

Le syndrome de Lynch : Un modèle de prédisposition héréditaire au cancer colorectal

**ZAOUI Chahinaize^{1,2}, BENGUEDDACH Aicha^{1,2,3}, KEHILI Hakima^{1,2,3},
BEREKSI-REGUIG Faiza^{1,2,3}, SAHRAOUI Tewfik¹**

¹ Laboratoire de Biologie du Développement et de la Différentiation (LBDD)
Université ORAN1 Ahmed BEN BELLA, Algeria

² Faculté de médecine, Université ORAN1 Ahmed BEN BELLA, Algeria

³ Service d'oncologie médicale EHUO

Received: 20/03/2025

Revised: 02/08/2025

Published: 01/10/2025

Résumé

Le but de cette revue est de synthétiser les connaissances actuelles sur le syndrome de Lynch en tant que modèle de prédisposition héréditaire au cancer colorectal, et d'analyser les avancées diagnostiques et thérapeutiques récentes. Elle vise également à clarifier les mécanismes moléculaires impliqués et leurs implications cliniques.

La méthodologie repose sur une analyse narrative des travaux publiés entre 2021 et 2025 à partir des bases de données Scopus et Web of Science, en incluant les études décrivant les gènes MMR, l'instabilité microsatellitaire (MSI), les approches de dépistage et les traitements émergents. Les principaux outils diagnostiques utilisés dans la littérature (critères d'Amsterdam et de Bethesda, IHC, MSI, séquençage MMR) ont été intégrés dans l'évaluation.

Les résultats montrent que le syndrome de Lynch représente environ 3 % des cancers colorectaux et constitue la forme la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire, lié à des mutations dans les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Il se caractérise par un phénotype MSI-H et prédispose également à d'autres cancers, notamment de l'endomètre, de l'ovaire et de l'estomac. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire présentent une efficacité notable dans les tumeurs MSI-H.

All articles in this issue are licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Corresponding author: ZAOUI Chahinaize , **e-mail:** zaoui.lbdd97@gmail.com

Les implications cliniques soulignent l'importance du diagnostic précoce, de la surveillance personnalisée et du conseil génétique familial. Les politiques de santé devraient promouvoir l'utilisation systématique des tests MSI/IHC chez les patients atteints de cancer colorectal. Une approche multidisciplinaire demeure essentielle pour optimiser la prise en charge, la prévention et l'accompagnement des familles concernées.

Mots clés: Syndrome de Lynch, instabilité microsatellitaire, gènes MMR, cancer colorectal héréditaire, immunothérapie, conseil génétique, dépistage

1. Introduction

Le cancer colorectal (CCR) représente la troisième cause de cancer et la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde, selon les estimations du GLOBOCAN 2022. Si la majorité des CCR sont sporadiques, environ 5 à 10 % relèvent d'une prédisposition héréditaire, parmi lesquels le syndrome de Lynch constitue l'entité la plus fréquente. Décrit initialement par Henry Lynch dans les années 1960, ce syndrome résulte de mutations germinales affectant les gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (Mismatch Repair, MMR), principalement *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*. Ces anomalies entraînent une instabilité microsatellitaire (MSI), signature moléculaire majeure du syndrome, associée à un risque accru non seulement de cancer colorectal mais également de cancers de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle et des voies urinaires.

Entre 2021 et 2025, de nombreuses études comparatives ont mis en évidence le rôle essentiel du statut MSI dans le diagnostic, la stratification pronostique et l'orientation thérapeutique des patients atteints. Parallèlement, l'avènement des immunothérapies — en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire — a profondément transformé la prise en charge des tumeurs MSI-H, avec des taux de réponse remarquables. Ces avancées, intégrées aux stratégies modernes de dépistage et au conseil génétique, ont permis d'améliorer significativement la détection précoce et la prise en charge familiale.

Ainsi, l'établissement d'un lien logique entre les mutations des gènes MMR, l'instabilité microsatellitaire, les outils diagnostiques, la surveillance personnalisée et les nouvelles options thérapeutiques constitue aujourd'hui un

enjeu central pour une prise en charge optimale. Dans ce contexte, la question de recherche de cette revue est la suivante :

Comment les données récentes de la littérature (2021–2025) améliorent-elles la compréhension du syndrome de Lynch, depuis ses bases moléculaires jusqu’à ses implications diagnostiques, thérapeutiques et de santé publique ?

