

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

SYNDROME HNPCC / LYNCH

COLLECTION

Recommandations & référentiels

INDICATIONS ET ALTERNATIVES

TECHNIQUES CHIRURGICALES

RETENTISSEMENT POUR LES
PATIENTS

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Cette publication fait partie de la collection :

Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

www.e-cancer.fr

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en août 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

diffusion@institutcancer.fr

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	4
MÉTHODE	5
POINTS-CLÉS.....	6
LE SYNDROME HNPCC/LYNCH : GÉNÉRALITÉS.....	7
RECOMMANDATIONS.....	7
ARGUMENTAIRE.....	8
1. Définition et critères diagnostiques	8
2. Évaluation de la probabilité d'un syndrome HNPCC/Lynch chez un individu atteint d'un cancer colique ou rectal en l'absence d'étude moléculaire constitutionnelle disponible	9
3. Risques tumoraux associés au syndrome HNPCC/Lynch.....	10
4. Histoire naturelle et sensibilité à la chimiothérapie des cancers coliques survenant dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch	14
5. Surveillance des individus atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch : modalités, efficacité, compliance	15
CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH	20
RECOMMANDATIONS.....	20
ARGUMENTAIRE.....	22
1. Place de la chirurgie prophylactique colorectale chez un sujet porteur d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré avec cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) colorectales non accessible(s) à une exérèse endoscopique	22
2. Place de la chirurgie prophylactique colorectale chez un sujet porteur d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré indemne de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique	31
CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE GYNÉCOLOGIQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH.	32
RECOMMANDATIONS.....	32
ARGUMENTAIRE.....	33
CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE VIS-À-VIS DES AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES À RISQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH	36
RECOMMANDATIONS.....	36
ARGUMENTAIRE.....	36
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	37
ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL.....	42
ANNEXE 2. CRITÈRES D'AMSTERDAM ET CRITÈRES DE BETHESDA	44
ANNEXE 3. ÉVALUATION DE LA PROBABILITÉ D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH CHEZ UN INDIVIDU ATTEINT D'UN CANCER COLIQUE OU RECTAL EN L'ABSENCE D'ÉTUDE MOLÉCULAIRE CONSTITUTIONNELLE DISPONIBLE.....	46
ANNEXE 4. RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE COLOSCOPIQUE DES INDIVIDUS ATTEINTS D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH (SUJETS INDEMNES DE CANCER COLORECTAL OU AVEC ANTÉCÉDENT PERSONNEL DE CANCER COLORECTAL) [3,4].....	47
ANNEXE 5. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008	47

AVANT-PROPOS

L'identification de 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 Plan Cancer élaboré en 2003 a largement soutenu le développement du diagnostic des prédispositions génétiques en France. Quatre appels à projets ont été lancés entre 2003 et 2007 pour renforcer et structurer l'oncogénétique *via* un soutien global annuel de 13,1 millions d'euros.

En 2007, 102 sites de consultations étaient répartis dans 66 villes sur l'ensemble du territoire. Ving-six mille consultations d'oncogénétique y ont été effectuées, dont 70 à 80 % sont liées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire et aux cancers digestifs. Ces consultations ont débouché sur la prescription de tests génétiques pour 12 000 personnes en 2007, cas index et apparentés. Les personnes présentant une mutation génétique ou une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique se voient proposer une stratégie de prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Des recommandations ont été établies à ce sujet par des groupes d'experts réunis à la demande du ministère de la santé en 2004¹.

La chirurgie prophylactique constitue un temps particulièrement fort du parcours médical de ces patients et de leur entourage. Une série de 6 recommandations est donc publiée en 2009. Quatre de ces guides ont une approche par organe (cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer médullaire de la thyroïde, cancer gastrique), les deux autres une approche par syndrome (polypose adénomateuse familiale et syndrome HNPCC/Lynch).

Ces recommandations complètent et actualisent les recommandations de 2004 afin de mieux cibler les indications de la chirurgie prophylactique, les éventuelles alternatives, les aspects techniques, les retentissements psychologiques voire sociaux - familiaux des interventions chirurgicales prophylactiques. La publication de 6 guides de recommandations distincts permet de mieux prendre en compte les différences de prise en charge liées notamment aux niveaux de risques et à l'âge d'apparition des cancers, au pronostic de l'éventuel cancer qui surviendrait en l'absence de chirurgie prophylactique, aux conséquences physiques et psychologiques d'une chirurgie survenant sur un organe *a priori* sain.

Quoiqu'il en soit, la prise en charge des patients pour lesquels se pose la question d'une intervention chirurgicale prophylactique implique fortement l'équipe médicale qui doit accompagner le patient dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. La complexité et le poids de cette prise en charge a d'ailleurs conduit l'INCa à compléter ou à établir une documentation destinée aux patients.

¹ F. Eisinger *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bulletin du Cancer 2004. 91(3) : 219-37.

S. Olschwang *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Bulletin du Cancer 2004. 91(4) : 303-15.

MÉTHODE

L'Institut National du Cancer (INCa) a missionné le Professeur Jean-Pierre Lefranc en avril 2007 pour piloter un groupe de travail sur la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Quarante experts ont été réunis à partir de la fin 2007 pour élaborer des recommandations sur ce sujet à destination des médecins spécialistes avec un accompagnement méthodologique du département des recommandations de l'INCa.

Les travaux sur les différents chapitres (polypose adénomateuse familiale, syndrome HNPCC/Lynch, cancer gastrique diffus héréditaire, cancer du sein et de l'ovaire BRCA, néoplasies endocriniennes multiples de type 2) ont été conduits en sous-groupes selon les spécialités médicales des membres du groupe de travail. Compte tenu de la spécificité et de la relative rareté de l'expertise en France sur le thème abordé, le travail fourni par chacun des sous-groupes a ensuite été soumis à la relecture de l'ensemble du groupe de travail ainsi qu'à des relecteurs étrangers francophones chaque fois que possible.

La méthode d'élaboration utilisée pour ces recommandations est une adaptation de la méthode RPC publiée par la Haute autorité de santé². Elle repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des cancers avec prédisposition génétique.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C (cf. tableau). Cette gradation repose sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à une question posée. Il repose notamment sur l'adéquation du protocole de l'étude à la question posée, l'existence ou non de biais dans sa réalisation, la puissance de l'étude. Des accords professionnels sont également proposés. Un accord professionnel exprime une opinion quasi unanime des professionnels. Cet accord professionnel correspond à un fait d'observation.

La nécessité d'une actualisation de ces recommandations devra être évaluée dans les trois années suivant la publication.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

² Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Janvier 2000.

POINTS-CLÉS

Chirurgie prophylactique colorectale

1. Les patients porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré, indemnes de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique, doivent faire l'objet d'une surveillance coloscopique « soutenue et de qualité » selon des modalités conformes aux recommandations professionnelles en vigueur (Grade A).
2. En cas de cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) colique(s) non accessible(s) à une exérèse endoscopique, la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale correspond à une alternative possible à la colectomie segmentaire (Grade C).
3. En cas de cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) rectale(s) non accessible(s) à une exérèse endoscopique, les options chirurgicales envisageables, lorsque la conservation est possible, sont la proctectomie avec anastomose coloanale et réservoir colique et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale. Lorsque la conservation sphinctérienne n'est pas possible, l'amputation abdominopérinéale avec colostomie correspond à l'intervention privilégiée (accord professionnel).
4. Dans tous les cas, le choix du type de chirurgie doit être réalisé après concertation en prenant compte essentiellement l'âge du patient et sa volonté formulée après qu'il a été informé des risques et des bénéfices des différentes techniques (accord professionnel). Les sujets jeunes atteints de cancers diagnostiqués à un stade « précoce » sont probablement les meilleurs candidats à une chirurgie colique étendue (colectomie subtotala avec anastomose iléorectale pour les localisations coliques ; coloproctectomie avec anastomose iléoanale pour les localisations rectales) (accord professionnel).

Chirurgie prophylactique gynécologique (hystérectomie/ovariectomie)

5. L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré et après accomplissement du projet parental (accord professionnel). Son indication est en effet recevable dans ce contexte.

Chirurgie prophylactique des autres organes à risques de dégénérescence

6. Il n'y a pas de place pour la chirurgie prophylactique vis-à-vis des organes à risque accru de dégénérescence au cours du syndrome HNPCC/Lynch en dehors du côlon/rectum, de l'utérus et des ovaires (estomac, intestin grêle, voies biliaires, voies excrétrices urinaires) (accord professionnel).

LE SYNDROME HNPCC/LYNCH : GÉNÉRALITÉS

RECOMMANDATIONS

Les modalités de prise en charge des cancers coliques de phénotype MSI associés (ou non à un syndrome HNPCC / Lynch) sont identiques à celles des cancers coliques de phénotype MSS, pour ce qui concerne l'indication et les modalités de la chimiothérapie adjuvante qui reste basée sur l'évaluation du statut ganglionnaire (pN+ *versus* pN0) (accord professionnel).

Le risque élevé de lésions néoplasiques colorectales métachrones impose la mise en place d'une surveillance endoscopique du segment digestif restant (côlon/rectum après colectomie segmentaire ; rectum après colectomie subtotale) après traitement d'un premier cancer colorectal chez un sujet atteint de syndrome HNPCC/Lynch (accord professionnel).

La coloscopie est le seul examen recommandable dans cette indication. Les modalités de la surveillance coloscopique doivent être « calquées » au minimum sur celles recommandées chez les individus atteints mais indemnes de cancer : coloscopie avec chromoendoscopie (au minimum) tous les deux ans (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

LE SYNDROME HNPCC/LYNCH : GÉNÉRALITÉS

1. DÉFINITION ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le syndrome HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*)/Lynch est une forme héréditaire non polyposique de cancers colorectaux, pourvoyeuse de 3 % environ de l'ensemble des cancers colorectaux. Il est également associé à une augmentation significative du risque d'autres types tumoraux et notamment de cancer de l'endomètre. Il s'agit d'une affection à transmission autosomique dominante liée à une mutation constitutionnelle d'un gène impliqué dans un système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN appelé système MMR (acronyme pour *MisMatch Repair*). Quatre gènes peuvent être en cause : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les mutations des gènes MLH1 et MSH2 sont responsables d'au moins deux-tiers des cas. Les gènes MSH6 et surtout PMS2 sont plus rarement impliqués. Les cancers survenant dans ce contexte sont caractérisés par une perte de la fidélité de la réplication de l'ADN objectivée par une instabilité des séquences microsatellites (phénotype MSI, acronyme pour *MicroSatellite Instability*) et un défaut d'expression nucléaire de la protéine normalement codée par le gène muté. En l'absence de polypose associée, les données endoscopiques ne sont pas évocatrices de ce syndrome et le diagnostic est généralement évoqué devant une agrégation familiale de cancer et/ou des âges au diagnostic inhabituellement jeune. La mise en évidence d'une instabilité des microsatellites et/ou de la perte de l'expression d'une protéine du système MMR au niveau tumoral est un élément important dans la stratégie diagnostique du syndrome HNPCC/Lynch, en particulier dans les situations où la présentation clinique est peu évocatrice. Les données immunohistochimiques ont également l'intérêt d'orienter vers le gène en cause avant la mise en œuvre de l'étude moléculaire. Les critères de Bethesda, établis en 1997 et révisés en 2004, correspondent à un ensemble de situations cliniques dans lesquelles la recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral est recommandée [1,2] (Annexe 2). En France, les indications de cette recherche ont été élargies afin d'optimiser la stratégie diagnostique du syndrome HNPCC/Lynch : elle est recommandée pour tout cancer colorectal ou du « spectre HNPCC » (endomètre, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans ou quel que soit l'âge au diagnostic chez un individu dont un apparenté au premier degré a été atteint d'un cancer colorectal ou du spectre de l'affection [3,4] (Annexe 2).

L'instabilité des microsatellites n'est cependant pas spécifique des cancers survenant dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch puisqu'elle est observée, par exemple, dans 15 % environ des cancers coliques sporadiques. Les cancers coliques sporadiques de phénotype MSI sont localisés au niveau du côlon proximal et surviennent chez des sujets généralement âgés de plus de 60 ans. Le mécanisme en cause correspond à une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 liée à la sénescence et responsable d'un défaut d'expression de la protéine correspondante.

Le diagnostic du syndrome HNPCC/Lynch repose actuellement sur l'identification de la mutation causale. Il est important de noter que la seule validation des critères cliniques d'Amsterdam, établis initialement pour définir le syndrome HNPCC et prenant en compte les notions d'agrégation familiale et de précocité des diagnostics de cancers, ne permet pas de retenir ce diagnostic [5,6] (Annexe 2). Il est en effet démontré qu'il existe des formes héréditaires non polyposiques de cancers colorectaux n'impliquant pas d'altération du système MMR actuellement regroupées sous le terme de syndrome X (ou *Familial Colorectal Cancer type X*). Des travaux sont actuellement en cours pour identifier les gènes responsables de ces formes.

Les critères d'Amsterdam sont parfois validés dans ces familles mais les cancers ne présentent pas d'instabilité des microsatellites.

