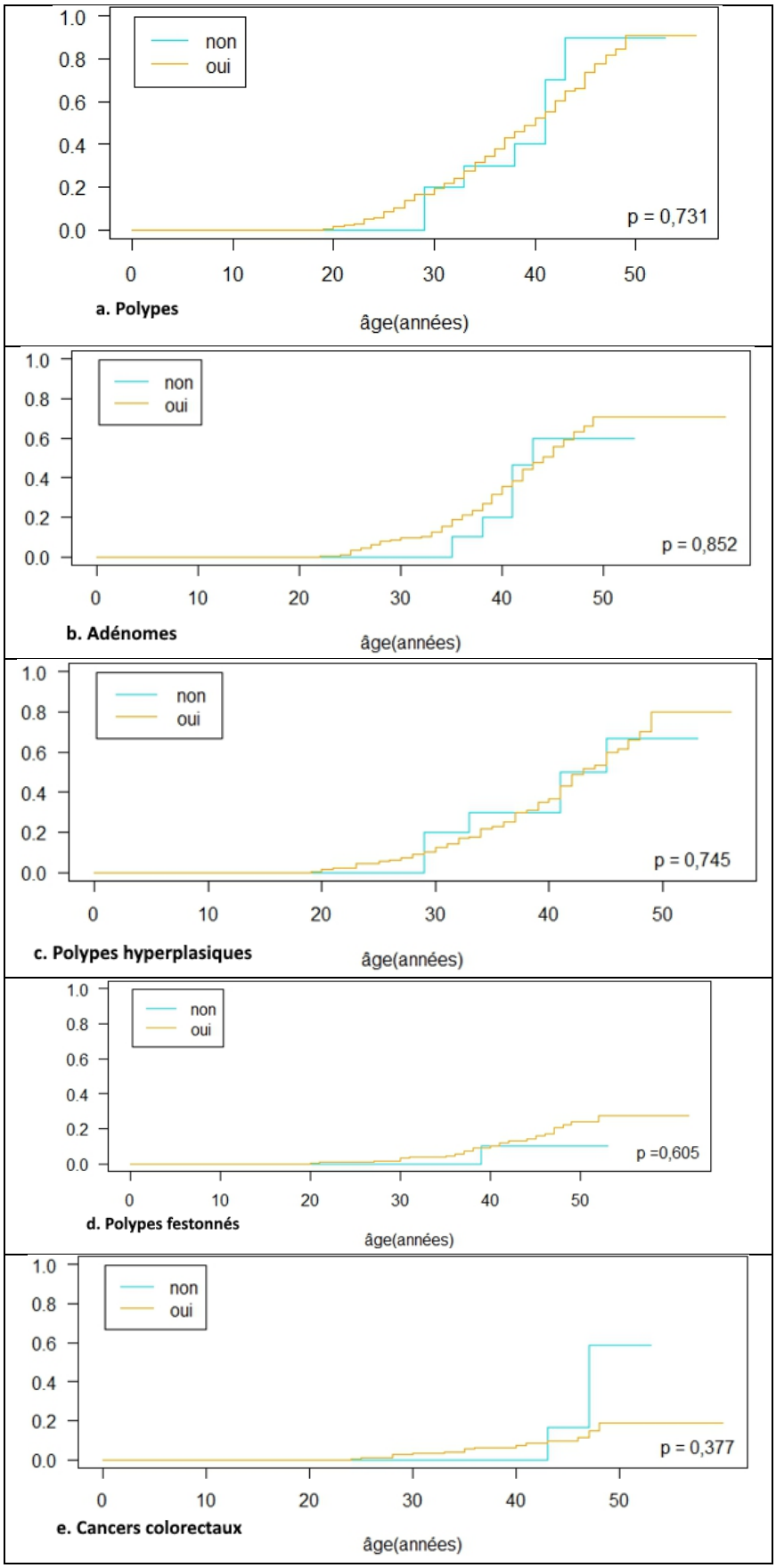


Figure 6 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction de l'antécédent familial de CCR

Le test du Log-Rank était utilisé pour comparer les courbes d'incidence

Incidence des différentes lésions en fonction de l'IMC :

Les incidences cumulées des polypes étaient de 86,7% [18,3 ;97,82 IC95%] pour les IMC <18,5 kg/m², 84,5% [70,5 ;91,9 IC95%] pour les IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² et 90,72 [72,8 ;96,84 IC95%] pour les IMC >25 kg/m². Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,403).