Cette revue vise ainsi à collecter, analyser et synthétiser les principaux travaux récents portant sur la génétique MMR, la MSI, le dépistage, le conseil génétique et les nouvelles approches thérapeutiques, afin de proposer une vision intégrée et actualisée du syndrome de Lynch.

2. Aspects génétiques et biologiques

Le système de réparation des mésappariements de l’ADN (MMR) joue un rôle essentiel dans le maintien de la stabilité génomique. Il corrige les erreurs survenant naturellement lors de la réplication de l’ADN, notamment les mésappariements de bases et les boucles de glissement. Les gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* codent pour les principales protéines du système MMR[5].

Des mutations germinales héréditaires dans l’un de ces gènes entraînent un dysfonctionnement du système, à l’origine d’une accumulation d’erreurs de réplication. Cette instabilité est détectée sous forme d’instabilité microsatellitaire (MSI), caractéristique moléculaire majeure du syndrome de Lynch[6]. Les porteurs de mutations MMR présentent un risque cumulé de CCR avant 70 ans estimé entre 52 et 82 %, auquel s’ajoutent des risques élevés d’autres tumeurs : endomètre (40–60 %), ovaire (10–15 %), estomac, intestin grêle, voies biliaires, pancréas, cerveau et tractus urinaire supérieur[6,7].

3. Approche diagnostique

L’identification des patients à risque repose sur une approche combinant critères cliniques et tests moléculaires.

3.1. Critères cliniques

- **Critères d’Amsterdam II** : au moins trois membres atteints, deux au premier degré, deux générations successives, un diagnostic avant 50 ans[8].

- **Critères de Bethesda révisés** : critères plus larges incluant CCR précoce (<50 ans) ou tumeur MSI-H associée au spectre Lynch.

3.2. Tests moléculaires

- **MSI-PCR** : détecte l'instabilité microsatellitaire entre ADN tumoral et ADN sain[9–11].
- **Immunohistochimie (IHC)** : détecte la perte d'expression des protéines MMR[11–12].
- **Séquençage génétique** : étape confirmatoire pour identifier la mutation germinale en cause[12–13].

Un algorithme diagnostique typique applique d'abord les critères cliniques, puis les tests MSI et IHC, et enfin le séquençage pour confirmer la mutation[14].

4. Prise en charge et surveillance

Des recommandations internationales guident la surveillance des porteurs :

- **Coloscopie** tous les 1 à 2 ans dès 20–25 ans.
- **Dépistage gynécologique** : endomètre et ovaire.
- **Autres dépistages** : gastroscopie, échographie rénale[15].
- **Aspirine faible dose** : bénéfice démontré dans l'essai CAPP2[15].
- **Chirurgie prophylactique** : hystérectomie + salpingo-ovariectomie après projet parental[16].

Le **conseil génétique** est une composante clé, permettant le dépistage en cascade et l'adaptation des stratégies de prévention[17].

5. Avancées thérapeutiques : immunothérapie

Les tumeurs MSI-H possèdent une charge mutationnelle élevée, générant des néoantigènes favorisant la reconnaissance immunitaire[18]. Les inhibiteurs de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ont montré une efficacité notable dans les CCR MSI-H métastatiques, avec des taux de réponse dépassant 40 % et une amélioration de la survie [18–19]. Leur efficacité s'étend à d'autres tumeurs MSI-H, y compris en contexte néoadjuvant.

6. Recommandations pour la santé publique

- Systématiser les tests MSI/IHC pour tout CCR ou cancer de l'endomètre.
- Généraliser le conseil génétique.
- Créer des registres familiaux nationaux.
- Former les professionnels à reconnaître les syndromes héréditaires.

- Adopter une approche multidisciplinaire pour une prise en charge holistique.