2. ÉVALUATION DE LA PROBABILITÉ D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH CHEZ UN INDIVIDU ATTEINT D'UN CANCER COLIQUE OU RECTAL EN L'ABSENCE D'ÉTUDE MOLÉCULAIRE CONSTITUTIONNELLE DISPONIBLE

L'existence d'un syndrome HNPCC/Lynch est importante à prendre en compte chez un sujet chez qui un cancer colique vient d'être diagnostiqué dans la mesure où elle peut interférer avec les modalités de la prise en charge chirurgicale et pose la question de l'intérêt de la totalisation de la colectomie, voire de l'association à une proctectomie, en vue de prévenir la survenue de lésions métachrones. En pratique clinique, l'identification de la mutation causale (qui permet de retenir le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch sans ambiguïté), avant le diagnostic de cancer colorectal chez un patient donné, ne correspond pas à la situation la plus fréquente. Par ailleurs, l'étude moléculaire constitutionnelle est complexe et le résultat n'est généralement obtenu qu'après plusieurs mois et, en tout état de cause, à l'issue d'un délai incompatible avec les impératifs de la prise en charge. Ainsi donc, le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch n'est le plus souvent que suspecté au moment de l'identification du cancer colorectal mais plusieurs situations peuvent être distinguées en fonction du degré de probabilité du diagnostic.

Situations cliniques associées à une (très) forte probabilité de syndrome HNPCC/Lynch

- Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec syndrome HNPCC/Lynch avéré (mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR identifiée chez un apparenté) mais qui n'a pas encore bénéficié de la réalisation d'un test moléculaire ciblé. Dans cette situation, la probabilité d'un syndrome HNPCC/Lynch est très importante et d'autant plus élevée que l'âge du sujet chez lequel le cancer vient d'être identifié est jeune. Une étude immunohistochimique permet facilement de confirmer ce diagnostic en mettant en évidence un défaut d'expression de la protéine correspondant au gène muté. La méfiance s'impose, en revanche, lorsque le diagnostic est établi chez un sujet de plus de 60 ans et en l'absence d'étude immunohistochimique disponible. En effet, il n'est alors pas possible d'éliminer un cas de cancer sporadique au sein d'une famille génétiquement prédisposée. On parle de « phénocopie ».
- Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression des protéines MSH2 et/ou MSH6, quel que soit l'âge au diagnostic et l'histoire familiale.
- Cancer du côlon distal (en aval de l'angle colique gauche) ou du rectum avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression de la protéine MLH1 (surtout en cas de diagnostic à un âge inférieur à 60 ans et/ou en cas d'agrégation familiale de cancers colorectaux ou d'autres cancers du spectre de l'affection).
- Situations cliniques associées à une probabilité « intermédiaire » de syndrome HNPCC/Lynch.
- Cancer colique ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec agrégation forte de cancers colorectaux et/ou de cancers du spectre HNPCC/Lynch (validation des critères d'Amsterdam I ou II), mais dans laquelle il n'y a pas eu d'étude moléculaire constitutionnelle et en l'absence d'information concernant le phénotype tumoral (status des microsatellites et expression des protéines MMR). Une telle présentation clinique pourrait en effet être le fait d'un syndrome X, voire d'une forme atténuée de polypose adénomateuse familiale.

Situations cliniques associées à une probabilité (très) faible de syndrome HNPCC/Lynch

Cancer du côlon proximal (en amont de l'angle colique gauche), avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et, défaut d'expression de la protéine MLH1 diagnostiqué à un âge supérieur à 60 ans et en l'absence d'agrégation familiale de cancer colorectal et/ou du spectre de l'affection (forte probabilité de cancer sporadique associé à un défaut d'expression de la protéine MLH-1 en rapport avec une hyperméthylation du promoteur de ce gène liée à la sénescence).

Situations cliniques permettant d'exclure le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch avec un très haut degré de probabilité.

Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal sans instabilité et des microsatellites (phénotype MSS) et conservation de l'expression des protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2). L'existence d'une agrégation familiale de cancers colorectaux et/ou des âges au diagnostic inhabituellement jeunes peut être le fait d'un autre type de prédisposition héréditaire majeure aux cancers colorectaux (syndrome X, forme atténuée de polypose adénomateuse) dans ce contexte.

Ces données soulignent l'importance de l'étude du phénotype tumoral en cas de présomption clinique de syndrome HNPCC/Lynch. L'étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR est particulièrement précieuse, car elle est plus facile à mettre en œuvre que la recherche d'une instabilité des microsatellites dans la majorité des centres et ses résultats peuvent être rapidement disponibles. Les modalités de la stratégie diagnostique du syndrome HNPCC/Lynch ont été établies en 2004, par un groupe d'experts réunis par la Direction générale de la santé, à la demande du ministère de la santé, à partir des données de la littérature publiées entre 1993 et 2003. Elles ont fait l'objet d'une publication dans différentes revues et notamment dans la revue Bulletin du Cancer en 2004 [3] et ont été récemment réévaluées à la lumière des nouvelles données disponibles [4].

3. RISQUES TUMORAUX ASSOCIÉS AU SYNDROME HNPCC/LYNCH

3.1. Spectre d'expression du syndrome HNPCC/Lynch

Le syndrome HNPCC/Lynch est associé à un risque accru de cancers colorectaux mais également d'autres types tumoraux. En fonction de la valeur du risque relatif par rapport à la population générale, et donc de la valeur prédictive de l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR, on distingue classiquement parmi les cancers extracolorectaux, les tumeurs dites du « spectre étroit » et celles dites du « spectre large ». Les premières sont caractérisées par un risque relatif supérieur à 8 et une bonne valeur prédictive. Il s'agit des cancers de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires (bassin et uretère) et de l'intestin grêle. Les secondes sont caractérisées par un risque relatif inférieur, compris entre 5 et 8 et une moindre valeur prédictive. Il s'agit des cancers de l'ovaire, des voies biliaires et de l'estomac [3]. L'interprétation des données de la littérature concernant les risques cumulés pour ces différents cancers, chez les sujets atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch, est délicate et doit être prudente, en particulier pour les études les plus anciennes en raison de limitations méthodologiques. En particulier, les critères diagnostiques du syndrome HNPCC retenus dans ces études ne sont pas homogènes et parfois imprécis. Le diagnostic n'est généralement pas basé sur l'identification de la mutation causale, ni même sur les caractéristiques du phénotype tumoral, mais sur des critères purement cliniques et notamment sur la validation des critères d'Amsterdam dont nous avons souligné les limites. Ceci induit deux biais principaux : surévaluation des risques tumoraux en raison d'une sélection basée sur l'agrégation familiale de cancers colorectaux et éventuellement de l'endomètre (biais de « recrutement ») ; inclusion de

patients et de familles atteints d'autres types de prédispositions génétique (syndrome X, voire formes atténuées de polyposes adénomateuses). Dans ces études, le risque cumulé à 70 ans de cancer colorectal était évalué entre 70 % et 82 % ; celui de cancer de l'endomètre entre 40 % et 60 % [7].

Les risques tumoraux ont été récemment « revus à la baisse » dans des études plus récentes, utilisant une méthodologie visant à s'affranchir du biais de recensement et permettant une évaluation *a priori* plus juste des risques [8-12]. Ainsi, dans l'étude de Dunlop *et al.*, le risque cumulé de cancer colorectal à 70 % était évalué à 52 % avec un risque significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (74 % *versus* 30 % ; *sex ratio* hommes/femmes = 2,5) [8].

Les données concernant le risque des autres cancers sont moins nombreuses. Dans le travail de Aamio *et al.*, les risques cumulés à 70 ans étaient évalués à 10 % pour le cancer de l'ovaire ; à 15 % pour le cancer gastrique ; à 8 % pour le cancer des voies biliaires et à 5 % pour le cancer de l'urothélium [7]. Watson *et al.* ont récemment publié les résultats d'une importante étude de cohorte rétrospective incluant 2 683 individus issus de 261 familles avec syndrome HNPCC/Lynch documenté le plan moléculaire (identification d'une mutation germinale des gènes MLH1 ou MSH2) provenant de 4 registres hollandais, danois, finlandais et américain [13]. Ces individus étaient soit porteurs de la mutation familiale (étude génétique positive), soit porteurs supposés de cette mutation en raison d'un antécédent personnel de cancer du côlon ou de l'endomètre démontré. Dans ce travail, l'incidence cumulée 0-70 ans de carcinome urothélial (bassin et uretère) était de 8,4 % (IC95 % [6,6-10,8]) ; elle était de 6,7 % (IC95 % [5,3-9,1]) pour le cancer de l'ovaire ; de 5,8 % (IC95 % [4,4-7,7]) pour le cancer gastrique ; de 4,3 % (IC95 % [3,1-5,9]) pour le cancer de l'intestin grêle ; de 4,1 % (IC95 % [2,8-5,9]) pour le cancer des voies biliaires et de 2,1 % (IC95 % [1,5-2,9]) pour les tumeurs cérébrales. Les résultats de l'étude nationale française ERISCAM en cours, sous l'égide du groupe génétique et cancer de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, devraient être prochainement disponibles et contribuer à une évaluation fiable des risques tumoraux associés au syndrome HNPCC/Lynch. Dans le travail de Bonadona *et al.*, l'incidence cumulée à 70 ans des cancers du spectre large de l'affection était évaluée à 55 %, plus élevée chez les femmes que chez les hommes (65 % *versus* 42 %) ; l'incidence cumulée à 70 ans des localisations tumorales du spectre étroit à 49 % [14].

3.2. Risque de cancer colorectal métachrone

L'évaluation du risque de second cancer colique ou rectal, chez un individu atteint d'un cancer colique dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch, est essentielle car c'est ce risque qui justifie de discuter des alternatives à la chirurgie conventionnelle (colectomie segmentaire), c'est-à-dire de la totalisation de la colectomie (colectomie subtotal avec anastomose iléorectale), voire de l'association à une proctectomie (coloproctectomie avec anastomose iléoanale) à visée prophylactique. Les études permettant d'évaluer ce risque identifié dans la littérature correspondent soit à des séries rétrospectives uni- ou multicentriques, soit à des données de registre. Les niveaux de preuve apportés se situent entre 2 et 4. Il existe une certaine hétérogénéité entre les différentes études concernant les critères de diagnostic du syndrome HNPCC/Lynch, la définition du caractère métachrone de la récurrence (délai de survenue), et les modalités du suivi des malades qui conditionnent grandement le risque de second cancer.

Nous envisagerons successivement le risque de cancer colique après colectomie segmentaire et le risque de cancer rectal après colectomie subtotale. Aucune étude n'a évalué spécifiquement le risque de développer un cancer du colique métachrone chez un patient ayant débuté son « histoire carcinologique » par un cancer du rectum.

Risque de cancer colique métachrone après colectomie segmentaire

L'étude des données du registre suédois (*Swedish Family Cancer Database*) pour la période 1958-1996 (9 600 000 individus et 68 104 cas de cancers colorectaux) permet d'approcher le niveau de risque de second cancer colorectal [15] (niveau de preuve 2). Dans 88 familles présentant des critères de Bethesda, le rapport entre le nombre de seconds cancers colorectaux observés et le nombre « attendu » était de 24. Pour les 12 familles au sein desquelles les critères d'Amsterdam étaient validés, la valeur de ce rapport était de 127. Il s'agit d'une étude dont l'intérêt est d'être conduite en base de population avec une exhaustivité pour le nombre de cancers colorectaux incidents estimée entre 94 et 98 % dans les années 1970, et actuellement proche de 100 %. Cependant, les critères de diagnostic du syndrome HNPCC sont inadéquats de même que la définition des cancers métachrones (tout cancer colique ou rectal diagnostiqué plus d'un mois après le premier cancer). Bien que cette étude ne réponde pas précisément à la question posée, elle indique un risque de cancer colorectal métachrone beaucoup plus élevé qu'après un cancer colique ou rectal sporadique.

L'étude multicentrique rétrospective rapportée par Van Dalen *et al.* a porté sur 93 malades issus de 39 familles validant les critères d'Amsterdam I [16] (niveau de preuve 4). Elle a permis d'estimer le risque de cancer colorectal métachrone à 17 %, à l'issue d'une durée médiane de suivi de plus de 13 ans (extrêmes : 1 - 49). Le délai médian de survenue de la lésion métachrone était de 4 ans. Aucun cancer métachrone n'était observé chez les 23 patients traités initialement par colectomie totale ou subtotale.

Cai *et al.* (Shangai Cancer Hospital/Institute) ont rapporté les résultats de l'étude de 30 familles chinoises entre 1994 et 2001 [17] (niveau de preuve 4). Le diagnostic de syndrome HNPCC était là encore basé sur la seule validation des critères d'Amsterdam. Cent-quarante malades ont été identifiés dont 118 avaient un cancer colorectal. Dans ce travail, le taux global de cancers colorectaux synchrones et métachrone était de 19,5 %, chiffre d'interprétation délicate compte tenu des limitations méthodologiques (critères de sélection des malades, pas d'étude séparée de la prévalence des cancers synchrones et de l'incidence des cancers métachrones ; pas d'information sur les modalités de suivi des malades...).

Box *et al.* (*Roswell Park Cancer Institute*) ont étudié la fréquence des cancers colorectaux synchrones et métachrones chez 93 malades (validation des critères d'Amsterdam ou histoire clinique évocatrice de syndrome HNPCC, ou identification d'une mutation d'un gène du système MMR) au cours de la période 1945-1994 [18] (niveau de preuve 4). Vingt malades (21,5 %) ont développé un cancer colorectal métachrone (dont 3 après colectomie totale ou coloproctectomie). Six d'entre eux (soit 30 %) ont développé une deuxième lésion métachrone et parmi ces 6, 2 (soit 33 %) un troisième CCR métachrone. La durée moyenne entre chaque événement était de 10,9 ans. Soixante-cinq pour cent, 67 % et 100 % des malades présentaient un stade tumoral égal ou inférieur au premier cancer à la première, deuxième et troisième récurrence respectivement.