Les incidences cumulées des adénomes étaient de 85,2% [10,0 ;97,56 IC95%] pour les IMC <18,5 kg/m², 69,4% [51,6 ;80,7 IC95%] pour les IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² et 75,2% [50,1 ;87,7 IC95%] pour les IMC >25 kg/m². Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,522).

Les incidences cumulées des PH étaient de 51,4% [0 ;77,2 IC95%] pour les IMC <18,5 kg/m², 71,6% [54,1 ;82,4 IC95%] pour les IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² et 96,22% [74,3 ;99,4 IC95%] pour les IMC >25 kg/m². Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,135).

Les incidences cumulées des PF étaient de 11,1% [0 ;89,5 IC95%] pour les IMC <18,5 kg/m², 23,6% [9.6 ;35.5 IC95%] pour les IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² et 28,7% [6,4 ;45,7 IC95%] pour les IMC >25 kg/m². Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,948).

Les incidences cumulées des CCR étaient de 22,2% [0 ;45,1 IC95%] pour les IMC <18,5 kg/m², 24,8% [8,2 ;38,4 IC95%] pour les IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² et 18,2% [0 ;35,4 IC95%] pour les IMC >25 kg/m². Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,489) (figure 7).

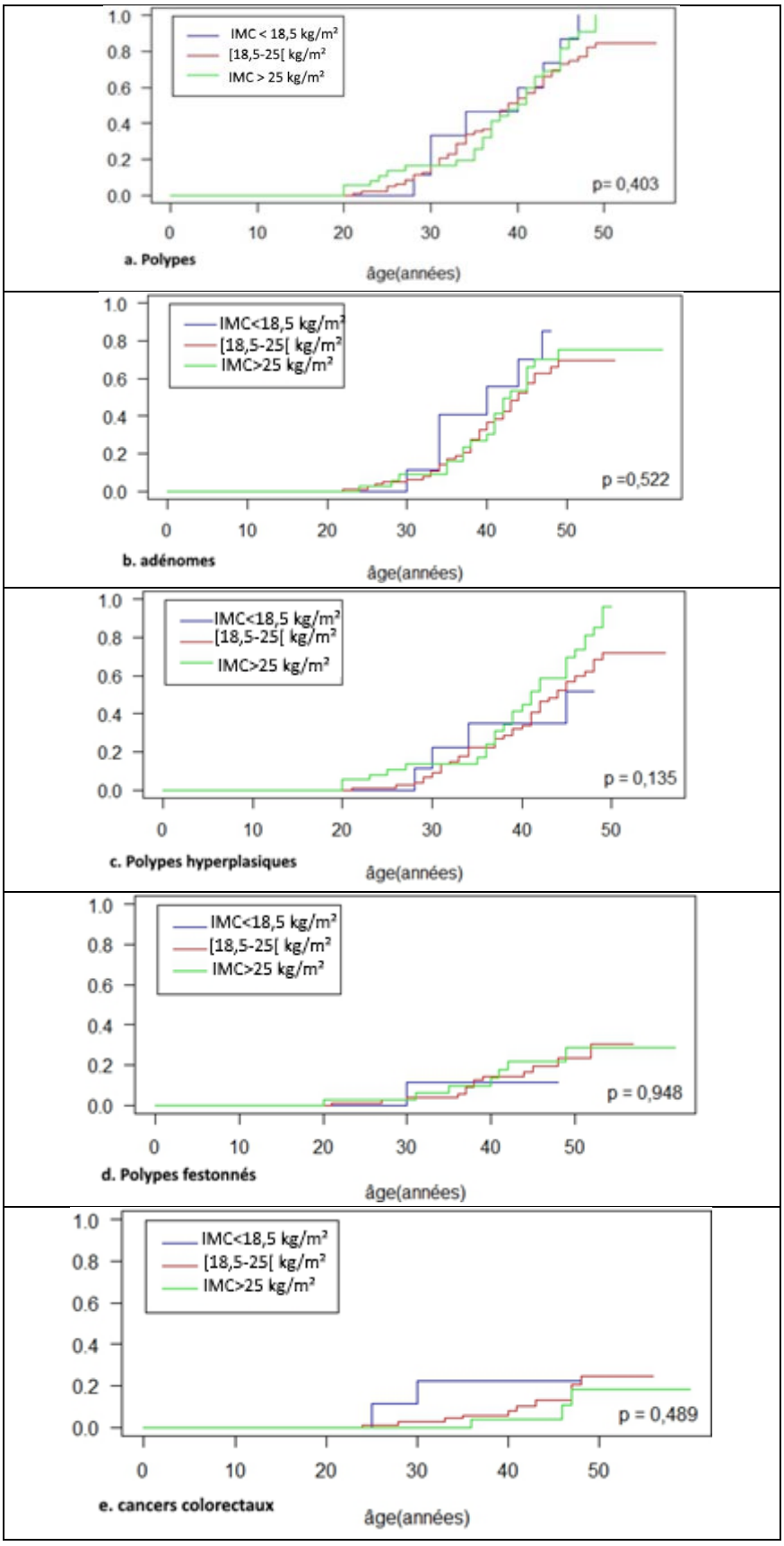


Figure 7 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction de l'IMC

