



Introduction

*Les cancers du côlon et du rectum sont la seconde cause de décès par cancer dans les pays développés. En France, environ 36 000 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 HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer), pour cancer colorectal héréditaire sans polypose** ou encore **syndrome de Lynch**, concerne environ 2 % de l'ensemble des cancers colorectaux. L'existence d'un syndrome HNPCC 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 HNPCC. 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, voire d'autres organes, 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 colon, 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 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, c'est-à-dire, 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 HNPCC ou 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 HNPCC, les mutations touchent essentiellement deux d'entre eux, qui sont appelés



MSH2 et **MLH1**. Ces gènes participent à une même fonction dans les cellules, celle d'assurer l'intégrité de leur patrimoine génétique lorsqu'elles se multiplient. La perte de cette fonction entraîne une caractéristique des cellules cancéreuses appelée **MSI** (pour MicroSatellite Instability) ou **RER** (Replication Error).

Cette perte de fonction est la cause d'environ 70% des cas de syndrome HNPCC. Il est vraisemblable que plusieurs autres gènes encore inconnus soient associés au syndrome HNPCC en l'absence de la caractéristique MSI. 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.

Le risque de développer d'autres cancers (ovaire, estomac, voies urinaires, voies biliaires et intestin grêle) paraît plus élevé dans les familles atteintes de syndrome HNPCC 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'ADN¹ qui contiennent des informations spécifiques. Les segments d'ADN juxtaposés et enroulés formant 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 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.

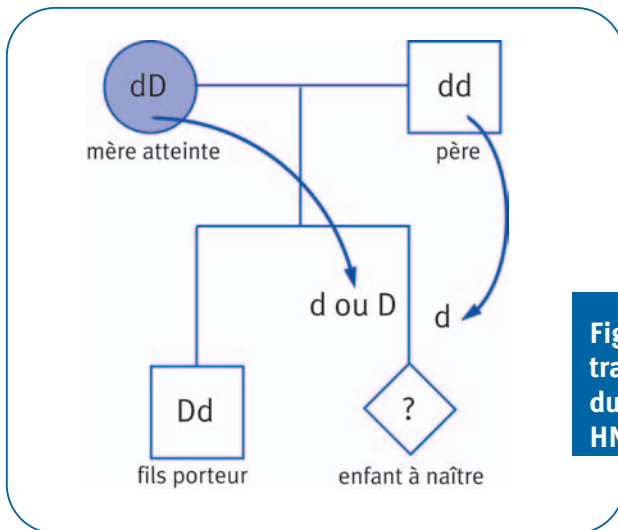


Figure :
transmission
du syndrome
HNPCC

¹ Acide désoxyribonucléique



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 HNPCC est la conséquence d'une mutation sur un seul exemplaire des deux gènes d'une même paire. Cette mutation est donc dite *dominante*. Une personne porteuse d'un syndrome HNPCC 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 HNPCC 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 de chaque parent**. Dans le syndrome HNPCC, 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 HNPCC. **Les gènes associés au syndrome HNPCC ne sont pas associés à l'apparence physique de la personne**. Sur le schéma, le gène



porteur d'une mutation associée au syndrome HNPCC 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 HNPCC ; 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 HNPCC 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.

L'analyse génétique

Maintenant que les gènes associés au syndrome HNPCC 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 HNPCC, 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 HNPCC. Cette analyse fournira une information sur le risque de cancer en rapport avec le syndrome HNPCC uniquement.

La première étape d'une analyse génétique est de trouver la mutation chez une personne atteinte d'un cancer colorectal ou de l'endomètre. 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 HNPCC 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. On parle de « test présymptomatique » ou « test prédictif ». Si la mutation est présente chez un homme, il 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 70 à 80 %. Si la mutation est présente chez une femme, elle a un risque spontané de 30 à 40 % de développer un cancer colorectal, et de 30 à 40 % de développer un cancer de l'endomètre avant 70 ans. Ces personnes ont également un risque de développer d'autres cancers en relation avec le syndrome HNPCC, 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 HNPCC qu'on développera avec certitude un cancer au cours de sa vie.** Une personne qui n'a pas hérité de la mutation familiale ne peut pas la transmettre à ses enfants. Cette personne sans mutation a un risque de développer un cancer colorectal ou de l'endomètre identique à celui de la population générale.