L'étude la plus intéressante est sans aucun doute celle de Vos tot Nederveen Cappel *et al.* basée sur les données du registre hollandais des familles HNPCC (niveau de preuve 2) [19]. Cent-quatorze familles validant les critères d'Amsterdam (et avec identification d'une mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR pour 63 d'entre elles) ont été étudiées. Le taux de second cancer colorectal était de 12 % chez 110 malades (mutation constitutionnelle identifiée dans 68 cas) ayant eu une colectomie segmentaire pour un premier cancer colorectal. Il était de 15,7 % à 10 ans pour les 68 patients chez qui la mutation causale avait été recherchée et identifiée.

L'étude du consortium HNPCC allemand avait pour objectif d'identifier d'éventuelles corrélations phénotype/génotype, à partir de l'étude de 988 malades avec mutation du gène MLH1 ou MSH2 identifiée ou porteurs obligatoires de la mutation de l'un de ces gènes identifiée dans leur famille, compte tenu de leur « position sur l'arbre généalogique » et d'apparentés au premier ou au second degré atteints d'une tumeur du spectre étroit du syndrome HNPCC/Lynch [20]. Dans ce travail, le type de mutation n'influait pas la fréquence ni la localisation du deuxième cancer. En revanche, pour les malades ayant présenté un cancer métachrone, l'intervalle libre entre les deux cancers était plus court en cas de localisation colique gauche du premier cancer (niveau de preuve 3).

Risque de cancer rectal métachrone après colectomie subtotale

Nous avons tenté d'individualiser le risque de cancer rectal après colectomie segmentaire ou totale pour cancer colique à partir des études qui le permettaient.

Rodriguez-Bigas et al. ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective internationale ayant inclus 71 malades opérés par colectomie totale ou subtotale d'un premier cancer colique et issus de familles validant les critères d'Amsterdam I [21] (niveau de preuve 4). Dans cette étude, le taux de second cancer rectal était de 11 % à l'issue d'un délai médian de 158 mois (extrêmes : 38-282). L'âge médian au moment du diagnostic était de 51 ans alors qu'il était de 38 ans lors du diagnostic du premier cancer. Les données du registre hollandais apportent également des informations intéressantes [19] (niveau de preuve 2) : parmi 29 malades porteurs d'une mutation constitutionnelle traités par colectomie totale pour cancer, un seul, soit 3,4 % de l'effectif, a développé un cancer rectal à l'issue d'un suivi médian de 5 ans (extrêmes : 1-15).

3.3. Conclusion

- Le risque de second cancer colorectal après traitement chirurgical « conventionnel » d'un premier cancer dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch est difficile à estimer avec précision en raison des limitations méthodologiques des études disponibles (critères de définition du syndrome HNPCC/Lynch non acceptables et hétérogénéité des modalités du suivi, généralement non précisées).
- Le risque de cancer colique métachrone après colectomie segmentaire est probablement compris entre 15 et 30 % à 10 ans. Il était évalué à 16 % à 10 ans dans la meilleure étude disponible, basée sur les données du registre hollandais (niveau de preuve 2).
- Les données relatives au risque de cancer rectal métachrone après colectomie totale ou subtotale sont moins nombreuses et portent sur des effectifs plus faibles de patients. Ce risque est probablement compris entre 3,4 et 10 % à 10 ans (niveau de preuve 3).

4. HISTOIRE NATURELLE ET SENSIBILITÉ A LA CHIMIOTHÉRAPIE DES CANCERS COLIQUES SURVENANT DANS LE CONTEXTE D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH

4.1. Histoire naturelle

La connaissance de l'histoire naturelle et de la sensibilité à la chimiothérapie des cancers coliques survenant dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch est importante dans la mesure où l'existence de spécificités pourrait interférer avec les modalités de la prise en charge. La grande majorité des données de la littérature relatives à ces questions ne concerne pas spécifiquement les cancers associés au syndrome HNPCC/Lynch mais les cancers coliques présentant le même phénotype moléculaire, c'est-à-dire une instabilité des microsatellites (on parle de phénotype MSI - *Microsatellite Instability*), dont la majorité est de type sporadique. L'interprétation de ces données doit donc être prudente car il n'est pas certain qu'elles soient parfaitement transposables au contexte du syndrome HNPCC/Lynch.

La plupart des études disponibles suggèrent que les cancers coliques de phénotype MSI ont un pronostic plus favorable que les cancers coliques ne présentant pas d'instabilité des microsatellites (phénotype MSS - *MicroSatellite Stability*) et que la signification pronostique de ce phénotype moléculaire est indépendante de celle des critères histopronostiques classiques (en particulier la profondeur de l'infiltration pariétale) et d'autres paramètres moléculaires. Ces études indiquent par ailleurs que la présence de métastases ganglionnaires conserve une signification pronostique péjorative après exérèse à visée curative d'un cancer colique de phénotype MSI. Le taux de récurrence des cancers coliques de phénotype MSI de stade II est particulièrement faible [22].

Les facteurs rendant compte du pronostic plus favorable suspecté des cancers colorectaux de phénotype MSI restent mal connus. Un moindre potentiel métastatique et l'impact de l'infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral, fréquemment observée dans ces tumeurs, sont potentiellement impliqués.

Enfin, il apparaît que le groupe des cancers colorectaux de phénotype MSI n'est pas homogène. En particulier, il existe une variabilité relative au spectre des mutations somatiques associées qui pourrait interférer avec le pronostic et l'histoire naturelle. Ainsi, il est possible que les cancers de phénotype MSI avec mutation du récepteur de type II du TGF- β aient un meilleur pronostic que les tumeurs ne présentant pas cette mutation.

4.2. Chimiosensibilité

Les données relatives à la chimiosensibilité des cancers colorectaux de phénotype MSI actuellement disponibles concernent quasi-exclusivement les chimiothérapies à base de 5-fluoro-uracile administrées à titre de traitement adjuvant. Elles sont issues d'études de qualité méthodologique généralement médiocre dont les résultats, parfois contradictoires, sont d'une interprétation souvent délicate et qui doit rester prudente [23]. En particulier, aucune étude n'a évalué de façon prospective l'impact du phénotype moléculaire des cancers colorectaux (MSI *versus* MSS) sur l'efficacité de la chimiothérapie. La plus grande sensibilité des cancers de phénotype MSI à la chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile, rapportée par les études les plus anciennes [23], n'a pas été confirmée par des études plus récentes qui concluent au contraire à une sensibilité moindre [24,25]. La notion de résistance au 5-fluoro-uracile qui semble actuellement prévaloir est cohérente avec les données de travaux *in vitro* [26]. Elle n'est pas extrapolable aux autres agents cytotoxiques, en particulier à l'oxaliplatine qui est utilisé en standard en situation adjuvante, en associé au 5-fluoro-uracile et à l'acide folinique. Elle n'est pas de nature à remettre en cause, au moins dans l'immédiat, l'indication

de la chimiothérapie adjuvante ni à en modifier les modalités après exérèse d'un cancer colique de phénotype MSI associé (ou non) à un syndrome HNPCC/Lynch. Une telle chimiothérapie adjuvante n'est, en revanche, pas recommandable après exérèse d'un cancer colique de phénotype MSI de stade II dont nous avons signalé l'excellent pronostic spontané.

4.3. Conclusion

- Les cancers coliques avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) ont un pronostic plus favorable que les cancers coliques de phénotype MSS (niveau de preuve 2).
- La signification pronostique de l'instabilité des microsatellites est probablement indépendante de celle des critères histopronostiques classiques et d'autres paramètres moléculaires (niveau de preuve 3).
- Il est vraisemblable que les cancers coliques de phénotype MSI aient une sensibilité moindre au 5-fluoro-uracile (niveau de preuve 2).

5. SURVEILLANCE DES INDIVIDUS ATTEINTS D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH : MODALITES, EFFICACITE, COMPLIANCE

Le risque de deuxième cancer au cours du syndrome HNPCC impose une surveillance rigoureuse du segment digestif restant : côlon/rectum après colectomie segmentaire, rectum après colectomie subtotale. Cette surveillance est actuellement basée sur la coloscopie totale qui s'est progressivement substituée aux autres modalités de dépistage, notamment à l'association rectosigmoïdoscopie et lavement opaque. Les modalités de la surveillance endoscopique font l'objet de recommandations précises de la part des différentes sociétés savantes à travers le monde. Elles concernent les individus atteints de syndrome HNPCC/Lynch qu'ils aient ou non un antécédent personnel de cancer colorectal. Différentes études ont tenté d'évaluer la performance et éventuellement l'acceptabilité de la surveillance digestive. Ces données sont des éléments importants à considérer lors de la discussion des modalités de la prise en charge chirurgicale d'un premier cancer colorectal. Nous envisagerons donc successivement les recommandations actuelles pour le suivi des patients atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch, puis les données relatives à l'efficacité et à l'acceptabilité du dépistage.

5.1. Modalités du dépistage - Recommandations professionnelles actuelles

La coloscopie est le seul examen actuellement recommandé pour le dépistage des lésions néoplasiques colorectales chez les sujets atteints de syndrome HNPCC/Lynch. Les recommandations des différentes sociétés savantes sont homogènes sur ce point [27-30]. En France, les modalités de cette surveillance ont été précisées dans l'expertise conjointe de l'Inserm et de la FNCLCC [3,4]. Elles sont conformes aux recommandations professionnelles françaises relatives aux indications de l'endoscopie digestive basse [31] publiées conjointement par la Haute autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et la Société nationale française de gastro-entérologie (<http://www.snfge.asso.fr>).

Si sa sensibilité pour le dépistage des polypes colorectaux n'est pas de 100 % [32-34], il s'agit néanmoins de l'examen le plus sensible, en particulier pour le dépistage des lésions sessiles et planes et son efficacité est démontrée comme nous l'avons vu précédemment. Il n'existe, à l'heure actuelle aucune alternative fiable à la coloscopie dans ce contexte. Une modification progressive des modalités du dépistage à la faveur de la coloscopie a été rapportée par les groupes hollandais et finlandais [35,36]. Il est par ailleurs actuellement acquis que la chromoendoscopie permet d'augmenter la performance de l'examen pour le dépistage des polypes. Ainsi, une revue systématique de la *Cochrane Collaboration*, portant sur 4 essais randomisés ayant comparé la coloscopie avec chromoendoscopie à l'exploration coloscopique « conventionnelle », a permis de conclure à la supériorité de la chromoendoscopie qui permettait d'identifier plus de malades présentant au moins une lésion néoplasique colique ou rectale ($n \geq 1$; OR = 1,61 ; IC95 % [1,24-2,09]) et plus de malades présentant des lésions néoplasiques multiples ($n \geq 3$; OR = 2,55 ; IC95 % [1,49-4,36]) [37]. La chromoendoscopie à l'indigo-carmin correspond à la procédure la plus utilisée en pratique courante. Elle est actuellement recommandée pour le suivi des malades atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch par la plupart des groupes professionnels.

D'autres techniques visant à améliorer la performance de la coloscopie conventionnelle pour le dépistage des polypes (endoscopie à bandes spectrales étroites ou *Narrow Band Imaging* = NBI, réalisant l'équivalent d'une chromoscopie virtuelle ; autofluorescence) sont en cours d'évaluation dans cette indication [38].

Aucune étude n'a comparé différents rythmes de surveillance coloscopique au cours du syndrome HNPCC/Lynch. Différents arguments (caractéristiques des polypes adénomateux identifiés chez ces malades ; fréquence des lésions néoplasiques d'intervalle) suggèrent cependant qu'il existe une accélération de la séquence adénome/adénocarcinome dans ce contexte et plaident en faveur d'un rythme de surveillance coloscopique « soutenu ». Ainsi, De Jong *et al.* ont observé une plus grande prévalence des lésions de dysplasie de haut grade (42 % *versus* 11 %), des architectures tubulo-villeuses ou villoses exclusives (24 % *versus* 3 %) et des lésions de taille supérieure à 7 mm (34 % *versus* 11 %) parmi les 116 polypes adénomateux retrouvés chez 249 sujets atteints d'un syndrome HNPCC, avec mutation identifiée par comparaison aux 33 polypes retrouvés chez 247 apparentés indemnes [36]. Il existait une corrélation entre la taille des polypes et l'existence de lésions de dysplasie de haut grade mais de telles lésions étaient également observées au niveau de polypes de petite taille. Cette observation avait déjà été rapportée par Rijcken *et al.* [39]

Dans la cohorte hollandaise rapportée par de Vos tot Nederveen *et al.*, 6 des 21 cancers colorectaux incidents ont été diagnostiqués chez des malades ayant eu une coloscopie normale au cours des deux années précédentes [19]. Dans cette même étude, chez 110 malades ayant eu un cancer colique résecqué, 13 lésions métachrones ont été diagnostiquées dont 9 (1 Dukes C) moins de 2 ans après un examen de surveillance normal. Mecklin *et al.* ont évalué récemment l'incidence des lésions colorectales identifiées chez 420 individus atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch (mutation causale documentée), auxquels une surveillance coloscopique systématique, tous les 2 à 3 ans, était proposée conformément aux recommandations nationales finlandaises [40]. Au total, 1 252 coloscopies ont été réalisées dans cette cohorte ; l'intervalle entre deux examens était généralement de 3 ans et la durée médiane de suivi était de 6,7 ans. L'incidence cumulée de polypes adénomateux à 60 ans était évaluée à 68,5 % (IC95 % [50,5-80,0]) chez les hommes et à 48,3 % (IC95 % [29,1-62,2]) chez les femmes ; l'incidence cumulée de cancers colorectaux à 60 ans était évaluée à 34,6 % (IC95 % [16,0-49,0]) chez les hommes et à 22,1 % (IC95 % [7,2-34,5]) chez les femmes. La majorité des 26 cancers colorectaux incidents ont été diagnostiqués chez des sujets compliant au dépistage, c'est-à-dire, qui avaient eu une coloscopie à 3 ans. Chez ces patients, tous les cancers étaient de stades A et B de la classification de Dukes à l'exception de 4 cas de stades C et aucun décès par cancer n'a été recensé. Ces données plaident néanmoins en faveur d'un rythme de dépistage plus soutenu.

