

Le Syndrome de Lynch

Brochure d'info
pour les patients et leur famille



Belgian Polyposis Project
Hereditary Colorectal Cancer Project

Table des matières

Introduction.....	3
Le cancer colorectal	4
Le cancer colorectal héréditaire: syndrome de Lynch	5
Risque de cancer dans le syndrome de Lynch	6
Prédisposition génétique dans le syndrome de Lynch	7
Comment cette prédisposition génétique est-elle transmise?	8
La détection de la prédisposition génétique	8
Le conseil génétique	12
L'importance de la détection précoce.....	13
Le traitement d'un cancer colorectal héréditaire.....	15



Introduction

Dans cette brochure, vous trouverez des informations sur le cancer colorectal héréditaire sans polypose, appelé également HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ou syndrome de Lynch.

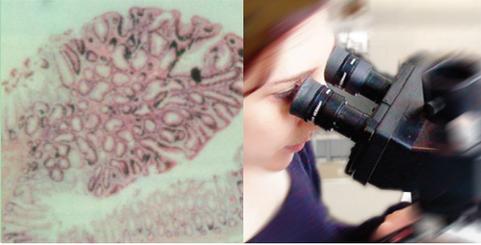
Vous êtes peut-être, vous ou quelqu'un de votre famille, atteint du syndrome de Lynch ou vous voulez peut-être tout simplement en savoir un peu plus sur cette affection.

Vous trouverez dans cette brochure plus d'informations sur cette affection: ce qu'elle est précisément, comment elle se manifeste et ce que vous pouvez faire si vous soupçonnez que cette affection existe dans votre famille.

Les mesures à prendre si la maladie existe dans votre famille ou si une prédisposition héréditaire a été diagnostiquée chez vous pour cette maladie seront également abordées.

Les informations que vous trouverez dans cette brochure complètent, mais ne remplacent en aucun cas les informations fournies par votre médecin ou autres membres du personnel soignant.

Le cancer colorectal



Le cancer colorectal

Le cancer colorectal représente en Belgique plus de 7500 nouveaux cas par an. Chez les femmes, il s'agit du 2^{ème} cancer le plus fréquent après le cancer du sein et chez les hommes, il se positionne au 3^{ème} rang après le cancer de la prostate et du poumon.

Le cancer est en général une maladie de l'âge mûr; il en va de même pour le cancer du gros intestin. Ceci signifie que le risque de développer un cancer colorectal augmente avec l'âge, surtout à partir de 50 ans. L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 65 ans.

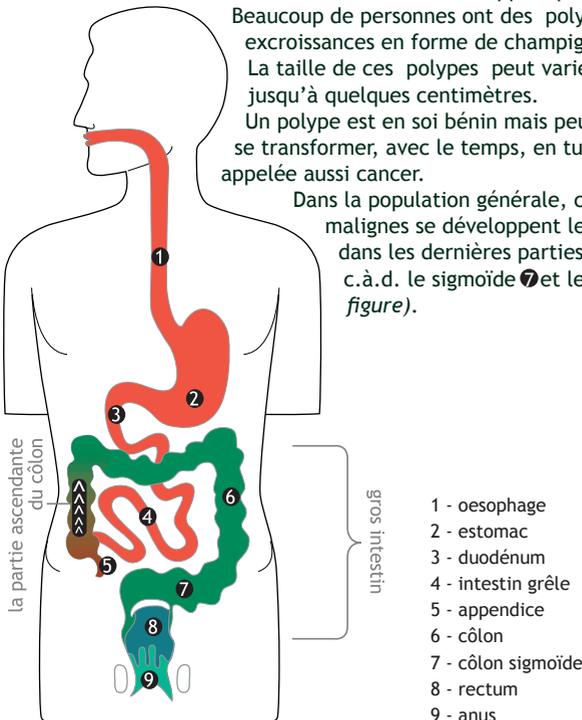
Le cancer colorectal se développe à partir d'un **polype**.

Beaucoup de personnes ont des polypes, qui sont des excroissances en forme de champignon dans l'intestin.

La taille de ces polypes peut varier de moins d'un mm jusqu'à quelques centimètres.

Un polype est en soi bénin mais peut parfois se transformer, avec le temps, en tumeur maligne appelée aussi cancer.

