



**[Identification and management of HNPCC syndrome
(hereditary non polyposis colon cancer), hereditary
predisposition to colorectal and endometrial
adenocarcinomas]**

Sylviane Olschwang, Catherine Bonaïti-Pellié, Josué Feingold, Thierry Frébourg, Sophie Grandjouan, Christine Lasset, Pierre Laurent-Puig, Fabrice Lecuru, Bertrand Millat, Hagay Sobol, et al.

► **To cite this version:**

Sylviane Olschwang, Catherine Bonaïti-Pellié, Josué Feingold, Thierry Frébourg, Sophie Grandjouan, et al.. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Pathologie Biologie*, 2006, 54 (4), pp.215-29. 10.1016/j.patbio.2006.02.008 . inserm-00127776

HAL Id: inserm-00127776

<https://inserm.hal.science/inserm-00127776>

Submitted on 29 Jan 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IDENTIFICATION ET PRISE EN CHARGE DU SYNDROME HNPCC**(Hereditary NonPolyposis Colon Cancer),****PREDISPOSITION HEREDITAIRE AUX CANCERS DU COLON, DU RECTUM ET
DE L'UTERUS**

Identification and management of HNPCC syndrome (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas

IDENTIFICATION ET PRISE EN CHARGE DU SYNDROME HNPCC

Olschwang Sylviane^{1*}, Bonaïti-Pellié Catherine², Feingold Josué³, Frébourg Thierry⁴, Grandjouan Sophie⁵, Lasset Christine⁶, Laurent-Puig Pierre⁷, Lecuru Fabrice⁷, Millat Bertrand⁸, Sobol Hagay⁹, Thomas Gilles¹, Eisinger François^{9*}

1 INSERM U434 – CEPH – Paris

2 INSERM U535 - Villejuif

3 INSERM U155 - Paris

4 CHU Charles Nicolle - Rouen

5 AP-HP Cochin - Paris

6 Centre Léon Bérard - Lyon

7 AP-HP Georges Pompidou - Paris

8 CHU - Montpellier

9 Institut Paoli-Calmettes – Marseille

* coordinateurs, correspondance

Sylviane OLSCHWANG, INSERM U434, 27 rue Juliette Dodu, 75010 Paris

Tel 33(0)153725120, fax 33(0)153725192, email olschwang@cephb.fr

François EISINGER, Institut Paoli-Calmettes, 232 boulevard Sainte-Marguerite, 13009
Marseille

Tel 33(0)4912235xx, fax 33(0)491223857, email eisinger@marseille.inserm.fr

Résumé

Contexte : Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) est une prédisposition héréditaire au cancer, dont les critères de reconnaissance reposent sur des informations individuelles et généalogiques (critères d'Amsterdam). 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). Les patients atteints de syndrome HNPCC ont un risque élevé de développer des cancers colorectaux, de l'endomètre, de l'intestin grêle et de l'urothélium (spectre tumoral étroit), et un sur-risque faible de cancers de l'ovaire, de l'estomac et de l'épithélium des voies biliaires (spectre tumoral large). Ces formes héréditaires représentent environ 5% des cancers colo-rectaux. Leur identification et leur prise en charge nécessitent une coopération pluridisciplinaire.

Méthodologie : Un groupe d'experts réuni à la demande du Ministère de la Santé a rédigé un document, analysé de manière critique par 4 experts indépendants, résumé dans cet article.

Principales positions : Le manque de sensibilité reconnu des critères d'Amsterdam a amené les experts à proposer un élargissement des critères d'Amsterdam pour la recherche de mutations des gènes MMR, et à proposer une stratégie en 2 étapes, utilisant la détermination du phénotype tumoral (MSI ou non), pour les cas sporadiques particulièrement précoces. Si l'identification des mutations constitutionnelles délétères des gènes MMR a peu d'impact pour le traitement initial des cancers, elle influence beaucoup la surveillance à long terme des patients et le dépistage chez les apparentés. Pour ces derniers, compte-tenu du risque absolu des différents cancers autres que colorectaux et de l'endomètre, seules les localisations colorectale et endométriale sont apparues relever d'un dépistage systématique.

Abstract

Background : The HNPCC syndrome (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) is an inherited condition defined by clinical and genealogical information, known as Amsterdam criteria. In about 70% of cases, HNPCC syndrome is caused by germline mutations in MMR genes, leading to microsatellite instability of tumor DNA (MSI phenotype). Patients affected by the disease are at high risk for colorectal and endometrial carcinomas, but also for small intestine, urothelial, ovary, stomach and biliary tract carcinomas. HNPCC syndrome is responsible for 5% of colorectal cancers. Identification and management of this disease are part of a multidisciplinary procedure.

Methods : 12 experts have been mandated by the French Health Ministry to analyze and synthesize their consensus position, and the resulting document has been reviewed by an additional group of 4 independent experts.

Main recommendations : The lack of sensitivity of Amsterdam criteria in recognizing patients carrying a MMR germline mutation led to an enlargement of these criteria for the recruitment of possible HNPCC patients, and to a 2-steps strategy, asking first for a tumor characterization according to MSI phenotype, especially in case of early-onset sporadic cases. The identification of germline MMR mutations has no major consequence on the cancer treatments, but influences markedly the long-term follow-up and the management of at-risk relatives. Gene carriers will enter a follow-up program regarding their colorectal and endometrial cancer risks, but other organs being at low lifetime risk, no specific surveillance will be proposed.

Mots-clés : prédisposition héréditaire – cancer – mutation constitutionnelle délétère – syndrome HNPCC – gènes MMR – prise en charge

Key words : hereditary predisposition – cancer – germline deleterious mutation – HNPCC syndrome – MMR genes – clinical management

1. INTRODUCTION

La première description du syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) date de 1913 et a été complétée en 1966 par Henri Lynch [1-2]. En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'Amsterdam, définissant ce syndrome sur le plan clinique : (i) trois apparentés atteints de CCR (cancer colorectal) histologiquement prouvés, un des apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres, (ii) au moins deux générations successives atteintes, (iii) un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, et (iv) exclusion de la polypose rectocolique familiale [3]. Les tumeurs se développant dans le cadre d'une prédisposition de type HNPCC sont le plus souvent la conséquence d'une altération constitutionnelle d'un gène MMR (MisMatch Repair), associée à un phénotype des cellules tumorales appelé MSI (MicroSatellite Instability). Pour améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation délétère sur un gène MMR parmi la population atteinte de cancer, d'autres paramètres, prédictifs de la présence de cette instabilité génomique, ont depuis été proposés (conférence de Bethesda) [4] : la présence de cancers primitifs multiples chez un individu, la présence d'adénome colorectal isolé avant 40 ans (ou de cancer avant 45 ans), certaines caractéristiques histologiques (faible différenciation, cellules en bagues à chaton). 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 [5], sans qu'il s'agisse de prédispositions génétiques distinctes. 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 : (i) au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du

syndrome HNPCC (CCR, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés, (ii) unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations, (iii) un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans [6].

Malgré des progrès significatifs et réguliers dans la prise en charge médicale des patients atteints de cancer colorectal (CCR), la mortalité du cancer colorectal reste préoccupante [7]. Troisième cancer le plus fréquent, son incidence est en constante augmentation (36 200 cas en 2000, dont la moitié diagnostiquée au-delà de 72 ans) [8]. La fréquence du syndrome HNPCC selon les critères d'Amsterdam initiaux est estimée, parmi les patients atteints de CCR âgés de moins de 60 ans, entre 1 et 2% [9-12]. Cependant, le manque de sensibilité reconnu et important des critères d'Amsterdam nécessite d'élargir la méthode d'identification des personnes prédisposées au CCR.

Les facteurs modificateurs du risque de cancer colorectal dans le syndrome HNPCC sont encore peu connus [13-16]. Dans le syndrome HNPCC, la précocité de l'âge au diagnostic et la fréquence des CCR, comme celles des autres cancers du spectre tumoral, rend nécessaire la mise en place d'une prévention et d'un dépistage adaptés, avec en particulier un âge de début anticipé.

Cette activité médicale n'est encore ni stabilisée (évolutivité importante) ni évaluée selon les niveaux de preuves les plus élevés. La synthèse présentée ici résulte du travail réalisé pendant 12 mois par un groupe d'experts réunis par la direction générale de la santé (DGS) à la demande du Ministère de la Santé. La méthodologie de travail repose sur les recommandations du National Research Council concernant les prises de décisions dans l'incertain [17]. Ce cadre, où la délibération et la multiplicité des perspectives sont extrêmement valorisées, se différencie du cadre de l'Evidence-Based Medicine, où une analyse rigoureuse de la littérature permet de définir les meilleures indications.

Les experts permanents ont été choisis par la DGS sur les critères suivants :

- Expertise et spécialisation
- Complémentarité des domaines d'expertise
- Représentativité des sociétés savantes
- Equilibre de différents secteurs professionnels (centres hospitaliers universitaires, centres de lutte contre le cancer, instituts de recherche, secteur privé, répartition Paris-province) et parité des sexes.

Les experts permanents avaient la responsabilité du choix d'experts invités lors des sessions thématiques. Des experts indépendants ont relu et critiqué le travail, dont la synthèse est issue d'une séance commune, au cours de laquelle des conclusions consensuelles ont été adoptées.

