



Echanges autour du parcours patient

Mme Florence Guillot

***(Représentante, association de patients tumeurs rares,
Trésorière de l'Association HNPCC-Lynch)***

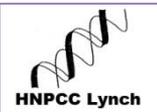
flogui69@orange.fr



3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Pionniers des prédispositions génétiques

Dr Aldred Scott Warthin – Professeur en Anathomopathologie

(1866 – 1931) 

Publication de l'étude de la généalogie de la Famille G porteuse de cancers colons, estomac, utérus (**1913**).



Dr. Henry Lynch



Dr Henry T Lynch – Chaire de médecine préventive

(1928 – **juin 2019**) 

Publication sur les Facteurs héréditaires du cancer : Etude de deux grandes familles Du Midwest (**1966**).

A Enquêté méthodiquement sur les maladies dans les ascendants/ descendants de 3000 familles en y ajoutant l'analyse statistique

Animé par le **but d' améliorer la détection précoce de cancer et donc augmenter les chances de guérison**

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Quelques repères chronologiques

- **1985** : Définition du **Syndrome Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer** dit syndrome de Lynch (S. de Lynch)
- **1993-1997** : identification de la mutation de gènes **MMR** (MisMatchRepair) en cause dans le S. de Lynch
 - ➔ gènes impliqués dans la **réparation des mésappariements de l'ADN** consécutifs à une erreur de réplication
 - Gènes mutés **MLH1**, et **MSH2** : impliqués dans 90% des cas^(a)
 - Gènes mutés **MSH6** (10%)^(a) et PMS2 très rarement
- **2003** : Lancement du 1^{er} Plan Cancer autour de la prévention, du dépistage, des soins, de la recherche et de l'accompagnement du patient et de ses proches

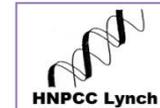
^(a) (données issues du JAMA, June 8, 2011, Dr. V. Bonadona et AL.)



3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



L'association HNPCC-Lynch

Association Loi 1901 , créée le 23 octobre 1999

Tous sont bénévoles

Le Conseil Scientifique 2017-2019

Président : Dr Philippe GRANVAL

Gastroentérologie, Hôp de la Timone Marseille



Le Conseil d'administration

Président : Frédéric LASSERRE

| | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| Dr François AUDENET | HEGP – Paris |
| Dr Anne-Sophie BATS | HEGP – Paris |
| Dr Bruno BUECHER | Institut Curie – Paris |
| Dr Françoise DESSEIGNE | Centre Léon Bérard – Lyon |
| Mme Aurélie FABRE | Réseau de suivi « Colon » PACA |
| Pr Richard HAMELIN | INSERM – Paris |
| Dr Sophie LEJEUNE | CHRU Lille |
| Dr François PARAF | CHU Dupuytren - Limoges |

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| Florence GUILLOT (69) | Trésorière |
| Françoise CORNILLEAU (37) | Administratrice |
| Emmanuel HADNI (75) | Administrateur |
| Jacqueline MARTIN (65) | Administratrice |
| Gérard PIGUET (25) | Administrateur |
| Jean-Philippe SALTIEL (75) | Administrateur |
| Francine TARRAUD (44) | Administratrice |