Dans la population générale, ces tumeurs malignes se développent le plus souvent dans les dernières parties du gros intestin, c.à.d. le sigmoïde 7 et le rectum 8 (voir figure).



On peut détecter ces polypes par un examen du gros intestin: une **colonoscopie**. Cet examen se fait à l'aide d'un tube souple pourvu d'une petite caméra, introduit par l'anus. Grâce à cette caméra, le médecin peut détecter la présence de polypes. Si, pendant l'examen, le médecin constate la présence d'un ou plusieurs polypes, ceux-ci feront l'objet d'une résection, puis d'une analyse microscopique. La détection précoce et l'ablation de ces polypes peuvent prévenir le cancer colorectal.

Le cancer colorectal héréditaire: Syndrome de Lynch

Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans le développement d'un cancer colorectal. Dans certains cas, assez rares, la génétique joue un rôle: une personne avec une prédisposition génétique pour le cancer colorectal a un risque plus élevé qu'une autre de développer la maladie.

Il existe plusieurs formes de cancers colorectaux héréditaires; le **cancer colorectal héréditaire non polyposique ou le syndrome de Lynch** en est la plus fréquente.

Le syndrome de Lynch représente environ 3 % des patients atteints d'un cancer colorectal. Il s'agit souvent de familles dans lesquelles plusieurs personnes développent un cancer colorectal.

Dans ces familles, le cancer colorectal survient le plus souvent à un âge plus précoce (avant 50 ans) que dans la population générale. La tumeur se retrouve plus souvent dans la première partie du gros intestin (*la partie ascendante, voir figure*).

Risque de cancer dans le Syndrome de Lynch



Chez les patients atteints du syndrome de Lynch, la transition d'un polype (bénin) à une tumeur (maligne) se fait beaucoup plus vite que chez les patients ayant un cancer colorectal non héréditaire.

Les membres de ces familles ont aussi davantage de risques de développer d'autres formes de cancers comme le cancer de la matrice (endomètre) et/ou le cancer de l'ovaire.

Les spécialistes ont quelques critères qui orientent le diagnostic vers le syndrome de Lynch. Les voici:

- minimum 3 personnes apparentées ayant un cancer colorectal ou un autre cancer cité ci-dessus
- minimum 2 générations affectées
- une personne atteinte est apparentée au premier degré avec les 2 autres
- chez au moins une personne apparentée atteinte, le diagnostic a été posé avant 50 ans
- le diagnostic de la polypose adénomateuse familiale (FAP) a été exclu

Risque de cancer dans le Syndrome de Lynch

Les personnes ayant une prédisposition génétique pour le syndrome de Lynch présentent un risque majoré pour certaines formes de cancer. Ainsi le risque de développer, dans le courant de la vie, un cancer colorectal est de 80%, là où ce risque n'est que de 3 à 6% pour la population générale.

Les femmes ont - en plus - un risque de 30 à 40 % de développer un cancer de l'endomètre et ont un risque accru de développer un cancer de l'ovaire (5-10%).

Selon l'histoire familiale, le risque de développer d'autres cancers peut aussi être légèrement augmenté. Il s'agit entre autres du cancer de l'estomac, de l'intestin grêle, du pancréas et des voies urinaires.

Prédisposition génétique pour le Syndrome de Lynch



Prédisposition génétique pour le Syndrome de Lynch

Notre corps est constitué de cellules. Dans le noyau de ces cellules se trouve notre matériel génétique: l'ADN. L'ADN est divisé en gènes. Ce sont ces **gènes** qui jouent le rôle principal dans l'hérédité parce que ce sont eux qui contiennent toute l'information des caractéristiques héréditaires.

Ainsi il y a, par exemple, les gènes qui déterminent votre groupe sanguin ou la couleur de vos yeux.

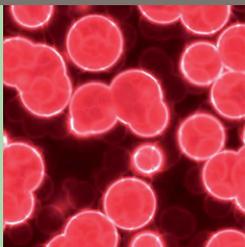
Nous héritons nos gènes de nos parents. Lors de la fécondation, nous recevons un jeu de gènes de notre père (via le spermatozoïde) et un jeu de gènes de notre mère (via l'ovule), il en résulte que nous avons chaque gène en double. Dans le courant de notre vie, plusieurs changements peuvent se produire dans ce matériel génétique. Lorsqu'une erreur apparaît, on parle de **mutation**.

