

# La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*

## COLLECTION

Études & expertises

FRÉQUENCE DES MUTATIONS DÉLÉTÈRES  
DU GÈNE *MUTYH*

PHÉNOTYPE DES PATIENTS

INDICATIONS DES TESTS

STRATÉGIES D'ANALYSE

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE

APPARENTÉS PORTEURS D'UNE MUTATION  
MONO-ALLÉLIQUE : RISQUE DE CANCER  
COLORECTAL ET RECOMMANDATIONS  
DE PRISE EN CHARGE

DESTINÉ A L'USAGE DES  
PROFESSIONNELS DE SANTÉ



INSTITUT  
NATIONAL  
DU CANCER

[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

L'Institut National du Cancer est l'agence sanitaire et scientifique dédiée à la cancérologie.  
Il a pour vocation d'impulser et de coordonner la lutte contre le cancer en France.

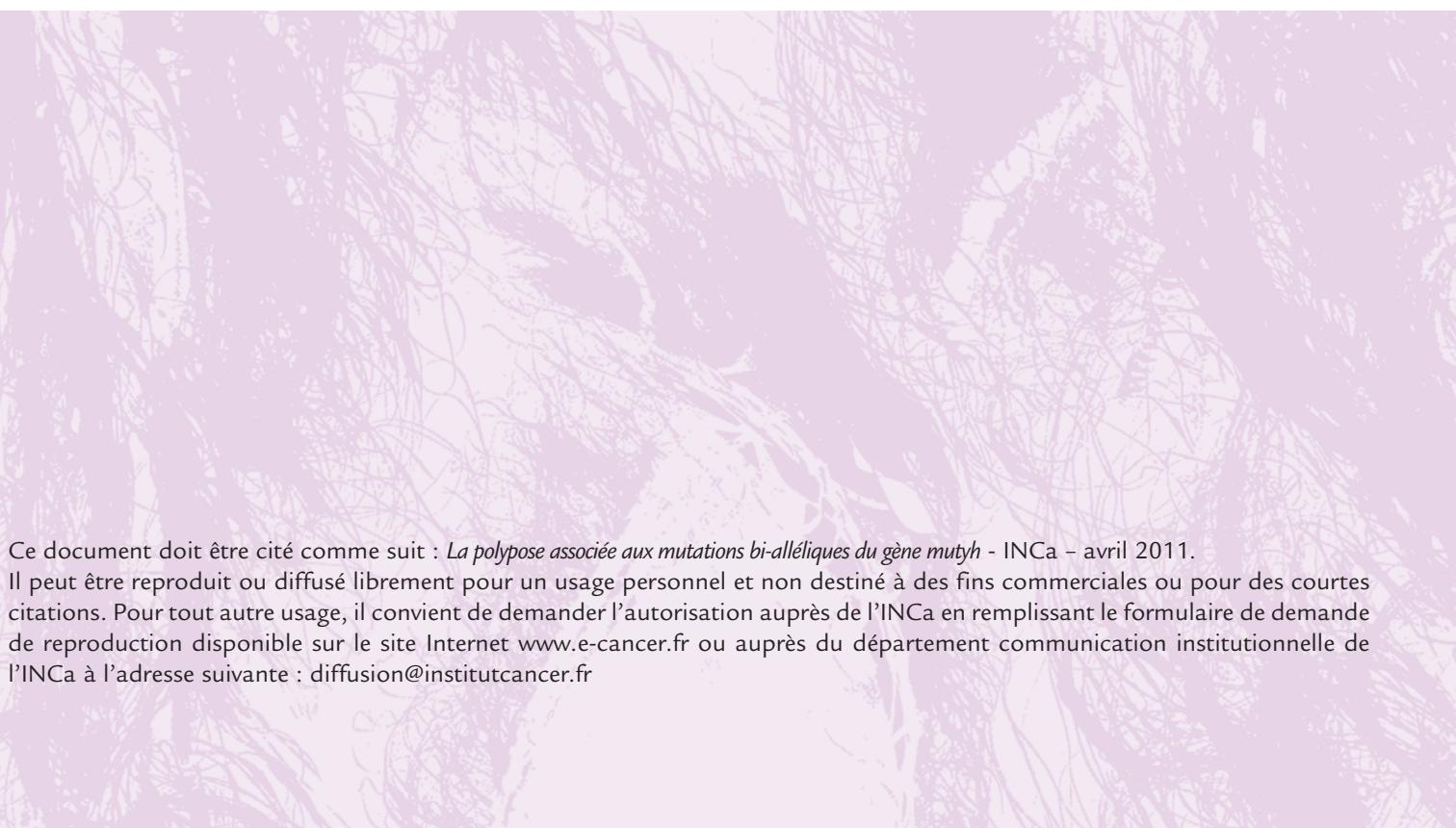
Cette publication s'inscrit  
dans le cadre :  
**COLLECTION**  
**Études & expertises**  
publiée par l'Institut National du Cancer

Ce document est téléchargeable  
et disponible à la commande sur le site :  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

**CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE  
DU PLAN CANCER 2009-2013.**

**Mesure 23 : développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares ou porteuses de prédispositions génétiques ainsi que pour les personnes âgées, les enfants et les adolescents**

**Action 23.3 : Suivre les personnes à risque génétique**



Ce document doit être cité comme suit : *La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène mutyh* - INCa - avril 2011.  
Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr

# TABLE DES MATIÈRES

|   |    |
|---|----|
| POINTS CLES.....  | 7  |
| CONTEXTE .....  | 9  |
| METHODE .....   | 10 |
| SYNTHESE DE L'EXPERTISE.....  | 14 |
| FREQUENCE DES MUTATIONS DELETERES DU GENE <i>MUTYH</i> .....  | 14 |
| PHENOTYPE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE <i>MUTYH</i> .....   | 15 |
| 1. Atteinte colorectale .....   | 15 |
| 2. Atteinte du tube digestif supérieur .....  | 16 |
| 3. Manifestations extradigestives et autres risques tumoraux .....  | 16 |
| INDICATIONS DES TESTS.....  | 17 |
| 1. Indications des tests chez les patients atteints de polypose adénomateuse colorectale / polypes adénomateux multiples (cas index) .....  | 17 |
| 2. Indications des tests chez les apparentés de patients avec mutations bi-alléliques du gène <i>MUTYH</i> .....  | 18 |
| STRATEGIES D'ANALYSE .....  | 19 |
| 1. Types et répartition des variants du gène <i>MUTYH</i> .....   | 19 |
| 2. Stratégie d'analyse moléculaire chez les cas index .....   | 20 |
| 3. Stratégie d'analyse moléculaire chez les apparentés .....  | 20 |
| RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE <i>MUTYH</i> .....   | 21 |
| 1. Prise en charge de la polypose colorectale.....  | 21 |
| 2. Surveillance gastrique et duodénale.....   | 22 |
| 3. Surveillance dermatologique .....  | 22 |
| EVALUATION DU RISQUE DE CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION MONO-ALLELIQUE DU GENE <i>MUTYH</i> ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE.....                                | 23 |
| 1. Risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène <i>MUTYH</i> ....  | 23 |
| 2. Recommandations pour la prise en charge des apparentés au premier degré de personnes avec polypose associée à <i>MUTYH</i> porteurs d'une des deux mutations identifiées chez le cas index ..... | 23 |

|  |    |
|--|----|
| RAPPORT D'EXPERTISE .....  | 26 |
| <br>   |    |
| <i>MUTYH ET SYSTEME BER</i> .....  | 26 |
| 1. Fonction de la protéine <i>MUTYH</i> .....  | 26 |
| 2. Le gène <i>MUTYH</i> et ses différentes formes (transcrits et isoformes) .....  | 28 |
| 3. Les différents variants du gène <i>MUTYH</i> .....  | 28 |
| 3.1. Les différentes catégories de variants du gène <i>MUTYH</i> : mutations délétères, variants non causaux et variants de signification inconnue ..... | 28 |
| 3.2. La nomenclature des variants .....  | 29 |
| <br>   |    |
| FREQUENCE DES MUTATIONS DELETERES DU GENE <i>MUTYH</i> .....   | 30 |
| 1. Méthode générale .....  | 30 |
| 2. Fréquence des mutations délétères du gène <i>MUTYH</i> en population générale .....   | 30 |
| 2.1. Etudes dans les populations « occidentales ».....   | 31 |
| 2.2. Etudes dans les populations « orientales ».....   | 32 |
| 3. Fréquence des mutations délétères du gène <i>MUTYH</i> chez les personnes porteuses d'une polyposse colorectale.....                                  | 32 |
| 3.1. Fréquences alléliques.....  | 33 |
| 3.2. Fréquences génotypiques .....   | 36 |
| 4. Fréquence des mutations délétères du gène <i>MUTYH</i> chez les patients atteints d'un cancer colorectal.....   | 38 |
| 5. Fréquence des mutations délétères du gène <i>MUTYH</i> chez les patients atteints d'un cancer d'un autre type (non colorectal) .....                  | 40 |
| 6. Conclusion .....  | 41 |
| <br>   |    |
| PHENOTYPE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE <i>MUTYH</i> .....  | 42 |
| 1. Méthode générale .....  | 42 |
| 2. Atteinte colorectale .....  | 43 |
| 2.1. Polypose colorectale .....  | 43 |
| 2.2. Cancer colorectal.....  | 46 |
| 2.3. Corrélation phénotype - génotype pour l'atteinte colorectale.....   | 49 |
| 3. Atteinte du tube digestif supérieur .....   | 50 |
| 3.1. Lésions duodénales. ....  | 50 |
| 3.2. Lésions gastriques. ....  | 51 |
| 4. Manifestations extradigestives et autres risques tumoraux .....   | 52 |
| 4.1. Manifestations dermatologiques .....  | 52 |
| 4.2. Autres manifestations phénotypiques .....   | 53 |
| 4.3. Autres risques tumoraux (extradigestifs).....   | 54 |
| <br>   |    |
| INDICATIONS DES TESTS.....   | 55 |
| 1. Introduction .....  | 55 |
| 2. Méthode générale .....  | 55 |
| 3. Indications des analyses du gène <i>MUTYH</i> pour les cas index.....   | 56 |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.1. Indications d'analyse du gène <i>MUTYH</i> chez les cas index atteints de polypose.....  | 56        |
| 3.2. Les diagnostics différentiels .....  | 58        |
| 3.3. Intérêt des analyses somatiques dans la définition des indications d'analyse du gène <i>MUTYH</i> .....  | 60        |
| 4. Indications des analyses du gène <i>MUTYH</i> chez les apparentés .....  | 61        |
| 4.1. Apparentés au premier degré d'un cas index avec mutations bi-alléliques du gène <i>MUTYH</i> .....   | 61        |
| 4.2. Apparentés au-delà du premier degré d'un cas index avec mutations bi-alléliques du gène <i>MUTYH</i> .....   | 62        |
| 4.3. Cas particulier : apparentés des cas index sans mutations bi-alléliques identifiées ...  | 63        |
| <b>STRATEGIES D'ANALYSE .....</b>   | <b>64</b> |
| 1. Méthode générale .....   | 64        |
| 2. Caractéristiques des variants du gène <i>MUTYH</i> : types et répartition.....   | 64        |
| 3. Techniques et stratégies d'analyse .....   | 66        |
| 3.1. Les différentes techniques et stratégies d'analyse du gène <i>MUTYH</i> .....  | 66        |
| 3.2. Taux de détection de mutations selon les techniques et stratégies d'analyse.....   | 67        |
| 3.3. Stratégies d'analyses recommandées chez les cas index.....   | 69        |
| 3.4. Stratégies d'analyses recommandées chez les apparentés .....   | 71        |
| 4. Compte rendu d'analyse moléculaire .....   | 73        |
| 4.1. Méthode.....   | 73        |
| 4.2. Résultats et interprétation .....  | 73        |
| 4.3. Commentaires .....   | 74        |
| <b>RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE <i>MUTYH</i>.....</b>   | <b>75</b> |
| 1. Prise en charge de la polypose colorectale.....  | 75        |
| 1.1. Surveillance colorectale .....   | 75        |
| 1.2. Chirurgie colorectale : indications et modalités.....  | 77        |
| 2. Surveillance gastrique et duodénale.....   | 78        |
| 3. Surveillance dermatologique .....  | 79        |
| <b>EVALUATION DU RISQUE DE CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION MONO-ALLELIQUE DU GENE <i>MUTYH</i> ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE.....</b>                                   | <b>80</b> |
| 1. Risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène <i>MUTYH</i> ....  | 80        |
| 1.1. Evaluation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène <i>MUTYH</i> (hors contexte familial de polypose associée à <i>MUTYH</i> ) .....                                 | 81        |
| 1.2. Evaluation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène <i>MUTYH</i> chez les apparentés au premier degré de patients atteints de polypose associée à <i>MUTYH</i> ..... | 86        |
| 1.3. Conclusion .....   | 88        |

|   |            |
|---|------------|
| 2. Recommandations pour la prise en charge des apparentés au premier degré de personnes avec polyposie associée à <i>MUTYH</i> porteurs d'une des 2 mutations identifiées chez le cas index ..... | 88         |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>91</b>  |
| <b>GLOSSAIRE .....</b>  | <b>105</b> |
| <b>GROUPE DE TRAVAIL.....</b>   | <b>109</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>   | <b>112</b> |

## POINTS CLES

La « polypose associée à *MUTYH* » (**MAP**), liée à une **mutation constitutionnelle des deux allèles du gène *MUTYH***, a été décrite pour la première fois en 2002. Sa transmission autosomique récessive l'oppose à la classique « polypose adénomateuse familiale » (FAP), liée à une mutation constitutionnelle du gène *APC*, à transmission autosomique dominante.

### PHENOTYPE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE *MUTYH*

La polypose associée à *MUTYH* est le plus souvent de type « atténué » : la majorité des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ont un **nombre de polypes colorectaux compris entre 15 et 100**, avec un **âge moyen au diagnostic de l'ordre de 45 ans**.

Les patients porteurs de mutations bi-alléliques de *MUTYH* présentent un **risque relatif de cancer colorectal de l'ordre de 30 à 50** par rapport à la population générale. Environ **50 %** des patients présentent une polypose dégénérée au moment du diagnostic. L'âge moyen est de **48 ans** dans ce cas.

Des **manifestations extracolorectales** peuvent également être observées. Des **polypes adénomateux duodénaux** sont possibles et sont associés à un risque d'**adénocarcinome duodénal**. Des **manifestations dermatologiques**, et plus particulièrement des lésions développées aux dépens des glandes sébacées, ont également été rapportées.

### INDICATIONS POUR L'ANALYSE DU GENE *MUTYH*

Chez les **patients atteints de polypose**, une recherche de mutations du gène *MUTYH* doit être entreprise si le **nombre cumulé<sup>1</sup> de polypes adénomateux** (prouvés histologiquement) est :

- **supérieur ou égal à 15** quel que soit l'âge.
- **compris entre 10 à 14** avant l'âge de 60 ans.
- **compris entre 5 à 9**, si les analyses somatiques ne sont pas en faveur d'un syndrome de Lynch<sup>2</sup> et si au moins un critère additionnel est associé (polypes adénomateux survenus avant 40 ans, cancer colorectal associé avant 60 ans, au moins 5 des polypes sont « avancés », manifestations dermatologiques associées avant 50 ans, adénomes duodénaux associés).

L'analyse du gène *MUTYH* est indiquée chez les **membres de la fratrie** (frères et sœurs) et chez les **enfants majeurs** des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. La réalisation d'un test chez les **parents** a pour principal intérêt de vérifier le caractère bi-allélique des mutations identifiées chez le patient.

<sup>1</sup> Le nombre cumulé correspond au nombre total de polypes adénomateux identifiés au cours d'examens de surveillance successifs et donc cumulés dans le temps.

<sup>2</sup> Absence d'instabilité des microsatellites et/ou conservation de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie.

## **RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE *MUTYH***

Les patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* doivent faire l'objet d'une prise en charge adaptée basée sur :

- **une surveillance colorectale** par coloscopie avec chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin. Cette surveillance doit commencer à 20 ans. En cas de normalité, l'examen doit être renouvelé à 25 ans et à 30 ans, puis au minimum tous les 2 ans à partir de cet âge.
- **une surveillance gastrique et duodénale** à partir de 25 ans. En cas de normalité, cette surveillance est à renouveler à 30 ans, puis au minimum tous les 2 ans, à l'occasion des coloscopies de surveillance. En cas de polyposé duodénale, le rythme de surveillance doit être adapté en fonction du degré de sévérité.
- **la chirurgie colorectale** en cas de polyposé dégénérée ou en cas de polyposé non dégénérée si celle-ci n'est pas « contrôlable » en endoscopie.
- **une surveillance dermatologique**, avec une consultation initiale de dermatologie qui a pour objectif de détecter les tumeurs sébacées devant relever d'un traitement spécifique.

## **EVALUATION DU RISQUE DE CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION MONO-ALLELIQUE DU GENE *MUTYH* ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE**

Les mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* ne sont probablement pas associées à une augmentation significative du risque colorectal en population générale ou conduisent à une augmentation très modérée et seulement marginale de ce risque, probablement limitée à la mutation Y165C.

Contrairement à ce qui est observé en population générale, l'existence d'une **mutation mono-allélique de *MUTYH* chez les apparentés au premier degré** de patients atteints de MAP pourrait être associée à une **augmentation modérée du risque de cancer colorectal**.

L'existence possible de ce sur-risque chez ces apparentés justifie la mise en place d'une **surveillance endoscopique systématique**, selon les modalités établies chez les apparentés au premier degré de patients atteints de cancers colorectaux sporadiques.

## CONTEXTE

La polypose associée à *MUTYH*, de description récente, est une affection à transmission autosomique récessive liée à une mutation germinale du gène *MUTYH*. L'expression clinique des mutations bi-alléliques de *MUTYH* est décrite le plus souvent comme une polypose adénomateuse atténuée se révélant à l'âge adulte.

Le rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique, publié en octobre 2008<sup>3</sup>, a souligné l'absence de recommandations consensuelles concernant les indications de recherche de mutations du gène *MUTYH* et la prise en charge des personnes atteintes. Ce rapport a préconisé la mise en œuvre d'une expertise spécifique sur le sujet, inscrite au sein de l'action 23.3 du Plan cancer 2009-2013 au titre du suivi des personnes à risque génétique.

Dans ce contexte, l'Institut National du Cancer (INCa) a missionné le Docteur Bruno Buecher en septembre 2009 pour piloter un groupe de travail sur ce sujet (annexe A). Vingt-quatre experts ont ainsi été réunis pour élaborer un rapport d'expertise permettant de préciser l'état actuel des connaissances, à partir d'une analyse exhaustive de la littérature, et d'établir des recommandations basées sur ces données et sur l'avis d'experts (p. 109).

Conformément aux axes préconisés au sein de la lettre de mission, les principaux objectifs de cette expertise sont :

- l'évaluation de la fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* en population générale, chez les personnes porteuses d'une polypose colorectale, chez les patients atteints d'un cancer colorectal ;
- la description du phénotype et l'évaluation des risques tumoraux associés aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ;
- la définition de critères d'indication d'étude du gène *MUTYH* ;
- l'évaluation de la performance des différentes stratégies d'analyse moléculaire et l'élaboration de recommandations pour la conduite de ces analyses ;
- l'élaboration de recommandations pour la prise en charge des personnes atteintes ;
- l'évaluation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* et l'élaboration de recommandations pour la prise en charge des personnes porteuses d'une telle altération.

---

<sup>3</sup> Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations aux tests d'oncogénétique - INCa - Collection « Études & expertises » - Octobre 2008 - Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr>

## METHODE

Une recherche bibliographique de tous les articles publiés sur le sujet depuis 1996 a été réalisée en interrogeant la base de données Medline®. Le corpus bibliographique a été mis à disposition du groupe de travail sur un site collaboratif régulièrement actualisé par de nouvelles références bibliographiques. Au total, 359 références ont été retrouvées. Une présélection sur lecture des résumés a d'abord été réalisée. Ensuite, une analyse critique des 204 articles retenus a été effectuée par un minimum de deux experts, à l'aide de grilles de lecture standardisées.

Les données issues des laboratoires français d'oncogénétique qui réalisent la recherche des mutations du gène *MUTYH* ont également été collectées afin :

- de préciser la fréquence des mutations et le spectre mutationnel en France ;
- d'évaluer la performance des différentes stratégies d'analyse ;
- de contribuer à l'élaboration des critères d'indication d'analyse du gène *MUTYH* en corrélant les résultats des analyses moléculaires aux données phénotypiques lorsqu'elles étaient disponibles.

Une évaluation systématique de la signification des différents variants moléculaires décrits du gène *MUTYH* a également été effectuée. Le terme de « variant » rassemble toutes les modifications de la structure du gène, qu'elles aient ou non un impact fonctionnel et une signification clinique. En pratique, on distingue les variants pathogènes, ou mutations délétères, des variants non pathogènes ou « variants non causaux ». Ce dernier terme est préféré à celui de polymorphisme, parfois employé pour désigner les variants non causaux. À côté des mutations délétères et des variants non causaux, il existe de nombreux variants dont le lien avec la pathologie n'est pas connu, appelés « variants de signification inconnue » ou VSI. L'évaluation systématique réalisée dans le cadre de cette expertise a conduit à requalifier un certain nombre de variants, considérés comme pathogènes dans certaines publications, en variants de signification inconnue. L'analyse des données de la littérature a tenu compte de cette requalification, en particulier pour l'évaluation des fréquences alléliques et génotypiques et pour l'évaluation des risques tumoraux.

Concernant la nomenclature des variants, l'HGVS (*Human Genome Variation Society*) recommande de se référer à la séquence correspondant au transcrit le plus long. Pour *MUTYH*, il s'agit de la séquence correspondant au transcrit théorique  $\alpha 5$ , isoforme de type 5, de 549 acides aminés (NM\_1128425.1). Néanmoins, la nomenclature la plus fréquemment employée dans la littérature se réfère au transcrit  $\alpha 3$ , isoforme de type 2, de 535 acides aminés (NM\_001048171.1). Afin de faciliter la compréhension, cette nomenclature sera utilisée au sein de l'expertise pour décrire les différents variants. Par ailleurs, pour alléger le texte, les deux mutations les plus fréquentes seront notées sous une forme simplifiée : Y165C pour la mutation c.494G>A ; p.Tyr165Cys et G382D pour la mutation c.1145G>A ; p.Gly382Asp.

Compte tenu de la spécificité de l’expertise, le rapport issu du groupe de travail a été soumis à la relecture :

- du Docteur Philippe Grandval, gastroentérologue, représentant la société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) ;
- des Docteurs Catherine Nogues et Christine Lasset, oncogénéticiennes, représentant le groupe génétique et cancer (GGC) de la fédération française des centres de lutte contre le cancer (FFCLCC) ;
- de deux médecins étrangers francophones (oncogénétique clinique et moléculaire) ; le Docteur Pierre Chappuis, médecin adjoint agrégé du service d’oncologie et du service de médecine génétique des hôpitaux universitaires de Genève ; le Docteur Pierre Hutter, biologiste-chef du service de génétique et immunologie de l’institut central des hôpitaux valaisans et coresponsable du laboratoire d’oncologie moléculaire SML des hôpitaux universitaires de Genève.

Les membres du groupe de travail ainsi que les membres du groupe de relecture ont effectué une déclaration afin d’identifier les conflits d’intérêts potentiels. Aucun membre n’a déclaré d’intérêt majeur.



## **SYNTHESE DE L'EXPERTISE**

## SYNTHESE DE L'EXPERTISE

Ces dernières années ont été marquées par une amélioration des connaissances relatives au déterminisme génétique des polyposes adénomateuses et par la description, en 2002, d'une nouvelle entité appelée « polypose associée à *MUTYH* » (MAP), liée à une mutation constitutionnelle des deux allèles de ce gène. Sa transmission autosomique récessive l'oppose à la classique « polypose adénomateuse familiale » (FAP), liée à une mutation constitutionnelle du gène *APC*, à transmission autosomique dominante. Elle présente également quelques particularités phénotypiques mais le spectre d'expression de ces deux affections est partiellement chevauchant ce qui peut poser des problèmes de reconnaissance.

L'objectif de ce travail est de préciser l'état actuel des connaissances à partir d'une analyse exhaustive de la littérature (fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH*, phénotype et risques tumoraux) et d'établir des recommandations basées sur ces données et sur l'avis d'experts dans les champs de l'analyse moléculaire (indication des tests et stratégies d'analyse chez les patients atteints et chez leurs apparentés) et de la prise en charge clinique. Le risque de cancer colorectal chez les apparentés porteurs d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* a également été étudié.

### FREQUENCE DES MUTATIONS DELETERES DU GENE *MUTYH*

Les mutations Y165C (c.494G > A ; p.Tyr165Cys) et G382D (c.1145G>A ; p.Gly382Asp) du gène *MUTYH* sont les plus fréquentes en population occidentale. Leur fréquence allélique est respectivement évaluée à 0,2 % et 0,6 % en population générale. D'autres mutations délétères ont été rapportées mais leur fréquence est mal évaluée et généralement sous-estimée du fait des stratégies d'analyse moléculaire utilisées. La fréquence allélique globale de ces autres mutations est probablement supérieure à 0,2 % de telle sorte que la fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* en population occidentale non sélectionnée est évaluée à plus de 1 %. Ainsi, en population générale, 2 % des personnes seraient porteuses d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* et entre 1 et 2 personnes sur 10 000 d'une mutation bi-allélique.

La fréquence des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est évaluée globalement à 14 % chez les patients atteints de polypose adénomateuse non liée à *APC*, mais variable en fonction de la sévérité de la polypose. Elle est, en effet, maximale, évaluée à 22,6 %, lorsque le nombre de polypes est compris entre 15 et 99 ; moindre, évaluée à 11,5 %, lorsque le nombre de polypes est inférieur à 15 ou supérieur à 100.

La fréquence allélique des mutations délétères du gène *MUTYH* chez les patients atteints de cancers colorectaux (sans polypose) est à peine supérieure à celle estimée en population générale ce qui suggère que la contribution de ces mutations à la genèse des cancers colorectaux est faible. Elle n'est pas non plus significativement différente de celle de la population générale chez les patients atteints d'autres types de cancers.

Les données relatives à la fréquence des mutations du gène *MUTYH* dans les populations orientales sont beaucoup plus rares. Il semble cependant qu'elle soit beaucoup plus faible que dans les populations occidentales, en particulier dans le contexte des polyposes

adénomateuses (fréquence des mutations bi-alléliques inférieure à 1 %). Par ailleurs, le spectre mutationnel est manifestement différent (rareté des mutations Y165C et G382D, identification de mutations non rapportées dans les populations occidentales).

## **PHENOTYPE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE *MUTYH***

Les données relatives au phénotype associé aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* doivent être interprétées avec prudence compte tenu de la médiocre qualité des études actuellement disponibles pour l'évaluer : nombreuses données manquantes et imprécisions, absence d'exploration endoscopique standardisée, biais de sélection sur la polypose pour les séries rétrospectives généralement issues des laboratoires, biais de sélection sur le cancer et imprécisions pour les études cas-témoins, effectifs restreints pour les cas rapportés. Ceci plaide en faveur de la mise en place d'études descriptives prospectives comportant une évaluation endoscopique optimisée et standardisée chez des personnes non sélectionnées.

### **1. Atteinte colorectale**

#### *1.1. Polypose colorectale*

- La polypose associée à *MUTYH* est le plus souvent de type « atténué » : la majorité des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 15 et 100.
- Le diagnostic est porté à l'âge adulte avec un âge moyen au diagnostic de l'ordre de 45 ans.
- Il ne semble pas exister de localisation préférentielle des polypes sur le cadre colique.
- L'association aux polypes adénomateux de lésions festonnées (polypes hyperplasiques et adénomes festonnés sessiles), même nombreuses, est possible et ne doit pas conduire à écarter le diagnostic.

#### *1.2. Cancers colorectaux*

- La fréquence des polyposes colorectales dégénérées au diagnostic est élevée, de l'ordre de 50 %. Cette fréquence élevée est à rattacher au mode de transmission autosomique récessif de l'affection et donc à l'absence fréquente d'histoire familiale évocatrice, à l'absence de surveillance coloscopique systématique et au caractère symptomatique de la majorité des cas index au diagnostic.
- Le risque relatif de cancer colorectal par rapport à la population générale est probablement de l'ordre de 30 à 50 ; le risque cumulé est mal évalué mais certainement élevé en l'absence de prise en charge adéquate.

- L'âge moyen au diagnostic des cancers colorectaux est évalué à 48 ans. Plusieurs cas de cancers du côlon diagnostiqués entre 20 et 30 ans ont été rapportés, mais ils représentent une minorité des cas.
- Plusieurs cas d'atteintes multifocales (cancers multiples synchrones) ont été rapportés.
- Il n'y a pas de données dans la littérature permettant d'évaluer la vitesse de transformation de l'adénome en adénocarcinome dans le contexte spécifique de polyposes liées aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.
- Les cancers colorectaux compliquant une polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* n'ont pas de caractéristiques morphologiques spécifiques.
- L'existence d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral et/ou de caractéristiques histologiques qui y sont classiquement associées (type mucineux, réaction inflammatoire dense, « Crohn-like ») est possible et ne doit pas faire exclure le diagnostic.

### ***1.3. Corrélations phénotype - génotype***

Les données clinico-biologiques plaident en faveur d'une pathogénicité plus marquée et d'une pénétrance plus précoce de la mutation Y165C par rapport à la mutation G382D. Ainsi, l'âge au diagnostic de la polypose colorectale et surtout des cancers colorectaux serait plus précoce chez les personnes homozygotes pour la mutation Y165C ([Y165C + Y165C]) que chez les personnes ayant un autre génotype ([Y165C + G382D] et [G382D + G382D] notamment).

La corrélation phénotype - génotype concernant d'autres mutations est rendue difficile du fait de fréquences alléliques beaucoup plus faibles.

## **2. Atteinte du tube digestif supérieur**

Des polypes adénomateux duodénaux, voire une polypose adénomateuse du duodénum, sont possibles dans le contexte des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* et sont associés à un risque d'adénocarcinome duodénal. Les données disponibles ne permettent ni d'évaluer de façon fiable la fréquence de ces lésions ni de quantifier le risque de cancer.

Des polypes gastriques, une polypose fundique glandulokystique et des cancers de l'estomac ont également été décrits dans ce contexte.

## **3. Manifestations extradigestives et autres risques tumoraux**

### ***3.1. Manifestations dermatologiques***

Des lésions développées aux dépens des glandes sébacées ont été rapportées chez des personnes avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* : adénomes sébacés, carcinomes sébacés mais également lésions d'hyperplasies sébacées, généralement multiples et/ou de grande taille. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer leur prévalence.

Des mélanomes, des carcinomes spinocellulaires, des carcinomes basocellulaires et des lésions bénignes (lipomes, pilomatricomes notamment) ont également été observés, sans qu'il soit possible de préciser leur prévalence ni d'être assuré d'une relation avec ce génotype.

### **3.2. Autres manifestations phénotypiques**

Diverses manifestations (hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine, anomalies dentaires, ostéomes...) et des cancers de différentes localisations ont été rapportés. Cependant, l'imputabilité des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* dans l'apparition de ces manifestations phénotypiques est douteuse et il pourrait s'agir d'associations fortuites.

## **INDICATIONS DES TESTS**

### **1. Indications des tests chez les patients atteints de polyposé adénomateuse colorectale / polypes adénomateux multiples (cas index)**

Sur la base des données de la littérature et des données émanant des laboratoires français d'oncogénétique, les indications retenues pour l'analyse du gène *MUTYH* chez les cas index atteints de polyposé sont les suivantes :

- Nombre cumulé<sup>4</sup> de polypes adénomateux (prouvés histologiquement) supérieur ou égal à 15 quel que soit l'âge.
- Nombre cumulé de polypes adénomateux (prouvés histologiquement) compris entre 10 à 14 avant l'âge de 60 ans.
- Nombre cumulé de polypes adénomateux (prouvés histologiquement) compris entre 5 à 9, si au moins un des critères additionnels suivants est rempli et si les analyses somatiques ne sont pas en faveur d'un syndrome de Lynch<sup>5</sup> :
  - ✓ tous ces polypes adénomateux sont survenus avant 40 ans,
  - ✓ ces polypes adénomateux sont associés à un cancer colorectal survenu avant 60 ans,
  - ✓ au moins 5 de ces polypes adénomateux sont « avancés », c'est-à-dire de taille supérieure ou égale à 10 mm et/ou d'architecture tubulo-villeuse ou villeuse exclusive et/ou associés à des lésions de dysplasie de haut grade,
  - ✓ ces polypes adénomateux sont associés à un ou plusieurs adénomes ou carcinomes sébacés ou à des lésions d'hyperplasie sébacée multiple et/ou de grande taille avant l'âge de 50 ans,
  - ✓ ces polypes adénomateux sont associés à des adénomes duodénaux.

Ces indications correspondent à une probabilité supérieure à 10 % d'identifier des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

---

<sup>4</sup> Le nombre cumulé correspond au nombre total de polypes adénomateux identifiés au cours d'examens de surveillance successifs et donc cumulés dans le temps.

<sup>5</sup> Absence d'instabilité des microsatellites et/ou conservation de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie.

Il n'existe pas d'indication d'étude du gène *MUTYH* dans les situations suivantes :

- nombre cumulé de polypes adénomateux inférieur à 5, quelles que soient leurs caractéristiques macroscopiques et histologiques ou l'âge au diagnostic ;
- cancers colorectaux isolés, quel que soit l'âge au diagnostic ;
- cancers d'autres types, en particulier de l'estomac, de l'endomètre ou du sein ;
- polyposes hamartomateuses et polyposes festonnées.

L'étude des caractéristiques moléculaires des polypes et des cancers colorectaux (fréquence et profil des transversions, en particulier au niveau des gènes *APC* et *KRAS*), pourrait être un élément d'orientation vers le diagnostic de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. Ceci reste cependant à évaluer et ne peut être actuellement pris en compte dans la définition des indications d'étude du gène *MUTYH*.

Compte tenu de la complexité de ce type de prescription et des diagnostics différentiels possibles (syndrome de Lynch et polypose adénomateuse familiale liée à *APC*), il est recommandé que toute prescription d'analyse du gène *MUTYH* soit faite à l'occasion d'une consultation d'oncogénétique. Il est souhaitable que les données personnelles et familiales justifiant l'analyse soient transmises au laboratoire par le médecin prescripteur. À ce titre, l'utilisation d'une fiche élaborée par notre groupe résumant les principales informations pertinentes est recommandée (annexe L).

## **2. Indications des tests chez les apparentés de patients avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

Les indications d'analyse du gène *MUTYH* doivent être motivées par un intérêt médical qui réside dans la mise en place d'une prise en charge préventive spécifique.

Elles concernent les apparentés au premier degré de cas index porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* et en particulier :

- les membres de leur fratrie (qui ont un risque de 25 % d'être porteurs des deux mutations délétères du cas index) ;
- leurs enfants qui peuvent être porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ; l'une héritée du parent « cas index », l'autre héritée de l'autre parent dont le génotype n'est pas connu<sup>6</sup>.

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'un test dans un cadre de conseil génétique :

- chez les apparentés au-delà du premier degré de personnes avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ;
- chez les apparentés au premier degré de personnes atteintes de polypose colorectale, lorsque l'analyse génétique n'a identifié, chez ces cas index, qu'une seule mutation délétère, isolée ou associée à un variant de signification inconnue, ou deux variants de signification inconnue.

---

<sup>6</sup> La réalisation d'une analyse moléculaire chez l'autre parent constitue une alternative possible à la réalisation d'un test génétique chez le(s) enfant(s) du couple. Elle permet d'exclure la présence de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* chez le(s) enfant(s) en l'absence de mutation identifiée chez ce parent (en dehors des situations de fausse paternité).

La réalisation d'un test chez les parents est souhaitée. Elle a pour principal intérêt de vérifier le caractère bi-allélique des mutations identifiées chez le cas index

Ces recommandations correspondent à des avis d'experts et devront être réévaluées. Elles ne sont valables qu'en l'absence de consanguinité.

Dans tous les cas, le test génétique chez les apparentés doit être prescrit dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique<sup>7</sup> et il n'y a pas de bénéfice à le proposer avant l'âge de 18 ans. Enfin, la découverte d'une polyposse adénomateuse ou de polypes adénomateux multiples chez un apparenté supposé être porteur d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* doit conduire à reprendre les explorations moléculaires de façon complète sur le gène *MUTYH*, voire à envisager un autre type d'altération génétique.

## STRATEGIES D'ANALYSE

### 1. Types et répartition des variants du gène *MUTYH*

Au moins 164 variants différents du gène *MUTYH* ont été rapportés dans la littérature parmi lesquels 30 % ont un caractère délétère quasi certain.

Au sein des 10 laboratoires français d'oncogénétique réalisant l'analyse du gène *MUTYH*, après exclusion des variants non causaux, 73 variants différents ont été identifiés parmi lesquels 45,2 % correspondent à des mutations délétères, les autres correspondant à des variants de signification inconnue.

Les exons 7, 9, 10, 12, 13 et 14 comprennent 96,1 % de l'ensemble des mutations délétères identifiées.

D'autre part, les 7 mutations délétères les plus fréquemment identifiées, qui intéressent les exons 7, 10, 12, 13, 14 et 15, représentent 91,2 % de l'ensemble des mutations délétères :

- c.494A>G ; p.Tyr165Cys (notée Y165C au sein de l'expertise) ;
- c.891+3A>C ; p.Gly250TrpfsX7 ;
- c.1105del ; p.Ala371ProfsX23 ;
- c.1145G>A ; p.Gly382Asp (notée G382D au sein de l'expertise) ;
- c.1185\_1186dup ; p.Glu396GlyfsX43 ;
- c.1395\_1397del ; p.Glu466del ;
- c.1435G>T ; p.Val479Phe.

À ce jour, il est à noter qu'aucun réarrangement du gène *MUTYH* n'a été identifié. Néanmoins l'effectif des patients ayant fait l'objet de ce type de recherche est encore aujourd'hui trop faible et les techniques employées de sensibilité insuffisante pour émettre des conclusions.

<sup>7</sup> Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 « Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques ».

## **2. Stratégie d'analyse moléculaire chez les cas index**

Dans le cadre du diagnostic génétique chez un cas index, les moyens mis en œuvre doivent avoir pour objectif d'identifier deux mutations délétères. Ceci suppose une analyse du gène *MUTYH* jusqu'à identification de deux mutations délétères.

Deux stratégies d'analyse sont envisageables :

- soit une analyse complète du gène d'emblée (analyse des exons 1 à 16) ;
- soit une analyse « en cascade » avec arrêt des investigations dès lors que deux mutations délétères ont été mises en évidence. Cette seconde stratégie consiste à tester dans un premier temps certaines mutations (par exemple les 7 mutations délétères les plus fréquemment identifiées) ou exons (par exemple les exons 7, 9, 10, 12, 13, 14) et à poursuivre l'analyse chez les personnes pour lesquelles 2 mutations délétères n'ont pas été identifiées à l'issue du premier temps d'analyse (1 seule mutation délétère identifiée, isolée ou associée à un variant de signification inconnue ; 1 ou 2 variant(s) de signification inconnue).

## **3. Stratégie d'analyse moléculaire chez les apparentés**

Chez les apparentés au premier degré de cas index porteurs de deux mutations délétères du gène *MUTYH*, les stratégies d'analyse recommandées sont les suivantes :

- **Parents** : recherche ciblée sur les deux mutations identifiées chez le cas index, sous réserve de l'absence de polypose / polypes multiples à la coloscopie de dépistage chez une personne de plus de 60 ans<sup>8</sup>.
- **Membres de la fratrie (frères et sœurs)** : recherche ciblée sur les deux mutations identifiées chez le cas index, sous réserve de l'absence de polypose / polypes multiples à la coloscopie de dépistage.
- **Enfants (majeurs)** : en fonction de l'organisation des laboratoires,
  - ✓ soit étude complète du gène,
  - ✓ soit recherche des deux mutations identifiées chez le cas index associée à un complément d'analyse afin d'identifier une éventuelle mutation provenant de l'autre parent avec une sensibilité supérieure à 90 % (étude au minimum des exons 7, 9, 10, 12, 13, 14 permettant d'identifier 93,9 % des variants, mutations délétères et variants de signification inconnue, dans le cadre du diagnostic).

Si la deuxième stratégie est choisie, les compléments d'analyse doivent prendre en compte l'origine géographique (par exemple, analyse complémentaire de l'exon 3 chez les patients originaires du Pakistan, de l'exon 15 chez les patients originaires des Pays de la Loire et de Bretagne).

La découverte d'une polypose adénomateuse ou de polypes adénomateux multiples chez tout apparenté supposé être porteur d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* doit conduire

---

<sup>8</sup> La normalité de la coloscopie au delà de 60 ans permet raisonnablement d'exclure des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. Dans la situation rare où un parent serait âgé de moins de 60 ans, une stratégie d'analyse identique à celle proposée chez les enfants pourrait être retenue.

à reprendre les explorations moléculaires, avec étude exhaustive du gène *MUTYH* à la recherche d'une seconde mutation, voire à envisager un autre type d'altération génétique.

Ces recommandations correspondent à des avis d'experts et devront être réévaluées. Elles ne sont valables qu'en l'absence de consanguinité.

## **RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE *MUTYH***

La prise en charge des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est dominée par la surveillance colorectale. Elle doit également comporter une surveillance du tube digestif supérieur (estomac et surtout duodénum) et une consultation initiale de dermatologie. En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'autres manifestations phénotypiques ou d'autres localisations tumorales à risque justifiant une recherche et une surveillance systématiques.

Les recommandations suivantes sont établies sur la base des données de la littérature et correspondent à un consensus d'experts.

### **1. Prise en charge de la polyposis colorectal**

#### *1.1. Surveillance colorectale*

- La surveillance colorectale doit être assurée par coloscopie avec chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin. Elle doit avoir pour objectif, lorsque cela paraît raisonnable, l'exérèse de tous les polypes identifiés.
- La première coloscopie doit être réalisée à l'âge de 20 ans. L'examen doit ensuite être renouvelé, en cas de normalité, aux âges de 25 ans et de 30 ans, puis au minimum tous les 2 ans à partir de cet âge.
- Il n'y a pas d'alternative à la coloscopie « optique » pour la surveillance colorectale. En particulier, une surveillance par coloscopie virtuelle, coloscanner à l'eau ou vidéo-capsule colique, n'est pas recommandée.

#### *1.2. Chirurgie colorectale : indications et modalités*

##### *1.2.1. Polyposis dégénérée*

- La colectomie totale carcinologique avec anastomose iléorectale est l'intervention de référence en cas de polyposis associée à un cancer colique lorsque l'atteinte rectale est compatible avec une conservation du rectum.
- La coloproctectomie carcinologique avec anastomose iléo-anale est recommandée en cas de polyposis associée à un cancer du rectum (lorsque la conservation sphinctérienne est possible) ou en cas de polyposis associée à un cancer colique et à une atteinte rectale incompatible avec la conservation du rectum.

### **1.2.2. Polypose non dégénérée ou polypes multiples**

- La colectomie totale avec anastomose iléorectale ou la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale sont également recommandées en l'absence de dégénérescence avérée lorsque la polypose n'est pas « contrôlable » en endoscopie. Le choix du type d'intervention dépend de l'existence et de la sévérité de l'atteinte rectale évaluée de façon minutieuse.
- Il n'y a pas d'indication de chirurgie colorectale « prophylactique vraie », c'est-à-dire chez des personnes indemnes de polypes ou ne présentant qu'un nombre restreint de polypes accessibles à une exérèse endoscopique.

Dans tous les cas, les indications et les modalités de la chirurgie colorectale dans le contexte de la polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire impliquant chirurgiens, gastroentérologues et oncogénéticiens.

## **2. Surveillance gastrique et duodénale**

- La surveillance doit être réalisée avec fibroscopie œsogastroduodénale avec chromoendoscopie duodénale, associée à une duodénoscopie, notamment en l'absence de visualisation de la papille en vision axiale.
- Le premier examen doit être réalisé à 25 ans. Il est ensuite renouvelé à 30 ans (en cas de normalité), puis au minimum tous les 2 ans, à l'occasion des coloscopies de dépistage, à partir de cet âge.
- En cas de polypose duodénale, le rythme de surveillance doit être adapté en fonction du degré de sévérité évalué au moyen du score de Spigelman modifié.
- Il n'y a pas d'alternative à l'endoscopie « optique » pour la surveillance du tube digestif supérieur chez ces patients.

## **3. Surveillance dermatologique**

Une consultation initiale de dermatologie est recommandée.

Elle a pour objectif de détecter les tumeurs sébacées qui relèvent d'un traitement spécifique. Elle doit également permettre d'informer les patients sur le risque de développer de telles lésions ou éventuellement d'autres manifestations cutanées potentiellement graves (mélanome, carcinomes) et de procéder à une sensibilisation et à une « éducation » visant à favoriser leur identification et leur prévention.

# EVALUATION DU RISQUE DE CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION MONO-ALLELIQUE DU GENE *MUTYH* ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE

## 1. Risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH*

### 1.1. Population générale

Les mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* ne sont probablement pas associées à une augmentation significative du risque colorectal en population générale ou conduisent à une augmentation très modérée et seulement marginale de ce risque, probablement limitée à la mutation Y165C.

### 1.2. Apparentés au premier degré de personnes avec polyposie associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*

Certaines observations de transmission « pseudo-dominante » (liées à un antécédent de polypes adénomateux ou de cancer colorectal chez les parents ou enfants) rapportées dans la littérature et les résultats de la seule étude disponible concernant spécifiquement les parents de personnes atteintes de polyposie associée à *MUTYH* indiquent que, contrairement à ce qui est observé en population générale, l'existence d'une mutation mono-allélique de *MUTYH* chez ces personnes pourrait être associée à une augmentation modérée du risque de cancer colorectal. Il existe une incertitude sur « l'amplitude » de ce risque.

La discordance entre l'absence de sur-risque conféré par les mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* en population générale et la majoration possible du risque chez les apparentés au premier degré de personnes avec polyposie associée à *MUTYH* pourrait s'expliquer par l'existence de facteurs génétiques de susceptibilité aux polypes / cancers colorectaux associés à la mutation du gène *MUTYH*.

## 2. Recommandations pour la prise en charge des apparentés au premier degré de personnes avec polyposie associée à *MUTYH* porteurs d'une des deux mutations identifiées chez le cas index

L'existence possible d'un sur-risque de cancer colorectal chez ces apparentés justifie la mise en place d'un dépistage endoscopique systématique selon les modalités établies chez les apparentés au premier degré de personnes atteintes de cancers colorectaux sporadiques.

- Les coloscopies doivent être réalisées tous les 5 ans à partir de l'âge de 45 ans. L'identification et l'exérèse d'au moins un polype adénomateux « avancé » (taille supérieure ou égale à 10 mm et/ou architecture tubulo-villeuse ou villeuse exclusive et/ou lésions de dysplasie de haut grade) ou de polypes adénomateux multiples ( $\geq 3$ ) lors d'une coloscopie, doit conduire à rapprocher à 3 ans la date du contrôle ultérieur.

- Il n'y a pas d'argument pour recommander la réalisation systématique d'une chromoendoscopie à l'indigo-carmin et les données disponibles n'incitent pas à recommander la mise en place de ce dépistage endoscopique à un plus jeune âge en l'absence de point d'appel.
- La coloscopie virtuelle n'a pas sa place « en première ligne » pour l'exploration colique et doit être réservée aux rares situations de contre-indication à la vidéo-coloscopie.
- La recherche d'un saignement occulte dans les selles par test Hémoccult® qui est l'examen recommandé pour le dépistage de masse du cancer colorectal en population générale n'est pas indiquée dans cette situation.
- Il n'y a pas d'indication de surveillance endoscopique systématique du tube digestif supérieur chez ces personnes.
- Il n'existe aujourd'hui pas d'argument pour moduler ces recommandations en fonction de la nature de la mutation identifiée.
- Il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un dépistage coloscopique chez les personnes avec mutation mono-allélique du gène *MUTYH*, apparentées au-delà du premier degré à un patient atteint de polyposé associée à *MUTYH*.

Les recommandations suivantes sont établies sur la base des données de la littérature et correspondent à un consensus d'experts.

