

# LE CANCER COLORECTAL HEREDITAIRE NON POLYPOSIQUE (SYNDROME DE LYNCH) HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER (LYNCH SYNDROME)

L. MNIF<sup>1,3,\*</sup>, L. CHTOUROU<sup>1,3</sup>, F. ABID<sup>2,3</sup>, H. GDOURA<sup>1,3</sup>, A. AMOURI<sup>1,3</sup>,  
M. BOUDABBOUS<sup>1,3</sup> ET N. TAHRI<sup>1,3</sup>

1 : Service d'Hépto-Gastro-Entérologie, CHU Hédi chaker, Sfax-Tunisie

2 : Hopital régional de Kerkenah, Sfax- Tunisie

3 : Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax -Tunisie

\*e-mail de l'auteur correspondant : leilamnif@yahoo.fr

## Résumé

Le syndrome de Lynch est la cause la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire. Son diagnostic de certitude repose sur l'identification de la mutation d'un gène MMR. Néanmoins, le séquençage des gènes MMR est difficile, coûteux et chronophage, d'où le développement d'autres moyens diagnostiques. Les critères cliniques qualitatifs traditionnels, incluant les critères d'Amsterdam et de Bethesda, peuvent sous diagnostiquer des porteurs de mutations donnant lieu à d'autres approches incluant des modèles prédictifs statistiques et des tests moléculaires tumoraux. Un diagnostic précoce ainsi qu'une surveillance adéquate permettent de réduire la mortalité du syndrome de Lynch. Le but de cette revue de la littérature est d'étayer la présentation clinique, les moyens diagnostiques et les modalités de prise en charge spécifiques au syndrome de Lynch.

**Mots clés:** Syndrome de Lynch ; Cancer colorectal héréditaire ; Tests moléculaires tumoraux ; Tests génétiques ; Dépistage.

## Abstract

Lynch syndrome is the most common cause of inherited colorectal cancer. The gold standard for diagnostic testing is germline sequencing of the MMR genes. However, MMR genes' sequencing is currently very time-consuming, difficult, and expensive to be feasible for all colorectal cancer patients, so other diagnostic tools were developed. Traditional qualitative clinical criteria including Amsterdam and Bethesda guidelines may miss mutation carriers, giving way to molecular diagnostic approaches and quantitative predictive models. Early Lynch syndrome diagnosis and appropriate colorectal cancer surveillance reduces mortality. This review provides an overview of clinical presentation, diagnostic evaluation, and management recommendations specific to Lynch syndrome.

**Key words:** Lynch Syndrome; Hereditary colorectal cancer; Molecular tumor testing; Germline testing; Screening.

## ملخص

تعتبر متلازمة لينش السبب الأكثر شيوعاً لسرطان القولون والمستقيم الوراثي. ويستند تشخيصه المتيقن على تحديد طفرة جينة MMR. ومع ذلك، فإن تتابع جينات MMR أمر صعب ومكلف ويدوم طويلاً، وبالتالي تطورت وسائل تشخيصية أخرى. هذا وقد تفشل المعايير السريرية النوعية التقليدية، بما في ذلك معايير أمستردام وبيتسدا، في حدوث طفرات تؤدي إلى مناهج أخرى بما في ذلك النماذج التنبؤية الإحصائية والاختبارات الجزيئية للأورام. ويعتبر التشخيص المبكر والمراقبة الكافية يمكن أن تقلل من وفيات متلازمة لينش. الهدف من هذه المقالة العلمية هو دعم العرض السريري وطرق التشخيص وأساليب الإدارة الخاصة بمتلازمة لينش.

**الكلمات المفتاحية:** متلازمة لينش ; سرطان القولون والمستقيم الوراثي ; الاختبارات الجزيئية للأورام ; الاختبارات الجينية ; التفصي.

