



Info.suppl.

La polypose associée à *MUTYH* : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa)

Marie-Pierre Buisine¹, Valérie Bonadona^{2,3}, Stéphanie Baert-Desurmont⁴, Delphine Bonnet⁵, Florence Coulet⁶, Marion Dhooge⁷, Jean-Christophe Saurin⁸, Audrey Remenieras⁹, Yves-Jean Bignon¹⁰, Olivier Caron¹¹, Antoine De Pauw¹², Chrystelle Colas¹², Bruno Buecher¹²

Reçu le 30 novembre 2019
Accepté le 1^{er} février 2020
Disponible sur internet le :

1. Université de Lille, institut de biochimie et de biologie moléculaire, oncogénétique moléculaire, CHU de Lille et Inserm UMR-S 1172, Lille, France
2. Centre Léon-Bérard, unité clinique d'oncologie génétique, Lyon, France
3. Université de Lyon 1, CNRS, LBBE UMR Villeurbanne, France
4. Department of Genetics, Rouen University Hospital and Inserm U1245, UNIROUEN, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine (GPMCN), Rouen, France
5. CHU Rangueil, oncogénétique, institut universitaire du cancer - Oncopôle, et pôle hospitalo-universitaire des maladies digestives, Toulouse, France
6. AP-HP, hôpital Pitié Salpêtrière, service de génétique, Paris, France
7. Université de Paris, unité d'oncogénétique clinique, gastroentérologie, AP-HP Centre (site Cochin), Paris, France
8. Université Claude-Bernard, hospices civils de Lyon, hépato-gastroentérologie, hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France
9. Institut Paoli-Calmettes, laboratoire d'oncogénétique moléculaire, Marseille, France
10. Faculté de médecine de Clermont-Ferrand, laboratoire de biologie médicale OncoGènAuvergne et département d'oncogénétique, UMR Inserm 1240, Clermont-Ferrand, France
11. Gustave Roussy Cancer Campus, département de médecine oncologique, Villejuif, France
12. PSL Research University, Institut Curie, département de génétique, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France

Correspondance :

Bruno Buecher, PSL Research University, Institut Curie, département de génétique, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France.
bruno.buecher@curie.fr

Mots clés

Polypose adénomateuse
colorectale
Gène *MUTYH*
Panel de gènes de
prédisposition aux cancers
colorectaux

■ Résumé

La polypose associée à *MUTYH* (*MUTYH-associated polyposis* [MAP]) est une affection de transmission autosomique récessive liée à un variant pathogène constitutionnel des deux allèles du gène *MUTYH*. La première description date de 2002. En 2011, un groupe d'experts français composé de cliniciens et de biologistes a réalisé, sous l'égide de l'Institut National du Cancer (INCa), une synthèse des données disponibles relatives à cette affection et établi des recommandations relatives aux indications et aux modalités de l'analyse moléculaire du gène *MUTYH* chez les cas index et leurs apparentés, ainsi qu'à la prise en charge des individus atteints. Compte

tenu des évolutions récentes, certaines recommandations sont devenues caduques, en particulier pour ce qui concerne la stratégie d'analyse moléculaire puisque le gène *MUTYH* est dorénavant inclus dans un panel consensuel de quatorze gènes de prédisposition aux cancers du tube digestif récemment établi par le Groupe Génétique et Cancer d'UNICANCER. Ceci nous a conduits à reformuler ces recommandations, à définir de nouveaux critères d'indication d'analyse et finalement à réviser l'ensemble des points de la précédente expertise. Nous rapportons ici la version révisée de ce travail qui envisage successivement le phénotype et les risques tumoraux associés à ce génotype, les diagnostics différentiels, les indications et les stratégies d'analyse moléculaire et les recommandations pour la prise en charge des individus atteints. Il est également question du phénotype et des risques tumoraux associés aux variants pathogènes mono-alléliques du gène *MUTYH*.

