

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 450

SYNDROME DE LYNCH
(A PROPOS DE 2 FAMILLES MAROCAINES)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mounir BOUFELOUSSEN

Né le 07 Décembre 1992 à Tiddas (Khémisset)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndrome de lynch – Oncogénétique – Cancer colorectal –
Chirurgie prophylactique.

JURY

Mr. M. AMRAOUI

Professeur de Chirurgie Digestive et Cœlioscopique

PRESIDENT

Mr. A. BOUGTAB

Professeur de Chirurgie Générale Carcinologique

RAPPORTEUR

Mr. T. KEBDANI

Professeur d'Oncologie et Radiothérapie

Mr. R. MSSROURI

Professeur de Chirurgie Digestive Viscérale et Générale

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**



Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

A Mon Chèr Père HASSAN BOUFELOUSSEN

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. J'espère que tu seras fier de moi et que tu trouveras ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A Ma Très Chère Mère MOUNA SAFSAFI

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, A la personne qui m'a tout donné sans compter, Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour et J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A la mémoire de ma Grande Mère ACHOURA

J'aurais tant aimé que tu sois présente, que ton âme repose en paix,

A Mon Beau Frère OMAR

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais et Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A MA Chère Soeur IBTISSAM

Je voudrais t'exprimer à travers ces quelques lignes tout l'amour et toute l'affection que j'ai pour toi et je te souhaite plein succès dans ta future carrière médicale et bonne chance.

Je t'aime ma petite sœur.

A MA CHÈRE LAMYAA

Toi qui partage ma vie et qui me soutiens chaque jour avec patience et compréhension.

J'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide que ce travail a pu voir le jour.

A tous les membres de la famille petits et grands

Je cite en particulier mon oncle bouazza, mes tantes, mes oncles, leurs époux et épouses.

*A mes chers cousins et cousines :Chakib baroudi, ali baroudi , omar broukzy,
abdeslam broukzy, said baroudi, mouna, loubna, simo, adam, yasmin, yacin,
Fatimzahra ratbi, kawat, salma, mahmoud...*

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A mes chers collègues

*Moubarak aknou, ayoub hassine, amine ait ouamer, simo ait mousa
Mohammed et abdelaali akhdamchi, zouirech yassine, achraf benabdelah,
sara izyajen, rajae icharmouhen, Sami ouhrich, issam ouhrich...*

A mes chers amis

*Simohamed hourri, Salem irfan, moussa akkaoui, mohamed moncef,
ayoub, khalil...*

*A tous les médecins internes promotion 2017 et personnel médical et
paramédical de l'hôpital Mohamed 5 de Tanger.*

*À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous
ceux que j'ai omis de citer*



Remerciements

A Notre Maître et Président de thèse

Pr AMRAOUI MOHAMED

Professeur de chirurgie digestive et coelioscopique

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury, Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien tout au long de cette expérience.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Pr Bougtab Abdesslam

Professeur de chirurgie générale carcinologique

Je vous remercie pour m'avoir fait confiance et m'avoir proposé ce sujet, je vous remercie pour votre soutien, votre disponibilité et vos conseils tout au long de ce travail. Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Recevez ma sincère gratitude.

A Notre Maître et Juge de thèse

Pr KEBDANI LAYEB

Professeur en oncologie et radiothérapie

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici
l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

A Notre Maître et Juge de thèse

Pr MSSROURI RAHAL

Professeur de chirurgie digestive viscérale et générale

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.



Liste des illustrations

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
ACE	Antigène carcino-embryonnaire
HNPCC	Hereditary non polyposis colorectal cancer
NE	Numéro d'entrée
PAF	Polypose adénomateuse familiale
SL	Syndrome de lynch
EPCAM	Epithelial cell adhesion molecule
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
MMR	MisMatch Repair genes
MSI	MicroSatellite Instability
hMSH2	MutS Homologue n°2 (homologue humain de MutS du n°2)
hMLH1	Human MutL Homologue n°1 (homologue humain de MutL du n°1)
PMS2	Postmeiotic segregation increased2

Liste des figures

Figure 1 : Arbre généalogique de la famille ‘S’	12
Figure 2:Arbre généalogique de la famille ‘Z’	17
Figure 3: Instabilité génomique de la cellule tumorale	23
Figure 4:Immunohistochimie des protéines du système mismatch repair.....	47
Figure 5: Phénotype MSI mis en évidence par amplification de 5 marqueurs.....	49
Figure 6:Arbre décisionnel. Algorithme pour la stratégie diagnostique du syndrome de Lynch.....	52

Listes des tableaux

Tableau 1: Principaux gènes des prédispositions aux cancers(9).	26
Tableau 2: Caractéristiques pouvant orienter vers une prédisposition génétique du cancer.	28
Tableau 3:Risques de cancer chez les individus porteurs d'une mutation constitutionnelle à l'état hétérozygote des gènes MLH1 et MSH2 (syndrome Lynch), avant l'âge de 70 ans, comparativement à la population générale.	30
Tableau 4: Les sites anatomiques du cancer du côlon lors de du syndrome de LYNCH.....	32
Tableau 5: Indications de la consultation d'oncogénétique.....	43
Tableau 6 : Recommandations pour la surveillance endoscopique des patients atteints d'un syndrome de Lynch.....	54



Sommaire

Introduction	1
Historique	5
Matériel et Méthodes	7
Résultats	18
Discussion	21
I. Rappels fondamentaux.....	22
1. Gènes et cancer.....	22
2. Prédisposition génétique aux cancers.....	25
II. Approche épidémiologique.....	29
1. La fréquence.....	29
2-La localisation :.....	31
3- L'âge de survenue.....	33
4. Sexe.....	34
III. Diagnostic du HNPCC.....	35
1. Etude clinique.....	35
2. Critères d'Amsterdam I.....	35
3 -les critères d'Amsterdam II.....	36
4 -les critères de Bethesda.....	37
IV. Aspects génétiques du syndrome HNPCC.....	39
1-consultation d'oncogénétique.....	39

2. Analyse génétique dans le syndrome HNPCC	44
Généralités	44
Analyse tumorale	45
Analyse constitutionnelle	50
V. Prise en charge du cancer colorectal dans le contexte du syndrome de lynch	53
1. Modalités de surveillance colorectale	53
2. Chirurgie colorectale prophylactique	55
VI. Modalités de surveillance gynécologique et propositions thérapeutiques	58
1. Modalités de surveillance gynécologique du syndrome HNPCC	58
2- Indication d'une chirurgie pelvienne préventive	59
Conclusion	61
Résumés	63
Bibliographie	67



Introduction

Le cancer colorectal constitue un problème majeur de santé publique. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le sein. Près d'un million de cancers colorectaux sont diagnostiqués et près d'un demi million de personnes en meurent chaque année dans le monde (1,2).

Au Maroc, l'incidence standardisée du cancer colorectal est de 7,2 pour 100.000 habitants par an chez l'homme, et de 5 pour 100.000 par an chez la femme (3).

Il existe une variation géographique importante de l'incidence du cancer colorectal dans le monde, influencée par le mode de vie des populations, le type d'alimentation et la prédisposition héréditaire, Il survient souvent de manière sporadique alors qu'il s'agit d'une affection héréditaire dans 5% des cas (4).

A l'heure actuelle, seuls les facteurs génétiques ont été clairement incriminés. En effet, certaines personnes présentent des facteurs de risque personnels génétiques considérablement accrus par rapport à la population générale.

La cancérogenèse colorectale est étudiée par de nombreuses équipes et l'évolution des connaissances peut entraîner des changements dans les stratégies de prise en charge des patients.

Le cancer est l'émergence d'un clone cellulaire qui prolifère, envahit, métastase malgré les différents niveaux de contrôle de l'organisme. Ceci n'est possible que par l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques, suivant différentes voies de cancérogenèse. Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples de ce processus multi étape de cancérogenèse. Les gènes touchés par ces anomalies, ou gènes cibles, sont nombreux : ce sont

potentiellement tous les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la migration des cellules et tous les phénomènes de la cancérogénèse.

Globalement, ils sont regroupés dans deux catégories : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. L'identification des gènes de prédisposition au cancer a permis l'introduction de nouvelles analyses génétiques destinées aux personnes dont les antécédents médicaux personnels et ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer.

Le syndrome de lynch, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose ou HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) est la forme la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire. Il est responsable de 3 à 5 % des cancers colorectaux (5). De transmission autosomique dominante, il est dû à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du système MMR, essentiellement MLH1 et MSH2. Les tumeurs du syndrome HNPCC présentent une instabilité des microsatellites (phénotype MSI). Le spectre tumoral du syndrome HNPCC est large, mais les risques tumoraux majeurs sont le CCR et le cancer de l'endomètre.

L'identification des cas index permet pour ces patients de leur proposer une surveillance adéquate faisant escompter une diminution du risque de survenue d'autres cancers de ce syndrome. Enfin et surtout en identifiant ces cas index, avec l'identification des mutations responsables du syndrome, la recherche de parents atteints permettra de surveiller ceux à risque. Toutefois, en pratique clinique, l'identification de ces cas reste rare et difficile. L'objectif de cette thèse est d'apporter des réponses pourraient permettre de connaître l'importance épidémiologique de ce syndrome par rapport à la population générale et par rapport à la population atteinte de cancers notamment "coliques", et montrer

que la mise en évidence d'une prédisposition génétique a un impact aussi bien sur le traitement que la mise en place d'un dépistage adapté au risque, le tout dans un même but : une diminution de la mortalité par cancer.

A travers l'observation qui fait l'objet de notre travail, de deux familles marocaines au sein desquelles trois membres, au moins, ont été atteints par un cancer colorectal et pour lesquels le diagnostic de syndrome de LYNCH a été évoqué et en effectuant une recherche bibliographique, nous avons tenté de faire le point des principales recommandations internationales de prise en charge des patients porteurs de ce syndrome.



Historique

L'histoire de ce syndrome se résume comme suit (6, 7,8) :

En 1908, Bashford a rapporté l'étude d'une famille où deux frères décèdent d'un cancer du caecum, l'unique sœur d'un cancer de l'utérus, la mère et l'oncle maternel sont décédés de 'cancers'. ultérieurement, un neveu a été atteint à l'âge de 28 ans d'un cancer colique.

En 1913, WARTHIN a rapporté une autre famille : la famille 'G' qui comporte la première description d'un arbre généalogique permettant d'évoquer une transmission autosomale de la tare 'cancer colique'.

En 1960, MECKLIN a mis en évidence la forte prévalence des cancers extra coliques dans certaines familles présentant des cancers coliques.

En 1966, HENRI LYNCH réussit la synthèse de ces faits en reprenant l'observation de WARTHIN et en réunissant lui-même 650 sujets au sein d'une même famille dont 95 atteints de 114 cancers (53 coliques et 18 utérins). Certains parmi ces sujets, constituent la famille 'N' qui devient le modèle de description du syndrome de LYNCH. Depuis, de multiples publications internationales ont montré qu'un nombre croissant de familles était suivi à travers le monde pour syndrome de LYNCH, particulièrement aux Etats-Unis, en Suisse, Norvège, Grande-Bretagne, Allemagne, France.....etc.



Matériel et Méthodes

A. Description de la famille “S”

1^{ère} observation :

Monsieur S.H (S3), (NE=M92/2958), avait 56 ans au moment de sa consultation. Il était sans antécédents personnels pathologiques notables. Le début de sa maladie avait remonté à plusieurs années par des douleurs abdominales diffuses à l'ensemble de l'abdomen sans rythme particulier associées à des troubles du transit à type de constipation rebelle à différents traitements symptomatiques. la survenue d'un état de subocclusion avait poussé le patient à consulter.

L'examen physique était normal, en particulier, on ne notait pas de ganglions de TROISIÈRE, les orifices herniaires étaient libres et le toucher rectal normal. Devant la persistance de cette symptomatologie et la notion d'altération de l'état général, une colonoscopie a été réalisée et a permis de mettre en évidence une formation bourgeonnante circonférentielle rétrécissant la lumière à 85 cm de la marge anale, sans polypes associés.

A l'étude anatomopathologique, il s'agissait d'un adénocarcinome lieberkuhnien moyennement différencié.

Le patient fut opéré le 17 Novembre 1992. L'exploration a montré que les anses grêles, les côlons droit et transverse étaient le siège d'une dilatation importante en amont d'une tumeur sténosante de l'angle colique gauche et envahissant l'épiploon dans sa partie gauche.

Le traitement a comporté une résection colique segmentaire emportant le côlon transverse et passant très au large de la tumeur avec rétablissement de la continuité type termino-terminal. Les suites opératoires ont été simples.

L'étude de la pièce opératoire montre un adénocarcinome colloïde muqueux de stade C de DUKES, les limites d'exérèse chirurgicale, étaient saines. On a relevé un ganglion envahit sur 14 prélevés.

Le traitement adjuvant comportait six cures de chimiothérapie à base de 5 fluoro-uracil.

Depuis, Monsieur S.H(S3) était suivi en consultation, son état général était satisfaisant, sans aucun signe fonctionnel digestif. Les contrôles endoscopiques effectués a un an d'intervalle étaient normaux. Par ailleurs on ne notait pas d'augmentation de taux d'ACE.

