

# Vivre avec un syndrome de Lynch ou HNPCC

Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

Prédisposition héréditaire  
aux cancers du côlon et du rectum (sans polypose),  
de l'utérus (endomètre) et plus rarement  
à d'autres cancers



**HNPCC Lynch**

56 avenue Bosquet, 75007 Paris

[www.hnpcc-lynch.com](http://www.hnpcc-lynch.com)

Association loi 1901  
JO 23 octobre 1999

5<sup>e</sup> édition : août 2014



**HNPCC Lynch**

Brochure d'information  
réalisée avec le concours  
du Conseil Scientifique  
de l'association HNPCC Lynch

[www.hnpcc-lynch.com](http://www.hnpcc-lynch.com)

**E**N Octobre 1999, des familles confrontées à la maladie, se sont regroupées pour fonder l'Association HNPCC Lynch

### *Les objectifs de l'association HNPCC Lynch*

- ▶ Contribuer au développement de la recherche sur le syndrome de Lynch
- ▶ Diffuser les résultats de cette recherche
- ▶ Développer et promouvoir une politique de prévention par le suivi régulier et systématique des patients, faire connaître la chirurgie prophylactique de même que les différents traitements
- ▶ Soutenir les familles, les informer et leur apporter les conseils des spécialistes de ces maladies à caractère génétique
- ▶ Sensibiliser et informer le public et les professionnels de santé pour une meilleure connaissance et prise en charge de cette prédisposition héréditaire

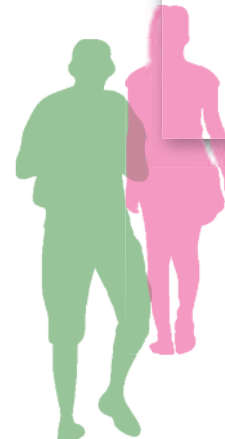
Votre soutien nous est indispensable pour continuer à informer sur le syndrome de Lynch encore trop peu connu.

**Nous remercions tous les membres du Conseil Scientifique, sous la présidence du Docteur Sylviane Olschwang, qui ont collaboré à la réalisation de cette brochure et à sa mise à jour.**

**Nos remerciements vont également aux bénévoles pour leurs actions sans qui l'association ne vivrait pas.**

Date de mise à jour : août 2014

Notes





## Introduction

**L**ES cancers du côlon et du rectum sont la seconde cause de décès par cancer dans les pays développés. En France, environ **42 000** nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, dont 40 % vont conduire à un décès. **Le risque de cancer colorectal est comparable chez les hommes et chez les femmes** et, à 70 ans, environ 1 personne sur 25 aura été atteinte. Le pronostic est d'autant meilleur et les possibilités de guérison sont d'autant plus grandes que le diagnostic est réalisé à un stade plus précoce.

Dans une faible proportion de cas, le cancer colorectal peut être dû à l'existence d'une prédisposition génétique familiale : **le syndrome de Lynch, encore appelé syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer)**, pour cancer colorectal héréditaire sans polypose, concerne environ 2 à 3 % de l'ensemble des cancers colorectaux. L'existence d'un syndrome de Lynch est évoquée lorsque plusieurs membres d'une même famille sont atteints d'un cancer colorectal et/ou lorsque le diagnostic de ce(s) cancer(s) est porté à un âge inhabituellement jeune. Dans ces familles, il est également observé une fréquence de cancer de l'endomètre (corps de l'utérus) plus élevée que dans la population générale. Les recherches génétiques menées dans les familles concernées ont permis la découverte de plusieurs gènes, dont la mutation est responsable du syndrome de Lynch. Une personne porteuse



*d'une mutation de l'un de ces gènes a donc plus de risque de développer un cancer colorectal, et de l'endomètre pour les femmes, ainsi que d'autres organes, dont l'ovaire, qu'une personne qui n'a pas cette mutation.*

*Les objectifs de cette brochure sont de présenter les différentes situations au cours desquelles le risque de développer un cancer du côlon, du rectum ou de l'endomètre est augmenté, ainsi que la manière dont ce risque peut être transmis dans une famille. Les avantages et les inconvénients d'un test génétique de prédisposition ainsi que les modalités de suivi des individus porteurs d'un syndrome de Lynch / HNPCC seront également abordés.*



## Le côlon ou gros intestin

Le côlon est la partie du tube digestif qui fait suite à l'intestin grêle et se **prolonge par le rectum puis par l'anus**. Il a une forme de point d'interrogation. Sa fonction principale est de réabsorber l'eau présente dans les résidus de la digestion, après le passage des aliments à travers l'intestin grêle. Le côlon et le rectum ne sont donc ni impliqués dans la digestion proprement dite ni dans l'absorption des aliments qui a lieu au niveau de l'intestin grêle.