Présidente d'honneur : **Dr Sylviane OLSCHWANG**



Le Réseau Ecoute

contact@hnpcc-lynch.com

<https://www.hnpcc-lynch.com>

Nouvelle adresse du siège de l'association depuis juin 2019

Association HNPCC-Lynch ,7 rue Jean Cruppi, 31100 Toulouse

Adhérents
Environ 285 Familles

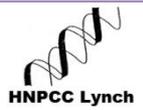




3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

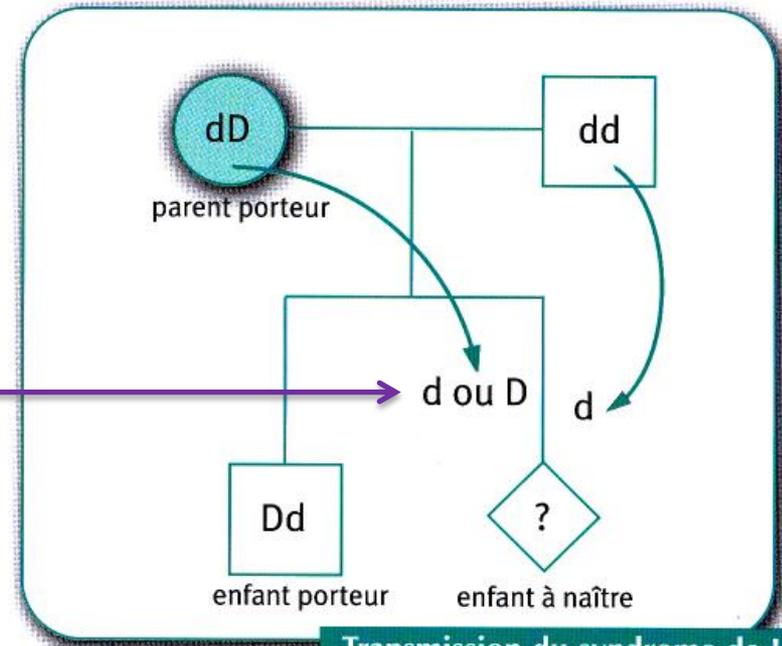
Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Transmission du S. de Lynch

- Transmission **autosomique dominante**

Transmission avec une probabilité identique **50%** du gène **muté** porteur d'anomalie à chacun de ses enfants



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

1 personne sur **500** → **120 000** personnes concernés par le **S. de Lynch**^(a)

Rappel : les gènes mutés du système mismatch repair (MMR) sont :
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains

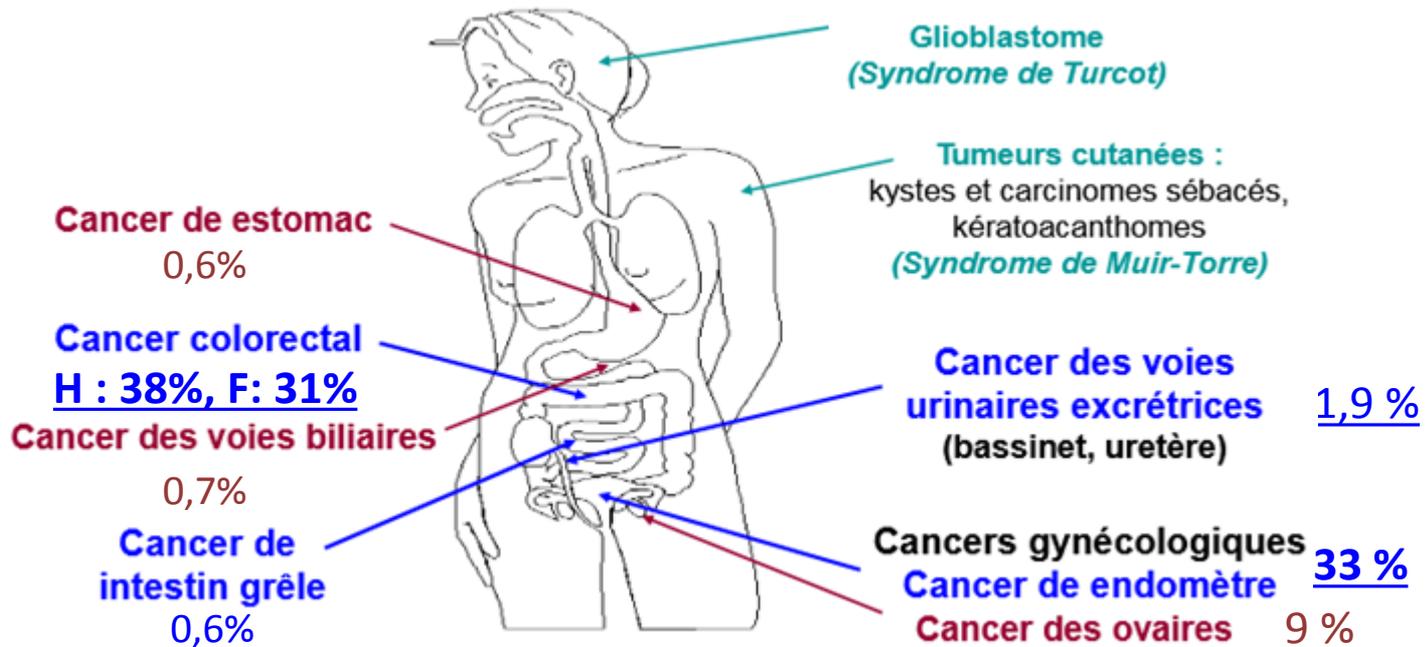


Porteur du S. de Lynch face au risque du cancer

43 336 nouveaux cas de **Cancer Colo-rectal** dont 17117 décès (projection 2018) ^(a)