Ces recommandations devront être réévaluées à l'avenir en fonction de l'évolution des connaissances relatives au risque de cancer colorectal chez ces personnes.

# RAPPORT D'EXPERTISE

# RAPPORT D'EXPERTISE

## MUTYH ET SYSTEME BER

### 1. Fonction de la protéine MUTYH

La protéine MUTYH (encore appelée MYH, mutY homolog) est l'homologue humain de MutY chez la bactérie *Escherichia coli* [1]. Il s'agit d'une ADN glycosylase du système de réparation par excision de bases (BER, *Base Excision Repair*) qui joue un rôle majeur dans la réparation des lésions oxydatives de l'ADN.

La 7,8-dihydro-8-oxoguanine (8-oxoG) est une lésion oxydative fréquente de l'ADN qui peut être générée au cours du métabolisme cellulaire normal ou à la suite d'un stress oxydant environnemental. Elle est hautement mutagène en raison de sa capacité à s'apparier de façon stable à une adénine (A) lors de la réPLICATION de l'ADN (mésappariements 8-oxoG:A). S'il n'est pas réparé, ce mésappariement peut conduire à des mutations de type transversions G:C>T:A [2].

La protéine MUTYH intervient en excisant spécifiquement l'adénine appariée de façon incorrecte à la 8-oxoG ou à la guanine [3-6]. Elle comprend divers domaines fonctionnels impliqués dans :

- la liaison à l'ADN et la catalyse (3 motifs HhH, *helix-hairpin-helix*, de liaison à l'ADN, communs à toutes les ADN glycosylases, dont l'un a acquis une fonction enzymatique via l'incorporation d'un résidu catalytique de lysine) [7,8] ;
- la spécificité de substrat (domaine MutT-like C-terminal, résidus 352-535) [7] ;
- l'adressage mitochondrial (MTS/NLS, 64 résidus d'acides aminés N-terminaux) ou nucléaire (NLS, 55 acides aminés C-terminaux et motif putatif PWRRR N-terminal (résidus 98-102)) [6,9] ;
- l'interaction avec d'autres protéines impliquées dans la réPLICATION de l'ADN, telles que APE1 (motif putatif à proximité de l'acide aminé 300 (SGXYDV)), PCNA (résidus 505-527, motif QXXLXXFF, les Phe518 et Phe519 jouant un rôle essentiel) et RPA1 (résidus 6-32) ou la réparation de l'ADN, telle MSH6, protéine du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR, *MisMatch Repair*) (résidus 232-254) [3,10,11].

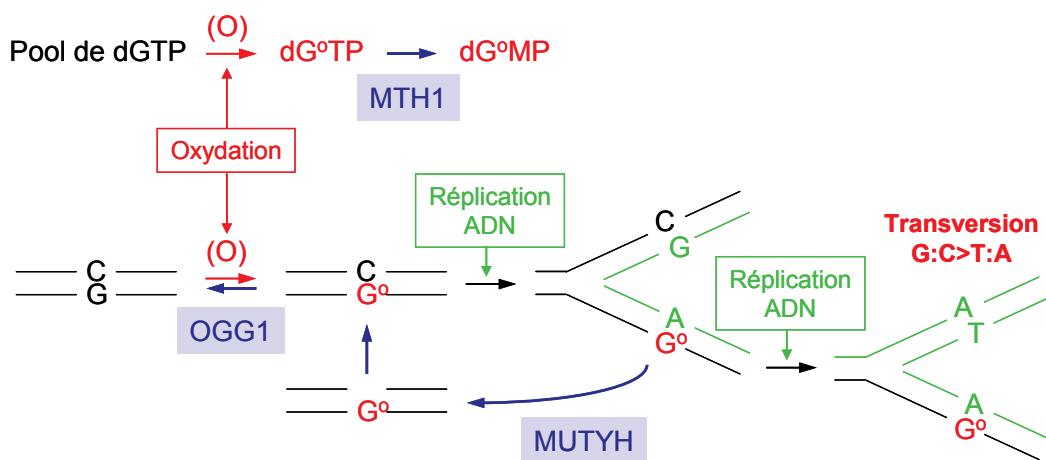
D'autres protéines, parmi lesquelles APE1, PCNA et RPA1, interviennent ensuite pour favoriser la réparation du site abasique par l'ADN polymérase  $\gamma$  et l'ADN ligase 1 [12-14].

Chez les mammifères, deux autres enzymes majeures interviennent pour limiter la mutagenèse liée à la formation ou à l'incorporation de la 8-oxoG dans l'ADN (figure 1) :

- OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosylase, homologue fonctionnel de MutM (ou Fpg) chez la bactérie) qui excise les 8-oxoG [15-18] ;
- MTH1 (*MutT homolog*, ou NUDT1, *nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 1*) qui ôte les 8-oxodGTP du pool de nucléotides [19].

D'autres enzymes contribuent également au processus, telles NTHL1 (ou NTH1, *endonuclease III-like 1*) ou les protéines de la famille NEIL (*endonuclease VIII-like*).

**FIGURE 1** Réparation des lésions oxydatives impliquant la 8-oxoguanine ( $G^{\circ}$ ) par les protéines MTH1, OGG1 et MUTYH (figure adaptée d'après Marra et Jiricny, 2003 [20])



La modification du pool de nucléotides par des dérivés actifs de l'oxygène ( $O$ ) produit du 8-oxo-désoxyguanosine triphosphate ( $dG^{\circ}TP$ ). Le  $dG^{\circ}TP$  est un substrat pour les ADN polymérasées et la  $G^{\circ}$  peut être incorporée dans le brin d'ADN néosynthétisé lors de la réplication et s'apparier à une cytosine ( $G^{\circ}:C$ ) ou à une adénine ( $G^{\circ}:A$ ) (non montré). Le  $dG^{\circ}TP$  est supprimé du pool de nucléotides par MTH1 qui l'hydrolyse en 8-oxo-désoxyguanosine monophosphate ( $dG^{\circ}MP$ ). L'oxydation des résidus de guanine dans l'ADN double brin génère des mésappariements  $G^{\circ}:C$  qui peuvent être retransformés en  $G:C$  grâce à l'action de OGG1. Lors de la réplication (en vert), les ADN polymérasées incorporent préférentiellement une adénine face à la  $G^{\circ}$ , à l'origine de mésappariements  $G^{\circ}:A$ . L'adénine appariée de façon incorrecte est excisée par MUTYH, restaurant le mésappariement  $G^{\circ}:C$  qui sera réparé par OGG1. En l'absence de réparation par MUTYH, les mésappariements  $G^{\circ}:A$  conduisent après réplication (en vert) à des transversions  $G:C>T:A$ . Les événements « antimutagènes » impliquant les protéines du système BER sont indiqués en bleu.

L'inactivation des gènes mutY et fpg chez la bactérie induit un phénotype mutateur avec accumulation de transversions [21,22]. Expérimentalement, il a été montré que les souris Mutyh<sup>-/-</sup> sont susceptibles de développer spontanément des adénomes et des carcinomes intestinaux et que la tumorigénèse est favorisée par le stress oxydant [23]. Chez l'homme, les mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *MUTYH* sont associées au développement de nombreux adénomes et de cancers colorectaux associés à de multiples transversions de type  $G:C>T:A$  [24-26].

## **2. Le gène *MUTYH* et ses différentes formes (transcrits et isoformes)**

Le gène *MUTYH* (MIM #604933 (*Mendelian Inheritance in Man*)) est localisé sur le chromosome 1p34.3-p32.1 et s'étend sur 11,2 kb. Il comprend 16 exons couvrant environ 1,6 kb de séquence codante [27]. Les introns ont une taille variant entre 74 pb et 5,7 kb, les introns 3 à 13 présentant la particularité d'être de taille extrêmement réduite (74 à 172 pb).

*MUTYH* est exprimé de façon ubiquitaire sous forme de plusieurs transcrits codant au moins 7 isoformes de la protéine (429 à 549 résidus d'acides aminés) qui diffèrent par leur région N-terminale et par la partie codée par l'exon 3 [6,28]. Ceux-ci ont été schématisés dans une publication de Out *et al.* parue en 2010 [107].

La région N-terminale contient un signal de ciblage vers les mitochondries (MTS, *mitochondrial target signal/MLS, mitochondrial localisation signal*). Par ailleurs, des signaux putatifs de localisation nucléaire (NLS, *nuclear localisation signal*) ont été mis en évidence dans les régions N-terminales et C-terminales mais leur signification reste mal connue [6,9].

L'exon 3 est soumis à épissage alternatif à son extrémité 5', avec l'inclusion possible de 1, 11 ou 14 codons supplémentaires dans l'ARN messager mature. Un autre variant d'épissage dépourvu des 64 premiers nucléotides a pour conséquence attendue la synthèse d'une isoforme nucléaire commençant dans l'exon 4. L'isoforme de type 2 (535 acides aminés, 57-59 kDa, issue du transcript  $\alpha$ 3), qui est la forme la plus abondamment exprimée, contient le site MLS (acides aminés 1-14) et est localisée dans les mitochondries. L'isoforme de type 4 (521 acides aminés, 52-53 kDa, issue des transcrits  $\beta$ 3,  $\beta$ 5 et  $\gamma$ 3) correspond à l'isoforme nucléaire majeure dépourvue du site MLS. L'isoforme de type 1 (546 acides aminés, 60 kDa, issue du transcript  $\alpha$ 1 correspondant au plus long transcript réellement identifié) inclut 11 acides aminés supplémentaires au début de l'exon 3. L'isoforme de type 5 (549 acides aminés, issue du transcript  $\alpha$ 5 correspondant au plus long transcript possible) inclut 3 acides aminés supplémentaires au début de l'exon 3 par rapport à l'isoforme 1.

## **3. Les différents variants du gène *MUTYH***

### **3.1. Les différentes catégories de variants du gène *MUTYH* : mutations délétères, variants non causaux et variants de signification inconnue**

Le terme de « variant » rassemble toutes les modifications de la structure du gène, qu'elles aient ou non un impact fonctionnel et une signification clinique. En pratique, on distingue les variants pathogènes ou « *mutations délétères* », des variants non pathogènes ou « *variants non causaux* ». À côté des mutations délétères et des variants non causaux, il existe de nombreux variants (correspondant en particulier à des modifications de type faux-sens ou à des insertions ou délétions en phase, c'est-à-dire ne modifiant pas le cadre de lecture), dont la signification n'est pas connue. Ils sont qualifiés de « *variants de signification inconnue* » ou VSI.

La classification des variants n'est pas toujours aisée. En particulier, certains variants de signification inconnue sont parfois considérés comme des mutations délétères malgré l'absence d'argument suffisant. Ainsi, il est apparu essentiel de procéder, dans le cadre de cette expertise, à une réévaluation systématique des différents variants du gène *MUTYH* décrits sur la base de critères de définition précis.

Ont été qualifiés de ***mutations délétères*** les variants suivants :

- variants de type non-sens et délétions ou insertions de petite taille entraînant un décalage du cadre de lecture qui ont pour conséquence prédictive la synthèse d'une protéine tronquée et non fonctionnelle ;
- variants correspondant à une substitution dans les sites canoniques d'épissage (en -1/-2 ou en +1/+2 par rapport à l'exon) ;
- variants localisés en dehors des sites canoniques d'épissage mais ayant un impact sur l'épissage démontré sur la base d'une étude de transcrits ;
- variants de type faux-sens associés à une perte de la fonctionnalité de la protéine correspondante démontrée sur la base d'un test fonctionnel.

Certains variants ont été classées en ***variants non causaux*** sur la base de leur existence à l'état homozygote à une fréquence non négligeable dans la population générale et également, pour certains, sur la base de leur fonctionnalité qui a été montrée intacte. Il s'agit des variants :

- c.64G>A ; p.Val22Met ;
- c.157+30A>G ; c.462+35G>A ;
- c.972G>C ; p.Gln324His ;
- c.1435-40G>C et c.1502C>T ; p.Ser501Phe [4,24,29-32].

Tous les autres variants ont été considérés, dans le cadre de cette expertise, comme ***variants de signification inconnue*** (VSI).

Ce travail d'analyse a conduit à requalifier en VSI, 25 des variants considérés comme pathogènes, c'est-à-dire comme mutation délétère, par les auteurs (annexes, tableau B). Cette requalification a été prise en compte dans l'évaluation de la fréquence des mutations et des fréquences génotypiques (absence de mutation *versus* mutation mono-allélique *versus* mutation bi-allélique) à partir des données publiées.

Il est important de souligner qu'il est prévu de réévaluer systématiquement la signification des différents VSI du gène *MUTYH* sur la base de critères standardisés au sein du réseau national des laboratoires d'oncogénétique digestive afin de statuer sur une utilisation possible dans le cadre du conseil génétique.

### **3.2. La nomenclature des variants**

En ce qui concerne la nomenclature des variants, l'HGVS (*Human Genome Variation Society*) recommande de se référer, d'une façon générale, à la séquence correspondant au transcrit le plus long. Concernant le gène *MUTYH*, il s'agit de la séquence correspondant au transcrit théorique  $\alpha$ 5, isoforme de type 5, de 549 acides aminés (NM\_1128425.1). Néanmoins, la nomenclature la plus fréquemment employée dans la littérature se réfère au transcrit  $\alpha$ 3, isoforme de type 2, de 535 acides aminés (NM\_001048171.1). Afin de faciliter la compréhension, cette nomenclature sera utilisée au sein de l'expertise pour décrire les différents variants. Par ailleurs, pour alléger le texte, les deux mutations les plus fréquentes seront notées sous une forme simplifiée : Y165C pour la mutation c.494G>A ; p.Tyr165Cys et G382D pour la mutation c.1145G>A ; p.Gly382Asp. Cette dénomination correspond à celle qui est le plus souvent utilisée dans la littérature.

## FREQUENCE DES MUTATIONS DELETERES DU GENE MUTYH

### 1. Méthode générale

Le bilan des études utilisées pour estimer la fréquence des mutations du gène *MUTYH* en population générale et chez les personnes atteintes de polyposes colorectales, de cancers colorectaux et d'autres types de cancers est présenté dans le tableau C (annexes). Certaines études qui avaient été initialement sélectionnées à la lecture des résumés n'ont pas été utilisées :

- soit parce qu'elles portaient sur un très petit nombre de cas [33-35] ;
- soit parce qu'elles ne comportaient aucune recherche de mutations du gène *MUTYH* ou ne permettaient pas de calculer une fréquence [36-40] ;
- soit parce qu'elles n'étudiaient que des variants non causaux [41-44] ;
- soit parce que les variants n'étaient pas spécifiés [45-47] ;
- soit parce que les données étaient incluses dans une autre étude publiée ultérieurement qui a été privilégiée [48-58].

Comme indiqué précédemment, une évaluation systématique de la signification des différents variants moléculaires décrits du gène *MUTYH* a été réalisée. Ce travail a conduit à la requalification de 25 variants, considérés comme délétères, en variants de signification inconnue (annexes, tableau B). Ces données ont été prises en compte pour l'évaluation des fréquences alléliques et génotypiques avec, finalement, soustraction du total des mutations rapportées de 16 « mutations » chez les témoins (population générale), de 49 « mutations » chez les sujets atteints de polyposes colorectales et de 15 « mutations » chez les sujets atteints de cancers colorectaux.

### 2. Fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* en population générale

Les fréquences des mutations délétères du gène *MUTYH* en population générale ont été estimées à partir de 15 études cas-témoins mais également à partir de 8 études de séries comportant des témoins chez lesquels la recherche de mutations était réalisée selon une stratégie claire (annexes, tableau D).

N'ont pas été retenues :

- les études dans lesquelles aucun variant n'a été validé comme délétère ;
- les études où les témoins ne servaient qu'à vérifier l'absence d'un nouveau variant identifié chez des patients ;
- les études cas-témoins dans lesquelles les variants n'étaient pas spécifiés ;
- les études cas-témoins utilisant les mêmes témoins qu'une autre étude (à condition que cela soit spécifié).

Sur les 23 études, 20 concernent des populations « occidentales » et seulement 3 des populations « orientales ».

## **2.1. Etudes dans les populations « occidentales »**

Sur les 20 études relatives à des populations « occidentales », 5 concernent des pays du Sud de l’Europe (Espagne, Italie, Grèce, France) ; 12 des pays du Nord de l’Europe (Allemagne, Grande-Bretagne, Suède) ou des populations majoritairement issues de ces pays (États-Unis, Canada ou Australie) ; 1 étude concerne un mélange de ces populations (États-Unis et Italie et Espagne). Deux études européennes, finlandaise et polonaise, ont été considérées à part, en raison de résultats très différents de ceux des autres pays.

Les études diffèrent par la stratégie de l’analyse moléculaire:

- recherche exclusive des mutations les plus fréquentes (variants ciblés) pour 10 d’entre elles ;
- recherche des mutations les plus fréquentes (variants ciblés) dans un premier temps suivie d’un séquençage chez les personnes porteuses d’une seule mutation pour 7 études ;
- séquençage complet d’emblée de tous les individus pour 3 études.

La grande proportion d’études privilégiant l’approche « variants ciblés » s’explique par la difficulté de mettre en place un séquençage systématique chez un grand nombre de personnes. Le choix de la stratégie utilisée pour la détermination des génotypes est essentiel et doit être pris en compte dans l’analyse des données. Le séquençage d’emblée, qui réalise une étude exhaustive du gène, correspond à la méthode de référence. En effet, la stratégie « variants ciblés seuls » considère tous les individus chez lesquels une seule mutation a été identifiée comme porteurs d’une mutation mono-allélique. Elle ne permet pas de détecter les personnes avec mutations bi-alléliques pour lesquelles la 2<sup>ème</sup> mutation n’a pas été recherchée. Elle n’identifie pas non plus les personnes avec une mutation mono-allélique ou des mutations bi-alléliques ne correspondant pas aux mutations ciblées par l’analyse. La stratégie qui consiste à séquencer dans un second temps les individus chez lesquels une mutation ciblée a été identifiée, permet de requalifier certains de ces individus en porteurs de mutations bi-alléliques, mais ne permet toujours pas d’identifier les individus porteurs de mutations mono-alléliques ou bi-alléliques ne correspondant pas aux mutations ciblées dans le premier temps de l’analyse.

Deux mutations apparaissent prédominantes dans les populations occidentales : Y165C et G382D ; cette dernière étant nettement plus fréquente. La fréquence de ces mutations est différente entre les pays de la zone nord et ceux de la zone sud avec une différence plus marquée pour Y165C ( $p < 0,05$ ) (tableau 1).

**TABLEAU 1 Fréquence allélique des mutations Y165C et G382D du gène MUTYH dans la population générale « occidentale »**

|   | Y165C         | G382D         |
|---|---------------|---------------|
| Sud (Espagne, Italie, Grèce, France)                                    | 0,11 %        | 0,69 %        |
| Nord (Allemagne, Grande-Bretagne, Suède), États-Unis, Canada, Australie | 0,24 %        | 0,60 %        |
| Nord et Sud (Etats-Unis, Italie, Espagne)                               | 0,21 %        | 0,62 %        |
| <b>TOTAL « POPULATIONS OCCIDENTALES »</b>                               | <b>0,22 %</b> | <b>0,63 %</b> |

À noter :

- l'étude finlandaise n'a trouvé aucune mutation sur 424 individus mais la différence n'est significative que pour la mutation G382D ( $p < 0,01$ ) ;
- l'étude polonaise, qui ne recherchait que la mutation Y165C, la trouve à la fréquence de 17,9 %, ce qui est totalement invraisemblable et doit faire rejeter cette étude.

La fréquence des deux mutations principales (Y165C et G382D) atteint un total de 0,85 % en population générale dite « occidentale ».

La fréquence des autres mutations, rarement recherchées en population générale, est quant à elle difficile à évaluer. Elle peut être estimée globalement à partir de l'analyse soit d'études ayant effectué un séquençage d'emblée, soit d'études ayant réalisé un séquençage des individus chez lesquels une mutation a été identifiée lors d'un premier temps d'analyse ciblée. Ces approches permettent d'évaluer la fréquence des autres mutations à 0 % (0/640) et 1,3 % (1/78) respectivement, soit une moyenne de 0,14 % qui est probablement sous-estimée.

La fréquence totale des mutations délétères du gène *MUTYH* en population « occidentale » est donc probablement supérieure à 1 %.

## 2.2. Etudes dans les populations « orientales »

Les études dans les populations orientales concernent le Japon [32], la Corée [59] et une population d'origine indienne ou pakistanaise vivant au Royaume-Uni [60]. Les variants détectés n'ayant pu être qualifiés, deux études chinoises et une étude coréenne ont été écartées. Les deux variants qui apparaissent délétères sont la mutation c.892-2A>G rapportée par l'étude japonaise à une fréquence de 2,4 % et la mutation c.757C>T ; p.Gln253X trouvée à la fréquence de 0,81 % dans l'étude coréenne. Bien que la mutation c.892-2A>C soit effectivement prédictive comme délétère (puisque elle intéresse le site canonique accepteur d'épissage avec saut probable de l'exon 11), il faut noter qu'elle a été identifiée à une fréquence à peine supérieure dans le contexte des polyposes (4,3 %) et uniquement à l'état hétérozygote. Une seule mutation a été retrouvée chez les Indiens et les Pakistanais de l'étude anglaise, la mutation c.1396G>T ; p.Glu466X, spécifique de ces populations, et qui a également été décrite chez des personnes atteintes de polyposes colorectales.

## 3. Fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* chez les personnes porteuses d'une polypose colorectale

Les études utilisées pour évaluer la fréquence des mutations du gène *MUTYH* chez les personnes porteuses de polyposes colorectales sont présentées dans le tableau E (annexes). Elles diffèrent entre elles par les stratégies d'analyse adoptées, par le recrutement des patients et par les populations étudiées.

Selon la stratégie d'analyse adoptée, les études peuvent être classées en trois catégories :

- séquençage d'emblée pour la grande majorité d'entre elles (23/30) ;

- recherche des mutations les plus fréquentes (variants ciblés) dans un premier temps suivie d'un séquençage chez les personnes porteuses d'une seule mutation pour 3 études [61-63] ;
- approche hétérogène, utilisant l'une ou l'autre des deux stratégies précédentes pour 2 études [64,65] ;
- recherche exclusive des mutations les plus fréquentes (variants ciblés) pour les deux dernières [66,67].

Ce paragraphe se focalise principalement sur les études relatives aux populations « occidentales » qui sont de loin les plus nombreuses.

Les patients inclus dans ces études sont porteurs d'une polyposis colorectale. Le plus souvent, une recherche de mutation germinale du gène *APC*, qui s'est avérée négative, a été réalisée. Il est important de noter qu'il existe une grande variabilité concernant :

- la sévérité de la polyposis des patients inclus (polyposis profuse, polyposis « atténuee, voire polypes multiples) ;
- la présentation familiale (cas apparemment isolés, agrégation de cas au sein d'une même fratrie ou sur plusieurs générations successives) ;
- les antécédents familiaux de cancers colorectaux.

### **3.1. Fréquences alléliques**

Le tableau 2 présente les fréquences alléliques obtenues pour l'ensemble des pays occidentaux en prenant en compte soit l'ensemble des études, soit uniquement les études pour lesquelles la recherche de mutation *APC* a été effectuée et s'est révélée négative (polyposis « *APC neg* »).

**TABLEAU 2** Fréquences alléliques des mutations délétères du gène *MUTYH* chez des sujets atteints de polyposis colorectale, en fonction de la recherche préalable ou non d'une mutation germinale du gène *APC*. Populations occidentales

|   | Y165C | G382D | Autres |
|---|-------|-------|--------|
| Toute polyposis (30 études / 2 246 patients)  | 6,9 % | 5,5 % | 4,2 %  |
| Polyposes « <i>APC neg</i> » (2 016 patients) | 7,3 % | 5,7 % | 4,5 %  |

On constate que la fréquence des mutations du gène *MUTYH* est à peine plus élevée chez les personnes avec étude du gène *APC* préalable et négative que chez les personnes non testées pour *APC*. Cette observation doit tenir compte du fait que le groupe « polyposis *APC neg* » est très largement majoritaire (2 016 patients contre 2 246 pour le total). Par ailleurs, la mutation G382D est plutôt moins fréquente que la mutation Y165C alors qu'elle est proportionnellement beaucoup plus fréquente en population générale, comme indiqué précédemment. Ceci suggère une pathogénicité supérieure de la mutation Y165C, ce qui est cohérent avec les données fonctionnelles disponibles. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour répondre à cette question rendue difficile par la nature récessive de l'affection. Concernant les autres mutations, leur fréquence globale est loin d'être négligeable, pratiquement du même ordre de grandeur que celle des mutations G382D et Y165C, sachant qu'elles ont *a priori* moins de chance d'être détectées que les deux autres. À moins de supposer que ces mutations confèrent, dans l'ensemble, une grande pathogénicité,

ce résultat conforte l'idée que leur fréquence, en population générale, est sous-évaluée et donc certainement nettement supérieure à la valeur de 0,14 % estimée précédemment. L'ensemble de ces observations conduit à penser que la fréquence globale des mutations du gène *MUTYH* en population générale est probablement nettement supérieure à 1 %.

Le tableau 3 indique la fréquence allélique des mutations du gène *MUTYH* dans les populations occidentales, selon la stratégie d'analyse moléculaire utilisée. Dans l'ensemble, les fréquences des deux mutations principales sont assez comparables d'une stratégie à l'autre, sauf pour la mutation Y165C qui semble plus fréquente en cas de stratégie « variants ciblés » suivie d'un séquençage des personnes chez lesquelles une mutation a été identifiée. La fréquence des autres mutations est bien entendu hautement dépendante de la stratégie utilisée puisque le séquençage des seuls individus chez lesquels une seule mutation a été identifiée à l'issue d'une analyse ciblée ne permet pas de les détecter toutes.

**TABLEAU 3** Fréquences alléliques des mutations délétères du gène *MUTYH* chez des individus atteints de polypose colorectale, en fonction de la stratégie d'analyse moléculaire utilisée. Populations occidentales

|  | Y165C  | G382D | Autres |
|--|--------|-------|--------|
| Séquençage (19 études)   | 6,2 %  | 5,7 % | 5,2 %  |
| Recherche des variants ciblés puis séquençage des sujets avec une mutation identifiée (4 études) | 10,7 % | 4,9 % | 2,5 %  |
| Recherche des variants ciblés uniquement <sup>1</sup> (2 études)                                 | 6,8 %  | 4,8 % | -      |

Le tableau 4 présente la fréquence allélique des mutations du gène *MUTYH* en fonction de l'origine géographique des personnes. Pour les pays occidentaux, l'analyse a été faite en regroupant les pays par région : Sud (Espagne, Italie, Grèce et Portugal), Nord (Royaume-Unis, États-Unis, Australie, Canada, Allemagne, Finlande, Suède et Pays-Bas). Les résultats de la France ont été analysés à part.

**TABLEAU 4** Fréquences alléliques des mutations Y165C et G382D du gène *MUTYH* chez des individus atteints de polypose colorectale en fonction de l'origine géographique. Pays occidentaux versus pays orientaux

|   | Y165C  | G382D | Autres |
|---|--------|-------|--------|
| <b>Pays occidentaux</b>                                   |        |       |        |
| Sud (8 études)  | 10,9 % | 8,7 % | 9,2 %  |
| France (4 études)   | 5,5 %  | 6,7 % | 5,1 %  |
| Nord (12 études)  | 6,8 %  | 4,4 % | 2,9 %  |
| <b>Pays orientaux</b>                                     |        |       |        |
| (3 études coréennes, 2 études japonaises : 158 individus) | 0      | 0     | 1,6 %  |

Certaines mutations sont associées à une origine géographique particulière. Elles sont listées dans le tableau 5. Il est important de les connaître et de les prendre en compte en cas d'indication d'étude du gène *MUTYH* chez des sujets originaires de ces pays.

**TABLEAU 5 Mutations délétères du gène *MUTYH* observées de façon récurrente dans des contextes « ethno-géographiques » spécifiques**

| Mutation délétère                    | Exon           | Origine géographique        | Références   |
|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|--|
| c.892-2A>G ; p.?                     | 10<br>(intron) | Japon                       | Tao <i>et al.</i> 2004<br>Miyaki <i>et al.</i> 2005  |
| c.1396G>T ; p.Glu466X <sup>1</sup>   | 14             | Inde, Pakistan              | Sampson <i>et al.</i> 2003<br>Dolwani <i>et al.</i> 2007<br>Ajithkumar <i>et al.</i> 2008    |
| c.270C>A ; p.Tyr90X <sup>2</sup>     | 3              | Inde, Pakistan              | Sampson <i>et al.</i> 2003   |
| c.1376C>A ; p.Ala459Asp <sup>3</sup> | 14             | Finlande                    | Alhopuro <i>et al.</i> 2005  |
| c.1395_1397del ; p.Glu466del         | 14             | Italie                      | Gismondi <i>et al.</i> 2005<br>Olschwang <i>et al.</i> 2007                                  |
| c.1185_1186dup ; p.Glu396GlyfsX43    | 13             | Afrique du Nord<br>Portugal | Isidro <i>et al.</i> 2004<br>Nielsen <i>et al.</i> 2005<br>données des laboratoires français |

<sup>1</sup> La fréquence de la mutation c.1396G>T ; p.Glu466X est significativement supérieure dans les populations indo-pakistanaises par rapport aux populations occidentales : 80 % contre 0,2 % ( $p << 10^{-5}$ ).

<sup>2</sup> La fréquence de la mutation c.270C>A ; p.Tyr90X est significativement supérieure dans les populations indo-pakistanaises par rapport aux populations occidentales : 20 % contre 0,2 % ( $p < 10^{-5}$ ).

<sup>3</sup> Le variant c.1376C>A ; p.Ala459Asp n'a été retrouvé qu'en Finlande à la fréquence de 6,3 % (comparaison avec les autres pays occidentaux significative :  $p < 10^{-5}$ ).

La mutation c.1395\_1397del ; p.Glu466del est retrouvée dans le Sud de l'Europe et plus particulièrement en Italie. Le tableau 6 indique la fréquence allélique de cette mutation dans le contexte des polyposes colorectales en fonction des pays.

**TABLEAU 6 Fréquence allélique de la mutation c.1395\_1397del ; p.Glu466del du gène *MUTYH* chez les individus atteints de polypose colorectale. Pays occidentaux**

| Pays                     | Mutation c.1395_1397del ; p.Glu466del |       |
|--------------------------|---------------------------------------|-------|
|                          | Fréquence                             |       |
| Italie (4 études)        | 11 / 246                              | 4,4 % |
| Italie + Grèce (1 étude) | 0 / 50                                | -     |
| Portugal (2 études)      | 1 / 228                               | 0,4 % |
| Espagne (1 étude)        | 0 / 118                               | -     |
| France (4 études)        | 3 / 910                               | 0,3 % |
| Autres pays (13 études)  | 8 / 1152                              | 0,7 % |

La fréquence de cette mutation dans l'ensemble des pays du Sud (y compris la France) est significativement supérieure à celle de l'ensemble des autres pays ( $p < 0,01$ ).

En France, les 7 mutations délétères les plus fréquentes sont répertoriées dans le tableau 7. Elles représentent 91,2 % de l'ensemble des mutations délétères identifiées. La mutation c.1435G>T ; p.Val479Phe de l'exon 15 est fréquemment rencontrée chez les patients originaires des régions Pays de la Loire et Bretagne [68,69] ; données des laboratoires français.

**TABLEAU 7** Mutations délétères du gène *MUTYH* les plus fréquemment identifiées en France (données issues des 10 laboratoires français réalisant l'étude de ce gène)

| Mutation délétère                   | Exon | % de l'ensemble des mutations délétères identifiées |
|-------------------------------------|------|---|
| G382D                               | 13   | 37,1  |
| Y165C                               | 7    | 28,5  |
| c.1185_1186dupGG ; p.Glu396GlyfsX43 | 13   | 16,5  |
| c.1105del ; p.Ala371ProfsX23        | 12   | 3,5   |
| c.1395_1397del ; p.Glu466del        | 14   | 2,8   |
| c.891+3A>C ; p.Gly250TrpfsX7        | 10   | 1,9   |
| c.1435G>T ; p.Val479Phe             | 15   | 0,9   |

### 3.2. Fréquences génotypiques

Le tableau 8 présente le pourcentage des individus atteints de polyposes colorectales porteurs de mutations bi-alléliques ou d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* (c'est-à-dire la fréquence des génotypes « bi-alléliques » et « mono-allélique ») dans les études occidentales selon qu'une mutation constitutionnelle du gène *APC* a été préalablement recherchée et exclue (polyposes « *APC neg* ») ou non (toute polypose). Il est à noter que la fréquence des mutations bi-alléliques varie de manière substantielle en fonction de la stratégie de recherche utilisée : elle est de 14,6 % en cas de séquençage d'emblée systématique, de 11,6 % en cas de recherche de variants ciblés suivie d'un séquençage chez les seuls individus avec une mutation identifiée et de 6,6 % en cas de recherche de variants ciblés uniquement.

**TABLEAU 8** Fréquences des mutations bi-alléliques et mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les individus atteints de polypose colorectale, selon qu'une mutation du gène *APC* a été préalablement exclue ou non. Pays occidentaux

|                              | Fréquences des génotypes |                         |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                              | Mutations bi-alléliques  | Mutation mono-allélique |
| Toute polypose               | 13,2 %                   | 4,4 %                   |
| Polyposes « <i>APC neg</i> » | 13,9 %                   | 4,5 %                   |

Le facteur prédictif le plus puissant de l'existence de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est le nombre de polypes adénomateux. La fréquence des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* en fonction du nombre de polypes colorectaux chez les personnes issues de pays occidentaux est rapportée dans le tableau 9. Il faut noter que le caractère adénomateux des polypes n'est pas toujours spécifié, que la stratification sur le nombre de polypes varie d'une étude à l'autre et que le nombre de polypes n'est pas toujours connu et souvent imprécis.

**TABLEAU 9** Fréquence des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* chez les individus atteints de polyposse colorectale / polypes multiples en fonction du nombre de polypes colorectaux. Pays occidentaux

| Nombre de polypes          | Fréquence des individus bi-alléliques |
|----------------------------|---------------------------------------|
| < 10 (3 études)            | 0 / 174                               |
| < 15 (4 études)            | 11,4 %                                |
| 10 (ou 15) - 99 (8 études) | 22,6 %                                |
| > 100 (9 études)           | 11,5 %                                |

Il n'a pas été identifié de mutations bi-alléliques chez les personnes ayant moins de 10 polypes. La fréquence des mutations bi-alléliques est maximale chez les personnes dont le nombre de polypes est compris entre 10 (ou 15) et 99. Cette fréquence est moindre mais loin d'être négligeable pour un nombre de polypes compris entre 10 et 15 ou supérieur à 100.

La présentation familiale pourrait également avoir un impact sur la probabilité d'identifier des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* dans un contexte de polyposse colorectale. En effet plusieurs études suggèrent, sans qu'il soit possible de le chiffrer, qu'une présentation isolée ou qu'une agrégation de cas au sein d'une même fratrie, évocatrice d'une transmission autosomique récessive, seraient associées à une plus forte probabilité de mutations du gène *MUTYH* [61,70,71].

La fréquence des mutations bi-alléliques semble plus élevée dans les populations du Sud que dans celles du Nord et beaucoup plus élevée chez les personnes originaires de pays occidentaux que chez celles originaires de pays orientaux (tableau 10).

**TABLEAU 10** Fréquence des mutations bi-alléliques ou mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les individus atteints de polyposse colorectale en fonction de l'origine géographique.

|   | Fréquences des génotypes |                         |
|---|--------------------------|-------------------------|
|   | Mutations bi-alléliques  | Mutation mono-allélique |
| <b>Pays occidentaux</b>                                   |                          |                         |
| Sud (8 études)  | 18,4 %                   | 4,5 %                   |
| France (4 études)   | 14,7 %                   | 6,4 %                   |
| Nord (12 études)  | 11,4 %                   | 3,8 %                   |
| <b>Pays orientaux</b>                                     |                          |                         |
| (3 études coréennes, 2 études japonaises : 158 individus) | 0 %                      | 3,2 %                   |

Il faut noter que la fréquence des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* n'est pas négligeable et qu'elle est légèrement supérieure aux estimations faites en population générale. En effet, dans les populations occidentales, la fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* a été estimée à plus 1 % en population générale, soit une fréquence des individus porteurs de mutations mono-alléliques évaluée à plus de 2 % (la limite supérieure n'est pas connue) (annexe R). Il est possible que la fréquence des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* dans le contexte des polyposes colorectales soit surestimée dans notre travail du fait de la requalification de certains variants considérés comme délétères en variants de signification inconnue (faute d'argument suffisant en faveur de leur pathogénicité). En effet, si certains de ces variants sont effectivement délétères, certains individus considérés comme porteurs d'une mutation délétère et d'un VSI pourraient être porteurs en réalité de mutations bi-alléliques.

#### **4. Fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* chez les patients atteints d'un cancer colorectal**

Les 17 études utilisées pour évaluer la fréquence des mutations du gène *MUTYH* chez les personnes atteintes de cancers colorectaux sont listées dans le tableau F (annexes). Hormis l'étude de Dolwani *et al.* relative à des populations indiennes et pakistanaises au Royaume-Uni [60], toutes les études portent sur des populations occidentales. Comme pour les études portant sur les polyposes colorectales, il existe une hétérogénéité relative aux stratégies d'analyse moléculaires adoptées et au recrutement des malades. En effet, si 11 études ont inclus des personnes atteintes de cancer colorectal non sélectionnées, 4 se sont focalisées sur des cas familiaux et 2 comportaient les deux types de recrutement.

Selon la stratégie de recherche de mutations choisie, les études peuvent être classées en trois catégories :

- la grande majorité correspond à des études cas-témoins, portant sur des effectifs importants (1 645 cas en moyenne) et dans lesquelles l'étude consiste en une recherche de variants ciblés (mutations récurrentes) exclusive (4 études) ou suivie d'un séquençage des individus chez lesquels une mutation a été identifiée à l'issue du premier temps d'analyse (9 études) ;
- trois études ont réalisé un séquençage systématique d'emblée ;
- une étude a choisi une stratégie mixte avec séquençage d'emblée pour 84 cas et recherche première de variants ciblés suivie d'un séquençage des individus chez lesquels une mutation était identifiée à l'issue du premier temps d'analyse (450 cas) [72].

Les tableaux 11 et 12 rapportent les fréquences alléliques et génotypiques des mutations du gène *MUTYH* chez des patients atteints d'un cancer colorectal en fonction de la stratégie d'analyse moléculaire utilisée dans les 16 études portant sur des populations occidentales.

**TABLEAU 11** Fréquences alléliques des mutations délétères du gène *MUTYH* chez les patients atteints de cancer colorectal, en fonction de la stratégie d'analyse moléculaire utilisée. Populations occidentales

|   | Y165C | G382D | Autres |
|---|-------|-------|--------|
| Séquençage  | 0,4 % | 0,4 % | 0,06 % |
| Recherche des variants ciblés puis séquençage des sujets avec une mutation identifiée | 0,3 % | 0,5 % | 0,1 %  |
| Recherche des variants ciblés uniquement  | 0,5 % | 0,9 % | -      |

**TABLEAU 12** Fréquences des mutations bi-alléliques ou mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les patients atteints de cancer colorectal, en fonction de la stratégie d'analyse moléculaire utilisée. Populations occidentales

|   | Fréquences des génotypes |                           |
|---|--------------------------|---------------------------|
|   | Mutations bi-alléliques  | Mutations mono-alléliques |
| Séquençage  | 0,1 %                    | 0,3 %                     |
| Recherche des variants ciblés puis séquençage des sujets avec une mutation identifiée | 0,5 %                    | 1,6 %                     |

Dans l'ensemble, les fréquences alléliques sont faibles avec une prédominance nette pour les deux mutations principales (ce qui n'est pas étonnant compte tenu du fait que les autres variants ont beaucoup moins de chance d'être détectés par la stratégie d'analyse majoritairement utilisée). La fréquence des personnes avec mutations bi-alléliques est faible quelle que soit la stratégie utilisée et celle des personnes avec mutation mono-allélique tout à fait comparable aux fréquences estimées en population générale.

Les tableaux 13 et 14 présentent les fréquences alléliques et génotypiques en fonction du mode de recrutement des patients atteints d'un cancer colorectal : cas familiaux ou cas non sélectionnés.

**TABLEAU 13** Fréquences alléliques des mutations délétères du gène *MUTYH* chez les patients atteints de cancer colorectal, en fonction du caractère «familial» ou non du cancer

|                      | Y165C | G382D | Autres |
|----------------------|-------|-------|--------|
| Cas « familiaux »    | 1,5 % | 0,8 % | 0,1 %  |
| Cas non sélectionnés | 0,4 % | 0,7 % | 0,06 % |

**TABLEAU 14** Fréquence des mutations bi-alléliques et des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les patients atteints de cancer colorectal, en fonction du caractère « familial » ou non du cancer

|                      | Fréquences des génotypes |                           |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|
|                      | Mutations bi-alléliques  | Mutations mono-alléliques |
| Cas « familiaux »    | 0,4 %                    | 1,0 %                     |
| Cas non sélectionnés | 0,3 %                    | 0,9 %                     |

Les fréquences alléliques et génotypiques sont supérieures en cas de sélection des patients atteints d'un cancer colorectal sur la base d'une agrégation familiale (cas « familiaux ») puisque la population sélectionnée est enrichie en cas associés à une prédisposition génétique et, en particulier, en cas de cancers susceptibles de survenir dans le contexte d'une polyposse associée à *MUTYH* méconnue. Cependant, la différence n'est significative que pour les fréquences alléliques ( $p < 10^{-3}$ ) et est surtout marquée pour la mutation Y165C.

La fréquence des deux mutations principales du gène *MUTYH*, Y165C et G382D, chez les personnes atteintes d'un cancer colorectal a été comparée à la fréquence de ces mutations chez les personnes atteintes d'une polyposse colorectale et en population générale (pays occidentaux). Les résultats sont rapportés dans le tableau 15.

**TABLEAU 15** Fréquences alléliques des mutations Y165C et G382D du gène *MUTYH* chez les sujets atteints de polyposes colorectales ou de cancers colorectaux comparées à celles de la population générale

|                        | Y165C | G382D |
|------------------------|-------|-------|
| Polyposes colorectales | 6,9 % | 5,5 % |
| Cancers colorectaux    | 0,4 % | 0,7 % |
| Population générale    | 0,2 % | 0,6 % |

Les fréquences alléliques des mutations Y165C et G382D du gène *MUTYH* dans les cancers colorectaux sont beaucoup plus proches de celles observées en population générale que de celles observées dans les polyposes. Cette observation suggère que les mutations du gène *MUTYH* ne sont impliquées dans la genèse que d'un petit nombre de cancers colorectaux, alors qu'elles expliquent une fraction non négligeable des polyposes colorectales non liées à *APC*.

## 5. Fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* chez les patients atteints d'un cancer d'un autre type (non colorectal)

Il existe relativement peu d'études sur le sujet et les résultats sont généralement négatifs (annexes, tableau G). Ils suggèrent l'absence d'implication des mutations du gène *MUTYH* dans la genèse des cancers étudiés. Il est à noter que les résultats de l'étude polonaise déjà citée, concernant la fréquence de la mutation Y165C, sont tout aussi aberrants pour les cancers de la tête et du cou que pour la population générale [73]. Les auteurs concluent que cette mutation aurait un effet protecteur vis-à-vis de ce cancer. Il est impossible que la fréquence des mutations en Pologne soit aussi différente de celle des autres pays d'Europe, ce qui suggère l'existence d'un problème méthodologique majeur.

## 6. Conclusion

Sur les 85 études initialement sélectionnées sur la base des résumés, 58 se sont révélées utiles pour estimer les fréquences alléliques et génotypiques des mutations délétères du gène *MUTYH* en population générale et chez des personnes atteintes de polyposes colorectales, de cancers colorectaux et d'autres types de cancers.

Les fréquences des deux mutations principales du gène *MUTYH*, Y165C et G382D, en population générale chez les occidentaux sont respectivement de 0,2 % et de 0,6 %. La fréquence de l'ensemble des autres mutations est manifestement sous-estimée du fait des stratégies d'analyse moléculaires utilisées. Elle est très probablement supérieure à 0,2 %, de telle sorte que la fréquence de l'ensemble des allèles délétères est certainement supérieure à 1 %. La fréquence des individus porteurs d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* en population générale serait donc de plus de 2 % et 1 à 2 individus sur 10 000 seraient porteurs de mutations bi-alléliques.

La fréquence des deux mutations principales diffère entre les populations orientales et les populations occidentales, mais il n'est pas possible d'apporter plus de précisions sur la base des populations témoins étudiées.

Dans les populations occidentales, la fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* est élevée chez les personnes atteintes de **polypose colorectale** non liée à *APC* puisque la fréquence des mutations bi-alléliques est globalement évaluée à 14 % dans cette situation. Il est intéressant de noter que la fréquence de la mutation G382D est inférieure à celle de la mutation Y165C dans ce contexte alors qu'elle est nettement prédominante en population générale. Cette observation suggère une majoration du risque associé à la mutation Y165C par rapport au risque associé à la mutation G382D, ce qui est cohérent avec les données biologiques et fonctionnelles ainsi qu'avec certaines observations cliniques (corrélations phénotype/génotype).

Le facteur prédictif le plus puissant de l'existence de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* chez les patients atteints de polypose colorectale est le nombre de polypes colorectaux : la fréquence est maximale lorsque le nombre de polypes est compris entre 10 (ou 15) et 99 (22,6 %) mais reste non négligeable pour un nombre de polypes compris entre 10 et 15 (11,4 %) et pour un nombre supérieur à 100 (11,5 %). Une agrégation familiale évocatrice d'une transmission autosomique récessive serait également associée à une plus grande fréquence des mutations bi-alléliques. Il n'existe pour l'instant qu'une seule mutation occidentale que l'on peut qualifier de fondatrice. Il s'agit de la mutation c.1395-1397del ; p.Glu466del qui est observée en Italie et dans les pays du Sud de l'Europe.

La fréquence des mutations du gène *MUTYH* associées aux polyposes colorectales semble beaucoup plus faible (< 1 %) dans les pays orientaux mais les données sont peu nombreuses. Quelques mutations, non présentes dans les pays occidentaux, ont été rapportées dans ces populations.

La fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* est nettement plus faible chez les sujets atteints de **cancers colorectaux** et à peine supérieure à celle de la population générale. Cette observation indique que la contribution des mutations du gène *MUTYH* dans la genèse des cancers colorectaux est très faible, alors que ces mutations rendent compte, à l'état bi-allélique, d'une proportion importante de polyposes non liées à *APC*.

Les quelques études sur les **cancers autres que colorectaux** ne mettent en évidence aucune différence de fréquence avec la population générale, quelles que soient les localisations cancéreuses et les populations étudiées.

## PHENOTYPE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE *MUTYH*

### 1. Méthode générale

Pour définir le phénotype des patients porteurs de mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *MUTYH*, 56 publications rapportant des cas de personnes porteuses de deux altérations délétères ou considérées comme telles par les auteurs, ont été retenues. Il s'agit plus précisément de :

- 26 séries de polyposes, émanant le plus souvent de laboratoires ;
- 8 descriptions de cas isolés (*case-report*) ;
- 8 études cas-témoins, les cas étant des personnes atteintes de cancers colorectaux ;
- 4 études présentées comme des cas-témoins, les cas étant des personnes atteintes de cancers de type variés ;
- 6 séries de patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* (dont 3 se focalisant sur des analyses somatiques) ;
- 4 séries hétérogènes, associant des personnes porteuses de polyposes colorectales ou de cancers, plus ou moins sélectionnés sur une histoire familiale.

La plupart des publications présente des données moyennes calculées sur la population étudiée. La synthèse de ces études rapporte le calcul de moyennes pondérées par l'effectif de la série.

Dans 38 publications (séries de laboratoire ou études cas-témoin), des données phénotypiques individuelles étaient rapportées permettant la compilation de données de 406 cas porteurs de mutations bi-alléliques (altérations délétères ou considérées comme telles par les auteurs) pour lesquels des informations cliniques assez précises étaient disponibles. Quarante-et-un étaient des apparentés de cas index et n'ont pas été retenus. À partir des données compilées de cette série fictive de cas index, les paramètres décrits dans le texte sous la référence « série compilée » ont pu être calculés. Parmi les 365 cas index, 44 étaient porteurs d'au moins un variant considéré comme délétère par les auteurs mais requalifié en variant de signification inconnue à l'issue de l'évaluation systématique de la signification des variants réalisée dans le cadre de cette expertise. Parmi les 316 porteurs de deux mutations clairement délétères du gène *MUTYH*, 250 avaient une description relativement précise du nombre de polypes adénomateux et 204 avaient développé au moins un cancer colorectal. Les résultats obtenus étaient cohérents avec l'expérience des équipes françaises, pour la plupart non publiées.