2. EXPRESSION CLINIQUE DES MUTATIONS DELETERES CONSTITUTIONNELLES DES GENES MMR

L'importance de définir le spectre des tumeurs associées aux mutations délétères des gènes MMR et les risques de développer ces tumeurs pour les sujets porteurs d'une mutation délétère dans le syndrome HNPCC se place sur deux plans. D'un côté, la définition du spectre d'expression permet d'établir les signes d'appel pour la recherche de mutation constitutionnelle délétère et, pour cet objectif, c'est le risque relatif (RR) de développer une tumeur qui importe plutôt que le risque absolu. Par exemple, le cancer de l'intestin grêle, malgré le faible risque chez un sujet porteur d'une mutation délétère, est très prédictif de l'existence de cette mutation car il est extrêmement rare dans la population générale. D'un autre côté, l'évaluation du risque absolu est le facteur déterminant de la prise en charge des patients pour établir en particulier les protocoles pour la surveillance des porteurs de mutations délétères.

2.1. Spectre d'expression

Dans sa description initiale, Lynch avait proposé l'existence de deux syndromes génétiques. Le premier (appelé par la suite syndrome de Lynch I) ne prédisposerait qu'au cancer

colorectal, alors que le deuxième (appelé syndrome de Lynch II) prédisposerait également à d'autres types de tumeurs, en particulier au cancer de l'endomètre [18].

L'étude de Watson et Lynch [19] est la première qui tente réellement de définir un spectre avec une méthodologie appropriée. Les familles ont été recensées avec des critères proches de ceux d'Amsterdam (au moins 3 cas de cancer du côlon ou de l'endomètre dont au moins 2 cancers du côlon avant 50 ans). Les nombres attendus de cancers ont été calculés pour 1317 sujets dits « à haut risque » (sujets atteints ou parents au 1^{er} degré d'un sujet atteint de cancer du côlon ou de l'endomètre) à partir des fréquences dans la population générale (obtenues à partir du registre du Connecticut). Les auteurs ont alors comparé les nombres observés aux nombres attendus pour différentes localisations de cancers, à l'exception du côlon et de l'endomètre, puisque les familles étaient recensées sur ces localisations. Les résultats sont indiqués dans le tableau 1, ainsi que ceux de Vasen et al. [20] et de Aarnio et al. [21] qui procèdent selon la même méthodologie.

Par ailleurs, plusieurs études ont analysé le degré d'association des cancers les plus fréquents dans la population générale, sein et prostate, au syndrome HNPCC, et ont documenté l'existence d'un risque pour ces localisations comparable à celui de la population générale [22-23].

2.2. Risques cumulés

L'étude de Mecklin et al. [24] est celle qui tente pour la première fois d'estimer des risques des différents types de tumeur à l'époque où les critères d'Amsterdam n'avaient pas encore été énoncés et où l'on ne connaissait pas encore les gènes MMR. Les familles ont des critères de recrutement variés, mais présentent toutes en commun d'avoir au moins 3 apparentés au 1^{er} degré atteints de cancer colorectal. Les risques de cancer colorectal ont été estimés par la proportion de personnes atteintes de cette tumeur chez les descendants des cas ayant un risque de 1/2 d'être porteurs, par une méthode de type Kaplan-Meier. Ils sont de toute évidence

surestimés en raison d'un recensement sur l'existence de nombreux individus atteints.

L'identification des mutations délétères a fait gagner en précision, mais le biais de recensement par plusieurs patients atteints demeure. Les estimations de risque cumulé sur la vie de cancer colorectal, dans les différentes études où le biais n'a pas été pris en compte, varient entre 70 et 82%, mais le vrai risque est certainement plus faible, de l'ordre de la moitié, comme l'ont montré Carayol et al. [25]. Les risques des autres tumeurs, qui ne devraient pas souffrir de ce biais, sauf dans l'étude de Aarnio et al. [26], où les risques ont été estimés uniquement à partir de patients atteints d'un cancer quel qu'il soit, sont indiqués dans le tableau 2. Il faut néanmoins garder en mémoire que certaines tumeurs, en particulier le cancer de l'endomètre, ont pu participer à l'inclusion des familles et présenter alors un certain degré de surestimation.

Seules deux études ont tenu compte du biais de recensement et permettent des estimations a priori plus exactes.

La première est celle de Dunlop et al. [27] dont la méthodologie est totalement différente des précédentes. Les auteurs sont partis de cas de CCR très jeunes (à 35 ans) et présentant une tumeur MSI (donc en dehors de tout critère familial). Le risque a été estimé à partir des apparentés testés positifs ou selon leur probabilité de l'être s'il n'étaient pas testés. La méthode d'estimation est basée sur le principe du maximum de vraisemblance selon l'approche classique des analyses de survie et ne présente pas de défaut méthodologique notoire. 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. Le risque de cancer de l'utérus est de 42% à 70 ans.

La deuxième est une étude française portant sur 163 familles portant une mutation délétère, à partir de 436 patients adressés en consultation de génétique [28]. Les auteurs proposent un nouvel estimateur du risque cumulé, qui utilise uniquement le statut porteur ou non porteur

des individus non atteints, et ne devrait donc pas être affecté par le biais de recrutement. Il permet d'estimer seulement le risque de cancer toutes localisations confondues à 43% à 38 ans et à 62% à 51 ans. Les risques de CCR n'apparaissent pas significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes à âge égal. Le risque de cancer du côlon, rapporté à la surface du segment colique considéré, apparaît constant quelle que soit la localisation tumorale (S. Olschwang, données non publiées). Cette étude donne aussi une estimation du risque de tumeur métachrone chez les cas index et leurs apparentés, avec un risque de cancer colorectal, 20 ans après le premier cancer de 72% lorsque le premier organe atteint était l'endomètre et de 52% lorsqu'il s'agissait du côlon ou du rectum.

D'une manière générale, la valeur prédictive pour une mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR peut être considérée comme très faible pour les cancers dont le RR dans la forme héréditaire considérée est de l'ordre de 1-5, intermédiaire lorsque le RR est de l'ordre de 5-8 et bonne s'il est supérieur à 8. Dans la définition du spectre étroit, comme l'avait proposé la conférence de consensus de 1998 [6] il convient de retenir, parmi les cancers extra-coliques, l'endomètre, l'uretère, le bassin et l'intestin grêle ($RR > 8$) comme « bons » indicateurs de consultation puis d'analyse génétique. Ils sont inclus sous le terme de spectre étroit. En raison des risques relatifs intermédiaires trouvés dans les différentes études, il paraît raisonnable d'accorder également une valeur prédictive positive, certes moindre, aux cancers de l'estomac, des voies biliaires et de l'ovaire ($5 < RR < 8$), qui définiront le spectre large dans la suite du texte. Par contre, les études s'accordent toutes pour ne pas inclure le sein, la prostate ni le poumon ($RR < 5$). Les indications de consultation d'oncogénétique sont donc discutées sur la base de ces risques.

3. CONSULTATIONS

Au cours de la consultation, la personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement. Si une

analyse de génétique constitutionnelle est demandée, le médecin prescripteur délivre une attestation, certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies ci-dessus et qu'il a recueilli son consentement, au praticien agréé réalisant l'examen ; le double de celle-ci est versé au dossier médical de la personne concernée. Le consentement, prévu à l'article L. 1131-1, de la personne à qui est prescrit l'examen de ses caractéristiques génétiques, doit être libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée de l'examen. Ce consentement est donné par écrit avec signature.

En amont des consultations d'oncogénétique, l'importance de la consultation de première ligne (médecins généralistes et spécialistes) doit être soulignée. C'est en effet celle qui recueille en premier lieu les données anamnestiques sur l'histoire familiale, et qui permet une information préalable des personnes.

3.1. Evaluation du risque de prédisposition génétique

L'évaluation de la présence du risque de prédisposition génétique chez un patient atteint de cancer est faite par l'unité de consultation multidisciplinaire (UCP) de cancérologie.

En dehors de situations exceptionnelles, il n'existe aucun critère pathognomonique permettant, à partir de la seule présentation clinique d'un cancer, d'identifier une prédisposition héréditaire et le gène responsable. Cependant, il existe des arguments d'orientation de trois ordres :

- individuels : diagnostic à un âge inhabituel, existence de cancers primitifs multiples. Ces informations sont généralement fournies par le compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation spécialisée ;
- familiaux : nombre de cancers, localisation, distribution dans l'arbre familial. A cette étape, la vérification des données anamnestiques est nécessaire;
- tumoraux : caractéristiques histologiques, résultats des tests immunohistochimiques ou biologiques des cellules tumorales, d'où la nécessité de disposer systématiquement des

comptes-rendus d'anatomie pathologique.

Un point important pour proposer une consultation d'oncogénétique puis une analyse génétique est celui de la fiabilité des informations fournies par les personnes. Une synthèse de la littérature à ce sujet peut être faite pour les 2 localisations tumorales principales du syndrome HNPCC, cancer colorectal et de l'endomètre. La sensibilité est la proportion des personnes effectivement atteintes parmi celles signalées comme telles, et la spécificité est la proportion des personnes indemnes, parmi celles rapportées comme telles (ces 2 variables ont été extraites de données anamnestiques directes ou de registres) [29-31] ; tous cancers confondus, le degré de parenté avec la personne atteinte a en outre un impact important sur la précision [32-34] (Tableau 3).