→ **2 à 3%** sont dus à **prédisposition héréditaire** du type **HNPCC-Lynch**

Risques cumulés à 70 ans de développer un cancer suite à mutation des gènes du système MMR ^(b)
en l'absence de surveillance adaptée:

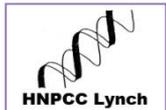


^(a) (Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018)

^(b) (données issues du JAMA, June 8, 2011, Dr V. Bonadona et AL.)

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Critère de suspicion d'un Syndrome de Lynch (1)

1) Lors de la biopsie d'une tumeur

Examen pratiqué pour : **MME GUILLOT FLORENCE**

Date du prélèvement : 17/02/2010

Date de réception : 18/02/2010

Date de réponse : 19/02/2010

né(e) le : / /1969

II) Biopsies d'une tumeur rectale :

Ces trois fragments biopsiques sont massivement infiltrés par un adénocarcinome bien différencié de type Lieberkuhnien. La prolifération tumorale maligne est constituée de massifs polyadénoïdes comportant de fortes atypies cytonucléaires et un index mitotique élevé. Le stroma tumoral est inflammatoire. Le degré d'infiltration est difficile à préciser sur ces biopsies.

Les conséquences de la mutation des gènes MMR impliqués dans le syndrome de Lynch sont visibles au niveau des cellules tumorales par la présence :

→ d' **instabilité microsatellitaire** ou **phénotype MSI** (*MicroSatellite Instability*)
(encore parfois appelé RER pour *Replication Error*)

→ et d'une **disparition des protéines MMR** défectueuses.

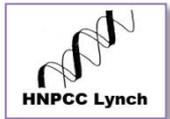
→ **Importante d'une analyse de qualité des cellules tumorales avec la recherche des instabilités Microsatellitaires**



3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Critère de suspicion d'un Syndrome de Lynch (2)

2) A partir des données cliniques et / ou étude de l'histoire familiale

- Si **Cancer colorectal** diagnostiqué **avant 60 ans**
OU
- Cancer colorectal ET histoire personnelle OU familiale évocatrice d'un syndrome de Lynch, quel que soit l'âge au diagnostic
OU
- **Cancer** de l'**endomètre** diagnostiqué **avant 50 ans**
OU
- Cancer de l'endomètre ET histoire personnelle OU familiale évocatrice d'un syndrome de Lynch, quel que soit l'âge au diagnostic
OU
- Autre cancer du spectre du syndrome de Lynch sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur

➔ Orienter le patient vers une consultation Oncogénétique



3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Organisation d'un suivi médical préventif pluridisciplinaire pour les porteurs S. de Lynch (a)

Sur le plan digestif dès 20 ans

- Gastroskopie à la recherche infection *Helicobacter pylori* avec première coloscopie
- Coloscopie avec une bonne préparation tous les deux ans avec **coloration indigo-carmin**

Sur le plan Gynécologique

- Dès 30 ans , surveillance tous les ans , échographie endovaginale incluant surveillance des ovaires , prélèvement endométrial avec Pipelle de Cornier®
- Préconisation, une fois projet familial achevé, **Hystérectomie avec ovariectomie prophylactique**

➔ **Mise en place progressive de réseaux régionaux pour proposer un programme de soin individualisé aux personnes prédisposées héréditairement**



(a) **Recommandation Inca , avril 2009**

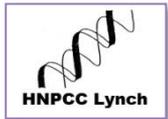




3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Malgré des incidences proches, **Inéquité d'accès** aux consultations Oncogénétiques pour les porteurs du **S. de Lynch** vis-à-vis du **S. Sein/Ovaire**^(a)



| | | | |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| SYNDROME SEINS-OVAIRES | 18 180 | 6 653 | ≈ 4 APPARENTÉS TESTÉS/FAMILLE |
| 2016 ► 2017 | CAS INDEX TESTÉS ≈ 2 % | APPARENTÉS TESTÉS ≈ 4 % | + 0,3 |