Entre temps (mars 1994), le patient a présenté un mélanome malin temporo-frontal.un bilan fait au cours de l'hospitalisation a relevé un nodule hépatique du segment 6 et 7.Quelques jours après l'exérèse du mélanome, une laparotomie a révélé le caractère disséminé, concluant à l'incurabilité.

Le 16 Juin 1994 le patient a été revu en consultation pour des nodules sous-cutanés frontaux. L'exérèse avait montré qu'il s'agissait de métastases d'un adénocarcinome. Par ailleurs, l'examen du visage du malade avait retrouvé d'autres lésions cutanées précancéreuses.

2eme observation :

Son frère S.L(S4), (NE M92/152) avait 45 ans a été adressé dans notre formation pour tumeur de l'angle colique droit découverte à l'occasion d'un bilan pour asthénie importante et anémie, associées à des rectorragies évoluant depuis un an.

L'examen clinique avait trouvé un patient dont l'état général fut conservé mais notait la présence d'une masse palpable au niveau de l'hypochondre droit en sous hépatique correspondant à l'angle colique droit, par ailleurs, il n'y avait pas de ganglion de TROISIER, le toucher rectal était normal.

Le lavement baryté a montré une masse d'allure tumorale bourgeonnante circonférentielle au niveau de l'angle colique droit, étendue sur 14 centimètres, hétérogène très évocatrice d'une tumeur maligne colique.

La colonoscopie confirmait l'existence d'une tumeur de l'angle colique droit ulcéro-bourgeonnante et sténosante, par ailleurs, on ne notait pas de polypes.

Histologiquement, les biopsies ont montré un adénocarcinome peu différencié du côlon.

Opéré le 22 janvier 1992, l'exploration découvre une énorme tumeur de l'angle colique droit avec une lame d'ascite et une petite carcinose localisée, les prélèvements ont été faits, le geste a consisté en une hémicolectomie droite avec anastomose termino-terminale. Les suites opératoires étaient simples.

L'histologie de la pièce montre un adénocarcinome, moyennement différencié de stade B de DUKES, les limites d'exérèse étaient saines aussi bien colique que grêliques, les ganglions enlevés étaient indemnes de toute prolifération néoplasique, le traitement adjuvant a consisté en des cures de chimiothérapie 5 fluoro-uracil-cisplatyl.

Le malade était irrégulièrement suivi en consultation, les dosages itératifs d'ACE étaient normaux.

➤ **Le reste de la famille “S” :**

Le deuxième frère S2, avait 60 ans était également atteint d'une néoplasie colique découverte il y avait 3 ans, confirmée histologiquement. Malheureusement, le patient a refusé de coopérer ou de communiquer les résultats de ses examens.

- Leurs trois sœurs ainées :

- La première était décédée depuis 20 ans à l'âge de 30 ans, au cours d'un accouchement.
- La deuxième était décédée à l'âge de 26 ans dans un tableau d'altération de l'état général. Mais la cause était demeurée inconnue.
- La troisième était apparemment indemne

- Le troisième frère apparemment indemne, a refusé de consulter.

- Le père de la famille “S” (S1) était décédé d'une pathologie colique, manifestée cliniquement par des rectorragies importantes, des douleurs abdominales, et une altération profonde de l'état général. Il s'agissait très probablement d'une néoplasie colique.

- Dans la génération suivante :

- SH(S3) a eu trois enfants dont la plus âgée a 30 ans et a elle-même trois enfants.
- SL(S4) a eu 5 enfants dont le plus âgé a 11 ans.

Tous les enfants n'avaient pas bénéficié de la colonoscopie mais ils n'avaient pas présenté aucun symptôme d'atteinte colique.

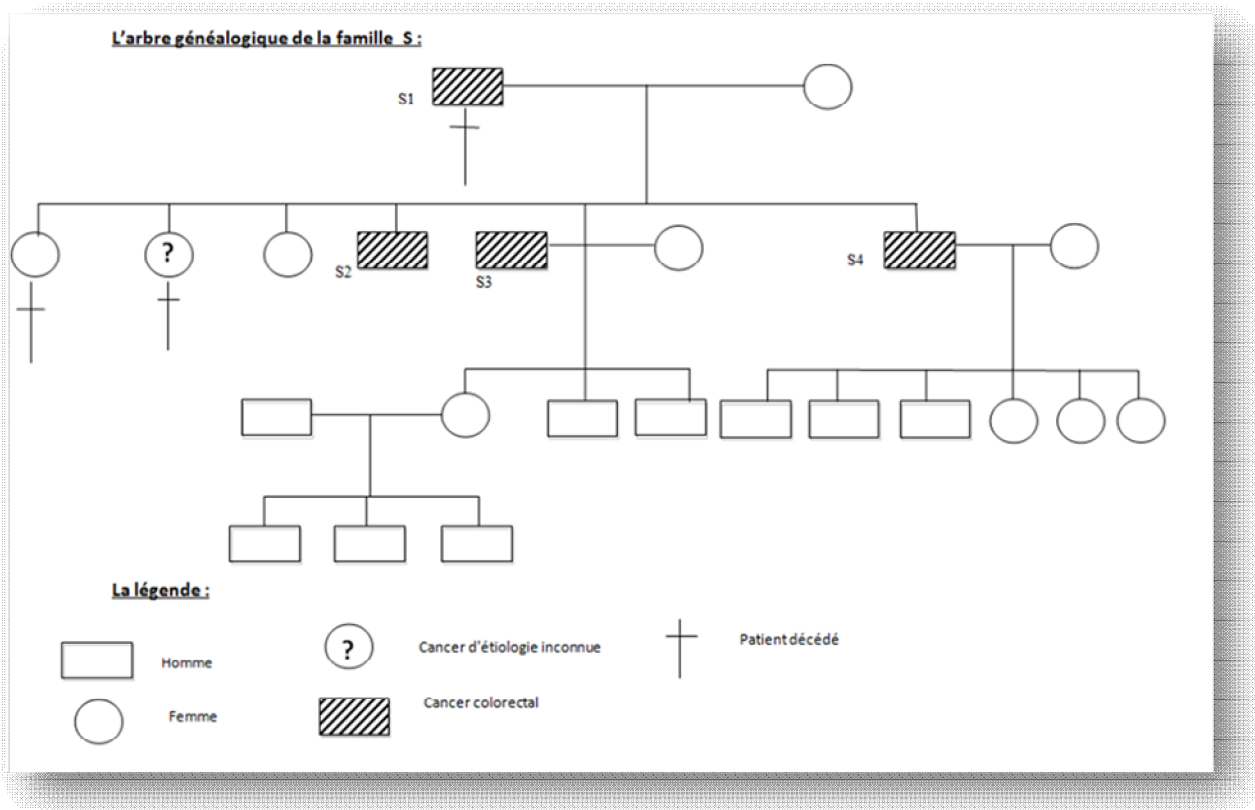


Figure 1 : Arbre généalogique de la famille “S”

B-Description de la famille “Z”

Première observation :

Le propositus est Monsieur Z.A.A(Z3) (NE=M91/1119) avait 37 ans, été adressé le 14 mai 1991 pour tumeur coecale, dans ses antécédents personnels, on ne note rien de particuliers.

Le début de sa maladie avait remonté à 6 ans, par des douleurs abdominales diffuses, associées à des troubles de transit à type d’alternance constipation et de diarrhée et une altération profonde de l’état général puis étaient survenues des rectorragies abondantes ayant incité le patient à consulter.

L’examen physique a retrouvé une masse dure, fixée, mal limitée au niveau de la fosse iliaque droite et qui adhère au plan profond, les aires ganglionnaires étaient libres, en particulier, on ne notait pas de ganglion de TROISIÈRE et le toucher rectal était normal.

Une colonoscopie faite a montré une tumeur bourgeonnante et ulcérée de siège caecal.

Au lavement baryté, c’était un processus tumoral circonférentiel du caecum.

Ce patient fut opéré le 28 avril 1990, l’intervention a consisté en une hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transversale termino-latérale.

L’examen anatomo-pathologique de la pièce a révélé un adénocarcinome moyennement différencié massif envahissant la totalité de la paroi intestinale et l’appendice, sans adénopathies métastatiques.

Huit mois plus tard, le patient a été adressé dans notre formation pour réapparition de la symptomatologie.

L'examen a retrouvé une tumeur de la fosse iliaque droite fixée par rapport au plan profond, une échographie abdominale a alors objectivé trois masses en cocarde correspondant, à des coupes digestives avec épaissement de la muqueuse.

Le scanner abdominal a mis en évidence une masse tissulaire de la fosse iliaque droite de densité hétérogène adhérente au muscle psoas iliaque, elle refoule et adhère aux anses digestives du voisinage, le fascia graisseux musculaire est effacé.

Réopéré le 25 Avril 1991, l'exploration a montré une tumeur de la fosse iliaque droite inextirpable, dont la biopsie a conclu à un carcinome indifférencié.

Cinq cures de chimiothérapie ont été prévus à base de :

5 Fluoro-uracil CDDP suivis d'une intervention avec exérèse du reliquat tumoral emportant une anse grêle avec anastomose iléo-colique termino-terminale.

Le patient est depuis, régulièrement suivi (tous les 6 mois). Les colonoscopies de contrôle étaient normales, par ailleurs, on ne notait pas d'ascension du taux d'ACE.

Deuxième observation :

Son frère Z.A (Z4) (NE : M93/1869) avait 34 ans était adressé dans notre formation pour ictère cholestatique et altération de l'état général apparus depuis deux mois et demi.

L'examen physique a retrouvé l'ictère cutanéomuqueux et l'altération de l'état général, les aires ganglionnaires étaient libres, le toucher rectal était normal.

La fibroscopie a objectivé un processus ulcéro-bourgeonnant circonférentiel non sténosant étendu sur 10 centimètres de D1 et D2.

A l'anatomo-pathologie, c'est un adénocarcinome moyennement différencié avec composante à cellules indépendantes en bague à chaton.

Le scanner abdominal a montré une tumeur duodénale infiltrant l'ampoule de Vater, à l'origine d'une dilatation de la voie biliaire principale et du Wirsung.

Opéré le 21 juillet 1993, l'exploration avait montré : un foie de cholestase avec dilatation de la vésicule biliaire et du cholédoque, ainsi que la présence d'une tumeur soudée aux dépends de D1 et D2 mesurant à peu près 20 centimètres de diamètre et mobile.

L'intervention a consisté en une duodéno-pancréatectomie céphalique avec anastomose pancréato-gastrique et bilio-digestive et curage ganglionnaire.

A l'histologie, c'est un adénocarcinome peu différencié peu mucosécrétant intéressant la région duodéno-pancréatique dont l'origine exacte pancréatique ou duodénale est difficile à préciser, les limites d'exérèse fundiques, duodénales et pancréatiques sont passées à distance de la tumeur, les ganglions prélevés étaient indemnes d'envahissement tumoral.

Le patient était régulièrement suivi en consultation, le rythme de surveillance est de 6 mois, les multiples dosages d'ACE étaient révélés normaux.

➤ **Le reste de la famille “Z” :**

- Le deuxième frère était décédé à l'âge de 37 ans lors d'un accident de la voie publique.

- leur autre frère était apparemment indemne.

- la sœur(Z2) était décédée en 1985 à l'âge de 35 ans d'un adénocarcinome colique, révélé par des douleurs abdominales sourdes, associées à une altération de l'état général, sans pouvoir préciser la localisation du fait de la difficulté de se procurer son dossier médical.

- le père de la famille Z (Z1) était décédé à l'âge de 37 ans dans un tableau d'altération de l'état général, trouble de transit et rectorragie.il s'agissait très probablement d'une tumeur digestive, en particulier colique ?

- Dans la génération suivante :

Z .A.A(Z3) a un enfant âgé de 2 ans et demi.

Z .A .A(Z4) a une fille de 3 ans.

-La sœur Z2 a eu quatre enfants dont le plus âgé a 20 ans. Aucun d'eux n'a été examiné, ni exploré jusqu'à présent.