## Le cancer colorectal

Le cancer est défini comme la **prolifération non contrôlée de cellules anormales**. Il peut se développer dans n'importe quel endroit du corps.

La probabilité qu'une personne développe un cancer est appelée « **risque** ». Ce risque varie d'une personne à l'autre, et certaines personnes ont un risque plus important de développer un cancer que d'autres. Un élément qui augmente le risque est appelé « **facteur de risque** ». Plus le nombre de facteurs de risque est grand, plus la probabilité de développer un cancer est élevée. Citons pour le cancer colorectal :

### ► **le risque augmente avec l'âge.**

La plupart des cancers colorectaux apparaissent, chez les hommes comme chez les femmes, au-delà de 55 ans, alors que, dans un contexte de prédisposition héréditaire, ils apparaissent 10 ou 15 ans plus tôt.

### ► **le risque augmente avec certains modes de vie.**

La plupart des cancers résulte de l'effet conjugué de facteurs génétiques et environnementaux, tels que les aliments; le risque de cancer colorectal semble en particulier, être modérément augmenté par l'apport de graisses d'origine animale



excessivement cuites et/ou une alimentation pauvre en fruits et en légumes. Le manque d'exercice physique et le tabac constituent d'autres facteurs d'environnement associés à une augmentation modérée du risque de cancer colorectal.

► une personne présentant une tumeur bénigne dans le côlon appelée polype adénomateux, ou adénome, a un risque plus élevé de développer un cancer colorectal.

► une personne dont un membre de la famille est atteint de cancer colorectal a un risque augmenté de développer un cancer colorectal.

## *Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (cancer colorectal héréditaire sans polypose)*

Chez certaines personnes atteintes de cancer colorectal, le facteur de risque principal est la **présence d'une mutation** c'est à dire une variation anormale dans la composition habituelle d'un gène qui altère son fonctionnement.

Parmi les gènes associés au syndrome de Lynch, les mutations touchent essentiellement deux d'entre eux, qui sont appelés **MSH2 et MLH1**. Deux autres gènes peuvent être également impliqués, bien que plus rarement, les gènes **MSH6 et PMS2**. Ces 4 gènes participent à une même fonction dans les cellules, celle d'assurer l'intégrité de leur patrimoine génétique lorsqu'elles se multiplient ; ils sont appelés les gènes **MMR** (pour MisMatch Repair, car réparent les mésappariements de l'ADN au cours de la réplication). La perte de cette fonction entraîne une caractéristique des cellules cancéreuses appelée **MSI** (pour MicroSatellite Instability) ou **RER** (Replication ERror).



## Vivre avec un syndrome de Lynch

Cette perte de fonction est la cause d'environ 70 % des cas de syndrome de Lynch.

Il est vraisemblable que plusieurs autres gènes encore inconnus soient associés au syndrome de Lynch. Dans environ 30 % des familles, aucune mutation des gènes connus n'est trouvée.

Le risque qu'un cancer dans une famille soit dû à une mutation de l'un ou l'autre des gènes actuellement connus est important si au moins deux des situations suivantes sont observées :

- ▶ le cancer colorectal est présent sur plusieurs générations d'une famille
- ▶ l'un des cancers est apparu avant 50 ans
- ▶ des personnes ont eu plusieurs cancers, à plusieurs endroits du côlon ou dans un autre organe, comme l'endomètre par exemple ou les ovaires.

Le risque de développer d'autres cancers (estomac, voies urinaires, voies biliaires et intestin grêle) paraît plus élevé dans les familles atteintes de syndrome de Lynch que dans la population générale, mais cette faible augmentation de risque ne justifie pas un dépistage systématique.