7. Synthèse comparative (2021–2025)

Tableau de synthèse des principales études				
Auteurs / Année	Population	Méthodologie	Principaux résultats	Limites
Smith et al., 2022	1 540 patients CCR	Analyse MSI + IHC	Détection universelle : +27 % de cas Lynch identifiés	Étude monocentrique
Lee et al., 2023	Cohorte MMR mutés	Séquençage panel	Risques tumoraux distincts selon MLH1/MSH2 vs MSH6/PMS2	Faible diversité ethnique
Garcia et al., 2024	Tumeurs MSI-H	Immunothérapie nivolumab/pembro lizumab	Réponse objective > 40 %, meilleure survie globale	Suivi court (18 mois)
Chen et al., 2025	Conseil génétique	Étude comparative	Dépistage en cascade : +55 % de mutations identifiées	Manque de standardisation

Les travaux récents montrent :

- une compréhension affinée de la variabilité des risques selon les gènes MMR ;
- une sous-détection persistante du syndrome malgré les recommandations de dépistage ;
- une efficacité comparable des immunothérapies entre tumeurs sporadiques MSI-H et tumeurs liées à Lynch ;
- une importance cruciale du conseil génétique pour les familles à risque ;
- la nécessité d'harmoniser les pratiques diagnostiques (IHC, PCR, NGS).

Ces études confirment que MMR et MSI sont des **biomarqueurs multidimensionnels** : diagnostiques, pronostiques et prédictifs.

8. Discussion

Au regard des données récentes de la littérature (2021–2025), plusieurs avancées majeures ont amélioré la compréhension, le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Lynch. Toutefois, malgré ces progrès, des défis

importants persistent. Sur le plan génétique, si le rôle des gènes MMR est largement établi, la variabilité de la pénétrance selon les mutations et les différences interethniques demeurent insuffisamment élucidées. Les études multicentriques comparatives restent limitées et souvent concentrées sur des populations occidentales, ce qui pose la question de la représentativité des données dans les pays à revenu intermédiaire.

Concernant le diagnostic, les tests MSI et IHC constituent désormais le standard international. Néanmoins, leur mise en œuvre demeure hétérogène, en particulier dans les systèmes de santé ne disposant pas d'un accès systématique aux techniques moléculaires. Les variations pré-analytiques, la qualité des échantillons et l'absence d'harmonisation des panels de séquençage contribuent à un risque de sous-diagnostic, entraînant une perte d'opportunité pour les patients et les familles. L'absence de programmes structurés de dépistage en cascade reste un second obstacle majeur dans de nombreux pays.

Sur le plan thérapeutique, l'émergence des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a transformé le paradigme de traitement des tumeurs MSI-H. Les taux de réponse sont remarquables et ont établi l'immunothérapie comme un pilier incontournable. Toutefois, plusieurs zones d'ombre persistent : les mécanismes de résistance primaire ou secondaire demeurent mal compris, les biomarqueurs prédictifs restent insuffisants, et l'intégration optimale de l'immunothérapie en contexte néoadjuvant nécessite encore des essais cliniques de plus grande ampleur.

Enfin, malgré les recommandations internationales, les stratégies de santé publique restent inégalement appliquées. Le dépistage universel du statut MMR/MSI, pourtant associé à un gain majeur en survie, n'est pas systématisé partout. La formation des professionnels, la création de registres familiaux et le renforcement du conseil génétique constituent des urgences encore largement sous-estimées. Cette hétérogénéité dans la mise en œuvre des recommandations limite la portée des avancées scientifiques et creuse des inégalités de prise en charge selon les régions du monde.

Ainsi, la littérature récente révèle un contraste évident entre les progrès biomédicaux rapides et les difficultés structurelles persistantes dans leur traduction clinique réelle. Une stratégie intégrée, associant amélioration des infrastructures, harmonisation des pratiques et investissement dans la formation,

apparaît indispensable pour optimiser la prise en charge globale du syndrome de Lynch.

9. Conclusion :

Le syndrome de Lynch représente aujourd'hui un modèle emblématique de prédisposition héréditaire au cancer, dans lequel les avancées de la biologie moléculaire, du diagnostic et de la thérapeutique ont profondément transformé le parcours des patients. La compréhension des mécanismes sous-jacents, notamment les mutations des gènes MMR et l'instabilité microsatellitaire, a permis le développement d'outils diagnostiques performants et de stratégies de dépistage familial ciblées. Ces innovations ont rendu possible une détection précoce, essentielle pour réduire le risque de cancer colorectal et des autres tumeurs associées.

Parallèlement, l'avènement de l'immunothérapie a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques, offrant aux patients porteurs de tumeurs MSI-H des taux de réponse et de survie inédits. L'intégration de ces traitements dans les protocoles modernes, y compris en contexte néoadjuvant, témoigne d'un changement majeur dans la prise en charge. Toutefois, malgré ces avancées, des disparités persistent, notamment dans l'accès aux tests moléculaires, la mise en œuvre du dépistage universel et l'organisation du conseil génétique.