## 2. Atteinte colorectale

### 2.1. Polypose colorectale

#### 2.1.1. Age, localisation, densité

Une analyse systématique des études de séries et de cas rapportés a été réalisée afin d'évaluer les paramètres suivants :

- âge au diagnostic de la polypose colorectale associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ;
- localisation préférentielle sur le cadre colique et le rectum ;
- densité et caractéristiques histologiques des polypes.

Les études de série sont toutes rétrospectives et généralement issues des laboratoires d'oncogénétique. Les données phénotypiques ne sont pas toujours disponibles et souvent imprécises en l'absence d'exploration endoscopique standardisée et de qualité. Les cas cliniques offrent généralement une description phénotypique beaucoup plus précise mais les données rapportées sont d'interprétation délicate dans la mesure où elles ne reflètent pas nécessairement la majorité des cas. Au total, la qualité des informations disponibles est relativement faible. En outre, certaines séries ont été publiées à plusieurs reprises, notamment la série de Vogt *et al.* [74] reprenant les données d'Aretz et de Nielsen [56,75,76] ou dans une moindre mesure celles d'Al-Tassan, de Sampson, de Riegert-Johnson et de Wang [24,46,65,67].

L'âge moyen au diagnostic de polypose a été calculé en pondérant les moyennes d'âge par le nombre de personnes porteuses de 28 publications, cumulant environ 640 cas (les cas rapportés plusieurs fois étant difficiles à identifier). L'âge moyen pondéré au diagnostic de polypose est alors de 45 ans. L'âge au diagnostic le plus jeune, 13 ans, est rapporté par Sampson *et al.* [65]. Trois sujets âgés de plus de 70 ans sont par ailleurs succinctement décrits [26,75,77,78]. Dans la compilation réalisée dans le cadre de cette expertise, l'âge moyen au diagnostic est de 47 ans, en ne considérant que les personnes porteuses de mutations clairement délétères.

Le nombre moyen de polypes synchrones au diagnostic est précisé de façon interprétable dans 20 des 26 séries publiées, ce qui permet de distinguer 3 catégories de patients en fonction de ce paramètre : < 15 polypes ; 15 à 100 polypes et > 100 polypes. Le groupe « 15 à 100 polypes » est largement majoritaire et représente plus de 50 % des patients inclus dans les différentes séries. Les formes à faible nombre de polypes sont moins représentées avec une fréquence variable mais pouvant atteindre 30 % des cas dans de rares séries [68].

Les données relatives à la sévérité de la polypose et au nombre de polypes issues des 20 cas rapportés sont cohérentes avec celles des séries [79-83]. Seuls 3 patients présentent une polypose floride, constituée de plus de 1 000 polypes. Le caractère particulièrement sévère de la polypose colorectale et duodéno-jéjunale, compliquée de multiples cancers synchrones, rapportée chez une personne et surtout l'association à une tumeur desmoïde, sont très évocateurs d'une altération du gène *APC* non identifiée, associée aux mutations du gène *MUTYH* [80].

Encore une fois, l'interprétation de ces données doit prendre en compte les conditions non optimales de la réalisation des coloscopies et en particulier l'absence de chromoendoscopie qui conduit immanquablement à une sous-estimation du nombre des polypes colorectaux. Par ailleurs, elles ne permettent pas d'évaluer de façon fiable la fréquence des mutations

bi-alléliques du gène *MUTYH* chez les personnes avec un nombre restreint de polypes. Il s'agit en effet très généralement d'études évaluant la fréquence des mutations du gène *MUTYH* chez des personnes adressées pour un diagnostic génotypique de polyposie et chez lesquelles une analyse du gène *APC* s'est révélée négative. Il existe donc un biais de sélection, les patients éligibles ayant par définition un nombre de polypes supérieur à 10 voire 15.

D'autres publications décrivent des études basées sur un recrutement très différent, sans prérequis concernant un nombre minimal d'adénomes. Il s'agit d'études cas-témoins évaluant l'impact des mutations du gène *MUTYH* sur le risque de cancer colorectal par comparaison de la fréquence de ces mutations dans une population de sujets atteints et dans une population de témoins indemnes. La fréquence des mutations bi-alléliques est très faible dans ces différentes études (à titre d'exemple, 0,23 % des 9 268 atteints de cancer du côlon dans l'étude de Lubbe *et al.* [84]) et la plupart des personnes porteuses de telles mutations n'ont que très peu de polypes : moins de 5 pour 8 des 14 personnes identifiées dans l'étude de Lubbe *et al.*, 1 des 2 personnes identifiées dans les études de Riegert-Johnson *et al.* et de Wang *et al.* [46,67,84]. L'argument de population sélectionnée est également opposable dans la mesure où les patients avaient un antécédent personnel de cancer du côlon.

Au sein de la série compilée dans le cadre de l'expertise, 250 patients porteurs de deux mutations clairement délétères du gène *MUTYH* présentaient une description relativement précise du nombre de polypes adénomateux. L'analyse de ces données est résumée au sein du tableau 16. Non décrit au sein du tableau, il est à noter que, dans cette série compilée, 7 % des patients présentaient moins de 5 adénomes.

**TABLEAU 16 Répartition du nombre de polypes colorectaux dans les 5 séries comprenant plus de 20 patients porteurs d'une mutation bi-allélique de *MUTYH* (la série de NIELSEN2005 n'est pas présentée car probablement redondante avec celle de 2006)**

| Article       | Nb de patients | < 15 adénomes    | 15-100            | > 100            |
|---------------|----------------|------------------|-------------------|------------------|
| ARETZ2006     | 71             | 0 (0 %)          | 49 (68 %)         | 22 (31 %)        |
| ISIDRO2004    | 21             | 1 (5 %)          | 15 (71 %)         | 5 (24 %)         |
| NIELSEN2006   | 26             | 8 (31 %)         | 14 (53 %)         | 4 (16 %)         |
| OLSCHWANG2007 | 107            | 39 (36 %)        | 40 (36 %)         | 28 (26 %)        |
| SAMPSON2003   | 25             | 1 (4 %)          | 15 (60 %)         | 9 (36 %)         |
| <b>Total</b>  | <b>250</b>     | <b>49 (20 %)</b> | <b>133 (53 %)</b> | <b>68 (27 %)</b> |

En ce qui concerne la **distribution des polypes sur le cadre colique et le rectum**, elle n'est que très rarement précisée mais il ne semble pas exister de localisation préférentielle, proximale ou distale [53,59,85,86].

### Caractéristiques de la polypose colorectale associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*

- L'analyse des données de la littérature indique que la majorité des personnes avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 15 et 100, que l'âge moyen au diagnostic est de 45 ou 47 ans (en ne prenant en compte que les cas index porteurs de mutations clairement délétères) et qu'il n'existe pas de localisation colique préférentielle des polypes.
- L'interprétation de ces données doit être prudente en raison du caractère rétrospectif des études disponibles, généralement issues des laboratoires, de nombreuses données manquantes et des imprécisions concernant les données phénotypiques, de l'absence de standardisation de l'exploration endoscopique et de l'absence de recours à la chromoendoscopie, d'un biais de sélection sur la polypose (séries) ou le cancer colorectal (études cas-témoin).
- Ceci plaide en faveur de la mise en place d'études descriptives prospectives comportant une évaluation endoscopique optimisée et standardisée chez des personnes non sélectionnées.

#### 2.1.2. Caractéristiques morphologiques des polypes colorectaux

Trois études se sont intéressées spécifiquement aux caractéristiques morphologiques des polypes développés chez les patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* et à l'association aux polypes adénomateux de lésions festonnées, polypes hyperplasiques et adénomes festonnés sessiles principalement [66,87,88].

Dans la série de 22 patients rapportée par Lipton *et al.*, le nombre moyen de polypes par patient était de 131. Ces polypes correspondaient majoritairement à des adénomes d'architecture plus souvent tubuleuse que tubulo-villeuse ou villeuse exclusive et de taille comprise entre 1 mm et plus de 40 mm. Des polypes hyperplasiques et des adénomes festonnés sessiles étaient associés aux polypes adénomateux chez deux personnes de cette série, sans précision de nombre, de taille, ni de localisation.

Chez les 17 patients porteurs d'une polypose associée à des mutations bi-alléliques de *MUTYH* inclus dans le travail de Boparaï *et al.*, 145 polypes hyperplasiques et 19 adénomes festonnés sessiles ont été identifiés. Les critères diagnostiques de la polypose hyperplasique étaient validés chez trois personnes de cette série, soit 17,6 % de l'effectif.

Cette observation est à rapprocher de celle du travail de Chow *et al.* qui portait sur une cohorte de 38 patients atteints d'une polypose hyperplasique au sein de laquelle une femme était porteuse de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. Le nombre total de polypes identifiés à la coloscopie réalisée à l'âge de 54 ans chez cette dernière était évalué à 150. Le type histologique n'était précisé que pour 67 polypes. Il s'agissait de 40 adénomes et d'au moins 27 polypes hyperplasiques (dont 6 étaient de localisation colique proximale ; taille non renseignée).

Certaines caractéristiques morphologiques des polypes permettent-elles d'évoquer des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* chez un patient porteur d'une polyposé colorectale ?

- Il n'existe pas de critères morphologiques discriminant des polypes adénomateux permettant de s'orienter vers une altération bi-allélique du gène *MUTYH* chez un patient présentant une polyposé colorectale.
- L'association, aux polypes adénomateux, de lésions festonnées (polypes hyperplasiques et adénomes festonnés sessiles), même nombreuses, est possible et ne doit pas conduire à écarter le diagnostic.

## 2.2. Cancer colorectal

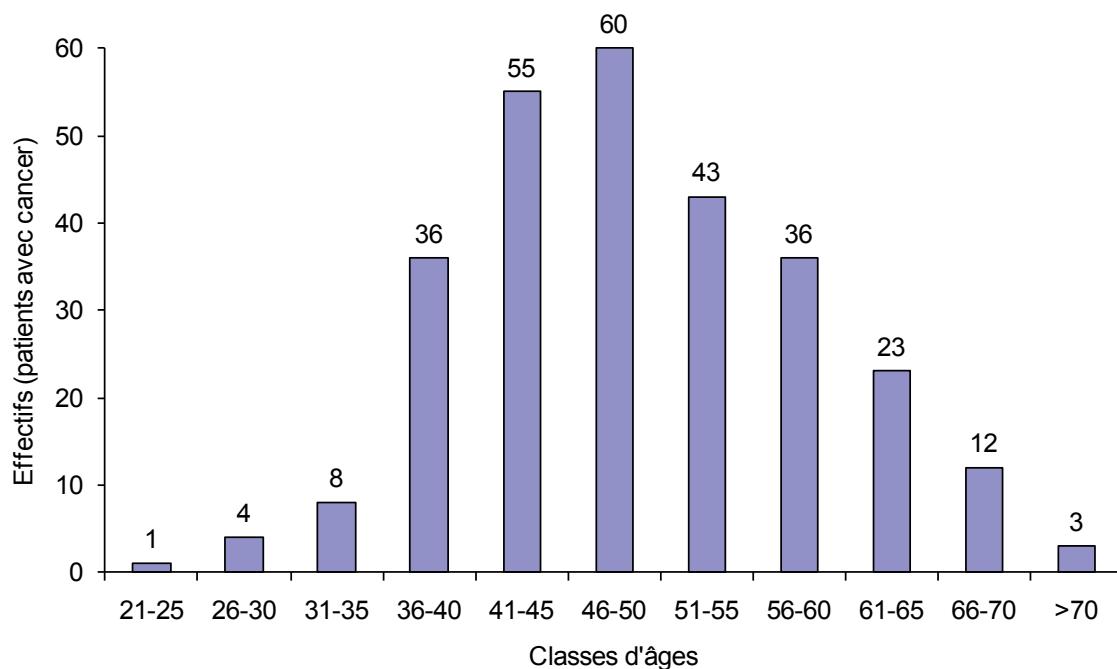
### 2.2.1. Fréquence, âge, localisation

Les études sur lesquelles est basée cette analyse sont les mêmes que celles utilisées pour la polyposé et souffrent des limites méthodologiques citées ci-dessus : caractère rétrospectif, imprécisions relatives au phénotype, biais de sélection... Les séries prises en compte comportent des effectifs de taille très variables, de 1 à 185 personnes. Elles rapportent une prévalence du cancer au diagnostic très élevée, allant de 44 % à 80 %, avec un âge moyen de 41 à 52 ans. Pour au moins 8 cas sur les 179 cas de cancer rapportés, il s'agissait de lésions multifocales. Cette grande fréquence des cancers n'est probablement pas le reflet d'une agressivité particulière de la polyposé associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* (aucune donnée clinique ou biologique ne permet de le suggérer), mais liée à l'étude quasi exclusive de patients symptomatiques, non surveillés du fait de l'absence presque constante d'histoire familiale. La localisation des cancers est rarement précisée et semble indifféremment colique proximale ou distale.

Concernant les 9 publications de cas cliniques, 8 cancers colorectaux sont rapportés chez 18 patients avec mutations bi-alléliques (44 %). L'âge le plus jeune au moment du diagnostic de cancer est de 32 ans s'il n'est pas tenu compte des trois cancers colorectaux synchrones diagnostiqués à 30 ans dans le cas rapporté par De Ferro *et al.*, déjà cité et pour lequel une mutation méconnue du gène *APC* est suspectée [80]. L'âge extrême supérieur est de 57 ans.

Dans la compilation des données issues de 28 publications réalisée dans le cadre de l'expertise, 281 cas de cancers colorectaux ont été répertoriés, ce qui correspond à une fréquence chez les patients avec mutations bi-alléliques (mutations clairement délétères ou considérées comme telles par les auteurs) proche de 50 %, avec un âge moyen de 48 ans. Le cas le plus jeune a été diagnostiqué à 21 ans [56] ; les cas avant 30 ans ne représentant que 2,2 % des sujets atteints de cancer (0,4 % entre 20 ans et 25 ans, et 1,8 % entre 26 et 30 ans). Les données de cette compilation n'indiquent pas non plus de localisation colique proximale ou distale préférentielle (figure 2).

**FIGURE 2** Répartition des patients porteurs de mutations bi-alleliques du gène *MUTYH* par classes des âges au diagnostic de cancers colorectaux (n = 281, série compilée de l'expertise)



Il n'y a pas de données dans la littérature permettant d'évaluer la vitesse de transformation de l'adénome en adénocarcinome dans le contexte spécifique des mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *MUTYH*. L'étude multicentrique européenne de Nielsen *et al.* parue en 2010 [119] suggère que les cancers colorectaux diagnostiqués dans le contexte d'une polyposé associée à *MUTYH* auraient un meilleur pronostic que les cancers colorectaux sporadiques après ajustement sur les paramètres cliniques et histologiques pertinents.

**Evaluation de la fréquence des cancers colorectaux identifiés lors du diagnostic des polyposes associées aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

Au sein des séries publiées, la fréquence des cancers colorectaux identifiés au moment du diagnostic chez des personnes symptomatiques porteuses de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est très élevée, de l'ordre de 50 %, et l'âge au diagnostic est précoce (48 ans). Plusieurs cas de cancers du côlon avant 30 ans ont été rapportés, mais ils représentent une minorité des cas.

### **2.2.2. Risque de cancers colorectaux chez les patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

Cinq études cas-témoins ont évalué le risque relatif par l'*Odds ratio* (OR) de cancer colorectal pour un personne porteuse de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* [47,77,84,89,90]. Les estimations sont très variables allant de 2,8 (IC 95 % : 0,14-59) pour Avezzu *et al.* à 93 (IC 95 % : 42-213) pour Farrington *et al.* Une étude utilise le SIR et trouve un risque relatif de 53 (IC 95 % 14-200) [37]. Un risque relatif de 45 (IC 95 % : 35-57) a été calculé à partir d'une méta-analyse réalisée dans le cadre de cette expertise et intégrant 9 études comportant des effectifs suffisants. La méta-analyse de Theodoratou *et al.* récemment publiée intègre l'ensemble des données pertinentes publiées mais également des données non publiées [91]. Au total, l'effectif est de 20 565 pour la population « cas » et de 15 524 pour la population témoin. L'*Odds ratio* est de 28 (IC 95 % : 7 -115). Enfin deux études tentent une estimation du risque cumulé en fonction de l'âge :

- Farrington *et al.* trouvent un risque de 100 % à 60 ans mais la méthodologie utilisée nécessiterait des effectifs de patients par classes d'âge beaucoup plus importants [90] ;
- Jenkins *et al.* estimate ce risque à 80 % à 70 ans mais la méthode de correction pour le recensement est très discutable [37].

Au total, le risque relatif de cancer colorectal associé aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est probablement de l'ordre 30 à 50 et le risque cumulé est pour l'instant mal estimé mais il est certainement élevé, en l'absence de prise en charge adéquate.

### **2.2.3. Caractéristiques morphologiques des cancers colorectaux**

Trois études, dont deux principales, ont analysé les caractéristiques histopathologiques des cancers colorectaux développés chez des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* [88,92,93].

O'Shea *et al.* n'ont pas observé de différence morphologique significative entre les cancers colorectaux survenant dans un contexte de mutations bi-alléliques (16 cancers diagnostiqués chez 14 patients), de mutations mono-alléliques (25 cancers diagnostiqués chez 22 patients) et en l'absence de mutation du gène *MUTYH* (14 cas).

Il n'existe pas non plus de différence morphologique significative entre les cancers associés aux mutations de *MUTYH* et les cancers « sporadiques » inclus dans la série de Lipton *et al.*

Les résultats de ces 2 études contrastent avec ceux de l'étude de Nielsen *et al.* qui portait sur 58 cancers colorectaux diagnostiqués chez 44 patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* (cancers multiples, synchrones ou métachrones chez 10 patients, soit 23 % de l'effectif). Les auteurs concluent en effet que ces cancers pourraient présenter certaines caractéristiques observées dans les cancers avec instabilité des microsatellites : localisation colique droite préférentielle, type mucineux, réaction inflammatoire de type « Crohn-like » et présence de nombreux lymphocytes infiltrant la tumeur.

L'équipe de Di Gregorio a suggéré que l'étude de l'expression de la protéine *MUTYH* par immunohistochimie pouvait avoir une valeur d'orientation diagnostique en raison d'un profil caractéristique : immunomarquage granuleux restreint au cytoplasme des cellules de la muqueuse colique normale des adénomes et des adénocarcinomes survenant dans le contexte des mutations bi-alléliques de *MUTYH* contrastant avec un immunomarquage nucléaire et cytoplasmique au niveau des colonocytes normaux et des lésions néoplasiques survenant en dehors de ce contexte [94]. Ces résultats n'ont pas été reproduits dans l'étude de O'Shea *et al.*, ni par aucune autre équipe [93].

**Existe-t-il des critères anatomo-pathologiques permettant d'évoquer des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* chez un patient atteint d'un cancer colorectal ?**

- Il n'existe pas de critères morphologiques discriminant permettant d'évoquer une altération bi-allélique du gène *MUTYH* chez un patient atteint d'un cancer colorectal.
- Malgré une publication initiale prometteuse, l'étude du profil d'expression de la protéine *MUTYH* en immunohistochimie n'est pas reproductible et n'a pas d'indication dans la démarche diagnostique.
- L'existence de caractéristiques histopathologiques classiquement associées aux cancers avec instabilité des microsatellites (type histologique mucineux, réaction inflammatoire dense, « Crohn-like ») ne doit pas faire exclure l'existence de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

### 2.3. Corrélation phénotype - génotype pour l'atteinte colorectale

Dans la publication *princeps* d'Al-Tassan *et al.* qui démontrait l'implication des mutations du gène *MUTYH* dans la genèse de certaines polyposes colorectales, une étude fonctionnelle suggérait que le caractère pathogène de la mutation Y165C était supérieur à celui de la mutation G382D [24]. Des données biologiques plus récentes [29], de même que les données épidémiologiques (comparaison des fréquences alléliques des mutations Y165C et G382D en population générale et dans le contexte des polyposes ; risques de cancer colorectal associés aux mutations mono-alléliques) ainsi que deux séries cliniques vont dans le même sens [39,78].

En ce qui concerne les séries cliniques, il s'agissait de comparer les données phénotypiques aux génotypes les plus fréquents : [Y165C + Y165C] versus [Y165C + G382D] versus [G382D + G382D]. La corrélation n'est pas très évidente en ce qui concerne la sévérité de la polypose malgré la surreprésentation des patients homozygotes pour la mutation Y165C par rapport aux patients homozygotes pour la mutation G382D dans le groupe « plus de 100 adénomes » dont l'effectif est faible. Il existe en revanche une différence significative entre les génotypes pour l'âge au diagnostic de la polypose et surtout des cancers colorectaux, qui sont plus précoces chez les personnes porteuses de la mutation Y165C à l'état homozygote (tableau 17). La même tendance est retrouvée dans la série compilée à partir des données de la littérature (tableau 17).

**TABLEAU 17** Ages moyens des patients au moment du diagnostic de la polypose colorectale et des cancers colorectaux en fonction du génotype, dans la série de Nielsen et dans la série obtenue par compilation des données de la littérature

|                                     | [Y165C + Y165C]<br>Nielsen<br>2009A | Série<br>compilée | [G382D + G382D]<br>Nielsen<br>2009A | Série<br>compilée | [Y165C + G382D]<br>Nielsen<br>2009A | Série<br>compilée |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Effectif                            | 42                                  | 71                | 12                                  | 36                | 38                                  | 74                |
| Âge moyen au diagnostic de polypose | 42 ans                              | 44 ans            | 51 ans                              | 53 ans            | 50 ans                              | 50 ans            |
| Âge moyen au diagnostic de cancer   | 46 ans                              | 47 ans            | 58 ans                              | 57 ans            | 52 ans                              | 52 ans            |
| Taux de cancer                      | -                                   | 63 %              | -                                   | 66 %              | -                                   | 62 %              |

NB : la série compilée de cette expertise ne reprend pas les données de Nielsen 2009A. Taux de cancer : nombre de sujets avec cancer/nombre de sujet avec le génotype (non calculable pour Nielsen2009A).

La corrélation phénotype - génotype concernant les autres génotypes est rendue difficile du fait de leur plus grande rareté.

**Existe-t-il une corrélation génotype-phénotype avérée chez les patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ?**

Les données clinico-biologiques plaident en faveur d'une pathogénicité plus marquée et d'une pénétrance plus précoce de la mutation Y165C par rapport à la mutation G382D. Néanmoins, le niveau de preuve est faible et cette observation ne doit pas conduire, au moins dans l'immédiat, à moduler les recommandations de prise en charge des patients avec mutations bi-alléliques sur la base des données génotypiques.

### **3. Atteinte du tube digestif supérieur**

Comme pour l'atteinte colorectale, les données disponibles pour évaluer les lésions du tube digestif supérieur associées aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* sont de médiocre qualité. Une exploration endoscopique du tube digestif supérieur n'a été réalisée/rapportée que chez une minorité de patients et les conditions de réalisation de cette exploration n'ont pas été optimales (absence d'association, à l'examen « conventionnel » en vision axiale, d'un examen en vision latérale ou duodénoscopie et d'une chromoendoscopie à l'indigo carmin permettant d'identifier au mieux les lésions duodénales, en particulier celles localisées sur la face interne du deuxième duodénum et dans la région ampullaire ou péri-ampullaire). Elles sont donc purement descriptives et ne permettent en aucun cas d'évaluer de façon fiable la prévalence et le risque de ces lésions.

Parmi les 39 études de séries et cas cliniques retenus initialement pour l'évaluation du phénotype, seules 13 séries et 4 cas cliniques font état de la présence de lésions gastro-duodénales lorsque des endoscopies digestives hautes ont été réalisées [26,53,56,62,64,65,68,74,75,76,80,85,95-99]. Les différentes lésions identifiées sont répertoriées dans le tableau H (annexes).

#### **3.1. Lésions duodénales.**

##### **3.1.1. Adénomes duodénaux / polypose adénomateuse duodénale**

En ne prenant en compte que les études dans lesquelles le nombre de personnes ayant eu une fibroscopie œsogastroduodénale est indiquée, la fréquence des polypes adénomateux duodénaux est comprise entre 10 % [97] et 25 % [56]. Dans la plus grande série publiée relative aux manifestations phénotypiques extra-colorectales de la polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*, des polypes adénomateux duodénaux ont été identifiés chez 26 des 150 personnes ayant eu une fibroscopie œsogastroduodénale, soit 17 % de la population explorée [74]. Les âges extrêmes au diagnostic des lésions duodénales étaient de 25 ans et 66 ans. Il faut noter que cette série intègre en partie les données publiées antérieurement par Aretz *et al.* [75] et que le caractère délétère des 2 mutations du gène *MUTYH* identifiées chez 4 personnes est discutable.

### **3.1.2. Adénocarcinome duodénal**

Un adénocarcinome duodénal a été diagnostiqué chez 2 des 150 individus explorés inclus dans la série de Vogt *et al.* (soit 1,33 % de l'effectif) aux âges de 56 ans et 65 ans [74]. Les auteurs évaluent, à partir de ces données le risque relatif d'adénocarcinome duodénal (SIR) à 129 (IC 95 % : 16-466) et le risque cumulé à 4 %.

Parmi les autres études retenues, 7 cas d'adénocarcinomes duodénaux (et 1 cas d'adénocarcinome de l'intestin grêle) ont été rapportés. Les âges au diagnostic étaient compris entre 42 ans et 66 ans [68,76,80,95,96,98].

## **3.2. Lésions gastriques.**

### **3.2.1. Polypes gastriques**

La présence de lésions gastriques est plus rarement mentionnée dans les études. Dans la série de Vogt *et al.* [74], des adénomes gastriques et une polypose fundique glandulokystique étaient identifiés respectivement chez 4 et 3 des 150 patients explorés par endoscopie digestive haute. Une polypose glandulokystique a également été rapportée chez des patients inclus dans d'autres études avec une fréquence variant de 6 à 14 % [53,56,62,68,80,97].

### **3.2.2. Adénocarcinome gastrique**

Dans l'étude de Vogt *et al.* [74], un cancer gastrique a été diagnostiqué chez 3 personnes, dont un à l'âge de 17 ans. Un cas de cancer gastrique a également été rapporté chez un individu inclus dans la série de 180 patients avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* publiée par Olschwang *et al.* [68].

#### **Lésions du tube digestif supérieur associées aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

- Des polypes adénomateux, voire une polypose adénomateuse du duodénum, sont possibles chez les personnes avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*, associés à un risque d'adénocarcinome duodénal. Les données disponibles ne permettent ni d'évaluer de façon fiable la fréquence de ces lésions, ni de quantifier le risque de cancer.
- Des polypes gastriques, une polypose fundique glandulokystique et des cancers de l'estomac ont également été décrits dans le contexte de la polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

## **4. Manifestations extradigestives et autres risques tumoraux**

### ***4.1. Manifestations dermatologiques***

#### ***4.1.1. Lésions sébacées***

Les données concernant les manifestations dermatologiques observées chez les patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* sont essentiellement issues de cas cliniques rapportés. Une seule étude rétrospective [74], portant sur 276 cas, répertorie de façon systématique les manifestations cutanées. Cependant, elle consiste en un recueil de données sans examen clinique systématique par un dermatologue, ce qui limite la portée des informations utilisables. Les caractéristiques exploitables de 57 patients provenant de cette étude et de cas cliniques sont présentées dans le tableau I (annexes).

Dans les 9 articles disponibles, les signes dermatologiques les plus originaux sont ceux en rapport avec une atteinte de la glande sébacée. Ils se manifestent par la présence de papules jaunâtres du visage mesurant environ 5 mm de diamètre. Ces lésions sont multiples et sont comparables à ce qui est observé dans le syndrome de Muir-Torre [82,100]. Douze patients présentant ces lésions ont été rapportés et l'âge moyen au diagnostic est de 43,4 ans (extrêmes : 11-68 ans). Cependant, leur apparition est généralement plus précoce que ce qui est décrit dans la mesure où le diagnostic est souvent établi à l'occasion de la découverte de la polyposse digestive ou du cancer colorectal. L'analyse histologique de ces lésions montre qu'il s'agit :

- d'un adénome sébacé dans 8 cas ;
- d'une hyperplasie sébacée dans 4 cas ;
- et d'un carcinome sébacé dans 2 cas.

Le tableau clinique ressemble également aux hyperplasies sébacées multiples des greffés d'organes sous traitements immunosuppresseurs. Il se distingue des hyperplasies sébacées banales des sujets âgés par un âge de survenue un peu plus jeune ainsi que par la multiplicité des lésions et leur grande taille. L'analyse histologique des lésions cutanées des patients avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* n'est pas spécifique puisque elle retrouve des images d'adénomes mais aussi d'hyperplasies sébacées.

En pratique, la mise en évidence d'hyperplasies sébacées chez un sujet non immunodéprimé de moins de 50 ans, d'adénome(s) sébacé(s) ou de carcinome(s) sébacé(s) doit conduire à évoquer la possibilité d'une prédisposition génétique majeure aux polypes et cancers colorectaux correspondant soit à une polyposse associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*, soit à un syndrome de Lynch dans sa variété phénotypique correspondant au syndrome de Muir-Torre. Ceci implique la recherche systématique, à l'interrogatoire, de troubles fonctionnels digestifs et d'antécédents familiaux évocateurs et constitue une indication de coloscopie. L'identification d'une polyposse conduit à retenir l'indication d'une recherche de mutations du gène *MUTYH*. En l'absence de polyposse (coloscopie normale ou nombre restreint de polypes adénomateux colorectaux), la recherche d'une instabilité des microsatellites (éventuellement associée à l'étude immunohistochimique de l'expression des protéines du système MMR) à partir d'une lésion cutanée est indiquée. En cas d'instabilité des microsatellites, une recherche de mutation constitutionnelle des gènes MMR, qui a une forte valeur d'orientation diagnostique pour un syndrome de Muir-Torre, pourra être réalisée. En l'absence d'instabilité des microsatellites, la recherche de mutations du gène *MUTYH* est indiquée chez une personne présentant des polypes adénomateux multiples ( $n \geq 5$ ). Ce point sera rediscuté dans le chapitre « Indications des tests ».

#### **4.1.2. Autres lésions cutanées**

Quatre cas de mélanomes, dont l'âge moyen d'apparition est précoce (31,5 ans, extrêmes : 30-59 ans), ont également été rapportés (annexes, tableau I). Aucune information concernant la localisation, l'épaisseur ou l'agressivité de la tumeur initiale n'est disponible.

D'autres tumeurs cutanées malignes ont été signalées dont l'âge d'apparition et la fréquence ne semblent pas être différents de ce qui est observé dans la population générale :

- 2 carcinomes spinocellulaires (âge moyen : 64 ans),
- 9 carcinomes basocellulaires (âge moyen : 54 ans).

Globalement, le nombre de cancers cutanés (mélanomes, carcinomes spinocellulaires et carcinomes basocellulaires) chez les patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* semble important. Néanmoins l'augmentation d'incidence estimée par Vogt et al. à 2,8 est tempérée par les biais de l'étude qui ont probablement conduit à une surestimation du risque [74].

Des tumeurs cutanées bénignes (23 sans précision, 1 fibreuse) ont par ailleurs été rapportées sans qu'aucun détail histologique ne soit disponible. Sept lipomes ont été décrits survenant à un âge moyen de 47,4 ans. Enfin, des pilomatricomes multiples, tumeurs bénignes d'origine pilaire, ont été décrits chez deux enfants de 4 et 10 ans en 2005 [79]. Cependant, l'imputabilité des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* dans la genèse de ces lésions est incertaine. Elles pourraient être le témoin d'un autre facteur génétique de prédisposition dans un contexte de consanguinité.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir de corrélation entre l'existence et le type des manifestations cutanées parfois observées dans le contexte des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* et la nature de ces mutations. Une corrélation phénotype/génotype ne peut être cependant exclue. Sa recherche efficiente impliquerait l'étude de plus larges effectifs de patients associée à une meilleure caractérisation des lésions.

#### **4.2. Autres manifestations phénotypiques**

Des lésions d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine ont été rapportées dans 9 cas [61,62,74,85]. Elles n'ont toutefois pas été vérifiées, leurs caractéristiques sémiologiques n'étaient pas détaillées et elles semblaient douteuses dans au moins 3 cas.

Des malformations dentaires (agénésie, kystes) et des ostéomes ont également été rapportés dans quelques observations sans qu'il soit possible, comme pour les lésions ophtalmologiques, d'avoir une idée de leur fréquence puisqu'elles n'ont pas été recherchées de façon correcte et systématique dans les séries [26,61,71]. L'imputabilité des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est douteuse et il pourrait s'agir d'associations fortuites.

#### **4.3. Autres risques tumoraux (extradigestifs)**

Plusieurs travaux ont tenté d'établir un lien entre les mutations constitutionnelles du gène *MUTYH* et différents types de cancers en évaluant la fréquence des mutations dans des séries de cas de ces cancers, avec ou sans population témoin (annexes, tableau G). Ces études sont négatives, c'est-à-dire que les résultats sont en défaveur d'une majoration du risque associé aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

Les limites méthodologiques de l'étude de Wasielewski *et al.* qui a cherché à démontrer un sur-risque de cancer du sein à partir de données de laboratoires ne permettent pas de la prendre en compte [101]. Il existe également des erreurs méthodologiques qui rendent l'interprétation des résultats de l'étude de Vogt *et al.*, déjà citée, délicate [74]. Cette étude, qui a porté sur 276 personnes avec polyposie associée à *MUTYH* issues de 181 familles, suggère la possibilité d'une majoration du risque de certains cancers chez les patients porteurs de mutations bi-alléliques de *MUTYH*. Cependant, les auteurs utilisent des méthodes de comparaison qui supposent que les événements sont indépendants ce qui n'est pas exact puisque cas et apparentés sont mélangés et que plusieurs tumeurs survenant chez une même personne peuvent être prise en compte. Par ailleurs, ils comparent des données de recherche systématique d'une tumeur chez des patients (recherche qui s'apparente à un dépistage) à des données de population générale où un tel dépistage n'a pas été pratiqué.

Au total, une augmentation du risque de cancers extradigestifs associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ne peut être exclue puisque les études disponibles ne permettent pas de répondre de façon fiable à la question. S'il existe, le sur-risque est certainement faible.

## INDICATIONS DES TESTS

### 1. Introduction

Les demandes d'analyses du gène *MUTYH* sont en augmentation constante en France depuis la description de ce gène et la démonstration de son implication dans la genèse de certaines polyposes colorectales en 2002 [24]. Dix laboratoires français proposent cette analyse avec un taux moyen d'identification de mutations bi-alléliques de 9,1 % pour 650 cas index testés en 2009<sup>9</sup>. De même qu'il n'existe pas de standardisation de la stratégie de recherche des mutations, les indications de cette analyse ne sont pas actuellement codifiées, ce qui se traduit par une grande variabilité du taux d'identification de mutations bi-alléliques, allant de 0 % à 17,3 % en fonction des laboratoires. La définition des critères d'indication de l'étude moléculaire chez les cas index est un exercice difficile qui doit prendre en compte à la fois la variabilité d'expression de la polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* et la fréquence relativement élevée des polypes adénomateux en population générale, c'est-à-dire, en dehors de tout contexte de prédisposition génétique majeure, en particulier au-delà de l'âge de 60 ans. Les critères idéaux permettent d'identifier la très grande majorité des personnes porteuses de mutations bi-alléliques tout en conservant une rentabilité acceptable de l'étude moléculaire, c'est-à-dire en restreignant les indications aux situations correspondant à une probabilité relativement importante d'identifier des mutations bi-alléliques. Il faut noter qu'il n'existe pas à ce jour, contrairement au syndrome de Lynch, d'analyse somatique réalisable en routine permettant une sélection des patients candidats à une analyse constitutionnelle.

Les tests chez les apparentés, après que des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* ont été identifiées chez un cas index, sont encore très peu prescrits (108 prescriptions sur l'ensemble du territoire français en 2009 contre 483 prescriptions chez les cas index). Si leur utilité pour la fratrie du cas index est incontestable, la question de l'indication du test chez les autres apparentés se pose ainsi que celle des modalités de cette analyse.

### 2. Méthode générale

Cent-cinquante-deux articles issus de la recherche bibliographique ont été sélectionnés à la lecture des résumés et analysés à l'aide d'une grille de lecture standardisée. Finalement, 72 articles ont été retenus et soumis à une seconde lecture mais très peu s'intéressaient de façon approfondie aux indications des tests. La majorité d'entre eux (38) correspondait à des séries rétrospectives de polyposes plus ou moins atténuerées déjà testées pour *APC* avec des critères de nombre de polypes très hétérogènes et parfois imprécis. Certaines études cas-témoins ont été incluses ainsi que quelques cas cliniques et revues. Certains articles comportaient un volet somatique. Le travail d'expertise a également comporté un recueil systématique des données issues des laboratoires français proposant l'analyse du gène *MUTYH*. L'évaluation des résultats de l'analyse moléculaire en fonction des caractéristiques cliniques lorsqu'elles étaient disponibles a permis d'évaluer la pertinence et de valider les critères d'indication d'étude proposés à l'issue de l'analyse de la littérature.

<sup>9</sup> Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2009 ; consultations et laboratoires - Institut National du Cancer - Collection « Études & expertises » - Novembre 2010 - Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr>

Les données du registre des polypes de la Côte-d'Or et les données des coloscopies réalisées dans le cadre du dépistage de masse du cancer colorectal chez les personnes ayant un test Hémoccult® positif ont été prises en compte pour l'évaluation de la fréquence de polypes adénomateux en population générale.

### **3. Indications des analyses du gène *MUTYH* pour les cas index**

#### *3.1. Indications d'analyse du gène *MUTYH* chez les cas index atteints de polypose*

La seule indication validée de recherche de mutations du gène *MUTYH* à l'heure actuelle correspond à la polypose adénomateuse, voire aux polypes adénomateux colorectaux multiples. Le nombre de polypes adénomateux correspond donc à l'évidence au principal critère d'indication des tests chez les cas index. Comme indiqué précédemment, les études de prévalence des mutations sont hétérogènes et présentent des limites méthodologiques :

- évaluation rétrospective ;
- effectifs généralement restreints ;
- modalités de réalisation des coloscopies non précisées et non standardisées ;
- imprécisions sur le nombre de polypes identifiés et informations manquantes concernant leur caractère synchrones ou métachrones, leur taille, leur localisation, leurs caractéristiques histologiques (notamment architecture et degré de dysplasie épithéliale).

Quoiqu'il en soit, il apparaît clairement que le nombre de polypes correspond au principal facteur prédictif de l'identification de mutations bi-alléliques de *MUTYH*. Ainsi, la probabilité d'identification de mutations bi-alléliques est supérieure à 10 % lorsque le nombre de polypes est supérieur à 10 alors qu'elle est très faible pour un nombre inférieur (tableau 9).

Compte tenu de l'augmentation de la fréquence des polypes adénomateux avec l'âge en population générale, l'âge est un autre critère pertinent. En effet, la probabilité que des polypes multiples soient le reflet d'un facteur génétique de prédisposition diminue avec l'âge pour un nombre de polypes donné.

Ces données nous conduisent à retenir l'indication d'étude du gène *MUTYH* chez toutes les personnes présentant un nombre cumulé de polypes adénomateux supérieur ou égal à 15 (indépendamment de tout autre critère) et chez toutes les personnes ayant un nombre cumulé de polypes adénomateux compris entre 10 et 14 avant l'âge de 60 ans. Les informations issues du registre des polypes de la Côte-d'Or et les données des coloscopies réalisées pour test Hémoccult® positif dans le cadre du dépistage de masse du cancer colorectal témoignent de la rareté de ces situations qui doivent effectivement faire suspecter une prédisposition génétique (annexe J).

La présence de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* est rare chez des sujets ayant un nombre de polypes adénomateux inférieur à 10 ou un cancer colorectal isolé. Plusieurs cas ont néanmoins été décrits, en particulier dans des études cas-témoins ou chez des apparentés de cas index ayant une polypose. L'indication d'étude du gène *MUTYH* peut donc être envisagée chez des personnes ayant un nombre cumulé de polypes adénomateux compris entre 5 et 10, sous réserve de la validation de critères additionnels majorant la présomption clinique d'une prédisposition génétique et *in fine* la probabilité d'identification de mutations.

Les critères pertinents dans ce contexte sont les suivants :

- âge inférieur à 40 ans ;
- polypes adénomateux associés à un cancer colorectal diagnostiqués à un âge inférieur à 60 ans ;
- au moins 50 % des polypes adénomateux (soit 5 à 9) sont de type « avancé » : taille supérieure à 10 mm et/ou architecture tubulo-villeuse ou villeuse exclusive et/ou dysplasie de haut grade ;
- association à un ou plusieurs adénomes ou carcinomes sébacés ou à des lésions d'hyperplasies sébacées multiples et/ou de grande taille avant l'âge de 50 ans (lésions dont la fréquence est rare en population générale alors qu'elles sont parfois associées à des mutations bi-alléliques de *MUTYH*) ;
- association à des adénomes duodénaux (dont la fréquence est rare en population générale alors qu'ils sont fréquents au cours de la polyposé adénomateuse familiale associée au gène *APC* et parfois associés aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*).

Les 4 premières situations peuvent également évoquer un syndrome de Lynch qui doit être préalablement éliminé sur la base d'une étude somatique (en pratique, vérification de l'absence d'instabilité des microsatellites et éventuellement de la conservation de l'expression des protéines MMR).

Il faut noter qu'il n'existe pas d'argument pour prendre en compte les paramètres suivants dans cette situation (nombre cumulé de polypes adénomateux compris entre 5 et 9) :

- localisation des polypes (rectale, colique proximale ou colique distale) ;
- association éventuelle à des polypes festonnés (polypes hyperplasiques et/ou adénomes festonnés). Une telle association a été décrite dans le contexte des polyposes associées aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* [66,87,93]. Cependant seul le nombre de polypes adénomateux « classiques » doit être pris en compte pour la définition des indications de l'analyse ;
- caractéristiques de l'histoire familiale (cas isolé, atteinte de plusieurs personnes au sein d'une même fratrie, atteinte « transgénérationnelle »). Il s'agit cependant d'une information importante qui doit être systématiquement colligée puisqu'elle est prise en compte dans le choix de la séquence d'analyse moléculaire entre les gènes *MUTYH* et *APC*. Elle permet également de rechercher une consanguinité et permet parfois d'identifier un apparenté considéré comme « meilleur » cas index auquel l'analyse moléculaire doit être proposée en priorité.

**Il n'existe pas d'indication d'étude du gène *MUTYH* dans les situations suivantes :**

- nombre cumulé de polypes adénomateux inférieur à 5, quelles que soient leurs caractéristiques macroscopiques et histologiques ou l'âge (probabilité d'identifier des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* non évaluée de façon précise mais probablement faible, très inférieure à 10 %). L'indication d'étude pourrait être reconsidérée pour un patient donné en cas d'identification de polypes adénomateux métachrones lors des coloscopies ultérieures.
- cancers colorectaux isolés, quel que soit l'âge au diagnostic ([30,46,72,102], tableau 13).
- cancers d'autre types, en particulier de l'estomac, de l'endomètre et du sein (annexes, tableau G).
- polyposes hamartomateuses et polyposes festonnées [103].

Finalement les indications retenues pour l'analyse du gène *MUTYH* chez les cas index atteints de polypose sont les suivantes :

- Nombre cumulé de polypes adénomateux (prouvés histologiquement) supérieur ou égal à 15 quel que soit l'âge.
- Nombre cumulé de polypes adénomateux (prouvés histologiquement) compris entre 10 à 14 avant l'âge de 60 ans.
- Nombre cumulé de polypes adénomateux (prouvés histologiquement) compris entre 5 à 9, si au moins un des critères additionnels suivants est validé et si les analyses somatiques ne sont pas en faveur d'un syndrome de Lynch :
  - ✓ tous ces polypes adénomateux sont survenus avant l'âge de 40 ans,
  - ✓ ces polypes adénomateux sont associés à un cancer colorectal survenu avant l'âge de 60 ans,
  - ✓ au moins 5 de ces polypes adénomateux sont de type « avancé », c'est-à-dire de taille supérieure ou égale à 10 mm et/ou d'architecture tubulo-villeuse ou villeuse exclusive et/ou associés à des lésions de dysplasie de haut grade,
  - ✓ ces polypes adénomateux sont associés à un ou plusieurs adénomes ou carcinomes sébacés ou à des lésions d'hyperplasies sébacées multiples et/ou de grande taille avant l'âge de 50 ans,
  - ✓ ces polypes adénomateux sont associés à des adénomes duodénaux.

L'indication d'étude du gène *MUTYH* ne peut donc être retenue qu'après évaluation précise du phénotype colique à partir des comptes rendus de coloscopies (réalisées idéalement avec chromoendoscopie en cas d'identification de 5 polypes adénomateux ou plus en exploration « conventionnelle ») et de l'examen anatomopathologique des polypes identifiés. Ces informations doivent être impérativement recueillies par le clinicien prescripteur. Il est souhaitable qu'elles soient transmises dans un second temps au laboratoire d'oncogénétique et qu'elles soient saisies. L'enregistrement systématique de ces données permettra de réévaluer la pertinence des indications établies dans le cadre de cette expertise.

L'étude des données issues des laboratoires français d'oncogénétique actuellement disponibles indique que ces indications auraient permis d'identifier tous les cas index avec mutations bi-alléliques de *MUTYH* à l'exception d'une personne qui avait un antécédent de cancer colique sans polype associé diagnostiqué à l'âge de 42 ans dans un contexte de consanguinité avérée.

### **3.2. Les diagnostics différentiels**

#### **3.2.1. Polypose adénomateuse familiale liée à *APC***

La polypose liée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* se présente le plus souvent sous une forme atténuée mais les formes profuses ne sont pas exceptionnelles. À l'inverse, si la « polypose adénomateuse familiale » liée aux mutations du gène *APC* est profuse dans sa forme dite « classique », les formes atténuées constituent une entité bien connue. Les indications d'étude du gène *MUTYH* sont donc en partie communes avec celles du gène *APC* et les deux gènes sont parfois étudiés successivement, les spectres d'expression clinique étant en partie chevauchants. Certaines informations permettent néanmoins de guider la stratégie d'analyse moléculaire. Ainsi, l'association à la polypose de signes extradigestifs tels qu'une

tumeur desmoïde, des ostéomes, des anomalies dentaires ou encore des lésions d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine est fortement évocatrice d'une altération du gène *APC* et justifie de débuter l'analyse par l'étude de ce gène. L'histoire familiale peut également être un élément d'orientation puisque qu'une agrégation évocatrice d'une transmission autosomique dominante oriente vers une altération du gène *APC*, alors qu'une agrégation évocatrice d'une transmission autosomique récessive oriente vers une altération du gène *MUTYH*. Cependant, les deux affections peuvent se présenter sous la forme de polyposes apparemment sporadiques et des cas de transmissions « pseudo-dominantes » de polyposes associées à *MUTYH* ont été rapportés à plusieurs reprises, soit du fait d'une consanguinité sur plusieurs générations, soit du fait de la fréquence relativement élevée des mutations mono-alléliques en population générale [38,75,99,104].

En résumé, l'analyse du gène *APC* est proposée, en première intention :

- lorsque la polypose est profuse (nombre de polypes adénomateux supérieur à 100) ;
- lorsqu'il existe des manifestations phénotypiques « emblématiques » de la polypose associée à *APC* et/ou ;
- en cas d'agrégation familiale évocatrice d'une transmission autosomique dominante.

Dans ces situations, l'analyse du gène *MUTYH* est envisagée en seconde intention, lorsque la recherche de mutation du gène *APC* est négative. L'étude du gène *MUTYH* est réalisée en première intention dans les autres situations.

Dans le contexte d'une polypose colorectale, le choix de la séquence d'analyse moléculaire entre le gène *APC* et le gène *MUTYH* est schématisé en annexe K.