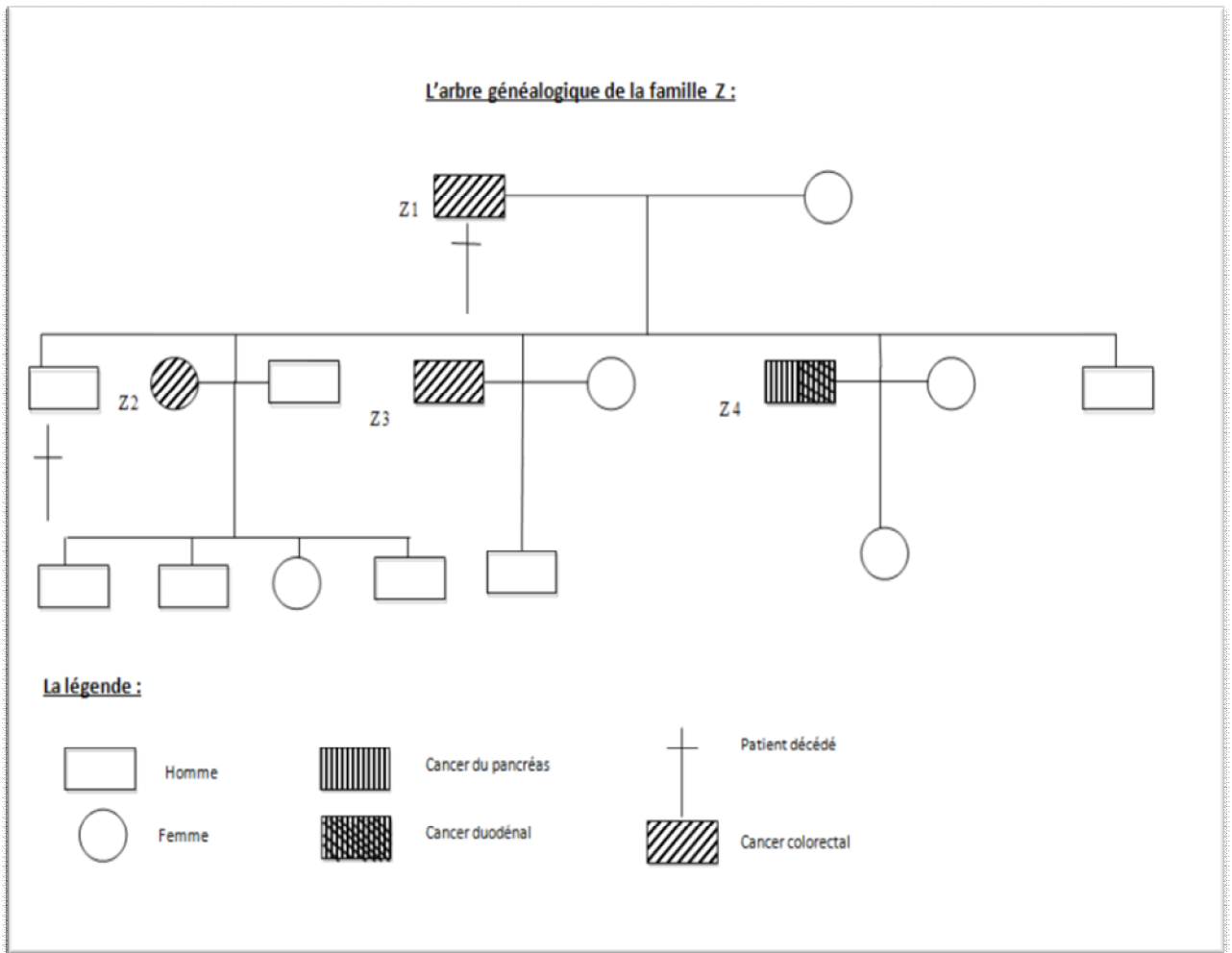


Figure 2:Arbre généalogique de la famille “Z”



Résultats

Dans les deux familles étudiées “S” et “Z”, l’interrogatoire permet de dresser un arbre généalogique à travers trois générations (quoique celui-ci manque de nombreuses précisions).

Les données recueillies permettent déjà de déduire que ce sont des familles à “cancers” ou l’atteinte prédomine.

1- Trois membres de la famille “S” avaient présenté un cancer colique prouvé histologiquement (S2, S3, S4) dans la famille “Z”, Z2 et Z3 avaient une néoplasie histologiquement confirmée, cependant, Z1 avait un cancer colique très probable sans pouvoir le confirmer.

2- Deux générations successives seraient affectées, sachant que S1 et Z1 n’avaient pas bénéficié d’une étude histologique du fait de leur décès.

3- L’un au moins des patients de chaque famille a eu un cancer colorectal diagnostiqué précocement (S4 à 54 ans, Z3 à 33 ans).

Ainsi, on pourrait considérer que les critères minimaux pour définir le syndrome de lynch étaient présents, à l’exception de la confirmation histologique du troisième membre de la deuxième famille “Z”.

La transmission de la maladie cancéreuse est verticale, ce qui correspond bien à un mode de transmission autosomal dominant.

De point de vue anatomo-pathologique, l’étude histologique des cancers coliques et extra coliques retrouve :

- Dans la famille “S”, deux cas d’adénocarcinome lieberkuhnien peu différencié, le caractère colloïde a été retrouvé chez S3.

- Dans la famille “Z”, Z2 avait un adénocarcinome colique, Z3 avait un adénocarcinome lieberkuhnien moyennement différencié du côlon, alors que Z4 avait un adénocarcinome peu différencié, peu mucosécrétant de la région duodéno-pancréatique.

Dans tous les cas, le type histologique retrouvé était un adénocarcinome, le plus souvent peu différencié, le caractère mucineux n’a été retrouvé que dans un seul cas de la famille “S” et en aucun cas dans la famille “Z”.



Discussion

I. Rappels fondamentaux

1. Gènes et cancer

Le cancer est une maladie génétique de la cellule, c'est un processus pathologique multi-étapes, caractérisé par une croissance anormale de cellules, qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire, résultat d'altérations génétiques successives s'accumulant dans divers cellules, et participent soit par l'activation ou l'inactivation des gènes, au processus qui transforme la cellule normale en cellule cancéreuse.

La transformation tumorale est un processus le plus souvent clonale, dans lequel la cellule acquière au fur et à mesure des divisions successives, un avantage sélectif par rapport à ses congénères (survie, prolifération, indépendance aux facteurs de croissance,...). Ces étapes sont acquises par des altérations très variées du génome (mutations ponctuelles délétions, translocations, gains ou pertes de chromosomes, modifications épigénétiques). L'acquisition du phénotype tumoral est donc intimement liée à l'augmentation de l'instabilité génétique, qu'elle soit d'origine extrinsèque, par exposition à des agents physiques ou chimiques. Ou d'origine intrinsèque par anomalies de très nombreuses voies du métabolisme des mutagènes et de réparation du génome(9). Les différentes mutations le long de l'évolution du phénotype tumoral acquièrent à la cellule cancéreuse une instabilité génomique et différentes caractéristiques représentées dans la figure 3 (10)



Figure 3: Instabilité génomique de la cellule tumorale

Les changements observés au niveau de ces cellules sont ultimement le résultat d'une expression anormale de gènes, ces altérations peuvent conduire soit à :

➤ L'augmentation de l'activité de certains gènes, favorisant au sens large la croissance tumorale, appelés : les oncogènes ou régulateurs positifs de la prolifération cellulaire.

Lorsque les proto-oncogènes subissent certaines mutations, ils deviennent des oncogènes qui produisent une protéine en plus grande quantité et/ou hyperactive, ce qui entraîne une prolifération anarchique des cellules. Ces oncogènes sont à l'origine d'oncoprotéines impliquées dans plusieurs processus d'oncogénèse(11,12).

➤ L'inactivation de gènes s'opposant à la transformation tumorale : les gènes suppresseurs de tumeurs ou les régulateurs négatifs de la prolifération

cellulaire, il s'agit des gènes de surveillance de l'intégrité de la cellule (mutation, lésion, changements de l'environnement...), ils interviennent en freinant le cycle cellulaire en cas de défaut détecté dans la cellule, et induisent aussi la mort cellulaire programmée en participant au phénomène de l'apoptose (11, 13, 14,15).

Parmi ces gènes, figurent ceux des multiples systèmes de réparation qui sont capables de détecter et de réparer les altérations génétiques induites soit par les carcinogènes, ou survenant lors de la réplication normale de l'ADN, représentés principalement par le système de réparation des bases mal appariées (MMR : Mismatch Repair).

Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Au niveau de la cellule tumorale, les oncogènes ont une action dominante : l'activation d'un seul allèle est généralement suffisante à sa contribution au phénotype tumoral, à l'inverse des gènes suppresseurs de tumeurs qui sont récessifs: l'activation des deux allèles est nécessaire. Cependant, la réduction de l'activité de certains gènes suppresseurs, suffit parfois à conférer un caractère sélectif vers la malignité, d'autre part certaines mutations des gènes suppresseurs de tumeurs ont une action dominante, tout en inhibant la fonction du gène, il s'agit d'une action dominante négative.

La majorité de ces mutations et remaniements de l'ADN sont acquis et transmis lors de la division cellulaire, on parle de mutations somatiques contrairement à celles présentes dès la conception : mutations constitutionnelles, ou encore germinales, celles-ci touchent le plus souvent les gènes suppresseurs

de tumeurs, et parfois certains oncogènes, elles peuvent également toucher les gènes de surveillance/ réparation de l'ADN, augmentant ainsi l'instabilité génétique cellulaire, et expliquent les prédispositions héréditaires aux cancers (9).

2-prédisposition génétique aux cancers

L'accumulation de certains types de cancers à l'intérieur de certaines familles a apporté un intérêt particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans la carcinogenèse. En effet, La prédisposition génétique au(x) cancer(s) correspond à une augmentation du risque de cancers ou d'un cancer donné d'une personne, mesuré par rapport au risque moyen de la population générale ou plus précisément par rapport aux personnes non porteuses d'un marqueur génétique donné. Il s'agit de la mesure d'un risque relatif.

En près de 25 ans, plus de 70 gènes de prédisposition aux cancers ont été identifiés dans la majorité des cas par des études de liaison génétique puis clonage positionnel, ou parfois par des approches gènes candidat, le tableau 1, rapporte à titre d'exemple quelques gènes de prédisposition aux cancers(9).

Gène(s)	Syndrome	M.D	E freq	Localisation ou types de tumeurs
APC	Polypose familiale	Dominant	1/8000	Côlon, estomac, duodénum, tumeur desmoïde, hépatoblastome
CDH1 (ECadherine)	Carcinome gastrique familial	Dominant	1/20000 à 1/50000	Estomac (forme diffuse)
VHL	Syndrome de vonHippel-Lindau	Dominant	1/40 000	Rein, phéochromocytome, cervelet, hémangiomes
TP53	Syndrome de Li-Fraumeni	Dominant	1/40000	Sein, sarcome, surrénale, SNC
PTEN	Maladie de Cowden	Dominant	1/50000 à 1/100000	Sein, thyroïde, utérus, hamartomes cutanés, thyroïde
NF1	Neurofibromatose type 1	Dominant	1/3000	Neurofibromes, SNC
RB1	Rétinoblastome héréditaire	Dominant	1/40 000	Rétine, os
PRF1 (Perforine)	Lymphohistiocytose familiale avec syndrome d'activation Macrophagique	Récessif	1/50000	Lymphomes, leucémies
CDKN2A	Mélanome familial	Dominant	1/5000	Mélanome, pancréas
BRCA1, BRCA2	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	Dominant	1/500	Sein, ovaire
WRN	Syndrome de Werner	Récessif	1/1000000 à 1/300 000	Os, méningiome
RET	Néoplasie endocrine multiple de type II	Dominant	1/40 000 à 1/30000	Thyroïde, parathyroïde, Phéochromocytome
MSH2, MLH1, MSH6	Lynch	Dominant	1/500	Côlon, utérus, estomac, voies urinaire, ovaire.

Tableau 1: Principaux gènes des prédispositions aux cancers(9).

Actuellement, mis à part le syndrome de Lynch, caractérisé principalement par un risque élevé de cancer du côlon à l'âge adulte, il n'existe pas de caractéristiques des cellules tumorales permettant de repérer les cancers liés à une prédisposition génétique.

La présentation clinique de la maladie tumorale est d'un apport essentiel pour dépister une prédisposition génétique sous-jacente. Aujourd'hui quatre types d'arguments conduisent à évoquer une prédisposition génétique (16):

- L'existence d'une histoire familiale.
- L'âge précoce du diagnostic d'une tumeur par rapport à son âge moyen de survenue.
- La multifocalité des tumeurs primitives.
- L'existence d'une maladie sous-jacente.

Il s'agit de prédispositions transmises selon le mode mendélien, dominant ou récessif, et associés à un risque tumoral souvent élevé. En effet, il s'agit soit de(9) :

- Prédispositions transmises selon le mode dominant et associées à un risque tumoral élevé et conduisant alors souvent à une concentration familiale de cancers.
- Syndromes dont les manifestations désignent la prédisposition. Les archétypes de ces maladies en sont les hamartomatoses et les maladies cassantes des chromosomes.

Le tableau 2, regroupe les différentes caractéristiques qui orientent vers une prédisposition génétique au(x) cancer(s) (17, 18, 19,20).la recherche d'une prédisposition génétique, est une démarche qui doit être codifiée par les lois de la bioéthique et s'orienter par les recommandations de bonnes pratiques en oncogénétique (16).

- Age précoce du cancer
- Plus d'un membre de la famille atteint d'un cancer
- Association de deux cancers ou plus chez le même individu (cancer du côlon /cancer de l'endomètre, cancer du sein /cancer de l'ovaire, Mélanome /cancer du pancréas...)
- Plusieurs générations atteintes d'un cancer
- Cancer bilatéral (cancer du sein)
- Cancers rares.
- Lésions précancéreuses
- Associations avec d'autres manifestations (dysmorphie, taches café -au- lait, hamartomes, macrocéphalie)
- Cancer du sein chez l'homme à tout âge
- Cancer médullaire de la thyroïde à tout âge
- Polypes adénomateux du côlon (10 ou plus) surtout si la découverte des premiers polypes avant l'âge de 50 ans.
- L'origine ethno-géographique.