En pratique, les recommandations pour la surveillance endoscopique des patients atteints de syndrome HNPCC sont les suivantes : coloscopies totales, réalisées dans des conditions de préparation optimales, avec chromoendoscopie à l'indigo-carmin, renouvelées tous les ans ou tous les deux ans au maximum. Elles s'appliquent à la fois aux patients indemnes de lésion néoplasique colorectale (à partir de l'âge de 20-25 ans) et aux patients ayant un antécédent personnel de polype(s) adénomateux (exérèse endoscopique) ou de cancer colorectal (exploration endoscopique du segment digestif restant).

5.2. Efficacité

De nombreuses études évaluant l'efficacité de la surveillance digestive des individus atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch sont disponibles. Aucune d'entre elles ne s'est intéressée spécifiquement aux individus ayant un antécédent personnel de cancer colorectal. Par ailleurs, l'interprétation du résultat des plus anciennes est délicate en raison de problèmes méthodologiques : critères de diagnostic du syndrome HNPCC inappropriés ; hétérogénéité des procédures de suivi ; inclusion d'apparentés à risque (pour lesquels la probabilité d'être atteint est de 50 %) [41-43].

Les données issues des registres finlandais et hollandais de familles avec syndrome HNPCC/Lynch ont fait l'objet de plusieurs publications. Les plus récentes sont particulièrement précieuses compte tenu de la taille des effectifs, d'une durée de suivi prolongée, de l'abandon progressif du dépistage radiologique, au profit d'une surveillance endoscopique exclusive et de la caractérisation de la mutation en cause dans ces familles permettant de retenir le diagnostic sans ambiguïté (niveau de preuve 2).

Les données issues du registre finlandais des familles HNPCC (*Finnish Hereditary Colorectal Cancer Registry*) ont fait l'objet de plusieurs publications [35,42,44]. L'objectif était d'évaluer les résultats de l'évaluation à long terme du dépistage proposé aux individus à risque issus de 22 familles incluses dans ce registre, sélectionnées initialement sur la base de la validation des critères d'Amsterdam et dans lesquelles la mutation causale a été finalement identifiée dans 22 cas (mutation germinale MLH1 : n = 19 ; mutation germinale MSH2 : n = 1). En pratique, l'incidence des lésions néoplasiques colorectales et la mortalité spécifique observée chez 133 sujets asymptomatiques à risque suivis par coloscopie totale ou association lavement baryté / rectosigmoïdoscopie, tous les 3 ans (groupe « dépisté »), ont été comparées à celles observées chez 119 sujets ayant refusé de se soumettre à une surveillance systématique (groupe « témoin »). Un test moléculaire ciblé a été proposé aux différents individus après identification de la mutation causale dans leur famille et réalisé chez la majorité d'entre eux. Ces analyses ont permis de conclure que 44 sujets du groupe « dépisté » et 46 sujets du groupe « contrôle » étaient effectivement porteurs de la mutation familiale et donc atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch. En ce qui concerne le groupe « dépisté », la coloscopie correspondait à l'examen de dépistage utilisé préférentiellement et quasi-exclusivement au cours des dernières années. Les résultats observés à l'issue d'une période médiane de suivi de 15 ans ont été publiés par Järvinen *et al.* en 2000 [35]. Des polypes adénomateux ont été identifiés et réséqués chez 23 % et 3 % des sujets des groupes dépistés et contrôle respectivement (inférieur à 0,001). Le nombre de cancers colorectaux identifiés était de 8 (soit 6 % de l'effectif ; 2 cas prévalents, identifiés lors de la première exploration ; 6 cas incidents) dans le groupe dépisté, et de 19 (soit 16 %) de l'effectif dans le groupe contrôle (p = 0,014), soit une diminution significative du risque de 62 % (IC95 % [17-83]) dans le groupe dépisté. La distribution des stades tumoraux selon la classification de Dukes était plus favorable pour les cancers identifiés dans le groupe dépisté (A : n = 3 ; B : n = 5) que pour les cancers identifiés dans le groupe contrôle (A : n = 3 ; B : n = 7 ; C : n = 1 ; D : n = 8) le groupe dépisté. Aucun décès par cancer colorectal n'était recensé chez les sujets du groupe dépisté, alors que 9 étaient enregistrés dans le groupe contrôle. La survie à 5 ans des sujets atteints de cancer colorectal dans ce groupe était de 54 %.

Au cours de la période d'étude, la mortalité globale était de 8 % dans le groupe dépisté *versus* 22 % dans le groupe contrôle, soit une réduction significative de la mortalité dans le groupe dépisté de 66 % (IC95 % : 32 %-83 %). De façon intéressante, des résultats identiques étaient obtenus en ne prenant en compte que les individus porteurs d'une mutation germinale dans les deux groupes : risque de cancer colorectal : 18 % (groupe dépisté) *versus* 41 % (groupe contrôle), soit une réduction de risque de 56 % (IC95 % [10-79]) ; mortalité globale : 9 % (groupe dépisté) *versus* 22 % (groupe contrôle), soit une réduction de la mortalité dans le groupe dépisté de 65 % (IC95 % [0,1 %-88]).

Données du registre hollandais des familles HNPCC (Dutch Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer Family Registry).

De Jong *et al.* ont évalué la mortalité par cancer colorectal chez des individus atteints ou à risque de syndrome HNPCC/Lynch et l'ont comparée à celle de la population générale hollandaise au cours de trois périodes successives : 1960-1975, 1975-1990 et 1990-2004 [45]. Pour chacune de ces trois périodes, la surmortalité était évaluée par le calcul d'un taux de mortalité spécifique standardisé (*Standardized Mortality Ratio* ou SMR) correspondant au rapport du nombre de décès par cancer colorectal observé (population « HNPCC ») sur le nombre de décès attendus (population générale). Au total, cette étude a porté sur 2 788 individus issus de 146 familles avec syndrome HNPCC/Lynch confirmé sur une base moléculaire (mutation germinale du gène MLH1 : n = 55 ; du gène MSH2 : n = 67 ; du gène MSH6 : n = 24) dont 882 avec mutation certaine (mutation identifiée chez l'individu considéré ou obligatoire compte tenu de la position sur l'arbre généalogique ; 32 % de l'effectif), 310 avec mutation présumée (analyse moléculaire non réalisée mais diagnostic de cancer colorectal ou de l'endomètre à un âge inférieur à 60 ans ; 11,1 % de l'effectif) et 1 596 individus de statut génétique non déterminé (apparentés au premier degré à un individu atteint, indemnes et non testé ; 52,7 % de l'effectif). Globalement, le cancer colorectal correspondait à la principale cause de décès par cancer dans la population « HNPCC » (50,3 % des décès par cancer) et il existait une surmortalité franche par cancer colorectal dans cette population par rapport à la population générale. La comparaison des valeurs du SMR au cours des trois périodes permettait cependant de conclure à une diminution progressive et significative de cette surmortalité (SMR = 32,3 pour la période 1960-1975 ; SMR = 19,1 pour la période 1975-1990 ; SMR = 10,1 pour la période 1990-2004 ; p < 0,01). Les auteurs suggèrent que la réduction de la surmortalité par cancer colorectal dans la population HNPCC reflète, au moins en partie, l'efficacité du dépistage endoscopique qui a été promu en Hollande à la fin des années 1980. Ceci est corroboré par la constatation d'une surmortalité par cancer colorectal significativement moins élevée chez les individus ayant bénéficié d'un dépistage coloscopique (modalités variables, mais au moins une coloscopie de dépistage ; n = 897), que chez les sujets n'en ayant pas eu (n = 1073) : SMR 6,5 *versus* 23,9 respectivement ; p < 0,001), ainsi que par les résultats de travaux antérieurs issus de ce groupe : distribution selon le stade de Dukes plus favorable et mortalité moindre des cancers colorectaux identifiés au cours du dépistage coloscopique. [19,46]. Ces dernières données ont également été rapportées dans d'autres travaux [47].

5.3. Acceptabilité et compliance au programme de dépistage proposé

Les données des cohortes finlandaise et hollandaise fournissent des informations relatives à l'adhésion des individus au programme de dépistage proposé. Ainsi, dans la cohorte finlandaise, 63 % des sujets à risque ont accepté d'entrer dans le programme de dépistage et 93 % d'entre eux ont eu un suivi complet ou presque complet à l'issue d'une période médiane d'observation de 14,5 ans [44]. Une publication plus récente issue du même groupe indique que la surveillance coloscopique n'a été interrompue que chez 8 des 664 sujets avec mutation identifiée inclus dans un programme de dépistage systématique, bien que la coloscopie soit vécue comme un examen douloureux ou inconfortable pour 36 % et 39 % des personnes interrogées respectivement [48]. Dans l'étude hollandaise, la compliance au suivi proposée (coloscopie ou une rectosigmoidoscopie associée à un lavement opaque tous les 2 à 3 ans) était de 80 % à l'issue d'une période d'observation plus courte (5 ans) [46]. Le groupe hollandais a également évalué les pratiques de dépistage des gastroentérologues prenant en charge des patients atteints de syndrome HNPCC ou à risque pour juger de leur conformité aux recommandations professionnelles [49]. Parmi les 446 praticiens interrogés, 228 (soit 51 %) ont répondu aux questionnaires soumis. Quatre-vingt-dix-sept pour cent d'entre eux ont déclaré réaliser effectivement les coloscopies de dépistage tous les 1 à 2 ans (et majoritairement tous les 2 ans). Le recours systématique aux techniques de « sensibilisation » (chromoendoscopie ; magnification optique et/ou NBI) était rare, puisque 86 % des praticiens réalisaient des explorations « conventionnelles » au moyen de vidéocoloscopes « standards » au moment de l'enquête. Une évolution des pratiques dans ce sens à court terme était cependant envisagée chez 50 % des praticiens.

5.4. Conclusion

L'efficacité du dépistage endoscopie est démontrée : diminution de l'incidence des cancers colorectaux (de l'ordre de 62 %, grâce à l'identification et à l'exérèse des polypes adénomateux ; plus grande précocité du diagnostic des cancers colorectaux ; diminution de la mortalité globale et spécifique (de l'ordre de 65 %) (Niveau de preuve 2).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

RECOMMANDATIONS

PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ AVEC CANCER OU LÉSION(S) ADÉNOMATEUSE(S) COLIQUE(S) NON ACCESSIBLE(S) À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

Deux types d'intervention sont possibles : la colectomie segmentaire ou la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale (Grade C).

La décision thérapeutique doit être prise après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfices de ces techniques (accord professionnel).

Les sujets jeunes atteints de cancers « précoces » sont probablement les meilleurs candidats à la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale (accord professionnel).

La coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale n'a pas de place dans cette indication (accord professionnel).

Dans tous les cas, la surveillance endoscopique périodique du segment digestif restant doit être maintenue (accord professionnel).

Cas particuliers : cancer du côlon diagnostiqué chez un patient suspect de syndrome HNPCC/Lynch, en l'absence de confirmation moléculaire au moment du diagnostic.

Probabilité très élevée de syndrome HNPCC/Lynch (cf. annexe 3) : Les recommandations sont identiques à celles des individus avec syndrome HNPCC/Lynch avéré. L'étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR à partir des biopsies du cancer colique est hautement souhaitable par principe.

Probabilité intermédiaire ou faible de syndrome HNPCC/Lynch (cf. annexe 3) : La prise en charge chirurgicale ne doit pas être différente de celle du cancer colique sporadique (accord professionnel).

PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ AVEC CANCER OU LÉSION(S) ADÉNOMATEUSE(S) RECTAL(ES) NON ACCESSIBLE(S) À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

Lorsque la conservation sphinctérienne est possible

Les options chirurgicales possibles sont la proctectomie avec anastomose coloanale et réservoir colique et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale.

La décision thérapeutique doit être prise après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfices de ces techniques (accord professionnel).

Les sujets jeunes atteints de cancers du rectum diagnostiqués à un stade « précoce » sont probablement les meilleurs candidats à la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale (accord professionnel).

Lorsque la conservation sphinctérienne n'est pas possible

Les options chirurgicales théoriques possibles sont l'amputation abdominopérinéale avec colostomie et la coloproctectomie totale avec iléostomie.

L'amputation abdominopérinéale avec colostomie correspond à l'intervention privilégiée compte tenu des séquelles moindres de la colostomie par rapport à l'iléostomie (accord professionnel).

Situations cliniques particulières : cancer du rectum diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colique

En cas d'antécédent d'hémi-colectomie droite, la proctectomie associée à la totalisation de la colectomie avec anastomose iléoanale est généralement la seule intervention chirurgicale possible pour des impératifs vasculaires (accord professionnel).

En cas d'antécédent d'hémi-colectomie gauche ou de colectomie sigmoïdienne, la proctectomie avec anastomose coloanale et proctectomie associée à une totalisation de la colectomie avec anastomose iléoanale correspondent aux deux interventions chirurgicales possibles. La décision thérapeutique doit être prise après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfices de ces techniques (accord professionnel).

PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ INDEMNÉ DE LÉSION NÉOPLASIQUE COLORECTALE OU PRÉSENTANT DES LÉSIONS ADÉNOMATEUSES COLORECTALES ACCESSIBLES À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

Les patients porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré indemnes de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique doivent faire l'objet d'une surveillance coloscopique « soutenue et de qualité » selon des modalités conformes aux recommandations professionnelles en vigueur (cf. annexe 4) (Grade A).

La chirurgie prophylactique peut être envisagée dans les situations cliniques exceptionnelles où les coloscopies ne sont pas réalisables (échecs itératifs en rapport avec un mégadolichocôlon ; une diverticulose colique sévère, des séquelles de radiothérapie pelvienne, etc.) (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

1. PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ AVEC CANCER OU LÉSION(S) ADÉNOMATEUSE(S) COLORECTALES NON ACCESSIBLE(S) À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

1.1. Cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) coliques non accessible(s) à une exérèse endoscopique

La survenue d'un cancer colique chez un sujet porteur d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré conduit à poser une indication chirurgicale. La question posée dans ce contexte est celle de l'intérêt de la totalisation de la colectomie, voire, au moins en théorie, de l'association à une proctectomie en vue de prévenir le risque de lésions néoplasiques coliques (et rectales) métachrones. Trois modalités chirurgicales peuvent donc être discutées : colectomie segmentaire « conventionnelle » ; colectomie subtotale avec anastomose iléorectale et coloproctectomie avec anastomose iléoanale. La même problématique se pose lorsque la chirurgie est indiquée non pas en raison d'un diagnostic de cancer colique mais en raison de l'identification de lésion(s) adénomateuse(s) non accessibles à une exérèse endoscopique, situation clinique relativement rare en raison de l'augmentation des performances de l'endoscopie interventionnelle. Le choix entre les différentes interventions chirurgicales est complexe et prend en compte de nombreux paramètres : existence de localisations tumorales coliques et/ou rectales synchrones, risque de cancer métachrone, efficacité du dépistage endoscopique pour le dépistage et l'exérèse d'éventuelles lésions adénomateuses et *in fine* pour la prévention des cancers métachrones, acceptabilité et observance prévisibles de la surveillance endoscopique ultérieure, morbidité et mortalité opératoires ainsi que résultats fonctionnels et impact sur la qualité de vie des différentes interventions. Les premiers points ayant été détaillés au cours des paragraphes précédents, nous nous concentrerons dans ce paragraphe sur les aspects chirurgicaux. Bien évidemment, le choix du patient après qu'il a été précisément informé des avantages et des inconvénients des différentes alternatives possibles est un élément essentiel dans le choix de la procédure chirurgicale.

Morbidité et mortalité des interventions chirurgicales

Aucune étude n'a évalué la morbidité et la mortalité opératoire des différentes interventions pour cancer colique dans le contexte spécifique du syndrome HNPCC/Lynch. Les données disponibles sont issues de séries de patients opérés pour Polypose Adénomateuse Familiale, cancers colorectaux sporadiques ou pour maladies inflammatoires chroniques intestinales (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn). Par ailleurs, la seule étude randomisée disponible a comparé les résultats de la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale à ceux de la colectomie segmentaire (avec lavage colique peropératoire) dans la prise en charge des patients atteints de cancers du côlon gauche, diagnostiqués à un stade occlusif [50]. Il n'existait pas de différence entre les deux procédures pour la mortalité hospitalière ni pour la morbidité postopératoire dans ce travail dont les résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés aux patients opérés en situation élective.

Nous envisagerons donc successivement les données disponibles pour les trois modalités chirurgicales.

Morbidité et mortalité de la colectomie segmentaire

Différentes études prospectives randomisées ont comparé la voie d'abord par laparotomie à la voie d'abord laparoscopique pour le traitement chirurgical du cancer colique non compliqué. Elles fournissent des informations précieuses sur la morbidité et la mortalité de la colectomie segmentaire. Dans trois études randomisées [51-53] la mortalité périopératoire n'était pas différente après laparotomie et laparoscopie. Elle variait entre 0,6 % et 3 % dans les deux groupes. Dans 5 études randomisées, la morbidité opératoire n'était pas significativement différente avec des taux de 4 à 30 % pour la laparoscopie, comparés à des taux de 19 à 34 % pour la laparotomie [52-56]. Dans une seule étude, la morbidité était significativement supérieure après colectomie par laparotomie (34 % *versus* 12 %, $p < 0,05$) avec toutefois un taux d'abcès de la paroi anormalement élevé (17 %) dans ce groupe [51]. À noter que les avantages de la laparoscopie par rapport à la laparotomie en termes de douleurs postopératoires, de réhabilitation postopératoire et de durée d'hospitalisation ont été démontrés dans ces différents essais.

Morbidité et mortalité de la colectomie subtotale

Une seule étude prospective et randomisée a comparé les résultats de la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale à ceux de la colectomie segmentaire avec lavage colique peropératoire dans la prise en charge des cancers du côlon gauche en occlusion [50]. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence entre les deux procédures pour la mortalité hospitalière ni pour la morbidité postopératoire. Ces résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés aux patients opérés en situation élective.

Une étude monocentrique rétrospective a récemment rapporté les résultats de la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale par laparotomie, en termes de morbidité et de mortalité postopératoires [57]. Cette étude portait sur 215 patients (118 femmes et 97 hommes ; âge moyen 33 ans) pris en charge au St-Marks Hospital de Londres sur une période de 9 ans. Le suivi moyen était de 2,9 ans (extrêmes : 1-5 ans). Les principales indications opératoires étaient les suivantes : polypose adénomateuse familiale (112 patients, soit 52 % de l'effectif) ; maladie de Crohn (31 patients, soit 14 % de l'effectif) ; rectocolite hémorragique (18 patients, soit 8 % de l'effectif). Seulement 4 patients inclus auraient été atteints d'un syndrome HNPCC, sans que les critères diagnostiques ne soient précisés. La mortalité à 30 jours et la morbidité globale étaient de 0,9 % (2 patients) et de 26 % respectivement. Cinquante-six patients ont eu une complication postopératoire : fistule anastomotique (6,5 %), abcès de paroi (8,8 %), fistule rectovaginale (5 %), occlusion du grêle (14,4 %) et sténose anastomotique (1,4 %). Le taux de réintervention pour complication était de 7,5 %. Le délai moyen de reprise du transit après l'intervention était de 5 jours (extrêmes : 4-6) ; la durée médiane d'hospitalisation de 11 jours (extrêmes : 9-13). Les résultats de cette étude sont comparables à ceux d'études plus anciennes avec un taux de fistule anastomotique compris entre 2 et 7 % et un risque d'occlusion postopératoire de 10 à 22 %, nécessitant, pour cette dernière complication, une réintervention chez un tiers des patients [58-60].

La colectomie subtotale avec anastomose iléorectale peut être réalisée par voie laparoscopique. Aucune étude n'a évalué l'intérêt de la voie d'abord laparoscopique dans la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale en un temps. Les seules études disponibles sont celles qui ont rapporté les résultats de la colectomie subtotale pour colite aiguë dans le cadre des maladies inflammatoires avec rétablissement de la continuité digestive dans un second temps. Une étude cas-témoins récente [61] portant sur 88 patients a montré que la morbidité (35 % *versus* 56 %) et la durée d'hospitalisation (9 ± 3 *versus* 12 ± 7 jours) de la colectomie subtotale laparoscopique étaient inférieures à celles obtenues par laparotomie, (bien que la différence entre les deux procédures ne soient pas statistiquement significatives).

Dans cette étude, 88 % des patients opérés par laparoscopie ont eu un rétablissement de la continuité digestive réalisé par la même voie d'abord.

L'objectif de la méta-analyse de Lovegrove *et al.* était de comparer la coloproctectomie avec anastomose iléoanale manuelle ou mécanique [62]. Au total, 21 études ont été incluses correspondant à un effectif de 4 183 patients (anastomose manuelle : n = 2 699 ; anastomose mécanique : n = 1484). Il n'existait pas de différence significative entre les deux modalités opératoires pour les différents paramètres étudiés : taux de désunion anastomotique : 8,8 % *versus* 5,2 % ; abcès pelvien : 7,2 % *versus* 4,7 %, fistule sur le réservoir : 5,9 % *versus* 2,2 % ; sténose anastomotique : 12 %. Enfin, la mortalité opératoire était de 2,4 %.

La coloproctectomie avec anastomose iléoanale est également réalisable par voie laparoscopique. Une étude contrôlée [63] portant sur 60 patients atteints de polypose adénomateuse familiale a comparé les résultats obtenus en termes de morbidité opératoire et de qualité de vie à moyen terme en fonction de voie d'abord, laparotomie ou laparoscopie. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence pour le taux de complications postopératoires (20 % dans le groupe « laparoscopie » *versus* 17 % dans le groupe « laparotomie ») ni pour la qualité de vie. La durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe « laparoscopie » (210 mn *versus* 133 mn, $p < 0,001$).

Aziz *et al.*, ont récemment publié une méta-analyse comparant les résultats de la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale (n = 467) à ceux de la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale (n = 535) chez des malades atteints de polypose adénomateuse familiale [64]. Il n'y avait pas de différence en termes de morbidité postopératoire (hémorragie, sepsis intra-abdominal, fistule anastomotique, abcès de paroi) entre les deux interventions. Le nombre de réinterventions à 30 jours était cependant significativement plus important après coloproctectomie qu'après colectomie subtotala (23,4 % *versus* 11,6 % ; OR= 2,11 ; IC95 % [1,21-3,70]).

Résultats fonctionnels et impact sur la qualité de vie des interventions chirurgicales

Plusieurs études ont comparé les résultats fonctionnels de la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et de la coloproctectomie avec anastomose iléoanale. Les résultats de la méta-analyse d'Aziz *et al.* déjà citée, qui portait sur 1 002 patients opérés pour polypose adénomateuse familiale selon l'une ou l'autre des deux procédures, sont en faveur de la colectomie subtotala pour les paramètres suivants : fréquence des exonérations (différence moyenne = 1,62 ; IC 95 % [1,05-2,20]), survenue de selles nocturnes (risque relatif = 6,64 ; IC95 % [2,99-14,94]), après coloproctectomie *versus* colectomie subtotala) et la nécessité de port de protection (risque relatif = 2,72 ; IC95 % [1,02-3,70]), après coloproctectomie *versus* colectomie subtotala) [64]. Les impériosités étaient en revanche significativement moins fréquentes après coloproctectomie qu'après colectomie subtotala (risque relatif = 0,43 ; IC95 % [0,23-0,80]) et il n'y avait pas de différence entre les deux interventions pour la fréquence des troubles sexuels séquellaires, ni pour la fréquence d'un recours nécessaire à un régime alimentaire. Dans cette méta-analyse, les conséquences en termes de « restriction sociale » étaient significativement moins importantes après colectomie subtotala qu'après coloproctectomie. L'étude de Olsen *et al.* s'est intéressé à l'impact de la chirurgie sur la fertilité de 230 femmes opérées pour polypose adénomateuse familiale [65]. Dans ce travail, la fertilité postopératoire des femmes ayant eu une colectomie subtotala n'était pas significativement différente de la fertilité préopératoire et restait supérieure à celle de la population de référence. En revanche, la fertilité des femmes ayant eu une coloproctectomie était significativement altérée en postopératoire et était inférieure à celle d'une population de référence.

Dans l'essai du groupe SCOTIA, l'évaluation comparative et randomisée des résultats de la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et de la colectomie segmentaire (avec lavage colique peropératoire) chez les patients opérés pour cancer du côlon gauche diagnostiqué à un stade occlusif est en faveur de la colectomie segmentaire [50]. En effet, la fréquence des exonérations quotidiennes était plus élevée chez les malades opérés par colectomie subtotala et la proportion de malades consultant leur médecin traitant pour des « troubles digestifs » était significativement plus importante dans ce groupe.

Conclusions

- Aucune étude n'a évalué les résultats des différentes procédures chirurgicales pour cancer colique en termes de morbidité et de mortalité dans le contexte spécifique du syndrome HNPCC/Lynch.
- La seule étude comparative randomisée disponible (colectomie segmentaire *versus* colectomie subtotala) concernait des patients opérés pour cancer colique à un stade d'occlusion. Ses résultats sont donc difficilement extrapolables.
- Les données issues des études disponibles suggèrent :
 - qu'il n'y a pas de différence de morbimortalité entre la colectomie segmentaire et la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale (niveau de preuve 3) ;
 - qu'il n'y a pas de différence de morbimortalité entre la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale avec cependant un taux de réinterventions à 30 jours significativement plus élevé après coloproctectomie (niveau de preuve 3).
- L'équivalence de la laparoscopie et de la laparotomie a été validée pour la colectomie segmentaire (niveau de preuve 1) et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale mais n'a pas été évaluée pour la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale en un temps.
- Les résultats fonctionnels après colectomie segmentaire seraient meilleurs qu'après colectomie subtotala et anastomose iléorectale (niveau de preuve 3).
- Les résultats fonctionnels après colectomie subtotala et anastomose iléorectale seraient légèrement meilleurs qu'après coloproctectomie totale et anastomose iléoanale (niveau de preuve 3).

Quelles recommandations chez un patient porteur d'une mutation avérée du spectre HNPCC/Lynch ayant un cancer colique ? Deux études de modélisation disponibles

Deux études ont tenté d'évaluer comparativement l'efficacité de plusieurs stratégies thérapeutiques chez des patients porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch ayant un cancer colique sur la base des différents éléments discutés précédemment en les intégrant à un modèle mathématique.