### **3.2.2. Autres polyposes colorectales**

Le diagnostic différentiel avec les autres polyposes colorectales (polyposes hamartomateuses, polypose de Peutz-Jeghers, maladie de Cowden, polypose juvénile, polypose hyperplasique et festonnée, ganglioneuromatose digestive) ne pose généralement pas de problème. Il est basé essentiellement sur l'analyse du type histologique des polypes et peut être aidé par l'existence de manifestations phénotypiques extradigestives associées (lentiginose péri-orificielle pour le syndrome de Peutz-Jeghers, lésions cutanéo-muqueuses de la maladie de Cowden par exemple).

### **3.2.3. Syndrome de Lynch**

Certaines présentations cliniques peuvent évoquer soit un syndrome de Lynch ou de Muir-Torre, soit une forme très atténuée de polypose associée à des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* : nombre restreint de polypes adénomateux, parfois avancés, ou cancer colorectal avec quelques adénomes diagnostiqués à un âge jeune, éventuellement associé à des lésions cutanées sébacées. La réalisation d'une analyse somatique (recherche d'une instabilité des microsatellites et/ou étude immunohistochimique de l'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) à partir d'un cancer, d'un adénome avancé colorectal ou de lésions sébacées peut être utile dans de ces situations. En effet, si l'existence d'une instabilité des microsatellites (phénotype MSI, *MicroSatellite Instability*) oriente vers un syndrome de Lynch ou de Muir-Torre, l'absence d'instabilité des microsatellites est évocatrice de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

Les résultats de l'analyse somatique doivent être néanmoins interprétés avec prudence car plusieurs cas de cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites et défaut d'expression de la protéine MLH1 ont été décrits dans le contexte de polyposes associées à *MUTYH*. Ce phénotype tumoral résulte vraisemblablement d'une inactivation somatique par transversions du gène *MLH1* [53,89,93]. Il pourrait également résulter, en théorie, d'une hyperméthylation du promoteur de ce gène.

### ***3.3. Intérêt des analyses somatiques dans la définition des indications d'analyse du gène MUTYH***

#### ***3.3.1. Etude du profil d'expression de la protéine MUTYH en immunohistochimie***

Comme indiqué dans un chapitre précédent de cette expertise, les données de la littérature et l'expérience française permettent finalement de conclure à l'absence d'intérêt, d'un point de vue diagnostic, de l'étude du profil d'expression de la protéine *MUTYH* en immunohistochimie malgré un premier article prometteur [94].

#### ***3.3.2. Etude de biologie moléculaire***

À côté de la recherche d'une instabilité des microsatellites et de l'étude de l'expression des protéines MMR évoquées ci-dessus dans le cadre du diagnostic différentiel avec le syndrome de Lynch ou de Muir-Torre, d'autres études somatiques pourraient être, en théorie, utiles pour la sélection des candidats à une recherche de mutations constitutionnelles du gène *MUTYH*. Il s'agit de la recherche et de la caractérisation des transversions dont l'accumulation au niveau des tissus cancéreux ou adénomateux est évocatrice d'une inactivation du système de réparation des lésions de l'ADN par excision de bases (système BER, *Base Excision Repair*) en rapport avec des mutations du gène *MUTYH*. Plusieurs données dans la littérature suggèrent que cette approche pourrait être utile mais ceci reste à évaluer [58,85,88,105]. La recherche de la transversion c.34G>T ; p.G12C du gène *KRAS*, facile à mettre en œuvre et qui semble fréquente en cas de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* alors qu'elle est minoritaire en dehors de ce contexte, pourrait être particulièrement intéressante, par exemple dans le contexte de formes frustes de polypose adénomateuse, de polypes adénomateux multiples ou de cancers colorectaux diagnostiqués à un jeune âge. La recherche de transversions somatiques sur le gène *APC* est également envisageable mais techniquement plus compliquée car il n'y a pas une seule mutation récurrente. Il s'agit alors de faire une analyse complète du gène nécessitant au mieux des tissus congelés. Il est à noter que l'avènement et le développement de techniques de séquençage à haut débit au niveau somatique devrait permettre dans un avenir proche une meilleure caractérisation du profil d'altérations génétiques associées à ces lésions.

#### **En conclusion,**

- Il est vraisemblable que les indications retenues pour l'analyse du gène *MUTYH* correspondent à une probabilité d'identifier des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* supérieure à 10 %. L'étude des données issues des laboratoires français indique qu'elles auraient permis d'identifier toutes les personnes avec mutations bi-alléliques pour lesquelles des informations cliniques étaient disponibles (à l'exception d'un cas).
- Compte tenu de la complexité de ce type de prescription et des diagnostics différentiels possibles, il est recommandé que toute prescription d'analyse du gène *MUTYH* soit faite au décours d'une consultation d'oncogénétique. L'établissement d'un arbre généalogique complet et le recueil des données médicales concernant les apparentés (nombre et histologie des polypes) doivent permettre de choisir le « meilleur » cas index possible pour débuter l'analyse. Les données personnelles et familiales justifiant l'analyse doivent être transmises au laboratoire par le prescripteur. Nous proposons une fiche de prescription pour l'étude du gène *MUTYH* reprenant les différents éléments des indications ainsi que certains éléments somatiques (annexe L). Nous suggérons que ces données cliniques et histologiques soient systématiquement recueillies et saisies par les laboratoires pour une réévaluation ultérieure de ces indications.

## **4. Indications des analyses du gène *MUTYH* chez les apparentés**

L'indication et les modalités de l'étude du gène *MUTYH* chez les apparentés d'un cas index porteur de deux mutations délétères du gène *MUTYH* dépendent de la position de l'apparenté par rapport au cas index. Dans tous les cas, l'étude n'est envisagée chez une personne donnée que si la détermination de son génotype a un impact sur sa prise en charge, c'est-à-dire s'il existe un bénéfice médical. La probabilité des génotypes des apparentés du cas index sont résumées dans l'annexe R.

### ***4.1. Apparentés au premier degré d'un cas index avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH****

#### ***4.1.1. Parents (père et mère) du cas index***

Bien que les parents du cas index soient porteurs obligatoires d'une des deux mutations identifiées chez celui-ci, il est recommandé de leur proposer un test ciblé à la recherche de ces deux mutations afin de confirmer le caractère bi-allélique chez le cas index.

Compte tenu de la relative fréquence des mutations en population générale, il existe une probabilité faible mais non exceptionnelle que l'un des parents soit porteur d'une mutation bi-allélique, comme cela été rapporté à plusieurs reprises [75] (2 cas) [104] [38] (6 cas) [99]. Cependant, une telle hypothèse peut être raisonnablement exclue en l'absence de polypes multiples ou de polyposie identifiés à la coloscopie de dépistage réalisée chez ces personnes d'âge relativement avancé au diagnostic de la polyposie chez le cas index. Ainsi, l'indication d'un complément d'étude moléculaire est conditionnée par le résultat de la coloscopie de dépistage et l'étude exhaustive du gène *MUTYH* n'est envisagée qu'en cas de polyposie avérée répondant aux critères d'indication de test des cas index.

#### **4.1.2. Membres de la fratrie (frères et sœurs) du cas index**

Au sein de la fratrie, le bénéfice du test génétique est incontestable puisque le risque pour chacun des frères et sœurs d'avoir hérité des 2 mutations identifiées chez le cas index est de 25 % ; le risque d'avoir hérité de l'une des 2 mutations (et donc d'être porteur d'une mutation mono-allélique) est de 50 %. Si les parents sont indemnes de polyposie, la probabilité d'avoir hérité d'une mutation autre que les 2 mutations du cas index est négligeable. Il est donc recommandé de restreindre l'analyse moléculaire des membres de la fratrie à la recherche des 2 mutations identifiées chez le cas index (test « ciblé ») et d'adapter la prise en charge au génotype (mutations bi-alléliques, mutation mono-allélique, absence de mutation).

#### **4.1.3. Enfants (majeurs) du cas index**

Les enfants (majeurs) du cas index sont, au minimum, porteurs obligatoires de l'une des deux mutations identifiées chez celui-ci. Une seconde mutation peut cependant avoir été héritée de l'autre parent de telle sorte que la probabilité qu'ils soient porteurs de mutations bi-alléliques est évaluée à plus de 1 % (annexe R). Une première coloscopie de dépistage ne permet pas nécessairement d'exclure cette hypothèse (pénétrance incomplète des mutations bi-alléliques chez l'adulte jeune) qui doit être testée par l'étude moléculaire. En conséquence, nous recommandons que cette étude comporte non seulement un test ciblé sur les 2 mutations identifiées chez le cas index mais également la recherche des mutations les plus fréquentes ou une étude exhaustive du gène *MUTYH* afin d'éliminer une seconde mutation venant de l'autre parent. La stratégie d'analyse retenue est considérée comme acceptable si elle permet d'identifier plus de 90 % des mutations (se reporter au chapitre « Stratégies d'analyse »).

La recherche d'une mutation du gène *MUTYH* chez l'autre parent est une autre stratégie possible qui permet d'exclure le risque de mutations bi-alléliques chez les enfants [106]. Il existe très peu de données dans la littérature et pas de recommandations sur ce sujet. Nielsen *et al.* indiquent que la réalisation d'une étude chez le second parent est préférable d'un point de vue médico-économique mais qu'il est également acceptable de tester les enfants (stratégie moins efficiente). Nous privilégions cette seconde stratégie, dans la mesure où ce sont les enfants qui sont concernés par la surveillance coloscopique. Il nous paraît souhaitable de les informer directement et de répondre à leurs interrogations lors de la consultation d'oncogénétique initiale et à l'occasion de la restitution du résultat de l'analyse moléculaire.

### **4.2. Apparentés au-delà du premier degré d'un cas index avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

Nous ne retenons pas d'indication d'étude moléculaire chez les apparentés au-delà du premier degré d'un cas index avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* (par exemple, descendant d'un apparenté au premier degré porteur d'une mutation à l'état mono-allélique). En effet, l'identification de cette mutation chez l'apparenté au second degré du cas index ne constituerait pas une indication à la mise en place d'un dépistage coloscopique systématique (chapitre « évaluation du risque de cancer colorectal chez les personnes porteuses d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* et recommandations de prise en charge) et pourrait être source d'inquiétude. Il n'y a donc pas de bénéfice médical

au génotypage. Par ailleurs, le risque d'être porteur de mutations bi-alléliques chez les apparentés au second degré est faible, inférieur à 1 %, ce qui ne justifie pas la réalisation d'une analyse.

#### ***4.3. Cas particulier : apparentés des cas index sans mutations bi-alléliques identifiées***

Il faut signaler le cas particulier des familles où l'étude moléculaire a conduit à identifier, chez le cas index, une seule mutation du gène *MUTYH*, éventuellement associée à un variant de signification inconnue (VSI). La prudence s'impose dans une telle situation puisque l'association de cette(s) altération(s) à la polyposie peut être fortuite. Il faut donc considérer que le déterminisme génétique de polyposie n'est pas connu et il n'y a pas d'indication de test chez les apparentés dans un cadre de conseil génétique. Un test peut en revanche être réalisé chez les apparentés (parents, enfants et/ou membres de la fratrie) pour évaluer le caractère bi-allélique ou non de l'association mutation délétère - VSI. Cette prescription ne peut être faite que dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. De même, il n'existe pas d'indication de test chez les apparentés au premier degré de personnes avec polyposie chez lesquelles aurai(en)t été identifié(s) un ou deux variants de signification inconnue.

En conclusion, les recommandations relatives aux indications et modalités des tests génétiques chez les apparentés de personnes avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* établies ci-dessus correspondent à un consensus d'experts et devront être réévaluées. Elles ne sont valables qu'en l'absence de consanguinité. Les auteurs sont conscients de la possibilité que certaines de ces indications conduisent indirectement à la révélation de cas de fausses paternités. Ce point, qui n'est jamais abordé dans la littérature, doit être connu du prescripteur mais ne constitue pas un obstacle à la réalisation des tests conformément aux recommandations.

Dans tous les cas, le test génétique chez les apparentés doit être prescrit, comme prévu par la loi, à l'occasion d'une consultation d'oncogénétique puisqu'il s'agit d'un test pré-symptomatique<sup>10</sup> et il n'y a pas de bénéfice à le proposer avant l'âge de 18 ans. Enfin, la découverte à la coloscopie de dépistage d'une polyposie ou de polypes multiples chez un apparenté supposé être porteur d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* doit conduire à reprendre les explorations moléculaires avec étude exhaustive de ce gène à la recherche d'une seconde mutation.

Il doit être précisé que pour valider les indications de test retenues pour les apparentés, autant que celles retenues pour les cas index, une étude médico-économique serait utile.

---

<sup>10</sup> Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 « Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques ».

## STRATEGIES D'ANALYSE

### 1. Méthode générale

Les stratégies d'analyse du gène *MUTYH* chez les cas index et leurs apparentés ont été définies à partir de l'analyse des données issues :

- de la littérature (134 références) ;
- de la base de données LOVD (*Leiden Open Variation Database*) ([www.lovd.nl/mutyh](http://www.lovd.nl/mutyh)) ;
- des laboratoires français.

En effet, les informations ont été recueillies auprès de l'ensemble des laboratoires français réalisant l'analyse du gène *MUTYH* dans le contexte du diagnostic génotypique des polyposés colorectales (10 laboratoires). Celles-ci comportaient les stratégies d'analyse en place et les données cliniques et moléculaires relatives aux individus porteurs de variant(s) du gène *MUTYH* (378 cas index et 258 apparentés).

### 2. Caractéristiques des variants du gène *MUTYH* : types et répartition

Au moins 164 variants différents du gène *MUTYH* ont été rapportés dans la littérature et 292 sont répertoriés dans la base de données internationale LOVD [107]. En mai 2010, 79 variants différents avaient été détectés par les laboratoires français dans le cadre du diagnostic. Seuls 30 % des variants du gène *MUTYH* répertoriés dans la littérature ont un caractère délétère quasi certain. Parmi les différents variants identifiés dans les laboratoires français, 41,8 % peuvent être considérés comme délétères (45,2 % hors variants non causaux) (tableau 18).

**TABLEAU 18** Nombre de variants de types différents identifiés dans le gène *MUTYH* (données des laboratoires français)

|              | Mutations délétères |               | VSI       |               | Variants non causaux |              | Total     |              |
|--------------|---------------------|---------------|-----------|---------------|----------------------|--------------|-----------|--------------|
|              | Nombre*             | %**           | Nombre*   | %**           | Nombre*              | %**          | Nombre*   | %**          |
| Exon 2       | 0                   | 0,0           | 0         | 0,0           | 2                    | 5,0          | 2         | 2,5          |
| Exon 3       | 2                   | 6,1           | 0         | 0,0           | 0                    | 0,0          | 2         | 2,5          |
| Exon 4       | 1                   | 3,0           | 3         | 7,5           | 0                    | 0,0          | 4         | 5,1          |
| Exon 5       | 4                   | 12,1          | 0         | 0,0           | 0                    | 0,0          | 4         | 5,1          |
| Exon 6       | 0                   | 0,0           | 2         | 5,0           | 1                    | 2,5          | 3         | 3,8          |
| Exon 7       | 1                   | 3,0           | 3         | 7,5           | 0                    | 0,0          | 4         | 5,1          |
| Exon 8       | 0                   | 0,0           | 2         | 5,0           | 0                    | 0,0          | 2         | 2,5          |
| Exon 9       | 2                   | 6,1           | 4         | 10,0          | 0                    | 0,0          | 6         | 7,6          |
| Exon 10      | 4                   | 12,1          | 3         | 7,5           | 0                    | 0,0          | 7         | 8,9          |
| Exon 11      | 2                   | 6,1           | 3         | 7,5           | 0                    | 0,0          | 5         | 6,3          |
| Exon 12      | 7                   | 21,2          | 6         | 15,0          | 1                    | 2,5          | 14        | 17,7         |
| Exon 13      | 4                   | 12,1          | 6         | 15,0          | 0                    | 0,0          | 10        | 12,7         |
| Exon 14      | 4                   | 12,1          | 4         | 10,0          | 0                    | 0,0          | 8         | 10,1         |
| Exon 15      | 2                   | 6,1           | 2         | 5,0           | 1                    | 2,5          | 5         | 6,3          |
| Exon 16      | 0                   | 0,0           | 2         | 5,0           | 1                    | 2,5          | 3         | 3,8          |
| <b>Total</b> | <b>33</b>           | <b>41,8 %</b> | <b>40</b> | <b>50,6 %</b> | <b>6</b>             | <b>7,6 %</b> | <b>79</b> | <b>100 %</b> |

\* Nombre des variants de type différent identifiés dans chaque exon et pour chaque catégorie (mutations délétères, VSI et variants non causaux).

\*\* Proportion par rapport au nombre total de variants différents identifiés dans le gène *MUTYH*

Les variants d'intérêt (mutations délétères et VSI) sont répartis sur l'ensemble des exons du gène (exons et séquences introniques flanquantes) (LOVD, [68,75,92,108]). Même si les exons 7 et 13 sont de loin ceux qui comportent le plus grand nombre de variants identifiés, les exons 9, 10, 12 et 14 en comprennent également une proportion importante. En France, les exons 7, 9, 10, 12, 13 et 14 comprennent 93,9 % des variants identifiés chez les patients dans le cadre du diagnostic ; les exons 7 et 13 comprenant à eux seuls 78,6 % des variants identifiés (52,0 % pour l'exon 13 et 26,6 % pour l'exon 7) (tableau 19). La diversité des variants identifiés est plus ou moins importante selon les exons. Par exemple, si seuls quatre variants différents ont été identifiés en France dans l'exon 7, dont un seul considéré comme clairement délétère et correspondant à la mutation princeps c.494G>A ; p.Tyr165Cys, les exons 12 et 13 se caractérisent par une grande variété des variants identifiés (qu'il s'agisse de mutations ou de VSI) (tableau 18).

**TABLEAU 19** Fréquence par exon des variants d'intérêt (mutations délétères et VSI) identifiés dans le gène *MUTYH* (données des laboratoires français)

|              | Mutations délétères |               | VSI       |              | Total         |              |
|--------------|---------------------|---------------|-----------|--------------|---------------|--------------|
|              | Nombre*             | %**           | Nombre*   | %**          | Nombre*       | %**          |
| Exon 3       | 3                   | 0,5           | 0         | 0,0          | 3             | 0,5          |
| Exon 4       | 1                   | 0,2           | 4         | 7,7          | 5             | 0,8          |
| Exon 5       | 10                  | 1,8           | 0         | 0,0          | 10            | 1,6          |
| Exon 6       | 0                   | 0,0           | 2         | 3,8          | 2             | 0,3          |
| Exon 7       | 162                 | 28,5          | 3         | 5,8          | 165           | 26,6         |
| Exon 8       | 0                   | 0,0           | 2         | 3,8          | 2             | 0,3          |
| Exon 9       | 8                   | 1,4           | 4         | 7,7          | 12            | 1,9          |
| Exon 10      | 17                  | 3,0           | 5         | 9,6          | 22            | 3,5          |
| Exon 11      | 2                   | 0,4           | 3         | 5,8          | 5             | 0,8          |
| Exon 12      | 31                  | 5,4           | 6         | 11,5         | 37            | 6,0          |
| Exon 13      | 309                 | 54,3          | 14        | 26,9         | 323           | 52,0         |
| Exon 14      | 20                  | 3,5           | 4         | 7,7          | 24            | 3,9          |
| Exon 15      | 6                   | 1,1           | 2         | 3,8          | 8             | 1,3          |
| Exon 16      | 0                   | 0,0           | 3         | 5,8          | 3             | 0,5          |
| <b>Total</b> | <b>569</b>          | <b>91,6 %</b> | <b>52</b> | <b>8,4 %</b> | <b>621***</b> | <b>100 %</b> |

\* Nombre des variants (mutations délétères ou VSI) identifiés dans chaque exon

\*\* Proportion par rapport au nombre total de variants identifiés dans le gène *MUTYH* pour chaque catégorie (mutations délétères, VSI, total)

\*\*\* Nombre total de variants (mutations délétères ou VSI) identifiés chez les 378 cas index

Certains variants sont particulièrement fréquents, avec, par ordre de fréquence, les 7 mutations délétères :

- c.494G>A ; p.Tyr165Cys (exon 7) ;
- c.1145G>A ; p.Gly382Asp (exon 13);
- c.1105del ; p.Ala371ProfsX23 (exon 12) ;
- c.1395\_1397del ; p.Glu466del (exon 14) ;
- c.1172C>T ; p.Pro391Leu (exon 13) ;
- c.891+3A>C ; p.Gly250TrpfsX7 (intron 10);
- c.1185\_1186dup ; p.Glu396GlyfsX43 (exon 13) (LOVD).

En France, les huit variants d'intérêt les plus fréquemment rencontrés sont répertoriés dans le tableau 20. Ils correspondent à sept mutations délétères et un VSI et représentent 84,5 % de l'ensemble des variants d'intérêt identifiés. Il est à noter que la mutation c.1435G>T ; p.Val479Phe (exon 15) a été identifiée de façon récurrente uniquement chez les patients originaires des régions Pays de la Loire et Bretagne ([68,69], données des laboratoires français).

**TABLEAU 20** Variants d'intérêt les plus fréquemment identifiés dans les laboratoires français

| Variant                           | Type    | Exon | Nombre*    | % MUT DEL **  | % Total***    |
|-----------------------------------|---------|------|------------|---------------|---------------|
| c.494A>G ; p.Tyr165Cys            | MUT DEL | 7    | 162        | 28,5          | 26,1          |
| c.891+3A>C ; p.Gly250TrpfsX7      | MUT DEL | 10   | 11         | 1,9           | 1,8           |
| c.1105del ; p.Ala371ProfsX23      | MUT DEL | 12   | 20         | 3,5           | 3,2           |
| c.1145G>A ; p.Gly382Asp           | MUT DEL | 13   | 211        | 37,1          | 34,0          |
| c.1185_1186dup ; p.Glu396GlyfsX43 | MUT DEL | 13   | 94         | 16,5          | 15,1          |
| c.1234C>T ; p.Arg412Cys           | VSI     | 13   | 6          | -             | 1,0           |
| c.1395_1397del ; p.Glu466del      | MUT DEL | 14   | 16         | 2,8           | 2,6           |
| c.1435G>T ; p.Val479Phe           | MUT DEL | 15   | 5          | 0,9           | 0,8           |
|                                   |         |      | <b>525</b> | <b>91,2 %</b> | <b>84,5 %</b> |

\* Nombre de fois où le variant a été identifié

\*\* Proportion par rapport au nombre de mutations délétères identifiées

\*\*\* Proportion par rapport au nombre total des variants d'intérêt identifiés (MUT DEL + VSI)

MUT DEL = mutations délétères, VSI = variants de signification inconnue

### 3. Techniques et stratégies d'analyse

#### 3.1. Les différentes techniques et stratégies d'analyse du gène *MUTYH*

Différentes techniques et stratégies d'analyse ont été utilisées pour analyser le gène *MUTYH* (tableau 21). Elles comprennent essentiellement :

- des techniques dites ciblantes, ciblant principalement les deux mutations *princeps* (Y165C et G382D) telles la discrimination allélique par restriction enzymatique (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*), l'analyse de fragments, la PCR spécifique d'allèle (ARMS, *amplification refractory mutation system*), la PCR en temps réel associée à une sonde spécifique d'allèle, le pyroséquençage ou la spectrométrie de masse MALDI-TOF ;
- des techniques de balayage, telles la SSCP (*single strand conformation polymorphism*), DGGE (*denaturing gradient gel electrophoresis*), CSGE (*conformational scanning gel electrophoresis*) ou dHPLC (*denaturing high-performance liquid chromatography*), suivies d'une caractérisation par séquençage des produits identifiés comme anormaux ;
- le séquençage direct.

Quelques rares équipes ont également recherché la présence de réarrangements de grande taille par les techniques de Southern blot [56], PCR multiplex semi-quantitative et PCR longue distance [109] ou MLPA (*multiplex ligation-dependant probe amplification*) [99].

**TABLEAU 21** Techniques utilisées pour l'analyse du gène *MUTYH*

| Techniques                      | Références   |
|---------------------------------|--|
| RFLP                            | Sampson <i>et al.</i> 2003 ; Gismondi <i>et al.</i> 2004 ; Isidro <i>et al.</i> 2004 ; Jo <i>et al.</i> 2005 ; Chow <i>et al.</i> 2006 ; Dolwani <i>et al.</i> 2007 ; Lubbe <i>et al.</i> 2009   |
| Analyse de fragments            | Gismondi <i>et al.</i> 2004  |
| ARMS                            | Gismondi <i>et al.</i> 2004 ; Farrington <i>et al.</i> 2005 ; Piccioli <i>et al.</i> 2006 ; Dolwani <i>et al.</i> 2007 ; Küry <i>et al.</i> 2007   |
| PCR en temps réel               | Gomez-Fernandez <i>et al.</i> 2009   |
| Pyroséquençage                  | Wang <i>et al.</i> 2004 ; Kairupan <i>et al.</i> 2005 ; Avezzu <i>et al.</i> 2008  |
| Spectrométrie de masse          | Cleary <i>et al.</i> 2009  |
| SSCP                            | Sieber <i>et al.</i> 2003 ; Isidro <i>et al.</i> 2004 ; de Rosa <i>et al.</i> 2005 ; Kim <i>et al.</i> 2006 ; Yanaru-Fujisawa <i>et al.</i> 2008 ; Filipe <i>et al.</i> 2009   |
| DGGE                            | Nielsen <i>et al.</i> 2005   |
| CSGE                            | Fleischmann <i>et al.</i> 2004 ; Riegert Johnson <i>et al.</i> 2007  |
| dHPLC                           | Aceto <i>et al.</i> 2005 ; Kanter-Smoler <i>et al.</i> 2006 ; Piccioli <i>et al.</i> 2006 ; Croitoru <i>et al.</i> 2007 ; Sulova <i>et al.</i> 2007 ; Cleary <i>et al.</i> 2009  |
| Séquençage direct               | Venezio <i>et al.</i> 2004 ; Alhopuro <i>et al.</i> 2005 ; Eliason <i>et al.</i> 2005 ; Aretz <i>et al.</i> 2006 ; Lejeune <i>et al.</i> 2006 ; Lefevre <i>et al.</i> 2006 ; Colebatch <i>et al.</i> 2006 ; Olschwang <i>et al.</i> 2007 ; Cattaneo <i>et al.</i> 2007 ; Nielsen <i>et al.</i> 2007A |
| <i>Southern blot</i>            | Nielsen <i>et al.</i> 2005   |
| PCR multiplex semi-quantitative | Peterlongo <i>et al.</i> 2006  |
| PCR longue distance             | Peterlongo <i>et al.</i> 2006  |
| MLPA                            | Kanter-Smoler <i>et al.</i> 2006   |

La majorité des études à visée diagnostique ont :

- soit élaboré des **stratégies d'analyse en deux temps**, avec une première analyse ciblée sur quelques mutations ou exons, puis une analyse complète limitée aux personnes porteuses d'une seule mutation ;
- soit réalisé **d'emblée une analyse exhaustive** de la séquence codante du gène.

### 3.2. Taux de détection de mutations selon les techniques et stratégies d'analyse

Le taux de détection de mutations selon les techniques et stratégies employées est extrêmement difficile à évaluer étant donné l'hétérogénéité des populations analysées et des procédures d'analyse (stratégies d'analyse et techniques utilisées). Une évaluation sur la base des résultats obtenus dans les laboratoires français chez les cas index [stratégie utilisée : technique de séquençage et analyse complète du gène d'emblée (8/10 laboratoires) ou dans un second temps (2/10 laboratoires)] indique que l'analyse des exons 7 et 13 permet à elle seule de détecter 78,6 % de l'ensemble des variants et 82,8 % des mutations délétères (analyse sur la base des 621 variants d'intérêt identifiés chez 378 cas index) (tableau 19). L'analyse des exons 7, 9, 10, 12, 13 et 14 permet de détecter 93,9 % des variants et 96,1 % des mutations délétères. L'**application d'une stratégie en deux temps consistant à analyser dans un premier temps ces 6 exons, suivie de l'analyse complémentaire des autres exons chez les personnes porteuses d'une seule mutation** aurait conduit à méconnaître 1,2 % des patients porteurs de deux variants (quelle que soit leur nature, mutation délétère ou VSI) et 1,4 % des patients porteurs de deux mutations délétères [patients homozygotes pour des mutations situées dans les exons 5 (n = 2) et 15 (n = 1) du gène *MUTYH*]. Par ailleurs, elle aurait conduit à méconnaître 10,4 % des patients porteurs d'un seul variant (mutation

délétère ou VSI) et 5,6 % des patients porteurs d'une mutation délétère [mutations dans les exons 4 (n = 1), 6 (n = 2), 8 (n = 2), 11 (n = 1) et 16 (n = 2)] (tableau 22).

Ainsi, une telle stratégie d'analyse n'apparaît pas suffisante dans le cadre du diagnostic chez les cas index mais peut constituer une première étape dans l'investigation.

De même, une stratégie en deux temps basée sur l'analyse ciblée dans un premier temps sur les sept mutations délétères les plus fréquemment rencontrées en France, suivie de l'analyse complète de la séquence codante du gène chez les personnes porteuses d'une seule mutation se révèle insuffisante, tant pour le diagnostic chez les cas index que pour le diagnostic prédictif chez les apparentés. L'application de cette stratégie aurait en effet conduit à méconnaître 4,5 % des patients porteurs de deux variants (quelle que soit leur nature, mutation délétère ou VSI) et 2,7 % des patients porteurs de deux mutations délétères [patients homozygotes pour des mutations situées dans les exons 5 (n = 2), 9 (n = 1) et 12 (n = 2) ; patient porteur de 2 mutations dans l'exon 10 (n = 1) du gène *MUTYH*]. Par ailleurs, elle aurait conduit à méconnaître 28,1 % des patients porteurs d'un seul variant (mutation délétère ou VSI) et 10,2 % des patients porteurs d'une mutation délétère (n = 11) (tableau 22). Néanmoins, une telle stratégie, élargie à un nombre plus important de mutations à cibler en première intention, pourrait augmenter la sensibilité de détection et constituer ainsi une bonne alternative au séquençage complet.

**TABLEAU 22 Taux de détection des mutations chez les cas index selon la stratégie utilisée (données des laboratoires français)**

| Types de variants détectés chez les cas index | Nb de patients | Stratégie 1*            |               | Stratégie 2**           |               |
|---|----------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
|   |                | Nb de patients détectés | % détection   | Nb de patients détectés | % détection   |
| <b>Patients porteurs de 2 variants :</b>      |                |                         |               |                         |               |
| MUT DEL + MUT DEL                             | 222            | 219                     | 98,6          | 216                     | 97,3          |
| MUT DEL + VSI                                 | 18             | 18                      | 100           | 16                      | 100           |
| VSI + VSI                                     | 3              | 3                       | 100           | 0                       | 100           |
| <b>Total</b>                                  | <b>243</b>     | <b>240</b>              | <b>98,8 %</b> | <b>232</b>              | <b>95,5 %</b> |
| <b>Patients porteurs d'un seul variant :</b>  |                |                         |               |                         |               |
| MUT DEL                                       | 108            | 102                     | 94,4          | 97                      | 89,8          |
| VSI   | 27             | 19                      | 70,4          | 0                       | 0,0           |
| <b>Total</b>                                  | <b>135</b>     | <b>121</b>              | <b>89,6 %</b> | <b>97</b>               | <b>71,9 %</b> |

\* Stratégie 1 : analyse des exons 7, 9, 10, 12, 13, 14 puis analyse complémentaire des autres exons chez les patients porteurs d'un seul variant

\*\* Stratégie 2 : analyse des 7 mutations délétères les plus fréquemment identifiées en France puis analyse complémentaire de l'ensemble de la séquence codante chez les patients porteurs d'un seul variant

### 3.3. Stratégies d'analyses recommandées chez les cas index

#### 3.3.1. Principe général et objectif de l'analyse chez les cas index

Dans le cadre du diagnostic génotypique chez un cas index, les moyens mis en œuvre doivent avoir pour objectif d'identifier deux mutations délétères. Ceci suppose une analyse du gène *MUTYH* jusqu'à identification de deux mutations délétères. En fonction de l'organisation des laboratoires, ceci peut consister en une analyse d'emblée complète du gène (analyse des exons 1 à 16) ou en une analyse « en cascade » avec arrêt des investigations dès lors que deux mutations délétères ont été identifiées.

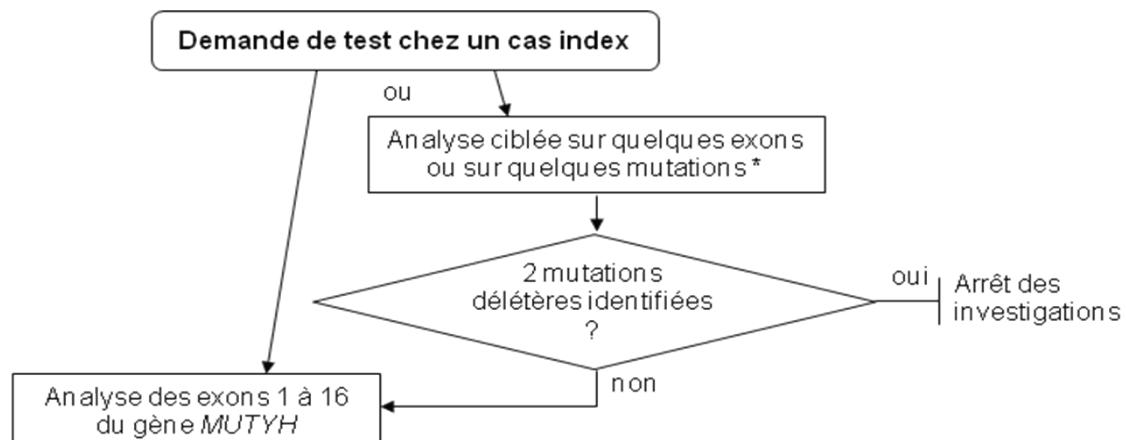
##### Stratégie d'analyse chez un cas index :

analyse de la séquence du gène *MUTYH* jusqu'à identification de 2 mutations délétères

##### Selon l'organisation des laboratoires :

- analyse complète du gène (analyse des exons 1 à 16)
- ou ;
- analyse « en cascade », avec arrêt dès lors que 2 mutations délétères ont été identifiées.

**FIGURE 3** Stratégies d'analyse du gène *MUTYH* chez les cas index



\* Analyse des exons 7, 9, 10, 12, 13, 14 ou analyse des 7 mutations délétères les plus fréquemment identifiées en France puis analyse complémentaire de l'ensemble de la séquence codante chez les patients porteurs d'un seul variant (tableau 22). Pour plus de détails, se référer au texte.

#### 3.3.2. Problème particulier des VSI

Les VSI représentent une proportion non négligeable des variants identifiés (8,4 % dans les laboratoires français) (tableau 19) et constituent un véritable problème pour le conseil génétique. Dans ce contexte, il est important de pouvoir caractériser au mieux ces variants. Ceci constitue l'un des objectifs du Réseau national des laboratoires d'oncogénétique digestive (coordonné par le Dr S. Olschwang) et de la base de données internationale LOVD.

### Variants et épissage

Il a été montré que certains variants du gène *MUTYH* localisés en dehors des sites consensus d'épissage (positions -1/-2, +1/+2) entraînaient en fait un épissage anormal des transcrits correspondants. C'est le cas par exemple du variant c.648G>A qui entraîne un saut de l'exon 8 [52], du variant c.891+3A>C associé à une perte de l'exon 10 [99] ou du variant c.1435G>T associé à une perte de l'exon 15 [96]. Ceux-ci ont pour conséquence attendue la synthèse d'une protéine *MUTYH* tronquée non fonctionnelle. Ils sont de ce fait considérés comme délétères et utilisables comme tels pour le conseil génétique. Il est donc important pour tout VSI d'évaluer son impact sur les transcrits. À noter cependant des difficultés d'analyse probablement liées à la structure même du gène (introns de taille extrêmement réduite) rendant l'interprétation souvent délicate.

### Variants faux-sens

Selon la littérature, divers tests permettent d'évaluer l'impact des variants faux-sens sur la fonctionnalité de la protéine *MUTYH*. Les tests fonctionnels les plus usuels comprennent :

- la mesure de l'affinité de la protéine *MUTYH* pour l'ADN par retard sur gel ou anisotropie de fluorescence ;
- la mesure de l'activité catalytique glycosylase ;
- des études d'interactions protéiques par précipitation d'affinité (« *GST-pull down* »), co-immunoprecipitation et *western blot* [110].

Certaines équipes ont également développé des tests de complémentation fonctionnelle dans des souches déficientes d'origine bactérienne (*Escherichia coli*) ou de levure (*Schizosaccharomyces pombe*), ou dans des lignées cellulaires murines (fibroblastes embryonnaires) *Mutyh*-/- [110-112]. Néanmoins, à l'heure actuelle, ces tests sont difficilement implantables dans des laboratoires d'oncogénétique de routine.

Par ailleurs, se pose la question de l'intérêt d'étudier le génotype tumoral (recherche et caractérisation des transversions dans les adénomes et/ou les cancers colorectaux) qui, à l'instar du test MSI (recherche d'instabilité microsatellitaire) pour le syndrome de Lynch, pourrait constituer un moyen indirect simple et peu coûteux d'aborder la fonctionnalité de la protéine. Ceci reste néanmoins à évaluer.

#### **3.3.3. Intérêt de rechercher des réarrangements de grande taille du gène *MUTYH* ?**

Aucun réarrangement du gène *MUTYH* n'a été identifié à ce jour [56,99,109] ; données des laboratoires français). Néanmoins l'effectif des patients ayant fait l'objet de ce type de recherche est à ce jour trop faible et les techniques employées de sensibilité insuffisante (Southern blot, PCR multiplex ciblant un nombre non précisé d'exons, MLPA ne ciblant que 2 exons) pour émettre des conclusions. Ainsi, l'existence et l'implication de ce type d'altération reste à évaluer. La recherche d'un réarrangement exonique du gène *MUTYH* pourrait en particulier être intéressante chez les patients avec polyposé lorsqu'une seule mutation délétère a été identifiée (isolée ou associée à un VSI) ou en présence d'un VSI isolé (l'identification d'un réarrangement du gène *MUTYH* pouvant constituer un argument en faveur du caractère délétère du VSI associé). Cette approche permettrait également d'éliminer une éventuelle hémizygote en cas d'identification d'une mutation délétère à l'état homozygote. Ce type d'analyse prospective devrait être facilité grâce au développement récent d'un kit commercial spécifique (MLPA P378-A1 *MUTYH*, MRC Holland, 13/10/2010).

### **3.3.4. Intérêt à rechercher des mutations dans les autres gènes du système BER ?**

Diverses études ont recherché des mutations dans les autres gènes majeurs du système BER *OGG1*, *MTH1*, mais aussi dans les gènes *NTH1*, *NEIL1*, *NEIL2*, *NEIL3*, chez des patients avec de multiples polypes adénomateux et sans mutation identifiée ou porteurs d'une seule mutation du gène *MUTYH* [24-26,52,69,113]. Néanmoins, aucune mutation délétère certaine n'a été identifiée à ce jour dans ces différents gènes. Bien que le nombre de patients ayant fait l'objet d'une analyse exhaustive de ces gènes dans ce contexte soit relativement faible, ces derniers ne semblent pas contribuer de façon significative, avec le gène *MUTYH*, à la genèse des polyposes. Ainsi, l'exploration de ces gènes reste actuellement du domaine de la recherche clinico-biologique.

La mise en évidence d'un phénotype tumoral évocateur d'une altération du système BER (accumulation de transversions, et notamment de la mutation c.34G>T ; p.Gly12Cys du gène *KRAS*), déjà évoquée dans le chapitre « Indication des tests » de cette expertise et dans le paragraphe sur les VSI faux sens, pourrait être une incitation à la recherche de telles altérations génétiques (réarrangements de grande taille du gène *MUTYH*, mutations des autres gènes du système BER) chez les sujets avec polypose colorectale non expliquée (mutation délétère de *MUTYH* isolée ou associée à un VSI, voire un VSI isolé).

### **3.4. Stratégies d'analyses recommandées chez les apparentés**

Dans le cas des apparentés au premier degré de patients porteurs de mutations délétères bi-alléliques du gène *MUTYH*, les moyens mis en œuvre doivent avoir pour objectifs :

- pour les parents et enfants, d'éliminer avec une sensibilité suffisante l'existence de mutations bi-alléliques (ils sont « au minimum » porteurs obligatoires d'une mutation mono-allélique correspondant à l'une des deux mutations identifiées chez le cas index) ;
- pour les membres de la fratrie, de préciser s'ils sont indemnes de mutation ou porteurs de mutation(s) bi- ou mono-allélique(s).

Les recommandations pour la stratégie d'analyse moléculaire chez les apparentés :

- tiennent compte de la probabilité faible d'identifier une mutation autre que celles identifiées chez le cas index, en particulier chez les membres de la fratrie, (annexe R) ;
- intègrent le résultat des coloscopies de dépistage réalisées chez ces apparentés. L'absence de polypose ou de polypes multiples chez un sujet âgé de plus de 60 ans rend très improbable l'existence de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. À l'inverse, l'identification d'une polypose colorectale chez une personne supposée porteuse d'une mutation mono-allélique de *MUTYH* doit conduire à compléter l'analyse moléculaire en cas de réalisation d'un simple test ciblé sur les deux mutations identifiées chez le cas index.

La probabilité d'identifier une mutation autre que celles du cas index s'avère particulièrement faible chez les membres de sa fratrie. Cela suggèreraient l'existence de deux mutations associées chez l'un des deux parents ce qui est peu vraisemblable en l'absence de polypose.

La probabilité d'identifier une mutation autre que celles du cas index chez ses enfants est moins rare. Elle suppose que le second parent soit porteur d'une mutation (mono-allélique) du gène *MUTYH*, ce qui n'est pas exceptionnel compte tenu de la relative fréquence de ces mutations en population générale.

**Au total,**

- la demande d'analyse chez les parents d'un patient porteur de deux mutations visant essentiellement à confirmer le caractère bi-allélique de ces mutations, la recherche se limitera aux deux mutations identifiées chez le cas index. L'identification d'une polypose chez l'un des parents devrait conduire à reconsidérer cette proposition et à mettre en œuvre une étude exhaustive du gène *MUTYH*, voire à rechercher une autre altération génétique ;
- un diagnostic génotypique prédictif dans la fratrie consistera à rechercher les deux mutations du gène *MUTYH* préalablement identifiées chez le cas index ;
- un diagnostic génotypique prédictif chez les enfants consistera à rechercher les deux mutations identifiées chez le cas index et à compléter l'analyse de manière à identifier une éventuelle mutation provenant de l'autre parent avec une sensibilité supérieure à 90 %. Selon l'organisation des laboratoires, ceci consistera soit en une analyse complète du gène, soit en une analyse partielle, ciblant en priorité les exons 7, 9, 10, 12, 13 et 14 (détectio

**Stratégie d'analyse chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré de patients porteurs de deux mutations délétères du gène *MUTYH***

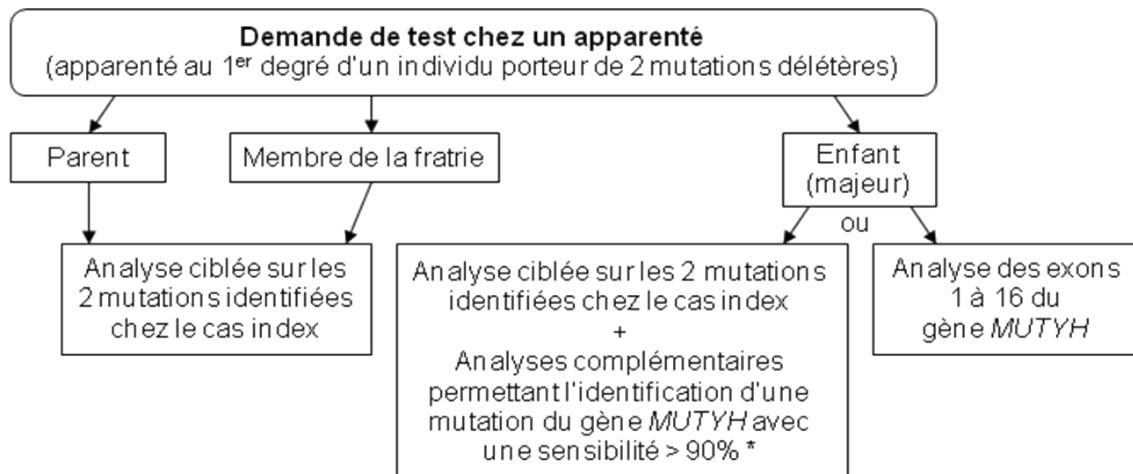
- parents : recherche ciblée sur les 2 mutations identifiées chez le cas index (sous réserve de l'absence de polypose / polypes multiples à la coloscopie de dépistage) ;
- fratrie : recherche ciblée sur les 2 mutations identifiées chez le cas index ;
- enfants : recherche des 2 mutations identifiées chez le cas index et analyse complémentaire permettant d'identifier une éventuelle mutation provenant de l'autre parent avec une sensibilité supérieure à 90 %.

Selon l'organisation des laboratoires :

- ✓ analyse partielle ciblant au minimum les exons 7, 9, 10, 12, 13 et 14
- ou
- ✓ analyse complète du gène *MUTYH* (analyse des exons 1 à 16).

Ces recommandations ne sont valables qu'en l'absence de consanguinité.

**FIGURE 4 Stratégies d'analyse du gène *MUTYH* chez les apparentés**



\* Pour plus de détails, se référer au texte.

#### 4. Compte rendu d'analyse moléculaire

Le compte rendu d'analyse doit restituer au prescripteur une information aussi claire que possible quant à la nature des variants détectés et à la méthode utilisée.

##### 4.1. Méthode

Le compte rendu d'analyse doit faire apparaître la stratégie d'analyse avec la(les) technique(s) utilisée(s) et les mutations recherchées ou exons analysés. Dans le cas du criblage chez les enfants, il est important de mentionner le taux de détection des mutations délétères associé à la stratégie d'analyse (> 90 %).

##### 4.2. Résultats et interprétation

Comme pour toute analyse génotypique, la description des variants doit être faite selon les recommandations de l'HGVS (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>). Dans le cas présent, elle suivra les recommandations relatives aux maladies récessives.

Concernant la numérotation, la description des variants sera réalisée au moins en référence à la séquence NM\_001048171.1 qui correspond à la séquence la plus usuelle (transcrit  $\alpha 3$ , isoforme de type 2). Celle-ci pourra être associée à la description selon la séquence NM\_1128425.1 qui correspond aux recommandations de l'HGVS, mais fait référence à un transcrit théorique (transcrit  $\alpha 5$ , isoforme de type 5).

Le numéro de la séquence de référence doit impérativement être précisé sur le compte rendu d'analyse afin d'éviter toute confusion.

**Recommandations relatives à la description des variants dans le cadre du diagnostic de polypose associée au gène *MUTYH* :**

- si 2 variants et caractère bi-allélique démontré (1 variant sur chacun des 2 allèles) : c.[variant allèle 1]+[variant allèle 2], p.[variant allèle 1]+[variant allèle 2] ;
- si 2 variants et statut allélique non connu : c.[variant allèle 1(+)]variant allèle 2], p.[variant allèle 1(+)]variant allèle 2] ;
- si un variant identifié sur un allèle avec une séquence normale sur l'autre allèle : c.[variant allèle 1]+[=], p.[variant allèle 1]+[=] ;
- séquence de référence : NM\_001048171.1

#### **4.3. Commentaires**

Le compte rendu doit mentionner de façon claire si le patient est porteur à l'état homozygote ou hétérozygote d'un ou de deux variant(s). Par ailleurs, il est impératif de statuer sur le caractère des variants identifiés, en indiquant s'il s'agit de mutations délétères ou de VSI (interprétation au moment de l'analyse).

Dans le cas de l'identification de deux variants différents, il est important de préciser si ceux-ci sont localisés sur les deux allèles du gène (*mutations en trans*). En effet, l'identification d'une mutation délétère sur chacun des deux allèles permet de confirmer le diagnostic de polypose associée au gène *MUTYH*. Si cette information n'est pas disponible, l'identification de deux mutations délétères est compatible avec le diagnostic de polypose associée au gène *MUTYH*, mais il est souhaitable de vérifier le caractère bi-allélique par une étude de ségrégation familiale. Dans un souci d'harmonisation, certaines phrases de commentaires sont proposées pour accompagner le résultat d'analyse.