On peut estimer qu'un degré de parenté supplémentaire diminue en moyenne de 25% la fiabilité des diagnostics. Néanmoins le médecin doit tenir compte de la « proximité », dont le degré de parenté (proximité génétique) n'est qu'un reflet statistique, qui ne prend pas en compte la proximité affective. Les autres facteurs intervenant dans la fiabilité de l'information sont essentiellement la localisation tumorale, relativement fiable pour le côlon [32]. La situation optimale sera donc de disposer des comptes rendus histologiques, ainsi que le recommandent les critères d'Amsterdam.

3.2. Indications

La participation respective des paramètres intervenant dans le diagnostic anatomoclinique du syndrome HNPCC a été évaluée. L'incidence des cancers les plus fréquents dans le syndrome HNPCC est indiquée dans le tableau 4, ainsi que la proportion des cancers de type MSI [9, 27, 35-37], selon les différentes localisations et l'âge au diagnostic.

L'indication d'une consultation d'oncogénétique pour un patient atteint de cancer sera retenue (Figure 1) :

a) d'emblée en présence des critères d'Amsterdam II, que nous proposons d'élargir (2

apparentés au premier degré au minimum, et non 3), afin de privilégier la sensibilité de détection de mutations des gènes MMR.

b) après avis d'une UCP de cancérologie dans les configurations suivantes :

- probabilité de cancer de type MSI supérieure à 50% (à savoir : CCR avant 40 ans et/ou antécédent personnel de cancer colorectal ou de l'endomètre, Tableau 4).

En l'absence d'information concernant la valeur prédictive de la présence d'antécédents de cancer du spectre large du syndrome HNPCC (autres que CCR et endomètre), les experts proposent de les prendre également en compte.

- cancer MSI, dont l'âge au diagnostic rend peut vraisemblable une méthylation de l'ADN liée à la sénescence (c'est-à-dire diagnostic avant 60 ans) [38]

- cancer MSI ayant un antécédent au premier degré de cancer du spectre large.

Les situations suivantes ne sont pas retenues comme associées à un risque fort de CCR, génétiquement déterminé, et ne sont pas actuellement des indications de consultation d'oncogénétique :

- CCR MSS (MicroSatellite Stable) après 40 ans ;
- CCR MSI isolé après 60 ans.

Dans l'impossibilité d'obtenir une détermination du phénotype tumoral, les CCR diagnostiqués entre 40 et 60 ans seront discutés par l'UCP de cancérologie.

Le nombre prévisionnel de consultations pour prédisposition héréditaire au CCR est estimé à environ 2000 par an. Cette estimation est cohérente avec les conclusions du groupe de travail réuni en mai 2002 par le CDC, qui évaluent la proportion des situations à haut risque (sans prendre en considération le phénotype tumoral) à 5-10% des cas incidents [39], soit 1800-3600 pour la population française. Pour les autres localisations du spectre large, un raisonnement identique conduit à envisager un complément d'environ 700 consultations. Compte tenu des capacités d'accueil des consultations d'oncogénétique au plan national,

prévues de 10000 patients en 2003 (et 15000 en 2004), la prescription d'une consultation pour 2700 patients apparaît justifiée.

Le groupe d'experts souhaite que la plupart des indications d'analyse moléculaire soit portées par des équipes spécialisées. Certaines indications sont néanmoins indiscutables et peuvent être portées par les médecins traitants, mais il est souhaitable qu'elles soient soutenues par l'avis d'une UCP de cancérologie, et au mieux l'avis ou la consultation d'un médecin oncogénéticien travaillant dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire au sens de la génétique prédictive.

La demande d'examen relève de l'entière responsabilité et de l'expertise du médecin prescripteur. Il fournira au laboratoire, outre une attestation de signature du consentement, les éléments médicaux, qui l'ont conduit à prescrire l'analyse. Il est souhaitable qu'il accompagne sa demande d'un arbre généalogique anonyme, en indiquant la situation du patient dans l'arbre. Les cas ne relevant pas des indications habituelles seront discutés entre le médecin prescripteur et le laboratoire.

3.3 Déroulement

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.

Pour ces raisons, il est très important de rappeler l'importance du respect de certaines règles relatives aux interventions médicales :

Il faut que l'action envisagée pour la personne lui procure un bénéfice.

Pour respecter cet objectif majeur, les médecins doivent affronter une double difficulté, celle de la nature du bénéfice attendu (espérance de vie, qualité de vie, dignité, conséquences psychologiques et sociales), et celle de leurs mesures. Les interventions proposées (simples consultations, surveillance par imagerie, coloscopies, endoscopies, chirurgie prophylactique...) présentent toutes des inconvénients potentiels. Le bénéfice attendu est donc un compromis entre les risques et les avantages.

Il convient d'examiner la réalité de la demande des personnes consultant et leur laisser le libre choix des décisions.

Il convient d'éviter toutes pressions à finalités médicales ou scientifiques et de chercher à limiter les pressions familiales afin que les personnes accèdent librement et volontairement aux consultations.

En France, l'information directe des apparentés d'un consultant, même dans leur intérêt, est *interdite*. Il est interdit de contacter et, à plus forte raison, de convoquer une personne, qui n'aurait pas demandé explicitement à rencontrer un médecin généticien ou à réaliser une analyse génétique.

- L'article 226-13 du Code Pénal prévoit que « la révélation d'une information à caractère secret par une personne qui en est dépositaire » constitue une atteinte au secret professionnel.
- L'article 11 du Code de Déontologie rappelle que le secret professionnel, institué dans l'intérêt du malade, s'impose à tous médecins dans les conditions établies par la loi.

Enfin la communication à un tiers d'une information médicale de cette nature constitue une

« violation du droit au respect de la vie privée » (Article 9 du Code Civil) [40]. En revanche dans d'autres pays, cette information est *possible* (sauf opposition des personnes par exemple, ou avis spécifiques d'une commission). Il peut même s'agir d'un *devoir* comme aux Etats-Unis (the duty to disclose) [41-42].

La consultation d'information sur le statut biologique est ensuite une étape particulièrement importante et délicate. Il est peut-être utile de s'inspirer des réflexions déjà construites autour de la consultation d'annonce du diagnostic du cancer (point 7.2. et annexe n°4 du plan cancer), en particulier pour certains aspects:

- Consultation longue, spécifique ;
- Réalisée par un médecin « senior » ;
- Se situant après la démarche de concertation pluridisciplinaire ;
- Permettant d'informer à nouveau le patient sur les différentes possibilités diagnostiques et préventives, ainsi que sur les risques que ces interventions comportent ;
- Associant un accompagnement psychologique, qui permette un dialogue autour de cette annonce, tout en respectant le poids de celle-ci et les émotions qu'elle peut susciter.

Le suivi des personnes à haut risque (établi sur des arguments génétiques, familiaux ou moléculaires) se fera enfin en collaboration avec l'équipe pluridisciplinaire d'oncogénétique dans le cadre d'un réseau compétent. La prise en charge médicale de ces personnes doit bénéficier :

- De l'assurance d'un soutien psychologique pour les personnes particulièrement anxieuses, du fait du risque accru, de l'impossibilité de se voir fournir une réponse de type binaire (analyse moléculaire infructueuse), même après un test négatif. Cela suppose une grande disponibilité de tous les intervenants.
- D'une évaluation, qui nécessite une communication des informations entre les différents acteurs de la prise en charge avec l'accord des personnes.

- D'un contrôle de qualité des procédures.

Ces objectifs seront d'autant mieux atteints que seront mis en œuvre des protocoles évaluatifs.

4. PATHOLOGIE ET GENETIQUE MOLECULAIRES

4.1. Analyse des cellules tumorales

Les tumeurs se développant dans le cadre d'un syndrome HNPCC ont un phénotype instable qui se caractérise par l'apparition de nouveaux allèles lorsque l'on génotype des marqueurs microsatellites à partir de l'ADN extrait de cellules tumorales. Ce phénotype instable, à l'exception d'un cas insuffisamment documenté [43], est constant dans les cancers colorectaux associés à l'inactivation d'un des gènes MMR principaux (MSH2, MLH1, MSH6) [44-45]. Le but de cette caractérisation phénotypique des cellules tumorales est d'isoler, parmi les patients atteints de CCR, le sous-groupe de patients pouvant bénéficier d'une recherche de mutation délétère constitutionnelle des gènes MMR [9, 11, 27, 46-50].