Le test du Log-Rank était utilisé pour comparer les courbes d'incidence

Incidence des différentes lésions en fonction du tabac :

Les incidences cumulées des polypes étaient de 90,87% [75,3 ;96,6 IC95%] chez les patients avec un tabagisme actif et 87,8% [74,5 ;96,62,6 IC95%] chez les patients non tabagiques. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,264).

Les incidences cumulées des adénomes étaient de 75,6% [52,6 ;87,5 IC95%] chez les patients avec un tabagisme actif et 66,0% [47,7 ;77,9 IC95%] chez les patients non tabagiques. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,651).

L'incidence cumulée des PH chez les patients avec un tabagisme actif était significativement supérieure à celle des patients non tabagiques, respectivement 96,4% [76,3 ;99,4 IC95%] et 71,7% [53,4 ;82,8 IC95%] (p = 0,0484).

Les incidences cumulées des PF étaient de 32,1% [13,5 ;46,7 IC95%] chez les patients avec un tabagisme actif et 17,3% [2,8 ;29,6 IC95%] chez les patients non tabagiques. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,0979).

Les incidences cumulées des CCR étaient de 33,0% [9,4 ;50,5 IC95%] chez les patients avec un tabagisme actif et 12,7% [0 ;24,3 IC95%] chez les patients non tabagiques. Il n'y avait pas de différence significative (p = 0,077) (figure 8).