Tableau 2: Différentes caractéristiques pouvant orienter vers une prédisposition génétique du cancer.

II. Approche épidémiologique

1. La fréquence

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) est une prédisposition héréditaire au cancer, de transmission autosomique dominante. Il est la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires et représente 2 à 5 % des cas de l'ensemble des cancers colorectaux, et 14 % des cancers colorectaux des sujets de moins de 50 ans (21,22).

Sa prévalence globale est de 1/350 à 1/1500 de la population. Les cancers du côlon et du rectum rencontrés dans le syndrome HNPCC surviennent à un âge jeune, en moyenne 44 ans, alors que 94 % des cancers colorectaux sporadiques surviennent après 50 ans avec un âge moyen de 73 ans. Ils sont de meilleur pronostic que les cancers colorectaux sporadiques, avec un taux de survie à 5 ans de 65 % versus 58 % pour les cas sporadiques. Cette différence dans les courbes de survie s'observe quel que soit le stade tumoral. (23, 24)

La pénétrance de ce syndrome est élevée avec 70 % à 80 % de risque de cancer colorectal cumulé sur la vie pour les hommes, et 40 à 60 % pour les femmes versus 6 % pour le cancer sporadique dans la population générale. (Tableau 3).

Type de cancer	Risque dans la population générale	Syndrome de lynch (mutation à l'état hétérozygote MLH1 et MSH2) <i>Risque</i>
Côlon	5.5%	52%-82%
Endomètre	2.7%	25%-60%
Estomac	<1%	6%-13%
Ovaire	1.6%	4%-12%
Voies biliaires	<1%	1.4%-4%%
Voies urinaire	<1%	1%-4%
Intestin grêle	<1%	3%-6%
Cerveau, Système nerveux centra	<1%	1%-3%

Tableau 3: Risques de cancer chez les individus porteurs d'une mutation constitutionnelle à l'état hétérozygote des gènes MLH1 et MSH2 (syndrome Lynch), avant l'âge de 70 ans, comparativement à la population générale.

Comme dans les autres formes héréditaires de cancer, les sujets atteints ont un risque élevé de développer plusieurs tumeurs primitives synchrones ou métachrones. L'analyse des registres HNPCC a révélé qu'environ 30 % des malades développaient plusieurs cancers colorectaux. Le risque de développer un second cancer colorectal chez les patients déjà atteints par ce type de cancer et opéré d'une colectomie segmentaire a été estimé à 15 % à 15 ans, et 55 % à 20 ans alors qu'il est de 1,3 % à 5,3 % dans les cas de cancers colorectaux

sporadiques. Une autre étude révèle un risque de 40 % de développer un second cancer en moyenne 7 ans après le premier. (25)

Selon Meyer et Al. Qui ont analysé la survenue de cancer chez 117 femmes atteintes dans le cadre du syndrome de Lynch, 16 ont développé 2 cancers de façon synchrone. Parmi les 101 autres patientes, dans un premier temps, 51 % ont d'abord développé un cancer de l'endomètre, et 49 % ont développé un cancer colorectal. (26)

Le risque tumoral ne se limite pas au côlon. En effet, le risque de cancers gynécologiques est égal ou supérieur à celui des cancers colorectaux avec un risque cumulé sur la vie pour le cancer de l'endomètre de 40 % à 80 %. Il est particulièrement élevé s'il s'agit de patientes porteuses d'une mutation sur le gène MSH6 (supérieur à 70 %) ou dans une moindre mesure MSH2 (40 %).

2-La localisation :

La localisation colique droite prédomine dans 60 à 70% des cas contre 25-40% des cas pour les cancers sporadiques (27 ,28).

Ainsi LYNCH(26), à travers une étude portant sur 11 familles dont 96 sujets étaient atteints de néoplasies coliques, rapporte :(tableau 4)

Localisation	Nombre	Pourcentage
Caecum	27	28 ,2
Côlon ascendant	17	17,7
Angle colique droit	4	4 ,2
Côlon transverse	17	17 ,7
Angle colique gauche	1	1
Côlon descendant	5	5 ,2
Sigmoïde	11	11 ,5
Rectum	14	14 ,6
Nombre total	96	
Atteinte proximale	66	68 ,8
Atteinte distale	30	31 ,2

Tableau 4: Les sites anatomiques du cancer du côlon lors de du syndrome de LYNCH.

Les localisations coliques retrouvées chez nos patients sont respectivement :

- l'angle colique gauche pour S3
- l'angle colique droit pour S4
- le caecum pour Z4

Le nombre de cas explorés ne permet pas de conclure à la prédominance proximale ou distale.

Sur le plan histologique, dans la moitié des cas, ces tumeurs colorectales sont peu différenciées et présentent un fort stroma avec réaction lymphoïde, une fréquence plus élevée de lymphocytes intra tumoraux et une richesse en mucus.

3-L'âge de survenue

Selon la littérature, l'âge médian de diagnostic du CCR dans le syndrome de lynch est plus précoce que pour les CCR sporadiques (de l'ordre de 50 ans versus 70 ans). En cas de mutation de MLH1 ou de MSH2, le risque de CCR apparaît plus précocement. Cependant, le risque de CCR dans le SL surveillé est faible compte tenu des coloscopies de dépistage, il est réduit d'environ 70%.(33)

Concernant les adénocarcinomes de l'endomètre, le risque est de l'ordre de 10 à 70%(34). Ils surviennent également à un âge plus jeune que les formes sporadiques (de l'ordre de 50 ans versus 60 ans)

Alors que les âges de diagnostic des cancers (confirmés histologiquement) dans les familles "S" et "Z" sont :

- 57 ans pour S2, 56 ans pour S3, 45 ans pour S4
- 35 ans pour Z2, 33 ans pour Z3 et 34 ans pour Z4

Ceci situe un âge moyen d'atteinte à 52 ans pour "S" et 34 ans pour "Z".

Dans la famille "S", les âges de survenue de cancers coliques semblent être plus tardifs que les familles HNPCC décrites (mais plus précoces que l'âge moyen de survenue de cancers coliques sporadiques), ceci est probablement en rapport avec le retard de consultation des propositus, en effet, ces patients n'ayant pas consulté qu'un ou plusieurs années après le début de la symptomatologie.

On peut également constater que les membres de la famille “Z” développent des cancers plus précocement que les familles décrites.

4. Sexe

Selon l'étude Dunlop et Al (29), le risque de CCR à 70 ans est significativement plus élevé chez les hommes (74 %) que chez les femmes (30%), donc un risque moyen de 52 %, avec un ratio hommes/femmes de 2,5.

Dans les familles qu'on a étudié, les patients étaient le plus souvent de sexe masculin, une étude plus large de la famille pourrait remédier à cette discordance.

III. Diagnostic du HNPCC

1. Etude clinique

Dans le syndrome de lynch, on ne retrouve pas d'expression clinique pathognomonique.

Le diagnostic ne s'affirme que sur des anomalies génotypiques constitutionnelles.

Cependant, de très utiles critères cliniques et familiaux, de sensibilités croissantes et de spécificités décroissantes ont été définies entre 1991 et 2004 (30).

L'observation de nos résultats, alors que les antécédents familiaux de cancers faisant évoquer un syndrome HNPCC font l'objet d'une attention particulière dans notre formation, démontre la difficulté d'identifier les patients atteint d'un syndrome HNPCC/lynch sur les seuls critères cliniques. Ainsi, les signes cliniques sont identiques à ceux rencontrés dans les cancers colorectaux non héréditaires.

2. Critères d'Amsterdam I

En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères dits d'Amsterdam définissant ce syndrome sur le plan clinique :

- Trois apparentés atteints de CCR (cancer colorectal) histologiquement prouvés, un des apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres.
- Au moins deux générations successives atteintes.
- Un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- Exclusion de la polypose rectocolique familiale.

Les patients atteints de syndrome HNPCC ont un risque également plus élevé de développer d'autres cancers, en particulier de l'endomètre, mais également des adénocarcinomes d'autres organes (ovaire, estomac, intestin grêle, épithélium biliaire, urinaire). Des tumeurs cutanées et cérébrales ont été également rapportées dans des familles atteintes de syndrome HNPCC, qui portent alors respectivement les noms de syndromes de Muir-Torre et Turcot (31), sans qu'il s'agisse de prédispositions génétiques distinctes.

3 -les critères d'Amsterdam II

En 1999, les critères d'Amsterdam ont été élargis pour intégrer ces cancers extra coliques à la définition clinique du syndrome HNPCC, et sont devenus les critères d'Amsterdam II :

- Au moins 3 cas familiaux de cancer du spectre étroit HNPCC histologiquement prouvé, dont un est parent au premier degré des 2 autres.
- Et au moins deux générations successives atteintes.
- Et au moins un cas avant l'âge de 50 ans.
- Exclusion du diagnostic de PAF

Les cancers colorectaux dus au syndrome HNPCC posent le problème de leur reconnaissance au sein de l'ensemble des cancers sporadiques.

Se limiter à la présence des critères d'Amsterdam pour poser le diagnostic de syndrome HNPCC revient à n'en reconnaître que les formes caricaturales et à ignorer tous les autres cas ne présentant pas ces critères. En effet, il est actuellement clairement démontré que nombre d'authentiques syndromes

HNPCC ne présentent pas les critères d'Amsterdam. Ainsi, à titre d'exemple, 15% des malades atteints de cancers colorectaux avant l'âge de 40 ans voire de 50 ans, sans autres caractéristiques, sont porteurs d'un syndrome HNPCC prouvé par l'existence d'une mutation constitutionnelle des gènes MLH1 ou MSH2. (32)

L'un des rôles essentiels de la consultation oncogénétique est d'évaluer la probabilité de syndrome HNPCC face à un tableau non typique. Tout l'enjeu est donc, face à un cancer colorectal, de ne pas ignorer des cas de HNPCC tout en limitant ces enquêtes oncogénétiques lourdes à un nombre restreint de patients.

4 -les critères de Bethesda

Les critères de Bethesda ne sont pas des critères cliniques permettant un diagnostic de syndrome de Lynch, ils étaient établis puis révisés pour permettre d'améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation sur un des gènes MMR et chez lesquels une analyse moléculaire génétique pourrait être faite.

Ces critères de Bethesda 2 permettent de repérer certaines formes cliniques atypiques qui ne répondent pas aux critères d'Amsterdam 2. En effet, les critères d'Amsterdam II utilisés antérieurement sont trop restrictifs et conduisent à un taux important de faux négatifs (36). Néanmoins, les critères d'Amsterdam II sont plus sensibles que les critères de Bethesda révisés (nombreux faux positifs). Ainsi, dès que les critères D'Amsterdam II et/ou les critères de Bethesda révisés sont remplis, une recherche de MSI et de perte d'expression des protéines MMR doivent être demandées, et les patients adressés en consultation d'oncogénétique.

Actuellement, ce sont les critères de Bethesda révisés en 2004 qui sont utilisés(35) :

- Cancer colorectal diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans.
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colorectal ou du spectre HNPCC, synchrone ou métachrone, quels soient les âges au diagnostic.
- Cancer colorectal avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrices (faible degré de différenciation, architecture de type «médullaire», infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans.
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans.
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins apparentés au premier ou au deuxième degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.

IV. Aspects génétiques du syndrome HNPCC

1-consultation d'oncogénétique

L'oncogénétique est une discipline récente qui constitue une branche de la médecine préventive. Elle étudie les facteurs de risques génétiques de développer un cancer, et permet d'identifier les familles à très haut risque de néoplasie ou l'identification d'un syndrome de prédisposition à travers un test génétique diagnostique. L'oncogénétique concerne les patients atteints de cancers (cas index) mais également les personnes indemnes de cancers (les apparentés), elle intéresse toute la famille.

Tout malade chez qui le diagnostic de syndrome HNPCC est suspecté doit bénéficier d'une consultation de génétique dans le but (37) :

- de confirmer ou infirmer le diagnostic sur le recueil et la validation des antécédents familiaux.
- de poser ou non l'indication d'une analyse moléculaire des gènes de réparation de l'ADN.
- d'identifier les apparentés à risque nécessitant une surveillance médicale adaptée et codifiée, et en dispensant les sujets non porteurs.
- lorsque la mutation causale d'un gène MMR est mise en évidence dans la famille à partir d'un sujet atteint, sa recherche peut être proposée aux apparentés à risque, et en particulier aux frères, sœurs et enfants dont le risque théorique est de 1 sur 2.

Les analyses génétiques réalisées chez les apparentés asymptomatiques s'effectuent dans un cadre réglementaire. Cette identification par tests génétiques ne peut se faire, comme pour toutes analyses génétiques, qu'après le consentement éclairé du patient qui doit être recueilli par écrit.

Le syndrome HNPCC touchant dans l'immense majorité des cas des adultes, ces analyses «présymptomatiques» sont réservées aux sujets majeurs. Elles sont réalisées dans des structures de génétiques agréées.