**Propositions de phrases de commentaires :**

- si 1 mutation délétère homozygote ou 2 mutations délétères sur chacun des 2 allèles : « L'identification d'une mutation délétère sur chacun des deux allèles du gène confirme le diagnostic de polypose associée au gène *MUTYH* » ;
- si 2 mutations délétères et statut allélique inconnu : « L'identification de deux mutations délétères est compatible avec le diagnostic de polypose associée au gène *MUTYH*. Le caractère bi-allélique n'a pas été vérifié et pourrait être confirmé par une étude de ségrégation familiale » ;
- si 1 mutation délétère isolée ou associée à un VSI : « L'identification d'une seule mutation délétère ne permet pas de confirmer le diagnostic de polypose associée au gène *MUTYH*. Cette mutation ne peut pas être utilisée au titre du conseil génétique dans la famille».

# **RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE *MUTYH***

## **1. Prise en charge de la polypose colorectale**

### **1.1. Surveillance colorectale**

La fréquence élevée des adénomes et des cancers colorectaux à des âges inhabituellement précoces justifie la mise en place d'une surveillance endoscopique colorectale systématique. En l'absence de protocole d'efficacité démontrée, *les recommandations établies par notre groupe correspondent à un consensus d'experts*. Ces propositions sont basées sur l'analyse des données de la littérature relatives au phénotype colorectal et aux risques tumoraux. Elles prennent également en compte les recommandations issues de différents groupes internationaux et sociétés savantes (annexe S) ainsi que les recommandations professionnelles pour la prise en charge des personnes atteintes de polypose adénomateuse associée à une mutation du gène *APC*. Comme pour les autres patients à très haut risque de cancer colorectal (syndrome de Lynch et polypose adénomateuse atténuée associée à *APC*), l'examen recommandé correspond à la coloscopie qui doit être réalisée dans des conditions de préparation optimales et associée à une chromoendoscopie pancolique afin d'optimiser le dépistage des lésions sessiles et planes [114,115]. Il n'existe à l'heure actuelle pas d'alternative fiable à la coloscopie « optique ». En particulier, une surveillance par coloscopie virtuelle, coloscanner à l'eau ou vidéo-capsule colique n'est pas recommandable.

Considérant que 1 à 2 % de l'ensemble des cancers colorectaux diagnostiqués dans le contexte d'une polypose associée à une mutation bi-allélique du gène *MUTYH* le sont entre 20 et 30 ans, nous recommandons la réalisation, par sécurité, d'une première coloscopie, à l'âge de 20 ans (pour mémoire, il est recommandé de débuter la surveillance endoscopique à l'âge de 12-13 ans chez les sujets porteurs d'une polypose adénomateuse familiale, de phénotype « classique », liée à une mutation du gène *APC*, pour un risque de cancer débutant à l'âge de 15 ans et un risque cumulé entre 15 et 20 ans évalué à 1%). En cas de normalité de cette première coloscopie, nous proposons la réalisation d'une nouvelle coloscopie à 25 ans, puis à 30 ans en cas de normalité de la seconde. Les coloscopies sont ensuite réalisées au minimum tous les deux ans. L'identification et l'exérèse de polypes peut bien évidemment conduire à rapprocher les examens.

Ces recommandations sont globalement cohérentes avec les différentes recommandations professionnelles disponibles :

- début de la surveillance coloscopique à l'âge de 18-20 ans pour les experts européens du groupe de Majorque, à 25 ans pour les recommandations britanniques et irlandaises, à 25-30 ans pour les recommandations américaines du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ;
- répétition des coloscopies au minimum tous les 2 ans ou tous les 3-5 ans en l'absence de polype ; tous les 1 à 2 ans en présence de polypes (annexe S).

Elles devront être réévaluées à l'avenir.

Il faut noter que, sans être purement théorique, la question de l'âge de début de la surveillance coloscopique chez une personne porteuse de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* se pose exceptionnellement dans les termes énoncés ci-dessus. En effet, compte tenu

du mode de transmission autosomique récessif de l'affection, la mise en place du dépistage coloscopique concerne les membres de la fratrie porteurs des deux mutations identifiées chez le cas index, dont l'âge est généralement proche de celui de ce dernier, c'est-à-dire en pratique supérieur à 30 ans dans la grande majorité des cas.

Dans tous les cas, les coloscopies doivent avoir pour objectif l'exérèse de tous les polypes identifiés (lorsqu'elle paraît raisonnable) et la chirurgie doit être discutée en l'absence de « contrôle endoscopique » possible lié, soit au niveau élevé de polypes, soit, plus rarement, aux caractéristiques de l'un ou de plusieurs d'entre eux, incompatibles avec une exérèse endoscopique.

Actuellement, aucune donnée scientifique ne permet de déterminer précisément le nombre de polypes au-delà duquel le suivi endoscopique ne paraît plus raisonnable (20 ? 30 ?) et la proportion de malades atteints de polyposis associée à des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* pour lesquels il n'y aura pas de recours nécessaire à la chirurgie n'est pas connue. La fréquence non négligeable de patients présentant moins de 15 polypes laisse néanmoins supposer qu'un certain nombre pourraient faire l'objet d'une prise en charge endoscopique exclusive. Les cas rapportés par Fornasari *et al.* concernent deux personnes issues d'une même fratrie, initialement porteuses de plus de 50 adénomes, qui ont bénéficié d'une prise en charge endoscopique exclusive avec polypectomies itératives pendant une période de plus de 10 ans [81].

#### Recommandations pour la surveillance colorectale des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*

- La surveillance colorectale est assurée par coloscopie avec chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin. Elle doit avoir pour objectif, lorsque cela paraît raisonnable, l'exérèse de tous les polypes identifiés.
- La première coloscopie est réalisée à l'âge de 20 ans. L'examen doit ensuite être renouvelé, en cas de normalité, aux âges de 25 ans et de 30 ans, puis au minimum tous les 2 ans à partir de cet âge.
- Il n'y a pas d'alternative à la coloscopie « optique » pour la surveillance colorectale. En particulier, une surveillance par coloscopie virtuelle, coloscanner à l'eau ou vidéo-capsule colique, n'est pas recommandée.

## **1.2. Chirurgie colorectale : indications et modalités**

Les indications et les modalités de la chirurgie colorectale dans le contexte des polyposes associées aux mutations bi-alléliques de *MUTYH* doivent être discutées dans deux circonstances distinctes : polypose avec dégénérescence avérée et polypose non associée à une dégénérescence patente mais non « contrôlable » en endoscopie.

### **1.2.1. Polypose dégénérée**

La première situation est fréquente puisque le diagnostic est porté chez des sujets symptomatiques atteints d'une **polypose dégénérée** dans au moins 50 % des cas rapportés, [25,53,56,61,68]. Le diagnostic de cancer peut également être établi lors de la surveillance endoscopique des personnes atteintes d'une forme non dégénérée au diagnostic. En cas de localisation colique, le choix entre colectomie totale carcinologique avec anastomose iléorectale et coloproctectomie carcinologique avec anastomose iléo-anale est basé sur le résultat d'une évaluation précise de l'atteinte rectale avec chromoendoscopie. De façon empirique, il semble raisonnable de proposer une conservation rectale lorsque le nombre de polypes adénomateux du rectum est inférieur à 20 et qu'il n'y a pas de lésions de dysplasie de haut grade. Il faut cependant noter qu'il n'existe pas de données concernant le risque de cancer rectal métachrone après colectomie totale et anastomose iléorectale dans le contexte de la polypose associée à *MUTYH*. Dans tous les cas, la décision doit être prise après concertation multidisciplinaire impliquant un chirurgien expérimenté en chirurgie colorectale, un gastroentérologue expérimenté dans le suivi des malades atteints de polyposes et un oncogénéticien. Ces propositions sont conformes aux recommandations professionnelles existantes (annexe S). Aucune d'entre elles n'indique précisément les caractéristiques de l'atteinte rectale devant conduire à retenir l'indication de proctectomie. En pratique, il semble que la conservation rectale soit le plus souvent possible. Le seul cas de coloproctectomie rapporté dans la littérature a concerné le patient déjà cité, atteint d'une polypose colorectale particulièrement profuse associée à des manifestations phénotypiques très inhabituelles posant la question d'une altération génétique du gène *APC* associée aux mutations bi-alléliques de *MUTYH* et non identifiée [80]. Lorsque le cancer est localisé au niveau du rectum et que la conservation sphinctérienne est possible, la coloproctectomie avec anastomose iléorectale est l'intervention recommandée.

### **1.2.2. Polypose non dégénérée ou polypes multiples**

Les patients atteints de **polypose colique ou colorectale sans dégénérescence avérée mais « non contrôlable » en endoscopie** sont également candidats à une chirurgie. Là encore, la colectomie segmentaire n'est pas recommandable et le choix entre colectomie totale avec anastomose iléorectale et coloproctectomie avec anastomose iléo-anale est basé sur les caractéristiques de l'atteinte rectale évaluée minutieusement. Dans les deux cas, une chirurgie de type carcinologique, c'est-à-dire associée à un curage ganglionnaire, est recommandée car l'évaluation endoscopique ne permet pas d'exclure formellement un cancer associé. Une chirurgie sans curage pourrait éventuellement se discuter au cas par cas dans des situations cliniques rares telles qu'une polypose profuse faite de multiples polypes de petite tailles diagnostiquée chez des sujets jeunes ou une polypose peu profuse lorsque l'indication chirurgicale est basée sur l'existence d'une ou de quelques lésions adénomateuses non accessibles à une exérèse endoscopique.

## Indications et modalités de la chirurgie colorectale chez les patients atteints d'une polyposé associée à des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*

### 1<sup>ère</sup> situation : polyposé dégénérée

- La colectomie totale carcinologique avec anastomose iléorectale est l'intervention de référence en cas de polyposé associée à un cancer colique lorsque l'atteinte rectale est compatible avec une conservation du rectum.
- La coloproctectomie carcinologique avec anastomose iléo-anale est recommandée en cas de polyposé associée à un cancer du rectum (lorsque la conservation sphinctérienne est possible) ou en cas de polyposé associée à un cancer colique et à une atteinte rectale incompatible avec la conservation du rectum.

### 2<sup>ème</sup> situation : polyposé non dégénérée ou polypes multiples

- La colectomie totale avec anastomose iléorectale ou la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale sont également recommandées en l'absence de dégénérescence avérée lorsque la polyposé n'est pas « contrôlable » en endoscopie. Le choix du type d'intervention dépend de l'existence et de la sévérité de l'atteinte rectale évaluée de façon minutieuse.
- Il n'y a pas d'indication de chirurgie colorectale « prophylactique vraie », c'est-à-dire chez des sujets indemnes de polypes ou ne présentant qu'un nombre restreint de polypes accessibles à une exérèse endoscopique.

Dans tous les cas, les indications et les modalités de la chirurgie colorectale dans le contexte de la polyposé associée à *MUTYH* doivent faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire impliquant chirurgiens, gastroentérologues et oncogénéticiens.

## 2. Surveillance gastrique et duodénale

Le risque de lésions gastriques et surtout duodénales justifie la mise en place d'une surveillance endoscopique systématique dont l'objectif est de les détecter précocement et, le cas échéant, de les traiter pour prévenir le cancer. Aucun protocole de surveillance n'ayant été évalué spécifiquement dans ce contexte, *les propositions formulées correspondent*, comme pour la surveillance colorectale, à *un consensus d'experts* fondé sur l'analyse des données phénotypiques rapportées (risque et âge au diagnostic notamment) et inspirées des recommandations relatives à la polyposé adénomateuse associée à *APC*. En pratique, l'exploration est réalisée au minimum en vision axiale et associée idéalement à un examen en vision latérale (duodénoscopie) avec chromoendoscopie. La duodénoscopie s'impose en l'absence d'identification de la papille en vision axiale. Nous proposons de débuter la surveillance, par sécurité, à l'âge de 25 ans et de ne la renouveler en cas de normalité qu'à l'âge de 30 ans. À partir de cet âge, l'examen est renouvelé au minimum tous les 2 ans, à l'occasion des coloscopies. Il est recommandé d'évaluer, à chaque exploration, la sévérité de la polyposé duodénale, au moyen de la classification de Spigelman modifiée qui prend en compte le nombre, la taille, l'architecture des polypes ainsi que le degré de dysplasie épithéliale et de moduler le rythme de la surveillance en fonction de la sévérité comme pour la polyposé duodénale associée aux mutations du gène *APC*. Elle doit être rapprochée dans les formes les plus sévères (stades III et IV) qui justifient de discuter l'indication des différentes options d'endothérapie et de chirurgie (polypectomies, ampullectomie, duodénotomie, duodénectomie, duodénopancréatectomie...) [117]. Il n'y a

pas d'alternative à la fibroscopie œsogastroduodénale pour la surveillance du tube digestif supérieur. En particulier, la vidéo-capsule endoscopique n'a pas de place dans cette indication.

#### **Recommandations pour la surveillance de l'estomac et du duodénum chez les patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

- La surveillance est réalisée avec fibroscopie œsogastroduodénale avec chromoendoscopie duodénale, associée à une duodénoscopie, notamment en l'absence de visualisation de la papille en vision axiale ;
- le premier examen doit être réalisé à 25 ans. Il est ensuite renouvelé à 30 ans (en cas de normalité), puis au minimum tous les 2 ans, à l'occasion des coloscopies de dépistage, à partir de cet âge ;
- en cas de polyposis duodénale, le rythme de surveillance doit être modulé en fonction de sa sévérité évaluée au moyen du score de Spigelman modifié ;
- il n'y a pas d'alternative à l'endoscopie « optique » pour la surveillance du tube digestif supérieur chez ces patients.

### **3. Surveillance dermatologique**

Une consultation initiale de dermatologie est recommandée chez les patients chez lesquels une mutation bi-allélique du gène *MUTYH* a été identifiée. Cette consultation a pour objectif de détecter les tumeurs sébacées, parfois observées dans ce contexte, qui relèvent de traitements spécifiques. Elle permet également d'informer les patients sur le risque de développer des manifestations cutanées potentiellement graves (mélanome, carcinomes) et de procéder à une éducation visant à favoriser leur identification. Le sur-risque exact de ces lésions devra être précisé dans le futur par des études détaillées prospectives.

En l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'autres manifestations phénotypiques ou d'autres localisations tumorales à risque justifiant d'une surveillance ou d'un dépistage systématique.

## **EVALUATION DU RISQUE DE CANCER COLORECTAL CHEZ LES PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION MONO-ALLELIQUE DU GENE *MUTYH* ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE**

### **1. Risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH***

L'évaluation du risque de lésions néoplasiques colorectales (polypes adénomateux / cancers) chez les apparentés de personnes avec polyposé associée à *MUTYH* porteurs d'une des deux mutations délétères identifiées chez le cas index est importante car elle conditionne l'indication et les modalités d'un dépistage systématique des lésions néoplasiques colorectales. Elle conditionne également l'indication de l'étude moléculaire qui ne se justifie qu'en cas de bénéfice clinique, c'est-à-dire, si le résultat a un impact sur les recommandations du suivi.

Une augmentation du risque de lésions néoplasiques colorectales associée aux mutations mono-alléliques est évoquée par différentes observations issues des études évaluant la contribution des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* dans la genèse des polyposes, généralement « APC négatives ». Les antécédents familiaux de polypes / polyposes / cancers colorectaux des cas index étaient généralement colligés. La plus grande prévalence des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH* dans les situations évocatrices d'une transmission autosomique récessive (agrégation de cas de polyposes au sein d'une même fratrie sans atteinte des générations précédentes et suivantes et présentations sous une forme apparemment sporadique) est fréquemment rapportée dans ces différentes études. Néanmoins, l'existence d'antécédents de polypes ou de cancer colorectal chez un ou plusieurs apparentés, réalisant à un tableau de « pseudo-dominance » (non expliqué par la présence d'une mutation chez le conjoint), n'est pas exceptionnelle [67,71,98] Ces situations pourraient correspondre à l'association fortuite de polypes / cancers colorectaux sporadiques au sein d'une famille avec polyposé associée à *MUTYH*. Elles pourraient également témoigner d'une imputabilité partielle de la mutation mono-allélique du gène *MUTYH* qui pourrait intervenir comme facteur mineur de prédisposition génétique, en particulier en cas de cancer / polypes diagnostiqués à un âge jeune et/ou de cancers associés à des polypes adénomateux synchrones.

La question d'une augmentation du risque de lésions néoplasiques colorectales chez les apparentés de personnes avec polyposé associée à *MUTYH* porteurs d'une des deux mutations identifiées chez le cas index est donc posée. Il est important de tenter d'y répondre pour sortir de la confusion actuelle illustrée par la publication australienne de Worthey *et al.* [116]. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la perception du risque de cancer colorectal chez les apparentés de personnes atteintes de polyposé associée à *MUTYH* par des praticiens experts dans ce domaine exerçant dans 12 centres d'oncogénétique. Parmi les 12 praticiens interrogés, 8 considéraient que le risque de cancer colorectal chez les apparentés avec mutation mono-allélique était légèrement augmenté par rapport au risque de la population générale, 4 ne se prononçaient pas et 1 considérait qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du risque. La mise en place d'un dépistage endoscopique systématique était recommandée chez ces personnes par 7 des praticiens interrogés avec une variabilité pour l'âge de début et la périodicité des examens puisque les recommandations allaient d'une coloscopie tous les 3 ans dès l'âge de 25 ans à une coloscopie tous les 3 à 5 ans à partir de 50 ans. Les recommandations nationales et internationales actuellement disponibles ne

permettent pas de répondre à la question puisque seuls les experts européens du groupe de Majorque ont abordé la problématique des personnes porteuses d'une mutation mono-allélique de *MUTYH* [117] (annexe S).

L'évaluation précise de ce risque pourrait être obtenue au mieux par des études prospectives avec évaluation endoscopique systématique, standardisée et de qualité, chez les apparentés dont le statut génétique a été vérifié. Aucune étude de ce type n'est actuellement disponible. Les données de la littérature permettant d'évaluer ce risque sont issues des études de la fréquence des mutations du gène *MUTYH* dans le contexte des polyposes et des cancers colorectaux. De nombreuses études cas-témoins et méta-analyses relatives au risque associé aux mutations mono-alléliques « en population générale » ont également été publiées, de même que des études d'apparentés (ou études de type « *kin cohort* »). Seule une étude s'est intéressée spécifiquement au risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les parents de personnes atteintes de polypose associée à *MUTYH*. Les résultats de ces différentes études seront successivement envisagés.

### *1.1. Evaluation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* (hors contexte familial de polypose associée à *MUTYH*)*

#### ***1.1.1. Etudes de la fréquence des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les personnes avec polypose***

Les études permettant d'évaluer les fréquences alléliques et génotypiques (mutations bi-alléliques et mutations mono-alléliques) des mutations du gène *MUTYH* sont décrites dans le chapitre intitulé « Fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* » de cette expertise ainsi que dans le tableau E (annexes) ; leurs résultats résumés dans le tableau 8.

La fréquence des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les sujets atteints de polypose colorectale « *APC* négative » est globalement évaluée à 4,5 %. Cette fréquence pourrait être légèrement supérieure à la fréquence estimée en population générale (qui est supérieure à 2 %) mais ceci n'est pas certain compte tenu de la méconnaissance de la limite supérieure de cette estimation en population générale et d'une possible surestimation de la fréquence des mutations dans les polyposes liée à la requalification de certains variants considérés comme délétères en variants de signification inconnue dans notre travail.

En ce qui concerne le « spectre mutationnel », la fréquence des mutations Y165C et G382D dans le contexte des polyposes adénomateuses avec mutation mono-allélique du gène *MUTYH* est globalement équivalente (0,91 % et 0,88 % respectivement) alors que la fréquence allélique de la mutation G382D est clairement supérieure à celle de la mutation Y165C en population générale (0,63 % versus 0,22 %) et que la fréquence de la mutation Y165C est légèrement supérieure à celle de la mutation G382D dans le contexte des polyposes associées à une mutation bi-allélique de *MUTYH* (6,9 % versus 5,5 %).

Au total, il n'existe pas d'augmentation nette de la fréquence des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les personnes avec polypose *APC* négative. Il est probable que les mutations mono-alléliques identifiées dans ce contexte soient « coïncidentes » et non causales. Il n'est cependant pas possible d'exclure que la mutation identifiée puisse, dans certains cas, jouer un rôle dans la genèse de ces polyposes (en particulier pour la mutation Y165C dont la fréquence pourrait être supérieure à celle évaluée en population générale et qui semble avoir une « pathogénicité » supérieure à celle de la mutation G382D).

### **1.1.2. Etudes de la fréquence des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les sujets atteints de cancers colorectaux, études cas-témoins et méta-analyses**

#### **Patients consécutifs atteints de cancers colorectaux**

L'impact des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* vis-à-vis du risque de cancer colorectal a été évalué à travers différentes études de prévalence des mutations chez les sujets atteints de cancers colorectaux et études cas-témoins. Ces études sont décrites dans le chapitre « Fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* » ainsi que dans le tableau F (annexes) ; leurs résultats dans les tableaux 12 et 14.

Les populations « cas » correspondent généralement à des patients consécutifs atteints de cancers colorectaux non sélectionnés sur la base du phénotype colique, de l'âge au diagnostic ni des antécédents familiaux. Les témoins correspondent à des personnes *a priori* indemnes de cancer colorectal qui sont le plus souvent des donneurs de sang volontaires, parfois des individus soumis à un bilan de santé systématique ou pris en charge pour une autre affection, rarement des individus ayant eu une coloscopie pour des raisons variées et dont l'examen était normal. Les difficultés liées à l'hétérogénéité des stratégies d'analyse moléculaire et à l'évaluation de la nature délétère ou non de certains variants identifiés ont déjà été mentionnées. L'impact de la stratégie d'analyse sur l'évaluation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques est explicité dans l'annexe T qui illustre la surestimation du risque, par méconnaissance de certaines mutations bi-alléliques. Le risque de surestimation est d'autant plus élevé que le risque de cancer colorectal associé aux mutations bi-alléliques est plus élevé et que la fréquence des variants non ciblés par l'analyse est plus grande.

La fréquence des mutations mono-alléliques est faible et tout à fait compatible avec les fréquences estimées en population générale (tableau 12). Les résultats des études cas-témoins sont globalement négatifs, c'est-à-dire qu'ils ne permettent pas d'identifier d'augmentation significative du risque relatif de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH*. Il faut cependant noter que la puissance statistique de ces études est insuffisante pour identifier une augmentation modérée du risque associé à un génotype rare. La mise en évidence d'une augmentation de 20 % du risque de cancer (risque relatif de 1,2) associé à un génotype rare en population générale (fréquence inférieure à 2 %) nécessite en effet des effectifs de cas et de témoins de 22 000. C'est la raison pour laquelle de nombreuses méta-analyses ou compilations ont été réalisées par des équipes prenant en compte leurs propres résultats et ceux des études cas-témoins publiées antérieurement (annexes, tableau M). L'interprétation des résultats, présentés dans le tableau N (annexes), doit être prudente car il ne s'agit pas d'études indépendantes, les différentes études cas-témoins étant reprises dans les différentes méta-analyses comme l'indique le tableau K. Seule la méta-analyse de Jenkins *et al.* [37] conclut à une augmentation du risque associée à la présence d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* à la limite de la significativité [RR = 1,4 ; IC 95 % : 1,0-2,0]. La méta-analyse publiée en 2009 par Lubbe *et al.* [84] qui porte sur de plus larges effectifs (18 610 cas ; 12 822 témoins) et qui prend en compte l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse de Jenkins *et al.* est négative [RR=1,14 ; IC 95 %: 0,96-1,36].

Une méta-analyse a également été réalisée par notre groupe (Dr Catherine Bonaïti) à partir des données publiées en excluant les études dans lesquelles l'analyse moléculaire se limitait à la recherche de variants ciblés. Au total, 9 études ont été analysées (y compris l'étude cas-témoins de Lubbe *et al.* non prise en compte dans les méta-analyses précédentes) soit un effectif global de 12 261 cas et de 8 590 témoins. Le risque relatif associé aux mutations

mono-alléliques de *MUTYH* a été calculé à 1,1 (IC 95 % : 0,89-1,39) permettant de conclure que le risque relatif associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* en population générale est inférieur à 1,4 (avec un risque  $\alpha$  de 2,5 %).

La dernière méta-analyse publiée a pris en compte l'ensemble des études publiées antérieurement mais également un certain nombre de données non publiées et porte finalement sur un effectif de 20 565 cas et 15 524 témoins [91]. Ses conclusions se résument de la façon suivante : augmentation marginale du risque de cancer colorectal chez les personnes porteuses d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* (RR=1,16 ; IC 95 % : 1,00-1,34), restreinte aux personnes porteuses de la mutation Y165C (RR=1,34 ; IC 95 % : 1,01-1,77) ; [RR=1,07 ; (IC 95 % : 0,90-1,26) chez les porteurs de la mutation G382D à l'état mono-allélique].

#### **Patients atteints de cancers colorectaux sélectionnés sur la base d'une agrégation familiale**

De rares études cas-témoins ou de prévalence des mutations du gène *MUTYH* ont porté sur des populations « cas » sélectionnées sur la base d'une agrégation familiale, après exclusion d'un syndrome de prédisposition héréditaire connu et en particulier d'un syndrome de Lynch (à partir des données somatiques et/ou constitutionnelles) (annexes, tableau P). L'objectif de cette sélection particulière est de faciliter l'identification de gènes de susceptibilité à faible pénétrance et de tester l'hypothèse de l'implication des mutations du gène *MUTYH* dans la prédisposition suspectée dans ces familles. L'interprétation des résultats de ces études doit être prudente compte tenu de la majoration de la probabilité d'identifier des personnes avec mutation bi-allélique de *MUTYH* (avec cancer colorectal associé ou non à une polyposie colorectale) qui doivent être exclues de l'analyse du risque associé aux mutations mono-alléliques.

Aucune mutation délétère du gène *MUTYH* n'a été identifiée dans un groupe de 84 individus avec cancer colorectal « familial » inclus dans l'étude suédoise rapportée par Zhou *et al.* [72].

L'étude australienne de Ahston *et al.*, qui a inclus 233 individus issus de familles validant les critères d'Amsterdam ou de Bethesda sans mutation germinale identifiable des gènes *MLH1* et *MSH2* et 296 témoins [49], n'a pas mis en évidence de différence significative de fréquence des mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* entre ces 2 groupes (2,1 % et 1,35 % respectivement ;  $p = 0,48$ ).

Peterlongo *et al.* ont évalué la fréquence des mutations du gène *MUTYH* chez 137 cas index non apparentés atteints de cancers ( $n = 117$ ) ou de polypes adénomateux ( $n = 20$ ) colorectaux « familiaux » (validation des critères d'Amsterdam I, II ou « élargis » et exclusion du diagnostic de syndrome de Lynch) et chez 967 témoins [109]. Une mutation mono-allélique de *MUTYH* a été identifiée chez 6 patients, soit 4,4 % de l'effectif (mutations Y165C et G382D à l'état mono-allélique chez 2 et 4 patients respectivement) et chez 16 témoins, soit 1,6 % de l'effectif ( $p = 0,04$ ). Le risque de cancer colorectal associé à la présence d'une mutation mono-allélique de *MUTYH* a ainsi été évalué à 2,95 (IC95 % = [1,07-7,25] ;  $p = 0,04$ ) en l'absence d'ajustement et à 1,99 (IC95 % = [0,70-5,69] ;  $p = 0,20$ ) après ajustement pour l'origine ethnique, l'âge et le sexe.

L'étude de Grünhage *et al.* a montré une augmentation significative de la fréquence de la mutation Y165C dans un groupe de 93 individus atteints d'un cancer colorectal survenant dans le contexte d'une agrégation familiale par rapport à un groupe de 93 individus avec cancer

colorectal sporadique et à un groupe de 93 témoins avec coloscopie normale (fréquences alléliques : 3,2 % *versus* 0 % *versus* 0 % respectivement) [102]. En revanche aucune différence significative entre les 3 groupes n'a été mise en évidence pour la fréquence de la mutation G382D (fréquences alléliques : 1,1 % *versus* 1,1 % *versus* 0,5 % respectivement). Des mutations bi-alléliques de *MUTYH* ont été identifiées chez 2 personnes du groupe « cancer colorectal familial » dont l'une présentait un phénotype de polyposé (homozygote pour la mutation Y165C) et l'autre pas (hétérozygote composite pour les mutations Y165C et G382D). Les auteurs concluent à une augmentation significative du risque relatif de cancer colorectal associée à la mutation Y165C de *MUTYH* dans le groupe « cancer colorectal familial » par rapport aux groupes « cancer colorectal sporadique » et « témoins ». Le risque relatif est évalué à 13,43 (IC95 % = [0,75-240,17] ; p = 0,017) dans une analyse incluant les 2 patients du premier groupe avec mutation bi-allélique ; il est de 2,06 (IC95 % = [0,75-240,17] ; p = 0,042) dans une analyse excluant la personne avec mutation Y165 bi-allélique (mais en conservant la personne hétérozygote composite !).

Au total, deux des quatre études disponibles suggèrent que les mutations mono-alléliques du gène *MUTYH*, et en particulier la mutation Y165C, pourraient correspondre à des facteurs mineurs de prédisposition génétique aux cancers colorectaux associés isolément à une augmentation modérée du risque relatif de cancer colorectal. Aucune conclusion définitive ne peut cependant être tirée de l'analyse de ces seules études compte tenu de nombreuses limites méthodologiques : faibles effectifs ; variabilité des critères retenus pour la définition de formes « familiales » et pour l'exclusion des syndromes de prédisposition héréditaires connus, en particulier du syndrome de Lynch ; variabilité des stratégies d'analyse moléculaire.

#### **1.1.3. Etudes d'apparentés de personnes avec cancer colorectal et mutation mono-allélique ou bi-allélique du gène *MUTYH***

Des études d'apparentés, appelées également « *kin cohort* », ont été réalisées par 3 équipes dans le but d'augmenter l'effectif des personnes avec mutation mono-allélique du gène *MUTYH* et *in fine* la puissance de l'analyse [37,55,118] (annexes, tableau Q). En pratique, il s'agissait d'évaluer la prévalence des cancers colorectaux chez les apparentés non génotypés de personnes avec cancer colorectal et mutation(s) du gène *MUTYH* et de la comparer à celle d'une population de référence.

Jenkins *et al.* ont évalué le risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques de *MUTYH* à partir de l'étude de la prévalence du cancer colorectal chez 300 apparentés au premier degré de personnes avec mutation mono-allélique (n = 27) ou bi-allélique (n = 12) de *MUTYH* identifiées à l'occasion d'une étude cas-témoins canadienne [37]. Il s'agissait plus précisément de 204 apparentés des 27 cas avec mutation mono-allélique et de 96 apparentés des 12 cas avec mutations bi-alléliques. Il est important de noter que ces 39 « cas » issus de l'étude cas-témoin avaient été identifiés à partir d'un registre canadien de formes familiales de cancer colorectal (*Ontario Familial Colorectal Cancer Registry*). Il s'agissait donc de cas diagnostiqués à un âge inhabituellement jeune et/ou dans un contexte d'agrégation familiale. En l'absence de génotypage des apparentés inclus, le nombre de personnes avec mutation mono-allélique de *MUTYH* a été déduit des lois mendéliennes de la transmission autosomique récessive et évalué à 185. L'incidence du cancer colorectal observée dans cette population d'apparentés était significativement supérieure à l'incidence en population générale (Ontario ; période 1993-2002) puisque le rapport standardisé d'incidence (*Standardized Incidence Ratio, SIR*) entre ces deux populations a été évalué à 2,9 (IC95 % = [1,2-7,0] ; p = 0,02). Ce résultat ne semble pas pouvoir être pris en compte en raison d'un biais

méthodologique majeur lié au choix de la population générale comme population de référence qui n'est pas approprié compte tenu du mode de sélection des individus avec cancer colorectal inclus dans l'étude cas-témoin.

L'approche méthodologique du travail de Webb *et al.* qui a consisté à évaluer la prévalence des cancers colorectaux chez les apparentés d'individus atteints de cancers colorectaux inclus dans une étude cas-témoins en fonction des génotypes supposés est plus satisfaisante [118]. Dans un premier temps, l'analyse moléculaire de l'étude cas-témoin, limitée à la recherche des mutations Y165C et G382D, a permis d'identifier des mutations bi-alléliques chez 4 cas sur 2 561 (0,15 %) et chez aucun des 2695 témoins ; une mutation mono-allélique chez 53 cas (2,1 %) et chez 57 témoins (2,1 %). L'existence d'une mutation mono-allélique de *MUTYH* n'était donc pas associée à une augmentation significative du risque de cancer colorectal ( $RR = 0,98$  ;  $IC95\% = 0,66-1,46$ ). Dans un second temps, la prévalence des cancers colorectaux chez 324 apparentés au premier degré des cas avec mutations bi-alléliques ou mono-allélique de *MUTYH* a été comparée à la prévalence observée chez 14 344 apparentés au premier degré des cas non porteurs des mutations Y165C et G382D. Comme pour l'étude de Jenkins *et al.*, les apparentés des deux groupes n'ont pas été génotypés. La prévalence des cancers colorectaux n'était pas significativement différente dans les 2 groupes : 4,3 % (14 / 324) et 3,0 % (431 / 14344) respectivement. Les auteurs concluent que les résultats de l'étude d'apparentés sont cohérents avec ceux de l'étude cas-témoins et en défaveur d'une augmentation significative du risque de cancer colorectal chez les personnes avec mutation mono-allélique de *MUTYH* ( $HR = 1,74$  ;  $IC95\% = 0,62-3,60$ ).

Lubbe *et al.* ont réalisé une étude d'apparentés basée sur une méthodologie identique à celle de l'étude de Webb *et al.*, c'est-à-dire sur l'évaluation du risque de cancer colorectal chez les apparentés des cas avec mutation de *MUTYH* par rapport à celui des apparentés des cas sans mutation germinale de *MUTYH* inclus dans leur étude cas-témoins [55]. Les résultats de cette étude sont également négatifs ( $HR = 1,29$  pour les porteurs d'une mutation mono-allélique de *MUTYH* ;  $IC95\% = 0,25-1,95$ ). Il faut noter que les résultats de cette étude sont rapportés de manière succincte et qu'aucune information précise n'est fournie, en particulier en ce qui concerne les effectifs et les caractéristiques des apparentés.

En définitive, les résultats discordants de ces 3 études d'apparentés s'expliquent probablement par des différences dans le choix de la population de référence. Seuls les résultats des études de Webb *et al.* et de Lubbe *et al.*, dont la méthodologie paraît acceptable, peuvent être pris en compte. Ils sont cohérents avec ceux de la majorité des études cas-témoins et en défaveur d'une augmentation significative du risque de cancer colorectal associée aux mutations mono-alléliques de *MUTYH*.

#### 1.1.4. Conclusion

L'analyse de l'ensemble des données disponibles dans la littérature permet de conclure que les mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* ne sont probablement pas associées à une augmentation significative du risque de cancer colorectal en population générale ou à une augmentation très modérée et marginale de ce risque, probablement limitée à la mutation Y165C. Notre propre méta-analyse, qui a exclu les études dans lesquelles l'analyse moléculaire était restreinte à la recherche de variants ciblés, permet raisonnablement d'exclure un risque relatif supérieur à 1,4.

Ces données sont à la base des recommandations d'un groupe d'experts européens (dit « groupe de Majorque ») qui n'ont pas retenu d'indication de dépistage endoscopique

systématique chez les apparentés de personnes atteintes de polypose associée à *MUTYH* porteurs d'une seule des deux mutations identifiées chez le cas index [117]. Il est cependant possible que les données issues de la population générale ne soient pas « transposables » à ces personnes.

### ***1.2. Evaluation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* chez les apparentés au premier degré de patients atteints de polypose associée à *MUTYH****

Comme indiqué précédemment,

- aucune étude prospective avec évaluation endoscopique systématique, standardisée et de qualité dans cette population n'est disponible (alors que ce type d'étude serait le plus à même de répondre à la question posée) ;
- les résultats globalement négatifs des études menées en population générale ou dans le contexte d'antécédents familiaux de cancers colorectaux rapportées plus haut ne sont pas nécessairement transposables à cette population et ne permettent pas de répondre à la question.

Jones *et al.* ont tenté d'évaluer spécifiquement le risque de cancer colorectal chez les parents (pères et mères) de personnes atteintes de polyposes associées à *MUTYH* dans un travail publié en 2009 [38]. Les cas index étaient issus de registres de polyposes allemand ( $n = 71$ ), hollandais ( $n = 55$ ) et britannique ( $n = 48$ ). Pour tous les cas inclus, le diagnostic de polypose était porté soit à l'occasion d'une coloscopie réalisée pour symptômes digestifs en rapport avec la polypose et/ou un cancer colorectal pour les formes diagnostiquées à un stade de dégénérescence ( $n = 158$ ), soit dans le cadre d'un dépistage systématique chez des sujets asymptomatiques ( $n = 16$ ). Afin d'éviter un biais conduisant à une surévaluation des risques tumoraux chez les apparentés, les personnes atteintes d'une polypose associée à *MUTYH* diagnostiquée à l'occasion d'une coloscopie réalisée pour agrégation familiale de cancers colorectaux et/ou de polyposes n'ont pas été retenues. L'étude a finalement porté sur 351 personnes correspondant aux 348 parents des cas identifiés (porteurs obligatoires d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH*) et à 3 conjoints, également porteurs d'une mutation mono-allélique, génotypés en raison de l'atteinte d'enfants réalisant un aspect de pseudo-dominance.

L'incidence et la mortalité par cancer colorectal de même que l'incidence des cancers de tout type et la mortalité par cancer observées dans ce groupe ont été comparées à celles attendues en population générale à partir des données des registres des pays participant à cette étude avec prise en compte de l'âge, du sexe et des périodes de diagnostic. Au total, un cancer colorectal a été diagnostiqué chez 21 apparentés (âge médian : 70 ans ; déviation standard : 7 ans ; extrêmes : 52-82 ans), soit une augmentation significative de l'incidence par rapport à l'incidence attendue, exprimée par une valeur du rapport standardisé d'incidence du cancer colorectal (*Standardized Colorectal Cancer Incidence Ratio = SIR*) de 2,12 (IC95 % = 1,30-3,28 ;  $p < 0,01$ ). Il n'existe pas d'augmentation significative du rapport standardisé de mortalité par cancer colorectal, ni du rapport standardisé d'incidence des cancers de tout type ou du rapport standardisé de mortalité par cancer chez les apparentés. Ces données plaident donc en faveur d'une augmentation significative du risque de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré de personnes avec polypose associée à *MUTYH* et porteur d'une mutation mono-allélique de *MUTYH*.

L'interprétation de ce résultat doit néanmoins être prudente compte tenu d'un biais inhérent à ce type d'étude puisque la probabilité des génotypes, et notamment des mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*, n'est *a priori* pas la même dans la population de l'étude et dans la population générale. Ce biais est explicité au sein de l'annexe U qui indique que le risque de cancer colorectal attendu chez les apparentés est supérieur au risque de la population générale y compris en considérant l'hypothèse d'une absence de sur-risque associé aux mutations mono-alléliques. L'augmentation du risque chez les apparentés est d'autant plus importante que la fréquence des allèles délétères en population générale est plus grande et que le risque associé aux mutations bi-alléliques est plus élevé. Ainsi, le risque relatif de cancer colorectal chez les apparentés porteurs obligatoires d'au moins une mutation de *MUTYH* à l'état mono-allélique est évalué à 1,98 pour une fréquence des allèles délétères de 2 % et un risque relatif associé aux mutations bi-alléliques de 50. Les auteurs ont tenté de s'affranchir de ce biais grâce au génotypage des apparentés atteints de cancer colorectal dans le but d'exclure des mutations bi-alléliques. En pratique, le séquençage du gène *MUTYH* n'a pu être réalisé que chez 7 des 21 apparentés atteints et a révélé qu'ils étaient effectivement porteurs d'une mutation mono-allélique (mutation Y165C à l'état hétérozygote dans 5 cas ; mutation G382D à l'état hétérozygote dans 2 cas). Dans tous les autres cas, les données phénotypiques indiquent que les cancers colorectaux survenaient en dehors d'un contexte de polyposie adénomateuse colorectale ce qui diminue la probabilité de mutations bi-alléliques. Par ailleurs, des mutations bi-alléliques de *MUTYH* (P157L homozygote) ont été identifiées chez un apparenté présentant une polyposie colorectale diagnostiquée à un stade de dégénérescence. Cette personne a été exclue de l'analyse ultérieure. L'existence de cas de fausse paternité ne peut être exclue et constitue un autre biais possible conduisant au contraire à une sous-évaluation du risque associé aux mutations mono-alléliques.

**Comment rendre compte de la discordance possible concernant le risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* en population générale et chez les apparentés au premier degré de personnes avec polyposie associée à *MUTYH* ?**

Si les mutations bi-alléliques de *MUTYH* sont principalement recherchées chez des personnes atteintes de polyposes colorectales, il apparaît clairement que toutes les personnes avec mutations bi-alléliques n'ont pas de phénotype de polyposie. Des mutations bi-alléliques de *MUTYH* ont en effet été rapportées chez quelques personnes avec cancer colique ou rectal sans polyposie dans les différentes études cas-témoins citées précédemment [50,67,78,90,98]. Ces observations indiquent que les patients avec mutation bi-allélique de *MUTYH* et polyposie colorectale correspondent à des personnes sélectionnées chez lesquelles des facteurs génétiques associés pourraient rendre compte du phénotype de polyposie. L'augmentation modérée du risque relatif de cancer colorectal chez les apparentés au premier degré d'individus atteints et porteurs d'une mutation mono-allélique pourrait résulter de la conjonction de cette mutation et de facteurs génétiques associés, « modificateurs », partagés. Ce mécanisme évoqué suggère que l'augmentation du risque vaudrait (principalement) pour les apparentés au premier degré de personnes avec polyposie associée à *MUTYH* et non pas pour leurs apparentés au second degré également porteurs d'une mutation mono-allélique, en tout cas lorsque l'apparenté « faisant le lien » entre le cas index et les apparentés au second degré, n'a pas développé de lésion colorectale significative.

L'implication d'une inactivation somatique, par mutation ou perte d'hétérozygotie, de l'allèle fonctionnel restant de *MUTYH*, suggérée par certaines études [26,45,98] ou d'un effet de « dosage génique » (impact fonctionnel marqué avec réduction majeure de l'activité adényl-glycosylase de certaines mutations) est également possible mais moins vraisemblable. Ces mécanismes seraient effectivement également associés à une augmentation du risque de

cancer colorectal chez les personnes avec mutation mono-allélique de *MUTYH* issues de la population générale.

### **1.3. Conclusion**

Certaines observations de transmission pseudo-dominante (liées à un antécédent de polypes adénomateux ou de cancer colorectal chez les parents ou enfants) rapportées dans la littérature et les résultats de l'étude de Jones *et al.* indiquent que, contrairement à ce qui est observé en population générale, l'existence d'une mutation mono-allélique de *MUTYH* chez les apparentés au premier degré de personnes avec polyposie liée à *MUTYH* pourrait être associée à une augmentation modérée du risque de cancer colorectal. Il est important de garder à l'esprit la limite méthodologique de l'étude de Jones *et al.* Cette discordance vis-à-vis du risque induit entre la population générale et les apparentés de personnes avec polyposie associée à *MUTYH* pourrait s'expliquer par l'existence de facteurs génétiques de susceptibilité aux polypes/cancers colorectaux associés à la mutation du gène *MUTYH*.

## **2. Recommandations pour la prise en charge des apparentés au premier degré de personnes avec polyposie associée à *MUTYH* porteurs d'une des 2 mutations identifiées chez le cas index**

En se reportant à la classification en 3 groupes des risques de cancer colorectal généralement admise et établie notamment par les experts français (annexe V), nous considérons que les apparentés au premier degré des personnes avec polyposie associée à *MUTYH* porteurs d'une mutation mono-allélique, dont le risque est peut-être supérieur à celui de la population générale, doivent être classés dans le doute dans le groupe des personnes à haut risque (les personnes atteintes de polyposie associée à *MUTYH* font partie du groupe à très haut risque, au même titre que les personnes atteintes d'autres syndromes de prédisposition génétique majeure, polyposie adénomateuse associée à *APC* ou syndrome de Lynch notamment).

À ce titre, ils sont candidats à un dépistage endoscopique systématique du cancer colorectal dont nous recommandons de calquer les modalités sur celles recommandées chez les apparentés au premier degré de personnes atteintes de cancers colorectaux sporadiques.

En pratique, nous recommandons la réalisation de coloscopies tous les 5 ans à partir de l'âge de 45 ans. L'identification et l'exérèse d'au moins un polype adénomateux « avancé » (taille 10 mm et/ou architecture tubulo-villeuse ou villeuse exclusive et/ou lésions de dysplasie de haut grade) ou de polypes adénomateux multiples ( $\geq 3$ ) lors d'une coloscopie doit conduire à rapprocher à 3 ans la date du contrôle ultérieur.

Il n'y a pas d'argument pour recommander la réalisation systématique d'une chromoendoscopie à l'indigo carmin et les données disponibles, en particulier celles issues de l'étude de Jones *et al.* [38], n'incitent pas à recommander la mise en place de ce dépistage endoscopique à un plus jeune âge en l'absence de point d'appel.

La coloscopie virtuelle, dont les conditions de réalisation et les indications ont été récemment précisées<sup>11</sup>, n'a pas sa place « en première ligne » pour l'exploration colique et doit être réservée aux rares situations de contre-indication à la vidéo-coloscopie.

La recherche d'un saignement occulte par test Hémoccult®, qui est l'examen recommandé pour le dépistage de masse du cancer colorectal en population générale, n'est pas indiquée dans cette situation.

Il n'existe pas de données suggérant l'intérêt d'une surveillance endoscopique systématique du tube digestif supérieur chez les sujets avec mutation mono-allélique de *MUTYH* apparentés au premier degré de cas atteints de polyposé associée à *MUTYH*. Elle n'est donc pas recommandée.

Il n'existe aujourd'hui pas d'argument pour moduler ces recommandations en fonction de la nature de la mutation identifiée.

L'identification d'une polyposé adénomateuse colorectale chez un apparenté supposé porteur d'une seule mutation du gène *MUTYH* (test ciblé sur les deux mutations délétères identifiées chez le cas index) doit conduire à reprendre l'étude moléculaire (étude exhaustive du gène *MUTYH*, voire recherche d'une autre altération génétique).

*Ces recommandations sont établies sur la base des données de la littérature et correspondent à un consensus d'experts.* Elles sont susceptibles d'évoluer à l'avenir en fonction de l'évolution des connaissances relatives au risque de ces personnes (amplitude du risque, risque associé aux différentes mutations, caractérisation de facteurs génétiques associés...) et du développement des alternatives à la vidéo-coloscopie « optique » pour le dépistage du cancer colorectal.

Il n'existe pas d'argument dans la littérature permettant de conclure à une augmentation significative du risque de cancer colorectal chez les individus apparentés au second degré de personnes atteintes de polyposé associée à *MUTYH* et porteurs à l'état mono-allélique d'une des 2 mutations identifiées chez le cas index, lorsque l'apparenté au premier degré « faisant le lien » avec le cas index n'a pas développé de lésion colorectale significative. Nous ne recommandons par conséquent pas de dépistage endoscopique systématique chez ces personnes.