La première étude a comparé 12 stratégies de prise en charge d'une cohorte fictive de sujets âgés de 25 ans, porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch authentifié par l'identification d'une mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR [66]. Les différentes stratégies combinaient surveillance endoscopique ; chirurgie prophylactique « vraie », « de principe » (c'est-à-dire chez des sujets indemnes de lésions néoplasiques colorectales), réalisée à un âge variable (25 ans, 40 ans ou 50 ans) et selon différentes modalités (colectomie subtotala avec anastomose iléorectale ou coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale) ; et différentes modalités chirurgicales en cas de diagnostic d'adénome(s) ou de cancer colique : colectomie segmentaire, colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. L'analyse a été réalisée grâce à un modèle de Markov. Les auteurs ont considéré un risque cumulé moyen de cancer de 31,5 % à l'âge de 40 ans, 54,5 % à l'âge de

50 ans, 63 % à l'âge de 60 ans et 87,5 % à l'âge de 75 ans. Le risque de seconde lésion était de 45 %. La distribution entre les différents stades tumoraux était celle observée dans le programme SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) pour les cancers diagnostiqués chez des individus non soumis à une surveillance endoscopique systématique, soit 39 % de stades I et II, 40 % de stades III et 21 % de stades IV. À l'inverse, tous les cancers colorectaux diagnostiqués chez les individus faisant l'objet d'une surveillance endoscopique systématique étaient présumés être de stades « précoces » (stades A ou B1 de la classification de Dukes). Dans ce modèle, la réduction du risque de second cancer était de 100 % après coloproctectomie totale et de 80 % après colectomie subtotala. Les auteurs ont également pris en compte une mortalité postopératoire de 0,4 à 5,6 % selon l'âge en cas de colectomie prophylactique et de 0,8 à 11,2 % en cas de colectomie pour cancer. Les deux critères de jugement étaient l'espérance de vie et l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie. Dans cette étude de modélisation, il n'existait pas de différence significative pour l'espérance de vie des individus opérés pour cancer en vue du type d'intervention chirurgicale (colectomie segmentaire, colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale). Avec une pondération sur la qualité de vie, évaluée selon une méthodologie extrêmement critiquable, la colectomie totale et la coloproctectomie totale étaient associées à une diminution de 0,3 et 0,6 années de vie ajustée sur la qualité (QALY = Quality-Adjusted Life-Years) respectivement par rapport à la colectomie segmentaire. La seconde étude a comparé la colectomie segmentaire ou l'hémicolectomie à la colectomie subtotala et à la coloproctectomie totale pour cancer avec pour critère de jugement l'espérance de vie [67]. Un modèle de Markov a été construit intégrant un risque de cancer métachrone nul après coloproctectomie totale, de 4 % à 10 ans après colectomie subtotala, et de 16 % à 10 ans après colectomie segmentaire. La surveillance était assurée par coloscopie tous les deux ans. La distribution entre les différents stades au diagnostic était tirée des études de suivi hollandaise et suédoise : Dukes A 32 %, Dukes B 54 %, Dukes C 14 %. Les valeurs de survie à 5 ans en fonction du stade au diagnostic ont été déduites des résultats d'études ayant porté spécifiquement sur le pronostic des cancers colorectaux dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch, soit : 98 % pour les stades A de la classification de Dukes, 80 % pour les stades B et 60 % pour les stades C. Les résultats de cette seconde étude de modélisation (qui ne prenait pas en compte les paramètres de qualité de vie) indiquent un gain d'espérance de vie associé à la colectomie étendue, dont l'amplitude diminue cependant avec l'âge au moment du diagnostic (et donc au moment de la chirurgie) et avec le stade tumoral. Quel que soit le stade tumoral, le gain de survie après colectomie subtotala comparé à une colectomie segmentaire était de 2,3 ans à l'âge de 27 ans, de 1 an à l'âge de 47 ans et 0,3 an seulement à l'âge de 67 ans. Les auteurs de ce travail concluent que les individus atteints d'un cancer colique diagnostiqué précocement (c'est-à-dire à un « petit stade ») et à un jeune âge seraient les plus susceptibles de tirer profit d'une exérèse colique étendue. La portée de cette conclusion est limitée par l'impossibilité de déterminer précisément le stade de la lésion (et en particulier le statut ganglionnaire) en préopératoire.

1.2. Cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) rectales non accessible(s) à une exérèse endoscopique

Le diagnostic de cancer du rectum conduit à proposer un traitement chirurgical. La question posée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est celle de l'intérêt d'une colectomie associée, en vue de prévenir le risque de lésions néoplasiques coliques métachrones. Le risque de développer un cancer du colique métachrone, chez un patient ayant débuté son « histoire carcinologique » par un cancer du rectum, n'a jamais été évalué de façon spécifique. Pour les besoins de la réflexion, ce risque doit être considéré comme équivalent à celui de développer un second cancer colorectal après une résection segmentaire colique pour un premier cancer colique.

En pratique, les deux interventions envisageables, lorsque la conservation sphinctérienne est possible, sont la proctectomie suivie d'une anastomose coloanale et la coloproctectomie suivie d'une anastomose iléoanale. En cas d'impossibilité de conservation sphinctérienne, les deux alternatives possibles sont l'amputation abdominopérinéale avec colostomie et la coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie. Le processus décisionnel est complexe et prend en compte la mortalité et la morbidité de ces différentes interventions, ainsi que leurs conséquences fonctionnelles et sur la qualité de vie. À ce titre, il est important de noter que nous ne disposons, à l'heure actuelle, d'aucune étude comparative randomisée prospective. Là encore, la volonté du patient correctement informé est un élément essentiel dans le choix de la modalité opératoire.

Situation clinique n°1 : Conservation sphinctérienne possible : proctectomie avec anastomose coloanale versus coloproctectomie avec anastomose iléoanale

Morbidité et mortalité opératoires

Alors que la proctectomie avec anastomose coloanale et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale n'ont pas fait l'objet d'une évaluation comparative directe dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch, ni dans d'autres indications, les différentes modalités opératoires de chacune de ces deux interventions ont été évaluées à travers différentes études randomisées dans d'autres indications. Deux méta-analyses relatives, d'une part à la proctectomie avec anastomose coloanale, d'autre part à la coloproctectomie avec anastomose iléoanale, ont été récemment publiées [62,68]. Les données fournies dans ces études et méta-analyses sont précieuses et peuvent être prises en compte pour l'information des patients.

Proctectomie avec anastomose coloanale

La méta-analyse de Heriot *et al.* inclut les principales études comparant les proctectomies avec anastomoses coloanales directes ou avec réservoir en J ou coloplastie [68]. Au total, 35 études ont été colligées comprenant 2 240 patients. Parmi ces patients, 1 066 ont eu une anastomose directe, 1 050 sur un réservoir en J et 124 sur une coloplastie. Aucune différence significative n'était observée pour ces trois montages et le taux de désunion anastomotique, si un réservoir en J était réalisé, était de 9,2 %. De même, le taux de sténose anastomotique était de 7,1 %, de fistule rectovaginale de 2,3 %, d'abcès de paroi de 7,8 %, d'infection pulmonaire de 4,6 % et d'irritation périnéale de 20,2 %. Enfin, la mortalité opératoire était de 1,8 %.

Coloproctectomie avec anastomose iléoanale

L'objectif de la méta-analyse de Lovegrove *et al.* était de comparer la coloproctectomie avec anastomose iléoanale manuelle ou mécanique [62]. Au total, 21 études ont été incluses correspondant à un effectif de 4 183 patients (anastomose manuelle : n = 2699 ; anastomose

mécanique : n = 1484). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux modalités opératoires pour les différents paramètres étudiés : taux de désunion anastomotique : 8,8 % *versus* 5,2 % ; abcès pelvien : 7,2 % *versus* 4,7 %, fistule sur le réservoir : 5,9 % *versus* 2,2 % ; sténose anastomotique : 12 %. Enfin, la mortalité opératoire était de 2,4 %. Ainsi, l'analyse des données relatives à la mortalité et la morbidité opératoire des anastomoses colo-anales et des anastomoses iléoanales ne fait pas apparaître de différence majeure et ne permet pas de privilégier l'une ou l'autre des deux interventions (niveau de preuve 4). Un point spécifique mérite néanmoins d'être mentionné. Alors qu'il est généralement possible de s'affranchir d'une stomie de protection après coloproctectomie et anastomose iléoanale (en particulier en dehors du contexte des maladies inflammatoires chroniques intestinales) [69], une telle stomie est recommandée après proctectomie et anastomose colorectale basse ou coloanale. Il a en effet été démontré que cette pratique permettait de diminuer significativement la morbidité opératoire et le risque de stomie définitive [70].

Résultats fonctionnels, qualité de vie

Résultat fonctionnel digestif

Si la localisation du cancer du rectum requiert une excision complète du mésorectum, mais permet de conserver les sphincters, l'indication se discute entre une proctectomie suivie d'une anastomose coloanale et une coloproctectomie suivie d'une anastomose iléoanale. La différence de résultat fonctionnel peut être évaluée indirectement en se référant aux méta-analyses déjà citées [62,68]. Ainsi, la méta-analyse de Heriot *et al.* rapporte un nombre de selles par 24 heures allant de 1 à 3, dans l'année suivant la résection rectale, si un réservoir en J est réalisé [68], alors qu'après une anastomose iléoanale le résultat escompté est plutôt de 4 à 6 selles [71]. La comparaison des autres critères de la fonction digestive n'est pas possible. En effet, après anastomose coloanale, les critères retenus sont la fragmentation et le caractère impérieux des selles, alors que ceux retenus pour l'évaluation des anastomoses iléoanales sont la fréquence des souillures diurnes et nocturnes et l'existence éventuelle d'exonérations nocturnes. Enfin, la comparaison d'un score de continence n'a jamais été faite même dans les deux méta-analyses déjà rapportées [62,68]. Toutefois, les résultats observés ne semblent pas être très différents (niveau de preuve 4).

Résultats fonctionnels sexuel et urinaire

Quelle que soit l'étendue de la résection colique, une dissection rectale avec excision complète du rectum est requise. Ainsi, les risques de dommage sur l'innervation autonome pelvienne à destinée urogénitale sont identiques et cet élément n'intervient pas dans le choix.

Fécondité

La dissection pelvienne étant identique, que le côlon sus-jacent soit conservé ou non, l'impact des différentes interventions sur la fécondité ne devrait pas être significativement différent. Cet élément ne semble pas non plus intervenir dans la discussion.

Situation clinique n° 2 : Conservation sphinctérienne impossible : amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive versus coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie définitive

Si la conservation du sphincter est impossible, le choix se fera entre une amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive et une coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie définitive. Dans certains cas, l'iléostomie pourrait être une iléostomie continente. Actuellement, nous ne disposons d'aucune étude ayant comparé ces

deux options. Très peu d'études ont étudié la qualité de vie après colostomie définitive et aucune n'est actuellement disponible pour évaluer celle obtenue après iléostomie définitive.

Situations cliniques particulières : cancer du haut rectum

Pour les cancers du tiers supérieur du rectum, la conservation d'un moignon rectal est possible. Une anastomose colorectale est alors envisageable avec la perspective d'un résultat fonctionnel digestif peu modifié. En revanche, une anastomose iléorectale sur un moignon rectal court n'est pas une option fonctionnellement acceptable [72]. Ainsi, dans une telle situation et si une colectomie « prophylactique » associée est envisagée, il est recommandé de réaliser une coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. Il convient donc d'évaluer comparativement les résultats fonctionnels des anastomoses colorectales à ceux des anastomoses iléoanales. L'évaluation des résultats des anastomoses colorectales est très difficile, ces derniers étant très dépendants de la hauteur de l'anastomose et donc de la longueur du moignon rectal : plus le moignon laissé serait court, plus le résultat fonctionnel risquerait d'être médiocre et proche de celui d'une proctectomie avec anastomose coloanale directe ; plus le moignon serait long et plus le résultat fonctionnel attendu serait proche de celui d'une simple colectomie gauche (niveau de preuve 4).

Cancer rectal métachrone chez un individu ayant un antécédent personnel de cancer colique traité par colectomie segmentaire

Dans le cas où le cancer du rectum est diagnostiqué chez un individu ayant un antécédent personnel de cancer colique, les éléments de la discussion précédemment abordés sont à moduler par les conditions anatomiques résultant de la première intervention. En effet, en cas de colectomie segmentaire carcinologique droite, la vascularisation colique n'est plus assurée que par l'artère mésentérique inférieure dont la section est requise par le traitement d'un cancer du rectum afin d'assurer un curage ganglionnaire adéquat. Si la section de cette artère au-dessous de l'origine de l'artère colique supérieure gauche est acceptable sur le plan carcinologique, une section proximale est le plus souvent rendue nécessaire pour faciliter la mobilisation colique et permettre un abaissement correct du côlon jusqu'à l'anus. Dans cette situation, la conservation d'un segment de côlon transverse sans valvule de Bauhin en amont pourrait s'avérer techniquement difficile et à risque, de telle sorte qu'il semble préférable de proposer une totalisation de la colectomie et la réalisation d'une anastomose iléoanale. En cas d'antécédent de colectomie segmentaire gauche, une anastomose colorectale ou coloanale sur le côlon droit peut être réalisée *a priori* sans tension, mais nécessite des manœuvres chirurgicales spécifiques (abaissement par voie transmésentérique, manœuvre de Deloyer) dont le retentissement sur la fonction sont à prendre en compte pour le choix entre ce type d'intervention et une coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale.