## INTRODUCTION

Le cancer colorectal héréditaire non polyposique ou HNPCC plus communément appelé syndrome de Lynch représente la forme héréditaire la plus fréquente des cancers colo-rectaux (CCR). Il est responsable de 2-4% de tous les CCR [1]. Sa transmission est autosomique dominante causée par une mutation germinale des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Il est caractérisé par un phénotype tumoral spécifique associant une instabilité microsatellitaire et une perte d'expression des protéines MMR. A côté du risque de CCR, le syndrome de Lynch est caractérisé par une augmentation du risque de cancers extra coliques représentés essentiellement par le cancer de l'endomètre [2]. Le diagnostic précoce de ce syndrome permet d'établir des modalités de surveillance adéquate rapprochées afin d'éviter la survenue de ces néoplasies généralement diagnostiquées à un âge jeune. Le but de notre article est d'étayer les caractéristiques cliniques, les moyens diagnostiques et la prise en charge du syndrome de Lynch.

## CANCER COLORECTAL AU COURS DU SYNDROME DE LYNCH

Le risque élevé de CCR au cours du syndrome de Lynch, estimé à 50-80%, provenait de familles adressées pour des tests génétiques et serait surestimé par biais de sélection des malades. Bonadona et al [2], ont publié la plus large étude estimant le risque de cancers associés au syndrome de Lynch chez des sujets ayant une mutation des gènes MMR. Le risque cumulé de CCR à 70 ans était de 35%. Ce risque était plus élevé chez les hommes (38% vs 31%) et moins important en cas de mutation du gène MSH6 (12%) vs MSH2 (48%) ou MLH1 (41%). Le CCR au cours du syndrome de Lynch est diagnostiqué chez les sujets jeunes avec une moyenne d'âge de 45 ans [2]. Il siège avec prédilection au niveau du colon proximal (60-70%) avec un risque accru de tumeur synchrone ou métachrone [3]. Histologiquement, ces tumeurs sont peu différenciées ayant une composante mucineuse et une réaction lymphocytaire « Crohn's like ».

## CANCERS EXTRA COLIQUES AU COURS DU SYNDROME DE LYNCH

Les deux tumeurs extra coliques les plus fréquentes sont les cancers de l'endomètre et de l'ovaire. Bonadona et al [2], ont estimé leurs risques

cumulés respectifs à 34% et 8% à l'âge de 70 ans. Ce risque n'émerge qu'à partir de l'âge de 40 ans pour les 2 tumeurs suggérant qu'une chirurgie gynécologique prophylactique peut être différée jusqu'à cet âge de façon anodine. Le risque de cancer de l'endomètre est plus important pour la mutation MLH1 (54%) vs MSH2 et MSH6 (21% et 16% respectivement). Le risque de cancer ovarien est très bas pour la mutation MSH6 (1%) vs MLH1 et MSH2 (20% et 24% respectivement).

Le spectre des tumeurs associées au syndrome de Lynch inclut avec des fréquences nettement plus faibles les tumeurs gastriques, de l'urothélium, de l'intestin grêle, des voies biliaires, de la peau et du cerveau [4].

## GENETIQUE DU SYNDROME DE LYNCH

L'altération du système de réparation des mésappariements résultant d'erreurs de la réplication de l'ADN (MMR) entraîne l'accumulation et la non réparation des erreurs de réplication de l'ADN. Ces erreurs surviennent essentiellement au niveau de courtes séquences répétées de mono ou binucléotides connues sous le nom de microsatellites. Un système MMR intact corrige ces erreurs. Il implique la coopération des gènes de familles Mut S (MSH2, MSH3, MSH6) et Mut L (MLH1, MLH3, PMS1 et PMS2) [5]. L'hétérodimère Mut S (MSH2-MSH6) reconnaît les bases non ou mal appariées puis l'hétérodimère Mut L (MLH1-PMS2) se lie à ce complexe Mut S - ADN. Ceci aboutit à une resynthèse d'ADN avec des paires de bases correctes. La réparation se fait par des étapes d'excision, de resynthèse et de ligation.

En présence d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR, l'altération somatique du second allèle avec la présence de microsatellites altérés au niveau de la région codante des gènes sont impliqués dans l'initiation et la progression tumorale.

## DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE LYNCH

Le diagnostic de certitude du syndrome de Lynch repose sur l'identification de la mutation d'un gène MMR. Toutefois, le séquençage des gènes MMR est difficile, coûteux et de réalisation chronophage. D'où plusieurs approches incluant des critères cliniques, des modèles statistiques et des tests moléculaires tumoraux ont été établis afin de sélectionner les candidats potentiels aux tests génétiques.

### *Critères cliniques*

Plusieurs systèmes de classification clinique reposant sur les antécédents personnels et familiaux ont été développés pour qualifier le risque de syndrome de Lynch. Les critères d'Amsterdam II (tableau I) n'identifient qu'environ la moitié des patients avec syndrome de Lynch et environ la moitié des familles qui valident ces critères n'ont pas de syndrome de Lynch [6]. Chez les familles qui valident les critères d'Amsterdam sans mutation MMR avec un CCR ayant une stabilité microsatellitaire, on retient le diagnostic de CCR familial type X [7]. Il s'agit d'une nouvelle entité caractérisée par un risque accru de CCR mais sans surrisque pour les autres cancers [8]. C'est une maladie à transmission autosomique dominante dont le gène en cause est non encore déterminé. Les critères de Bethesda révisés (tableau II) ont été développés pour améliorer la sensibilité des critères d'Amsterdam. Néanmoins, au sein des familles qui valident les critères de Bethesda sans valider les critères d'Amsterdam, une mutation d'un gène MMR n'est identifiée que dans 15 - 30% des cas [9-11].

### ***Modèles statistiques prédictifs***

Plusieurs modèles prédictifs statistiques ont été développés afin de quantifier le risque de mutation MMR et faciliter ainsi l'identification des patients et familles avec syndrome de Lynch. Les 3 principaux modèles, accessibles sur internet, sont MMRpredict (<http://hnpccpredict/hgu.mrc.ac.uk/>), PREMM 1,2,6 (<http://www.dfci.org/premm/>) et MMRPro (<http://www.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>) [12-14]. MMR predict est désigné pour prédire le risque de mutation génétique uniquement chez des patients affectés de CCR alors que le PREMM1,2,6 et MMR Pro prédisent ce risque aussi bien chez les sujets affectés que non affectés. Ces modèles nécessitent le recueil de l'histoire familiale multi générationnelle et sont principalement utilisés dans les centres de génétique. Khan et al [15] ont comparé les caractéristiques de ces 3 modèles chez 230 patients consécutifs adressés pour étude génétique dans 2 centres aux USA dont 113 avaient une mutation germinale. La performance de ces modèles était comparable avec une aire sous la courbe entre 0,76 et 0,82. Tous ces modèles étaient supérieurs aux critères d'Amsterdam et de Bethesda révisés (aires sous la courbe respectives de 0,68 et 0,52). Bien que ces modèles offrent une meilleure sensibilité et

spécificité par rapport aux critères d'Amsterdam et de Bethesda révisés, ils ratent des cas de mutation génétique. Récemment, un autre modèle prédictif statistique a été développé PREMM5 qui estime le risque de mutation génétique pour tous les gènes et qui est plus performant que PREMM 1,2,6 [16].

### ***Tests moléculaires tumoraux***

Les tests moléculaires des CCR sont essentiels dans l'évaluation du syndrome de Lynch. Toutefois, ils ne sont faisables que chez des sujets ayant un cancer.

### ***Instabilité microsatellitaire***

L'instabilité microsatellitaire est une caractéristique des tumeurs associées au syndrome de Lynch, présente dans 90% des CCR avec une mutation MMR. Néanmoins, cette instabilité microsatellitaire est notée chez 10-15% des CCR sporadiques secondaire à une hyperméthylation du promoteur MLH1 [17]. L'instabilité microsatellitaire a une sensibilité de 89% pour détecter une mutation MLH1 et MSH2 et 77% pour détecter une mutation MSH6 [18]. Le manque de spécificité fait que ce test seul est une approche peu fiable pour le tri des malades pour étude génétique et souvent utilisé en complément à l'immunohistochimie.