D'une façon générale, les indications de la consultation d'oncogénétique sont représentées par les critères suivants :

- Présence d'au moins 3 cas de cancers du même type chez des apparentés au 1er degré dans la même branche parentale.
- Présence de 2 cas de cancer chez des apparentés au 1er degré, associée à la survenue précoce d'un des cas de cancer par rapport à l'âge habituel, à la bilatéralité ou multifocalité de l'atteinte ou à la survenue de plusieurs cas de cancers chez la même personne (syndrome de primitifs multiples) en dehors d'un contexte environnemental évident.
- Cancers associés à une maladie prédisposante: polypose adénomateuse, maladie de Recklinghausen...

Les intérêts sont donc multiples (38, 39) :

- Identifier un syndrome de prédisposition jusque-là ignoré (soit en l'affirmant formellement, soit, en l'absence d'affirmation possible, en évaluant sa probabilité à plus de 25%) et donc faire bénéficier la famille d'un dépistage et d'une prise en charge adaptée à leur niveau de risque.

- Infirmer la suspicion de syndrome de prédisposition et donc d'extraire la famille d'une prise en charge inadaptée à leur niveau de risque.
- Lorsqu'un syndrome de prédisposition est affirmé ou hautement probable, proposer une prise en charge adaptée au niveau de risque de chaque individu de la famille permettant ainsi de diminuer l'incidence du cancer concerné et/ou de favoriser son diagnostic précoce chez les sujets exposés. En effet, lorsque la mutation génétique responsable du syndrome dans la famille est identifiée, il est possible de détecter formellement les individus ayant hérité du sur-risque (et inversement d'identifier les apparentés non concernés par le sur-risque familial).
- Mettre en place une prise en charge psychologique face à des situations familiales stressantes.

Les prédispositions aux cancers qui font l'objet de tests génétiques diagnostiques sont celles pour lesquelles les risques tumoraux ont été établis. La prise en charge des risques a pour objectif une diminution de la morbidité et de la mortalité. Dans la majorité des cas, une surveillance précoce et rapprochée, conduite en milieu spécialisé et pluridisciplinaire est indiquée. Cependant, dans certains cas et selon les recommandations adoptées par des groupes d'experts, une prévention chirurgicale est recommandée, tel qu'une colectomie chez un sujet porteur d'une mutation du gène APC et présentant une polypose colique, ou par exemple une annexectomie prophylactique est recommandée dès l'âge de 40 ans, voir 35 ans si le projet parental est accompli, en cas d'altération du gène BRCA1. (13,40)

Les consultations d'oncogénétique ont certaines particularités :

- Le recueil initial de l'information passe par la reconstitution de l'arbre généalogique (Histoire familiale). Cette étape est à la fois délicate car elle évoque des tiers à la consultation, et douloureuse pour les consultants car pratiquement tous, même lorsque le risque génétique ne sera pas retenu, ont une histoire familiale où coexistent plusieurs cas de cancers.
- La prise en charge des personnes à risque élevé va s'effectuer sur une longue période (Des dizaines d'années).
- La consultation a un retentissement psychologique au niveau personnel, familial et social.
- Il y a un décalage important entre les avancées scientifiques, leurs applications thérapeutiques et les attentes du public.
- Enfin, il existe, pour les personnes ayant une mutation délétère, un risque élevé de survenue de pathologies graves, redoutées car encore mutilantes et fréquemment mortelles.

La consultation d'oncogénétique de l'institut national d'oncologie de rabat ne s'est instaurée que récemment, de ce fait, nos patients n'ont pas bénéficié de cette consultation.

Cette figure rappelle les indications de consultation d'oncogénétique en général dans notre unité d'oncogénétique et spécifiquement celles du syndrome de lynch (Tableau 5).

Quand orienter en consultation d'oncogénétique

Critères généraux :

Histoire familiale de cancer
Age de survenue inhabituellement jeune
Cancers multiples (multifocal, synchrone ou métachrone)
Association tumorale évocatrice (syndrome de lynch...)
Cancer associé à un syndrome malformatif

Cancer du sein ou de l'ovaire :

- Plusieurs cas (3) de cancers du sein chez des parents de premier (ou deuxième) degré dans la même branche parentale.
- La précocité de survenue du cancer du sein (moins de 36 ans si cas isolé, moins de 40 ans si cas familial)
- La bilatéralité de l'atteinte mammaire (ou cancer multifocal) surtout si moins de 40 ans.
- Le cancer du sein triple négatif (si moins de 40 ans)
- La présence d'un cancer de l'ovaire (surtout séreux) moins de 70 ans.
- Le cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein chez la même femme quel que soit l'âge.
- La survenue d'un cancer du sein chez l'homme.

Cancer du côlon et rectum :

- 1) **Syndrome de lynch** : Spectre étroit : colorectal, endomètre, voies excrétrices urinaires.
Spectre large = spectre étroit + estomac, intestin grêle, voies biliaires, ovaires, pancréas, adénomes sébacés, kératoacanthomes, glioblastome

Critères d'Amsterdam 2

Au moins 3 apparentés atteints d'un cancer du spectre étroit, chez des individus apparentés au premier degré, sur 2 générations, et le cancer de l'un d'eux révélé avant l'âge de 50 ans.

Critères élargis (Bethesda modifiés)

- 1 CCR moins de 45 ans
- 1CCR avec MSI+ (avant 60 ans)
- 1CCR avec MSI+ (avant 60ans)
- 2 cancers du spectre large chez 1 même patient quel que soit l'âge.
- 2 cancers du spectre large chez 2 apparentés 1^{er} degré. Dont un moins de 50 ans.
- 3 cancers du spectre large chez 3 apparentés 1^{er}/2^{eme} degré. Tout âge

2) Polypose colique :

ATCD personnel d'adénome ou de cancer colorectal (surtout si moins de 50 ans)
ATCD familiaux de cancers colorectaux ou de polypose familiale connue (classique ou atténuée)

Tableau 5: Indications de la consultation d'oncogénétique.

2. Analyse génétique dans le syndrome HNPCC

Généralités

Le syndrome HNPCC est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Autosomique, signifie que le gène impliqué est situé sur un chromosome non sexuel et peut donc être transmis et exprimé aussi bien par un homme que par une femme. Dominant, signifie qu'il suffit qu'un seul des deux allèles soit muté pour que la maladie puisse s'exprimer, le risque de transmission étant alors de 50 % (42).

Les tumeurs se développant dans le cadre d'une prédisposition HNPCC sont la conséquence d'une altération constitutionnelle d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN (mismatch repair [MMR]). Ces gènes permettent la réparation des erreurs de réplication de l'ADN survenues à l'occasion des mitoses.

Les mutations délétères concernent essentiellement les gènes MSH2, MLH1 et MSH6, impliqués dans respectivement 25, 35 et 2 % des cas. Les gènes PMS1 et PMS2 sont moins souvent impliqués.

L'inactivation d'un gène MMR n'intervient pas directement dans la transformation maligne. En effet, l'inactivation du système MMR contribue à la transformation maligne en empêchant la correction des erreurs de réplication de l'ADN au moment de la division cellulaire, ce qui est à l'origine d'un phénotype mutateur, celui-ci favorisant la survenue d'événements oncogénétiques ultérieurs. Ces erreurs, survenant préférentiellement au niveau de séquences répétées dont la réplication est naturellement plus difficile, sont facilement détectables au niveau des microsatellites.

On parle d'instabilité microsatellitaire (microsatellite instability [MSI]), qui constitue une caractéristique des cellules tumorales du syndrome HNPCC. Des paramètres prédictifs de la présence de cette instabilité génomique ont été proposés à la conférence de Bethesda : ceux-ci permettent de sélectionner les malades pouvant bénéficier d'un dépistage des mutations des gènes impliqués dans les tumeurs se développant dans le cadre du syndrome HNPCC.

Aujourd'hui, le diagnostic génétique direct est proposé aux patients chez qui le diagnostic clinique de syndrome HNPCC est posé grâce aux critères d'Amsterdam II. Il est ensuite proposé chez les apparentés au premier degré. Le diagnostic génétique repose alors sur une étude complète et précise des gènes MSH2 et MLH1. Dans un second temps, et si cette première analyse est négative, des altérations moins fréquentes (notamment mutations ponctuelles du gène MSH6) sont recherchées. Il faut cependant rappeler qu'aucune altération génétique n'est identifiée dans environ un tiers des cas. Enfin, dans 20 % des formes sporadiques des CRC, une instabilité microsatellitaire est retrouvée. (41) Avant de poser l'indication d'une analyse génétique constitutionnelle à la recherche d'une mutation délétère d'un gène MMR, il est recommandé de disposer du résultat de l'analyse des cellules tumorales. On utilise donc deux techniques complémentaires qui peuvent être utilisées pour détecter les malades atteints de mutations germinales des gènes MMR (42).

Analyse tumorale :

Pour analyser les tumeurs des patients suspects de HNPCC, on utilise 2 méthodes : la recherche d'instabilité sur les microsatellites et l'étude immunohistochimique de l'expression des gènes MMR.

✓ **L'étude immunohistochimique de l'expression des gènes MMR.**

En cas de suspicion de SL, il est nécessaire de toujours rechercher en première intention une MSI et une perte d'expression des protéines MMR en IHC. Il s'agit de tests somatiques réalisés sur la tumeur. L'IHC permet de rechercher la perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR puisqu'elles fonctionnent en dimères.

L'extinction concerne généralement deux protéines, même si une seule est mutée (MLH1/PMS2 ou MSH2/MSH6) (figure5). Cette méthode permet également d'orienter vers le gène muté en fonction des protéines perdues en IHC(43).

Cette analyse est fondée sur la mise en évidence d'une perte d'expression d'une ou plusieurs de ces enzymes au sein des cellules tumorales par comparaison à un témoin interne positif au sein de la muqueuse colique normale. Des anticorps commerciaux sont dirigés contre les enzymes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. La sensibilité de cette technique est de 92 % et la spécificité est de 100 %.(42, 37).

Cette méthode à moindre coût est facile à réaliser, rapide, applicable à toutes les pièces opératoires quelle que soit leur méthode de conservation et de fixation. Cependant, elle est aussi opérateur dépendant.

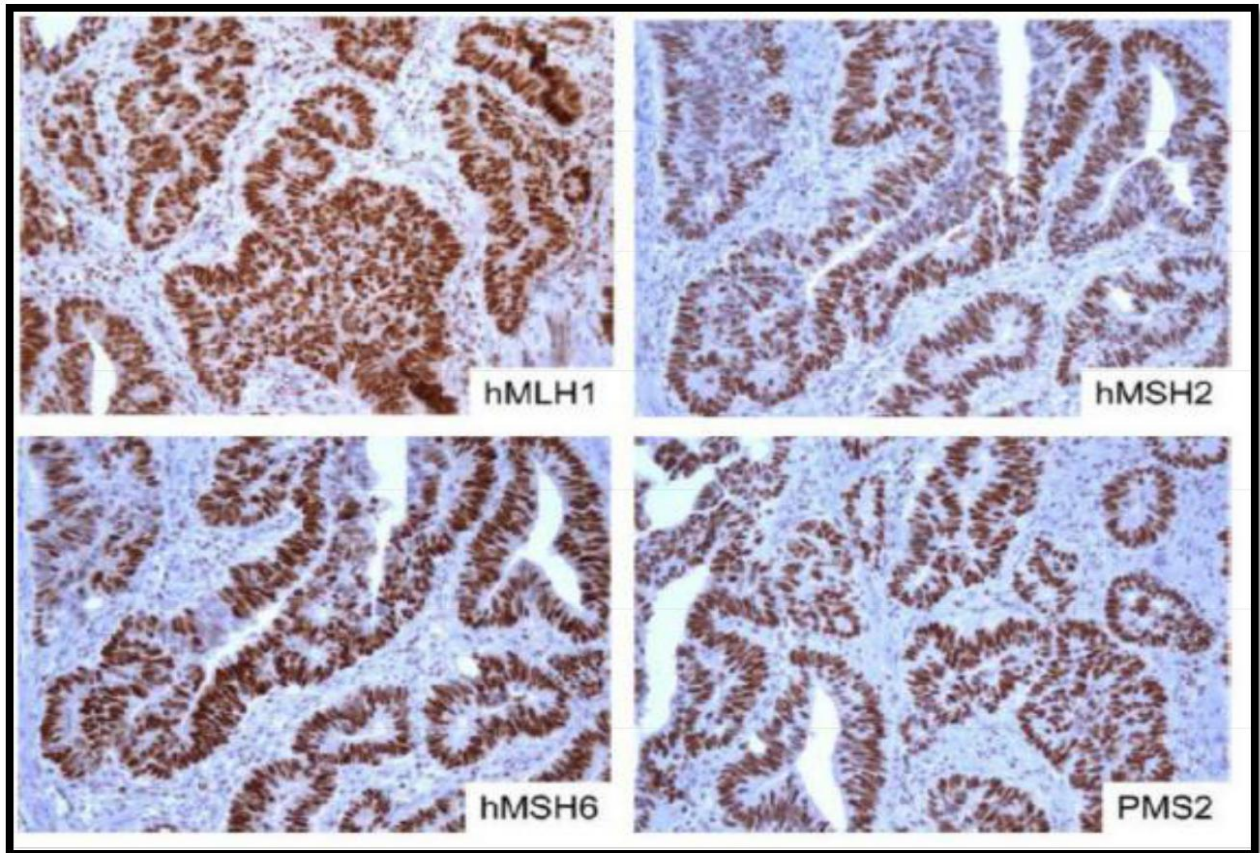


Figure 4: Immunohistochimie des protéines du système mismatch repair. Il s'agit d'un cancer du côlon avec instabilité microsatellitaire chez un patient avec un syndrome de Lynch muté sur MHL1 (perte d'expression du dimère protéique MHL1-PMS2). Les marquages sont lus au grossissement 100.