## Gènes et chromosomes

Les gènes fournissent les informations sous forme de code. Ils jouent un rôle dans le développement, la croissance et le contrôle de l'organisme. Les gènes sont portés par des structures appelées chromosomes. Sur chaque chromosome, il existe des milliers de gènes. Les gènes correspondent à des segments d'ADN (Acide désoxyribonucléique) qui contiennent des informations spécifiques. Les segments d'ADN juxtaposés et enroulés forment le chromosome. Notre patrimoine génétique est composé de 23 paires de



chromosomes. Pour chaque paire, l'un des chromosomes provient de la mère et l'autre du père. La cellule germinale (ovule ou spermatozoïde) contient seulement un chromosome de chaque paire, soit en tout 23 chromosomes. Au moment de la fécondation, les 23 chromosomes du spermatozoïde vont rejoindre les 23 chromosomes de l'ovule pour former 23 paires de chromosomes. A partir de cette étape, toutes les cellules de l'organisme contiennent 23 paires de chromosomes et ceci jusqu'à la naissance, puis pendant toute la vie. De la même manière que les chromosomes, les gènes vont par paires.

Chaque gène d'une paire peut contenir des informations légèrement différentes. La plupart du temps ces différences dans les gènes n'ont aucune conséquence apparente, et sont alors appelées **polymorphismes**. Parfois une variation sur l'un des deux gènes de la paire aura une conséquence prédominante comme, par exemple, l'information contrôlant la couleur des yeux. Schématiquement, une personne ayant deux gènes codant pour des yeux bleus aura des yeux bleus, alors qu'une personne ayant un gène codant pour des yeux bleus et un gène codant pour des yeux bruns aura des yeux bruns. Dans cet exemple, le gène codant pour les yeux bleus est dit récessif, alors que le gène codant pour les yeux bruns est dit dominant. Enfin, il arrive que ces variations dans le code génétique entraînent une maladie et sont alors appelées des **mutations**.

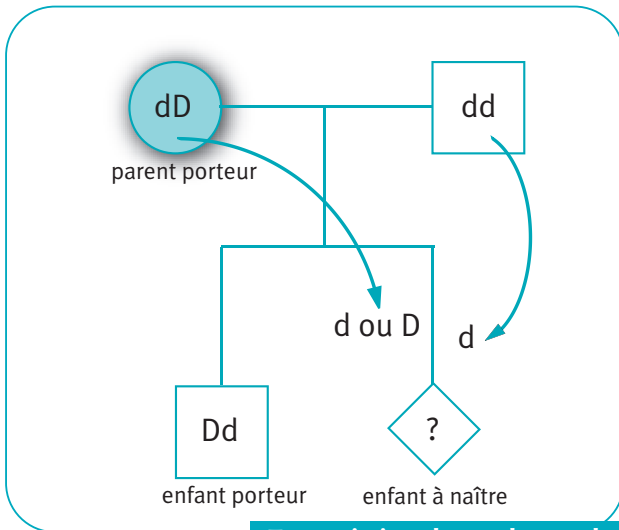
Le syndrome de Lynch est la conséquence d'une mutation sur un seul exemplaire des deux gènes d'une même paire. Une personne porteuse d'un syndrome de Lynch a hérité d'un gène porteur d'une mutation de l'un de ses deux parents et d'un gène normal de l'autre parent. La probabilité pour une personne porteuse d'un syndrome de Lynch de transmettre le gène muté à sa descendance est de 50% à chaque naissance et quel que soit le sexe. Parfois, un enfant ressemble plus à l'un de ses deux parents de telle manière qu'il semble qu'il ait reçu plus de gènes de ce parent que de l'autre. Cependant, l'enfant a reçu exactement le même nombre de gènes





## Vivre avec un syndrome de Lynch

de chaque parent. Dans le syndrome de Lynch, ce n'est pas parce qu'un enfant ressemble plus à la branche familiale porteuse de la prédisposition qu'il aura plus de risque d'être lui-même porteur du gène du syndrome de Lynch. Les gènes associés au syndrome de Lynch ne sont pas associés à l'apparence physique de la personne. Sur le schéma, le gène porteur d'une mutation associée au syndrome de Lynch est représenté par D, alors que le gène normal est représenté par d. Dans l'exemple, c'est la mère qui est porteuse du syndrome de Lynch ; elle a donc le gène D et le gène d, alors que le père a deux gènes d. A chaque enfant, le père transmettra l'un de ses gènes d et la mère aura un risque identique de 50% de transmettre le gène D associé au syndrome de Lynch ou le gène d, ceci que l'enfant soit un garçon ou une fille. Ce risque de 50% est identique pour chaque enfant et, même si deux enfants sont nés en étant porteurs du gène D, le troisième enfant a toujours un risque de 50% d'être porteur du gène D.



Transmission du syndrome de Lynch « d »  
gène normal - « D » gène avec anomalie.