Une mutation peut provoquer le mauvais fonctionnement d'un gène. Parfois, cette faute est déjà présente dès la fécondation; dans ce cas, nous l'avons reçue d'un de nos parents. La faute est alors présente dans toutes les cellules de notre corps. C'est le cas dans le syndrome de Lynch. Dès la fécondation, il y a une petite faute dans certains gènes, ce qui donnera plus tard un risque accru de développer certaines formes de cancers.

Pour le syndrome de Lynch, on connaît actuellement 5 gènes dont on sait que la mutation peut causer le syndrome de Lynch : MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 et PMS2. Il s'agit des gènes qui, normalement, réparent les erreurs dans l'ADN.

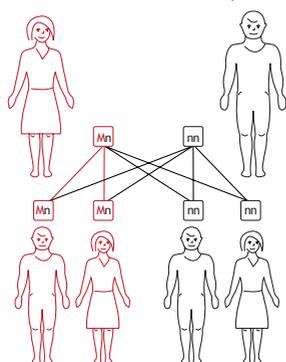
Si cette réparation ne se fait plus bien, le risque de développer, dans le courant de la vie, des polypes qui peuvent dégénérer en cancer colorectal, est plus élevé.

La détection de la prédisposition génétique



Comment cette prédisposition génétique est-elle transmise?

Le syndrome de Lynch est transmis par un parent atteint de l'affection. Chaque enfant, garçon ou fille, d'un parent ayant le syndrome de Lynch a une chance sur deux, c'est-à-dire 50% de risque d'hériter de la mutation qui cause l'affection.



Ce mode de transmission est aussi appelée "hérédité autosomique dominante" (voir dessin). Une personne n'ayant pas hérité de la mutation, ne la transmettra pas à ses enfants.

Parfois il arrive qu'une personne ait le syndrome de Lynch sans qu'il n'y ait de précédents dans la famille.

Cette personne est alors la première personne atteinte par l'affection: elle a une 'nouvelle mutation' et risque alors de la transmettre à ses enfants.

Figure: la mère a une prédisposition génétique pour le Syndrome de Lynch. (M = mutation; n = normal)

La détection de la prédisposition génétique

Quand l'histoire familiale est évocatrice d'un syndrome de Lynch, on peut examiner s'il y a une mutation dans un de gènes précités. Dans une première phase, il est possible d'examiner le tissu tumoral d'un apparenté qui a (eu) un cancer colorectal.

Les cancers colorectaux causés par une mutation dans les gènes qui jouent un rôle dans le syndrome de Lynch, ont notamment des caractéristiques spécifiques. Cet examen (du tissu tumoral) sert de présélection et peut déjà indiquer si l'analyse de l'ADN s'avère utile.



1. Examen du tissu cellulaire tumoral

Toutes les caractéristiques de l'homme sont définies dans un certain code du matériel génétique ou l'ADN. Pour remplacer les vieilles cellules ou les cellules endommagées, le corps reproduit constamment des nouvelles cellules. Cela se fait par la division cellulaire (ou 'mitose') : une cellule se divise en 2 : chaque partie va de nouveau se diviser en 2 etc. Pendant cette mitose, l'ADN va être dédoublé pour qu'il puisse être réparti entre les cellules filles qui vont se former. Pendant cette division cellulaire, il y a toujours quelques fautes dans le code de l'ADN mais ces fautes sont corrigées par ce qu'on appelle des 'gènes réparateurs' (aussi appelés 'ADN - mismatch repair gènes' ou 'MMR-gènes'). Dans le cas du syndrome de Lynch, ces gènes ne fonctionnent plus comme il faut, ce qui fait que les erreurs dans le code de l'ADN ne sont pas bien corrigées et qu'elles vont s'accumuler ; ce qui peut mener au développement d'un cancer.

Pour établir le diagnostic du syndrome de Lynch dans une famille, on peut - dans un premier temps - examiner l'ADN de la tumeur chez un membre de la famille avec un cancer colorectal.