- A. Perte d'expression de la protéine MHL1.
- B. Perte d'expression de la protéine PMS2.
- C. Expression normale de MSH2.
- D. Expression normale de MSH6.

✓ **Recherche du phénotype « instabilité des microsatellites »**

Les microsatellites sont constamment altérés en cas d'inactivation du système MMR.

Les erreurs de réplication ont pour conséquence une modification de la longueur des microsatellites, soit parce que l'ADN polymérase manque une répétition, soit, plus rarement, parce qu'elle en ajoute une. Ce processus pouvant se reproduire à chaque division cellulaire, on constate un effet cumulatif et les erreurs successives aboutissent en général à un raccourcissement de la taille des microsatellites (42, 37).

La recherche de l'instabilité des microsatellites consiste à en déterminer la longueur puis à comparer celle-ci avec une référence. Les critères de définition MSI sont bien établis et font l'objet d'un consensus international, notamment pour 2 panels de 5 marqueurs. Le statut significatif MSI est affirmé par l'instabilité d'au moins 3 marqueurs sur 5. Il est trouvé dans 90 à 95 % des cas de syndrome de Lynch et s'oppose au statut de stabilité des microsatellites (MSS) observé dans 85 % des cancers colorectaux sporadiques (44). L'instabilité de 1 ou de 2 marqueurs est considérée comme non significative.

Cependant, pas pathognomonique du syndrome de Lynch, En effet, environ 15 % des cas de CCR ont un statut MSI sans altération constitutionnelle du système MMR.

Ainsi, lorsqu'il existe une perte isolée de PMS2 en IHC ou une perte de MSH6 et/ou MSH2, cela oriente fortement vers SL (figure 4). En revanche, en cas de perte de MLH1 plus ou moins associée à une perte de PMS2, cela peut être une forme héréditaire ou sporadique. Dans ce cas, la recherche d'une

mutation de BRAF (V600E) sur l'ADN tumoral est nécessaire. Si la mutation est présente, il s'agit avec quasi-certitude d'un cancer sporadique(43). En effet, aucun CCR MSI avec perte de MLH1 associé au SL ne présente une mutation BRAF (< 1 %) alors qu'environ 60 % des CCR MSI sporadiques avec perte de MLH1 présentent une mutation BRAF(46).

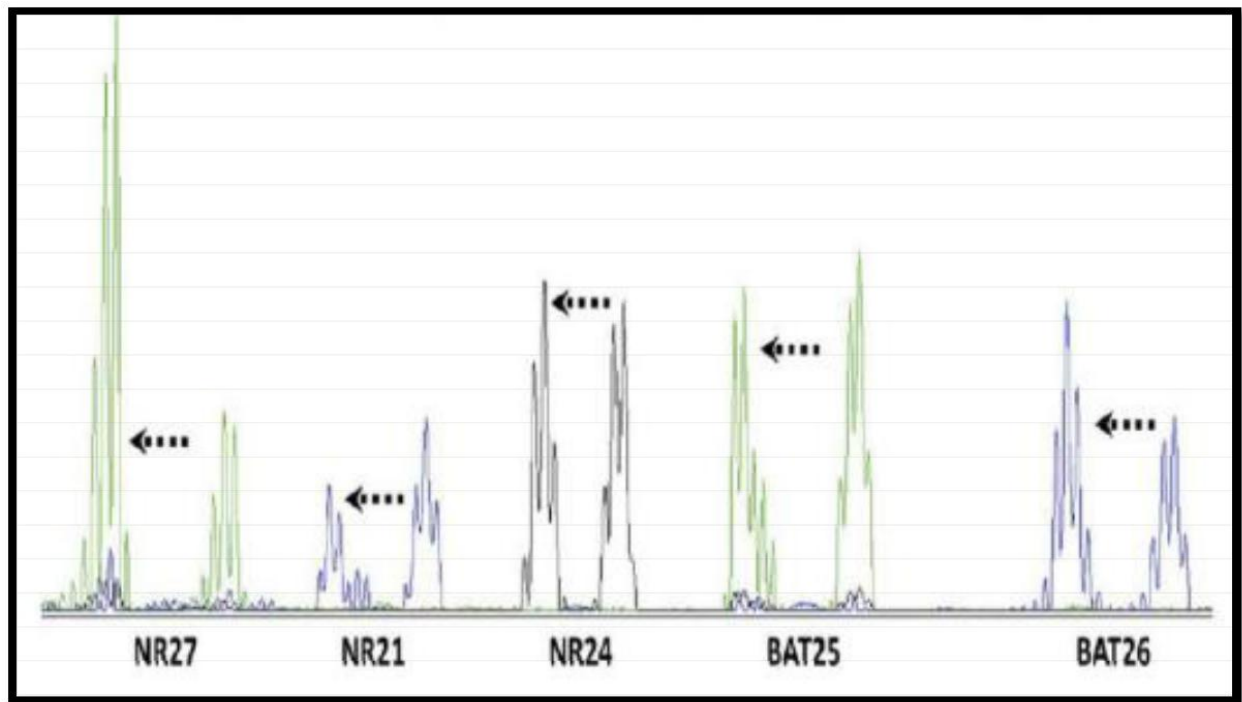


Figure 5: Phénotype MSI mis en évidence par amplification de 5 marqueurs.

Les deux méthodes peuvent être utilisées, mais la performance du test moléculaire (sensibilité de 97 % et spécificité de 83 %) est supérieure à celle de l'IHC (sensibilité de 92 % et spécificité de 89 %) qui peut avoir des faux négatifs. Les recommandations sont d'utiliser une méthode en cas de faible suspicion de SL (par exemple, un seul cas de cancer du spectre avant 60 ans), mais de faire les deux techniques en cas de forte suspicion de SL (par exemple,

multiples cancers du spectre dans la famille) (41). Si les deux techniques sont normales, cela élimine avec quasi-certitude un SL.

Analyse constitutionnelle

Consiste à rechercher des mutations délétères des gènes MMR à l'origine du syndrome HNPCC dans une famille, en effet, la mutation peut se trouver dans n'importe quel gène MMR et n'importe où dans ces gènes, la mutation peut être de différentes natures : mutation ponctuelle, réarrangement de petite ou de grande taille.

Le pourcentage de mutations identifiées en cas de suspicion de SL est très variable en fonction des critères sélectionnés : plus 90 % en cas de perte de MSH2 ou MSH6, de l'ordre de 70 % si les critères d'Amsterdam II sont remplis, de l'ordre de 40 % en cas de perte de MLH1, de l'ordre de 30 % si les critères de Bethesda révisés sont remplis.

L'analyse de l'ADN constitutionnel est effectuée à partir de l'ADN leucocytaire (prélèvement sanguin) ou tissulaire (frottis jugal) après information du patient, et signature libre et éclairée du consentement pour les analyses génétiques. En cas d'anomalie moléculaire, un deuxième prélèvement de confirmation est nécessaire. En première intention, soit il est possible d'utiliser une technique ciblée en fonction du résultat de l'IHC, soit maintenant, le plus souvent, une analyse simultanée des gènes MMR avec des techniques de séquençage à haut débit (43).

En cas de mutation, dans 90 % des cas il s'agit d'une mutation de MSH2 ou MLH1 et dans 10 % de MSH6 ou PMS2. D'autres anomalies moléculaires sont possibles, celles-ci sont en général recherchées dans un second temps,

comme des réarrangements génomiques ou des mutations dans les promoteurs. Parfois, il peut s'agir d'une transmission héréditaire d'une hyperméthylation de MSH2 liée à une délétion de TACSTD1 en 3', également appelé epithelial cell adhesion molecule (EPCAM) (45).

Cette anomalie serait présente dans 20 % des cas avec perte d'expression de MSH2 en IHC. Le risque de CCR est identique, mais le risque de cancer de l'endomètre serait plus faible. Il est parfois difficile d'affirmer le caractère délétère d'une anomalie moléculaire ; il s'agit alors de « Variant de signification inconnue » (VSI). Des outils de prédiction, des tests fonctionnels in vitro et/ou une analyse de ségrégation familiale peuvent permettre parfois de trancher entre un polymorphisme et une mutation délétère.

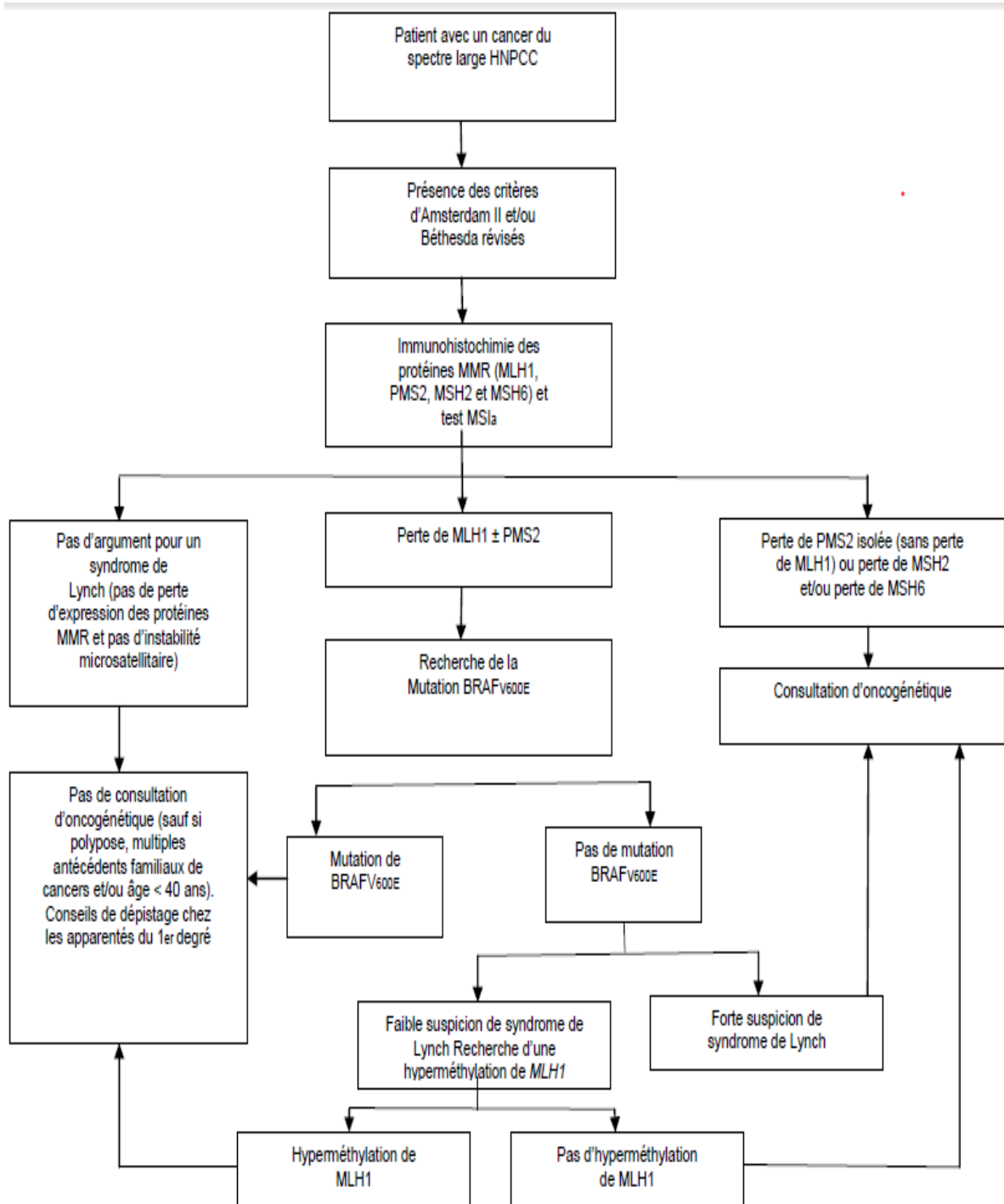


Figure 6:Arbre décisionnel. Algorithme pour la stratégie diagnostique du syndrome de Lynch.

V. Prise en charge du cancer colorectal dans le contexte du syndrome de lynch

Comme dans les autres formes héréditaires de cancer, la prise en charge du syndrome HNPCC doit être impérativement multidisciplinaire et reposer sur la collaboration des différents acteurs de santé, notamment le gastro-entérologue, le gynécologue, le chirurgien digestif, le généticien et le médecin généraliste. Ils coordonnent et mettent en place une surveillance adaptée au contexte de survenue.