## L'analyse génétique

Maintenant que les gènes associés au syndrome de Lynch sont pour la plupart identifiés, il est possible de savoir si une personne porte une mutation sur l'un d'entre eux. L'analyse des gènes est réalisée à partir de l'ADN extrait habituellement des globules blancs du sang.

Cette analyse est proposée aux personnes des familles dans lesquelles il existe un syndrome de Lynch, soit parce qu'une mutation a déjà été identifiée chez une personne atteinte de la famille, soit parce que l'histoire familiale des cancers est très évocatrice d'un syndrome de Lynch. Cette analyse fournira une information sur le risque de cancer en rapport avec le syndrome de Lynch uniquement.

La première étape d'une analyse génétique (« analyse initiale ») est de trouver la mutation chez une personne atteinte d'un cancer colorectal ou de l'endomètre, appelée le « cas index » de la famille, en explorant les gènes connus (les gènes MMR). Nos connaissances actuelles et la sensibilité des techniques d'analyse nous permettent d'identifier une mutation dans au maximum 70% des cas.

Lorsqu'une mutation associée au syndrome de Lynch a été identifiée dans une famille, il est proposé aux personnes à risque de cette famille de savoir si elles ont hérité de la mutation familiale, en réalisant un test génétique ciblé sur la mutation identifiée. On parle de « test présymptomatique » ou « test prédictif ».

Si la mutation est présente chez une personne, elle a un risque spontané (c'est-à-dire en l'absence de surveillance adaptée) de développer un cancer colorectal avant l'âge de 70 ans de 40 à 50 %, en moyenne. Si la personne est une femme, elle a également un risque spontané de 30 à 40 % en moyenne de



développer un cancer de l'endomètre avant 70 ans, ainsi qu'un risque de 10 à 20 % de développer un cancer des ovaires. Ces personnes ont également un risque de développer d'autres cancers en relation avec le syndrome de Lynch, mais avec une fréquence très inférieure. Il est donc essentiel de savoir que ce n'est pas parce qu'on porte une mutation associée au syndrome de Lynch qu'on développera avec certitude un cancer au cours de sa vie.

Une personne sans mutation a un risque de développer un cancer colorectal ou de l'endomètre identique à celui de la population générale, c'est à dire de l'ordre de 5 % et de 3 % avant 70 ans, respectivement. Une personne qui n'a pas hérité de la mutation familiale ne peut pas la transmettre à ses enfants.

### *Avantages et inconvénients de l'analyse génétique*

Le principal avantage est une meilleure connaissance du risque de cancer, non seulement pour la personne ayant bénéficié de l'analyse génétique, mais également pour sa descendance.

De plus, les recommandations de dépistage du cancer peuvent être adaptées au résultat d'une analyse génétique, puisque seules les personnes porteuses de la mutation familiale auront un risque augmenté.

Enfin, certaines personnes considèrent que leur qualité de vie sera meilleure si elles connaissent leur statut génétique que si elles restent dans l'incertitude.

Chez certaines personnes cependant, un résultat d'analyse génétique peut entraîner un sentiment d'inégalité vis-à-vis des



autres membres de la famille. La connaissance d'un test positif peut entraîner anxiété ou dépression.

Parfois, une analyse génétique peut modifier des relations à l'intérieur d'une famille et révéler des tensions. Elle peut également entraîner une certaine insécurité vis-à-vis d'une situation professionnelle instable. Dans tous les cas, il est possible de mettre en place une aide psychologique à tout moment de la « démarche génétique » : avant la réalisation d'un test, dans l'attente du résultat de l'analyse ou après la restitution du résultat.

Les patients pourraient croire qu'un test génétique positif puisse avoir des conséquences sur les démarches d'assurance, que ce soit par augmentation des primes, ou par diminution de la couverture. Néanmoins, en France, la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (modification de l'article 16-13 du code civil) protège de la discrimination sur la base des caractéristiques génétiques.

## Modalités de dépistage

Chez les personnes à risque augmenté de cancer du colon, du rectum et de l'endomètre, sur la base d'une histoire familiale ou de l'existence d'une mutation associée au syndrome de Lynch.