On étudie alors les irrégularités dans la transcription des petites parties de l'ADN (**MSI = instabilité micro-satellite**) lors de la division cellulaire. Lorsqu'on y trouve une accumulation d'erreurs, le diagnostic du syndrome de Lynch devient très probable. On peut élargir cette analyse avec un examen **immunohistochimique (IHC)**.

En temps normal, la reconnaissance et la correction des erreurs (mismatches) de l'ADN se fait par des protéines qui sont produites par les gènes MMR. Ces protéines peuvent être mises en évidence à l'aide de la coloration immunohistochimique. L'immunohistochimie permet de démontrer une perte d'expression des protéines codées par les gènes de réparation de l'ADN (MMR gènes) au sein des cellules tumorales par comparaison avec les cellules normales environnantes. Si l'une ou l'autre protéine ne se colore pas ou plus faiblement, cela donne une indication sur le gène dans lequel se trouve probablement une mutation.

La combinaison de MSI et de IHC donne probablement la meilleure réponse à la question si l'apparition de la tumeur est liée à un défaut bien précis d'un gène réparateur de l'ADN. Dans une seconde phase, on peut faire un examen sanguin.

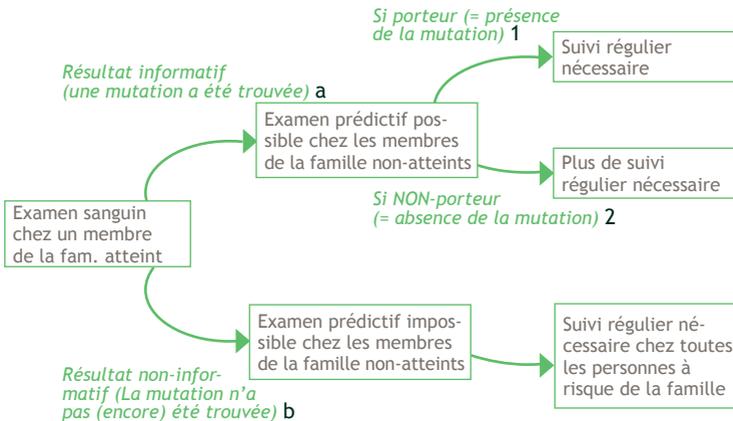
Examen sanguin

2. Examen sanguin

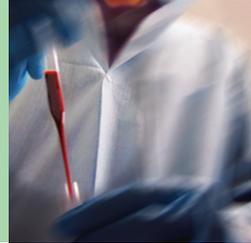
Si un examen approfondi de l'ADN semble indiqué, on peut examiner les gènes associés au syndrome de Lynch et ce grâce à un échantillon de sang, duquel on va extraire l'ADN.

Cette analyse débute chez une ou plusieurs personnes de la famille atteintes par un des cancers associés au syndrome de Lynch et peut durer plus de 6 mois. L'analyse génétique n'est pas toujours très simple et n'aboutit pas toujours. Actuellement, la mutation est identifiée dans un peu plus de la moitié des familles.

L'examen sanguin peut avoir plusieurs résultats possibles.



- a. **La mutation génétique est identifiée** chez une personne avec un cancer colorectal ou avec un autre cancer associé au syndrome de Lynch (= résultat informatif). Dans ce cas-ci, le diagnostic du cancer est le résultat d'une prédisposition héréditaire. Il est donc important que cette personne soit examinée régulièrement, même après le traitement. La prédisposition génétique demande effectivement un suivi plus rigoureux que si le diagnostic de cancer n'était pas dû à une prédisposition génétique.



A partir de ce moment, toutes les personnes à risque de cette famille peuvent se soumettre à la détection de la mutation et ce à partir de l'âge de 18 ans. Cet examen prédictif (= examen chez quelqu'un qui n'a pas encore de cancer associé au syndrome de Lynch) offre la possibilité de pouvoir dire avec certitude si on est, oui ou non, porteur de la mutation.