Keywords

Colorectal adenomatous polyposis
MUTYH
Multigene panel
Hereditary colorectal cancer

■ Summary

***MUTYH*-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)**

MUTYH-associated polyposis (MUTYH-associated polyposis, MAP) is an autosomal recessive inheritance disorder related to bi-allelic constitutional pathogenic variants of the MUTYH gene which was first described in 2002. In 2011, a group of French experts composed of clinicians and biologists, performed a summary of the available data on this condition and drew up recommendations concerning the indications and the modalities of molecular analysis of the MUTYH gene in index cases and their relatives, as well as the management of affected individuals. In view of recent developments, some recommendations have become obsolete, in particular with regard to the molecular analysis strategy since MUTYH gene has been recently included in a consensus panel of 14 genes predisposing to colorectal cancer. This led us to revise all the points of the previous expertise. We report here the revised version of this work which successively considers the phenotype and the tumor risks associated with this genotype, the differential diagnoses, the indication criteria and the strategy of the molecular analysis and the recommendations for the management of affected individuals. We also discuss the phenotype and the tumor risks associated with mono-allelic pathogenic variants of MUTYH gene.

Introduction

La polypose associée à *MUTYH* (*MUTYH-associated polyposis* [MAP]) a été décrite pour la première fois en 2002 [1]. Il s'agit d'une affection de transmission autosomique récessive liée à un variant constitutionnel délétère des deux allèles du gène *MUTYH*. Ce génotype est responsable de la perte de fonction de ce gène et conduit à la faillite du système de réparation des lésions oxydatives de l'ADN par excision de base (*Base Excision Repair system* [BER]) dont il est l'un des acteurs majeurs. Il en résulte une accumulation tumorigène de variants pathogènes correspondant principalement à des variations ponctuelles de type transversions au niveau somatique. C'est la mise en évidence de ce phénotype moléculaire au niveau des lésions néoplasiques colorectales (adénocarcinomes et adénomes) de plusieurs apparentés atteints qui a permis de la décrire dans la famille princeps associant, au sein d'une même fratrie,

plusieurs cas de polyposes de type atténué non expliquées par un variant pathogène constitutionnel du gène *APC* [1]. En 2011, un groupe d'experts français composé de cliniciens et de biologistes a réalisé une synthèse des données disponibles relatives à cette affection et établi des recommandations concernant notamment les indications et les modalités de l'analyse moléculaire du gène *MUTYH* chez les cas index et leurs apparentés, ainsi que les modalités de prise en charge des individus atteints sous l'égide de l'Institut National du Cancer (INCa) (<https://www.e-cancer.fr>) [2,3]. Compte tenu des évolutions récentes, certaines recommandations sont devenues caduques, en particulier pour ce qui concerne la stratégie d'analyse moléculaire. Ceci nous a conduits à reformuler ces recommandations, à définir de nouveaux critères d'indication d'analyse et finalement à réviser l'ensemble des points de la précédente expertise. Nous rapportons ici la version révisée de

ce travail d'expertise réalisée par un ensemble de praticiens cliniciens et biologistes appartenant au Groupe Génétique et Cancer - UNICANCER à l'issue d'une revue exhaustive de la littérature récente. Nous envisagerons successivement :

- le phénotype et les risques tumoraux associés aux variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH* ;
- les diagnostics différentiels ;
- les indications et les stratégies d'analyse moléculaire du gène *MUTYH* chez les cas index et chez leurs apparentés ;
- les recommandations pour la prise en charge des individus ayant un tel génotype.

Il sera également question, comme dans la version initiale de l'expertise, du phénotype et des risques tumoraux associés aux variants pathogènes mono-alléliques du gène *MUTYH*.

Phénotype et risques tumoraux associés aux variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH*

Phénotype clinique associé aux variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH*

Il existe peu de données nouvelles relatives au phénotype associé aux variants pathogènes constitutionnels bi-alléliques du gène *MUTYH*. En particulier, aucune série prospective portant sur un nombre conséquent de patients non sélectionnés soumis à une étude phénotypique rigoureuse avec exploration endoscopique digestive systématique de qualité n'a été publiée. Les données disponibles proviennent par conséquent toujours majoritairement des petites séries rétrospectives de laboratoires portant sur des patients sélectionnés sur le phénotype de polypose adénomateuse colorectale. Elles peuvent se résumer de la façon suivante :

- phénotype dominé par la présence de polypes adénomateux colorectaux multiples ou d'une polypose adénomateuse colorectale, le plus souvent de type atténué ;
- fréquence élevée des formes dégénérées au diagnostic chez les cas index (environ 50 % des cas) ;
- atteinte possible du tube digestif supérieur sous la forme de polypes adénomateux ou d'une polypose duodénale ;
- pas de manifestation extra-digestive formellement associée à ce génotype hormis des lésions cutanées développées aux dépens des glandes sébacées (hyperplasies sébacées, généralement multiples et/ou de grande taille principalement ; adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés beaucoup plus rarement) posant le problème du diagnostic différentiel avec un syndrome de Muir-Torre [4].