La caractérisation de ce phénotype par les techniques de génétique moléculaire est actuellement standardisée par une conférence internationale organisée par le NIH et publiée dans Cancer Research en 1998 [51]. Elle recommande le génotypage de 5 marqueurs D2S123, D5S346, D17S250; BAT-25, BAT-26. La réalisation de ce test, qui compare le génome constitutionnel et tumoral d'un patient, suppose un contrôle histologique de la qualité du prélèvement tumoral. D'autres propositions de marqueurs ont été faites en particulier à l'aide de microsatellites mononucléotidiques afin de pallier l'absence de disponibilité d'ADN provenant de cellules normales. Un article récemment publié par l'équipe de Richard Hamelin propose de génotyper 5 marqueurs quasi monomorphes BAT-26, BAT-25, NR-21, NR-22, NR-24. Le statut MSI est alors affirmé par la présence d'une instabilité de 3 des 5 marqueurs [52]. Cette technique permet d'identifier les tumeurs MSI en l'absence d'ADN provenant de cellules normales, à condition que le contingent cellulaire tumoral du prélèvement soit d'au moins 10%. Les résultats d'une nouvelle conférence internationale retiennent ce nouveau

panel comme une alternative au précédent [53].

L'immunohistochimie permet d'étudier sur une coupe histologique l'expression tissulaire des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN. A l'état normal, ces protéines sont exprimées dans le noyau de nombreuses cellules de l'organisme, en particulier dans l'intestin par les cellules du tiers inférieur des cryptes de la muqueuse, par les lymphocytes du centre germinatif des follicules lymphoïdes et par les lymphocytes et les cellules endothéliales du stroma de la tumeur, qui servent ainsi de témoins internes positifs à la technique.

En utilisant deux anticorps dirigés contre les protéines MLH1 et MSH2, dont les gènes correspondants sont les plus fréquemment atteints dans le syndrome HNPCC, on peut mettre en évidence une perte d'expression d'une de ces deux protéines dans les noyaux des cellules tumorales dans les cancers colorectaux. La perte d'expression est exclusive, ce qui signifie qu'elle ne concerne qu'une seule des deux protéines MLH1 ou MSH2, et est somatique, ce qui signifie qu'elle ne s'observe que dans les cellules tumorales. L'immunohistochimie est un acte de routine médicale, qui figure à la nomenclature ; cependant, elle teste partiellement la fonction MMR (analyse de 2 protéines) avec une sensibilité moindre que le génotypage (92%), liée en partie au fait que toutes les mutations ne modifient pas l'épitope reconnu par l'anticorps ou sa stabilité, mais également à l'hétérogénéité des pratiques de fixation des tissus. Elle est enfin reconnue comme sujette à d'importantes variations d'interprétation entre observateurs [54-58].

Environ 10% des cancers colorectaux sporadiques ont un phénotype MSI, en l'absence de toute aggrégation familiale de cancers. Ces cancers se rencontrent volontiers chez des sujets âgés, sont souvent localisés dans le côlon droit, et s'accompagnent fréquemment d'une perte d'expression somatique de la protéine MLH1, provoquée par une méthylation du promoteur du gène en relation avec un mécanisme de sénescence de l'épithélium colique [59-62]. En l'absence de méthylation du promoteur du gène MLH1, la perte de fonction est liée à une

mutation délétère des 2 allèles du gène [38], ce qui constitue une bonne indication d'analyse génétique constitutionnelle. Néanmoins, l'inverse n'est pas vrai, et la caractérisation du degré de méthylation du promoteur du gène MLH1 n'est donc pas, à ce jour, un outil performant pour distinguer les cancers apparus chez une personne porteuse d'une mutation délétère constitutionnelle du gène MLH1, des cancers dus à une inactivation somatique pure de ce gène [59-60, 63].

4.2. Analyse constitutionnelle

En France, les laboratoires réalisant l'examen des gènes associés au syndrome HNPCC, à la recherche d'une anomalie constitutionnelle responsable de la maladie, sont réunis en un réseau national depuis octobre 2000.

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 (génotype en premier lieu, et immunohistochimie pour les tumeurs MSI si possible).

La prescription des analyses constitutionnelles est faite après évaluation de deux aspects :

- L'acceptation de l'analyse par la personne venue consulter

Les informations doivent préciser les limites des analyses, les conséquences médicales et non médicales attendues ou prévisibles d'un test positif ou négatif. Le délai d'attente des résultats doit être indiqué, la réalisation des analyses chez des personnes mineures doit être limitée aux pathologies susceptibles d'être prises en charge avant l'âge de 18 ans, ce qui n'est pas le cas du syndrome HNPCC. Si, en résumé, une personne à très forte probabilité d'appartenir à une famille à risque est réticente, l'analyse ne sera pas prescrite.

- La probabilité a priori de trouver une mutation

Sont actuellement considérées comme légitimes, et présentées sur la figure 1, les propositions d'analyse pour des personnes chez qui la probabilité a priori de trouver une mutation délétère

est supérieure à 0.20 (risque de CCR au moins égal à 4 fois celui de la population standard), et comme non légitimes les propositions d'analyse lorsque le risque a priori est inférieur à 0.10 (risque de CCR au maximum double de celui de la population standard) [9, 11, 27-28, 64].

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 compte-rendu de l'analyse des cellules tumorales (par génotypage, puis par immunohistochimie si MSI). L'analyse sera alors proposée, indépendamment de l'histoire tumorale familiale, dans les cas suivants :

- CCR de type MSI avec extinction de la protéine MSH2 ou MSH6 ;
- Cancer colique gauche ou rectal de type MSI.

Les cas de cancer colique droit de type MSI avec extinction de la protéine MLH1, entre 40 et 60 ans, sans antécédent personnel ou familial, seront discutés.

En l'absence de détermination du phénotype tumoral (échec technique par exemple), l'analyse sera proposée dans les situations suivantes :

- Présence des critères d'Amsterdam II élargis (2 cas et non 3, autres critères inchangés) ;
- Cancer du spectre large du HNPCC avant 40 ans ;
- Cancers primitifs multiples, typiques du HNPCC ;
- 2 cas de cancer du spectre large du HNPCC liés au 1^{er} degré, avant 60 ans.

Actuellement, il est recommandé de réaliser les analyses dans l'ordre suivant :

1. Analyse de la séquence codante des gènes MLH1 et MSH2 à la recherche de mutations ponctuelles. Arrêt de l'analyse et compte-rendu si une mutation délétère est identifiée.
2. Poursuite de l'analyse dans les autres cas par une analyse de la séquence codante du gène MSH6 à la recherche de mutations ponctuelles et par une analyse du gène MSH2 à la recherche d'une anomalie complexe. Arrêt de l'analyse et compte-rendu.
3. Si la probabilité résiduelle de mutation délétère d'un gène MMR reste élevée (argument lié

à l'analyse somatique par exemple), reprise ou complément d'analyse orienté par cet argument (recherche de réarrangement génomique, analyse des promoteurs...).

Les analyses se déroulent en 2 temps. La première détermination est effectuée sur un 1^{er} prélèvement, et cherche la présence d'une mutation, préalablement identifiée (apparentés) ou non (cas index). Les résultats sont contrôlés lors d'une seconde détermination sur un 2nd prélèvement, où la mutation préalablement identifiée est cherchée (apparentés et cas index), ou l'identité du patient vérifiée par génotypage (cas index pour lesquels aucune mutation n'a été trouvée lors de la 1^{re} détermination).

Le compte-rendu comporte les éléments relatifs aux différentes étapes des analyses :

1. Validation du prélèvement :

- nom, nom de naissance, prénom, date de naissance du patient
- date et nature du prélèvement
- dates d'envoi et de réception
- coordonnées du médecin prescripteur, destinataire du compte-rendu
- attestation d'obtention du consentement
- références identifiant le prélèvement avant et après son arrivée dans le laboratoire

2. Validation de la demande d'examen :

- pour les demandes de type 1 (examens des apparentés asymptomatiques ou non), capacité d'identification de la mutation familiale (référence du cas index et du laboratoire ayant effectué l'analyse correspondante).
- pour les demandes de type 2 (examens des cas index), justification de la demande

Il est rappelé que la demande d'examen relève de la responsabilité et de l'expertise du médecin prescripteur, qui aura fourni, avec sa demande, au minimum les éléments médicaux justificatifs, de préférence accompagnés d'un arbre généalogique anonyme, avec mention explicite du patient dans l'arbre.

3. Validation de l'analyse :

- type d'analyse (type 2 pour les cas index, type 1 pour les apparentés)

Il est préférable, pour des raisons de responsabilité, de contrôler la description de la mutation délétère du cas index : lorsque le laboratoire responsable de la présente analyse n'a pas assuré l'analyse du cas index, il peut demander une copie anonyme des électrophorégrammes de séquence justifiant sa conclusion.

- gène(s) analysé(s) et méthode(s) d'analyse
- liste exhaustive des variants mis en évidence

Il est indispensable de distinguer clairement la description de la mutation délétère responsable du syndrome HNPCC de celle des variants, de signification connue ou inconnue, dont la connaissance ne peut être utilisée à des fins médicales.

4. Interprétation des résultats :

- synthétique (identification, présence, absence de mutation délétère)
- commentée

L'interprétation du résultat de l'analyse génétique relève de la responsabilité et de l'expertise du biologiste, qui prend position sur le caractère délétère ou non d'un variant, et suggère au besoin une analyse complémentaire. Il peut, en option, assortir son interprétation de conseils cliniques relatifs au résultat, ou d'une simple référence à un document récent.

5. Responsabilité médicale :

Le laboratoire réalisant l'analyse est distinctement identifié sur le compte-rendu, qui sera daté et signé du biologiste responsable.