### Surveillance du côlon et du rectum par coloscopie complète

La coloscopie est un examen réalisé le plus souvent sous anesthésie générale, par un médecin spécialiste de l'exploration digestive endoscopique (gastroentérologue), qui consiste à vérifier l'état de la muqueuse de la totalité du côlon et du rectum grâce à un dispositif lumineux placé à l'intérieur d'un tube ou coloscope. Cet examen permet de détecter les irrégularités de la

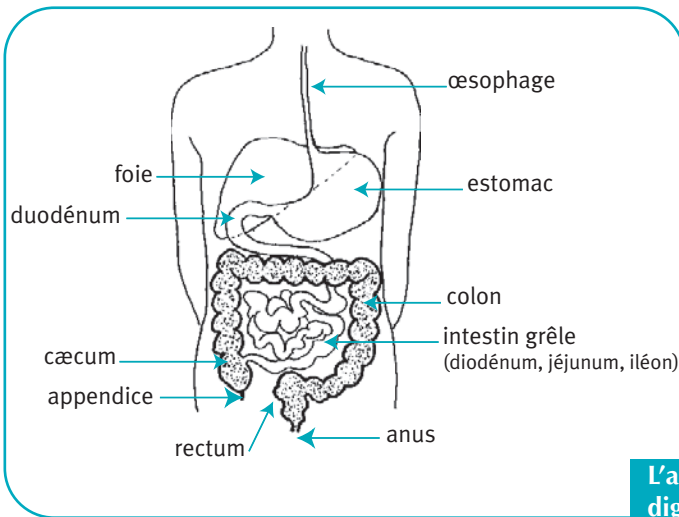


## Vivre avec un syndrome de Lynch

surface du côlon et du rectum, qui pourraient correspondre au développement d'une tumeur bénigne ou maligne. Il est alors possible à l'aide de pinces de pratiquer des prélèvements ou biopsies de muqueuse sur ces irrégularités et de les analyser de manière à en préciser le caractère normal ou non.

La réalisation d'une **coloscopie complète** est indispensable et ne doit pas être remplacée par une sigmoïdoscopie longue, qui ne permet pas de voir la partie droite du côlon, ou côlon ascendant, alors que dans un syndrome de Lynch les 2/3 des cancers coliques se développent dans cette partie du côlon.

La coloscopie est performante et fiable à condition que le colon ait été préalablement nettoyé au moyen d'une purge. La coloscopie est un examen efficace, qui, après avoir identifié les éventuelles anomalies de la muqueuse (en particulier les polypes), permet de les retirer avant qu'ils ne deviennent cancéreux. Il ne s'agit donc pas seulement d'un examen



L'appareil  
digestif



diagnostique mais également thérapeutique ce qui explique qu'aucune autre technique ne puisse s'y substituer. Cette pratique a été évaluée chez les personnes porteuses d'un syndrome de Lynch et il a été démontré qu'elle diminuait fortement le risque de décès par cancer colorectal. Les personnes porteuses d'une mutation se voient donc proposer une surveillance par coloscopie tous les deux ans, au plus tard à partir de 25 ans, au mieux dès 20 ans. Si un polype se développe, il est alors préférable de réaliser la prochaine coloscopie dès l'année suivante. Au cours de chaque coloscopie, il est recommandé de compléter l'examen en utilisant un colorant de type indigo carmin, ce qui ne présente aucun risque : on parle de chromoendoscopie.

### Dépistage gynécologique

Les femmes porteuses d'une mutation se voient proposer un dépistage à partir de 30 ans. L'objectif est de rechercher des états précancéreux ou des cancers précoces de l'endomètre, mais également des cancers de l'ovaire idéalement avant qu'ils ne provoquent des symptômes, et de permettre ainsi une prise en charge optimale précoce.

Les recommandations actuelles proposent un examen clinique annuel, complété par une échographie pelvienne et une biopsie de l'endomètre. L'examen clinique permet de rechercher des symptômes ou des signes cliniques anormaux, d'informer et d'envisager les questions de contraception, traitement de la ménopause, la chirurgie prophylactique etc.

► **L'Echographie** permet d'étudier l'épaisseur de l'endomètre. Un épaissement anormal de l'endomètre impose de faire des explorations complémentaires afin de caractériser la cause (polype, fibrome, hyperplasie, cancer, etc). Elle explore également les ovaires.