La prévalence de l'atteinte duodénale n'est pas connue. Dans la série rétrospective britannique et néerlandaise de 92 patients atteints de polypose associée à *MUTYH* ayant eu au moins une exploration endoscopique du tube digestif supérieur entre 2002 et 2014, la présence d'adénomes duodénaux était rapportée chez 31 patients (soit 34 % de l'effectif) à un âge médian de 50 ans [5]. Pour les patients avec polypose

adénomateuse duodénale, la grande majorité (84 %) était de stade I ou II de Spigelman (*tableau 1*), faite de polypes multiples de petite taille d'architecture tubuleuse et en dysplasie de bas grade épargnant généralement la papille. Deux cancers (localisations duodénale et ampullaire) ont été diagnostiqués lors de la première endoscopie chez deux femmes âgées respectivement de 83 ans et de 63 ans. Il n'existait pas de polypes synchrones pour ces deux cas. Six des dix-huit patients ayant eu plusieurs endoscopies ont présenté une progression significative de l'atteinte duodénale et deux patients ont développé un stade IV (délai médian de 9,5 ans). La progression était généralement liée à une augmentation de taille des lésions et à l'acquisition d'une architecture vilieuse. L'exérèse endoscopique de lésions supra-centimétriques a été réalisée chez huit patients et les deux patients avec polypose de stade IV ont été opérés (duodénectomie sans pancréatectomie). Ces données plaident en faveur d'une moindre prévalence et d'une moindre sévérité de l'atteinte duodénale qu'au cours de la polypose adénomateuse associée à *APC*. Elles sont cohérentes avec les données de la petite série descriptive britannique de Hurley et al. ayant porté sur 51 patients avec polypose adénomateuse associée à *MUTYH* ($n = 32$; âge médian : 54 ans ; extrêmes : 25–81) ou à *APC* ($n = 19$; âge médian : 41 ans ; extrêmes : 32–69) soumis à une exploration standardisée comportant un examen en vision axiale sans puis avec coloration à l'indigo carmin et une duodénoscopie (examen réalisé avec un appareil à vision latérale pour une exploration optimale de la papille duodénale et de la région péri-ampullaire) [6]. Au total, 34 polypes adénomateux ont été identifiés chez dix patients avec polypose associée à *MUTYH* (soit 29 % de l'effectif). Le nombre de polypes par patient était compris entre un et quinze. Il s'agissait dans tous les cas de polypes adénomateux d'architecture tubuleuse en dysplasie de bas grade, de taille généralement inférieure à cinq millimètres ($n = 15$) ou comprise entre cinq et dix millimètres ($n = 15$). Seuls quatre polypes avaient une taille supérieure à dix millimètres. Aucun de ces polypes n'était de localisation ampullaire. La distribution du score de Spigelman était de 72 %, 3 %, 22 %, 3 % et 0 % respectivement pour les stades 0, I, II, III et IV. Comparativement, elle était de 32 %, 5 %, 21 %, 21 % et 21 % respectivement pour ces différents stades chez les patients avec polypose associée à un variant pathogène du gène *APC*.

Les données de l'étude de Sutcliffe et al. méritent d'être rapportées car elles soulignent à la fois la variabilité du phénotype associé aux variants pathogènes constitutionnels bi-alléliques du gène *MUTYH* et la possibilité de chevauchement du phénotype avec celui des autres syndromes de prédisposition génétique majeure aux polypes et cancers colorectaux [7]. Elle a porté sur 82 patients avec variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH* identifiés à l'occasion du *screening* d'un panel de gènes de susceptibilité aux cancers proposé par un laboratoire d'analyse non académique. La grande majorité de ces patients