### ***Immunohistochimie***

La perte d'expression tumorale des protéines MMR associée au syndrome de Lynch peut être détectée par immunohistochimie des CCR. Elle utilise 4 anticorps spécifiques pour les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Elle peut ainsi suggérer le gène muté dans une famille et orienter directement les tests génétiques. Sa sensibilité est de 83% pour les 4 protéines [18]. Une perte d'expression des protéines MMR signifie généralement que la tumeur présente une instabilité microsatellitaire mais une immunohistochimie normale n'élimine pas une instabilité microsatellitaire et n'exclut pas le diagnostic de syndrome de Lynch. D'où l'intérêt de l'association des 2 tests moléculaires qui identifient tous les cas de syndrome de Lynch [19]. La perte de la protéine MLH1 s'associe souvent à une perte de la protéine PMS2. En cas de déficit en protéine MLH1, on complète par la recherche d'une méthylation MLH1 ou une mutation BRAF dont la positivité permet de retenir le diagnostic de cancer sporadique et infirme ainsi le diagnostic de syndrome de Lynch. La perte d'expression de la protéine MSH2 s'associe souvent à une perte d'expression de la protéine MSH6. En cas de

déficit en protéine MSH2 et en l'absence de mutation MSH2, il convient de rechercher une mutation EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) qui est une nouvelle entité liée à une mutation du gène EpCAM responsable d'un silence épigénétique du gène MSH2 par hyperméthylation du promoteur MSH2 (tableau III) [20].

Pérez-Carbonell et al [21], ont comparé les tests moléculaires tumoraux aux critères de Bethesda révisés pour le dépistage du syndrome de Lynch chez 2093 CCR. Ils ont noté que 14% des syndromes de Lynch et 57% des tumeurs avec instabilité microsatellitaire probablement non sporadiques sont non diagnostiqués dans le bras des critères de Bethesda révisés. Ils ont plaidé en faveur des tests moléculaires au vu qu'ils ont une meilleure sensibilité (100% vs 86%) pour une spécificité comparable (96% vs 98%).

### **Tests génétiques**

Lorsqu'un spécimen tumoral est non valable pour des tests moléculaires ou chez des sujets non affectés de CCR, les modèles prédictifs peuvent être utilisés pour estimer le risque de mutation MMR. En l'absence de ces moyens ou si l'on procède directement aux tests génétiques, il convient de commencer par la recherche des mutations MLH1 et MSH2. Si celles-ci sont négatives, il convient de compléter par la recherche des mutations MSH6 et PMS2. Nous proposons dans le tableau IV une stratégie diagnostique en cas de suspicion de syndrome de Lynch.

### **INDICATION D'UNE CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE [22] :**

Une consultation d'oncogénétique dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch doit être indiquée dans les cas suivants :

- Patient ayant deux parents au 1er degré atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans.
- Patient ayant un antécédent personnel de cancer du spectre du syndrome de Lynch.
- Patient de moins de 40 ans.
- Présence d'une instabilité microsatellitaire moléculaire (phénotype MSI ou MMR).

La recherche d'un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI ou MMR) est indiquée chez tout patient :

- De moins de 70 ans pris en charge pour un cancer du côlon.
- Pris en charge pour un cancer du côlon, quel que soit son âge, ayant un antécédent

familial au 1er degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.

### **PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE LYNCH**

#### **Surveillance**

Les sujets ayant un syndrome de Lynch nécessitent une surveillance planifiée afin de réduire le risque néoplasique. Une surveillance régulière par des coloscopies permet de réduire l'incidence et la mortalité des CCR [23]. Les recommandations ESMO incitent à pratiquer une colonoscopie tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 20 – 25 ans. Pour le dépistage du cancer de l'endomètre, un examen avec échographie pelvienne, un dosage de CA-125 et des biopsies endométriales sont recommandés de façon annuelle à partir de l'âge de 30- 35 ans. ESMO recommande aussi, le dépistage et le traitement de l'infection à *Helicobacter Pylori* si présente ; sans recommandations de dépistage pour les autres tumeurs associées à ce syndrome [24].