Le compte-rendu est exclusivement envoyé au médecin, qui a prescrit l'analyse ; ce dernier a quant à lui la responsabilité de communiquer les résultats au patient.

En conclusion, si les indications d'analyse génétique ont porté sur une personne avec cancer MSI, pour lequel la probabilité d'une méthylation liée à la sénescence a été jugée très faible,

la mutation responsable doit être identifiée au prix d'examens de plus en plus complexes. Les situations d'incertitude résiduelle concernent donc essentiellement les variants de signification inconnue. Une concertation des généticiens cliniciens et biologistes est alors recommandée, afin de classer chaque variant selon sa probabilité d'altération de la fonction MMR, et d'adapter la prise en charge ultérieure à cette classification. Cette position est susceptible d'évoluer si des variants associés à des risques intermédiaires viennent à être décrits. En cas de cancer MSS dans un contexte familial évocateur d'une prédisposition héréditaire, les personnes pourront se voir proposer, par l'équipe pluridisciplinaire de génétique, une prise en charge adaptée à leur niveau de risque, en s'appuyant en particulier sur les recommandations de la conférence de consensus [65].

6. PRISE EN CHARGE

Les propositions de prise en charge sont faites dans l'état actuel des connaissances. Sauf précision particulière, ce chapitre concerne les personnes dont le risque génétique a été identifié au niveau individuel par des analyses de biologie moléculaire, ou dont la probabilité d'avoir une prédisposition héréditaire au cancer du spectre HNPCC élevée (supérieure à 0.20). Il est important de rappeler que, chez les personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère d'un des principaux gènes MMR, l'absence, à ce jour, de corrélation génotype-phénotype significative justifie de ne pas considérer l'âge d'apparition ou la localisation des cancers dans une famille pour les propositions de prise en charge. Par contre, cette position doit être nuancée dans les familles où aucune mutation délétère n'est identifiée, en particulier celles dans lesquelles les tumeurs ne sont pas MSI.

Les médecins ont un devoir d'information et de conseil. Quelles que soient les propositions ici décrites, c'est la personne intéressée qui joue le rôle le plus important dans le choix des différentes stratégies de prise en charge.

Les stratégies de dépistage et de prévention ne doivent pas se substituer à la gestion des

symptômes. Afin de minimiser le risque de fausse sécurité que pourraient induire des examens de dépistage négatif, les personnes doivent être prévenues de l'importance de signaler aux médecins l'existence de symptômes anormaux. D'une manière générale, étant donné leur forte prévalence, la valeur prédictive positive des symptômes se trouve augmentée en cas d'histoire familiale et à plus forte raison en cas de mutation délétère. Ainsi les symptômes classiques (troubles du transit, métrorragies...) doivent être interprétés en fonction de ce contexte et la répétition des examens complémentaires envisagée.

6.1. Personnes asymptomatiques, indemnes de pathologie

Côlon & rectum

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS : anti-COX2 et aspirine) ont un effet protecteur démontré sur les adénomes et cancers colorectaux sporadiques (taille et nombre des lésions) [14-15]. Deux études sont en cours actuellement dans le syndrome HNPCC, dont une étude européenne intitulée CAPP2, basée sur la prise combinée d'aspirine et d'amidon, initiée en 1998 et à laquelle la France participe.

Le dépistage des tumeurs colorectales a fait la preuve de son efficacité chez les personnes porteuses d'une mutation délétère d'un des principaux gènes MMR, comme chez les apparentés au 1^{er} degré des personnes atteintes de CCR, dont l'histoire familiale répond aux critères d'Amsterdam II [66-68] ; ce dépistage doit être réalisé par coloscopies, à débiter au plus tard à 25 ans, sans doute pas avant l'âge de 20 ans, et à répéter tous les 2 ans [27-28, 69-72]. A l'issue de chaque coloscopie, il est recommandé de compléter l'examen en utilisant un colorant de type indigo carmin [73-74]. Il paraît intéressant d'évaluer le bénéfice d'un enregistrement numérique systématique de ces examens [76-77].

En raison du caractère incomplet de la pénétrance des mutations délétères et de l'expressivité variable de la maladie d'une part, des performances élevées de la coloscopie totale réalisée dans les conditions techniques correctes d'autre part [78-79], et enfin des résultats de

l'analyse des risques et bénéfices [80], la chirurgie d'exérèse colique ou rectale prophylactique ne peut être recommandée. La morbidité immédiate et secondaire de la colectomie totale et de la coloproctectomie ne doivent pas être minorées ni sous-estimées [81]. Cependant, lorsque l'étendue de la colectomie, quelle qu'en soit la raison, doit dépasser les limites standards des opérations oncologiques habituelles, l'intervention doit être discutée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire. La non compliance d'un individu aux examens de surveillance ne peut être en soi une indication à la chirurgie. La colectomie totale ne supprime pas les exigences de surveillance sur la partie terminale du côlon et sur le rectum. La voie d'abord coelioscopique pour la chirurgie abdominale ne modifie pas les règles de prise en charge des patients qui entrent dans le syndrome HNPCC [82-83].

Endomètre

Les oestroprogestatifs réduisent de moitié le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre dans la population générale, avec un effet durée-efficacité [84]. La protection persiste plusieurs années après l'arrêt du traitement. Cependant, vouloir agir sur les facteurs de risques de cancer de l'endomètre semble illusoire puisqu'ils sont liés à la vie génitale et au nombre des grossesses. Ce type de prévention imposerait d'agir notamment sur des choix personnels de vie des patientes, ou des comportements sociologiques. Ce que l'on doit retenir est qu'il n'y a aucun argument pour contre-indiquer un traitement oestroprogestatif ou un THS chez les femmes appartenant à une famille HNPCC [85].

La mesure de l'épaisseur endométriale par échographie, ou l'évaluation de la cavité utérine par hystéroscopie paraissent les méthodes les plus importantes à évaluer [86]. Elles pourraient être proposées sur la base d'un rythme annuel à partir de 30 ans [28, 87]. Cependant, à ce jour, 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 [88].

Enfin, tous les saignements anormaux avant comme après la ménopause doivent être explorés

avec un bilan morphologique de la cavité utérine et un diagnostic histologique [87].

Il paraît cohérent de discuter l'hystérectomie prophylactique à l'occasion d'intervention chirurgicale, le plus souvent pour traitement d'un cancer colique, en la restreignant aux patientes ayant une prédisposition identifiée. A fortiori, une indication de chirurgie prophylactique sans autre indication de chirurgie pelvienne ne peut être discutée qu'en cas de mutation délétère identifiée ; elle n'est pas recommandée par le groupe d'experts.

Autres localisations

Les autres localisations cancéreuses, dont le risque relatif est augmenté en cas de mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR, sont l'intestin grêle et les voies urinaires excrétrices pour le spectre étroit, les ovaires, l'estomac et les voies biliaires pour le spectre large. Compte tenu des fréquences de ces cancers, la chirurgie prophylactique n'est pas indiquée et n'a pas été discutée, à l'exception de la localisation ovarienne, qu'il est difficile de dissocier de la prise en charge du risque de cancer de l'endomètre. Dans ce dernier cas cependant, aucune étude ne vient étayer l'argumentation aujourd'hui.

En l'absence de corrélation génotype-phénotype, l'existence de ces cancers dans une famille n'est pas suffisante pour justifier l'introduction d'une prise en charge spécifique. Une surveillance avertie des symptômes est par contre recommandée.

6.2. Personnes atteintes de cancer

Côlon & rectum

La recherche des antécédents familiaux par l'interrogatoire préopératoire est une règle de la prise en charge des cancers du côlon et du rectum. Lorsqu'un syndrome HNPCC est suspecté mais non prouvé, les règles oncologiques habituelles de la chirurgie colorectale s'appliquent, notamment en ce qui concerne l'étendue de la résection colique [28, 71, 74]. Les taux de survie à 5 ans des patients opérés d'un cancer colorectal dans le cadre du syndrome HNPCC montrent que les risques de décès dans ce délai sont supérieurs au risque de développer un

cancer colique ou rectal métachrone dans le même délai [89-91]. La balance des risques relatifs reste en faveur de la seule chirurgie à visée curative pour les patients opérés d'une tumeur colorectale sans métastase ganglionnaire [92]. Chez les patients opérés d'une première tumeur colique, la chirurgie « prophylactique » consisterait en une colectomie subtotale ; cependant, cette intervention laisse en place une surface muqueuse colorectale exposée au risque de tumeur métachrone. Chez les patients opérés d'un premier cancer rectal, l'attitude « prophylactique » cherchant à prévenir les tumeurs métachrones devrait comporter une colectomie totale avec anastomose iléo-anale. Compte tenu de l'impact négatif en termes fonctionnels et des morbidités potentielles d'une colectomie totale ou d'une coloproctectomie [81] il ne paraît pas recommandé d'indiquer ce type de chirurgie tant que l'on n'a pas la preuve que les objectifs prophylactiques sont cohérents par rapport aux objectifs curatifs. Dans l'hypothèse où cette chirurgie étendue, à visée prophylactique, serait discutée, les paramètres suivants doivent être considérés : l'espérance de vie (selon les critères habituels rappelés plus haut), la parfaite compréhension par la personne des avantages et des inconvénients, la validation d'une telle stratégie par les UCP d'oncogénétique et de cancérologie.