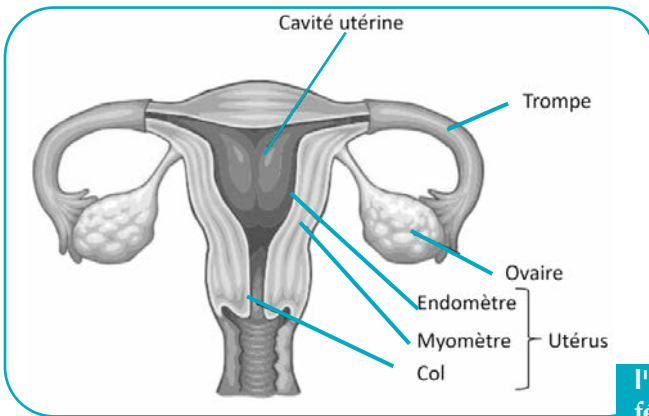
## Vivre avec un syndrome de Lynch

Sa facilité de réalisation, sa bonne tolérance et son innocuité justifient de la proposer au titre du dépistage.

► **La biopsie d'endomètre** est prélevée lors de la consultation. Elle distingue les endomètres normaux des endomètres pathologiques qui nécessitent des explorations ou des traitements.

► **L'hystérocopie** qui permet de voir directement l'endomètre ou l'hystérosonographie qui permet de l'observer au cours d'une échographie sont des examens en cours d'évaluation.

Il nous paraît nécessaire de rappeler que le bénéfice de ce dépistage n'est actuellement pas scientifiquement démontré, ce qui peut conduire à proposer une ablation préventive de l'utérus et des ovaires aux femmes le souhaitant.



**l'appareil génital féminin (région pelvienne)**



La recommandation indiscutable est de consulter, sans attendre, devant tout saignement anormal ou prolongé.

## Traitements recommandés

Chez les personnes porteuses d'une mutation associée au syndrome de Lynch

En cas de cancer colique ou rectal, une intervention chirurgicale permet de retirer la partie atteinte selon des techniques comparables à celles employées en l'absence de syndrome de Lynch, qui prennent en compte la taille et la localisation du cancer. Il s'agit d'une colectomie segmentaire, qui respecte le plus souvent la continuité du tube digestif jusqu'à l'anus (sauf s'il est localisé très près de l'anus). L'intervention chirurgicale peut parfois entraîner des conséquences fonctionnelles mais la plupart du temps, il n'est pas nécessaire de modifier ses habitudes alimentaires pour conserver un transit normal. Des traitements complémentaires peuvent être indiqués.

Parfois, dans le syndrome de Lynch, une colectomie totale, qui retire non seulement la partie atteinte, mais également le reste du colon, peut être proposée. Ce choix doit être « éclairé », c'est-à-dire que le patient l'émet après un échange d'informations avec l'équipe soignante.

En l'absence de cancer, il n'est pas recommandé de retirer préventivement le côlon.

En cas de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire, le traitement est identique à celui proposé en l'absence de syndrome de Lynch.

L'ablation préventive de l'utérus, des ovaires et des trompes (hystérectomie totale non conservatrice prophylactique) supprime tout risque de cancer gynécologique. Elle peut être proposée chez les femmes qui ne désirent plus de grossesse.





### *Risque, dépistage et traitement des autres cancers*

Les autres localisations cancéreuses, dont le risque est augmenté en cas de mutation sont l'intestin grêle, les voies urinaires, l'estomac et les voies biliaires. Le risque de ces cancers est inférieur à 10 % à 70 ans. Aucune recommandation de dépistage ne paraît donc nécessaire. Une surveillance avertie des symptômes est par contre recommandée et le traitement est le même qu'en l'absence de syndrome de Lynch.



## Conclusion

**N**ous espérons que cette brochure d'information pourra vous être utile ainsi qu'aux membres de votre famille. Elle a pour but de vous fournir des informations exactes et appropriées afin que vous puissiez prendre une décision éclairée quant à la réalisation d'un test génétique. Les avancées de la recherche sont quotidiennes, aussi cette brochure est destinée à être remise à jour régulièrement afin de fournir des informations évolutives. Celles-ci permettront aux personnes ayant un risque élevé de développer un cancer colorectal de mieux en appréhender les conséquences, que ce soit à votre génération ou celle de vos enfants.

Nous avons abordé ici un grand nombre des aspects du syndrome de Lynch. Si vous ou une quelconque personne de votre famille avez des questions ou souhaitez discuter de points particuliers présentés succinctement dans cette brochure, réalisée par le Conseil Scientifique et éditée par l'Association HNPCC Lynch, vous pouvez consulter une version plus détaillée et des articles thématiques sur le site de l'association [www.hnpcc-lynch.com](http://www.hnpcc-lynch.com)\* ou nous contacter. Nous vous mettrons en relation avec les spécialistes plus à même de répondre à votre attente.

\* Egalement sur le site une version espagnole et des explications en anglais.