---

<sup>11</sup> Coloscopie virtuelle - Méta-analyse des performances diagnostiques ; indications et conditions de réalisation - Rapport d'évaluation technologique de la HAS - Disponible sur <http://www.has-sante.fr>



## BIBLIOGRAPHIE

1. Tsai-Wu JJ, Su HT, Wu YL, Hsu SM, Wu CH. Nuclear localization of the human mutY homologue hMYH. *Journal of Cellular Biochemistry* 2000; 77 : 666-77
2. Shibusawa S, Takeshita M, Grollman AP. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature* 1991; 349 : 431-4
3. Gu Y, Lu AL. Differential DNA recognition and glycosylase activity of the native human MutY homolog (hMYH) and recombinant hMYH expressed in bacteria. *Nucleic Acids Research* 2001; 29 : 2666-74
4. Shinmura K, Yamaguchi S, Saitoh T, Takeuchi-Sasaki M, Kim SR, Nohmi T, et al. Adenine excisional repair function of MYH protein on the adenine:8-hydroxyguanine base pair in double-stranded DNA. *Nucleic Acids Research* 2000; 28 : 4912-8
5. Slupska MM, Luther WM, Chiang JH, Yang H, Miller JH. Functional expression of hMYH, a human homolog of the Escherichia coli MutY protein. *Journal of Bacteriology* 1999; 181 : 6210-3
6. Takao M, Zhang QM, Yonei S, Yasui A. Differential subcellular localization of human MutY homolog (hMYH) and the functional activity of adenine:8-oxoguanine DNA glycosylase. *Nucleic Acids Research* 1999; 27 : 3638-44
7. Noll DM, Gogos A, Granek JA, Clarke ND. The C-terminal domain of the adenine-DNA glycosylase MutY confers specificity for 8-oxoguanine. *Biochemistry* 1999; 38 : 6374-9
8. Shao X, Grishin NV. Common fold in helix-hairpin-helix proteins. *Nucleic Acids Research* 2000; 28 : 2643-50
9. Takao M, Aburatani H, Kobayashi K, Yasui A. Mitochondrial targeting of human DNA glycosylases for repair of oxidative DNA damage. *Nucleic Acids Research* 1998; 26 : 2917-22
10. Chang DY, Lu AL. Functional interaction of MutY homolog with proliferating cell nuclear antigen in fission yeast, *Schizosaccharomyces pombe*. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277 : 11853-8
11. Parker A, Gu Y, Mahoney W, Lee SH, Singh KK, Lu AL. Human homolog of the MutY repair protein (hMYH) physically interacts with proteins involved in long patch DNA base excision repair. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276 : 5547-55
12. Hashimoto K, Tominaga Y, Nakabeppu Y, Moriya M. Futele short-patch DNA base excision repair of adenine:8-oxoguanine mispair. *Nucleic Acids Research* 2004; 32 : 5928-34
13. Parlanti E, Fortini P, Macpherson P, Laval J, Dogliotti E. Base excision repair of adenine/8-oxoguanine mispairs by an aphidicolin-sensitive DNA polymerase in human cell extracts. *Oncogene* 2002; 21 : 5204-12
14. van Loon B, Hubscher U. An 8-oxoguanine repair pathway coordinated by MUTYH glycosylase and DNA polymerase lambda. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106 : 18201-6
15. Arai K, Morishita K, Shinmura K, Kohno T, Kim SR, Nohmi T, et al. Cloning of a human homolog of the yeast OGG1 gene that is involved in the repair of oxidative DNA damage. *Oncogene* 1997; 14 : 2857-61

16. Radicella JP, Dherin C, Desmaze C, Fox MS, Boiteux S. Cloning and characterization of hOGG1, a human homolog of the OGG1 gene of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A* 1997; 94 : 8010-5
17. Radicella JP, Boiteux S. La réparation des guanines oxydées chez les mammifères: les gènes OGG1. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales* 1997; 191 : 755-63
18. Rosenquist TA, Zharkov DO, Grollman AP. Cloning and characterization of a mammalian 8-oxoguanine DNA glycosylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94 : 7429-34
19. Nakabeppu Y. Regulation of intracellular localization of human MTH1, OGG1, and MYH proteins for repair of oxidative DNA damage. *Progress in Nucleic Acid Research & Molecular Biology* 2001; 68:75-94, 2001.
20. Marra G, Jiricny J. Multiple colorectal adenomas--is their number up?. *New England Journal of Medicine* 2003; 348 : 845-7
21. Grollman AP, Moriya M. Mutagenesis by 8-oxoguanine: an enemy within. *Trends Genet* 1993; 9 : 246-9
22. Michaels ML, Cruz C, Grollman AP, Miller JH. Evidence that MutY and MutM combine to prevent mutations by an oxidatively damaged form of guanine in DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89 : 7022-5
23. Sakamoto K, Tominaga Y, Yamauchi K, Nakatsu Y, Sakumi K, Yoshiyama K, et al. MUTYH-null mice are susceptible to spontaneous and oxidative stress induced intestinal tumorigenesis. *Cancer Research* 2007; 67 : 6599-604
24. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genetics* 2002; 30 : 227-32
25. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:A mutations. *Human Molecular Genetics* 2002; 11 : 2961-7
26. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *New England Journal of Medicine* 2003; 348 : 791-9
27. Slupska MM, Baikarov C, Luther WM, Chiang JH, Wei YF, Miller JH. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the *Escherichia coli* mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *Journal of Bacteriology* 1996; 178 : 3885-92
28. Ohtsubo T, Nishioka K, Imaiso Y, Iwai S, Shimokawa H, Oda H, et al. Identification of human MutY homolog (hMYH) as a repair enzyme for 2-hydroxyadenine in DNA and detection of multiple forms of hMYH located in nuclei and mitochondria. *Nucleic Acids Research* 2000; 28 : 1355-64
29. Ali M, Kim H, Cleary S, Cupples C, Gallinger S, Bristow R. Characterization of mutant MUTYH proteins associated with familial colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008; 135 : 499-507
30. Gorgens H, Kruger S, Kuhlisch E, Pagenstecher C, Hohl R, Schackert HK, et al. Microsatellite stable colorectal cancers in clinically

- suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients without vertical transmission of disease are unlikely to be caused by biallelic germline mutations in MYH. *Journal of Molecular Diagnostics* 2006; 8 : 178-82
31. Gorgens H, Muller A, Kruger S, Kuhlisch E, Konig IR, Ziegler A, et al. Analysis of the base excision repair genes MTH1, OGG1 and MUTYH in patients with squamous oral carcinomas. *Oral Oncology* 2007; 43 : 791-5
  32. Tao H, Shinmura K, Hanaoka T, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, et al. A novel splice-site variant of the base excision repair gene MYH is associated with production of an aberrant mRNA transcript encoding a truncated MYH protein not localized in the nucleus. *Carcinogenesis* 2004; 25 : 1859-66
  33. Bougatef K, Marrakchi R, Moussa A, Blondeau-Lahely Y, Najjar T, Coulet F, et al. First genetic analysis in Tunisian familial adenomatous polyposis probands. *Oncology Reports* 2008; 19 : 1213-8
  34. Cao X, Hong Y, Eu KW, Loi C, Cheah PY. Singapore familial adenomatous polyposis (FAP) patients with classical adenomatous polyposis but undetectable APC mutations have accelerated cancer progression. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101 : 2810-7
  35. Truta B, Allen BA, Conrad PG, Weinberg V, Miller GA, Pomponio R, et al. A comparison of the phenotype and genotype in adenomatous polyposis patients with and without a family history. *Familial Cancer* 2005; 4 : 127-33
  36. Chang JS, Wrensch MR, Hansen HM, Sison JD, Aldrich MC, Quesenberry CP, Jr., et al. Base excision repair genes and risk of lung cancer among San Francisco Bay Area Latinos and African-Americans. *Carcinogenesis* 2009; 30 : 78-87
  37. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, Cleary SP, Cotterchio M, Hopper JL, et al. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006; 15 : 312-4
  38. Jones N, Vogt S, Nielsen M, Christian D, Wark PA, Eccles D, et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. *Gastroenterology* 2009; 137 : 489-94
  39. Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, Vogt S, Tops CM, Vasen HF, et al. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 136 : 471-6
  40. Steinke V, Rahner N, Morak M, Keller G, Schackert HK, Gorgens H, et al. No association between MUTYH and MSH6 germline mutations in 64 HNPCC patients. *European Journal of Human Genetics* 2008; 16 : 587-92
  41. Conde J, Silva SN, Azevedo AP, Teixeira V, Pina JE, Rueff J, et al. Association of common variants in mismatch repair genes and breast cancer susceptibility: a multigene study. *BMC Cancer* 2009; 9344, 2009.
  42. Figueroa JD, Malats N, Real FX, Silverman D, Kogevinas M, Chanock S, et al. Genetic variation in the base excision repair pathway and bladder cancer risk. *Human Genetics* 2007; 121 : 233-42
  43. Tao H, Shinmura K, Suzuki M, Kono S, Mibu R, Tanaka M, et al. Association between genetic polymorphisms of the base excision repair gene MUTYH and increased colorectal cancer risk in a Japanese population. *Cancer Science* 2008; 99 : 355-60

44. Zhang Y, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Chanock S, Welch R, et al. Genetic polymorphisms in base-excision repair pathway genes and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006; 15 : 353-8
45. Kambara T, Whitehall VL, Spring KJ, Barker MA, Arnold S, Wynter CV, et al. Role of inherited defects of MYH in the development of sporadic colorectal cancer. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2004; 40 : 1-9
46. Riegert-Johnson DL, Johnson RA, Rabe KG, Wang L, Thomas B, Baudhuin LM, et al. The value of MUTYH testing in patients with early onset microsatellite stable colorectal cancer referred for hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome testing. *Genetic Testing* 2007; 11 : 361-5
47. Tenesa A, Campbell H, Barnetson R, Porteous M, Dunlop M, Farrington SM. Association of MUTYH and colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2006; 95 : 239-42
48. Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, Mecklin JP, Houlston R. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clinical Cancer Research* 2007; 13 : 356-61
49. Ashton KA, Meldrum CJ, McPhillips ML, Kairupan CF, Scott RJ. Frequency of the Common MYH Mutations (G382D and Y165C) in MMR Mutation Positive and Negative HNPCC Patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2005; 3 : 65-70
50. Cleary SP, Kim H, Croitoru ME, Redston M, Knight JA, Gallinger S, et al. Missense polymorphisms in the adenomatous polyposis coli gene and colorectal cancer risk. *Diseases of the Colon & Rectum* 2008; 51 : 1467-73
51. Croitoru ME, Cleary SP, Di NN, Manno M, Selander T, Aronson M, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96 : 1631-4
52. Dallosso AR, Dolwani S, Jones N, Jones S, Colley J, Maynard J, et al. Inherited predisposition to colorectal adenomas caused by multiple rare alleles of MUTYH but not OGG1, NUDT1, NTH1 or NEIL 1, 2 or 3. *Gut* 2008; 57 : 1252-5
53. Lefevre JH, Parc Y, Svrcek M, Kerneis S, Colas C, Shields C, et al. APC, MYH, and the correlation genotype-phenotype in colorectal polyposis. *Annals of Surgical Oncology* 2009; 16 : 871-7
54. Leite JS, Isidro G, Martins M, Regateiro F, Albuquerque O, Amaro P, et al. Is prophylactic colectomy indicated in patients with MYH-associated polyposis? *Colorectal Disease* 2005; 7 : 327-31
55. Lubbe SJ, Webb EL, Chandler IP, Houlston RS. Implications of familial colorectal cancer risk profiles and microsatellite instability status. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 : 2238-44
56. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, van der KH, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *Journal of Medical Genetics* 2005; 42 : e54
57. Peterlongo P, Mitra N, Chuai S, Kirchhoff T, Palmer C, Huang H, et al. Colorectal cancer risk in individuals with biallelic or monoallelic mutations of MYH. *International Journal of Cancer* 2005; 114 : 505-7
58. van Puijenbroek M, Nielsen M, Tops CM, Halfwerk H, Vasen HF, Weiss MM, et al. Identification of

- patients with (atypical) MUTYH-associated polyposis by KRAS2 c. Clinical Cancer Research 2008; 14 : 139-42
59. Kim DW, Kim IJ, Kang HC, Jang SG, Kim K, Yoon HJ, et al. Germline mutations of the MYH gene in Korean patients with multiple colorectal adenomas. International Journal of Colorectal Disease 2007; 22 : 1173-8
  60. Dolwani S, Williams GT, West KP, Newman J, Stock D, Griffiths AP, et al. Analysis of inherited MYH/(MutYH) mutations in British Asian patients with colorectal cancer. Gut 2007; 56 : 593
  61. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, Radice P, Sala P, Bertario L, et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. International Journal of Cancer 2004; 109 : 680-4
  62. Jo WS, Bandipalliam P, Shannon KM, Niendorf KB, Chan-Smutko G, Hur C, et al. Correlation of polyp number and family history of colon cancer with germline MYH mutations. Clinical Gastroenterology & Hepatology 2005; 3 : 1022-8
  63. Kairupan CF, Meldrum CJ, Crooks R, Milward EA, Spigelman AD, Burgess B, et al. Mutation analysis of the MYH gene in an Australian series of colorectal polyposis patients with or without germline APC mutations. International Journal of Cancer 2005; 116 : 73-7
  64. Russell AM, Zhang J, Luz J, Hutter P, Chappuis PO, Berthod CR, et al. Prevalence of MYH germline mutations in Swiss APC mutation-negative polyposis patients. International Journal of Cancer 2006; 118 : 1937-40
  65. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. Lancet 2003; 362 : 39-41
  66. Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. Gastroenterology 2006; 131 : 30-9
  67. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, Steenblock KJ, Petersen GM, Halling KC, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. Gastroenterology 2004; 127 : 9-16
  68. Olschwang S, Blanche H, de MC, Thomas G. Similar colorectal cancer risk in patients with monoallelic and biallelic mutations in the MYH gene identified in a population with adenomatous polyposis. Genetic Testing 2007; 11 : 315-20
  69. Kury S, Buecher B, Robiou-du-Pont S, Scoul C, Colman H, Lelievre B, et al. The thorough screening of the MUTYH gene in a large French cohort of sporadic colorectal cancers. Genetic Testing 2007; 11 : 373-9
  70. Gomez-Fernandez N, Castellvi-Bel S, Fernandez-Rozadilla C, Balaguer F, Munoz J, Madrigal I, et al. Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalonian FAP families: a different spectrum of mutations? BMC Medical Genetics 2009; 10:57, 2009.
  71. Lejeune S, Guillemot F, Triboulet JP, Cattan S, Mouton C, PAFNORD Group, et al. Low frequency of AXIN2 mutations and high frequency of MUTYH mutations in patients with multiple polyposis. Human Mutation 2006; 27 : 1064
  72. Zhou XL, Djureinovic T, Werelius B, Lindmark G, Sun XF, Lindblom A, et al. Germline mutations in the MYH gene in Swedish familial and

- sporadic colorectal cancer. *Genetic Testing* 2005; 9 : 147-51
73. Sliwinski T, Markiewicz L, Rusin P, Pietruszewska W, Olszewski J, Morawiec-Sztandera A, et al. Polymorphisms of the DNA base excision repair gene MUTYH in head and neck cancer. *Experimental Oncology* 2009; 31 : 57-9
  74. Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137 : 1976-85
  75. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *International Journal of Cancer* 2006; 119 : 807-14
  76. Nielsen M, Poley JW, Verhoef S, van PM, Weiss MM, Burger GT, et al. Duodenal carcinoma in MUTYH-associated polyposis. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59 : 1212-5
  77. Avezzu A, Agostini M, Pucciarelli S, Lise M, Urso ED, Mammi I, et al. The role of MYH gene in genetic predisposition to colorectal cancer: another piece of the puzzle. *Cancer Letters* 2008; 268 : 308-13
  78. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Munoz J, Gisbert JP, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2007; 5 : 379-87
  79. Baglioni S, Melean G, Gensini F, Santucci M, Scatizzi M, Papi L, et al. A kindred with MYH-associated polyposis and pilomatricomas. *American Journal of Medical Genetics* 2005; Part A. 134A : 212-4
  80. de Ferro SM, Suspiro A, Fidalgo P, Lage P, Rodrigues P, Fragoso S, et al. Aggressive phenotype of MYH-associated polyposis with jejunal cancer and intra-abdominal desmoid tumor: report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum* 2009; 52 : 742-5
  81. Fornasarig M, Minisini AM, Viel A, Quaia M, Canzonieri V, Veronesi A. Twelve years of endoscopic surveillance in a family carrying biallelic Y165C MYH defect: report of a case. *Diseases of the Colon & Rectum* 2006; 49 : 272-5
  82. Ponti G, Ponz de LM, Maffei S, Pedroni M, Losi L, Di GC, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis and Muir-Torre syndrome linked to compound biallelic constitutional MYH gene mutations. *Clinical Genetics* 2005; 68 : 442-7
  83. Ponti G, Venesio T, Losi L, Pellacani G, Bertario L, Sala P, et al. BRAF mutations in multiple sebaceous hyperplasias of patients belonging to MYH-associated polyposis pedigrees. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127 : 1387-91
  84. Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, Houlston RS. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 : 3975-80
  85. Lefevre JH, Rodrigue CM, Mourra N, Bennis M, Flejou JF, Parc R, et al. Implication of MYH in colorectal polyposis. *Annals of Surgery* 2006; 244 : 874-9
  86. Venesio T, Molatore S, Cattaneo F, Arrigoni A, Risio M, Ranzani GN. High frequency of MYH gene mutations in a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 126 : 1681-5
  87. Boparai KS, Dekker E, Van ES, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, et al. Hyperplastic

- polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2008; 135 : 2014-8
88. Lipton L, Halford SE, Johnson V, Novelli MR, Jones A, Cummings C, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Research* 2003; 63 : 7595-9
  89. Cleary SP, Cotterchio M, Jenkins MA, Kim H, Bristow R, Green R, et al. Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology* 2009; 136 : 1251-60
  90. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *American Journal of Human Genetics* 2005; 77 : 112-9
  91. Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, Houlston R, Webb E, Lubbe S, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *British Journal of Cancer* 2010; 103 : 1875-84
  92. Nielsen M, de Miranda NF, van PM, Jordanova ES, Middeldorp A, van WT, et al. Colorectal carcinomas in MUTYH-associated polyposis display histopathological similarities to microsatellite unstable carcinomas. *BMC Cancer* 2009; 9184, 2009.
  93. O'Shea AM, Cleary SP, Croitoru MA, Kim H, Berk T, Monga N, et al. Pathological features of colorectal carcinomas in MYH-associated polyposis. *Histopathology* 2008; 53 : 184-94
  94. Di Gregorio C, Frattini M, Maffei S, Ponti G, Losi L, Pedroni M, et al. Immunohistochemical expression of MYH protein can be used to identify patients with MYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2006; 131 : 439-44
  95. Ajith Kumar VK, Gold JA, Mallon E, Thomas S, Hodgson SV. Sebaceous adenomas in an MYH associated polyposis patient of Indian (Gujarati) origin. *Familial Cancer* 2008; 7 : 187-9
  96. Buecher B, Baert-Desurmont S, Leborgne J, Humeau B, Olschwang S, Frebourg T. Duodenal adenocarcinoma and Mut Y human homologue-associated polyposis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008; 20 : 1024-7
  97. Bouguen G, Manfredi S, Blayau M, Dugast C, Buecher B, Bonneau D, et al. Colorectal adenomatous polyposis Associated with MYH mutations: genotype and phenotype characteristics. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007; 50 : 1612-7
  98. Croitoru ME, Cleary SP, Berk T, Di NN, Kopolovic I, Bapat B, et al. Germline MYH mutations in a clinic-based series of Canadian multiple colorectal adenoma patients. *Journal of Surgical Oncology* 2007; 95 : 499-506
  99. Kanter-Smoler G, Bjork J, Fritzell K, Engwall Y, Hallberg B, Karlsson G, et al. Novel findings in Swedish patients with MYH-associated polyposis: mutation detection and clinical characterization. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2006; 4 : 499-506
  100. Guillen-Ponce C, Castillejo A, Barbera VM, Pascual-Ramirez JC, Andrade E, Castillejo MI, et al. Biallelic MYH germline mutations as cause of Muir-Torre syndrome. *Fam Cancer* 2009;
  101. Wasielewski M, Out AA, Vermeulen J, Nielsen M, van den OA, Tops CM, et al. Increased MUTYH mutation frequency among Dutch families with breast cancer and colorectal

- cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;
102. Grunhage F, Jungck M, Lamberti C, Schulte-Witte H, Plassmann D, Becker U, et al. Contribution of common monoallelic MUTYH gene variants in German patients with familial colorectal cancer. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers* 2008; 4 : 55-61
  103. Sweet K, Willis J, Zhou XP, Gallione C, Sawada T, Alhopuro P, et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA* 2005; 294 : 2465-73
  104. Nielsen M, Hes FJ, Vasen HF, van den Hout WB. Cost-utility analysis of genetic screening in families of patients with germline MUTYH mutations. *BMC Medical Genetics* 2007; 842, 2007.
  105. Johnson V, Lipton LR, Cummings C, Eftekhar Sadat AT, Izatt L, Hodgson SV, et al. Analysis of somatic molecular changes, clinicopathological features, family history, and germline mutations in colorectal cancer families: evidence for efficient diagnosis of HNPCC and for the existence of distinct groups of non-HNPCC families. *Journal of Medical Genetics* 2005; 42 : 756-62
  106. Kastrinos F, Syngal S. Recently identified colon cancer predispositions: MYH and MSH6 mutations. *Seminars in Oncology* 2007; 34 : 418-24
  107. Out AA, Tops CM, Nielsen M, Weiss MM, van M, I, Fokkema IF, et al. Leiden Open Variation Database of the MUTYH gene. *Human Mutation* 2010; 31 : 1205-15
  108. Isidro G, Laranjeira F, Pires A, Leite J, Regateiro F, Castro e Sousa, et al. Germline MUTYH (MYH) mutations in Portuguese individuals with multiple colorectal adenomas. *Human Mutation* 2004; 24 : 353-4
  109. Peterlongo P, Mitra N, Sanchez de AA, de la HM, Bassi C, Bertario L, et al. Increased frequency of disease-causing MYH mutations in colon cancer families. *Carcinogenesis* 2006; 27 : 2243-9
  110. Lu-Chang AL. Isolation and analyses of MutY homologs (MYH). *Methods in Enzymology* 2006; 40864-78, 2006.
  111. Molatore S, Russo MT, D'Agostino VG, Barone F, Matsumoto Y, Albertini, et al. MUTYH mutations associated with familial adenomatous polyposis: functional characterization by a mammalian cell-based assay. *Human Mutation* 2010; 31 : 159-66
  112. Xie Y, Yang H, Miller JH, Shih DM, Hicks GG, Xie J, et al. Cells deficient in oxidative DNA damage repair genes Myh and Ogg1 are sensitive to oxidants with increased G2/M arrest and multinucleation. *Carcinogenesis* 2008; 29 : 722-8
  113. Kim IJ, Ku JL, Kang HC, Park JH, Yoon KA, Shin Y, et al. Mutational analysis of OGG1, MYH, MTH1 in FAP, HNPCC and sporadic colorectal cancer patients: R154H OGG1 polymorphism is associated with sporadic colorectal cancer patients. *Human Genetics* 2004; 115 : 498-503
  114. Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, Barbier JP, Cugnenc PH, Jian R, et al. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3 : 897-902
  115. Saurin JC, Delvaux M, Vahedi K, Gaudin JL, Villarejo J, Florent C, et al. Clinical impact of capsule endoscopy compared to push enteroscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 2005; 37 : 318-23
  116. Worthley DL, Suthers G, Lipton L. Management of MUTYH-associated

- neoplasia in Australia. Internal Medicine Journal 2008; 38 : 644-50
117. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut 2008; 57 : 704-13
118. Webb EL, Rudd MF, Houlston RS. Colorectal cancer risk in monoallelic carriers of MYH variants. American Journal of Human Genetics 2006; 79 : 768-71
119. Nielsen M, van Steenbergen LN, Jones N, et al. Survival of MUTYH-associated polyposis patients with colorectal cancer and matched control colorectal cancer patients. J Natl Cancer Inst 2010; 102 : 1724-1729
- Al-Tassan N, Eisen T, Maynard J, Bridle H, Shah B, Fleischmann C, et al. Inherited variants in MYH are unlikely to contribute to the risk of lung carcinoma. Human Genetics 2004; 114 : 207-10
- Bai H, Grist S, Gardner J, Suthers G, Wilson TM, Lu AL. Functional characterization of human MutY homolog (hMYH) missense mutation (R231L) that is linked with hMYH-associated polyposis. Cancer Letters 2007; 250 : 74-81
- Bai H, Jones S, Guan X, Wilson TM, Sampson JR, Cheadle JP, et al. Functional characterization of two human MutY homolog (hMYH) missense mutations (R227W and V232F) that lie within the putative hMSH6 binding domain and are associated with hMYH polyposis. Nucleic Acids Research 2005; 33 : 597-604

#### AUTRES PUBLICATIONS UTILISÉES

- Aburatani H, Hippo Y, Ishida T, Takashima R, Matsuba C, Kodama T, et al. Cloning and characterization of mammalian 8-hydroxyguanine-specific DNA glycosylase/apurinic, apyrimidinic lyase, a functional mutM homologue. Cancer Research 1997; 57 : 2151-6
- Aceto G, Cristina CM, Veschi S, De LL, Mammarella S, Catalano T, et al. Mutations of APC and MYH in unrelated Italian patients with adenomatous polyposis coli. Human Mutation 2005; 26: 394
- Akyerli CB, Ozbek U, ydin-Sayitoglu M, Sirma S, Ozcelik T. Analysis of MYH Tyr165Cys and Gly382Asp variants in childhood leukemias. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 2003; 129: 604-5
- Alhopuro P, Parker AR, Lehtonen R, Enholm S, Jarvinen HJ, Mecklin JP, et al. A novel functionally deficient MYH variant in individuals with colorectal adenomatous polyposis. Human Mutation 2005; 26 : 393
- Barnetson RA, Devlin L, Miller J, Farrington SM, Slater S, Drake AC, et al. Germline mutation prevalence in the base excision repair gene, MYH, in patients with endometrial cancer. Clinical Genetics 2007; 72 : 551-5
- Baudhuin LM, Roberts LR, Enders FT, Swanson RL, Mettler TA, Aderca I, et al. MYH Y165C and G382D mutations in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma patients. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 2006; 132 : 159-62
- Beiner ME, Zhang WW, Zhang S, Gallinger S, Sun P, Narod SA. Mutations of the MYH gene do not substantially contribute to the risk of breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment 2009; 114 : 575-8
- Bjoras M, Luna L, Johnsen B, Hoff E, Haug T, Rognes T, et al. Opposite base-dependent reactions of a human base excision repair enzyme on DNA containing 7,8-dihydro-8-oxoguanine and abasic sites. EMBO Journal 1997; 16 : 6314-22
- Boldogh I, Milligan D, Lee MS, Bassett H, Lloyd RS, McCullough AK. hMYH cell cycle-dependent expression, subcellular localization and association with replication foci: evidence suggesting

replication-coupled repair of adenine:8-oxoguanine mispairs. *Nucleic Acids Research* 2001; 29 : 2802-9

Broderick P, Bagratuni T, Vijayakrishnan J, Lubbe S, Chandler I, Houlston RS. Evaluation of NTHL1, NEIL1, NEIL2, MPG, TDG, UNG and SMUG1 genes in familial colorectal cancer predisposition. *BMC Cancer* 2006; 6243, 2006.

Buchanan D, Young J. A perspective on bi-allelic MUTYH mutations in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136 : 2407-8

Bujnicki JM, Rychlewski L. Fold-recognition analysis predicts that the Tag protein family shares a common domain with the helix-hairpin-helix DNA glycosylases. *DNA Repair* 2002; 1 : 391-5

Cattaneo F, Molatore S, Mihalatos M, Apessos A, Venesio T, Bione S, et al. Heterogeneous molecular mechanisms underlie attenuated familial adenomatous polyposis. *Genetics in Medicine* 2007; 9 : 836-41

Cheadle JP, Sampson JR. MUTYH-associated polyposis--from defect in base excision repair to clinical genetic testing. *DNA Repair* 2007; 6 : 274-9

Chen H, Xu L, Qi Q, Yao Y, Zhu M, Wang Y. A haplotype variation affecting the mitochondrial transportation of hMYH protein could be a risk factor for colorectal cancer in Chinese. *BMC Cancer* 2008; 8269, 2008.

Chetty R, Salahshor S, Bapat B, Berk T, Croitoru M, Gallinger S. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58 : 97-101

Chmiel NH, Livingston AL, David SS. Insight into the functional consequences of inherited variants of the hMYH adenine glycosylase associated with colorectal cancer: complementation assays with hMYH variants and pre-steady-state kinetics of the corresponding mutated E. *Journal of Molecular Biology* 2003; 327 : 431-43

Colebatch A, Hitchins M, Williams R, Meagher A, Hawkins NJ, Ward RL. The role of MYH and microsatellite instability in the development of sporadic colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2006; 95 : 1239-43

Dantzer F, Bjoras M, Luna L, Klungland A, Seeberg E. Comparative analysis of 8-oxoG:C, 8-oxoG:A, A:C and C:C DNA repair in extracts from wild type or 8-oxoG DNA glycosylase deficient mammalian and bacterial cells. *DNA Repair* 2003; 2 : 707-18

de Miranda NF, Nielsen M, Pereira D, van PM, Vasen HF, Hes, et al. MUTYH-associated polyposis carcinomas frequently lose HLA class I expression - a common event amongst DNA-repair-deficient colorectal cancers. *Journal of Pathology* 2009; 219 : 69-76

De Rosa M, Galatola M, Borriello S, Duraturo F, Masone S, Izzo P. Implication of adenomatous polyposis coli and MUTYH mutations in familial colorectal polyposis. *Diseases of the Colon & Rectum* 2009; 52 : 268-74

Dherin C, Radicella JP, Dizzaroglu M, Boiteux S. Excision of oxidatively damaged DNA bases by the human alpha-hOgg1 protein and the polymorphic alpha-hOgg1(Ser326Cys) protein which is frequently found in human populations. *Nucleic Acids Research* 1999; 27 : 4001-7

Dickson G, Wilson I, Arnold J, Parry S. MYH-associated polyposis--a new familial colorectal cancer syndrome without a family history. *New Zealand Medical Journal* 2008; 121 : 80-2

Durno CA, Gallinger S. Genetic predisposition to colorectal cancer: new pieces in the pediatric puzzle. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2006; 43 : 5-15

Durno CA. Colonic polyps in children and adolescents. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2007; 21 : 233-9

Enholm S, Hienonen T, Suomalainen A, Lipton L, Tomlinson I, Karja V, et al. Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish

colorectal cancer patients. American Journal of Pathology 2003; 163 : 827-32

Filipe B, Baltazar C, Albuquerque C, Fragoso S, Lage P, Vitoriano I, et al. APC or MUTYH mutations account for the majority of clinically well-characterized families with FAP and AFAP phenotype and patients with more than 30 adenomas. Clinical Genetics 2009; 76 : 242-55

Fleischmann C, Peto J, Cheadle J, Shah B, Sampson J, Houlston RS. Comprehensive analysis of the contribution of germline MYH variation to early-onset colorectal cancer. International Journal of Cancer 2004; 109 : 554-8

Fromme JC, Verdine GL. Structure of a trapped endonuclease III-DNA covalent intermediate. EMBO Journal 2003; 22 : 3461-71

Gaspar C, Cardoso J, Franken P, Molenaar L, Morreau H, Moslein G, et al. Cross-species comparison of human and mouse intestinal polyps reveals conserved mechanisms in adenomatous polyposis coli (APC)-driven tumorigenesis. American Journal of Pathology 2008; 172 : 1363-80

Gembka A, Toueille M, Smirnova E, Poltz R, Ferrari E, Villani G, et al. The checkpoint clamp, Rad9-Rad1-Hus1 complex, preferentially stimulates the activity of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 and DNA polymerase beta in long patch base excision repair. Nucleic Acids Research 2007; 35 : 2596-608

Giraldez MD, Balaguer F, Caldes T, Sanchez-de-Abajo A, Gomez F, N, et al. Association of MUTYH and MSH6 germline mutations in colorectal cancer patients. Familial Cancer 2009; 8 : 525-31

Goto M, Shimura K, Yamada H, Tsuneyoshi T, Sugimura H. OGG1, MYH and MTH1 gene variants identified in gastric cancer patients exhibiting both 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine accumulation and low inflammatory cell infiltration in their gastric mucosa. Journal of Genetics 2008; 87 : 181-6

Gu Y, Desai T, Gutierrez PL, Lu AL. Alteration of DNA base excision repair enzymes hMYH and hOGG1 in hydrogen peroxide resistant transformed human breast cells. Medical Science Monitor 2001; 7 : 861-8

Gu Y, Parker A, Wilson TM, Bai H, Chang DY, Lu AL. Human MutY homolog, a DNA glycosylase involved in base excision repair, physically and functionally interacts with mismatch repair proteins human MutS homolog 2/human MutS homolog 6. Journal of Biological Chemistry 2002; 277 : 11135-42

Halford SE, Rowan AJ, Lipton L, Sieber OM, Pack K, Thomas HJ, et al. Germline mutations but not somatic changes at the MYH locus contribute to the pathogenesis of unselected colorectal cancers. American Journal of Pathology 2003; 162 : 1545-8

Jin G, Zhang QM, Satou Y, Satoh N, Kasai H, Yonei S. Cloning and characterization of an ascidian homolog of the human 8-oxoguanine DNA glycosylase (Ogg1) that is involved in the repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in DNA in *Ciona intestinalis*. International Journal of Radiation Biology 2006; 82 : 241-50

Kanter-Smoler G, Fritzell K, Rohlin A, Engwall Y, Hallberg B, Bergman A, et al. Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families. BMC Medicine 2008; 610, 2008.

Kasahara M, Osawa K, Yoshida K, Miyaishi A, Osawa Y, Inoue N, et al. Association of MUTYH Gln324His and APEX1 Asp148Glu with colorectal cancer and smoking in a Japanese population. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2008; 2749, 2008.

Kim H, Kim HJ, Chi SG, Lee SK, Joo GR, Dong SH, et al. Absence of MutY homologue mutation in patients with multiple sporadic adenomatous polyps in Korea. World Journal of Gastroenterology 2006; 12 : 951-5

Kim JC, Ka IH, Lee YM, Koo KH, Kim HC, Yu CS, et al. MYH, OGG1, MTH1, and APC alterations involved in the colorectal tumorigenesis of Korean

patients with multiple adenomas.  
*Virchows Archiv* 2007; 450 : 311-9

Livingston AL, Kundu S, Henderson PM, Anderson DW, David SS. Insight into the roles of tyrosine 82 and glycine 253 in the *Escherichia coli* adenine glycosylase MutY. *Biochemistry* 2005; 44 : 14179-90

Macrae F, du SD, Nasioulas S. Familial adenomatous polyposis. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology* 2009; 23 : 197-207

Matsumoto Y, Zhang QM, Takao M, Yasui A, Yonei S. *Escherichia coli* Nth and human hNTH1 DNA glycosylases are involved in removal of 8-oxoguanine from 8-oxoguanine/guanine mispairs in DNA. *Nucleic Acids Research* 2001; 29 : 1975-81

Matsumoto Y. Molecular mechanism of PCNA-dependent base excision repair. *Progress in Nucleic Acid Research & Molecular Biology* 2001; 68:129-38, 2001.

Miyaki M, Iijima T, Yamaguchi T, Hishima T, Tamura K, Utsunomiya J, et al. Germline mutations of the MYH gene in Japanese patients with multiple colorectal adenomas. *Mutation Research* 2005; 578 : 430-3

Moreno V, Gemignani F, Landi S, Gioia-Patricola L, Chabrier A, Blanco I, et al. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: risk and prognosis of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research* 2006; 12 : 2101-8

Nakabeppu Y. Molecular genetics and structural biology of human MutT homolog, MTH1. *Mutation Research* 2001; 477 : 59-70

Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clinical Genetics* 2007; 71 : 427-33

Oka S, Ohno M, Nakabeppu Y. Construction and characterization of a cell line deficient in repair of mitochondrial, but not nuclear, oxidative DNA damage. *Methods in*

*Molecular Biology* 2009; 554251-64, 2009.

Oka S, Ohno M, Tsuchimoto D, Sakumi K, Furuichi M, Nakabeppu Y. Two distinct pathways of cell death triggered by oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNAs. *EMBO Journal* 2008; 27 : 421-32

Parker A, Gu Y, Lu AL. Purification and characterization of a mammalian homolog of *Escherichia coli* MutY mismatch repair protein from calf liver mitochondria. *Nucleic Acids Research* 2000; 28 : 3206-15

Parker AR, O'Meally RN, Oliver DH, Hua L, Nelson WG, DeWeese TL, et al. 8-Hydroxyguanosine repair is defective in some microsatellite stable colorectal cancer cells. *Cancer Research* 2002; 62 : 7230-3

Parker AR, O'Meally RN, Sahin F, Su GH, Racke FK, Nelson WG, et al. Defective human MutY phosphorylation exists in colorectal cancer cell lines with wild-type MutY alleles. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278 : 47937-45

Parker AR, Sieber OM, Shi C, Hua L, Takao M, Tomlinson IP, et al. Cells with pathogenic biallelic mutations in the human MUTYH gene are defective in DNA damage binding and repair. *Carcinogenesis* 2005; 26 : 2010-8

Pope MA, Chmiel NH, David SS. Insight into the functional consequences of hMYH variants associated with colorectal cancer: distinct differences in the adenine glycosylase activity and the response to AP endonucleases of Y150C and G365D murine MYH. *DNA Repair* 2005; 4 : 315-25

Prieto Alamo MJ, Jurado J, Francastel E, Laval F. Rat 7,8-dihydro-8-oxoguanine DNA glycosylase: substrate specificity, kinetics and cleavage mechanism at an apurinic site. *Nucleic Acids Research* 1998; 26 : 5199-202

Raoof M, Canter RJ, Paty PB. Variable phenotypic expression of identical MYH germline mutations in siblings with attenuated familial adenomatous

polyposis. American Surgeon 2007; 73 : 1250-3

Reggoug S, Ropert A, Blayau M, Zeddini A, Dugast C, Pequin P, et al. Idiopathic gastric acid hypersecretion in a patient with MUTYH-associated polyposis. American Journal of Gastroenterology 2009; 104 : 2648-9

Renkenen ET, Nieminen P, bdel-Rahman WM, Moisio AL, Jarvela I, Arte S, et al. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. Journal of Clinical Oncology 2005; 23 : 5651-9

Russo MT, De LG, Degan P, Bignami M. Different DNA repair strategies to combat the threat from 8-oxoguanine. Mutation Research 2007; 614 : 69-76

Sampson JR, Jones S, Dolwani S, Cheadle JP. MutYH (MYH) and colorectal cancer. Biochemical Society Transactions 2005; 33 : 679-83

Schafmayer C, Buch S, Egberts JH, Franke A, Brosch M, El SA, et al. Genetic investigation of DNA-repair pathway genes PMS2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, OGG1 and MTH1 in sporadic colon cancer. International Journal of Cancer 2007; 121 : 555-8

Shi G, Chang DY, Cheng CC, Guan X, Venclovas C, Lu AL. Physical and functional interactions between MutY glycosylase homologue (MYH) and checkpoint proteins Rad9-Rad1-Hus1. Biochemical Journal 2006; 400 : 53-62

Shin EJ, Chappell E, Pethe V, Hersey K, van der KT, Fleshner N, et al. MYH mutations are rare in prostate cancer. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 2007; 133 : 373-8

Shimura K, Yamaguchi S, Saitoh T, Kohno T, Yokota J. Somatic mutations and single nucleotide polymorphisms of base excision repair genes involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. Cancer Letters 2001; 166 : 65-9

Singh D, Chaturvedi R. Recent patents on genes and gene sequences useful for

developing breast cancer detection systems. Recent Patents on DNA & Gene Sequences 2009; 3 : 139-47

Smirnova E, Toueille M, Markkanen E, Hubscher U. The human checkpoint sensor and alternative DNA clamp Rad9-Rad1-Hus1 modulates the activity of DNA ligase I, a component of the long-patch base excision repair machinery. Biochemical Journal 2005; 389 : 13-7

Sulova M, Zidkova K, Kleibl Z, Stekrova J, Kebrdlova V, Bortlik M, et al. Mutation analysis of the MYH gene in unrelated Czech APC mutation-negative polyposis patients. European Journal of Cancer 2007; 43 : 1617-21

Tricarico R, Bet P, Ciambotti B, Di GC, Gatteschi B, Gismondi V, et al. Endometrial cancer and somatic G>T KRAS transversion in patients with constitutional MUTYH biallelic mutations. Cancer Letters 2009; 274 : 266-70

Valanzano R, Ficari F, Curia MC, Aceto G, Veschi S, Cama A, et al. Balance between endoscopic and genetic information in the choice of ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Journal of Surgical Oncology 2007; 95 : 28-33

van der Post RS, Kets CM, Ligtenberg MJ, van Krieken JH, Hoogerbrugge N. Immunohistochemistry is not an accurate first step towards the molecular diagnosis of MUTYH-associated polyposis. Virchows Archiv 2009; 454 : 25-9

van Puijenbroek M, Nielsen M, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, Hendriks YM, et al. The natural history of a combined defect in MSH6 and MUTYH in a HNPCC family. Familial Cancer 2007; 6 : 43-51

Wang G, Hazra TK, Mitra S, Lee HM, Englander EW. Mitochondrial DNA damage and a hypoxic response are induced by CoCl(2) in rat neuronal PC12 cells. Nucleic Acids Research 2000; 28 : 2135-40

Wang JY, Sarker AH, Cooper PK, Volkert MR. The single-strand DNA binding activity of human PC4 prevents mutagenesis and killing by oxidative DNA

damage. *Molecular & Cellular Biology* 2004; 24 : 6084-93

Wang W, Lindsey-Boltz LA, Sancar A, Bambara RA. Mechanism of stimulation of human DNA ligase I by the Rad9-rad1-Hus1 checkpoint complex. *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281 : 20865-72

Wooden SH, Bassett HM, Wood TG, McCullough AK. Identification of critical residues required for the mutation avoidance function of human MutY (hMYH) and implications in colorectal cancer. *Cancer Letters* 2004; 205 : 89-95

Xu JF, Yang QP, Chen JY, van Baalen MR, Hsu IC. Determining the site and nature of DNA mutations with the cloned MutY mismatch repair enzyme. *Carcinogenesis* 1996; 17 : 321-6

Yamaguchi S, Shinmura K, Saitoh T, Takenoshita S, Kuwano H, Yokota J. A single nucleotide polymorphism at the splice donor site of the human MYH base excision repair genes results in reduced translation efficiency of its transcripts. *Genes to Cells* 2002; 7 : 461-74

Yamane A, Shinmura K, Sunaga N, Saitoh T, Yamaguchi S, Shinmura Y, et al. Suppressive activities of OGG1 and MYH proteins against G:C to T:A mutations caused by 8-hydroxyguanine but not by benzo[a]pyrene diol epoxide in human cells *in vivo*. *Carcinogenesis* 2003; 24 : 1031-7

Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Ushijima Y, Esaki M, Hirahashi M, Gushima M, et al. Genomic and functional analyses of MUTYH in Japanese patients with adenomatous polyposis. *Clinical Genetics* 2008; 73 : 545-53

Zhang Y, Kaur M, Price BD, Tetradis S, Makrigiorgos GM. An amplification and ligation-based method to scan for unknown mutations in DNA. *Human Mutation* 2002; 20 : 139-47

Zhang Y, Liu X, Fan Y, Ding J, Xu A, Zhou X, et al. Germline mutations and polymorphic variants in MMR, E-cadherin and MYH genes associated with familial gastric cancer in Jiangsu of China. *International Journal of Cancer* 2006; 119 : 2592-6

# GLOSSAIRE

- **Allèle** : chaque individu a deux versions alternatives d'un même gène : un d'origine paternelle et un d'origine maternelle d'un même gène ou d'un même segment d'ADN, dans le cas d'un génome diploïde. Ces deux versions alternatives d'un même gène différant par leurs séquences nucléotidiques sont appelés allèle (Kaplan). La comparaison de la séquence nucléotidique des allèles se traduit en homozygotie (semblable) ou hétérozygotie (différence) constitutionnelle, sans préjuger de l'expression ou non du caractère dépendant de la séquence.
- **Analyse somatique** : étude d'un phénotype ou du génotype de cellules d'un tissu non gonadique (normal, malade ou tumoral).
- **APC (*Adenomatous Polyposis Coli*)** : gène situé sur le bras long du chromosome 5, cible de mutations constitutionnelles causales des polyposes adénomateuses dans leurs formes classiques ou atténuées, familiales ou d'apparence sporadique (néo-mutations).
- **Apoptose** : mort cellulaire programmée.
- **BER (*Base Excision Repair*)** : système de prévention et de réparation des lésions oxydatives de l'ADN jouant un rôle prépondérant dans la réparation des mutations ponctuelles induites par l'incorporation de nucléotides porteurs d'une base oxydée, la 7,8-dihydro-8-oxoguanine.
- **Bi-allélique** : caractérise une variation de séquence nucléotidique portée par les deux allèles du même gène ou séquence d'ADN. La variation peut être identique (homozygotie) ou différente (hétérozygotie composite).
- **Cas index** : personne atteinte de la pathologie présumée héréditaire, chez laquelle commence l'analyse génétique constitutionnelle du (ou des) gène(s) que l'on suppose impliqué(s) dans cette pathologie.
- **Chromo-endoscopie, chromo-coloscopie** : examen de la muqueuse digestive au moyen de la pulvérisation d'un colorant, l'indigo carmin, qui accuse les contrastes du relief muqueux et facilite le repérage de petits adénomes ou du contour de lésions planes.
- **Cis** (« position en » ou « configuration en ») : se dit de gènes ou de marqueurs situés sur le même chromosome (le même allèle). Ce terme s'oppose à « trans » lorsque le gène ou le marqueur est situé sur un chromosome / allèle différent.
- **Codon** : triplet de nucléotides permettant la mise en place des acides aminés. 61 codons sont signifiants et correspondent aux 20 acides aminés précurseurs. 3 codons non sens (ou stop) signalent la fin de traduction de l'ARN messager.
- **Constitutionnel (*germline* ou *germinal*)** : qui appartient à la constitution génétique d'un individu et est transmissible à sa descendance, tel un variant de séquence nucléotidique décelable dans le génome de toutes ses cellules normales et de la moitié de ses gamètes.
- **Délétère** : qui porte à conséquence néfaste ou morbide. Une mutation est délétère quand il est démontré qu'elle est directement impliquée dans le développement d'une maladie.
- **Délétion** : perte d'une partie du matériel génétique pouvant aller d'un seul à une dizaine de nucléotides (mutation ponctuelle), à plusieurs dizaines de nucléotides (réarrangements de grande taille), voire à plusieurs gènes, sans rupture de continuité sur la chaîne d'ADN.
- **Dominant** : se dit d'un allèle pour lequel la présence d'un seul exemplaire chez un individu suffit pour conditionner une expression phénotypique.
- **Duodénoscopie** : par convention, fibroscopie du tractus digestif supérieur au moyen d'un endoscope à vision latérale permettant l'examen et l'approche directe de la papille

duodénale (ampoule de Vater). Recommandée au cours de la surveillance des polyposes adénomateuses liées à *APC* ou *MUTYH*.

- **Epissage** : opération d'excision des introns et de mise « bout à bout » des exons dans l'ARN. L'épissage survient après la phase de transcription d'un gène et constitue une étape de maturation de l'ARN messager qui servira de matrice pour la synthèse de la protéine.
- **Exon** : parties transcrtes des gènes qui persistent dans l'ARN messager mature. On distingue des exons codant des protéines et des exons non codants.
- **Expressivité** : manière dont un génotype donné s'exprime sur le phénotype. Pour une maladie, il s'agit du degré de sévérité. On dit que l'expressivité d'un génotype est variable lorsqu'un même génotype peut donner des phénotypes différents. Dans le cadre des prédispositions au cancer, l'ensemble des organes à risque est fréquemment regroupé sous le terme « spectre ».
- **Faux-sens** : se dit d'une variation nucléotidique changeant la signification d'un codon et substituant un acide aminé par un autre dans une séquence protéique. Cette substitution n'entraîne pas systématiquement de changement fonctionnel de la protéine.
- **Génotypage** : détermination de l'identité d'une variation génétique.
- **Génotype** : constitution génétique spécifique d'un individu.
- **Hétérozygote** : se dit d'une personne présentant deux allèles différents pour un gène donné.
- **Hétérozygote composite** : se dit d'une personne présentant deux allèles délétères différents pour un gène donné.
- **Homozygote** : se dit d'une personne présentant deux allèles semblables pour un gène donné.
- **F.I.C.E® (Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy)** : technique de chromo-coloscopie, dite virtuelle, qui dispense de l'installation physique d'un colorant sur la muqueuse, par recours à des endoscopes spéciaux assurant un traitement informatique des données de l'image visible *in situ*, en fonction des longueurs d'ondes émises et numérisées. De puissantes fonctions grossissantes sont associées qui permettent de juger *in vivo* de variations probables de structures histologiques adjacentes et de guider les biopsies.
- **Haplotype** : position d'un ensemble d'allèles proches les uns des autres, ordonnés sur le même brin d'ADN (en *cis*) ou sur des brins opposés (en *trans*).
- **Immunohistochimie** : méthode histologique ou cytologique, complémentaire de l'analyse morphologique microscopique, étudiant l'expression et la localisation de protéines sur une coupe tissulaire ou un étalement cytologique, au moyen d'anticorps spécifiques dont la fixation à tel domaine protéique ciblé est révélée par une réaction colorée.
- **Incidence** : proportion de cas apparus, pendant une période de temps, dans une population, rapportés à l'effectif de la population.
- **Insertion** : addition d'une partie du matériel génétique pouvant aller d'un seul nucléotide à plusieurs nucléotides voire gènes.
- **Intron** : séquence d'ADN transcrte (en ARN) puis éliminée par épissage au cours de la maturation de l'ARN. Les séquences introniques sont ainsi non codantes pour la (ou les) protéine(s) correspondante(s).
- **KRAS** : gène situé sur le chromosome 12, codant une protéine impliquée dans la chaîne de transduction d'un signal intracellulaire. Il s'agit d'un oncogène dont les diverses variations somatiques de séquence participent à la tumorigénèse et servent actuellement de marqueurs pour guider certaines thérapeutiques ciblées en cancérologie. La nature des

mutations sur ce gène (transversion c.34G>T) a été historiquement associée au dysfonctionnement du système BER.