Prise en compte de l'indication et des modalités du traitement néo-adjuvant dans le choix de la technique chirurgicale

Le traitement néoadjuvant des cancers du rectum par radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante a pour objectif principal de diminuer le risque de récurrence locorégionale. Il permettrait également d'améliorer la survie des patients. Il est recommandé systématiquement dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du moyen ou du bas rectum de stade T3N0 ou T1-T3N+ [73]. Le retentissement de ce traitement et particulièrement de la radiothérapie sur le résultat fonctionnel des anastomoses coloanales ou colorectales est bien connu ; l'effet délétère sur le résultat fonctionnel des anastomoses iléoanales est moins bien appréhendé mais existe et est au moins équivalent à celui observé après anastomoses coloanales ou colorectales. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, l'indication d'un traitement néoadjuvant ne semble pas devoir être prise en compte dans le choix du type

d'intervention chirurgicale. De même, le choix de l'intervention ne doit pas interférer avec l'indication du traitement néoadjuvant qui repose sur des critères purement carcinologiques (localisation et extension de la tumeur rectale).

Conclusions

L'analyse des données de mortalité et de morbidité opératoire de la proctectomie avec anastomose coloanale et de la coloproctectomie avec anastomose iléoanale ne fait pas apparaître de différence majeure entre les deux interventions (niveau de preuve 4)

Aucune étude n'a comparé l'amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive à la coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie définitive.

Les résultats des anastomoses colorectales dépendent de la hauteur de l'anastomose et donc de la longueur du moignon rectal (niveau de preuve 4).

Les traitements néoadjuvants (et plus particulièrement la radiothérapie) ont des effets délétères connus sur les résultats fonctionnels des anastomoses coloanales ou colorectaux (niveau de preuve 1).

2. PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ INDEMNÉ DE LÉSION NÉOPLASIQUE COLORECTALE OU PRÉSENTANT DES LÉSIONS ADÉNOMATEUSES COLORECTALES ACCESSIBLES À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

La coloscopie permet non seulement le dépistage des cancers colorectaux mais également le dépistage et l'exérèse endoscopique des polypes adénomateux colorectaux incidents. L'efficacité du dépistage coloscopique est démontrée à la fois en termes d'incidence des cancers colorectaux et de mortalité globale et spécifique. Les modalités de ce dépistage font l'objet de recommandations précises (cf. annexe 4) dont le strict respect est le garant d'une efficacité optimale [3,4,27-30]. Les coloscopies doivent être réalisées dans des conditions de préparation optimales et en ayant systématiquement recours à une coloration vitale à l'indigo carmin (chromoendoscopie) qui permet d'augmenter la sensibilité de l'examen pour le dépistage des lésions sessiles et planes. Elles doivent être débutées à partir de l'âge de 20 à 25 ans et être renouvelées au minimum tous les 2 ans.

Parallèlement à l'avènement de la chromoendoscopie, l'amélioration des performances de l'endoscopie interventionnelle, liée principalement au développement de la technique de mucosectomie, a permis d'augmenter sensiblement le nombre de lésions accessibles à une exérèse endoscopique et *in fine* l'efficacité de la surveillance coloscopique.

Différentes nouvelles techniques visant à améliorer la sensibilité de la coloscopie pour le dépistage des lésions néoplasiques colorectales dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch sont en cours d'évaluation qui devront être comparées au standard actuel représenté par la chromoendoscopie à l'indigo carmin : « coloration virtuelle » par endoscopie à bandes spectrales étroites (type *Narrow Band Imaging* ou NBI) ; autofluorescence, etc.

Compte tenu d'une part de l'efficacité et de la sécurité du dépistage par coloscopie, d'autre part de la morbidité opératoire de la colectomie et de ses conséquences fonctionnelles et sur la qualité de vie, il n'y a pas d'indication de chirurgie prophylactique colorectale chez un individu porteur d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré indemne de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique.

Dans l'étude de modélisation de Syngal *et al.*, la colectomie subtotal et coloproctectomie véritablement « prophylactiques », c'est-à-dire réalisée de principe à l'âge de 25 ans, étaient associées à un gain d'espérance de vie de 1,8 et 2,1 ans respectivement par rapport à la surveillance endoscopique. Cette dernière correspondait néanmoins à la meilleure stratégie en termes d'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie : gain de 0,3 QALYs (*Quality-Adjusted Life-Years*) par rapport à la colectomie subtotal et gain de 3,1 QALYs par rapport à la coloproctectomie [66].

La chirurgie prophylactique doit cependant être discutée au cas par cas dans les situations cliniques exceptionnelles où la coloscopie n'est pas techniquement réalisable (diverticulose colique sévère, antécédent de radiothérapie pelvienne, mégadolicho-côlon, etc.) dans la mesure où il n'existe pas à l'heure actuelle d'alternative fiable pour le dépistage. L'absence de faisabilité de la coloscopie totale ne doit être retenue qu'en cas d'échec de plusieurs tentatives réalisées par des opérateurs expérimentés.

Conclusion

Le développement de la voie d'abord coelioscopique ne doit pas remettre en cause les modalités de prise en charge de ces individus et conduire à élargir les indications de la chirurgie prophylactique.

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE GYNÉCOLOGIQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

RECOMMANDATIONS

L'hystérectomie est recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) (accord professionnel).

Lorsque l'indication d'une annexectomie est retenue, il est recommandé d'y associer une hystérectomie prophylactique (accord professionnel).

L'hystérectomie/annexectomie doit être envisagée en cas de chirurgie pour cancer colique « localisé » chez une femme ménopausée (accord professionnel).

L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré et après accomplissement du projet parental (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE GYNÉCOLOGIQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire. En effet, pour ces femmes, le risque de développer un cancer de l'endomètre au cours de l'existence a été évalué globalement entre 40 et 60 % et serait plus élevé en cas de mutation du gène MSH6 qu'en cas de mutation des gènes MLH1 et MSH2 [7,20,74] ; celui de développer un cancer de l'ovaire, entre 10 à 12 % [7,8], ce qui est probablement proche du risque observé chez les femmes porteuses d'une mutation délétère du gène BRCA2. Il est cependant important de noter que les limitations méthodologiques déjà mentionnées pour l'évaluation du risque de lésions néoplasiques colorectales s'appliquent également à l'évaluation du risque de cancers gynécologiques et qu'une nouvelle évaluation du risque est actuellement en cours.

Comme pour les cancers colorectaux, l'âge médian de survenue des cancers gynécologiques dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'années) à celui des cancers sporadiques et, à stade égal, le pronostic ne semble pas être significativement différent de ceux-ci [75-77].

À l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch. Différentes études soulignent l'insuffisance de l'association, sur un rythme annuel, d'un examen clinique et d'une échographie endovaginale attestée par la fréquence des cancers d'intervalle. La réalisation systématique annuelle d'une biopsie endométriale pourrait augmenter la performance du dépistage mais son acceptabilité et la compliance des femmes à ce dépistage n'est pas connue [78]. Enfin, les données actuellement disponibles suggèrent qu'il n'existe pas de bénéfice à la pratique de l'hystérocopie ambulatoire systématique pour le dépistage des lésions endométriales. L'évaluation de l'intérêt de cet examen est cependant toujours en cours [79,80]. En tout état de cause, les femmes doivent être averties que la survenue de ménométrorragies doit conduire à une consultation spécialisée dans les meilleurs délais et à la réalisation d'une exploration diagnostique.

Les données de la littérature concernant la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch sont extrêmement limitées.

Schlemmer *et al.* ont évalué rétrospectivement le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire chez 271 femmes avec syndrome HNPCC/Lynch avéré (mutation germinale identifiée dans tous les cas), issues de trois centres américains [81]. Une hystérectomie avait été réalisée chez 61 femmes (associée à une annexectomie bilatérale dans 47 cas), soit dans une stratégie de prévention du risque tumoral, soit pour une indication gynécologique. Aucun cas d'incident de cancer de l'endomètre, de l'ovaire, des trompes ou du péritoine n'a été observé chez ces femmes. Chez les 210 femmes non hystérectomisées incluses dans cette étude, l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 0,045 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 33 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 7,4 ans. Parmi les 69 cas incidents de cancers de l'endomètre, 4 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. En l'absence d'annexectomie bilatérale (n = 223), l'incidence du cancer de l'ovaire était évaluée à 0,005 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 5 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 10,6 ans. Parmi les 12 cas incidents de cancers de l'ovaire, 2 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. Dans le groupe de femmes sans antécédent de chirurgie pelvienne, 3 ont présenté un cancer de l'endomètre et un cancer de l'ovaire synchrones ; 3 décès par cancer de l'endomètre et un décès par cancer de l'ovaire ont été

recensés. Aucun cas de cancer tubaire ou péritonéal primitif n'a été diagnostiqué. Les auteurs concluent à l'efficacité de la chirurgie pelvienne de prévention et suggèrent que l'hystérectomie avec annexectomie prophylactique devrait être systématiquement considérée après 35 ans ou après accomplissement du projet parental.

L'étude de Chen *et al.* est une étude de modélisation comparant l'impact sur la survie de deux modalités de dépistage des cancers gynécologiques (Modalité A = examen clinique gynécologique annuel exclusif ; Modalité B = examen clinique gynécologique annuel associé à une échographie pelvienne, une biopsie endométriale et à un dosage de la concentration plasmatique du marqueur tumoral CA125) et l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique dans une cohorte fictive de 10 000 femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch âgées de 30 ans [82]. Avec les paramètres utilisés pour cette modélisation, la prévalence des cancers de l'endomètre identifiés fortuitement à l'examen des spécimens d'exérèse était évaluée à 0,0060 % en cas de chirurgie prophylactique d'emblée, alors que l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 18,4 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 48,7 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). Pour le cancer de l'ovaire, la prévalence était évaluée à 0,0056 % en cas de chirurgie prophylactique, alors que l'incidence était évaluée à 3,7 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 8,3 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). La chirurgie prophylactique était associée à l'espérance de vie la plus prolongée. Par rapport à l'option du dépistage clinique, échographique et biologique, la chirurgie prophylactique permettrait de sauver une vie « toutes les 75 interventions », de prévenir un cancer de l'ovaire « toutes les 25 interventions » et de prévenir un cancer de l'endomètre « toutes les 6 interventions ». La conclusion des auteurs était là encore que l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique devait être considérée « au cours de la troisième décennie » après accomplissement du projet parental chez les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch. Les conséquences de la chirurgie prophylactique et de la ménopause induite à un très jeune âge n'étaient pas prises en compte dans cette étude.

En pratique, les risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire associés au syndrome HNPCC/Lynch et l'absence de stratégie de dépistage satisfaisante justifient d'envisager systématiquement la possibilité d'une chirurgie prophylactique qui doit associer une hystérectomie à une annexectomie bilatérale. Les avantages et les inconvénients (morbidity opératoire, conséquences à moyen et long termes, en particulier de la ménopause induite) de cette chirurgie doivent être exposés de façon « loyale » aux femmes. Le statut ménopausique et, pour les femmes non ménopausées, l'accomplissement ou non du projet parental, sont des éléments essentiels à prendre en compte dans la discussion de l'indication opératoire et de l'âge auquel la chirurgie peut être proposée. Dans tous les cas, lorsqu'une chirurgie gynécologique prophylactique est envisagée, il est recommandé de faire procéder à une évaluation psychologique préalable (consultation de psycho-oncologie) et de valider l'indication opératoire en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Par ailleurs, l'existence d'un syndrome HNPCC/Lynch doit être prise en compte chez des femmes ayant une indication de chirurgie gynécologique et interférer avec les modalités de celle-ci. Ainsi, l'hystérectomie est-elle recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) et en association à l'annexectomie lorsque l'indication de ce geste est retenue. Enfin, la réalisation, dans le même temps opératoire, d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule rectovaginale en cas de proximité de l'anastomose digestive et de la suture vaginale. L'interposition d'épiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque et doivent être considérées.

Conclusions

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire (niveau de preuve 1).

L'âge médian de survenue de ces cancers dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'année) à celui des cancers sporadiques et, à stade égal, leur pronostic ne semble pas être significativement différent (niveau de preuve 2).

En 2008, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch.

Il existe peu de données sur la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch. La chirurgie pelvienne de prévention semble néanmoins efficace (niveau de preuve 4).

La réalisation dans le même temps opératoire d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule rectovaginale en cas de proximité de l'anastomose colorectale et de la suture vaginale (accord professionnel). L'interposition d'epiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque (accord professionnel).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE VIS-À-VIS DES AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES À RISQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

RECOMMANDATIONS

Il n'y a pas de place pour la chirurgie prophylactique vis-à-vis des organes à risque accru de dégénérescence au cours du syndrome HNPCC/Lynch en dehors du côlon/rectum, de l'utérus et des ovaires (accord professionnel). L'estomac, l'intestin grêle, les voies biliaires et les voies excrétrices urinaires ne doivent donc pas faire l'objet d'une chirurgie à visée prophylactique dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch.

