



JUIN 2011

# Synthèse de l'expertise sur 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](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

# TABLE DES MATIÈRES

POINTS CLES .....	5
CONTEXTE .....	7
METHODE .....	9
SYNTHESE DE L'EXPERTISE .....	11
FREQUENCE DES MUTATIONS DELETERES DU GENE <i>MUTYH</i> .....	11
PHENOTYPE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE <i>MUTYH</i> .....	12
1. Atteinte colorectale .....	12
1.1. Polypose colorectale .....	12
1.2. Cancers colorectaux .....	12
1.3. Corrélations phénotype – génotype .....	13
2. Atteinte du tube digestif supérieur .....	13
3. Manifestations extradiigestives et autres risques tumoraux .....	13
3.1. Manifestations dermatologiques .....	13
3.2. Autres manifestations phénotypiques .....	14
INDICATIONS DES TESTS .....	14
1. Indications des tests chez les patients atteints de polypose adénomateuse colorectale / polypes adénomateux multiples (cas index) .....	14
2. Indications des tests chez les apparentés de patients avec mutations bi-alléliques du gène <i>MUTYH</i> .....	15
STRATEGIES D'ANALYSE .....	16
1. Types et répartition des variants du gène <i>MUTYH</i> .....	16
2. Stratégie d'analyse moléculaire chez les cas index .....	17
3. Stratégie d'analyse moléculaire chez les apparentés .....	17
RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS BI-ALLELIQUES DU GENE <i>MUTYH</i> .....	18
1. Prise en charge de la polypose colorectale .....	18
1.1. Surveillance colorectale .....	18
1.2. Chirurgie colorectale : indications et modalités .....	18
2. Surveillance gastrique et duodénale .....	19
3. Surveillance dermatologique .....	19

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 .....	20
1. Risque de cancer colorectal associé aux mutations mono-alléliques du gène <i>MUTYH</i> .....	20
1.1. Population générale.....	20
1.2. Apparentés au premier degré de personnes avec polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène <i>MUTYH</i> .....	20
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 .....	20
 GLOSSAIRE .....	 23
 GROUPE DE TRAVAIL .....	 27
 ANNEXE.....	 29

## 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 duodéal. 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 polypose duodénale, le rythme de surveillance doit être adapté en fonction du degré de sévérité.
- **la chirurgie colorectale** en cas de polypose dégénérée ou en cas de polypose 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. 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. 27).

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

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 extradiigestives 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 polypose 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 polypose 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 villositaire 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 sébacées multiples 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'exams 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 au cours de l'expertise, résumant les principales informations pertinentes est recommandée (Annexe, p. 29).

## **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 polypose 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 GÈNE *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 polypose colorectale**

#### ***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. Polypose dégénérée***

- La colectomie totale carcinologique avec anastomose iléorectale est l'intervention de référence en cas de polypose 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 polypose associée à un cancer du rectum (lorsque la conservation sphinctérienne est possible) ou en cas de polypose 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 polypose 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 polypose 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 polypose 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 polypose 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 villositaire 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 Hémocult® 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 polypose 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.



## 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).
- **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.
- **Chromoendoscopie, 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.
- **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.

- **Duodéno-scopie** : 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*.
- **Épissage** : 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 transcrites 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.
- **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.
- **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 transcrite (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 tumorigenèse 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 détoxification 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'opèrerait en l'absence de détoxification.
- **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.
- **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.
- **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 ».
- **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 phénocopie (l'individu ayant un phénotype mimant une maladie génétique sans mutation associée), soit de mutation de *novo* (présent uniquement chez l'individu malade)
- **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 Gauducheau, 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.

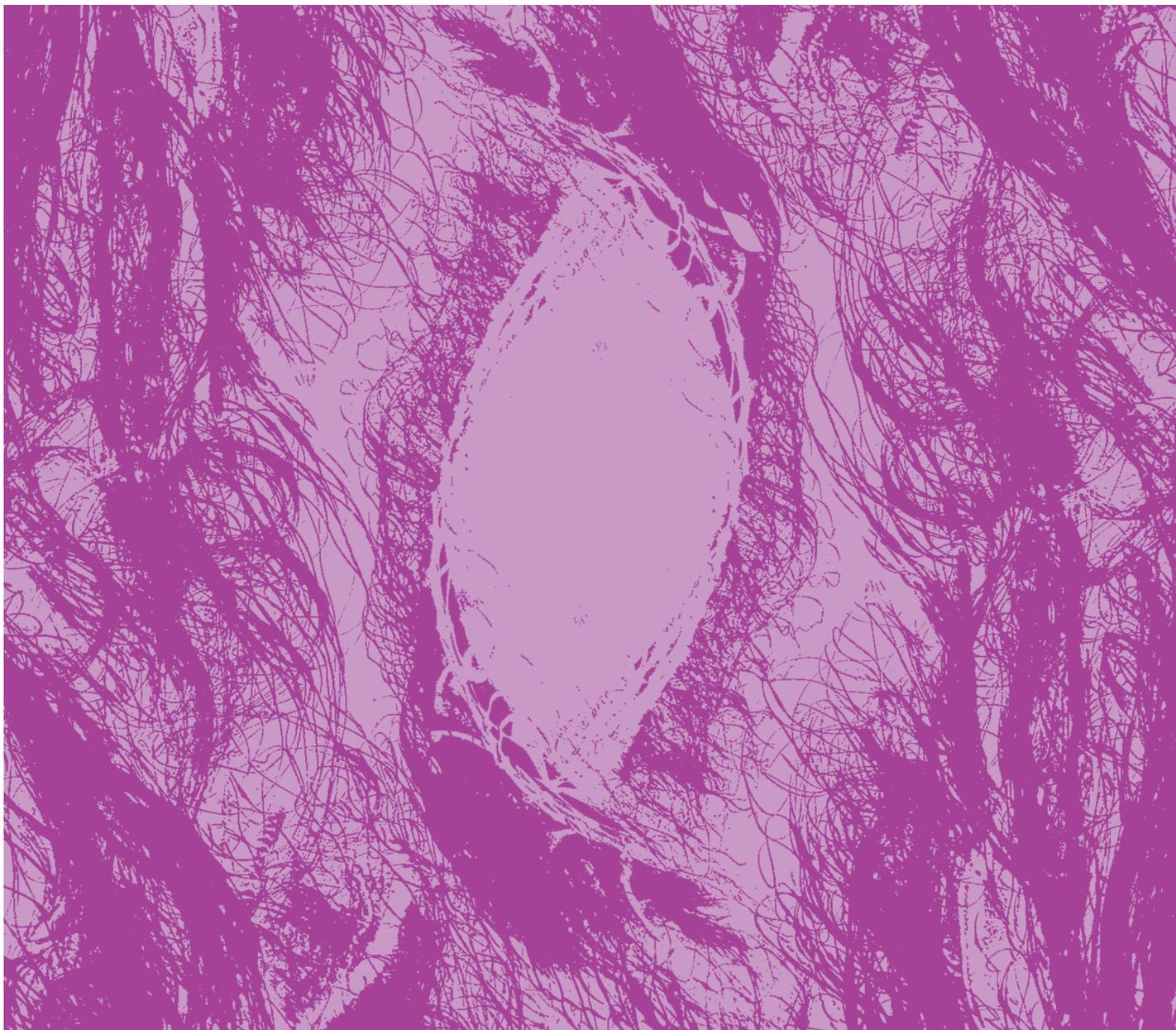
## COORDINATION INCa

- 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.





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

DÉPOT LÉGAL AVRIL 2011

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)

SYNPOLYMULTMUT