Il existe dans la littérature des arguments contradictoires quant à la spécificité des cancers colorectaux de phénotype MSI, en termes d'histoire naturelle ou de chimiosensibilité vis-à-vis du 5-FU [93]. Actuellement, il n'est pas justifié d'adapter la prise en charge des cancers coliques au contexte de survenue (syndrome HNPCC en particulier). Elle doit rester basée, après exérèse « curative », sur l'administration d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU en cas de métastase ganglionnaire (stade III de l'UICC).

Chez les patients ayant un syndrome HNPCC et opérés d'un cancer colorectal stade II ou III, la surveillance endoscopique durant les 5 premières années postopératoires est différente de celle des cancers colorectaux sporadiques. Tous les patients doivent avoir une coloscopie

totale, selon les règles recommandées dans le syndrome, tous les deux ans. Chez les patients qui au cours de la surveillance ont un adénome supérieur à 1 cm, à contingent vilieux ou en dysplasie de haut grade, une ré-intervention à visée préventive peut être discutée. Ses modalités et sa complexité sont fonction du type de chirurgie initiale. Les patients doivent être informés des bénéfices escomptés et des complications et séquelles de la chirurgie préventive. Le même type d'information doit être donné aux apparentés qui présentent le même type de lésion colique ou rectale au cours d'un programme de surveillance endoscopique, en l'absence de tout antécédent de chirurgie colorectale.

Endomètre

Les cancers de l'endomètre diagnostiqués dans le cadre du syndrome HNPCC doivent être traités de la même façon que les cas sporadiques [94-95]. Leur pronostic semble comparable à celui des cancers de la population générale.

Autres localisations

Les cancers de l'intestin grêle, de l'estomac et des voies biliaires ne présentent aucune particularité en cas de mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR, et leur traitement n'est en conséquence pas modifié comparativement à celui des cancers sporadiques.

Quelques spécificités peuvent par contre être relevées pour les localisations ovarienne et urothéliale :

- La présentation de ces tumeurs est très différente de celle observée dans la population générale ou en cas de prédisposition BRCA. Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes, mais la prévalence des variétés endométrioïdes et mucineuses est plus importante que dans les cas sporadiques. Les lésions frontières sont également rencontrées et actuellement sous-évaluées en raison des difficultés diagnostiques pour les cas les plus anciens. Enfin la majorité des cas sont diagnostiqués à un stade précoce (84% de stades I et II de la FIGO). Il faut souligner qu'un cancer endométrial est simultanément diagnostiqué dans plus de 20% des cas

[96].

- Contrairement aux formes sporadiques, les tumeurs urothéliales siègent le plus souvent sur le haut appareil urinaire (66%) et il n'existe pas de prédominance masculine. L'histologie est celle habituellement rencontrée (carcinome à cellules transitionnelles). Au niveau des tumeurs, une instabilité des microsatellites est observée dans plus de 80% des cas. Le caractère multiple et bilatéral des lésions tumorales urothéliales imposent une prise en charge précoce de ces lésions et un traitement conservateur pour les lésions superficielles. Le pronostic de ces formes n'est pas plus défavorable, à stade et grade égaux, que celui des formes sporadiques.

7. SYNTHÈSE

L'identification et la prise en charge du syndrome HNPCC, telles qu'elles sont proposées dans ce rapport, résultent d'une synthèse critique des données de la littérature. Elles sont récapitulées dans le tableau 5. L'acquisition extrêmement récente des connaissances, et les observations à partir d'effectifs de taille parfois restreinte, a néanmoins conduit les experts, à quelques reprises, à émettre des avis sur des problèmes non définitivement résolus.

Le contexte très évolutif de ce domaine médical fait de ce travail une étape et non une fin, qui doit trouver un prolongement dans la constitution d'un comité de suivi, chargé de la mise à jour des informations, et l'élaboration de protocoles nationaux, qui permettent de consolider et d'améliorer les connaissances. En particulier, une évolution des positions prises dans ce rapport, et une amélioration de leur degré de précision, seront possibles grâce à la conception d'études prospectives de grande envergure dans les domaines suivant :

- Mise au point et exploitation de méthodes non biaisées d'évaluation de la pénétrance ;
- Développement d'outils d'évaluation des variants de signification inconnue ;
- Validation des algorithmes utiles au calcul de la probabilité, pour une personne, d'être porteuse d'une mutation délétère d'un des principaux gènes MMR d'une part, et au calcul du

risque de cancer, pour une personne porteuse d'une mutation délétère, d'autre part ;

- Validation de l'efficacité des nouvelles pratiques de dépistage des cancers les plus fréquents, colon, rectum et endomètre (chromoendoscopie, hystérosonographie et hystéroscopie).

L'identification du syndrome HNPCC et des mutations constitutionnelles délétères des gènes MMR à l'issue d'un diagnostic de cancer a, à ce jour, peu d'impact pour le traitement initial. Par contre, elles influencent la surveillance à long terme du patient, et ont des conséquences majeures pour ses apparentés, qui pourront bénéficier des modalités de prise en charge ici décrites.

Le comité de suivi devra s'attacher à vérifier la diffusion et la mise en pratique des propositions faite ici ; il est également important de mettre en place les moyens de contrôler la qualité de l'ensemble du processus, de l'identification au traitement des personnes porteuses d'une mutation délétère d'un des principaux gènes MMR.

Références bibliographiques

- [1] Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913;12:546-55.
- [2] Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117:206-12.
- [3] Vasen H, Mecklin JP, Meera-Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- [4] Rodrigues-Bigas M, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-62.
- [5] 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.
- [6] Vasen H, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-8.
- [7] Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002;51:60-4.
- [8] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Incidence et mortalité par cancer en France pour la période 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
- [9] Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M, *et al.* Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2193-200.

- [10] Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma and HNPCC: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Br J Cancer* 2001;84:969-74.
- [11] Katballe N, Christensen M, Wilkman FP, Orntoft TF, Laurberg S. Frequency of HNPCC in Danish colorectal cancer patients. *Gut* 2002;50:43-51.
- [12] Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003;39:1904-11.
- [13] Boardman LA. Heritable colorectal syndromes: recognition and preventive management. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:1107-31.
- [14] Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, *et al.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
- [15] Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, *et al.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-90.
- [16] Viner JL, Umar A, Hawk ET. Chemoprevention of colorectal cancer: problems, progress and prospects. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:971-99.
- [17] National Research Council. Understanding Risk - Informing Decisions in a Democratic Society. Washington D.C.: National Academy Press 1996.
- [18] Lynch HT, Kimberling W, Albano WA. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). I. Clinical description of resource. *Cancer* 1985;56:934-938.
- [19] Watson P et Lynch H. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-85.
- [20] Vasen H, Wijnen JT, Menko FH. Cancer risk in families of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-7.
- [21] Aarnio M, Sankila R, Pukkala E. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-

repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-8.

- [22] Muller A, Edmonston TB, Corao DA, Rose DG, Palazzo JP, Becker H, *et al.* Exclusion of breast cancer as an integral tumor of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 2002;62:1014-9.
- [23] Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD, *et al.* Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. *Am J Hum Genet* 2001;68:118-27.
- [24] Mecklin JP, Järvinen HJ, Peltokallio P. Cancer family syndrome: genetic analysis of 22 Finnish kindreds. *Gastroenterology* 1986;90:328-33.
- [25] Carayol J, Khat M, Maccario J, Bonaïti-Pellié C. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: current risks of colorectal cancer largely overestimated. *J Med Genet* 2002;39:335-9.
- [26] Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1995;64:430-3.
- [27] 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.
- [28] Parc Y, Boisson C, Thomas G, Olschwang S. Cancer risk in 348 French MSH2 or MLH1 gene carriers. *J Med Genet* 2003;40:208-13.
- [29] Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;146:244-8.
- [30] Bergmann MM, Calle EE, Mervis CA, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW. Validity of self-reported cancers in a prospective cohort study in comparison with data

from state cancer registries. *Am J Epidemiol* 1998;147:556-62.

- [31] Ruo L, Cellini C, La-Calle JP, Jr., Murray M, Thaler HT, Quan SH, *et al.* Limitations of family cancer history assessment at initial surgical consultation. *Dis Colon Rectum* 2001;44:98-103; discussion 103-4.
- [32] Love RR, Evans AM, Josten DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. *J Chronic Dis* 1985;38:289-93.
- [33] Bondy ML, Strom SS, Colopy MW, Brown BW, Strong LC. Accuracy of family history of cancer obtained through interviews with relatives of patients with childhood sarcoma. *J Clin Epidemiol* 1994;47:89-96.
- [34] Douglas FS, O'Dair LC, Robinson M, Evans DG, Lynch SA. The accuracy of diagnoses as reported in families with cancer: a retrospective study. *J Med Genet* 1999;36:309-12.
- [35] Farrington S, McKinley A, Carothers A, Cunningham C, Bubb J, Sharp L, *et al.* Evidence for an age-related influence of MSI on colorectal cancer survival. *Int J Cancer* 2002;98:844-50.
- [36] Ikenaga M, Tomita N, Sekimoto M, Ohue M, Yamamoto H, Miyake Y, *et al.* Use of microsatellite analysis in young patients with colorectal cancer to identify those with HNPCC. *J Surg Oncol* 2002;79:157-65.
- [37] Gryfe R, Kim I, Hsieh E, Aronson M, Holowaty E, Bull S, *et al.* Tumor MSI and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *New Engl J Med* 2000;342:69-77.
- [38] Nakagawa H, Nuovo GJ, Zervos EE, Martin EW Jr, Salovaara R, Aaltonen LA. Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development. *Cancer Res* 2001;61:6991-5.
- [39] CDC. Genomics and disease prevention - Family history abstracts. In: CDC; 2002.
- [40] Eisinger F, Thouvenin D, Bignon YJ, Cuisenier J, Feingold J, Hoerni B, *et al.* Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de

bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995;82:865-78.