#### **Traitement chirurgical**

La colectomie totale représente la procédure de choix comparativement à la colectomie segmentaire devant la réduction plus importante du risque de CCR métachrone [23]. Parry et al [25] ont étudié rétrospectivement l'évolution de 382 syndromes de Lynch qui ont subi une chirurgie pour CCR. Parmi 50 patients qui ont subi une colectomie totale ou subtotalaire aucun n'a présenté une tumeur métachrone comparativement à 74 parmi 332 patients (22%) qui ont subi une colectomie segmentaire. Indépendamment du geste réalisé, une surveillance endoscopique annuelle post opératoire est indiquée [26]. De même, pour les femmes âgées de plus de 40 ans, non désireuses de grossesse et/ou candidates à une colectomie, une salpingo-ovariectomie et une hystérectomie prophylactiques seront indiquées selon les recommandations de la société américaine de la chirurgie recto-colique [26].

#### **Chimio prophylaxie**

La réduction du risque de CCR, à côté du traitement chirurgical, peut être assurée par l'aspirine. En effet, Burn et al [27] ont rapporté les résultats de l'étude du programme 2 de la prévention de la progression adénome/ carcinome colorectal (CAPP 2), Il s'agit d'une étude prospective randomisée portant sur 861 porteurs de mutations des gènes MMR à 24 mois de traitement par 600 mg d'aspirine ou par placebo. A la fin du traitement, l'aspirine n'avait pas d'effet

sur le risque d'adénome ou de cancer. Toutefois, après 56 mois, il existait une baisse marginale de l'incidence de CCR (OR, 0,56 ; 95% CI, 0,32-0,99 ; p=0,05) dans le groupe traité par l'aspirine. D'autres études sont nécessaires avec un suivi plus long afin de confirmer ce résultat et étudier le rapport bénéfice/risque de ce traitement.

**Tableau I: Critères d'Amsterdam II**

Au moins 3 malades apparentés avec CCR ou autre Tm-HNPCC

- un malade apparenté au premier degré avec les 2 autres
- Au moins 2 générations successives atteintes
- Au moins un cas diagnostiqué avant 50 ans
- La PAF doit être exclue
- Les tumeurs doivent être prouvées histologiquement

CCR : cancer colorectal ; Tm-HNPCC: tumeurs associées au syndrome de Lynch; PAF : polypose adénomateuse familiale

**Tableau II : Critères de Bethesda révisés**

Les Tumeurs devraient être testées pour MSI dans les situations suivantes :

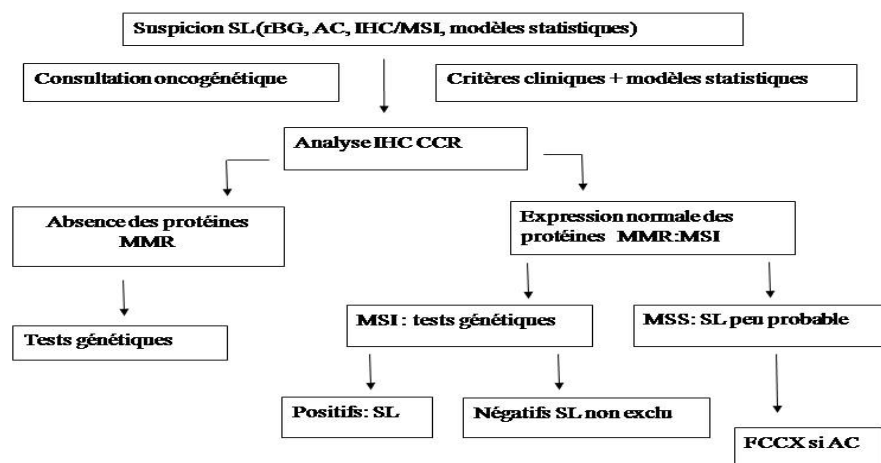
- CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
- Présence de CCR synchrone, métachrone ou autre Tm-HNPCC quelque soit l'âge
- CCR MSI H + histologie diagnostiqué avant 60 ans
- Cas CCR + ≥ 1 apparenté au 1<sup>er</sup> degré avec Tm-HNPCC, un des cancers diagnostiqué avant 50 ans
- Cas CCR + ≥ 2 apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré avec Tm-HNPCC, quelque soit l'âge

CCR : cancer colorectal ; Tm-HNPCC : tumeurs associées au syndrome de Lynch ; MSI H instabilité microsatellitaire élevée.