TABLEAU I
Score de Spigelman

	Score		
Paramètre d'intérêt	1	2	3
Nombre de polypes	1-4	5-20	> 20
Taille maximale (mm)	1-4	5-10	> 10
Architecture	Tubuleuse	Tubulovilleuse	Villeuse
Degré de dysplasie	Légère (bas grade)	Modérée	Sévère (haut grade)
Score global	Stade de Spigelman		Intervalle en 2 examens
0	0		5 ans
1-4	I		5 ans
5-6	II		2 ans
7-9	III		1 an (envisager traitement endoscopique)
9-12	IV		6-12 mois (envisager traitement endoscopique ou chirurgical)

Le score de Spigelman est utilisé pour évaluer la sévérité de l'atteinte duodénale au cours des polyposes adénomateuses. Il est obtenu en faisant la somme des scores affectés à chacun des 4 paramètres d'intérêt : nombre de polypes ; taille maximale ; architecture la plus péjorative (villeuse > tubulovilleuse > tubuleuse) ; degré de dysplasie épithéliale (légère *versus* modérée *versus* sévère dans la formulation initiale ; bas grade *versus* haut grade, dans une version révisée conformément aux recommandations anatomopathologiques actuelles). La sévérité de l'atteinte duodénale est ainsi cotée de 0 à IV. Elle conditionne la périodicité de la surveillance endoscopique et l'indication d'un traitement endoscopique, voire chirurgical.

(75/82, soit 91,5 % des cas) avait un antécédent personnel de cancer ou de polypes colorectaux. Le nombre de polypes colorectaux était inférieur à dix pour six des 61 cas (10 %) pour lesquels cette information était disponible. Des cancers extra-coliques étaient répertoriés dans 21 cas (soit 25,6 % de l'effectif) ; des cancers primitifs multiples dans dix-neuf cas (soit 23,2 % de l'effectif) ; une présentation clinique compatible avec un syndrome de Lynch (Lynch-like) ou une polypose associée à un variant pathogène du gène *APC* dans 17 et 16 cas respectivement (soit 20,7 % et 19,5 % de l'effectif respectivement). Des lésions cutanées sébacées (parfois observées dans le cadre du syndrome de Lynch) et des lésions d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine (fréquentes dans le contexte de la polypose adénomateuse associée à *APC*) étaient répertoriées dans deux cas distincts chacun. Enfin, une défaillance du système MMR (phénotype dMMR) authentifiée par biologie moléculaire (recherche d'instabilité des microsatellites) et/ou étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR était mise en évidence dans trois des 82 tumeurs colorectales testées.

Risques tumoraux associés aux variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH*

Risque de cancer colorectal

Les conclusions de l'expertise INCa publiée en avril 2011 [2,3] étaient les suivantes : « 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 ». Elles s'appuyaient sur les résultats d'une méta-analyse de neuf études cas-témoins réalisée par le groupe d'expertise (12 062 cas et 8464 témoins), qui avait estimé un Odds Ratio (OR) à 45,1 (IC 95 % 34,9-57,2), ainsi que sur ceux de la méta-analyse de Theodoratou et al. rassemblant les données de 20 565 cas et de 15 524 témoins, qui rapportait un OR de 28,3 (IC 95 % 7-115) estimé par un modèle de régression logistique [8]. Seules deux études de méthodologie discutable avaient tenté d'estimer des pénétrances. Elles rapportaient un risque cumulé de cancer colorectal de 100 % à 60 ans [9] et de 80 % (IC 95 % 35-100) à 70 ans [10]. Nous disposons depuis lors d'une nouvelle publication rapportant les résultats de plus de 900 méta-analyses concernant 267 variants génétiques dans 150 gènes, dont le gène *MUTYH* [11]. À partir des données de 17 études cas-témoins (25 981 cas et 18 811 témoins), l'OR estimé par méta-analyse pour les porteurs de variants pathogènes bi-alléliques de *MUTYH* est de 10,19 (5,00-22,04). Sa valeur est similaire à celle de la méta-analyse de Théodoratou qui, en plus des estimations par régression logistique sur les données individuelles disponibles des études, a calculé un OR poolé par méta-analyse (25 332 cas et 18 287 témoins) de 10,80 [5,02-23,21] [8].