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| SYNDROME DE LYNCH | 2 035 | 1 823 | ≈ 5 APPARENTÉS TESTÉS/FAMILLE |
| 2016 ► 2017 | CAS INDEX TESTÉS - 17 % | APPARENTÉS TESTÉS + 5 % | + 1,2 |

Répartition des consultations en oncogénétiques réalisées entre établissements ou associations d'établissements en 2017

2 000 - 2 500

- ✓ Clermont-Ferrand CLCC : 2 484
- ✓ **Grenoble CHU - Chambéry CH : 2 434**
- ✓ Lille CHU : 2 308
- ✓ APHP Île-de-France Centre et Ouest : 2 239
- ✓ Dijon CHU-CLCC : 2 190
- ✓ Rouen CHU : 2 183
- ✓ Lyon CLCC - Valence CH : 2 087



^(a)(ONCOGÉNÉTIQUE EN 2017 / consultations et laboratoires et suivi (parution fév 2019)



3C

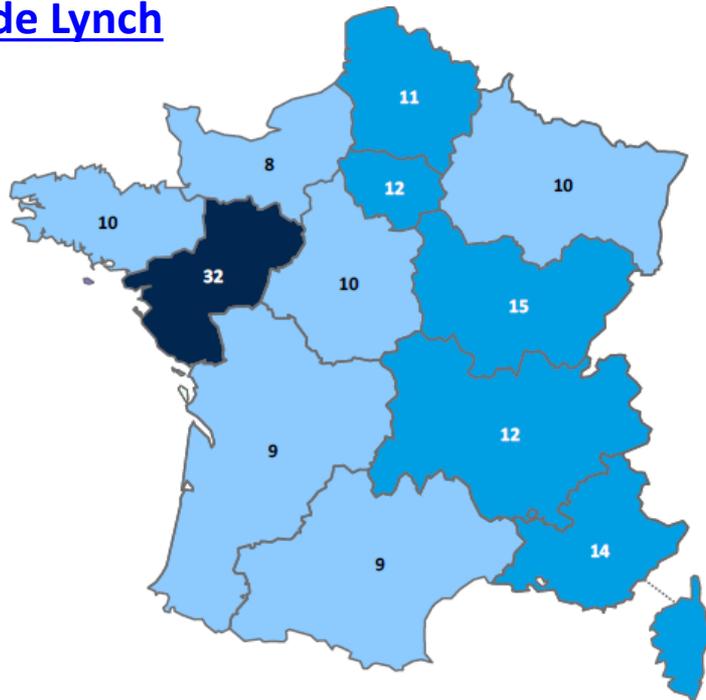
Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains

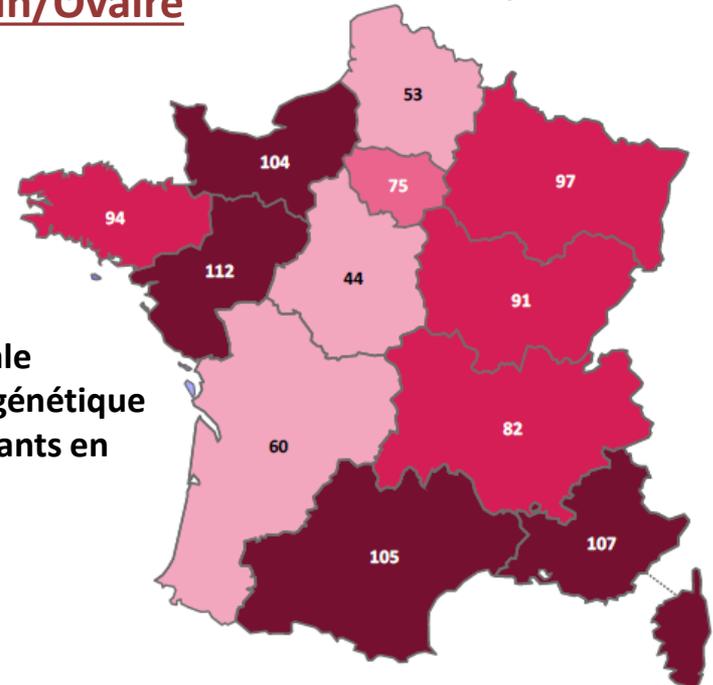


Les consultations Oncogénétiques dans les territoires pour les porteurs du S. de Lynch vis-à-vis des porteurs S. Sein/Ovaire^(a)