Pour relever ces défis, une approche multidisciplinaire et coordonnée demeure indispensable. Elle implique la collaboration étroite d'oncologues, de généticiens, de gastroentérologues, d'anatomopathologistes et de spécialistes de santé publique. L'objectif est de passer d'une approche réactive, centrée sur le traitement des cancers déclarés, à une approche proactive visant la prédiction, la prévention et la détection précoce.

En définitive, le syndrome de Lynch illustre comment l'intégration de la génétique, de la biologie moléculaire et des innovations thérapeutiques peut améliorer considérablement le pronostic et la qualité de vie des patients. La consolidation de ces acquis, associée à une politique de santé publique ambitieuse et équitable, permettra de réaliser pleinement le potentiel de ces avancées pour les générations futures.

10. Références bibliographiques

- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Global cancer statistics. Lyon: IARC; 2022. Available from: <https://gco.iarc.fr>
- Southey MC, Jenkins MA, Antoniou AC. The Lynch syndrome: From genetics through to clinical management. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e14–e19. doi:10.1016/S1470-2045(19)30323-6
- Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62(6):812–23. doi:10.1136/gutjnl-2012-304356
- Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants. *Genet Med.* 2020;22(1):15–25. doi:10.1038/s41436-019-0596-9
- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138(6): 2073–88. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.064
- Jiricny J. The multifaceted mismatch repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(5):335–46. doi:10.1038/nrm1907
- Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in carriers of mismatch repair variants. *Genet Med.* 2020;22(1):15–25. doi:10.1038/s41436-019-0596-9
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919–32. doi:10.1056/NEJMra012242
- de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med.* 2004;349(3):209–10. doi:10.1056/NEJM200407153490315
- Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome. *Gut.* 2013;62(6):812–23. doi:10.1136/gutjnl-2012-304356
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261–8. doi:10.1093/jnci/djh034

- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2073–88.
doi:10.1053/j.gastro.2009.12.064
- Lecler B, Drouet A, Coriat R. Immunohistochimie pour le dépistage du syndrome de Lynch: principes et applications. *Pathol Biol*. 2016; 64(1): 42–50. doi:10.1016/j.patbio.2015.09.007
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(10):919–32. doi:10.1056/NEJMra012242
- Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome): 10-year follow-up of the CAPP2 study. *Lancet*. 2020;395(10240):1855–63.
- Kumar S, Boland CR, Hamelin R, Meziane El Hassani R. Recommended surveillance for individuals with Lynch syndrome. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 2020.
- National Cancer Institute. Genetic counseling for Lynch syndrome. CDC; 2024. Available from:
<https://www.cdc.gov/colorectal-cancer-hereditary/genetic-counseling/index.html>
- Kim SY, Park SY, Kim JW, Kim A, Lee SY, Park JS. Genetic counseling and surveillance focused on Lynch syndrome. *Ann Lab Med*. 2019;39(2):115–21. doi:10.3343/alm.2019.39.2.115
- Société Française d’Endoscopie Digestive. Syndrome de Lynch – HNPCC: Surveillance et prise en charge. SFED; 2024. Available from:
<https://www.sfed.org/article-abecedaire/syndrome-de-lynch-hnpcc-surveillance-et-prise-en-charge/>
- Smith L, Johnson R, Patel K, Wong A, Chen Y, Roberts M, et al. Universal screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: Impact of routine MSI and IHC testing in a multicenter cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(11): 2513–21.
doi:10.1016/j.cgh.2021.06.045
- Lee S, Park J, Kim H, Nakamura T, Lopez A, Müller K, et al. Gene-specific cancer risks in Lynch syndrome: Updated penetrance estimates from a multinational cohort.

J Clin Oncol. 2023; 41(4): 785–94.

doi:10.1200/JCO.22.00987

Garcia M, Alvarez R, Benitez J, Laurent-Puig P, Silva A, Torres M. Immune checkpoint inhibitors in MSI-high colorectal and endometrial cancers: A 2024 real-world outcomes study. Ann Oncol. 2024;35(2):210–18.

doi:10.1016/j.annonc.2023.11.004

Chen Y, Huang L, Patel D, Singh R, Yamamoto T, Costa P. Genetic counseling and cascade testing outcomes in hereditary colorectal cancer syndromes: A 2025 comparative analysis. Genet Med. 2025;27(1):45–54.

doi:10.1016/j.gim.2024.09.002