L'étude de Win et al. avait pour objectif d'évaluer les risques cumulés de cancer colorectal chez les porteurs de variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH* en fonction de l'âge

et du sexe à partir des données familiales de 264 cas avec cancer colorectal et variant pathogène du gène *MUTYH* issus du registre *Colon Cancer Family Registry* (États-Unis, Canada, Australie et Nouvelle-Zélande) [12]. La méthodologie utilisée en vue de limiter les biais et d'optimiser le calcul des estimations correspondait à une analyse de ségrégation modifiée corrigeant pour le biais de recrutement des familles et intégrant un modèle mixte (effet polygénique en plus de l'effet gène majeur). Les risques cumulés à 30 ans, 50 ans et 70 ans étaient de 8 % (0,4–6,8), 24,8 % (7,7–57,1) et 75,4 % (41,2–96,6) respectivement chez les hommes ; de 2 % (0,7–5,5), 25,4 % (10,8–49,1) et 71,7 % (44,5–92,1) respectivement chez les femmes. La largeur des intervalles de confiance mérite d'être soulignée. Elle s'explique par un nombre estimé de porteurs de variants pathogènes bi-alléliques plutôt faible (56 apparentés).

Risque de cancers du tube digestif supérieur

Aucune estimation fiable de ces risques n'était disponible dans la littérature pour l'expertise de 2011. Seule une étude avait évalué les SIR (*Standardized Incidence Ratios*) et les risques cumulés de cancers extra-colorectaux à partir des données d'une cohorte rétrospective de 276 patients avec polyposse associée à *MUTYH* issus de 181 familles originaires de Grande Bretagne, des Pays-Bas et d'Allemagne [13]. Parmi les 150 sujets ayant bénéficié d'une évaluation endoscopique du tube digestif supérieur, 17 % présentaient des polypes adénomateux duodénaux et 1,3 % un cancer du duodénum (2/150) conduisant pour ce cancer à des estimations du SIR à 129 (IC 95 % 15,7–465,9) et du risque cumulé à 75 ans à 4 % (IC 95 % 0–9) ; 11 % des patients explorés présentaient des polypes gastriques et 2 % (3/150) un cancer gastrique conduisant à des estimations du SIR à 4,2 (IC 95 % 0,9–12,3) et du risque cumulé à 75 ans à 1 % (IC 95 % 0–3). Le nombre très limité de cas et les limites méthodologiques de cette étude rendent ces estimations très imprécises et une surestimation probable. L'étude multicentrique du *Colon Cancer Family Registry* déjà citée n'a pas permis non plus d'obtenir d'estimations fiables du risque de cancer du duodénum et de l'estomac du fait du faible nombre de cas rapportés [14].

Risques tumoraux extra-digestifs

L'étude de Vogt et al., dont les biais conduisent à une probable surestimation des risques tumoraux, suggère une augmentation du risque d'un certain nombre de cancers extra-digestifs : cancers cutanés [SIR = 2,8 (IC 95 % 1,5–4,8) ; RC à 75 ans : 17 % (IC 95 % 4–29)] ; de la vessie [SIR = 7,2 (IC 95 % 2,0–18,4) ; RC à 75 ans : 6 % (IC 95 % 0–12)], du sein [SIR = 2,1 (IC 95 % 0,9–4,2) ; RC à 75 ans : 25 % (IC 95 % 0–51)], de l'ovaire [SIR = 5,7 (IC 95 % 1,2–16,7) ; RC à 75 ans : 10 % (IC 95 % 0–22)], et de l'endomètre [SIR = 4,6 (IC 95 % 0,6–16,5) ; RC 75 ans = 3 % (IC 95 % 0–7)] [13]. Il n'a pas été objectivé d'augmentation significative du risque de cancer du sein dans l'étude cas-témoins hollandaise de Out et al. qui a tenté de répondre à cette question

à partir de l'étude de deux groupes de cas de cancers du sein (cohorte ORIGO de 1 469 cas incidents et cohorte de 471 cas diagnostiqués dans un contexte évocateur d'une prédisposition génétique majeure mais sans variant pathogène des gènes *BRCA1/2*) et d'un groupe contrôle constitué de 1666 témoins [15]. L'étude de Win et al. rapporte un risque majoré de cancer de la vessie [HR = 7,2 (IC 95 % : 3,7–9,7) ; RC à 70 ans : 25 % (IC 95 % 5,4–77)] pour les hommes et 7,6 % (IC 95 % 1,5–33) pour les femmes] et de l'ovaire [HR = 17 (IC 95 % 2,4–115) ; RC à 70 ans : 14 % (IC 95 % 2,2–65)] chez les porteurs de variants pathogènes bi-alléliques de *MUTYH* en comparaison de la population générale [14]. Il convient cependant d'être extrêmement prudent sur l'interprétation des résultats et la fiabilité de ces estimations compte tenu à la fois du nombre relativement restreint de porteurs de variants pathogènes bi-alléliques de *MUTYH* et du faible nombre de cas de cancers déclarés dont 17 % seulement ont pu être validés.