Syndrome de Lynch Moyenne régionale ^(a) : **11**



Syndrome Sein/Ovaire Moyenne régionale ^(a) : **75**



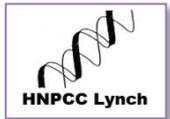
Répartition régionale
Consultation Oncogénétique
pour 100 000 habitants en
2017^(a)



3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

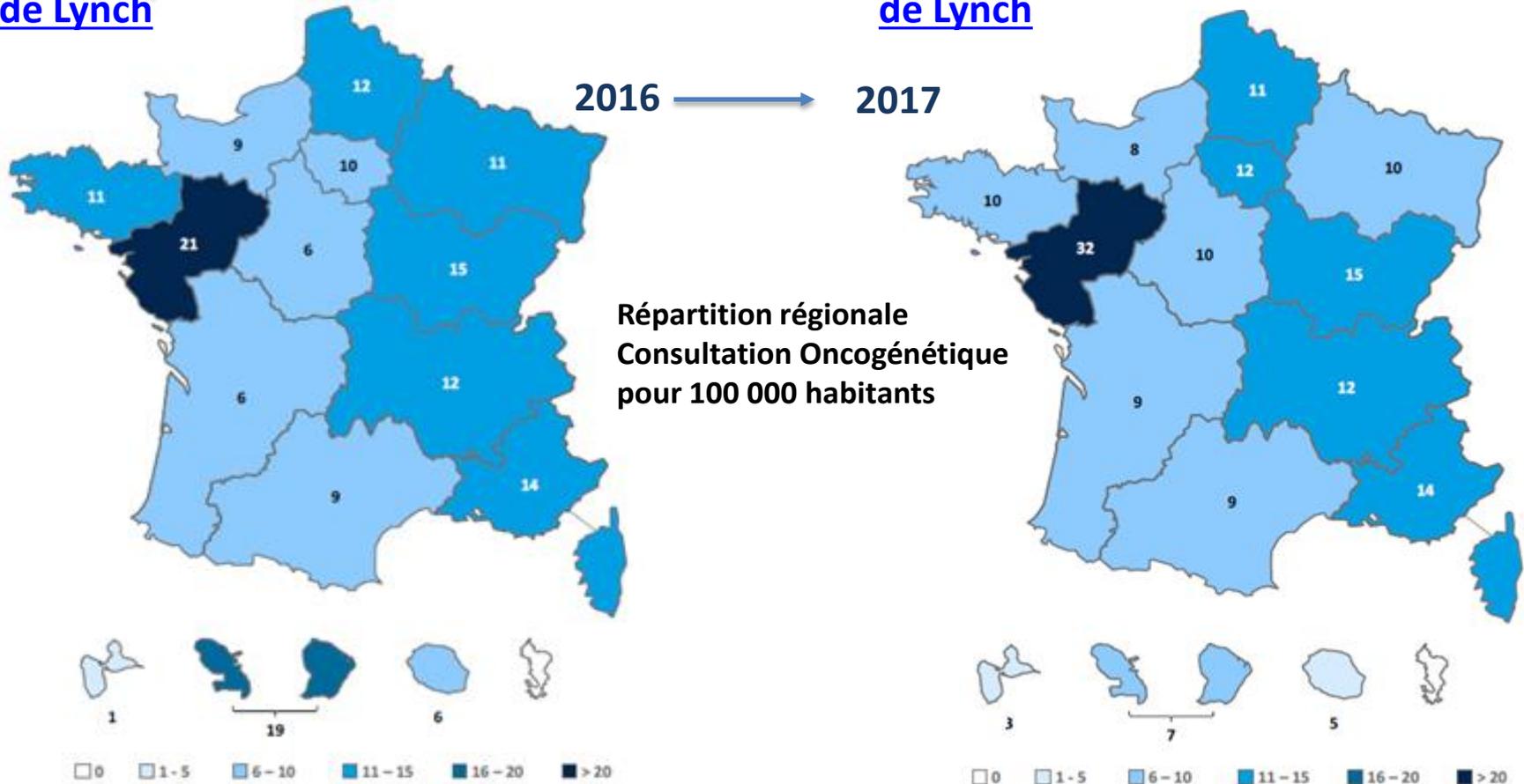
Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Evolution des consultations Oncogénétiques pour les porteurs du S. de Lynch entre 2016 (a) et 2017 (b)

Syndrome de Lynch Moyenne régionale (a) : **11**

Syndrome de Lynch Moyenne régionale(b) : **11**





3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Peu de patients sont relancés par un réseau pour programmer leur rdv de suivi (*)

Relancé

1 sur Toulouse relancé par le Réseau GENEPY bien que par encore opérationnel sur le suivi digestif

1 sur Besançon relancé pour le suivi par le Gastro du CRHU

Non relancé

3 sur Paris non connu par le Réseau PRED-Idf ?