1. Modalités de surveillance colorectale

La séquence adénome-dysplasie-cancer est accélérée chez les patients atteints d'un syndrome HNPCC (2-3 ans) par rapport aux patients à risque de cancer colorectal sporadique (8-10 ans) et le risque de développer un cancer métachrone dix ans après une première colectomie segmentaire est compris entre 15 et 45 %. Ce concept d'adénome « agressif » justifie une surveillance endoscopique soutenue chez ces patients. À ce jour, aucune étude randomisée n'a comparé différents rythmes de surveillance coloscopique. Les modalités de la surveillance colorectale au cours du syndrome de Lynch sont relativement bien codifiées mais elles reposent essentiellement sur des avis d'expert et non sur des résultats d'études contrôlées (*tableau 6*).

Auteur	Recommandations
BGS, 2002	Coloscopie tous les 2 ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant le cancer colique le plus précoce Endoscopie œsogastroduodénale tous les 2 ans à partir de 50 ans ou 5 ans avant le diagnostic de cancer gastrique dans la famille
AGA, 2003	Coloscopie tous les 1-2 ans à partir de 20-25 ans ou 10 ans avant le cancer le plus précoce
HAS, 2004,	Coloscopie tous les 2 ans à partir de 20-25 ans
InSiGHT, 2007	Coloscopie tous les 1-2 ans à partir de 20-25 ans
Mallorca-group	Endoscopie œsogastroduodénale tous les 1-2 ans à partir de 30-35 ans dans les familles avec un cas de cancer gastrique ou dans les pays avec forte incidence de cancer gastrique
INCa, 2009,	Coloscopie tous les 1-2 ans avec chromoendoscopie à l'indigo-carmin à partir de l'âge de 20-25 ans Endoscopie œsogastroduodénale lors des coloscopies de dépistage avec recherche de l'infection à Helicobacter pylori

Tableau 6 : Recommandations pour la surveillance endoscopique des patients atteints d'un syndrome de Lynch

AGA: American Gastroenterological Association; HAS: Haute Autorité de Santé; BSG: British Society of Gastroenterology; InSiGHT: International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumors; INCa: Institut national du cancer.

Étant donné la rapidité de la carcinogenèse colorectale dans le SL et la fréquence d'adénomes plans, il est recommandé de réaliser une coloscopie avec chromo endoscopie à l'indigo carmin tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 20 à 25 ans(ou 5 ans avant le premier cas de CCR dans la famille). Certaines études suggèrent qu'une surveillance annuelle par rapport à une surveillance tous les deux ans pourrait diminuer le risque de CCR, notamment en cas de mutation de MLH1 L'âge de début des coloscopies et leur fréquence sont à moduler en fonction du risque estimé de CCR. Une surveillance débutant à 20 ans et

annuelle peut être proposée aux patients à haut risque (mutation de MLH1 ou MSH2, nombreux CCR à des âges jeunes dans la famille), alors que les patients porteurs d'une mutation de MSH6 ou PMS2 avec peu ou pas de CCR dans la famille sont moins à risque et peuvent débuter la surveillance vers 25 ans tous les deux ans. Lorsqu'un adénome en dysplasie de haut grade est retrouvé malgré la surveillance coloscopique, il est préférable de passer à une surveillance annuelle plutôt que tous les deux ans.

La chirurgie prophylactique colorectale n'est pas recommandée lorsque le patient est indemne de toute lésion colique. En effet, la surveillance coloscopique permet de diminuer fortement le risque de décès par CCR (diminution de l'ordre de 70 %) (51).

En revanche, en cas de récurrence d'adénome en dysplasie de haut grade et/ou de CCR malgré la surveillance endoscopique, une colectomie subtotale avec anastomose iléo-rectale peut se discuter en fonction de l'âge du patient, de sa compliance aux coloscopies et de son souhait.

2. Chirurgie colorectale prophylactique

En cas de localisation colique, les nouvelles recommandations de 2009 sur la chirurgie prophylactique dans le contexte de syndrome HNPCC/Lynch concluent que les sujets jeunes atteints de cancers «précoces » sont de bons candidats à la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale (accord professionnel). La coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale n'a pas de place dans cette situation. Les auteurs ont pris en compte pour leur élaboration une étude de modélisation comparant la colectomie segmentaire ou l'hémi-colectomie à la colectomie subtotale et à la coloproctectomie totale, avec comme critère de jugement principal l'espérance de vie (47).

Les patients n'ayant pas eu de coloproctectomie totale étaient suivis tous les deux ans par une coloscopie en cas de colectomie segmentaire ou d'hémi-colectomie ou par une sigmoïdoscopie en cas de colectomie subtotale. Les résultats montraient une augmentation de l'espérance de vie avec la colectomie subtotale par rapport à la colectomie segmentaire ou l'hémi-colectomie, avec cependant une diminution de son amplitude avec l'âge au moment du diagnostic et avec le stade tumoral. Le gain de survie après colectomie subtotale comparé à une colectomie segmentaire ou une hémi-colectomie était de 2,3 ans à l'âge de 27 ans, un an à l'âge de 47 ans et 0,3 an à l'âge de 67 ans, quel que soit le stade tumoral. Ces chiffres augmentaient respectivement à 3,4 ans, 1,5 an et 0,4 an lorsque la tumeur était classée à un stade A de Dukes. Les auteurs préconisaient la colectomie subtotale pour les patients jeunes (surtout si la tumeur était diagnostiquée à un stade précoce, ce qui en pratique est difficilement déterminable) et considéraient la résection segmentaire plus appropriée pour les patients plus âgés (de plus de 60 ans). Si le cancer initial était de localisation rectale et le patient jeune, les auteurs suggéraient la réalisation d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. En cas de localisation rectale, la réflexion doit prendre en compte la possibilité ou non de la conservation sphinctérienne. Si la conservation sphinctérienne est possible, les options chirurgicales envisageables sont la proctectomie avec anastomose colo-anale sur réservoir colique et la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. La morbi-mortalité postopératoire est semblable entre ces deux interventions (48, 49). Selon les nouvelles recommandations de 2009, les sujets jeunes atteints de cancers rectaux diagnostiqués à un stade « précoce » sont de bons candidats à la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. Si la conservation

sphinctérienne n'est pas possible, le choix devra se faire entre une amputation abdominopérinéale (AAP) avec colostomie définitive et une coloproctectomie totale avec AAP et iléostomie définitive. Les dernières recommandations conseillent de préférence l'AAP avec colostomie définitive bien qu'il n'existe aucune publication disponible actuellement ayant étudié la qualité de vie après iléostomie définitive.

La chirurgie prophylactique colorectale sur côlon sain n'est pas recommandée.

Dans tous les cas, après traitement chirurgical d'un premier cancer colorectal, il est recommandé de maintenir la surveillance endoscopique du segment digestif restant à la recherche d'une lésion métachrone, au même rythme qu'auparavant.

VI. Modalités de surveillance gynécologique et propositions thérapeutiques

1. Modalités de surveillance gynécologique du syndrome HNPCC

Si les modalités de surveillance digestive sont bien établies dans le HNPCC, les modalités de surveillance gynécologique restent à étudier et sont très variables suivant les équipes.

Nous n'avons pas d'étude suffisamment bien menée pour affirmer que le dépistage du cancer d'endomètre chez les femmes ayant une prédisposition HNPCC est efficace. Le cancer de l'endomètre est le second cancer le plus fréquent après le CCR, une surveillance rapprochée est recommandée bien que son bénéfice ne soit pas clairement démontré(52). Il existe également un risque de cancer de l'ovaire. Un suivi gynécologique est proposé, avec la réalisation d'un prélèvement endométrial et une échographie endovaginale. Il doit être réalisé à partir de 30 dans la famille et réalisé tous les 1 à 2 ans. Le dosage du CA125 n'a jamais prouvé son intérêt pour le dépistage du cancer de l'ovaire dans le SL et n'est pas réalisé en pratique courante. Si une dysplasie apparaît sur les prélèvements endométriaux, une chirurgie prophylactique est fortement conseillée.

Il est aussi important d'expliquer aux patientes que la survenue de ménométrorragies, avant ou après la ménopause, est un signe d'alarme nécessitant une consultation spécialisée dans les meilleurs délais et un bilan morphologique de la cavité utérine.

2- Indication d'une chirurgie pelvienne préventive

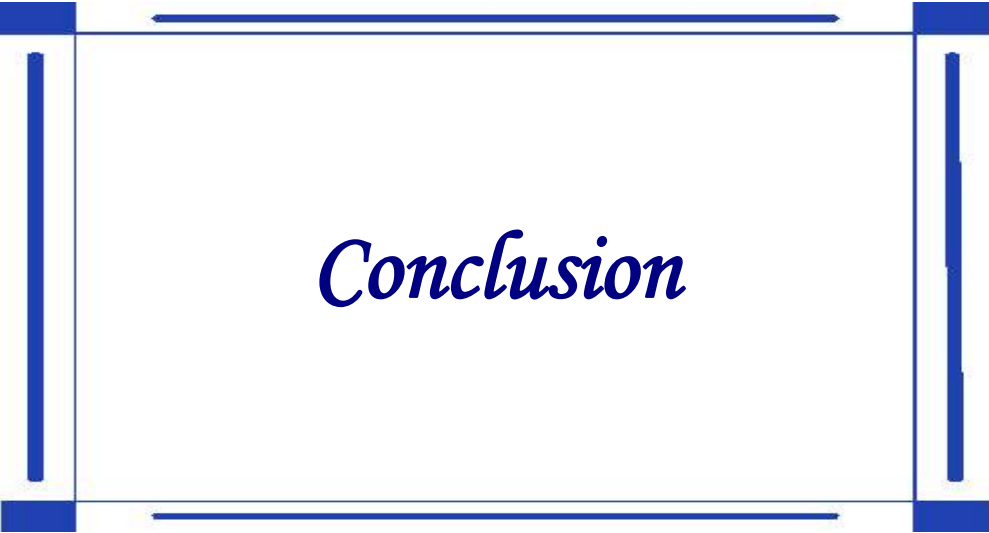
La chirurgie prophylactique est une option pour réduire de manière significative le risque de développer un cancer de l'utérus et/ou de l'ovaire, mais son impact à long terme dans le HNPCC reste à évaluer tant sur le plan psychologique que sur la morbidité d'une telle intervention. Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier sur un plus long terme l'impact de cette procédure sur l'incidence des cancers gynécologiques et l'espérance de vie par rapport à une surveillance gynécologique seule. Ces éléments doivent être pris en compte afin d'apporter une information claire et objective aux patientes quant au rapport bénéfice/risque de ce type d'intervention.

Devant le peu d'études cliniques concernant la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch (mais qui concluent à l'efficacité de la chirurgie gynécologique préventive chez des patientes après 30-35 ans) (54, 53), les recommandations fournies sont des accords professionnels.

Bien que le cancer de l'ovaire fasse partie du spectre large des tumeurs extra coliques, il est difficile de dissocier sa prise en charge de celle de l'utérus. L'hystérectomie est recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (myomectomie en cas de fibrome utérin par exemple). Lorsque l'indication d'une annexectomie est retenue, il est recommandé d'y associer une hystérectomie prophylactique. L'hystérectomie non conservatrice doit être envisagée en cas de chirurgie pour CCR chez une patiente ménopausée, avec cependant un risque de morbidité postopératoire plus important avec l'apparition d'une fistule rectovaginale du fait de la proximité entre l'anastomose colorectale et la fermeture de la tranche vaginale

(risque éventuellement prévenu par la réalisation d'une stomie de dérivation transitoire et d'une épiplooplastie).

Après l'accomplissement du projet parental, il peut être proposé aux patientes une chirurgie prophylactique. En effet, le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire reste élevé malgré la surveillance (54). L'hystérectomie avec annexectomie bilatérale est recommandée vers l'âge de 40 à 45 ans, Après chirurgie prophylactique, le risque de cancer gynécologique est quasi nul contre 33 % de cancer de l'endomètre et 5 % de cancer ovarien en cas de surveillance sans chirurgie prophylactique (54). Les indications de chirurgie prophylactique doivent être validées en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncogénétique. Un entretien avec un psychologue spécialisé doit être encouragé avant la chirurgie prophylactique. La surveillance au long cours doit être poursuivie en cas de refus de chirurgie prophylactique.



Le SL est une forme fréquente de prédisposition héréditaire au cancer liée à une mutation germinale d'un des gènes du système de réparation du mésappariement de l'ADN. Il est souvent sous-diagnostiqué alors qu'il existe des stratégies de surveillance et des traitements prophylactiques permettant d'éviter l'apparition de cancers dans les familles atteintes. Il doit être suspecté dès qu'il existe une agrégation familiale de cancers du spectre.

La première étape diagnostique est la recherche d'une MSI et d'une perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR sur la pièce tumorale. Puis, dans un second temps, le patient doit être adressé en consultation d'oncogénétique pour rechercher la mutation constitutionnelle.

Ce diagnostic a un impact pronostique pour le patient par la surveillance d'autres cancers susceptibles de survenir de façon métachrone. Mais il doit également permettre une surveillance chez ceux parmi les apparentés porteurs de la tare génique de dépistage des cancers digestifs et extra digestifs associés.

En l'absence d'un véritable traitement préventif de survenue de cancer, la chirurgie après surveillance endoscopique est actuellement la seule politique de prévention que l'on puisse proposer à des sujets porteurs d'un syndrome HNPCC.