- [41] Deftos LJ. The evolving duty to disclose the presence of genetic disease to relatives. *Acad Med* 1998;73:962-8.
- [42] McAbee GN, Sherman J, Davidoff-Feldman B. Physician's duty to warn third parties about the risk of genetic diseases. *Pediatrics* 1998;102:140-2.
- [43] Berends MJ, Hollema H, Wu Y, van Der ST, Mensink RG, ten Hoor KA, *et al.* MLH1 and MSH2 protein expression as a pre-screening marker in hereditary and non-hereditary endometrial hyperplasia and cancer. *Int J Cancer* 2001;92:398-403.
- [44] Peltomäki, P, and Vasen, H, The International Collaborative Groupe on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer : database and results of a collaborative study. *Gastroenterology*, 1997;113:1146-58.
- [45] Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, Zwinderman AH, van der Kluft H, Mulder A, *et al.* Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;20:511-8.
- [46] Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, *et al.* Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-7.
- [47] Christensen M, Katballe N, Wikman F, Primdahl H, Sorensen FB, Laurberg S, Orntoft TF. Antibody-based screening for hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma compared with microsatellite analysis and sequencing. *Cancer* 2002;95:2422-30.
- [48] Liu T, Wahlberg S, Burek E, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A. Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer. *Gene Chrom Cancer* 2000;27:17-25.
- [49] Terdiman JP, Levin TR, Allen BA, Gum JR Jr, Fishbach A, Conrad PG, *et al.* Hereditary

nonpolyposis colorectal cancer in young colorectal cancer patients: high-risk clinic versus population-based registry. *Gastroenterology* 2002;122:940-7.

- [50] Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G, Loda M, Garber J, Syngal S, *et al.* Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res* 2002;62:3485-92.
- [51] Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-57.
- [52] Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, *et al.* Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002;123:1804-11.
- [53] Umar A, Boland R, Terdiman J, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, *et al.* Revised Bethesda Guidelines for HNPCC and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2003 (sous presse).
- [54] Cawkwell L, Gray S, Murgatroyd H, Sutherland F, Haine L, Longfellow M. Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. *Gut* 1999;45:409-15.
- [55] Ward R, Tomlinson I, O'Connor T, Norrie M, Wu R, Hawkins N. Microsatellite instability and clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut* 2001;48:821-9.
- [56] Lanza G, Gafa R, Maestri I, Santini A, Matteuzzi M, Cavazzini L. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorectal adenocarcinomas with microsatellite instability. *Mod Pathol* 2002;15:741-9.

- [57] Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:897-9.
- [58] Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, Paraf F, Mourra N, Parc Y. Microsatellite instability in colorectal carcinoma. The comparison of immunohistochemistry and molecular biology suggests a role for hMSH6 [correction of hMLH6] immunostaining. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:694-700.
- [59] Herman JG, Umar A, Polyak K, Grafe JR, Ahuja N, Issa JPJ. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6870-5.
- [60] Kuismänen SA, Holmberg MT, Salovaara R, de la Chapelle A, Peltomäki P. Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol* 2000;156:1773-9.
- [61] Wheeler JM, Loukola A, Aaltonen LA, Mortensen NJ, Bodmer WF. The role of hypermethylation of the hMLH1 promoter region in HNPCC versus MSI+ sporadic colorectal cancers. *J Med Genet* 2000;37:588-92.
- [62] Cunningham JM, Kim CY, Chrisensen ER, Tester DJ, Parc Y, Burgart LJ. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet* 2001;69:780-90.
- [63] Raedle J, Trojan J, Brieger A, Weber N, Schäfer D, Plotz G. Bethesda guidelines : relations to microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in patients with colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135:566-76.
- [64] Planck M, Rambech E, Moslein G, Muller W, Olsson H, Nilbert M. High frequency of microsatellite instability and loss of mismatch-repair protein expression in patients with double primary tumors of the endometrium and colorectum. *Cancer* 2002;94:2502-10.

- [65] Seitz JF, Faivre J. La conférence de consensus française sur le cancer du côlon : recommandations simples et précises. *Bull Cancer* 1998 ;85 :293-4.
- [66] Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34.
- [67] Ponz de Leon M, Della Casa G, Benatti P, Percesepe A, di Gregorio C, Fante R, *et al.* Frequency and type of colorectal tumors in asymptomatic high-risk individuals in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:639-41.
- [68] Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000;24:137-42.
- [69] Heinimann K, Muller H, Weber W, Scott RJ. Disease expression in Swiss hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) kindreds. *Int J Cancer* 1997;74:281-5.
- [70] Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, *et al.* MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074-80.
- [71] de Vos WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1588-94.
- [72] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
- [73] Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, *et al.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.

- [74] Lee JH, Kim JW, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, *et al.* Detection of colorectal adenomas by routine chromoendoscopy with indigocarmine. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1284-8.
- [76] Rex DK. Accessing proximal aspects of folds and flexures during colonoscopy: impact of a pediatric colonoscope with a short bending section. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1504-7.
- [77] Dacosta RS, Wilson BC, Marcon NE. New optical technologies for earlier endoscopic diagnosis of premalignant gastrointestinal lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S85-S104.
- [78] Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, *et al.* Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-8.
- [79] Bensen S, Mott LA, Dain B, Rothstein R, Baron J. The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. Polyp Prevention Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999;94:194-9.
- [80] Lee JS, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Surg* 2001;181:207-10.
- [81] Lepisto A, Luukkonen P, Jarvinen HJ. Cumulative failure rate of ileal pouch-anal anastomosis and quality of life after failure. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1289-94.
- [82] Ky AJ, Sonoda T, Milsom JW. One-stage laparoscopic restorative proctocolectomy : an alternative to the conventional approach ? *Dis Colon Rectum* 2002;45:207-10.
- [83] Kienle P, Weitz J, Benner A, Herfarth C, Schmidt J. Laparoscopically assisted colectomy and ileoanal pouch procedure with and without protective ileostomy. *Surg Endoscopy* 2003;17:716-20.
- [84] Dayal M, Barnhart K. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral

contraceptive pill. *Semin Reprod Med* 2001;19:295-303.

- [85] Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360:942-6.
- [86] Omnes S. Place des examens non invasifs pour le diagnostic de cancer de l'endomètre lors de métrorragies post-ménopausiques. Thèse pour le Doctorat d'Etat. Necker Enfants Malades 2003.
- [87] Brown G, St John D, Macrae F, Aittomaki K. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer : implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001;80:346-9.
- [88] Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter G, Carpenter R, Vasen H, Thomas H. 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.
- [89] Percesepe A, Benatti P, Roncucci L, Sassatelli R, Fante R, Ganazzi D, *et al.* Survival analysis in families affected by hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 1997;71:373-6.
- [90] Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Radice P, Presciuttini S, *et al.* Survival of patients with hereditary colorectal cancer: comparison of HNPCC and colorectal cancer in FAP patients with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999;80:183-7.
- [91] Tomoda H, Baba H, Akazawa K. Prolonged survival in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncol Rep* 1999;6:321-4.
- [92] Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
- [93] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, *et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based

adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.

- [94] Zanotti K, Church J, Burke C, Geither M, Fay S, Vidmar S, Clarl B. Clinical and pathologic characterization in hereditary polyposis colorectal cancer (HNPCC) associated endometrial cancer. XXXIII Congress SGO, 2003.
- [95] Boks D, Trujillo A, Voogd A, Morreau H, Kenter G, Vasen H. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;102:198-200.
- [96] Watson P, Butzow R, Lynch H, Mecklin J, Jarvinen H, Vasen H, *et al.* The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:223-8.
- [97] Green J, O'Driscoll M, Barnes, Maher ER, Bridge P, Shields K, Parfrey PS. A. Impact of gender and parent of origin on the phenotypic expression of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a large Newfoundland kindred with a common MSH2 mutation. *Dis Col Rectum* 2002;45:1223-32.

Remerciements

Les positions concernant l'identification et la prise en charge du syndrome HNPCC ici décrites engagent la responsabilité exclusive des auteurs. Nous remercions, pour leur participation à des séances thématiques, les personnes suivantes : Valérie Bonadona, Bruno Buecher, Jean-François Fléjou, Diane Julhiet, François Paraf, Emmanuel Tiret, Jérôme Viguié, Qing Wang ; et pour la lecture critique : Jean Faivre, Pierre Hutter, Alex Kartheuser, Catherine Nogues.