1 sur Lyon non connu par le réseau GENERA?

➔ **Majoritairement initiative du patient pour planifier ses rdv (gastro, gynéco)^(*)**

Témoignage reçu – Femme de ?? ans – (75) – suivi

> Bonjour,

>

> je suis désolée de vous embêter, porteuse du gène HNPCC ma dernière coloscopie date d'il y a plus de 2 ans et impossible de joindre le centre colorectal pour prendre rendez vous (colo et utérus...)

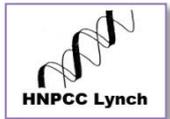
> j'ai tenté de les joindre je pense une 30 aine de fois a tout moments de la journée...

> (mail reçu le 10/09/18)

(*) : faible échantillon données 2018

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Gestion du S. de Lynch : besoin de soutien et d'écoute (1/2)

Témoignage – Femme de 43 ans – (78) – Annonce du S. de Lynch

Elle a très mal pris l'annonce du SL et surtout qu'il venait de son père. Son père et elle ont été convoqués le même jour pour avoir l'annonce du SL.

Elle m'a avoué que **son père avait été peu présent dans son enfance** et que la **seule chose qu'il lui ait donné c'est le SL**. Elle a avoué que pendant 2 ans, elle a nié et que l'angoisse est revenue subitement, il y a quelques temps.

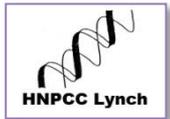
Témoignage – Femme de 46 ans – (59) – Chirurgie prophylactique

Je suis issue d'une famille de *quatre enfants et nous avons tous le syndrome* de Lynch. Mes frères et sœur ont eu ou ont un cancer relatif à ce syndrome. Pour ma part, on me parle de principe de précaution et on me conseille **d'enlever tout l'appareil génital**. Je ne suis pas très favorable pour cela et **j'aurai eu besoin d'en discuter**.

En cherchant sur le net, j'ai trouvé votre association et je me permets de vous contacter.

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Gestion du S. de Lynch : besoin de soutien et d'écoute (2/2)

Témoignage – Femme de 42 ans – (53) – Poids vis-à-vis de la descendance

Depuis 2003, mon époux est suivi pour un **syndrome de Lynch**.

Tous les deux ans, il subit un examen du côlon et de l'estomac.

Il n'y a, depuis 2003, aucun ascendant survivant (sa grand-mère décédée à 25 ans, son oncle à 37 ans et sa mère à 57 ans en 2002).

Nous avons 3 enfants (1 garçon de 23 ans et 2 filles de 20 ans et 16 ans).

Plus nous avançons dans le temps et plus la gestion de ce syndrome est compliquée de part la méconnaissance du corps médical proche, l'ignorance et l'indifférence de nos familles et l'âge qui avance aussi. **Mon mari vit dans la culpabilité** et il lui est **insupportable de se dire que nos enfants sont en danger**. Pour ma part, **en tant qu'épouse et mère, je suis constamment à l'affût des moindres maux des uns et des autres**. Une forme de solitude et d'isolement plane dans ma vie puisque mes propres parents y sont totalement indifférents.

➔ Importance **d'apporter un soutien psychologique** aux patients porteurs d'une prédisposition héréditaire

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Gestion du S. de Lynch : face à l'emprunt (1/2)

Témoignage – Femme de 33 ans – (54) – questionnaire santé à compléter

C'est mon cousin qui est le cas index dans ma famille. J'ai appris que j'étais porteuse du syndrome de Lynch et je souhaiterais avoir des informations concernant le syndrome de Lynch et le questionnaire santé à compléter dans le cadre d'une assurance rattachée à un crédit immobilier.

les CR d'endoscopie mentionnent souvent les antécédents du patient vis à vis du syndrome de lynch

Coloscopie + Mucosectomie + coloration à L'indigo Carmin

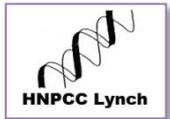
OPERATEUR :

ANESTHESISTE :

INDICATION : Patiente porteuse d'un syndrome de Lynch avec mutation de MSH2.