**Tableau III : Stratégie des tests génétiques en fonction de la protéine manquante en immunohistochimie**

Protéines absentes	Stratégies des tests génétiques
MLH1 et PMS2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthylation MLH1et/ou Mutation BRAF ; Si (-)</li> <li>• Mutation MLH1 ; Si (-)</li> <li>• Mutation PMS2</li> </ul>
PMS2 seule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation PMS2 ; Si (-)</li> <li>• Mutation MLH1</li> </ul>
MSH2 et MSH6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation MSH2 ; Si (-)</li> <li>• Mutation EpCAM; Si (-)</li> <li>• Mutation MSH6</li> </ul>
MSH6 seule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation MSH6 ; Si (-)</li> <li>• Mutation MSH2</li> </ul>

**Tableau IV: Stratégie diagnostique en cas de suspicion de syndrome de Lynch**



SL : syndrome de Lynch ; RBG : critères de Bethesda révisés ; AC : critères d'Amsterdam ; IHC : immunohistochimie ; CCR : cancer colorectal ; MSI : instabilité microsatellitaire ; MSS: stabilité microsatellitaire ; FCCX : cancer colorectal familial type X

## REFERENCE

- [1] Patel SG, Ahnen DJ. Familial Colon Cancer Syndromes : an Update of a Rapidly Evolving Field. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 428-438.
- [2] Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305: 2304-2310.
- [3] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932.
- [4] Kastinos F, Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. *Cancer J* 2011;17: 405-415.
- [5] Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1079-1099.
- [6] Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133: 48-56.
- [7] Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293:1979-1985.
- [8] Lindor NM. Familial colorectal cancer type X: the other half of hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 637-645.
- [9] Moslein G, Tester DJ, Lindor NM, Honchel R, Cunningham JM, French AJ, et al. Microsatellite instability and mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 in patients with sporadic, familial and hereditary colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1245-1252.
- [10] Wijnen J, Khan PM, Vasen H, van der Klift H, Mulder A, van Leeuwen-Cornelisse I, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 329-335.
- [11] Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-18.
- [12] Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch repair genes in colon cancers. *N Engl J Med* 2006;354: 2751-2763.
- [13] Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1479-1487.
- [14] Kastinos F, Steyerberg E, Mercado R, Balmaña J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM 1,2,6 Model predicts risk of germline MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011; 140: 73-81.
- [15] Khan O, Blanco A, Conrad P, Gulden C, Moss TZ, Olopade OI, et al. Performance of Lynch syndrome predictive models in a multi-center US referral population. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 1822-1827 ; quiz 1828.
- [16] Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, et al. Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35:2165-2172.
- [17] Senter L. Genetic Testing by Cancer Site: Colon (Nonpolyposis Syndromes). *Cancer J* 2012; 18:334-337.
- [18] Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11: 42-65.
- [19] Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005; 129: 415-421.
- [20] Lastra E, Garcia-Gonzalez M, Llorente B, Bernuy C, Barrio MJ, Pérez-Cabornero L, et al. Lynch syndrome diagnostics: decision-making process for germ-line testing. *Clin Transl Oncol* 2012;14: 254-262.
- [21] Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, Alenda C, Payá A, Brea A, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population- based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 865-872.
- [22] Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, et al. «Cancer du colon non métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, disponible en ligne : <https://www.snFge.org/content/3-cancer-du-coton-non-metastatique>, consulté le 16-10-2018
- [23] Byrne RM, Tsikitis VL. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 24-34.
- [24] Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6):vi73-vi80.
- [25] Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011; 60: 950-957.
- [26] Herzig DO, Buie WD, Weiser MR, You YN, Rafferty JF, Feingold D, et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017;60:137-143.
- [27] Burn J, Gerdes AM, Macrac F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081-2087.