Deux résultats sont alors possibles:

1. La personne testée a la mutation déjà identifiée dans la famille (= **porteur**). Cela ne signifie pas que cette personne aura automatiquement l'affection. Cette personne a un risque plus élevé de développer un des cancers associés au syndrome de Lynch et a un risque sur 2 de transmettre cette prédisposition génétique à ses enfants. On conseillera à cette personne de subir régulièrement des examens de contrôle afin d'éviter certaines formes de cancer (voir plus loin) ou de les détecter à un stade précoce.
 2. La personne testée n'a pas la mutation déjà identifiée dans la famille (= **non porteur**). Cette personne a donc un risque de développer un cancer colorectal (ou de l'endomètre) identique à celui de la population générale et ne pourra pas transmettre cette prédisposition génétique à ses enfants. Des examens de contrôle réguliers ne sont donc pas nécessaires. On conseillera à ces personnes de se faire contrôler comme les personnes de la population générale.
- b. Dans les autres familles, **chez qui la mutation n'a pas encore pu être identifiée** sur base de l'analyse de l'ADN (= résultat non-informatif), il s'agit probablement d'une faute génétique encore inconnue ou ne pouvant pas encore être identifiée avec les techniques actuelles. Bien que la prédisposition génétique ne puisse pas être confirmée, elle reste toutefois possible en se basant sur l'histoire familiale. Il existe donc un risque élevé de cancer, présent aussi pour les membres de la famille. Des examens de contrôle réguliers restent donc importants. L'analyse génétique prédictive des autres membres de la famille n'est toutefois pas possible.

Le conseil génétique



Le conseil génétique

Pour des questions concernant les affections génétiques, telles que le syndrome de Lynch et pour les examens de l'ADN, vous pouvez vous adresser à un des huit centres génétiques dans notre pays.

Lors du conseil génétique, on pourra vous aider à :

1. mieux comprendre la maladie, le diagnostic et les possibilités de détection précoce et de traitement
2. mieux comprendre l'hérédité de l'affection et le risque pour les apparentés
3. mieux gérer votre risque héréditaire et celui de vos enfants
4. prendre des décisions concernant le planning familial
5. mieux gérer les conséquences de votre (risque de) maladie dans votre vie courante

L'examen génétique n'est pas uniquement un acte médical.

Cela peut provoquer beaucoup de questions et d'émotions chez les membres de la famille concernés.

On remarque, par exemple, que certains membres de la famille ne veulent pas en parler ou ne veulent pas subir l'examen génétique. Beaucoup de questions concernant ses propres résultats aux tests peuvent surgir, telles que: Qu'est-ce que je fais si j'ai la prédisposition génétique ? Qui vais-je mettre au courant ? Qu'est-ce qu'on fait avec les enfants ?

Le fait d'être porteur de la mutation peut engendrer chez certaines personnes des sentiments négatifs tels que l'angoisse ou la colère. Certaines personnes se sentent coupables parce qu'elles ont peut-être transmis la prédisposition génétique à leurs enfants; elles se font du souci pour leurs enfants. Il arrive aussi que des personnes, quoique porteuses de la mutation, se sentent soulagées parce qu'il n'y a plus cette incertitude et parce qu'elles savent maintenant où elles en sont. Les non porteurs, chez qui une prédisposition héréditaire est exclue, se sentent évidemment soulagés. Ils n'ont plus ce risque accru de développer un cancer colorectal et ils sont contents que ce risque accru soit également exclu pour leurs enfants.

L'importance de la détection précoce



Ceci n'exclut pas certaines répercussions importantes au sein de la famille au niveau relationnel.

Ce n'est pas toujours facile de décider si on va se faire tester ou pas. D'où la grande importance d'être - aussi bien avant l'examen qu'après les résultats - bien informé sur tous les aspects (médicaux et psychosociaux) de l'affection et de l'examen génétique. C'est pour cela que chaque demande de test est considérée d'une manière multidisciplinaire: on fait appel à plusieurs spécialistes comme des spécialistes en génétique, des travailleurs psychosociaux et des médecins spécialisés (gastro-entérologue, gynécologue...) pour encadrer la demande.

L'importance de la détection précoce

Quand le syndrome de Lynch est présent dans une famille ou lorsque la mutation génétique a été identifiée grâce à une analyse de l'ADN, il est important de subir régulièrement certains examens. L'affection peut être présente sans donner de symptômes ou de plaintes liés à la présence des polypes.

Signaux d'alarme: vous devez immédiatement consulter votre médecin:

- si vous voyez du sang dans vos selles;
- si vos selles changent;
- si vous perdez du poids sans cause apparente;
- si vous avez régulièrement mal au ventre;
- si vous avez des saignements vaginaux anormaux

Si toutefois il y a déjà un cas de cancer colorectal dans votre famille, il n'est pas prudent d'attendre l'apparition de ces symptômes ou de ces plaintes. Le dépistage, par des examens réguliers, est en effet très important dans la prévention et le diagnostic précoce du cancer.