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Gestion du S. de Lynch : face à l'emprunt (2/2)

Témoignage – Femme de 43 ans – (69) – demande de prêt 3 ans après rémission complète

Monsieur,

En réponse à votre lettre du 05 juillet 2013, je vous informe qu'il n'a pas été possible de donner une suite favorable à votre demande d'assurance en raison d'un recul insuffisant vis-à-vis de votre cancer du rectum en avril 2010 avec radiothérapie-chirurgie.

Conformément aux dispositions de la convention AERAS, votre demande a fait l'objet des études de premier et deuxième niveau, et en dernier recours au troisième niveau possible d'assurance auprès du Bureau Commun d'Assurance Collective (BCAC - instance en charge de l'étude des risques aggravés).

Cette dernière étude a malheureusement abouti à un refus.

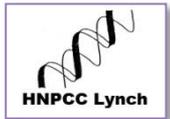
Je vous prie de croire, Monsieur, à l'expression de mes salutations distinguées.

∅

Le Médecin Conseil

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Gestion du S. de Lynch : de plus en plus jeunes

Témoignage – Homme de 27 ans – (84) – cas index - cancer du colon

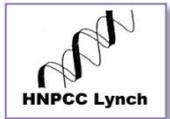
Je me permets de vous contacter car mon fils de 27 ans a **un cancer du côlon (détecté à 21 ans au stade 3)** suite au syndrome de Lynch depuis 6 ans (**MLH1**). Après 2 opérations à Montpellier 3 chimio et il arrive au 3ème essai thérapeutique **en immunothérapie** sans grand résultat, il est suivi à Lyon actuellement. J'aimerais savoir si vous avez des éléments à me communiquer et si vous avez connaissance d'un éventuel traitement à l'étranger.

Témoignage – Homme de 21 ans – (35) – cancer du rectum

Le père est porteur connu. Le syndrome est connu dans la famille depuis 2012 (cas index : cousine de 35ans chez qui la mutation a été identifiée). 3 enfants de fils 21 ans, fille 18 ans et fils 15ans. Leur fils aîné, s'est fait dépister à **20 ans** et est porteur. Le résultat de l'oncogénétique a été envoyé à son gastroentérologue, mais le courrier a été mal adressé et n'a pas été transmis au médecin. Il a récemment observé des saignements. Le gastro a été rassurant, parlant de stress (il passe les concours des grandes écoles). Comme ça ne s'arrangeait pas, consultation d'un autre gastro qui a aussitôt fait une coloscopie. Une **masse cancéreuse avancée a été trouvée au bas du rectum**. Des séances de radiothérapie puis de chimiothérapie ont permis de réduire la taille de la tumeur, mais **hélas** il n'y a qu'une option possible : faire une **ablation du rectum et poser une stomie (anus artificiel)**.

**3C**Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Conclusion / Perspectives

Anticiper

- Solliciter , écouter les antécédents familiaux des patients
- **Rechercher** de façon plus systématique **les instabilités Microsatellitaires** lors de l'analyse des cellules tumorales de patients « jeunes ».
- Inclure dans le plan de suivi oncogénétique les patients porteurs du Syndrome de Lynch
- Penser à la **prédisposition héréditaire** en cas de **cancer endomètre < 50 ans** ou **cancer colo-rectal < 60 ans**
 - orienter les patients vers les **consultations en Oncogénétique**

UN SUIVI ADAPTE SAUVE DES VIES

Prévoir et accompagner les impacts sociétaux de la prédisposition héréditaire

Et pour les jeunes ? Qu'est ce que cela change ?

Information de la **prédisposition héréditaire dès 20 ans** au moment de démarrer dans la vie !

- **Incidence sur la construction du couple, de la famille**
- **Incidence sur les projets professionnels, les emprunts^(*) ...**

(*) être porteur d'une prédisposition héréditaire S. de Lynch **reste un risque** pour les **assureurs** en **l'absence de données consensuelles** prouvant que le suivi diminue le nombre de décès.



3C

Centres
de Coordination
en Cancérologie

Les incontournables – 2019 – Aix les bains



Merci de votre attention !

.... Des questions ?