Nous remercions également, pour leur soutien, les organismes et sociétés savantes suivant : l'Association Française de Chirurgie, l'association HNPCC-France, la Fédération Française de Carcinologie Digestive, la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, le Groupe Génétique et Cancer, l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, la Ligue Nationale Contre le Cancer, la Société Française de Chirurgie Digestive, la Société Française de Génétique Humaine, la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie.

Nous remercions, pour leur soutien financier, la Direction Générale de la Santé et la Ligue Nationale Contre le Cancer ; pour leur aide à la formation des experts, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, l'équipe Standards, Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, le département Expertises Collectives de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale.

Nous remercions enfin les structures qui ont mis les experts à disposition. Les experts ont déclaré n'être l'objet d'aucun conflit d'intérêt.

Légende des figures

Figure 1 : Indications de consultation d'oncogénétique et d'analyse génétique constitutionnelle des gènes MMR

Les indications d'analyse faisant intervenir exclusivement des critères cliniques sont indiquées en bleu ; celles faisant appel à des critères biologiques sont indiquées en rouge. Les indications de consultation sont rappelées dans la partie supérieure.

UCP : unité de consultation pluridisciplinaire ; RER (REplication Error): recherche d'un phénotype instable par génotypage de la tumeur ; IHC : immunohistochimie ; MSI : microsatellite instable ; MSS : microsatellite stable ; MMR : Mismatch repair

Tableau 1 : Risques relatifs (et degré de signification¹) de tumeurs associées au syndrome HNPCC dans 3 études (seules sont indiquées les tumeurs pour lesquelles le risque relatif a été trouvé significatif dans au moins une étude)

Site de la tumeur	[19]		[20] ²		[21]	
	RR	Signification	RR	Signification	RR	Signification
Estomac	4,1	p< 0,001	10,5	p< 0,001	6,9	p< 0,001
Intestin grêle	25,0	p< 0,001	166,7	p< 0,001	-	-
Système hépato-biliaire	4,9	p< 0,05	-	-	9,1	p< 0,05
Rein	3,2	p< 0,01	-	-	4,7	p< 0,05
Vessie	1,1	NS	-	-	7,6	p < 0,01
Urètre	22,0	p< 0,001	53,2	p< 10 ⁻⁸		
Ovaire	3,5	p< 0,001	4,1	NS	13	p< 0,001
Poumon	12,0	p< 0,01	-	-	1,0	NS
Cerveau	1,6	NS	-	-	4,5	p< 0,05

¹ Il s'agit de la valeur nominale du risque de 1^e espèce, donc sans correction pour les comparaisons multiples

² Les risques relatifs (RR) et degré de signification ont été calculés à partir des valeurs données dans l'article

Tableau 2 : Risques cumulés à 70 ans de cancer des autres organes que le côlon ou le rectum

Etude	Site de la tumeur				
	Endomètre	Ovaire	Estomac	Tractus biliaire	Urothelium
Aarnio et al., 1995 ¹	40%	10%	15%	8%	5%
Dunlop et al., 1997	42%	-	-	-	-
Aarnio et al., 1999	60%	12%	13%	-	-
Green et al., 2002 ²	79%	36%	-	-	-

¹ Risques estimés à partir de patients atteints de cancer uniquement

² Risques estimés pour une seule mutation MSH2 fondatrice originaire de Terre-Neuve; il est possible que cette mutation délétère confère un risque particulièrement élevé de cancer de l'endomètre et de l'ovaire [97]

Tableau 3 : Précision des données anamnestiques en fonction de la localisation tumorale et du degré de parenté

Critère	Sensibilité	Spécificité
Localisation*		
CCR	0,73-0,83	0,93
Endomètre	0,3-0,71	0,97
Parenté		
1 ^{er} degré	0,74-1	
2 nd degré	0,43-0,75	
3 ^{ème} degré	0,3-0,59	
* sans précision du degré de parenté		

Tableau 4 : Influence de l'âge au diagnostic de cancer et des antécédents tumoraux sur le phénotype tumoral pour les 2 localisations les plus fréquentes (colon, endomètre) du syndrome HNPCC

Localisation	Incidence	Type MSI
CCR	36 000	10% (3 600)
0-40 ans	1% (360)	51% (184)
40-50 ans	4% (1 440)	10% (144)
50-60 ans	12% (4 320)	10% (432)
avec un antécédent personnel de cancer (CCR, endomètre)		
	1% (360)	69% (248)
Endomètre	5 000	
0-60 ans	24% (1 200)	34% (408)

Les valeurs entre parenthèses correspondent aux estimations chiffrées des proportions

Tableau 5 : Risques* et prise en charge des personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR

Localisation	RR	R _{MMR}	Dépistage	Chir. prophyl	Pronostic	Traitement
Colon/rectum	10	50-60	>20-25 ans, tous les 2 ans chromocoloscopie complète (indigo carmin)	non	id. spor.	id. spor.
Endomètre	40	30-40	examen annuel >30 ans échographie ou hystéroscopie souple (biopsies) ou hystérosonographie	non	id. spor.	id. spor.
Urothelium	15	5	} aucune prise en charge particulière			
Intestin grêle	>25	1-5				
Ovaire	9	8				
Voies biliaires	5	5				
Estomac	10	5-10				

* relatif (RR) et cumulé sur la vie (R_{MMR}), exprimés en %.

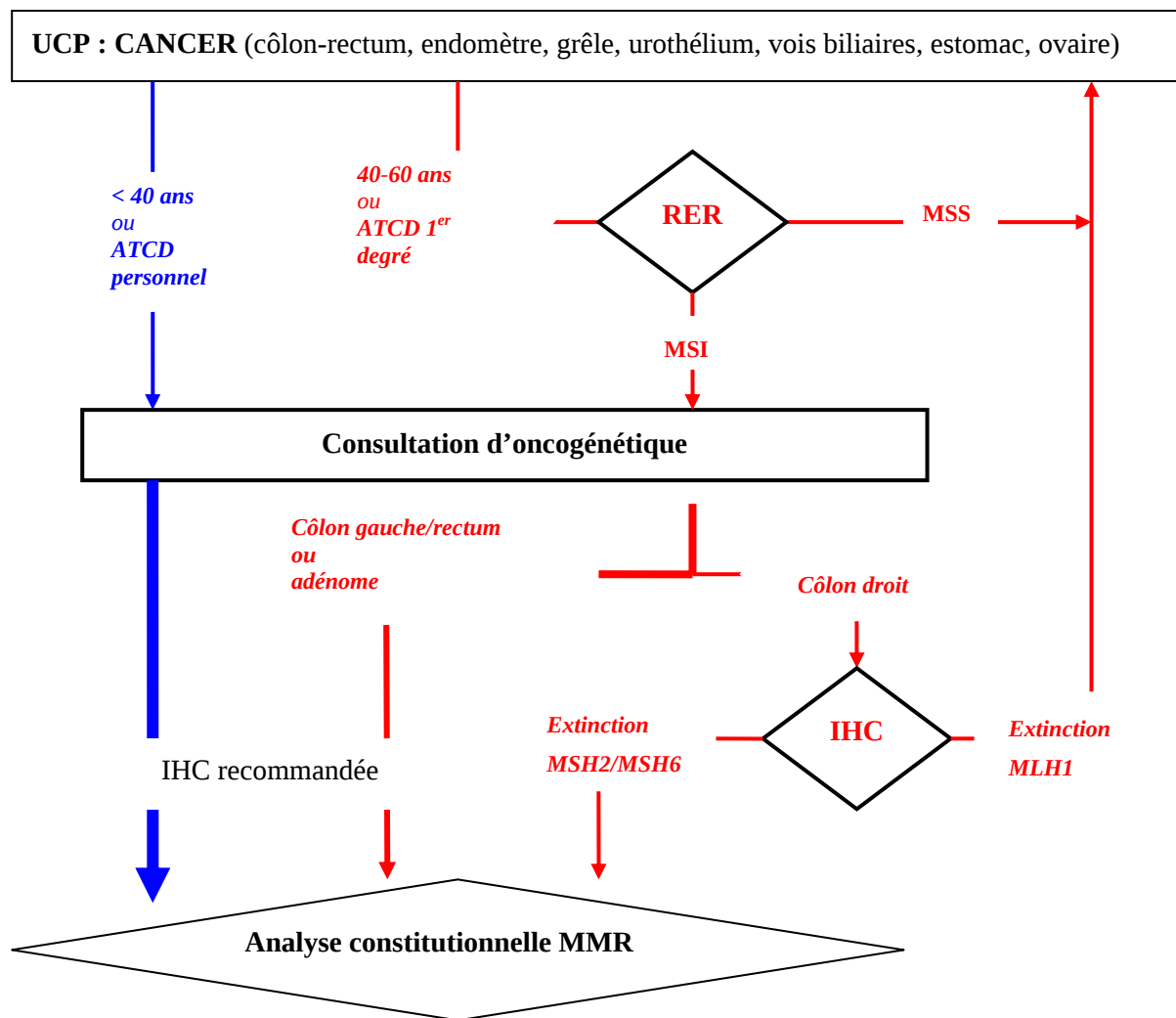


Figure 1