Diagnostiques différentiels de la polyposse associée à *MUTYH*

Les polyposes adénomateuses associées à d'autres altérations génétiques (variants pathogènes constitutionnels du gène *APC*, des gènes *POLE* et *POLD1*, du gène *AXIN2*, des gènes *NTHL1* et *MSH3*) constituent les principaux diagnostics différentiels de la polyposse associée à *MUTYH*. Le mode de présentation (cas isolé ou agrégation au sein d'une même fratrie sans atteinte transgénérationnelle) est évocateur d'une transmission autosomique récessive, mais les néo-mutations constitutionnelles et les altérations en mosaïques du gène *APC* peuvent être responsables d'une telle présentation [16]. Par ailleurs, deux nouvelles polyposes adénomateuses de transmission autosomique récessive ont été récemment décrites, liées à des variants pathogènes bi-alléliques constitutionnels du gène *NTHL1* (*NAP, NTHL1-associated polyposis*) [17–20] et du gène *MSH3* [21].

La prévalence de ces deux nouvelles entités, les phénotypes associés et les risques tumoraux sont encore mal connus mais elles doivent être évoquées en cas de négativité de l'étude constitutionnelle chez des patients avec polypes adénomateux multiples ou polyposse, en particulier lorsque l'histoire familiale est évocatrice d'une transmission autosomique récessive et/ou en cas de consanguinité. Les études somatiques pourraient donner des éléments d'orientation : excès de variants ponctuels à type de transition en cas d'inactivation constitutionnelle bi-allélique du gène *NTHL1*, partenaire du système de réparation BER, au même titre que le gène *MUTYH* ; instabilité des microsatellites tétra-nucléotidiques (phénotype *EMAST, Elevated Microsatellite Alteration at Selective Tetranucleotide repeats*) et défaut d'expression de la protéine *MSH3* en cas d'inactivation constitutionnelle bi-allélique du gène *MSH3*, partenaire du système de réparation MMR, *Mismatch Repair*.

Les formes très atténuées des polyposes associées à *MUTYH* caractérisées par un nombre limité de polypes et

éventuellement un cancer colorectal peuvent également donner le change avec un syndrome de Lynch, en particulier dans la forme phénotypique Muir-Torre lorsqu'il existe des lésions cutanées de type adénomes, de carcinomes ou d'hyperplasies sébacées [4] ou en cas de phénocopie(s) à la génération précédente et/ou à la génération suivante simulant une transmission en dominance. Là encore, les données somatiques peuvent contribuer à redresser le diagnostic dans cette situation : phénotype pMMR (conservation de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie et/ou absence d'instabilité des microsatellites témoignant de l'absence d'inactivation du système de réparation MMR) et éventuellement identification de multiples transversions en rapport avec la défaillance du système de réparation BER. Il convient cependant de mentionner qu'un phénotype dMMR a été rapporté dans des cancers survenant chez des patients atteints de polyposes associées à *MUTYH* [7]. Ce phénotype moléculaire résulte alors d'une inactivation somatique des deux allèles d'un gène MMR dans le contexte de l'instabilité génétique liée à la défaillance du système BER et constitue un élément de confusion supplémentaire.

Enfin, des polypes multiples, voire une polypose adénomateuse de type atténué, peuvent être observés dans le cadre du syndrome CMMRD (*Constitutional Mismatch Repair Deficiency* ; variants pathogènes constitutionnels bi-alléliques d'un gène du système MMR). La présentation clinique, caractérisée par le très jeune âge au diagnostic, un spectre tumoral évocateur et par la présence fréquente de tâches café au lait, est très différente de celle de la polypose associée à *MUTYH* et permet généralement d'évoquer le diagnostic. Les différentes polyposes colorectales hamartomateuses (polypose juvénile, polypose de Peutz-Jeghers et maladie de Cowden) ne devraient pas poser de problème diagnostique dans la mesure où l'analyse histologique des polypes et les manifestations phénotypiques associées permettent généralement de les identifier.