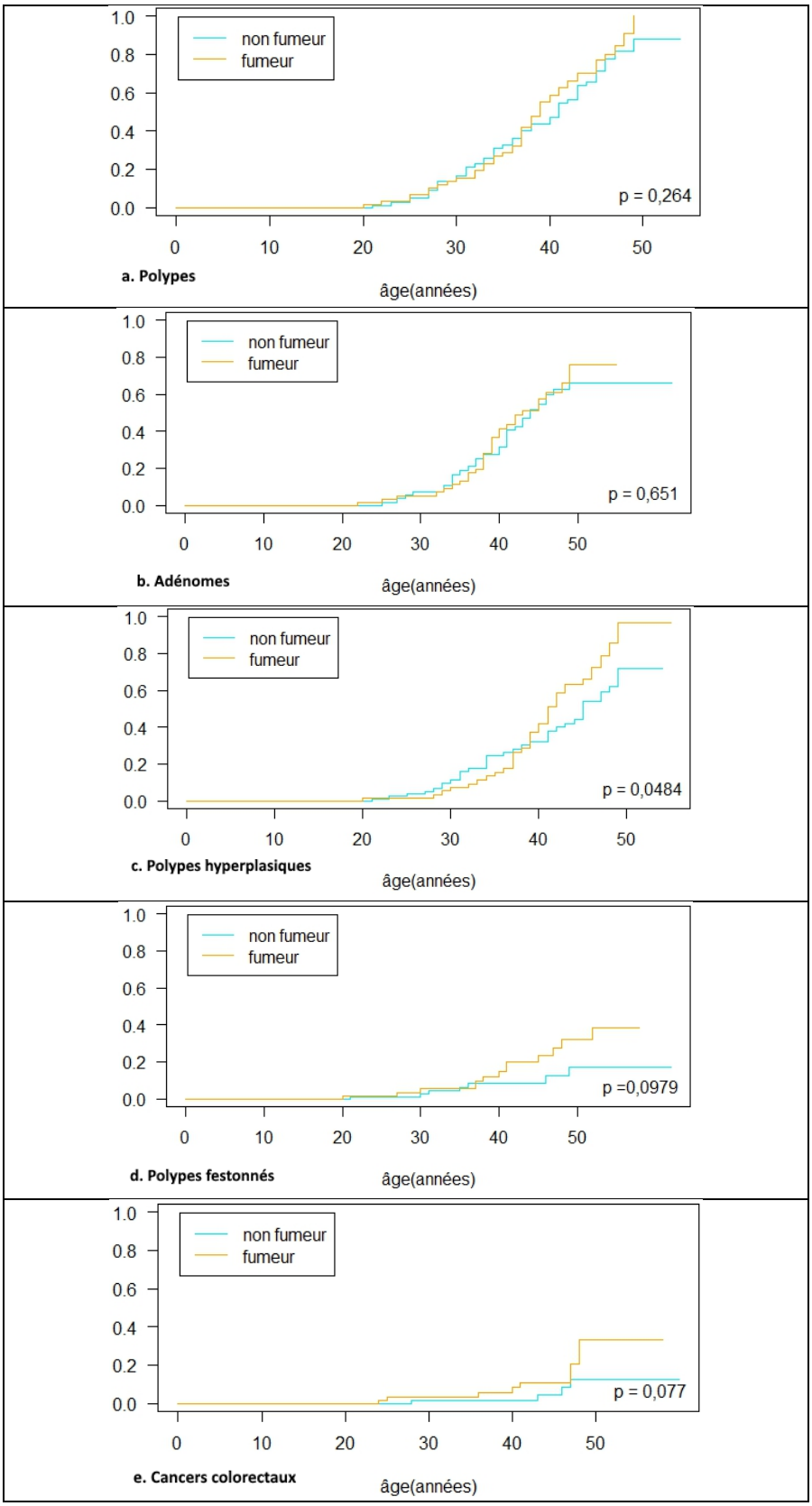


Figure 8 : Incidence des différentes lésions néoplasiques en fonction du tabac

Le test du Log-Rank était utilisé pour comparer les courbes d'incidence

DISCUSSION :

Dans cette étude française, rétrospective, monocentrique, incluant 200 patients, l'incidence des adénomes chez des patients de moins de 50 ans suivis pour un syndrome de Lynch ne diffère pas en fonction du type de mutation. Si l'incidence des CCR en fonction du type de mutation est bien connue (16-19), il s'agit, à notre connaissance, de la première étude évaluant l'incidence des adénomes en fonction du type de mutation.