Résumés

Résumé

Titre : syndrome de lynch (A propos de deux familles marocaines)

Auteur : BOUFELOUSSEN Mounir

Mots clés : Syndrome de lynch-oncogénétique-cancer colorectal-chirurgie prophylactique

Nous rapportons dans notre étude deux familles marocaines présentant des cancers coliques Familiaux répondant successivement au syndrome de lynch.

Le syndrome de Lynch, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose ou HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer), est la forme la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire. Il conduit à une augmentation de la susceptibilité à développer des cancers, au premier rang le cancer colorectal, le cancer de l'endomètre chez les femmes, et dans une moindre mesure, d'autres cancers (ovaire, intestin grêle, estomac, voies excrétrices urinaires et hépatobiliaires)

Le syndrome HNPCC est lié, dans environ 70 % des cas, à une altération constitutionnelle d'un gène MMR (Mismatch Repair), et les cellules tumorales présentent alors un phénotype particulier appelé MSI (Microsatellite Instability).

Un SL doit être suspecté devant un cancer du spectre étroit avant 60 ans et/ou des antécédents personnels et/ou familiaux de cancers du spectre étroit ou large.

En cas d'instabilité microsatellitaire et/ou de perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR, le patient doit être adressé en consultation d'oncogénétique pour une analyse constitutionnelle des gènes MMR.

En cas de SL, une surveillance rapprochée est recommandée avec une coloscopie tous les 1 à 2 ans pour le dépistage du CCR et un prélèvement endométrial avec échographie endovaginale tous les 1 à 2 ans pour le dépistage du cancer de l'endomètre. Il n'existe pas de surveillance standardisée concernant les autres cancers du spectre. La chirurgie prophylactique colorectale sur côlon sain n'est pas recommandée, mais une hystérectomie totale non conservatrice peut être proposée chez la femme après accomplissement du projet parental.

Abstract

Title: Lynch syndrome(About two Moroccan families)

Author: BOUFELOUSSEN Mounir

Key words: Lynch syndrome-oncogenetic-colorectal cancer-prophylactic surgery

We report in our study the case of two Moroccan families presenting familial colonic cancers responding, successively, to lynch syndrome.

Lynch syndrome or hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC) is the most common form of hereditary colorectal cancers. It increases cancer susceptibility , the risk of colorectal cancer in first-degree, endometrial cancer in women, and to a lesser extent, other cancers (ovarian, small bowel, stomach, urinary tract and hepatobiliary).In about 70% of cases, HNPCC syndrome is caused by germline mutations in MMR genes, leading to microsatellite instability of tumor DNA (MSI phenotype).

Lynch syndrome should be suspected in patients with wide spectrum of cancers less than 60 years and/or family history of a wide or broad spectrum of cancers.

The combined use of immunohistochemistry (presence of the protein products of mismatch repair genes) and microsatellite instability (MSI) profiling is the most advanced method available to identify candidates for genetic testing for Lynch syndrome.

Screening for CRC by colonoscopy is recommended in persons affected with LS every 1 to 2 years and annual screening modalities have been proposed for endometrial surveillance, including transvaginal ultrasound and endometrial sampling. There are no standard screening guidelines at this time for other cancers.

Prophylactic surgery to prevent colorectal cancer in the lynch syndrome are not recommended or Hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy should be recommended to women with lynch syndrome who have finished childbearing.

ملخص

العنوان: متلازمة "لانش" (نموذج عائلتين مغربيين)

الكاتب: بوفلوسن منير

الكلمات الأساسية: متلازمة 'لانش'-علم وراثية الأورام السرطانية-سرطان القولون والمستقيم-جراحة وقائية

نتطرق في بحثنا هذا إلى عائلتين مغربيين مصابتين على التوالي بسرطان القولون العائلي في إطار متلازمة "لانش"

متلازمة "لانش" هو الشكل الأكثر شيوعا لسرطان القولون والمستقيم، يؤدي إلى دعم القابلية للإصابة بسرطانات، يأتي سرطان القولون في المقدمة، يليه سرطان الرحم تم سرطانات أخرى(سرطان المبيض والأمعاء الدقيقة والمعدة والمثانة والمسالك البولية وقنوات المرارة) .

متلازمة "لانش" ناتجة في 70% من الحالات عن تكون طفرة في المورثة المسؤولة عن إصلاح الإختلالات في الخبر.الوراثي

يجب طرح تشخيص متلازمة "لانش" عند حالة السرطان ضيق الطيف قبل 60 سنة و/أو عند وجود تاريخ عائلي لسرطان ضيق أو واسع الطيف.

وتشير النتائج الإيجابية لاختبار الكيمياء الهيستولوجية المناعية واختبار عدم استقرار السائل الدقيق إلى حالات خلل في الجينات المتصلة بمتلازمة لينش ما يدعو المريض إلى إجراء الاختبار الوراثي.

يبدأ الأشخاص المصابون بمتلازمة لينش عادة بالخضوع لفحص تنظير القولون كل عام أو عامين للكشف عن سرطان القولون،ويمكن للنساء المصابات بمتلازمة لينش أن يخضعن لتحليل خزعة من بطانة الرحم مع فحص تصوير بالموجات فوق الصوتية بصورة سنوية بغية الفحص لكشف مرض السرطان.ليست هناك دراسات محددة للكشف عن باقي أنواع السرطانات.

لا يوصى بجراحة نزع القولون (استئصال القولون) للوقاية من الإصابة بالسرطان لكن ينصح بجراحة نزع المبايض والرحم بالنسبة للنساء عند الإنتهاء من إنجاب الأطفال.



Bibliographie

- [1] Burkitt DP (1993) Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 36:1071-82.
- [2] Jemal A, Bray F, Melissa M, et al (2011) Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69-90.
- [3] RCRC (2012) Registre des cancers du grand Casablanca, données 2005-2007 Ministère de la Santé publique.
- [4] PARKIN D.M.WHELAN S.L, FERLAY J., TEPPOL ET THOMAS DB. Cancer incidence in five continents. IARC scientifique vol.VIII, publication n°155.
- [5] Frebourg T, Mauillon J, Thomas G, Olschwang S. Le cancer colorectal héréditaire non polyposique: définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27(8-9):708-14.PubMed | Google Scholar
- [6] BONFILS.S.VILLOTE.J :Cancer colique familial non polyposique(syndrome de LYNCH) comment gérer le facteur de risque *La presse médicale*,1-12 juillet 1989,18,n°26
- [7] LYNCH H.T,SMYRK T.C.,WATSON P,LANSPA S.J: Genetics,natural history,tumor spectrum,and pathology of hereditary non polyposis colorectal cancer :an update review. *Gastroenterology* 1993,104 :1535-1549
- [8] PICKLE L Colorectal cancer in rural Nebraska *Cancer Research* 1984,44 :363-369.
- [9] D. Stoppa-Lyonnet, M.H. Stern, N. Soufir, G. Lenoir Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010 Original Research Article *Pathologie Biologie*, Volume 58, Issue 5, October 2010,Pages 324-330.
- [10] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70.

- [11] Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194:238.
- [12] Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314:268-74.
- [13] Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D. Genetic predisposition in children cancers in 2011. *Bull Cancer*. 2011 May;98(5):459-75.
- [14] Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2004;13:83-114.
- [15] Rich EC, Burke W, Heaton CJ, et al. Reconsidering the family history in primary care. *J Gen Intern Med* 2004;19: 273-280.
- [16] Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes. Ed 2. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;38:1-93.
- [17] Sweet K, Bradley T, Westman J. Identification and referral of families at high risk for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2002;20:528-537.
- [18] n France en 2009 ? » Site <http://www.hnpcc-lynch.com/ArticlesGen15.htm>, consulté le 16/01/2011.
- [19] Bonneau D., Consultation de génétique médicale. *Rev. Prat*, 2011, 61, 522-25
- [20] Guimbaud R, indications et intérêts de la consultation d'oncogénétique, *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29: 711-14.
- [21] Buecher B., Laurent-Puig P., Colectomie préventive dans le cancer du côlon héréditaire. *Revue du praticien*, 2008. 58 (12) p.1281-85.

- [22] Lynch H.T., Riley B.D., Weismann S. et al., Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) and HNPCC like families: problems in diagnosis, surveillance, and management. *Cancer Research*, 2004. 100 (1) : p. 53-64.
- [23] Domanska K., Carlsson C, Bendahl P.O. et al, levels Knowledge about hereditary nonpolyposis colorectal cancer; mutation carriers and physicians at equal, 2009, *BMC Medical Genetics*, 10:30
- [24] Schroy P.C., Barrison A.F., Ling B.S. et al., Family history and colorectal cancer screening:a survey of physicaian knowledge and prattice patterns. *The American journal of gastroenterology*, 2002. 97 (4) : p. 1031-1036.
- [25] Lindor N.M., Petersen G.M., Hadley D.W. et al, Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*, 2006. 296 (12) : p. 1507-17
- [26] Meyer L.A., Russell R., Broaddus R. et al, Endometrial cancer and lynch syndrome :clinical and pathologic considerations. *Cancer control*, 2009.16 (1) : p. 14 22.
- [27] LYNCH H.T ,SCHUELKE G.S.,KIMBERLING W.J. ET COLL Hereditary non polyposis colorectal cancer (LYNCH Syndromes I AND II) II-Biomarker studies *Cancer* 1985,56 :939-951
- [28] LYNCH H.T,KRIEGLER M ET COLL Laryngeal carcinoma in a LYNCH syndrome II kindred *Cancer* 1988,62 :1007-1013.
- [29] Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105–10.
- [30] Hendriks Y.M.C., De Jong A.E., Morreau H. et ali.,Diagnostic Approach and management of Lynch syndrome(Hereditary non polyposis colorectal carcinoma) *Guide for Clinicians. CA: Cancer Journal for Clinicians*, 2006 56 (4) :p. 213-225.

- [31] Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839–47.
- [32] Robinson K.L., Liu T., Vandrovcova J. et al., Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007. 99 (4): p.291-299.
- [33] Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793–7.
- [34] Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305:2304–10.
- [35] Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique.Syndrome HNPCC/Lynch. INCA, Collection Recommandations et Référentiels, 2009, 1-47.
- [36] 36- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–6.
- [37] Robinson K.L., Liu T., Vandrovcova J. et al., Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007. 99 (4) : p. 291-299.
- [38] Rosine guimbaud.indications et intérêts de la consultation d'oncogénétique *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:711-714.
- [39] Lerman C, Rimer BK, Engstrom PF. Cancer risk notification: psychosocial and ethical implications. *J Clin Oncol* 1991;9:1275-82.

- [40] Agnès Chompret, Catherine Noguès, Dominique Stoppa-lyonnet Consultation d'oncogénétique pour le cancer du sein *Presse Med.* 2007; 36: 357-63.
- [41] *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37, 547—553.
Cancer de l'endomètre du syndrome HNPCC
- [42] Schischmanoff P.O., Lagorce C. et al, Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) Diagnostic et prise en charge : Utilisation pratique de la génétique dans la prise en charge des adénocarcinomes coliques = Use of genetics in the management of adenocarcinomas of the colon. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2005. 29 (10) : p. 1028-1034.
- [43] Frémont E, Tougeron D. Syndrome de Lynch. *EMC - Gastro-entérologie* 2016;11(4):1-9 [Article 9-068- A-14].
- [44] Olschwang S., Eisinger F., Prédiposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN. *Pathologie biologique*, 2005. 54 (4) : p. 215-229.
- [45] Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112–7
- [46] Berg AO, Armstrong K, Botkin J, Calonge N, Haddow J, Hayes M, et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35–41
- [47] de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003 ; 52 : 1752-5.

- [48] Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4 183 patients. *Ann Surg* 2006 ; 244 : 18-26. 59.
- [49] Heriot AG, Tekkis PP, Constantinides V, et al. Meta-analysis of colonic reservoirs versus straight coloanal anastomosis after anterior resection. *Br J Surg* 2006 ; 93 : 19-32.
- [50] Vasen HF, Abdirahman M, Brohet R, Langers AM, Kleibeuker JH, van Kouwen M, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2010;138:2300–6.
- [51] Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793–7.
- [52] Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708–12.
- [53] Chen LM, Yang KY, Little SE, Cheung MK, Caughey AB. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 18-25
- [54] Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261–9.
- [55] Syndrome de Lynch : phénotype endoscopique et stratégie de prise en charge endoscopique. Volume 19, numéro 10, Décembre 2012 Sandrine Féau s.feau@chutours.fr, Jean-Pierre Barbieux, Etienne Dorval, Thierry Lecomte. Université François-Rabelais de Tours.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

متلازمة لانش (نموذج عائلتين مغربيتين)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: منير بوفلوسن

المزاد في: 07 دجنبر 1992 بتيداس (الخميسات)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة "لانش" - علم وراثية الأورام السرطانية - سرطان القولون والمستقيم - جراحة وقائية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد عمراوي

أستاذ في جراحة الجهاز الهضمي والجراحة بالمنظار

مشرف

السيد: عبد السلام بوقطاب

أستاذ في الجراحة العامة وجراحة الأورام السرطانية

أعضاء

السيد: الطيب كبداني

أستاذ في علم الأورام السرطانية والعلاج بالأشعة

السيد: رحال مسروري

أستاذ في جراحة الجهاز الهضمي والجراحة العامة