Les diagnostics différentiels possibles de la polypose associée à *MUTYH* témoignent des chevauchements phénotypiques entre les différents syndromes de prédisposition héréditaire aux polypes et cancers colorectaux et soulignent l'intérêt d'une étude moléculaire sous la forme du *screening* d'un panel de gènes de susceptibilité telle qu'elle est actuellement recommandée.

Indications et stratégie d'analyse du gène *MUTYH*

Indications et stratégie d'analyse du gène *MUTYH* chez les cas index

Les critères d'indication d'étude du gène *MUTYH* établis lors de notre précédent travail d'expertise sont rappelés dans le [tableau II](#). Dans la mesure où la polypose adénomateuse colorectale correspond à la manifestation phénotypique principale associée aux variants pathogènes constitutionnels bi-alléliques du gène *MUTYH*, le principal critère d'indication correspond au nombre cumulé de polypes adénomateux identifiés à l'occasion

d'une coloscopie ou de plusieurs coloscopies successives. Ainsi, un nombre cumulé de polypes supérieur ou égal à 15 constitue à lui seul une indication d'étude indépendamment de toute autre considération. Chez les individus avec un nombre de polypes inférieur, l'indication d'étude prend en compte des facteurs additionnels : âge au diagnostic, cancer colorectal associé, caractéristiques des adénomes (taille, architecture, degré de dysplasie épithéliale), autres manifestations phénotypiques (lésions cutanées, atteinte du tube digestif supérieur). Sur le plan moléculaire, le diagnostic génétique chez un cas index a pour objectif d'identifier un variant pathogène de chacun des deux allèles du gène *MUTYH*. L'existence de variants pathogènes récurrents dans les populations caucasiennes est bien connue et a été vérifiée dans toutes les séries publiées. Les deux variants pathogènes identifiés dans la famille princeps [NM 001048171.1 : c.494A > C ; p.(Tyr165Cys), Y165 C ; exon 7 et c.1145G > A ; p.(Gly382Asp), G382D ; exon 13] sont particulièrement fréquents, puisqu'ils rendraient compte d'au moins deux tiers des cas à l'état homozygote ou hétérozygote composite. Les résultats de l'enquête réalisée en 2010 au sein des laboratoires français d'oncogénétique moléculaire sont en accord avec cette observation et ont montré que la grande majorité des variants pathogènes identifiés concernait un nombre restreint d'exons. Plus précisément, 96 % d'entre eux étaient situés dans les exons 7, 9, 10, 12, 13, et 14. Ce constat avait conduit à considérer qu'une stratégie d'analyse « en cascade » caractérisée par l'étude première des variants ou des exons les plus fréquemment en cause était acceptable et constituait une alternative possible à l'étude complète du gène d'emblée (exons 1 à 16). Dans une telle approche, l'étude complète du gène était requise en cas d'identification d'un seul variant pathogène à l'issue du premier temps d'analyse. Une telle stratégie « en cascade » n'est plus recommandable à l'heure actuelle dans la mesure où les méthodes d'analyse utilisées ont évolué ces dernières années vers le séquençage de nouvelle génération (*Next Generation Sequencing* [NGS]). La recherche de réarrangements de grande taille est requise, au moins en cas d'identification d'un variant ponctuel délétère, puisque de tels variants ont été exceptionnellement mis en évidence [22,23]. Elle peut justifier la réalisation d'analyses complémentaires lorsque les données du NGS ne permettent pas de statuer de façon fiable sur ce point. En parallèle, l'étude en panel de gènes s'est progressivement substituée à l'analyse individuelle et séquentielle des différents gènes majeurs de prédisposition. Elle répond aux évolutions technologiques, est mieux adaptée aux contraintes organisationnelles des laboratoires et à l'intérêt de répondre aux difficultés liées aux chevauchements phénotypiques des différentes entités mentionnées au chapitre des diagnostics différentiels. À ce titre, un panel consensuel de 14 gènes de prédisposition aux cancers du tube digestif a été défini par les experts du Groupe génétique et cancer d'UNICANCER à l'issue d'une revue exhaustive des données disponibles