- **Lésion oxydative** : fixation d'un radical libre oxygène à un nucléotide. En l'occurrence, la protéine codée par le gène *MUTYH* joue un rôle dans la détoxicification d'une guanine transformée par lésion oxydative et concourt à prévenir le remplacement fautif d'une guanine par une adénine au cours de réPLICATION ultérieure qui s'opèreraient en l'absence de détoxicification.
- **Microsatellites (Short Tandem Repeat STR)** : segments d'ADN composés de répétitions nucléotidiques en tandem (consécutivement) selon de courts motifs mono, di, tri, tétranucléotidiques, voire pentanucléotidiques.
- **MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)** : technique d'amplification d'ADN permettant d'identifier des réarrangements de grande taille (délétions ou duplications d'un ou plusieurs exons ou autres régions génomiques) non détectables par les techniques classiques d'analyse telles que le séquençage.
- **MMR (MisMatch Repair)** : terme relatif à une famille de gènes codant des protéines impliquées dans la réparation des défauts d'appariement (Mismatch) de nucléotides dans l'ADN. Les gènes impliqués dans le syndrome de Lynch en font partie. Les protéines pour lesquelles ils codent (normalement présentes dans les noyaux cellulaires) sont analysables par immunohistochimie. L'extinction sélective du signal normal de l'une de ces protéines constitue un argument somatique en faveur d'un défaut du système de réparation des mésappariements de l'ADN qui peut être révélé par le phénotype d'instabilité des microsatellites (MSI pour microsatellite instability).
- **Mono-allélique** : se dit d'une variation de séquence présente en un seul exemplaire et portée par un des deux allèles homologues d'un génome diploïde.
- **Mutation** : modification dans la séquence de l'ADN, par rapport à une séquence de référence, ayant une conséquence fonctionnelle. Initialement, cette définition n'impliquait pas nécessairement de conséquence sur le phénotype. Actuellement, elle est utilisée le plus souvent pour désigner un variant délétère.
- **MUTYH** : gène situé sur le chromosome 1, codant une protéine impliquée dans la voie BER (*Base Excision Repair*) de réparation de l'ADN.
- **NBI® (Narrow Band Imaging (Olympus))** : voir FICE® et chromo-coloscopie
- **Non sens** : variation de séquence constituant un codon stop, aboutissant à une terminaison précoce de la séquence protéique correspondante.
- **Nomenclature** : ensemble des règles appliquées pour créer une classification qui soit utilisable par le plus grand nombre de personnes.
- **Nucléotide** : unité moléculaire qui forme l'ADN (A, C, T, G). Par abus de langage, communément appelé « base ».
- **Pathogénicité** : aptitude à être la (ou une des) cause(s) d'un état morbide.
- **PCR (Polymérase Chain Reaction)** : technique d'amplification de fragments d'ADN.
- **Pénétrance** : probabilité qu'un individu porteur d'un génotype *a priori* responsable d'une maladie génétique soit atteint. Pour une maladie d'expression variable avec l'âge, il s'agit du risque cumulé en fonction de l'âge, c'est-à-dire la probabilité qu'un individu porteur ait été atteint avant l'âge considéré.
- **Phénotype** : manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme de caractères observables chez un individu (allant de la dimension, de la qualité ou de la quantité d'une protéine jusqu'à celles d'une cellule ou d'un être complet).

- **Prévalence** : proportion de cas (patients, maladies, fait médical), à un instant donné ou une période déterminée, dans une certaine population. Cette notion englobe les cas nouveaux et anciens au cours de la période.
- **Polymorphisme** : existence d'une variation dans la séquence d'un gène qui ne préjuge pas d'une différence d'expression des différentes formes de ce gène mais ce terme est souvent utilisé pour désigner un variant n'ayant aucune signification pathologique. Changement dans la séquence d'ADN présent dans au moins 1 % de la population.
- **Proposant** : personne à l'origine d'une investigation familiale (indiquée par une flèche sur l'arbre généalogique) et pour laquelle le généticien prescrit ou non une recherche de mutation constitutionnelle. Si la recherche est effectuée, le proposant devient un cas index.
- **Récessif** : se dit d'un allèle pour lequel la présence de deux exemplaires pathogène est nécessaire, donc à l'état homozygote ou hétérozygote composite, pour conditionner une expression phénotypique. *A contrario*, qui n'influence pas le phénotype s'il est présent à l'état hétérozygote.
- **Réarrangement de grande taille** : réarrangement d'une séquence nucléotidique, entendu comme susceptible d'échapper aux techniques de séquençage de l'ADN (lesquelles sont adaptées à la détection de mutations ponctuelles, non-sens ou faux-sens, insertions ou délétions) mais qui ne suffisent pas à l'identification de variations délétères plus longues, en cause dans différentes prédispositions héréditaires.
- **Séquençage** : technique permettant de déterminer l'ordre des nucléotides d'une séquence d'ADN.
- **Sporadique** : cas ou phénotype apparaissant isolé, affectant un individu d'une famille (ou plus généralement d'un groupe d'individus). En génétique formelle, ce terme signifie non hérité des parents : il peut s'agir alors soit de phénoménocopie (l'individu ayant un phénotype mimant une maladie génétique sans mutation associée), soit de mutation de *novo* (présent uniquement chez l'individu malade)
- **Trans** (« position en » ou « configuration en ») : se dit de variants ou de marqueurs situés sur deux allèles différents du même segment d'ADN ou de chromosome.
- **Transcription** : fabrication d'ARN à partir d'une séquence d'ADN, par l'enzyme ARN polymérase.
- **Transcrit** : segment d'ARN produit par transcription de l'ADN.
- **Transition** : substitution (mutation) dans l'ADN d'une base pyrimidique (cytosine, thymine) par une autre base pyrimidique (T>C ou C>T) ou d'une base purique (adénine ou guanine) par une autre (A>G ou G>A).
- **Transmission horizontale** : observation, par l'analyse de l'arbre généalogique, de l'existence d'un trait, pathologique ou non, chez des personnes de la même fratrie.
- **Transmission verticale** : observation, par l'analyse de l'arbre généalogique, de l'existence d'un trait, pathologique ou non, chez des individus appartenant à des générations différentes dans la même lignée parentale.
- **Transversion** : substitution (mutation) dans l'ADN d'une base purique (adénine, guanine) par une base pyrimidique (thymine ou cytosine) ou inversement. Historiquement, il a été associé une augmentation du taux de transversions dans les tumeurs ou les polypes de patients ayant des mutations bi-alléliques de *MUTYH*.
- **Variant** : Modification d'une séquence génomique par rapport à une séquence de référence dans l'espèce considérée, sans préjuger des conséquences, ni sur la séquence ou le fonctionnement de la protéine correspondante, ni sur le phénotype.

# GROUPE DE TRAVAIL

## GROUPE DE TRAVAIL

- Dr. Stéphanie BAERT-DESURMONT, CHU de Rouen, oncogénéticienne ;
- Pr. Yves-Jean BIGNON, Centre Jean Perrin Clermont-Ferrand, oncogénéticien ;
- Dr. Martine BLAYAU, CHU de Rennes, oncogénéticienne ;
- Dr. Catherine BONAÏTI-PELLIE, Hôpital Paul Brousse (INSERM) Villejuif, épidémiologiste ;
- Dr. Claire BONITHON-KOPP, Université de Bourgogne Dijon, épidémiologiste ;
- Dr. Bruno BUECHER, Institut Curie - Hôpital René Huguenin Paris, gastroentérologue, coordonnateur de l'expertise ;
- Dr. Marie-Pierre BUISINE, CHRU de Lille, biologiste ;
- Dr. Nelly BURNICHON, AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou Paris, biologiste ;
- Dr. Olivier CARON, Institut de Cancérologie Gustave Roussy Villejuif, oncogénéticien ;
- Dr. Estelle CAUCHIN, CHU de Nantes et Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauduchéau, oncogénéticienne ;
- Pr. Frédéric CAUX, AP-HP Hôpital Avicenne Bobigny, dermatologue ;
- Dr. Chrystelle COLAS, AP-HP Hôpital de la Pitié Salpêtrière et Hôpital Saint Antoine Paris, oncogénéticienne ;
- Dr. Peggy DARTIGUES, Institut de Cancérologie Gustave Roussy Villejuif, anatomopathologiste ;
- Dr. Catherine DUGAST, CHU de Rennes et Centre Eugène Marquis, oncogénéticienne ;
- Dr. Sophie GRANDJOUAN, AP-HP Hôpital Cochin Paris, oncogénéticienne ;
- Pr. Pierre LAURENT-PUIG, AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou Paris, gastroentérologue ;
- Dr. Jérémie LEFEVRE, AP-HP Hôpital Saint Antoine Paris, chirurgien ;
- Dr. Sophie LEJEUNE, CHRU de Lille, oncogénéticienne ;
- Dr. Sylviane OLSCHWANG, Institut Paoli Calmettes Marseille, oncogénéticienne ;
- Dr. Stéphane PINSON, CHU de Lyon, oncogénéticien ;
- Dr. Etienne ROULEAU, Institut Curie - Hôpital René Huguenin Paris, biologiste ;
- Pr. Jean-Christophe SAURIN, CHU de Lyon, gastroentérologue ;
- Pr. Hagay SOBOL, Institut Paoli Calmettes Marseille, oncogénéticien ;
- Dr. Julie TINAT, CHU de Rouen, oncogénéticienne.

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre n'a déclaré d'intérêt majeur.

## GROUPE DE RELECTURE

- Dr. Pierre CHAPPUIS, médecin adjoint agrégé du service d'oncologie et du service de médecine génétique des Hôpitaux Universitaires de Genève ;
- Dr. Philippe GRANDVAL, AP-HM Hôpital de la Timone Marseille, gastroentérologue, représentant la société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) ;
- Dr. Pierre HUTTER, biologiste-chef du service de génétique et immunologie de l'institut central des hôpitaux valaisans et coresponsable du laboratoire d'oncologie moléculaire SML des Hôpitaux Universitaires de Genève ;
- Dr. Christine LASSET, Centre Léon Bérard Lyon, oncogénéticienne, représentant le groupe génétique et cancer (GGC) de la fédération française des centres de lutte contre le cancer (FFCLCC) ;
- Dr. Catherine NOGUES, Institut Curie - Hôpital René Huguenin Paris, oncogénéticienne, représentant le groupe génétique et cancer (GGC) de la fédération française des centres de lutte contre le cancer (FFCLCC).

Les relecteurs ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre n'a déclaré d'intérêt majeur.

## COORDINATION INCa

- Julien BLIN, mission anatomopathologie et génétique, direction des soins et de la vie des malades ;
- Frédérique NOWAK, responsable de la mission anatomopathologie et génétique, direction des soins et de la vie des malades ;
- Lise BOSQUET, département des recommandations pour les professionnels de santé, direction des soins et de la vie des malades ;
- Clotilde SEBLAIN-EL GUERCHE, département des recommandations pour les professionnels de santé, direction des soins et de la vie des malades ;
- Camille PROT, département des recommandations pour les professionnels de santé, direction des soins et de la vie des malades.

## ANNEXES

## ANNEXES

**ANNEXE A** Lettre de mission adressée au Dr Bruno Buecher par le Pr Dominique Maraninchi, président de l'INCa, le 24 septembre 2009

**Docteur Bruno Buecher  
Département de génétique  
Unité d'Oncogénétique  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
20-40, rue Leblanc  
75908 Paris Cedex 15**

Boulogne, le 24 septembre 2009

Réf. : FN.DM.2009.DS174

**Objet :** Mission confiée au Dr Buecher par l'Institut National du Cancer

Monsieur,

La polypose associée à *MYH*, de description récente, est une affection à transmission autosomique récessive liée à une mutation germinale du gène *MYH*. L'expression clinique des mutations bialléliques de *MYH* est décrite le plus souvent comme une polypose adénomateuse atténuée se révélant à l'âge adulte. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de recommandations consensuelles concernant les indications de recherche de mutations du gène *MYH* et les modalités de prise en charge des individus atteints. Il semble d'autre part exister une augmentation modérée du risque de lésions néoplasiques colorectales chez les individus porteurs d'une mutation de ce gène à l'état monoallélique.

La nécessité de mener une expertise spécifique sur les mutations du gène *MYH* a été soulignée par le rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique, coordonné par le Dr Catherine Bonaïti-Pellié à la demande de l'Institut National du Cancer.

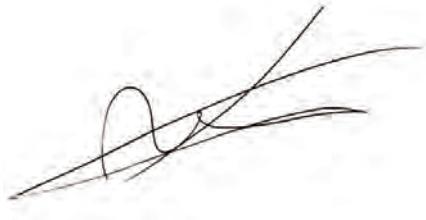
Votre position au sein de la communauté scientifique et la reconnaissance de votre travail par vos pairs nous conduisent à souhaiter vous confier une mission d'expertise sur ce sujet. L'objectif de ce travail est d'établir un rapport permettant de définir les critères d'indication de recherche de mutations de *MYH* et les stratégies d'analyse, d'émettre des recommandations de prise en charge des individus atteints et de réfléchir aux conduites à tenir envers les personnes porteuses d'une mutation monoallélique du gène *MYH*. Ce rapport, dont la finalisation serait souhaitable d'ici la fin de l'année 2010, a vocation à être rendu public.

Pour mener à bien vos travaux, vous vous appuierez sur un groupe de travail et en particulier sur les expertises du Dr Catherine Bonaïti-Pellié et du Pr Jean-Christophe Saurin. L'INCa vous apportera un appui méthodologique et logistique.

Espérant pouvoir compter sur votre collaboration, veuillez croire, Monsieur, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

**Pr Dominique Maraninchi**

Président de l'Institut National  
du Cancer



**TABLEAU B Variants considérés comme délétères par les auteurs et requalifiés en VSI**

| Nomenclature nucléotidique | Variant<br>Nomenclature protéique | Auteurs  | Nombre d'allèles |           |     |
|----------------------------|-----------------------------------|--|------------------|-----------|-----|
|                            |                                   |  | Témoins          | Polyposes | CCR |
| c.53C>T                    | P18L                              | CHEN2008<br>KIM2007A<br>YANARUFUJISAWA2008                                     | 6                | 2         | 6   |
| c.74G>A                    | G25D                              | CHEN2008<br>KIM2007A<br>YANARUFUJISAWA2008                                     | 6                | 2         | 6   |
| c.340T>C                   | Y114H                             | ISIDRO2004   |                  | 2         |     |
| c.349T>A                   | W117R                             | SAMPSON2003  |                  | 1         |     |
| c.428C>T                   | P143L                             | ARETZ2006  |                  | 1         |     |
| c.497A>G                   | Y166S                             | LEJEUNE2006  |                  | 1         |     |
| c.502C>T                   | R168C                             | CATTANEO2007<br>DEROSA2009<br>WANG2004   |                  | 3         |     |
| c.503G>A                   | R168H                             | ARETZ2006<br>ISIDRO2004  |                  | 3         |     |
| c.512G>A                   | R171Q                             | RUSSELL2006  |                  | 1         |     |
| c.625A>G                   | I209V                             | RUSSELL2006<br>SIEBER2003  |                  | 2         |     |
| c.658G>A                   | V220M                             | FLEISCHMANN2004  |                  |           | 1   |
| c.672C>T                   | N224N                             | ACETO2005  |                  | 1         |     |
| c.691C>T                   | R231C                             | MIYAKI2005<br>OLSCWANG2007   |                  | 4         |     |
| c.778C>T                   | R260W                             | ACETO2005<br>ARETZ2006   |                  | 2         |     |
| c.782_787dupC AGGAG        | G262_D263 insAG                   | ARETZ2006  |                  | 1         |     |
| c.805C>A                   | M269V                             | LEJEUNE2006  |                  | 1         |     |
| c.815G>A                   | G272E                             | KIM2007A<br>YANARUFUJISAWA2008   |                  | 2         |     |
| c.996G>A                   | S332S                             | OLSCHWANG2007  |                  | 2         |     |
| c.1076C>T                  | A359V                             | KIM2007A<br>YANARUFUJISAWA2008   | 4                | 4         |     |
| c.1121T>C                  | L374P                             | ACETO2005<br>LEJEUNE2006   |                  | 2         |     |
| c.1172C>T                  | P391L                             | ARETZ2006<br>BOUGUEN2007<br>FARRINGTON2005<br>KANTERSMOLER2006<br>NIELSEN2007A |                  | 9         | 1   |
| c.1234C>T                  | R412C                             | ACETO2005  |                  | 1         |     |
| c.1319A>C                  | Q440P                             | KIM2007A   |                  | 1         |     |
| c.1375G>A                  | A459T                             | FLEISCHMANN2004  |                  |           | 1   |
| c.1423G>A                  | A475T                             | JO2005   |                  | 1         |     |

**TABLEAU C Bilan des études analysées pour évaluer la fréquence des variants du gène *MUTYH* en population générale et chez les personnes atteintes d'une polyposis colorectale, d'un cancer colorectal ou d'un cancer d'un autre type**

| AUTEUR, ANNÉE       | Pays   | Type d'étude | Population générale | Polyposes | Cancers Colorectal | Cancers Autres |
|---------------------|--|--------------|---------------------|-----------|--------------------|----------------|
| ACETO2005           | Italie   | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| KYERLI2003          | Turquie  | Cas-témoins  | -                   | -         | -                  | +              |
| ALHOPURO2005        | Finlande   | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| ALTASSAN2004        | Grande-Bretagne                                  | Cas-témoins  | -                   | -         | -                  | +              |
| ARETZ2006           | Allemagne  | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| AVEZZU2008          | Italie   | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| BALAGUER2007        | Espagne  | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| BARNETSON2007       | Grande-Bretagne                                  | Série        | -                   | -         | -                  | +              |
| BEINER2009          | Canada   | Cas-témoins  | +                   | -         | -                  | +              |
| BOUGUEN2007         | France   | Série        | -                   | +         | +                  | -              |
| CATTANEO2007        | Italie<br>Grèce                                  | Série*       | +                   | +         | -                  | -              |
| CHEN2008            | Chine  | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| CHOW2006            | Australie  | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| CLEARY2009          | Canada<br>Australie<br>États-Unis<br>Terre-Neuve | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| COLEBATCH2006       | Australie  | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| CROITORU2007        | Canada   | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| DEROSA2009          | Italie   | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| DOLWANI2007         | Grande-Bretagne<br>(Indiens et Pakistanais)      | Série*       | +                   | -         | +                  | -              |
| ENHOLM2003          | Finlande   | Série*       | +                   | -         | +                  | -              |
| FARRINGTON2005      | Grande-Bretagne                                  | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| FILIPE2009          | Portugal   | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| FLEISCHMANN2004     | Grande-Bretagne                                  | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| GISMONDI2004        | Italie   | Cas-témoins  | -                   | +         | -                  | -              |
| GOMEZFERNANDEZ 2009 | Espagne  | Série        | -                   | +         | -                  | -              |
| GÖRGENS2006         | Allemagne  | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |
| GÖRGENS2007         | Allemagne  | Cas-témoins  | -                   | -         | -                  | +              |
| GOTO2008            | Japon  | Série        | -                   | -         | -                  | +              |
| GRUNHAGE2008        | Allemagne  | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -              |

**TABLEAU C FIN**

| AUTEUR, ANNÉE        | Pays               | Type d'étude | Population générale | Polyposes | Cancers Colorectal | Autres |
|----------------------|--------------------|--------------|---------------------|-----------|--------------------|--------|
| ISIDRO2004           | Portugal           | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| JO2005               | États-Unis         | Série        | -                   | +         | +                  | -      |
| KAIRUPAN2005         | Australie          | Série*       | +                   | +         | -                  | -      |
| KANTERSMOLER2006     | Suède              | Série*       | +                   | +         | -                  | -      |
| KIM2004              | Corée              | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| KIM2006              | Corée              | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| KIM2007              | Corée              | Série*       | +                   | +         | -                  | -      |
| KÜRY2007             | France             | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -      |
| LEFÈVRE2006          | France             | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| LEJEUNE2006          | France             | Série        | -                   | +         | +                  | -      |
| LUBBE2009            | Grande-Bretagne    | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -      |
| MIYAKI2005           | Japon              | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| MORENO2006           | Espagne            | Cas-témoins  | +                   | +         | -                  | -      |
| NIELSEN2007A         | Pays-Bas           | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| OLSCHWANG2007        | France             | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| PETERLONGO2006       | États-Unis         | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -      |
|                      | Italie             |              |                     |           |                    |        |
|                      | Espagne            |              |                     |           |                    |        |
| RUSSEL2006           | Suisse             | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| SAMPSON2003          | Grande-Bretagne    | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| SCHAFMAYER2007       | Allemagne          | Cas-témoins  | -                   | -         | +                  | -      |
| SHIN2007             | Canada             | Série        | -                   | -         | -                  | +      |
| SIEBER2003           | Grande-Bretagne    | Série*       | +                   | +         | -                  | -      |
| SLIWINSKI2009        | Pologne            | Cas-témoins  | +                   | -         | -                  | +      |
| SULLOVA2007          | République Tchèque | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| TAO2004              | Japon              | Série*       | +                   | -         | -                  | +      |
| TRUTA2005            | États-Unis         | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| VENESIO2004          | Italie             | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| WANG2004             | États-Unis         | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| YANARU FUJISAWA 2008 | Japon              | Série        | -                   | +         | -                  | -      |
| ZHANG2006            | Chine              | Cas-témoins  | +                   | -         | -                  | -      |
| ZHOU2005             | Suède              | Cas-témoins  | +                   | -         | +                  | -      |

\* Ces études de série comportent des témoins « utilisables » pour l'évaluation de la fréquence des mutations du gène *MUTYH* en population générale

**TABLEAU D Description des études analysées pour évaluer la fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* en population générale**

| AUTEUR<br>année   | Pays   | Type de témoins                                | Stratégie d'analyse                               | Nombre<br>d'allèles étudiés | Mutations ciblées  | Autres<br>mutations           |
|-------------------|--|--|---|-----------------------------|--|-------------------------------|
| AVEZZU<br>2008    | Italie   | Donneurs de sang<br>Témoins coloscopie normale | Variants ciblés puis séquençage des hétérozygotes | 494                         | Y165C : 1<br>G382D : 0<br>891+3A>C : 0<br>1395delGGA : 0   | Aucune                        |
| BALAGUER<br>2007  | Espagne  | Témoins hospitaliers                           | Variants ciblés puis séquençage des hétérozygotes | 1 868                       | Y165C : 1<br>G382D : 20  | 1103delC : 0<br>1187insGG : 1 |
| BEINER<br>2009    | Canada   | Indemnes non décrits                           | Variants ciblés                                   | 1 624                       | Y165C : 5<br>G382D : 8   | Non recherchées               |
| CATTANEO<br>2007  | Grèce<br>Italie                                    | Non précisé                                    | Variants ciblés                                   | 1 290                       | Y165C : 1<br>G382D : 3<br>1103delC : 0<br>1186_1187insGG : 1<br>1395delGGA : 0   | Non recherchées               |
| CLEARY<br>2009    | Canada<br>Australie<br>États-Unis<br>Terre-Neuve   | Témoins population divers                      | Variants ciblés                                   | 5 604                       | Y165C : 12<br>G382D : 32<br>1103delC : 0<br>891+3A>C : 0<br>1396G>T : 0<br>1395delGGA : 0<br>1129C>T : 0<br>779G>A : 0<br>270C>A : 0 | Non recherchées               |
| COLEBATCH<br>2006 | Australie  | Donneurs de sang                               | Variants ciblés puis séquençage des hétérozygotes | 956                         | Y165C : 1<br>G382D : 4<br>1395delGGA : 0   | Aucune                        |
| DOLWANI<br>2007   | Grande-<br>Bretagne :<br>Indiens et<br>Pakistanais | Témoins coloscopie normale                     | Variants ciblés                                   | 350                         | Y165C : 0<br>G382D : 0<br>1396G>T : 1<br>270C>A : 0  | Non recherchées               |
| ENHOLM<br>2003    | Finlande   | Donneurs de sang                               | Variants ciblés                                   | 848                         | Y165C : 0<br>G382D : 0   | Non recherchées               |

TABLEAU D FIN

| AUTEUR<br>année      | Pays                            | Type de témoins                               | Stratégie d'analyse                               | Nombre<br>d'allèles étudiés | Mutations ciblées                            | Autres<br>mutations        |
|----------------------|---------------------------------|---|---|-----------------------------|--|----------------------------|
| FARRINGTON<br>2005   | Grande-Bretagne                 | Témoins de population                         | Variants ciblés puis séquençage des hétérozygotes | 3 690                       | Y165C : 8<br>G382D : 20                      | Nt9639A>G : 0<br>P391L : 0 |
| FLEISCHMANN<br>2004  | Grande-Bretagne                 | Conjoints de cancéreux                        | Séquençage  | 194                         | Y165C : 0<br>G382D : 0                       | Aucune                     |
| GÖRGENS<br>2006      | Allemagne                       | Donneurs de sang                              | Séquençage  | 232                         | Y165C : 1<br>G382D : 1                       | Aucune                     |
| GRUNHAGE<br>2008     | Allemagne                       | Témoins coloscopie normale<br>CCR sporadiques | Variants ciblés puis séquençage des hétérozygotes | 186                         | Y165C : 0<br>G382D : 1                       | Aucune                     |
| KAIRUPAN<br>2005     | Australie                       | Témoins de population sans précision          | Variants ciblés puis séquençage des hétérozygotes | 240                         | Y165C : 0<br>G382D : 0<br>1395delGGA : 0     | Aucune                     |
| KANTERSMOLER<br>2006 | Suède                           | Non précisé                                   | Variants ciblés                                   | 192                         | Y165C : 0<br>G382D : 1                       | Non recherchées            |
| KIM<br>2007A         | Corée                           | Non précisé                                   | Séquençage  | 124                         | 757C>T : 1                                   | Aucune                     |
| KÜRY<br>2007         | France                          | Centres examen santé<br>Services hospitaliers | Variants ciblés puis séquençage des hétérozygotes | 2 242                       | Y165C : 4<br>G382D : 16<br>1435G>T : 1 (VSI) | Aucune                     |
| LUBBE<br>2009        | Grande-Bretagne                 | Conjoints de cancéreux                        | Variants ciblés                                   | 10 128                      | Y165C : 28<br>G382D : 75                     | Non recherchées            |
| MORENO<br>2006       | Espagne                         | Hospitaliers sans précision                   | Variants ciblés                                   | 658                         | Y165C : 0<br>G382D : 6                       | Non recherchées            |
| PETERLONGO<br>2006   | États-Unis<br>Italie<br>Espagne | Hospitaliers<br>Donneurs de sang              | Variants ciblés                                   | 1 934                       | Y165C : 4<br>G382D : 12<br>1395delGGA : 0    | Non recherchées            |
| SIEBER<br>2003       | Grande-Bretagne                 | Conjoints de cancéreux                        | Séquençage  | 214                         | Y165C : 0<br>G382D : 0                       | Aucune                     |
| SLIWINSKI<br>2009    | Pologne                         | Donneurs de sang                              | Variants ciblés                                   | 280                         | Y165C : 50                                   | Non recherchées            |
| TAO<br>2004          | Japon                           | Bilan de santé                                | Séquençage  | 584                         | 892-2A>G : 14                                | Non recherchées            |
| ZHOU<br>2005         | Suède                           | Donneurs de sang                              | Variants ciblés                                   | 960                         | Y165C : 2<br>G382D : 1                       | Non recherchées            |

**TABLEAU E Description des études analysées pour évaluer les fréquences alléliques et génotypiques des mutations délétères du gène *MUTYH* chez les sujets atteints de polyposes colorectales (après requalification en VSI de certains variants considérés comme délétères par les auteurs)**

| AUTEUR<br>Année  | Pays            | Nombre de polypes | Nombre de cas | Recherche APC    | Stratégie d'analyse | Fréquences alléliques |        |        | Fréquences génotypiques |                | Remarques                             |
|------------------|-----------------|-------------------|---------------|------------------|---------------------|-----------------------|--------|--------|-------------------------|----------------|---------------------------------------|
|                  |                 |                   |               |                  |                     | Y165C                 | G382D  | Autres | Bi-allélique            | Mono-allélique |                                       |
| ACETO<br>2005    | Italie          | Total             | 29            | Oui              | Séquençage          | 5,2 %                 | 1,7 %  | 10,3 % | 10,3 %                  | 13,8 %         | Requalification de plusieurs variants |
|                  |                 | < 100             | 13            |                  |                     |                       |        |        | 0 %                     | 15,4 %         |                                       |
|                  |                 | ≥ 100             | 16            |                  |                     |                       |        |        | 18,7 %                  | 12,5 %         |                                       |
| ALHOPURO<br>2005 | Finlande        | Non précisé       | 24            | Oui              | Séquençage          | 2,1 %                 | 0 %    | 6,2 %  | 8,3 %                   | 0 %            |                                       |
| ARETZ<br>2006    | Allemagne       | Total             | 329           | Oui              | Séquençage          | 6,1 %                 | 4,7 %  | 5,9 %  | 14,6 %                  | 3,3 %          |                                       |
|                  |                 | < 15              | 30            |                  |                     |                       |        |        | 0 %                     |                |                                       |
|                  |                 | 15-99             | 85            |                  |                     |                       |        |        | 26,0 %                  |                |                                       |
|                  |                 | ≥ 100             | 55            |                  |                     |                       |        |        | 12,7 %                  |                |                                       |
|                  |                 | Multiples         | 75            |                  |                     |                       |        |        | 16,0 %                  |                |                                       |
| BOUGUEN<br>2007  | France          | Inconnu           | 84            | Oui<br>(pour 51) | Séquençage          | 6,2 %                 | 7,1 %  | 4,5 %  | 16,1 %                  | 3,6 %          |                                       |
|                  |                 | Total             | 56            |                  |                     |                       |        |        |                         |                |                                       |
|                  |                 | < 10              | 24            |                  |                     |                       |        |        |                         |                |                                       |
| CATTANEO<br>2007 | Italie<br>Grèce | ≥ 10              | 32            | Oui              | Séquençage          | 0 %                   | 28,1 % | 0 %    | 24,0 %                  | 16,0 %         | Prise en compte de critères d'âge     |
|                  |                 | 3 à 100           | 25            |                  |                     |                       |        |        |                         |                |                                       |
| CHOW<br>2006     | Australie       | “assez nombreux”  | 38            | Non              | Variants ciblés     | 2,6 %                 | 0 %    | -      | 2,6 %                   | 0 %            | Polypes hyperplasiques                |
| CROITORU<br>2007 | Canada          | 10 à 100          | 20            | Oui              | Séquençage          | 10,0 %                | 5,0 %  | 15,0 % | 30,0 %                  | 0 %            |                                       |
| DEROSA<br>2009   | Italie          | Total             | 13            | Oui              | Séquençage          | 7,7 %                 | 11,5 % | 15 %   | 23,0 %                  | 23,0 %         |                                       |
|                  |                 | < 15              | 3             |                  |                     |                       |        |        | 33,0 %                  |                |                                       |
|                  |                 | 15-99             | 7             |                  |                     |                       |        |        | 14,0 %                  |                |                                       |
|                  |                 | ≥ 100             | 3             |                  |                     |                       |        |        | 33,0 %                  |                |                                       |

TABLEAU E SUITE 1

| AUTEUR<br>Année        | Pays       | Nombre de polypes | Nombre de cas | Recherche APC    | Stratégie d'analyse            | Fréquences alléliques |        |        | Fréquences génotypiques |                | Remarques                              |
|------------------------|------------|-------------------|---------------|------------------|--------------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------------------|----------------|--|
|                        |            | Total             | 60            |                  |                                | Y165C                 | G382D  | Autres | Bi-allélique            | Mono-allélique |  |
| FILIPE<br>2009         | Portugal   | < 15              | 16            | Oui              | Séquençage                     | 13,1 %                | 13,9 % | 7,4 %  | 34,4 %                  | 0 %            | Adénomes < 10 : aucune mutation        |
|                        |            | 15-99             | 36            |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
|                        |            | ≥ 100             | 7             |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
|                        |            | Inconnu           | 1             |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
|                        |            | Total             | 210           |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
| GISMONDI<br>2004       | Italie     | < 10              | 141           | Oui              | Variant ciblés puis séquençage | 12,3 %                | 4,3 %  | 5,8 %  | 6,7 %                   | 2,9 %          | Adénomes < 10 : allèles non spécifiés  |
|                        |            | 10-99             | 31            |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
|                        |            | ≥ 100             | 38            |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
|                        |            | Total             | 210           |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
| GOMEZFERNANDEZ<br>2009 | Espagne    | FAP<br>AFAP       | 59            | Oui              | Séquençage                     | 7,6 %                 | 11,0 % | 7,6 %  | 24,0 %                  | 5,0 %          |  |
| ISIDRO<br>2004         | Portugal   | Multiples ou FAP  | 53            | Oui              | Séquençage                     | 16,0 %                | 9,4 %  | 11,3 % | 35,8 %                  | 1,9 %          |  |
| JO<br>2005             | États-Unis | > 15              | 45            | Oui<br>(32 / 45) | Variant ciblés puis séquençage | 14,1 %                | 7,8 %  | 0 %    | 13,3 %                  | 4,4 %          | APC - : absence de résultats distincts |
| KAIRUPAN<br>2005       | Australie  | FAP<br>AFAP       | 120           | Oui              | Variant ciblés puis séquençage | 7,9 %                 | 3,7 %  | 2,1 %  | 11,7 %                  | 4,2 %          |  |
| KANTERSMOLER<br>2006   | Suède      | < 5               | 15            | Oui              | Séquençage                     | 17,0 %                | 3,3 %  | 20,0 % | 40,0 %                  | 0 %            |  |
| KIM<br>2007A           | Corée      | Total             | 62            | Non<br>Oui       | Séquençage                     | 0 %                   | 0 %    | 1,6 %  | 0 %                     | 3,2 %          |  |
|                        |            | 10-99             | 46            |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
|                        |            | ≥ 100             | 16            |                  |                                |                       |        |        |                         |                |  |
| KIM<br>2006            | Corée      | ?                 | 20            | ?                | Séquençage                     | 0 %                   | 0 %    | 0 %    | 0 %                     | 0 %            |  |
| KIM<br>2004            | Corée      | FAP               | 20            | ?                | Séquençage                     | 0 %                   | 0 %    | 0 %    | 0 %                     | 0 %            |  |

TABLEAU E SUITE 2

| AUTEUR<br>Année   | Pays                                     | Nombre de polypes | Nombre de cas | Recherche APC | Stratégie d'analyse                                | Fréquences alléliques |       |        | Fréquences génotypiques |                | Remarques   |
|-------------------|--|-------------------|---------------|---------------|--|-----------------------|-------|--------|-------------------------|----------------|---|
|                   |  | Total             | 31            |               |  | Y165C                 | G382D | Autres | Bi-allélique            | Mono-allélique |   |
| LEFÈVRE<br>2006   | France                                   | < 15              | 4             | pas tous      | Séquençage   | (sur 60 allèles)      | 3,2 % | 6,4 %  | 19,0 %                  | 0 %            | 1 frère exclu du calcul de la fréquence allélique |
|                   |  | 15-99             | 19            |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | ≥ 100             | 8             |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | Total             | 31            |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
| LEJEUNE<br>2006   | France                                   | 1-9               | 9             | Oui           | Séquençage   | 8,1 %                 | 3,2 % | 8,1 %  | 12,9 %                  | 12,9 %         | 1 frère exclu du calcul de la fréquence allélique |
|                   |  | 10-99             | 19            |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | ≥ 100             | 3             |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | Total             | 31            |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
| MIYAKI<br>2005    | Japon                                    | Non précisé       | 35            | Oui           | Séquençage   | 0 %                   | 0 %   | 2,9 %  | 2,9 %                   | 0 %            |   |
| NIELSEN<br>2007A  | Pays-Bas                                 | 10-99             | 16            | Oui           | Séquençage   | 28,1 %                | 9,3 % | 6,2 %  | 31,0 %                  | 25,0 %         |   |
| OLSCHWANG<br>2007 | France                                   | Total             | 329           | Oui           | Séquençage   | 5,0 %                 | 7,3 % | 4,9 %  | 14,9 %                  | 7,0 %          | 1 frère exclu du calcul de la fréquence allélique |
|                   |  | 5-14              | 135           |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | 15-99             | 92            |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | ≥ 100             | 102           |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
| RUSSEL<br>2006    | Suisse                                   | Total             | 79            | Oui           | Séquençage : 57 Variants ciblés et séquençage : 22 | 5,7 %                 | 5,7 % | 1,9 %  | 7,6 %                   | 11,0 %         | 1 frère exclu du calcul de la fréquence allélique |
|                   |  | 5-99              | 61            |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | ≥ 100             | 18            |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | Total             | 111           |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
| SAMPSION<br>2003  | Grande-Bretagne (Caucasiens Pakistanais) | < 10              | 106           | Oui           | Variants ciblés puis séquençage                    | 10,8 %                | 5,0 % | 6,3 %  | 22,5 %                  | 2,7 %          | 1 frère exclu du calcul de la fréquence allélique |
|                   |  | 5                 |               |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
| SIEBER<br>2003    | Grande-Bretagne                          | Total             | 259           | Non Oui       | Séquençage   | 3,1 %                 | 2,7 % | 1,4 %  | 5,4 %                   | 3,5 %          | 1 frère exclu du calcul de la fréquence allélique |
|                   |  | 3-100             | 152           |               |  |                       |       |        |                         |                |   |
|                   |  | ≥ 100             | 107           |               |  |                       |       |        |                         |                |   |

TABLEAU E FIN

| AUTEUR<br>Année         | Pays                  | Nombre de<br>polypes | Nombre<br>de cas | Recherche<br>APC | Stratégie<br>d'analyse | Fréquences alléliques |        |        | Fréquences génotypiques |                | Remarques                 |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------------|-----------------------|--------|--------|-------------------------|----------------|---------------------------|
|                         |                       |                      |                  |                  |                        | Y165C                 | G382D  | Autres | Bi-allélique            | Mono-allélique |                           |
| SULOVA<br>2007          | République<br>Tchèque | Total                | 82               | Oui              | Séquençage             | 1,8 %                 | 1,2 %  | 0 %    | 2,4 %                   | 1,2 %          |                           |
|                         |                       | 3-100                | 25               |                  |                        |                       |        |        | 8,0 %                   | 4,0 %          |                           |
|                         |                       | ≥ 100                | 28               |                  |                        |                       |        |        | 0 %                     | 0 %            |                           |
|                         |                       | Inconnu              | 29               |                  |                        |                       |        |        | 0 %                     | 0 %            |                           |
| VENESIO<br>2004         | Italie                | > 100                | 12               | Oui              | Séquençage             | 12,5 %                | 12,5 % | 16,7 % | 42,0 %                  | 0 %            |                           |
|                         |                       | Total                | 227              |                  |                        | 6,8 %                 | 4,8 %  | -      | 6,6 %                   | 2,2 %          |                           |
| WANG<br>2004            | Etats-Unis            | < 4                  | 87               | Oui              | Variants ciblés        |                       |        |        | 0 %                     | 1,2 %          |                           |
|                         |                       | 4-19                 | 26               |                  |                        |                       |        |        | 0 %                     | 3,9 %          |                           |
|                         |                       | 20-99                | 37               |                  |                        |                       |        |        | 16,2 %                  | 2,7 %          |                           |
|                         |                       | ≥ 100                | 21               |                  |                        |                       |        |        | 19,0 %                  | 4,8 %          |                           |
|                         |                       | Multiples            | 43               |                  |                        |                       |        |        | 7,7 %                   | 4,6 %          |                           |
|                         |                       | FAP cliniques        | 8                |                  |                        |                       |        |        | 12,5 %                  | 0 %            |                           |
|                         |                       | Inconnu              | 5                |                  |                        |                       |        |        | 20,0 %                  | 0 %            |                           |
| YANARU FUJISAWA<br>2008 | Japon                 | > 100                | 21               | Oui              | Séquençage             | 0 %                   | 0 %    | 0 %    | 0 %                     | 0 %            | Mutations non<br>validées |

**TABLEAU F Description des études analysées pour évaluer les fréquences des mutations du gène *MUTYH* dans les cancers colorectaux  
(après requalification en VSI de certains variants considérés comme délétères par les auteurs)**

| AUTEUR<br>Année     | Pays   | Nombre<br>de cas | Sélection<br>sur<br>histoire<br>familiale | Stratégie d'analyse             | Fréquences alléliques |       |        | Fréquences génotypiques |                | Remarques                               |
|---------------------|--|------------------|---|---------------------------------|-----------------------|-------|--------|-------------------------|----------------|---|
|                     |  |                  |   |                                 | Y165C                 | G382D | Autres | Bi-allélique            | Mono-allélique |   |
| AVEZZU<br>2008      | Italie   | 439              | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0 %                   | 0,5 % | 0,1 %  | 0,4 %                   | 0,4 %          |   |
| BALAGUER<br>2007    | Espagne  | 1978             | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0,3 %                 | 0,5 % | 0,1 %  | 0,4 %                   | 1,0 %          |   |
| CLEARY<br>2009      | Canada<br>Australie<br>États-Unis<br>Terre-Neuve | 3811             | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0,4 %                 | 0,2 % | 0,2 %  | 0,7 %                   | 2,3 %          |   |
| COLEBATCH<br>2006   | Australie  | 872              | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0,2 %                 | 0,6 % | 0,06 % | 0,2 %                   | 1,3 %          |   |
| DOLWANI<br>2007     | Grande-Bretagne<br>(Indiens et Pakistanais)      | 120              | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0 %                   | 0 %   | 0,4 %  | 0 %                     | 0,8 %          |   |
| ENHOLM<br>2003      | Finlande   | 1003             | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0,2 %                 | 0,4 % | 0 %    | 0,4 %                   | 0,5 %          |   |
| FARRINGTON<br>2005  | Grande-Bretagne                                  | 2239             | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0,4 %                 | 1,1 % | 0,02 % | 0,5 %                   | 2,0 %          |   |
| FLEISCHMANN<br>2004 | Grande-Bretagne                                  | 358              | Non                                       | Séquençage                      | 0,1 %                 | 1,0 % | 0,3 %  | 0,6 %                   | 1,1 %          |   |
| GÖRGENS<br>2006     | Allemagne  | 50               | Oui                                       | Séquençage                      | 0 %                   | 1,0 % | 0 %    | 0 %                     | 2,0 %          |   |
| GRUNHAGE<br>2008    | Allemagne  | 93               | Oui                                       | Variants ciblés puis séquençage | 2,7 %                 | 1,1 % | 0 %    | 2,2 %                   | 4,3 %          |   |
| JO<br>2005          | États-Unis                                       | 148              | Oui                                       | Variants ciblés                 | 0,7 %                 | 0,7 % | -      | -                       | -              | Trop ciblé pour fréquences génotypiques |
| KÜRY<br>2007        | France   | 1024             | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0,2 %                 | 1,0 % | 0,05 % | 0,1 %                   | 2,2 %          |   |

TABLEAU F FIN

| AUTEUR<br>Année     | Pays                            | Nombre<br>de cas | Sélection<br>sur<br>histoire<br>familiale | Stratégie d'analyse             | Fréquences alléliques |       |        | Fréquences génotypiques |                | Remarques                               |
|---------------------|---------------------------------|------------------|---|---------------------------------|-----------------------|-------|--------|-------------------------|----------------|---|
|                     |                                 |                  |   |                                 | Y165C                 | G382D | Autres | Bi-allélique            | Mono-allélique |   |
| LUBBE<br>2009A      | Grande-Bretagne                 | 9268             | Non                                       | Variants ciblés                 | 0,5 %                 | 0,9 % | -      | -                       | -              | Trop ciblé pour fréquences génotypiques |
| MORENO<br>2006      | Espagne                         | 283              | Non                                       | Variants ciblés                 | 0 %                   | 1,1 % | -      | -                       | -              | Trop ciblé pour fréquences génotypiques |
| PETERLONGO<br>2006  | États-Unis<br>Espagne<br>Italie | 117              | Oui                                       | Variants ciblés                 | 3,4 %                 | 1,3 % | 0,4 %  | -                       | -              | Trop ciblé pour fréquences génotypiques |
| SCHAFFMAYER<br>2007 | Allemagne                       | 1068             | Non                                       | Séquençage                      | 0,6 %                 | 0,3 % | 0 %    | -                       | -              | Génotypes non précisés                  |
| ZHOU<br>2005        | Suède                           | 84               | Oui                                       | Séquençage                      | 0 %                   | 0 %   | 0 %    | 0 %                     | 0 %            |   |
|                     |                                 | 450              | Non                                       | Variants ciblés puis séquençage | 0,4 %                 | 0,2 % | 0 %    | 0 %                     | 1,3 %          |   |

**TABLEAU G Description des études analysées pour évaluer la fréquence globale des mutations Y165C et G382D du gène *MUTYH* dans les cancers autres que colorectaux**

| AUTEUR<br>Année     | Pays            | Type de cancer ou<br>Localisation     | Fréquence des mutations           |               | Remarques                    |
|---------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------|------------------------------|
|                     |                 |                                       | Nombre mutations / Nombre allèles |               |                              |
| AKYERLI2003         | Turquie         | Leucémies                             | 0 %                               | 0 / 370       |                              |
| ALTASSAN2004        | Grande-Bretagne | Poumon                                | 0 %                               | 0 / 552       |                              |
| BARNETSON2007       | Grande-Bretagne | Endomètre                             | 1,6 %                             | 7 / 450       |                              |
| BAUDHUIN2006        | États-Unis      | Hépatocarcinome<br>cholangiocarcinome | 1,0 %<br>1,8 %                    | 1/96<br>3/168 |                              |
| BEINER2009          | Canada          | Sein                                  | 0,9 %                             | 12/ 1382      |                              |
| SHIN2007            | Canada          | Prostate                              | 0,2 %                             | 1 / 500       |                              |
| GORGENS2007         | Allemagne       | Oropharynx                            | 0 %                               | 0 / 58        |                              |
| SLIWINSKI2009       | Pologne         | Tête et cou                           | 10,4 %                            | 20 / 192      | Y165C seul !                 |
| GOTO2008<br>TAO2004 | Japon           | Estomac                               | 0 %                               | 0 / 86        | 1 variant détecté : 892-2A>G |
| ZHANG2006           | Chine           | Estomac                               | 0 %                               | 0 / 202       |                              |