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

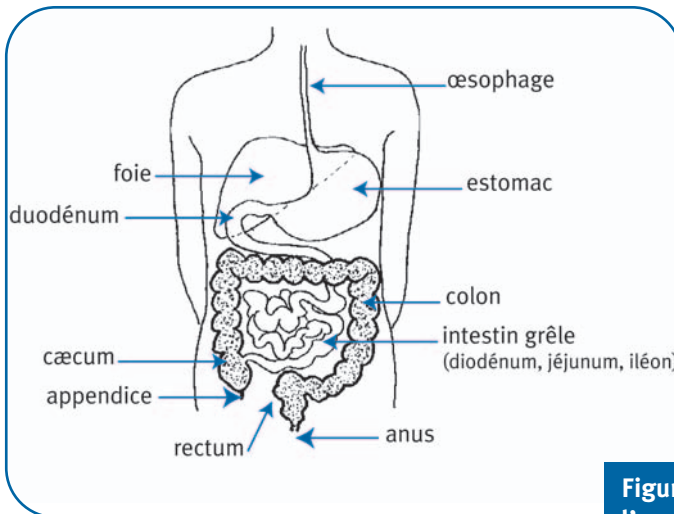


Figure :
l'appareil
digestif



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 haut risque 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 HNPCC

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 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 HNPCC 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'un purge. **La coloscopie est un examen efficace, qui, après avoir identifié les éventuelles anomalies de la muqueuse (en particulier les**

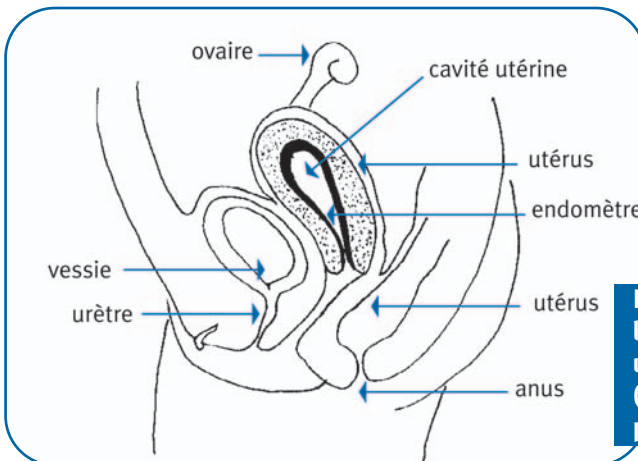


Figure :
l'appareil
urogénital
(région
pelvienne)



polypes), permet de les retirer avant qu'ils ne deviennent **cancéreux**. Il ne s'agit donc pas seulement d'un examen 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 HNPCC et il a été démontré qu'elle supprimait le risque de décès par cancer colorectal. Les personnes porteuses d'une mutation se voient 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 une 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".*

Surveillance de l'endomètre par échographie et hystérocopie

Les femmes porteuses d'une mutation se voient également proposer un examen gynécologique annuel dès l'âge de 30 ans, **complété par une échographie**. Cet examen cherche à dépister des états précancéreux de l'endomètre (en noir et grisé sur le schéma) ou des cancers précoces, avant qu'ils ne provoquent des symptômes.

► **L'échographie** est l'examen le plus utilisé dans cette indication. Elle 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, etc). Sa facilité de réalisation, sa bonne tolérance et son innocuité justifient de la proposer au titre du dépistage.



► **l'hystéroskopie** qui permet de voir directement l'endomètre ou l'hystérosonographie qui permet de l'observer au cours d'une échographie sont actuellement des pistes intéressantes. Ces deux examens devraient être capables de dépister des lésions précancéreuses ou des cancers précoces asymptomatiques. L'intérêt de l'hystéroskopie diagnostique ou de l'hystérosonographie est d'être facilement réalisable en consultation et d'être bien tolérée.

En dehors de cet examen annuel, il est nécessaire de consulter, sans attendre, devant tout saignement anormal ou prolongé.

Traitements recommandés

chez les personnes porteuses d'une mutation associée au syndrome HNPCC

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

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

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

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 excrétrices, les ovaires, 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 HNPCC.



Conclusion

Nous 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 HNPCC. 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 France, vous pouvez consulter une version plus détaillée et des articles thématiques sur le site de l'association <http://hnpcc.france.fr>, ou nous contacter. Nous vous mettrons en relation avec les spécialistes plus à même de répondre à votre attente.