Lorsque l'on observe les courbes d'incidence cumulée des adénomes entre 20 et 35 ans, on note un écart entre les courbes MLH1 et MSH2, et MSH6, puis celles-ci se rejoignent à partir de l'âge de 35 ans. L'hypothèse alors émise est que l'âge d'apparition des adénomes est plus précoce chez les patients porteurs d'une altération des gènes MLH1 et MSH2, par rapport aux patients ayant une altération du gène MSH6.Ces résultats sont en accord avec l'histoire naturelle de l'âge d'apparition des CCR dans ces différents groupes de mutation. Cependant dans notre étude, l'incidence cumulée des adénomes chez les patients âgés de moins de 35 ans ne diffère pas en fonction du type de mutation. Nous supposons qu'il n'y a pas assez d'évènement adénome pour montrer un résultat significatif (seulement 13 et 12 évènements pour les groupes MLH1 et MSH2, 3 évènements dans le groupe MSH6). Il serait intéressant de confirmer cette hypothèse dans une plus grande cohorte, afin de proposer un suivi personnalisé en fonction du type de mutation. En effet, nous avons calculé a posteriori le nombre de patients nécessaires à inclure. Il faudrait 343 patients âgés de moins de 35 ans, dont 57 avec une altération du gène MSH6 pour obtenir un résultat statistiquement significatif.

On observe également que l'incidence des différentes lésions néoplasiques augmente avec l'âge, notamment pour les adénomes et les CCR. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature pour les adénomes (20, 23) et les CCR (14-17).

Dans notre étude, le sexe n'influence pas sur l'incidence cumulée des différentes lésions néoplasiques. Concernant les adénomes, nos résultats sont discordants avec ceux de la littérature, notamment ceux d'une étude portugaise publiée par Vale Rodrigues et al. montrant que l'incidence des adénomes à 60 ans chez les hommes est plus importante que chez les femmes ($p = 0.018$) (23). Pour les CCR, les résultats sont également discordants, avec deux études dans la littérature qui retrouvent une prédominance masculine (16,20). Dans leur étude, Stoffel et al. montrent que le risque relatif de développer un CCR est plus élevé chez les hommes (HR 148,4) que chez les femmes (HR 51,1) (16).

Nous n'avons pas retrouvé d'études évaluant l'incidence des polypes hyperplasiques et festonnés en fonction du sexe. Cependant, une étude hollandaise récente a démontré que l'incidence des polypes festonnés chez les patients suivis pour un Syndrome de Lynch est la même que dans la population générale (25).

L'IMC n'influence pas sur l'incidence des adénomes dans notre cohorte. Contrairement à la cohorte néerlandaise des patients suivis pour un syndrome de Lynch, nous n'avons pas stratifié sur le sexe pour évaluer le rôle de l'IMC dans l'incidence des adénomes. Dans leur étude, un IMC > 25 kg/m^2 chez les hommes augmentait le risque de développer des adénomes, ces résultats n'étaient pas significatifs chez la femme (22).

Concernant le tabac, notre étude montre qu'il augmente l'incidence des polypes hyperplasiques (p = 0,0484). Nous montrons également que le tabac a tendance à augmenter l'incidence des polypes festonnés et des CCR, sans que les résultats soient statistiquement significatifs (respectivement 0,0979 et 0,077). Nous ne retrouvons pas d'augmentation de l'incidence des adénomes chez les fumeurs, contrairement à l'étude de Winckles et al. qui retrouve un risque multiplié par 6 chez les patients ayant un tabagisme actif et par 3 chez les patients ayant un tabagisme sevré (24).

Dans notre étude, la prévalence de l'altération des gènes MLH1 et MSH2 sont de 37% et 41%, ce qui concorde avec la littérature. En revanche, il existe une discordance pour PMS2 avec une prévalence de seulement 2% dans notre étude, contre 10% dans une autre étude (26).

Notre travail a plusieurs limites. La plus importante est qu'il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui est responsable d'un biais de sélection. Bien que les informations cliniques et endoscopiques obtenues aient été vérifiées, l'exactitude des données, tel que l'évènement adénome, polype ou CCR, est dépendante de la qualité du dossier médical. De plus, nous avons des données manquantes tels que l'IMC et la notion de tabagisme. Une autre limite est le caractère monocentrique de l'étude nichée au sein d'un réseau. Bien que les modalités de dépistage soient identiques pour tous les centres du réseau, on ne peut écarter la survenue d'un effet centre.