ARGUMENTAIRE

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE VIS-À-VIS DES AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES À RISQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

Le syndrome HNPCC/Lynch est associé à une augmentation du risque d'autres cancers, en particulier de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires, de l'estomac et des voies biliaires. Si l'augmentation du risque relatif de ces différents cancers par rapport à la population générale est élevée, le risque absolu reste faible et mal évalué mais inférieur à 10 % [7,13]. Il n'y a pas de place pour la chirurgie prophylactique vis-à-vis de ces différentes localisations tumorales. Il n'existe pas non plus de consensus sur l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique ni sur les modalités de celui-ci [3,4,29,30]. La réalisation périodique d'une échographie abdominale et rénale et d'une analyse d'urine (recherche d'une hématurie microscopique et étude cytopathologique du culot urinaire) est généralement retenue en cas d'antécédent familial de cancer des voies excrétrices urinaires ; la surveillance périodique de l'estomac peut être facilement mise en œuvre par la réalisation de fibroscopies contemporaines des coloscopies (qui permettent également de dépister une éventuelle infection à *Helicobacter Pylori* par la réalisation de biopsies antrales) ; l'évaluation de l'intérêt de la mise en place d'une surveillance morphologique de l'intestin grêle par entéroscanner, entéro-IRM et/ou endoscopie capsulaire) est en cours à travers différents travaux de recherche clinique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, *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
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 : 261-8
3. Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bull Cancer* 2004; 91 : 303-15
4. Olschwang S, Paraf F, Laurent-Puig P, *et al.* Contributions récentes pour l'identification et le dépistage du syndrome de Lynch. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 : 136-40
5. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34 : 424-5
6. 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
7. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81 : 214-8
8. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, *et al.* Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6 : 105-10
9. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005; 42 : 491-6
10. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, *et al.* Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 : 489-98
11. Alarcon F, Lasset C, Carayol J, *et al.* Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method. *Eur J Hum Genet* 2007; 15 : 831-6
12. Carayol J, Khlaf M, Maccario J, Bonaiti-Pellie C. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: current risks of colorectal cancer largely overestimated. *J Med Genet* 2002; 39 : 335-9
13. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, *et al.* The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123 : 444-9
14. Bonadona V, Yhuel E, Olschwang S, *et al.* Estimation des risques tumoraux dans le syndrome HNPCC : l'étude ERISCAM. *Med Sci* 2008; 24 : 18
15. Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 : 793-8
16. Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 : 617-20
17. Cai SJ, Xu Y, Cai GX, *et al.* Clinical characteristics and diagnosis of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9 : 284-7
18. Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 : 717-21
19. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, *et al.* Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 : 1588-94
20. Goecke T, Schulmann K, Engel C, *et al.* Genotype-phenotype comparison of

- German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 4285-92
21. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, *et al.* Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997; 225 : 202-7
 22. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, *et al.* Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004; 53 : 371-5
 23. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1 : 104-9
 24. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, *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
 25. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, *et al.* Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. 2008. 13500a-4008a
 26. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, *et al.* Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 767-72
 27. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51 Suppl 5 : V21-V27
 28. Winawer S, Fletcher R, Rex D, *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124 : 544-60
 29. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, *et al.* Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296 : 1507-17
 30. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, *et al.* Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44 : 353-62
 31. ANAES. *Recommandations pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population.* [online]. 2004. Available: URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/endoscopie_2004_recommandations_mise_en_forme_2006.pdf
 32. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, *et al.* The National Polyp Study. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2 Suppl 2 : 83-7
 33. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, *et al.* Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112 : 24-8
 34. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 : 343-50
 35. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 : 829-34
 36. De Jong AE, Morreau H, Van PM, *et al.* The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004; 126 : 42-8
 37. Brown SR, Baraza W, Hurlstone P. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006439
 38. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJ, Saunders BP. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2008; 57 : 65-70

39. Rijcken FE, Hollema H, Kleibeuker JH. Proximal adenomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer are prone to rapid malignant transformation. *Gut* 2002; 50 : 382-6
40. Mecklin JP, Aarnio M, Laara E, *et al.* Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133 : 1093-8
41. Love RR, Morrissey JF. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1984; 144 : 2209-11
42. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Aukee S, Elomaa I, Karjalainen K. Screening for colorectal carcinoma in cancer family syndrome kindreds. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 : 449-53
43. Vasen HF, den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Med* 1989; 86 : 278-81
44. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108 : 1405-11
45. De Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, *et al.* Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130 : 665-71
46. Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, *et al.* Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995; 31A : 1145-8
47. Arrigoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, *et al.* Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 : 213-9
48. Pylvanainen K, Kairaluoma M, Mecklin JP. Compliance and Satisfaction with Long-Term Surveillance in Finnish HNPCC Families. *Fam Cancer* 2006; 5 : 175-8
49. Koornstra JJ, Vasen HF. Surveillance colonoscopy practice in Lynch syndrome in the Netherlands: A nationwide survey. *World J Gastroenterol* 2007; 13 : 4658-9
50. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis. *Br J Surg* 1995; 82 : 1622-7
51. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, *et al.* Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 : 2224-9
52. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, *et al.* Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363 : 1187-92
53. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2050-9
54. Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003; 17 : 636-40
55. Schwenk W, Bohm B, Witt C, Junghans T, Grundel K, Muller JM. Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. *Arch Surg* 1999; 134 : 6-12
56. Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JG, MacHin D, Seow-Choen F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88 : 801-7
57. Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg* 2003; 90 : 59-65
58. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 : 1455-64
59. Eu KW, Lim SL, Seow-Choen F, Leong AF, Ho YH. Clinical outcome and bowel function following total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis in the Oriental population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 : 215-8

60. Soravia C, Klein L, Berk T, O'Connor BI, Cohen Z, McLeod RS. Comparison of ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 : 1028-33
61. Marceau C, Alves A, Ouaisi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007; 141 : 640-4
62. 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 4183 patients. *Ann Surg* 2006; 244 : 18-26
63. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, *et al.* Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004; 240 : 984-91
64. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, *et al.* Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93 : 407-17
65. Olsen KO, Juul S, Bulow S, *et al.* Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90 : 227-31
66. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129 : 787-96
67. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van DP, *et al.* Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52 : 1752-5
68. 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
69. Araki T, Parc Y, Lefevre J, Dehni N, Tiret E, Parc R. The effect on morbidity of mesentery lengthening techniques and the use of a covering stoma after ileoanal pouch surgery. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 : 621-8
70. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246 : 207-14
71. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. The effect of ageing on function and quality of life in ileal pouch patients: a single cohort experience of 409 patients with chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2004; 240 : 615-21
72. Aylett SG. Rectal conservation in the surgical treatment of ulcerative colitis. *Arch Fr Mal App Dig* 1974; 63 : 585-7
73. SNFGE. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* [online]. 2008. Available: URL: <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>
74. Vasen HF, van DP, Buskens E, *et al.* Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49 : 231-5
75. Watson P, Butzow R, Lynch HT, *et al.* The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82 : 223-8
76. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 : 198-200
77. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, *et al.* Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 87-94
78. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120 : 821-4

79. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, *et al.* Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 : 1326-31
80. Lecuru F, Ansquer Y, Bats AS, Olschwang S, Laurent-Puig P, Eisinger F. Cancer de l'endometre du syndrome HNPCC Actualisation des donnees. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 : 547-53
81. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, *et al.* Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354 : 261-9
82. 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

ANNEXES

ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL

Groupe de rédaction

Bruno Buecher, gastroentérologue, Hôpital Georges Pompidou (AP-HP), Paris (coordonnateur)
Sylvain Kirzin, chirurgien, Hôpital Purpan, Toulouse
Medhi Karoui, chirurgien, Hôpital Henri Mondor (AP-HP), Créteil
Yan Ansquer, gynécologue-obstétricien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Yann Parc, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, www.e-cancer.fr).

Groupe de lecture

Frédéric Bretagnol chirurgien, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy
Antoine Brouquet, chirurgien, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Boulogne-Billancourt
Stanislas Chaussade, gastroentérologue, Hôpital Cochin (AP-HP), Paris
Chrystelle Colas, généticienne, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris
Nidal Dehni, chirurgien, Hôpital la Cavale Blanche, Brest
François Eisinger, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Sylvia Giard, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur)
Alex Kartheuser, chirurgien, Clinique Universitaire Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille
Jérémy Lefevre, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Nancy
Jean-Yves Mabrut, chirurgien, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon
Christophe Mariette, chirurgien, Hôpital Huriez, Lille
Guillaume Meurette, chirurgien, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes
Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Catherine Noguès, oncogénéticienne, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
Frédérique Penault-Llorca, anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Marc Pocard, chirurgien, Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris
Michel Prudhomme, chirurgien, Hôpital Caremeau, Nîmes
Pascal Pujol, oncogénéticien, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
Jean Christophe Saurin, gastroentérologue, Hôpital Lyon sud, Pierre-Bénite
Nicole Tubiana-Mathieu, oncologue médical, Hôpital Dupuytren, Limoges
Philippe Vennin, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
Richard Villet, chirurgien, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

Coordination du groupe de travail

Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris

Frédérique Nowak, responsable de la mission anatomopathologie et génétique, Direction de la qualité des soins, Institut National du Cancer

Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations, Institut National du Cancer

Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations, Institut National du Cancer

ANNEXE 2. CRITÈRES D'AMSTERDAM ET CRITÈRES DE BETHESDA

Critères d'Amsterdam I [5] :

- Cancers colorectaux diagnostiqués chez au moins 3 apparentés
- Un individu atteint apparenté au premier degré aux 2 autres
- Atteinte d'au moins 2 générations successives
- Diagnostic à un âge inférieur à 50 ans chez au moins un des sujets atteints
- Exclusion du diagnostic de polypose adénomateuse

Critères d'Amsterdam II [6] :

- Cancers colorectaux ou du « spectre étroit » du syndrome HNPCC (endomètre, urothélium, intestin grêle) diagnostiqués chez au moins 3 apparentés
- Un individu atteint apparenté au premier degré aux 2 autres
- Atteinte d'au moins 2 générations successives
- Diagnostic à un âge inférieur à 50 ans chez au moins un des sujets atteints
- Exclusion du diagnostic de polypose adénomateuse

Critères de Bethesda [1] :

- Cancer diagnostiqué chez un individu issu d'une famille « validant » les critères d'Amsterdam
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colorectal ou du spectre HNPCC, synchrone ou métachrone, quels que soient les âges au diagnostic
- 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 ou d'adénome(s) colorectal(ux) diagnostiqué(s) à un âge inférieur à 40 ans
- Cancer colorectal ou cancer de l'endomètre diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans
- Cancer du côlon « proximal », d'architecture « médullaire/cribriforme » diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans
- Cancer colorectal avec cellules de type « signet-ring » diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans
- Adénome colorectal diagnostiqué à un âge inférieur à 40 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins 2 apparentés au premier ou au deuxième degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.

Critères de Bethesda révisés [2] :

- 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 que soient les âges au diagnostic
- Cancer colorectal avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrices (faible degré de différenciation, architecture de type « médullaire/cribriforme », 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 2 apparentés au premier ou au deuxième degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.

ANNEXE 3. ÉVALUATION DE LA PROBABILITÉ D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH CHEZ UN INDIVIDU ATTEINT D'UN CANCER COLIQUE OU RECTAL EN L'ABSENCE D'ÉTUDE MOLÉCULAIRE CONSTITUTIONNELLE DISPONIBLE

Situations cliniques associées à une (très) forte probabilité de syndrome HNPCC/Lynch

- Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec syndrome HNPCC/Lynch avéré, surtout si l'âge au diagnostic est inférieur à 60 ans
- Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression des protéines MSH2 et/ou MSH6, quel que soient l'âge au diagnostic et l'histoire familiale
- Cancer du côlon distal (en aval de l'angle colique gauche) ou du rectum avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression de la protéine MLH1 (surtout en cas de diagnostic à un âge inférieur à 60 ans et/ou en cas d'agrégation familiale de cancers colorectaux ou d'autres cancers du spectre de l'affection)

Situations cliniques associées à une probabilité « intermédiaire » de syndrome HNPCC/Lynch

Cancer colique ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec agrégation forte de cancers colorectaux et/ou de cancers du spectre HNPCC/Lynch (validation des critères d'Amsterdam I ou II) mais dans laquelle il n'y a pas eu d'étude moléculaire constitutionnelle et en l'absence d'information concernant le phénotype tumoral (statut des microsatellites et expression des protéines MMR).

Situations cliniques associées à une probabilité (très) faible de syndrome HNPCC/Lynch

Cancer du côlon proximal (en amont de l'angle colique gauche) avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression de la protéine MLH1 diagnostiqué à un âge supérieur à 60 ans et en l'absence d'agrégation familiale de cancer colorectal et/ou du spectre de l'affection.

Situations cliniques permettant d'exclure le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch avec un très haut degré de probabilité

Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal sans instabilité et des microsatellites (phénotype MSS) et conservation de l'expression des protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2).

ANNEXE 4. RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE COLOSCOPIQUE DES INDIVIDUS ATTEINTS D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH (SUJETS INDEMNES DE CANCER COLORECTAL OU AVEC ANTÉCÉDENT PERSONNEL DE CANCER COLORECTAL) [3,4]

Coloscopie totale, réalisée :

- dans des conditions de préparation optimales ;
- avec chromoendoscopie systématique à l'indigo-carmin ;
- tous les 1 à 2 ans ;
- à partir de l'âge de 20 à 25 ans (pour les sujets indemnes).

ANNEXE 5. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008

CAS INDEX						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total cas index	3976	4738	6518	7045	8343	8740
BRCA	2088	2904	3458	3829	4574	5461
MMR	587	781	1018	957	955	937
APC	140	139	183	311	308	340
RET	303	195	185	215	170	137
APPARENTÉS						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total apparentés	1701	3035	2833	3886	3639	4003
BRCA	703	1284	1296	2011	1861	2163
MMR	308	441	690	806	745	806
APC	142	241	132	257	230	261
RET	131	109	119	162	112	143



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli

Ce document est téléchargeable gratuitement sur
www.e-cancer.fr



Institut National du Cancer
Département des recommandations
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Pour tout contact : publications@institutcancer.fr