Examens de contrôle



Examens de contrôle

Gros intestin

Puisque le cancer colorectal se développe à partir d'un polype bénin, l'examen a pour objectif de détecter ces polypes à un stade précoce et de les enlever. Dans le syndrome de Lynch, il est bien prouvé que des colonoscopies à intervalles rapprochés avec ablation des polypes est la meilleure méthode de dépistage et de **prévention**.

Dans le cas où il y a déjà un cancer, le diagnostic précoce est très important pour augmenter les chances de guérison grâce à un traitement adéquat.

On conseille aux personnes ayant le (ou ayant un risque d'être atteintes du) syndrome de Lynch de se faire examiner le gros intestin par une endoscopie (= colonoscopie classique) 1 x par an ou tous les 2 ans et ce à partir de 20 à 25 ans.

Utérus et ovaires

En plus, on conseille aux femmes ayant le (ou ayant un risque d'être atteintes du) syndrome de Lynch de subir un examen gynécologique annuel à partir de 30 ans. Ces contrôles consistent en une échographie vaginale et un examen sanguin. En période péri-ménopausale, la possibilité de l'ablation préventive de l'utérus, des ovaires et des trompes utérines peut être envisagée.

Autres

S'il y a d'autres cancers dans la famille (comme p.ex. de l'estomac ou des voies urinaires), il est conseillé de se faire examiner afin de prévenir l'apparition d'autres tumeurs (ex. gastroduodénoscopie, échographie des reins et des voies urinaires et examen cytologique urinaire). Ceci est toutefois spécifique à chaque famille et ne peut donc pas donner lieu à des directives générales.



Traitement d'un cancer colorectal héréditaire

Si vous êtes confronté au diagnostic d'un cancer colorectal, le médecin discutera des différentes possibilités de traitement. En cas de tumeur maligne, une opération chirurgicale est nécessaire. Lors de l'opération on va réséquer la partie du côlon où se trouve la tumeur.

Après l'opération, un suivi régulier reste nécessaire car dans le syndrome de Lynch, des nouveaux polypes ou des nouvelles tumeurs malignes peuvent se développer dans la partie restante du côlon. Pour cette raison, il est parfois préférable d'effectuer une ablation totale du côlon. Votre médecin discutera avec vous du type de chirurgie qui convient le mieux dans votre cas. Le traitement ultérieur ne diffère pas du traitement du cancer colorectal non héréditaire et sera discuté avec vous en fonction de votre situation spécifique.

Toutefois, il reste important de se faire examiner, même après l'opération, puisque dans le syndrome de Lynch, il y a un risque héréditaire de développer plusieurs formes de cancers.

Les examens de contrôle cités ci-dessus restent donc, même après le traitement, nécessaires.



Belgian Polyposis Project
Hereditary Colorectal Cancer Project

Qu'est-ce la FAPA et quels sont les services qu'elle peut rendre?

La FAPA (Familial Adenomatous Polyposis Association) est une asbl avec les objectifs suivants:

1. la FAPA a créé un registre dont le but est:
 - d'enregistrer, à titre anonyme, toutes les familles atteintes de FAP ou du syndrome de Lynch (= HNPCC ou cancer colorectal héréditaire sans polypose)
 - de contribuer à la recherche scientifique, aussi bien sur le plan national qu'international
2. la FAPA donne aux patients ainsi qu'à leur famille des informations concernant l'affection
3. la FAPA apporte un support aux médecins pour dépister les membres des familles concernées et pour élaborer un suivi régulier et de longue durée des patients
4. la FAPA soutient le fonctionnement d'un groupe d'entraide pour les patients et leur famille

Pour de plus amples informations:

FAPA - Familial Adenomatous Polyposis Association
Chaussée de Louvain 479
1030 Bruxelles
Tél : 02/743 45 94
Fax : 02/734 92 50
E-mail : info@belgianfapa.be
URL : www.belgianfapa.be



La FAPA bénéficie du soutien
de la Fondation contre le Cancer