L'intérêt d'un suivi au sein d'un réseau de soins spécialisé est bénéfique chez les patients suivis pour un syndrome de Lynch. Elle permet une amélioration du dépistage du CCR (27). Cependant les modalités de dépistage, ainsi que l'existence

de telles structures ont un coût. De plus, la coloscopie est un examen qui comprend des risques tels que la perforation ou le saignement. Personnaliser le dépistage du syndrome de Lynch en fonction du type de mutation pourrait, ainsi avoir un intérêt, notamment chez les patients porteurs d'une altération du gène MSH6. Au vu des données de notre étude et des enjeux médico-économique, il serait intéressant d'évaluer l'incidence des adénomes en fonction du type de mutation dans une étude prospective et multicentrique.

CONCLUSION :

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que l'incidence des adénomes ne diffère pas en fonction du type de mutation chez les patients âgés de moins de 50 ans suivis pour un syndrome de Lynch. Il en est de même chez les patients âgés de moins de 35 ans. Cependant nos résultats soulignent une tendance chez les patients porteurs d'une altération des gènes MLH1 et MSH2 à développer des adénomes à un âge plus jeune comparativement aux patients porteurs d'une altération du gène MSH6. Ces résultats doivent être confirmés par la conduite d'études de plus grand effectif, notamment chez les patients de moins de 35 ans. En cas de résultats positifs, une possible adaptation des recommandations de dépistage du CCR au type de mutation pourra être discutée, particulièrement chez les patients porteurs d'une altération du gène MSH6.

REFERENCES :

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.

2. Bülow S, Faurschou NT, Bülow C, et al. The incidence rate of familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. Int J Colorectal Dis 1996;11 :88–91.

3. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26 :5783–5788.

4. Brosens LA, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Hereditary colorectal cancer: Genetics and screening. Surg Clin North Am 2015;95 :1067–1080.

5. Warthin A. Heredity with reference to carcinoma: As shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the university of michigan, 1895-1913. Arch Intern Med 1913; XII (5):546–55.

6. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer: Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med 1966;117(2):206–12.

7. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. Clin Genet 2009;76(1):1–18.

8. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3 ´ exons of TACSTD1. Nat Genet 2009;41 : 112–17.

9. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003 Mar 6;348(10):919–32.10. Tranø G, Wasmuth HH, Sjursen W, Hofsli E, Vatten LJ. Awareness of heredity in colorectal cancer patients is insufficient among clinicians: a Norwegian population-based study. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel 2009;11(5):456–61.

10. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. Genet Med 2010;12(2):93–104.

11. Grosse SD, Palomaki GE, Mvundura M, Hampel H. The cost-effectiveness of routine testing for Lynch syndrome in newly diagnosed patients with colorectal cancer in the United States: corrected estimates. Genet Med 2015;17(6):510–1.

12. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000;118(5):829–34.

13. Vasen HF, Abdirahman M, Brohet R, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. Gastroenterology 2010; 138: 2300–2306.

14. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 1996;110(4):1020–7.

15. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, Hylind LM, Romans K, Griffin CA, Cruz-Correa M, Giardiello FM. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:340–3.

16. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. Gastroenterology 2009 ;137(5):1621–7.

17. Bonadona V, Bonaïti 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. Journal of the American Medical Association 2011;305(22):2304–10.

18. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: A cohort study. Lancet Oncol 2011; 12:49–55.

19. Moller P., Seppälä T., Bernstein I., et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. Gut. 2017;66(9):1657–1664.

20. Mecklin JP, Aarnio M, Läärä E. et al. Development of Colorectal Tumors in Colonoscopic Surveillance in Lynch Syndrome. Gastroenterology 2007;133:1093–1098.