**TABLEAU H Lésions duodénales (polypes adénomateux et adénocarcinomes) répertoriées dans la littérature chez des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

| Références                  | Mutation bi-allélique délétère | Sexe | Polypes duodénaux | Adénocarcinome duodénal |
|-----------------------------|--------------------------------|------|-------------------|-------------------------|
| AJITHKUMAR2008              | OUI                            | M    |                   | Oui                     |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | M    | 4                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | 1                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | 2                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | 1                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | 1                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | 2                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | 1                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | > 15              |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | 3                 |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| ARETZ2006, VOGT 2009        | OUI                            | F    | Multiples         |                         |
| BOUGUEN2007                 | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| BUECHER2008                 | OUI                            | F    | OUI               | OUI                     |
| BUECHER2008                 | OUI                            | F    | ?                 | OUI                     |
| CROITORU2007                | OUI                            | F    | OUI               | OUI                     |
| DEFERRO2009                 | OUI                            | M    | OUI               | OUI                     |
| JO2005                      | OUI                            |      | OUI               |                         |
| JO2005                      | OUI                            |      | OUI               |                         |
| KANTERSMOLLER2006           | VSI/VSI                        | M    | OUI               |                         |
| LEFEVRE2006                 | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| LEFEVRE 2009                |                                |      | OUI               |                         |
| LEFEVRE 2009                |                                |      | OUI               |                         |
| LEFEVRE 2009                |                                |      | OUI               |                         |
| NIELSEN2005                 | VSI/DEL                        | M    | OUI               |                         |
| NIELSEN2005                 | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| NIELSEN2005, VOGT 2009      | OUI                            | F    | 20                |                         |
| NIELSEN2005, VOGT 2009      | OUI                            | F    | OUI               |                         |
| NIELSEN2005/2006, VOGT 2009 | OUI                            | M    |                   | OUI                     |
| NIELSEN2006, VOGT 2009      | VSI/DEL                        | M    |                   | OUI                     |
| OLSCHWANG2007               |                                |      | OUI               |                         |
| OLSCHWANG2007               |                                |      | OUI               |                         |
| RUSSEL2006                  | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| SAMSPON2003                 | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| SIEBER2003                  | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| SIEBER2003                  | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| VOGT2009                    | OUI                            | F    | OUI               |                         |
| VOGT2009                    | VSI/DEL                        | F    | Multiples         |                         |
| VOGT2009                    | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| VOGT2009                    | OUI                            | F    | 2                 |                         |
| VOGT2009                    | OUI                            | M    | 1                 |                         |
| VOGT2009                    | OUI                            | M    | OUI               |                         |
| VOGT2009                    | OUI                            | F    | OUI               |                         |

**TABLEAU I Lésions dermatologiques rapportées chez des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

| Référence       | Sexe, âge   | Lésions cutanées              | Date de début   | Localisation        | Histologie cutanée                   | Polypose/cancer digestif            | Mutation <i>MUTYH</i>         |
|-----------------|-------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Enholm, 2003    | F, 66 ans   | mélanome                      | 55 ans          |                     | mélanome                             | 5 adénomes/cancer                   | G382D/G382D                   |
| Baglioni, 2005  | M, 32 ans   | Pilomatricome adénome eccrine | 10 ans          | bras gauche visage  |                                      | 2 adénomes/cancer                   | 1186-1187insGG/1186-1187insGG |
|                 | F, 29 ans   | 8 pilomatricomes              | 4 ans           | visage, bras épaule |                                      | 4 adénomes                          | 1186-1187insGG/1186-1187insGG |
| Ponti, 2005     | F, 36 ans   | papules jaunâtres multiples   | 26 ans          | visage, cou         | adénome sébacé et hyperplasie sébacé | 48 adénomes/cancer 4 hyperplasiques | R168H/379delC                 |
|                 | F, 11 ans   | petites papules jaunâtres     | enfance tardive | front               | adénome sébacé                       |                                     | 379delC/-                     |
| Ponti, 2007     | F, 53 ans   | lésions jaunâtres             |                 | visage              | hyperplasie sébacé                   | 20 adénomes                         | Y165C/G382D                   |
|                 | M, 58 ans   | lésions multiples             |                 | visage              | hyperplasie sébacé                   | 30 adénomes ou hyperplasiques       | Y165C/G382D                   |
|                 | M, 49 ans   | papules jaunâtres multiples   | 34 ans          | visage, front       | hyperplasie sébacé                   | adénomes/cancer                     | Y90X/ delGGA464               |
| Olschwang, 2007 |             |                               |                 |                     | CBC                                  | >5 adénomes/cancer                  | biallélique                   |
| Barnetson, 2007 | F, > 53 ans | phénotype Muir-Torre          | > 53 ans        | visage              | carcinome sébacé                     |                                     | Y165C/G382D                   |
| Kumar, 2008     | M, 63 ans   | lésions multiples de 5-10 mm  |                 | visage              | adénome sébacé                       | > 50 adénomes/cancer                | E466X/E466X                   |
| Vogt, 2009      | M, 59 ans   | mélanome                      | 59 ans          |                     |                                      | polypose                            | G250D/delC1147                |
|                 | F, 36 ans   | lipome 2 tumeurs bénignes     | 30 ans 33 ans   |                     |                                      | > 250 polypes/cancer                | Y179C/ delGGA1437-1499        |
|                 | F, 45 ans   | lipome                        |                 |                     |                                      | 50 polypes                          | Y179C/ delGGA1437-1499        |
|                 | F, 41 ans   | tumeur bénigne                | 15 ans          |                     |                                      | > 50 polypes                        | Y179C/delC1147                |
|                 | M, 49 ans   | tumeur bénigne CSC            | 50 ans 60 ans   |                     |                                      |                                     | G396D/P405L                   |
|                 | F, 56 ans   | lipome tumeur bénigne         | 54 ans 56 ans   |                     |                                      | 100-500 polypes                     | Y179C/G396D                   |
|                 | F, 48 ans   | lipome                        | 37 ans          |                     |                                      | 100 polypes/cancer                  | Y179C/G396D                   |
|                 | F, 65 ans   | lipome                        | 65 ans          |                     |                                      | 100-500 polypes/cancer              | delC1147/ delGGA1437-1499     |
|                 | M, 62 ans   | CBC                           | 62 ans          |                     |                                      | > 150 polypes/cancer                | Y179C/ dupCAGGAG824-829       |
|                 | F, 46 ans   | mélanome                      | 32 ans          |                     |                                      | < 100 polypes/cancer                | Y179C/G396D                   |
|                 | F, 51 ans   | tumeur bénigne                | 15 ans          |                     |                                      | 36 polypes/cancer                   | Y179C/Y179C                   |
|                 | F, 50 ans   | tumeur bénigne                | 36 ans          |                     |                                      | polypes/cancer                      | Y179C/Y179C                   |
|                 | M, 53 ans   | 3 CBC                         | 48 ans          |                     |                                      | 100 polypes/cancer                  | Y179C/delC1171                |
|                 | F, 40 ans   | tumeur bénigne                | 36 ans          |                     |                                      | < 100 polypes                       | Y179C/R245H                   |
|                 | M, 51 ans   | carcinome sébacé              | 51 ans          |                     |                                      | < 100 polypes/cancer                | Y179C/G396D                   |

|                        |           |                                    |                  |                                 |  |
|------------------------|-----------|------------------------------------|------------------|---------------------------------|--|
|                        | M, 52 ans | adénome sébacé<br>tumeurs bénignes | 47 ans           | 70 polypes/cancer               | R245H/G396D  |
|                        | M, 33 ans | lipome                             | 33 ans           | 75 polypes                      | 463-1G>C/delC1147  |
|                        | F, 54 ans | tumeur bénigne                     |                  | peu de polypes                  | Y179C/G396D  |
|                        | M, 50 ans | lipome                             |                  | nombreux polypes/cancer         | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 52 ans | tumeur bénigne                     | 25 ans           |                                 | Y179C/933+3A>C   |
|                        | F, 69 ans | tumeur bénigne<br>CSC              | 68 ans           | 100-500 polypes/cancer          | R241Q/G396D  |
|                        | M, 62 ans | tumeur bénigne                     |                  | multiples polypes               | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 67 ans | tumeur bénigne                     | 60 ans           | 100-1000 polypes/cancer         | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 77 ans | tumeur bénigne                     | 63 ans           | 100-1000 polypes                | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 56 ans | mélanome                           | 30 ans           | 30-100 polypes/cancer           | Y179C/P405L  |
|                        | M, 64 ans | tumeur bénigne                     |                  | multiples polypes/cancer        | Y179C/Y179C  |
|                        | F, 46 ans | tumeur bénigne                     | 46 ans           | 50-100 polypes/cancer           | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 71 ans | CBC                                | 71 ans           | polypose                        | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 53 ans | tumeur bénigne                     | 50 ans           | 50-100 polypes/cancer           | G396D/R109W  |
|                        | M, 58 ans | CBC                                | 58 ans           | 100-1000 polypes/cancer         | G396D/P405L  |
|                        | F, 49 ans | CBC                                | 41 ans           | polypose/cancer                 | Y179C/Y179C  |
|                        | F, 83 ans | CBC                                | 63 ans           | 10-100 polypes/cancer           | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 36 ans | tumeur bénigne                     |                  | >100 polypes                    | Y179C/Y179C  |
|                        | F, 49 ans | CBC                                | 44 ans           | >25 polypes/cancer              | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 74 ans | adénome sébacé<br>tumeur bénigne   | 68 ans<br>74 ans | >100 polypes/cancer             | Y179C/Y179C  |
|                        | M, 53 ans | tumeur bénigne                     | 53 ans           | 30 polypes                      | delGGA1437-1499/<br>delGGA1437-1499  |
|                        | M, 38 ans | tumeur bénigne                     | 38 ans           | 30-40 polypes                   | Y179C/P405L  |
|                        | F, 70 ans | tumeur bénigne                     | 54 ans           | 20-50 polypes/cancer            | Y179C/G396D  |
|                        | M, 36 ans | tumeur bénigne                     | 33 ans           | 2 polypes/cancer                | Y179C/G396D  |
|                        | M, 55 ans | tumeur bénigne                     | 55 ans           | 200 polypes                     | 1438G>T/1438G>T  |
|                        | M, 50 ans | tumeur bénigne                     | 50 ans           | multiples polypes/cancer        | G396D/N238S  |
|                        | M, 45 ans | adénome sébacé                     | 28 ans           | >20 polypes                     | Y179C/G396D  |
|                        | F, 64 ans | lipome                             |                  | 10 polypes/cancer               | G396D/G396D  |
|                        | M, 47 ans | CBC                                | 45 ans           | 119 polypes/cancer              | Y179C/933+3A>C   |
|                        | M, 47 ans | adénome sébacé<br>tumeurs bénignes | 45 ans           | 120 polypes                     | Y179C/Q230Q  |
| Guillén-Ponce,<br>2010 | M, 65 ans | multiples papules                  | 63 ans<br>63 ans | visage front<br>tumeur fibreuse | adénome sébacé<br>14 polypes,<br>3 cancers coliques et<br>1 gastrique<br>Y165C/Y165C |

**ANNEXE J Chiffres extraits du registre des polypes de Côte-d'Or sur 18 652 personnes ayant eu au moins un adénome découvert entre 1976 et 2005**

**1. Si on considère le nombre total d'adénomes (synchrônes et métachrones), c'est-à-dire la somme totale des adénomes réséqués chez un patient au cours de la coloscopie initiale et des coloscopies de suivi :**

- 40 individus (0,21 %) ont eu *plus de 15 adénomes* réséqués au cours de leurs différentes coloscopies (initiale + suivi) ;
- 140 individus (0,75 %) ont eu *entre 10 et 14 adénomes* :
  - ✓ 23 (0,13 %) avant 60 ans,
  - ✓ 43 (0,23 %) entre 60 et 69 ans,
  - ✓ 74 (0,40 %) avaient plus de 70 ans lors de leur dernière coloscopie « positive »,
  - ✓ Parmi ces 140 patients, 17 (12,14 %) ont développé un cancer colorectal au cours de leur suivi : 1 avant l'âge de 50 ans, 3 entre 50-59 ans, 5 entre 60-69 ans et 8 après 70 ans ;
- 941 individus (5,05 %) ont eu *entre 5 et 9 adénomes* :
  - ✓ 16 (0,09 %) avant l'âge de 40 ans,
  - ✓ 60 (6,37 %) ont développé un cancer colorectal : 1 avant l'âge de 40 ans, 6 entre 40-49 ans, 8 entre 50-59 ans, 16 entre 60-69 ans et 29 après 70 ans,
  - ✓ 75 patients (15,06 %) ont eu plus de 5 adénomes métachrones dits avancés (taille  $\geq 10$  mm et/ou contingent villosus et/ou dysplasie grave).

**2. Si on considère le nombre d'adénomes synchrones, c'est-à-dire les adénomes identifiés lors de la coloscopie « diagnostique » uniquement :**

- 6 individus (0,03 %) avaient *plus de 15 adénomes* ;
- 21 (0,11 %) avaient *entre 10 et 14 adénomes* :
  - ✓ 7 (0,038 %) avaient moins de 60 ans lors de cette coloscopie,
  - ✓ 8 (0,043 %) entre 60 et 69 ans,
  - ✓ 6 (0,032 %) plus de 70 ans,
  - ✓ Parmi ces 21 patients, 2 (9,52 %) ont développé un cancer colorectal (après 60 ans pour les 2) ;
- 332 (1,78 %) avaient *entre 5 et 9 adénomes* :
  - ✓ 11 (0,06 %) avaient moins de 40 ans,
  - ✓ 24 d'entre eux (7,23 %) ont eu un cancer colorectal,
  - ✓ 17 ont eu + de 5 adénomes dits avancés découverts au cours de leur suivi et 2 patients entre 10 et 14 adénomes avancés.

**ANNEXE K    Choix de la séquence d'analyse des gènes *APC* et *MUTYH* dans le contexte des polyposes colorectales**

**Situation clinique n°1 :**

- Polypose adénomateuse colorectale de type atténuée (nombre de polypes adénomateux inférieur à 100), et
- Absence de manifestation phénotypique extradigestive, et
- Cas isolé ou agrégation familiale évocatrice d'une transmission autosomique récessive



Analyse première du gène *MUTYH*

**Situation clinique n°2 :**

- Polypose adénomateuse colorectale diffuse, et/ou
- Manifestation(s) phénotypique(s) extradigestive(s) évocatrices d'une altération du gène *APC* (tumeurs desmoïdes, kystes épidermoïdes, ostéomes...), et/ou
- Agrégation familiale évocatrice d'une transmission autosomique dominante



Analyse première du gène *APC*

## **ANNEXE L Proposition de fiche standardisée utilisable par le médecin prescripteur de l'étude du gène *MUTYH* pour la transmission des données pertinentes aux laboratoires d'oncogénétique**

# POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

## Demande d'analyse du gène *MUTYH*

**PRESCRIPTION POUR UN CAS INDEX**

Notion de consanguinité  Non  Oui  
 Population d'origine : .....

Présentation sporadique  
 Histoire familiale de polypose adénomateuse  
 ↳ Évocatrice d'une transmission  Autosomique dominante  
 Autosomique récessive

→ Âge au diagnostic de la polypose : .....

→ Nombre d'adénomes : .....

→ Cancer colorectal associé  Non  Oui âge au diagnostic : .....

↳ Statut des microsatellites  MSI  MSS  Non réalisé

↳ Statut KRAS  Pas de mutation somatique  Non réalisé  
 c.34G>T, p.G12C  Autre : .....

→ Adénomes duodénaux  Non  Oui nombre : .....

→ Signes extradigestifs  Non  Oui préciser : .....

Analyse du gène APC réalisée Non  Oui  Joindre une copie du résultat

**PRESCRIPTION POUR UN APPARENTÉ**

Asymptomatique - jamais de coloscopie  
 Asymptomatique - Coloscopie normale (année : .....)  
 Polypes adénomateux - Nombre : .....

Lien de parenté avec le cas index : .....

Identité du cas index Nom :  
 Prénom:  
 Date de naissance :  
 Numéro de famille :

Merci de joindre :

- Merci de joindre :

  - une copie des comptes rendus opératoires et anatomopathologiques (dont analyses somatiques)
  - l'arbre généalogique
  - le consentement du patient

**Toutes les demandes de test en dehors des indications validées doivent être discutées préalablement avec le laboratoire**

**TABLEAU M** Méta-analyses / compilations des études cas-témoins évaluant le risque relatif de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* en population générale

| AUTEURS              | PETERLONGO<br>2005 | JENKINS<br>2006 | WEBB<br>2006 | TENESA<br>2006 | BALAGUER<br>2007 | AVEZZU<br>2008 | LUBBE<br>2009A |
|----------------------|--------------------|-----------------|--------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| Années               |                    |                 |              |                |                  |                |                |
| ENHOLM<br>2003       | ✓                  | ✓               | ✓            | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| KAMBARA<br>2004      | ✓                  | ✓               | ✓            | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| WANG<br>2004         | ✓                  | ✓               | ✓            | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| GISMONDI<br>2004*    | ✓                  |                 |              |                |                  |                |                |
| CROITORU<br>2004     |                    | ✓               | ✓            | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| FLEISCHMANN<br>2004* | ✓                  | ✓               |              | ✓              |                  |                |                |
| PETERLONGO<br>2005   | ✓                  | ✓               | ✓            | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| FARRINGTON<br>2005   |                    | ✓               | ✓            | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| ZHOU<br>2005         |                    |                 | ✓            | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| TENESA<br>2006       |                    |                 |              | ✓              | ✓                | ✓              | ✓              |
| COLEBATCH<br>2006    |                    |                 |              |                |                  | ✓              | ✓              |
| WEBB<br>2006         |                    | ✓               |              |                | ✓                | ✓              |                |
| BALAGUER<br>2007     |                    |                 |              |                | ✓                | ✓              | ✓              |
| AVEZZU<br>2008       |                    |                 |              |                |                  | ✓              | ✓              |
| LUBBE<br>2009        |                    |                 |              |                |                  |                | ✓              |

## RÉSULTATS

\* Données de l'étude de Fleishmann *et al.* reprises dans l'étude successive de Webb *et al.*

**TABLEAU N** Résultats des méta-analyses / compilations des études cas-témoins publiées évaluant le risque relatif de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* en population générale

| Auteurs                       | Cas    | Témoins | OR mut. mono-allélique<br>(IC95 %)  | OR mut. Y165C<br>(IC95 %) | OR mut. G382D<br>(IC95 %) |
|-------------------------------|--------|---------|---|---------------------------|---------------------------|
| Peterlongo <i>et al.</i> 2005 | 2 632  | 2 114   | 1,80 (0,90-3,78)<br>p=0,10  | -                         | -                         |
| Jenkins <i>et al.</i> 2006    | -      | -       | 1,4 (1,0-2,0)<br>P = ; Phet = 0,9<br>OK   | -                         | -                         |
| Tenesa <i>et al.</i> 2006     | 7 273  | 6 196   | 1,3 (1,0-1,7)<br>p = 0,09; I <sup>2</sup> =0 %  | 1,31 (0,86-2,06)          | 1,26 (0,96-1,68)          |
| Webb <i>et al.</i> 2006       | 11 107 | 10 644  | 1,26 (0,99-1,60) <sup>1,2</sup>   |                           |                           |
| Balaguer <i>et al.</i> 2007   | OK     | 9 728   | 1,11 (0,90-1,37) <sup>1</sup><br>Phet = 0,60, I <sup>2</sup> =0 %                     | 1,24 (0,83-1,84)          | 1,10 (0,86-1,40)          |
| Avezzu <i>et al.</i> 2008     | 11 850 | 10 453  | 1,11 (0,90-1,36) <sup>1</sup> p=0,33<br>P = 0,33;<br>Phet = 0,72, I <sup>2</sup> =0 % | -                         | -                         |
| Lubbe <i>et al.</i> 2009      | 18 610 | 12 822  | 1,14 (IC 95 %:<br>0,96-1,36) ; p = 0,12*;<br>Phet = 0,81, I <sup>2</sup> = 0 %        | -                         | -                         |

1. Risque associé aux seules mutations Y165C et G382D du gène *MUTYH* à l'état mono-allélique. Possibilité de sur-évaluation du risque (certains individus avec mutation mono-allélique pourraient être en réalité porteurs de mutations bi-alléliques).
2. OR associé aux mutations mono-alléliques Y165C et G382D du gène *MUTYH* = 1,264 (IC 95 % : 0,98-1,59) (random-effect model)

**TABLEAU O Méta-analyse des études cas-témoins évaluant le risque relatif de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* : étude réalisée par notre groupe (exclusion des études ne comportant que la recherche de variants ciblés)**

| Auteur                         | Population « cas »    |                         |                 | Population « témoin » |                         |                 |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|
|                                | Mutation bi-allélique | Mutation mono-allélique | Pas de mutation | Mutation bi-allélique | Mutation mono-allélique | Pas de mutation |
| Enholm <i>et al.</i> 2003      | 4                     | 5                       | 1033            | 0                     | 0                       | 424             |
| Fleischmann <i>et al.</i> 2004 | 2                     | 8                       | 348             | 0                     | 0                       | 97              |
| Peterlongo <i>et al.</i> 2005  | 2                     | 4                       | 549             | 0                     | 7                       | 911             |
| Farrington <i>et al.</i> 2005  | 12                    | 45                      | 2 182           | 0                     | 28                      | 1 817           |
| Tenesa <i>et al.</i> 2005      | 5                     | 18                      | 905             | 0                     | 20                      | 825             |
| Colebatch <i>et al.</i> 2006   | 2                     | 1                       | 859             | 0                     | 5                       | 473             |
| Balaguer <i>et al.</i> 2007    | 8                     | 19                      | 1 951           | 0                     | 22                      | 912             |
| Avezzu <i>et al.</i> 2008      | 2                     | 2                       | 474             | 0                     | 1                       | 246             |
| CLeary <i>et al.</i> 2009      | 27                    | 87                      | 3 697           | 1                     | 43                      | 2 758           |
| <b>Total</b>                   | <b>64</b>             | <b>199</b>              | <b>11 998</b>   | <b>1</b>              | <b>126</b>              | <b>8 463</b>    |

Pas de prise en compte de l'étude de Croitoru *et al.* entièrement incluse dans celle de Cleary *et al.*

OR associé aux mutations bi-alléliques : 45,1 (IC 95 % : 34,9-57,2)

OR associé aux mutations mono-alléliques : 1,1 (IC 95 % : 0,89-1,39)\*

\*il y a 5 % de chance que le vrai OR ne soit pas dans cet intervalle. On peut donc conclure (au risque de 2,5 %) que le risque relatif associé aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* en population générale est inférieur à 1,4

**TABLEAU P Études cas-témoins ou de prévalence des mutations du gène *MUTYH* dans le contexte de « formes familiales » de cancers colorectaux**

| Auteurs                                     | Pays                                | Effectifs |         | Fréquence mut. mono-alléliques |                          | OR ou GRR CCR   |
|---|-------------------------------------|-----------|---------|--------------------------------|--------------------------|---|
|   |                                     | Cas       | Témoins | Cas                            | Témoins                  |   |
| Zhou <i>et al.</i><br>2005                  | Suède                               | 84        | -       | 0 %                            | -                        | -   |
| Ashton <i>et al.</i><br>2005                | Australie                           | 233       | 296     | 2,1 %<br><i>p</i> = 0,48       | 1,35 %                   |   |
| Peterlongo <i>et al.</i><br>2006            | États-Unis<br>+ Espagne<br>+ Italie | 137       | 967     | 4,4 %<br><i>p</i> = 0,04       | 1,6 %<br><i>p</i> = 0,04 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mutation mono-allélique : 2,95 (IC 95 % : 1,07-7,25)<br/><i>p</i> = 0,04<sup>1</sup></li> </ul>                    |
| Grünhage <i>et al.</i> <sup>2</sup><br>2008 | Allemagne                           | 93        | 93      | 4,3 %                          | 1,1 %                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mutation Y165C mono-all. : 2,06 ; <i>p</i> = 0,042<sup>3</sup></li> <li>▪ Mutation G382D mono-all. : NS</li> </ul> |

1. OR = 1,99 (IC 95 % : 0,70-5,69 ; *p*=0,20) après ajustement pour ethnies, sexe et âge.
2. Inclusion également d'un groupe de 93 individus avec cancer colorectal sporadique. Fréquence des mutations mono-alléliques dans ce groupe : 2,15 %. Différence significative entre les 3 groupes pour les fréquences alléliques de la mutation Y165C : 3,2 % (gpe CCR familial) ; 0 % (gpe CCR sporadique) ; 0 % (gpe témoin= coloscopie nle) ; Pas de différence significative entre les 3 groupes pour les fréquences alléliques de la mutation G382D: 1,1 % (gpe CCR familial) ; 1,1 % (gpe CCR sporadique) ; 0,5 % (gpe témoin= coloscopie nle).
3. Analyse après exclusion d'un individu avec mutation Y165C à l'état homozygote et phénotype de polyposie (mais conservation d'un individu hétérozygote composite Y165C/G382D avec cancer colorectal sans polyposie).

**TABLEAU Q Études d'apparentés (*Kin-cohort studies*) évaluant le risque de cancer colorectal chez les personnes porteuses d'une mutation mono-allélique du gène *MUTYH***

| Auteurs                                    | Effectif <sup>1</sup> | Population de référence  | Risque CCR associé aux mutations mono-alléliques          |
|--|-----------------------|--|---|
| Jenkins <i>et al.</i> <sup>2</sup><br>2006 | 300                   | Population générale (Ontario)  | SIR <sup>3</sup> = 2,9<br>IC 95 % : 1,2-7,0 ;<br>p = 0,02 |
| Webb <i>et al.</i> 2006                    | 324                   | Apparentés d'individus avec CCR inclus dans l'étude cas-témoins, sans mutation de <i>MUTYH</i><br>Effectif : 14 344      | HR = 1,74<br>IC 95 % : 0,62-3,60                          |
| Lubbe <i>et al.</i> 2009                   | Non précisé           | Apparentés d'individus avec CCR inclus dans l'étude cas-témoins, sans mutation de <i>MUTYH</i><br>Effectif : non précisé | HR = 1,29<br>IC 95 % : 0,25-1,95                          |

1. Les apparentés d'individus avec cancer colorectal et mutation du gène *MUTYH* inclus dans ces études ne sont pas génotypés.
2. Les cas inclus dans l'étude de Jones *et al.* sont issus d'un registre canadien de formes familiales (*Ontario Familial Colorectal Cancer Registry*) en raison d'un âge au diagnostic inhabituellement jeune et/ou d'une agrégation familiale de cancers. Dans ces conditions, le choix de la population générale comme population de référence pour l'évaluation du risque associé aux mutations mono-alléliques ne parait pas acceptable.
3. SIR = *Standardized Incidence Ratio*

**ANNEXE R      Probabilité des génotypes des apparentés au premier degré d'une personne avec mutations bi-alléliques du gène *MUTYH***

**1 - Préambule et notation :**

Soit **q**, la fréquence des allèles délétères (ou mutations) de *MUTYH* en population générale.

La probabilité des génotypes en population générale est la suivante :

- Mutations bi-alléliques :  $q^2$
- Mutation mono-allélique :  $2q(1-q)$
- Absence de mutation:  $(1 - q)^2$

**2 - Probabilité des génotypes des parents :**

- Mutations bi-alléliques :  $q$
- Mutation mono-allélique :  $1 - q$

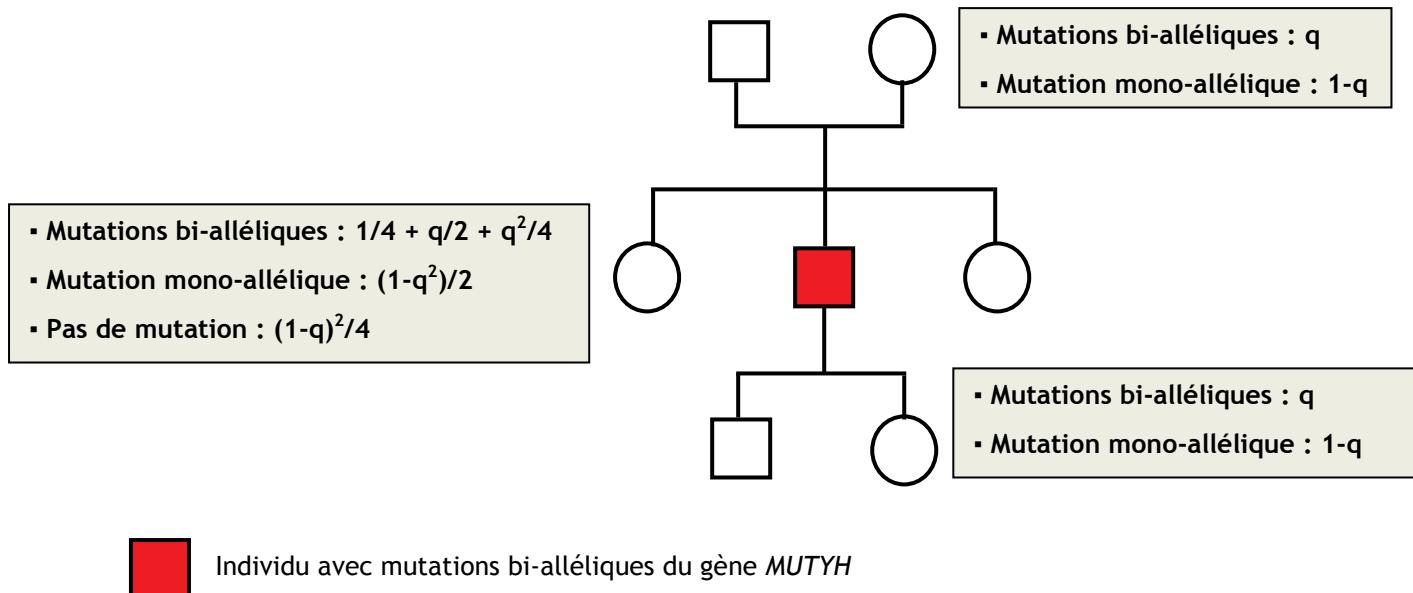
**3 - Probabilité des génotypes des enfants :**

- Mutations bi-alléliques :  $q$
- Mutation mono-allélique :  $1 - q$

**4 - Probabilité des génotypes des membres de la fratrie (collatéraux)\*:**

- Mutations bi-alléliques :  $1/4 + q/2 + q^2/4$
- Mutation mono-allélique :  $(1-q^2)/2$
- Pas de mutation :  $(1-q)^2/4$

\* calcul des probabilités en considérant que chaque membre de la fratrie a une probabilité de  $1/4$  d'être identique au cas index, de  $1/2$  d'être semi-identique et de  $1/4$  d'être différent.



**ANNEXE S      Recommandations professionnelles pour la prise en charge de la polypose associée à *MUTYH* et des personnes avec mutation mono-allélique du gène *MUTYH***

|   |
|---|
| <b>Recommandations professionnelles françaises<sup>1</sup></b>  |
| <b>Polypose associée à <i>MUTYH</i> (mutation bi-allélique de <i>MUTYH</i>)</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Coloscopies de dépistage dès l'âge de 30 ans. En « cas de coloscopie négative », un rythme spécifique de surveillance ne peut pas être recommandé ».</li> </ul> <p><i>Surveillance du tractus digestif supérieur : Question non envisagée.</i></p>   |
| <b>Apparentés avec mutation mono-allélique de <i>MUTYH</i></b>  |
| <i>Pas de recommandation. Question non traitée</i>  |
| <b>British Society of Gastroenterology (BSG) et Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland (ACPGBI)<sup>2</sup></b>  |
| <b>Polypose associée à <i>MUTYH</i> (mutation bi-allélique de <i>MUTYH</i>)</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Coloscopies avec polypectomies tous les 2 à 3 ans à partir de l'âge de 25 ans.</li> <li>Chirurgie à discuter en fonction du phénotype colorectal (densité des polypes et répartition de la polypose colorectale) : colectomie subtotale avec anastomose iléorectale ou coloprotectomie.</li> <li>Fibroscopie œso-gastroduodénale tous les 3 à 5 ans à partir de l'âge de 30 ans.</li> </ul>  |
| <b>Apparentés avec mutation mono-allélique de <i>MUTYH</i></b>  |
| <i>Pas de recommandation. Question non traitée</i>  |
| <b>« Groupe de Majorque »<sup>3</sup>:</b>  |
| <b>Polypose associée à <i>MUTYH</i> (mutation bi-allélique de <i>MUTYH</i>)</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Coloscopies tous les 2 ans à partir de l'âge de 18-20 ans en l'absence d'identification de polypes. Coloscopies annuelles en cas de détection de polype(s).</li> <li>Chirurgie à discuter en fonction du phénotype colorectal (densité des polypes et répartition de la polypose colorectale)</li> <li>Exploration endoscopique du tube digestif supérieur à partir de l'âge de 25-30 ans avec modulation du rythme des explorations en fonction de la sévérité de l'atteinte duodénale. Indication d'endoscopie interventionnelle voire de chirurgie pour les lésions les plus sévères.</li> </ul>  |
| <b>Apparentés avec mutation mono-allélique de <i>MUTYH</i></b>  |
| <i>Pas de dépistage systématique par coloscopie. (« Probablement pas d'augmentation du risque de CCR »)</i>   |
| <b>NCCN = National Comprehensive Cancer Network<sup>4</sup></b>   |
| <b>Polypose associée à <i>MUTYH</i> (mutation bi-allélique de <i>MUTYH</i>)</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Coloscopies avec polypectomies tous les 1 à 2 ans pour les sujets avec polypose (cas index et apparentés atteints)</li> <li>Coloscopies à partir de l'âge de 25 à 30 ans, renouvelées initialement tous les 3 à 5 ans en l'absence de polypes pour les individus indemnes apparentés chez lesquels l'étude moléculaire a conclu à la présence d'une mutation bi-allélique. Coloscopies tous les 1 à 2 ans en cas de polypes adénomateux colorectaux.</li> <li>Chirurgie à discuter en fonction du phénotype colorectal (densité des polypes et répartition de la polypose colorectale) : colectomie subtotale avec anastomose iléorectale ou coloprotectomie.</li> <li>Fibroscopie œsogastroduodénale et duodénoscopie tous les 3 à 5 ans à partir de l'âge de 30-35 ans, en l'absence de lésion. En cas de polypes/polypose duodénale, modulation du rythme des explorations en fonction de la sévérité de l'atteinte duodénale. Indication d'endoscopie interventionnelle voire de chirurgie pour les lésions les plus sévères.</li> </ul> |
| <b>Apparentés avec mutation mono-allélique de <i>MUTYH</i></b>  |
| <i>Pas de recommandation. Question non traitée</i>  |
| <b>American College of Gastroenterology<sup>5</sup>:</b>  |
| <b>Polypose associée à <i>MUTYH</i> (mutation bi-allélique de <i>MUTYH</i>)</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Coloscopies annuelles jusqu'à une décision éventuelle de colectomie ou de coloprotectomie. Surveillance endoscopique périodique du rectum, tous les 6 à 12 mois, en cas de colectomie sub-totale avec anastomose iléorectale.</li> <li>Exploration endoscopique du tube digestif supérieur recommandée.</li> </ul>   |
| <b>Apparentés avec mutation mono-allélique de <i>MUTYH</i></b>  |
| <i>Pas de recommandation. Question non traitée</i>  |

1. Recommandations pour la pratique Clinique. *Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population*. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) / Service des recommandations professionnelles. Recommandations très imprécises datant de 2004.

2. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJW, Evans DE, et al. *Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups* (update from 2002). Gut 2010; 59: 666-690. Les auteurs soulignent la nécessité d'études complémentaires pour mieux préciser l'histoire naturelle de l'affection et pour établir des recommandations de prise en charge. *Recommendations for audit: Audit of practice and experience of MUTYH-associated polyposis is important because there is a lack of experience in clinical management of this disorder*.

3. Vasen HFA, Moeslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. *Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)*. Gut 2008 ; 57 : 704-713.

Groupe de 31 experts européens sur les formes héréditaires des cancers colorectaux ; issus de 9 pays. Cette publication est le résultat de 2 workshops (avril 2006 et février 2007). Les recommandations pour la prise en charge de la polyposé associée à *MUTYH* sont identiques à celles des formes atténueées de polyposes associées à *APC*. En ce qui concerne les apparentés avec mutation mono-allélique de *MUTYH*, il est dit qu'ils ne présentent probablement pas d'augmentation du risque de cancer colorectal (sur la base de la publication de Balaguer *et al.*) et qu'ils ne sont donc pas candidats à un dépistage endoscopique systématique. Une nouvelle réunion de ce groupe pourrait conduire à une révision de ces recommandations.

4. Colorectal cancer screening. NCCN clinical practice guidelines in oncology. <http://www.nccn.org> (V.1.2010).

5. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. *American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008*. Am J Gastroenterol 2009; 104: 739-750.

**ANNEXE T Impact de la recherche des mutations récurrentes du gène *MUTYH* (stratégie « variants ciblés ») sur l'évaluation du risque relatif de cancer colorectal chez les sujets avec mutation mono-allélique**

Lorsque l'étude moléculaire se limite à la recherche des mutations récurrentes du gène *MUTYH* dans une population donnée, toutes les mutations ne sont pas identifiées et il existe donc un risque d'erreur de classification des sujets porteurs de mutations mono- ou bi-alléliques de *MUTYH*.

Il existe deux variantes de la stratégie d'analyse de type « variants ciblés » :

- la première consiste à rechercher uniquement les variants les plus fréquents et à considérer comme porteurs de mutations bi-alléliques les individus homozygotes et hétérozygotes composites pour ces variants. La conséquence est que les individus considérés comme porteurs d'une mutation mono-allélique peuvent être en fait porteurs de mutations bi-alléliques (mutation identifiée + mutation méconnue) et que les patients classés « sans mutation » peuvent être porteurs de mutations mono-alléliques ou, moins vraisemblablement, bi-alléliques (1 ou 2 mutations méconnues) ;
- la deuxième variante consiste à tester dans un premier temps les variants les plus fréquents puis à mettre en place une étude extensive du gène *MUTYH* (séquençage direct ou technique de pré-screening suivie d'un séquençage des fragments ayant un profil anormal) chez les individus avec mutation mono-allélique (hétérozygotes) pour rechercher d'autres variants. Cette stratégie permet d'identifier dans un second temps de « faux mono-alléliques » et de les requalifier porteurs de mutations bi-alléliques. Elle ne permet cependant pas de les identifier tous. Certaines mutations restent méconnues de telle sorte que certains individus considérés comme non porteurs de mutation peuvent être en réalité porteurs de mutations à l'état mono- ou bi-allélique.

#### A. Préambule et notations

$q_1$  : fréquence de l'ensemble des variants pathogènes (mutations) ciblés, appelés A

$q_2$  : fréquence de l'ensemble des variants pathogènes (mutations) non ciblés, appelés X

$q = q_1 + q_2$  : fréquence de l'ensemble des variants pathogènes (mutations), ciblés et non ciblés, appelés X

$1 - q$  : fréquence des allèles non pathogènes, appelés N

$R$  : Risque « de base » du cancer colorectal dans la population considérée, c'est-à-dire chez des individus sans mutation de *MUTYH*.

$x$  : risque relatif associé aux mutations bi-alléliques

$y$  : risque relatif associé aux mutations mono-alléliques

Le tableau suivant indique la fréquence des différents génotypes dans la population et les risques de cancer colorectal associés à ces génotypes

| Génotypes | Fréquence en population | Risque de cancer colorectal |
|-----------|-------------------------|-----------------------------|
| AA        | $q_1^2$                 | $Rx$                        |
| AX        | $2q_1q_2$               | $Rx$                        |
| XX        | $q_2^2$                 | $Rx$                        |
| AN        | $2q_1(1 - q)$           | $Ry$                        |
| XN        | $2q_2(1 - q)$           | $Ry$                        |
| NN        | $(1-q)^2$               | $R$                         |

**B. Explication des conséquences de la stratégie 1 (Recherche des seuls variants ciblés, sans étude extensive secondaire du gène *MUTYH* chez les sujets avec mutation mono-allélique) sur l'évaluation du risque relatif de cancer colorectal chez les individus avec mutation « mono-allélique » de *MUTYH*:**

La probabilité d'être atteint si on est « monoallélique » AN ou AX

$$\frac{2q_1q_2Rx + 2q_1(1-q)Ry}{2q_1q_2 + 2q_1(1-q)} = \frac{q_2Rx + (1-q)Ry}{1 - q_1}$$

La probabilité d'être atteint si on est XX, XN ou NN (soit-disant non porteurs)

$$\frac{q_2^2Rx + 2q_2(1-q)Ry + (1-q)^2R}{q_2^2 + 2q_2(1-q) + (1-q)^2} = \frac{q_2^2Rx + 2q_2(1-q)Ry + (1-q)^2R}{(1 - q_1)^2}$$

Le rapport des deux (risque relatif attendu pour les individus avec mutation mono-allélique) est :

$$RR_{mono} = \frac{[q_2Rx + (1-q)Ry]/(1 - q_1)}{[q_2^2Rx + 2q_2(1-q)Ry + (1-q)^2R]/(1 - q_1)^2} = \frac{[q_2x + (1-q)y](1 - q_1)}{q_2^2x + 2q_2(1-q)y + (1-q)^2}$$

Si  $y = 1$  (absence de risque chez l'hétérozygote), ce rapport est égal à :

$$RR_{mono} = \frac{[q_2x + (1-q)](1 - q_1)}{q_2^2x + 2q_2(1-q) + (1-q)^2}$$

Ce rapport n'est pas égal à 1. Il varie avec les valeurs de  $x$ ,  $q_1$  et  $q_2$ :

| Valeurs de $x$ , $q_1$ , $q_2$      | RR mono attendu |
|-------------------------------------|-----------------|
| $x=100$ , $q_1=0.015$ , $q_2=0.005$ | 1,50            |
| $x=50$ , $q_1=0.015$ , $q_2=0.005$  | 1,21            |
| $x=50$ , $q_1=0.008$ , $q_2=0.002$  | 1,10            |

Le risque relatif est donc systématiquement surestimé. La surestimation est principalement liée à la non-identification d'individus avec mutations bi-alléliques improprement considérés comme porteurs de mutations mono-alléliques. L'erreur est d'autant plus grande que le risque de cancer colorectal chez les individus avec mutation bi-allélique est plus élevé et que la fréquence des variants non ciblés est plus grande.

**C. Explication des conséquences de la stratégie 2 (Recherche première des seuls variants ciblés, suivie d'une étude exhaustive du gène *MUTYH* chez les individus avec mutation mono-allélique, afin de vérifier qu'ils ne sont pas hétérozygotes composites, c'est-à-dire également porteur d'un variant non ciblé) sur l'évaluation du risque relatif de cancer colorectal chez les individus avec mutation « mono-allélique » de *MUTYH*:**

Les individus de génotype AX, méconnus lors du premier temps de l'analyse, sont donc requalifiés « porteurs de mutations bi-alléliques » mais les génotypes de référence comprennent toujours les génotypes XX, XN et NN, c'est-à-dire, incluent improprement des individus avec mutations mono- et bi-alléliques de *MUTYH*, non identifiés et improprement considérés comme non porteurs de mutation.

La probabilité d'être atteint d'un cancer colorectal pour un individu de génotype AN est donc simplement  $Ry$  et le risque relatif attendu devient :

$$RR_{mono} = \frac{y(1 - q_1)}{q_2^2x + 2q_2(1 - q)y + (1 - q)^2}$$

Si  $y=1$ , ce rapport n'est toujours pas égal à 1, mais il est peu biaisé (respectivement 1.013 et 1.014).

La surestimation du risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques de *MUTYH* est moindre avec cette stratégie d'analyse qu'avec la précédente.

**ANNEXE U      Risque de cancer colorectal chez les parents de personnes atteintes de polyposse associée à *MUTYH* (mutations bi-alléliques) : un problème méthodologique**

Il n'est pas possible de comparer le risque de cancer colorectal des apparentés d'individus avec mutations bi-alléliques de *MUTYH* à celui de la population générale s'ils ne sont pas génotypés, puisque la probabilité des génotypes n'est *a priori* pas la même.

En effet, les parents d'individus avec mutations bi-alléliques, s'ils sont des porteurs obligatoires et « au minimum » d'une mutation mono-allélique, peuvent être porteurs d'une mutation bi-allélique. La probabilité qu'ils le soient est égale à la fréquence des allèles délétères dans la population générale dont ils sont issus.

Soit *q*, la fréquence des allèles délétères (mutations) en population générale.

**Probabilité des génotypes des parents d'individus avec mutations bi-alléliques :**

Mutations bi-alléliques : *q* ; Mono-alléliques :  $1 - q$

(alors que la probabilité des génotypes dans la population générale est la suivante : mutations bi-alléliques :  $q^2$  ; mutations mono-alléliques :  $2q$ )

**Risque relatif de cancer colorectal pour les parents d'individus avec mutations bi-alléliques :**

Le risque relatif de cancer colorectal pour les parents d'individus avec mutations bi-alléliques (RRparents) est dépendant de la valeur de *q* et des risques tumoraux associés aux mutations de *MUTYH* à l'état mono- et bi-allélique :

Soit *y*, le risque de cancer colorectal associé aux mutations bi-alléliques et,  
*x*, le risque associé aux mutations mono-alléliques,

**Risque relatif de cancer colorectal pour les parents d'individus avec mutations bi-alléliques :**

$$\text{RRparents} = yq + x(1 - q)$$

Évaluation du risque relatif de cancer colorectal chez les parents en faisant l'hypothèse d'une absence de sur-risque associée aux mutations mono-alléliques.

Dans cette situation :  $x = 1$  ; RR parents =  $yq + 1 - q$ .

Le tableau suivant indique la valeur de RR attendu chez les parents d'individus avec polyposse associée à *MUTYH* (mutation bi-allélique) en fonction de différentes valeurs attribuées à *y* et à *q*.

| Valeurs de <i>y</i> et <i>q</i> | RR attendu chez les parents |
|---------------------------------|-----------------------------|
| $y = 100, q = 0.02$             | 2,1                         |
| $y = 50, q = 0.02$              | 1,98                        |
| $y = 50, q = 0.01$              | 1,49                        |

**Au total**, le risque de cancer colorectal chez les parents d'individus avec mutation bi-allélique de *MUTYH* est supérieur à celui de la population générale même si l'on fait l'hypothèse d'une absence de sur-risque lié aux mutations mono-alléliques du fait d'une différence pour la probabilité des génotypes dans ces deux populations. L'augmentation du risque chez les parents est d'autant plus grande que la fréquence des allèles délétères (mutations) en population générale est plus grande et que le risque associé aux mutations bi-alléliques est plus élevé.

## **ANNEXE V      Les différentes catégories de risque du cancer colorectal**

Recommandations pour la pratique clinique. *Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population.* ANAES. Avril 2004.

| <b>Sujets à risque très élevé : sujets atteints d'un syndrome de prédisposition génétique majeure aux cancers colorectaux, ou formes « héréditaires » de cancers colorectaux</b>   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Syndrome de Lynch (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC)</li><li>▪ Polypose adénomateuse associée à <i>APC</i></li><li>▪ Polypose associée à <i>MUTYH</i></li><li>▪ Polyposes hamartomateuses : Polypose juvénile et Syndrome de Peutz-Jeghers.</li></ul>   |
| <b>Sujets à risque élevé :</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Antécédent familial de cancer colorectal ou de polype adénomateux « avancé » (taille <math>\geq</math> 1 cm et/ou architecture tubulo-villose ou villose exclusive et/ou lésions de dysplasie de haut grade ou de carcinome <i>in situ</i>) : diagnostiqué chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré à un âge &lt; 60 ans ou chez au moins 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré quels que soient les âges au diagnostic</li><li>▪ Antécédent personnel de cancer ou de polypes adénomateux colorectaux.</li><li>▪ Antécédent personnel de maladie inflammatoire chronique intestinale, maladie de Crohn ou Rectocolite hémorragique : après 10 ans d'évolution en cas de pancolite ; après 15 ans d'évolution en cas de colite gauche.</li><li>▪ Acromégalie</li></ul> |
| <b>Sujets à risque moyen:</b>  |
| Sujets d'âge $\geq$ 50 ans, ne rentrant pas dans l'une des 2 catégories précédentes  |

Remarque : La classification proposée par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) est identique à celle-ci : Risque très élevé = High Risk syndromes ; Risque élevé = Increased risk ; Risque moyen = « average risk » <http://www.nccn.org> : National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology v.1.2010.





52, avenue André Morizet  
92513 Boulogne-Billancourt Cedex  
Tél.: +33 (1) 41 10 5000  
Fax: +33 (1) 41 10 5020  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



---

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



Pour plus d'informations  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

Toutes les informations  
sur le Plan cancer 2009-2013  
[www.plan-cancer.gouv.fr](http://www.plan-cancer.gouv.fr)

Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
Fax +33 (1) 41 10 50 20  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

POLYPERMUTMUT

[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