21. Liljegren A, Barker G, Elliott F, Bertario L, Bisgaard ML, Eccles D, et al. Prevalence of adenomas and hyperplastic polyps in mismatch repair mutation carriers among CAPP2 participants: report by the colorectal adenoma/carcinoma prevention programme 2. J Clin Oncol 2008; 26:3434–3439.

22. Botma A, Nagengast FM, Braem MG, Hendriks JC, Kleibeuker JH, Vasen HF, et al. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. J Clin Oncol 2010; 28:4346–4353.

23. Vale Rodrigues, R., Claro, I., Lage, P. et al. Colorectal cancer surveillance in Portuguese families with lynch syndrome: a cohort study Int J Colorectal Dis 2018; 33: 695.

24. Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF, et al. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. Gastroenterology 2012; 142:241–7.

25. Vleugels, Jasper L.A. et al. Endoscopic detection rate of sessile serrated lesions in Lynch syndrome patients is comparable with an age- and gender-matched control population: case-control study with expert pathology review. Gastrointestinal Endoscopy 2018; 87(5):1289-1296.

26. Moreira L., Balaguer F., Lindor N., et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. Journal of the American Medical Association 2012; 308(15):1555–1565.

27. Perrod G, Samaha E, Rahmi G, et al. Impact of an optimized colonoscopic screening program for patients with Lynch syndrome: 6-year results of a specialized French network. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2018 ;11:1756284818775058.

Titre :
Evaluation de l'incidence des adénomes en fonction du type de mutation, chez des patients âgés de moins de 50 ans suivis pour un Syndrome de Lynch, au sein du réseau de suivi multidisciplinaire PRED-IdF

Objectif :
Peu de données existent concernant les lésions pré-cancéreuses, notamment les adénomes chez les patients atteints du Syndrome de Lynch. L'objectif de cette étude est de déterminer l'incidence des adénomes coliques en fonction du type de mutation, pour les patients âgés de moins de 50 ans suivis pour un Syndrome de Lynch au sein de notre centre membre du réseau PRED-IdF.

Méthodes :
Tous les patients âgés de moins de 50 ans avec un Syndrome de Lynch génétiquement confirmés suivis à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) ont été rétrospectivement inclus. Les caractéristiques cliniques des patients ainsi que les données endoscopiques ont été recueillies. Nous avons calculé l'incidence cumulée à 50 ans des adénomes en fonction du type de mutation, ainsi que des différentes lésions néoplasiques (polypes festonnés, polypes hyperplasiques et cancer colorectal). L'existence de co-facteurs ont été également recherchés.

Résultats :
De Janvier 2010 et Mars 2018, 304 patients Lynch étaient inscrits dans le réseau PRED-IdF sur le site HEGP, 200 ont été inclus. (H/F = 72/118, âge médian = 39 ans [29 ;49], durée médiane de suivi = 63 mois [7 ;119] et mutations : MLH1 = 35%, MSH2 = 46%, MSH6 = 16%, PMS2 = 2%, EPCAM = 1%]. L'incidence cumulée à 50 ans des adénomes était de 70,5% [59,6 ;78,4 IC95%] et celle des cancers colorectaux était de 20,7% [10,8 ;29,4 IC95%]. L'incidence cumulée à 50 ans des adénomes en fonction du type de mutation étaient de : MLH1 = 70,5% [50,7 ;82,4 IC95%] ; MSH2 = 73,6% [55,2 ;88,4 IC95%] ; MSH6 = 63,3% [34,8 ;79,4 IC95%], (p = 0.338).

Conclusion :
L'incidence des adénomes coliques chez des patients Lynch âgés de moins de 50 ans ne diffère pas en fonction du type de mutation. Cependant nos résultats soulignent une tendance chez les patients MLH1 et MSH2 à développer des adénomes coliques à un âge plus jeune comparativement aux patients MSH6.

Mots clés :
Syndrome de Lynch, Cancer du côlon héréditaire, Cancer du côlon, Syndrome HNPCC, Incidence des adénomes, Incidence des cancers colorectaux, Mutations génétiques

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06