TABLEAU II

Critères d'indication d'étude du gène *MUTYH* chez les cas index établis lors de l'expertise l'expertise de 2011 [2,3]

Nombre cumulé de polypes adénomateux¹ (prouvés histologiquement) ≥ 15 , quel que soit l'âge

Nombre cumulé de polypes adénomateux¹ (prouvés histologiquement) compris entre 10 et 14 avant l'âge de 60 ans

Nombre cumulé de polypes adénomateux¹ (prouvés histologiquement) compris entre 5 et 9 si au moins un des critères additionnels suivant est validé et si les analyses somatiques ne sont pas en faveur d'un syndrome de Lynch²

- Tous ces polypes adénomateux sont survenus avant l'âge de 40 ans
- Ces polypes adénomateux sont associés à un cancer survenu avant l'âge de 60 ans
- Au moins 5 de ces polypes adénomateux sont de type « avancés », c'est-à-dire de taille ≥ 10 mm et/ou d'architecture tubulovilleuse ou villositaire exclusive et/ou associés à des lésions de dysplasie de haut grade
- Association à un ou à plusieurs adénomes ou carcinomes sébacés ou à des lésions d'hyperplasie sébacée multiples et/ou de grande taille avant l'âge de 50 ans
- Association à des adénomes duodénaux

¹Le nombre cumulé correspond au nombre total de polypes adénomateux identifiés au cours d'examen de surveillance successifs et donc cumulés dans le temps.

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

concernant plus particulièrement les phénotypes cliniques et les risques tumoraux associés aux variants pathogènes [24]. Le gène *MUTYH* est bien évidemment inclus dans ce panel au même titre que les autres gènes de polyposse adénomateuse (*APC*, *POLE* et *POLD1*), les gènes du système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), les gènes des polyposse hamartomateuses (*BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11*, *PTEN*) et le gène *CDH1* responsable de certaines formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus. À noter que les gènes *MSH3* et *NTHL1*, plus récemment impliqués, comme indiqué ci-dessus, dans certaines polyposse adénomateuses de transmission autosomique récessive n'ont pas été retenus dans la version actuelle du panel faute d'estimation suffisante de risques tumoraux, tout comme le gène *AXIN2* dont l'implication semble exceptionnelle en l'absence d'oligodontie. L'étude de ce panel devrait être dorénavant proposée à tout patient suspect de prédisposition génétique aux cancers du tube digestif vu dans les différents centres français de consultation de génétique oncologique. Ainsi, la stratégie recommandée pour l'étude du gène *MUTYH* lorsque le diagnostic de polyposse associée à *MUTYH* est évoqué est un séquençage de type NGS dans le cadre de l'étude du panel « Tube Digestif - GGC UNICANCER ».

Cette évolution nous a naturellement conduit à établir des critères d'indication d'étude de ce panel de gènes qui se substituent aux critères d'indication d'étude du gène *MUTYH* et les intègrent. Ils sont résumés dans le *tableau III* et schématisés dans la *figure 1*. Ils ont été élaborés dans un souci de prise en compte des différentes entités tout en évitant les redondances et formulés de façon aussi synthétique que possible afin de faciliter l'usage en pratique clinique pour les cliniciens prescripteurs. Pour ce qui concerne les gènes des polyposse adénomateuses, la hiérarchisation des critères d'indication avec prise en compte en premier lieu du nombre cumulé d'adénomes et éventuellement de critères additionnels a été conservée. Bien

évidemment, la pertinence de ces nouveaux critères devra être évaluée.

Indications et stratégie d'analyse du gène *MUTYH* chez les apparentés au premier degré des cas index

Il n'y a pas de modification significative des recommandations relatives aux indications et à la stratégie d'analyse moléculaire du gène *MUTYH* chez les apparentés au premier degré des individus porteurs de deux variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH*. Sont concernés les membres de la fratrie, les enfants et les parents du cas index. Les stratégies d'analyse recommandées sont les suivantes :

Membres de la fratrie (frères et sœurs)

La probabilité que chacun d'entre eux soit porteur des deux variants pathogènes identifiés chez le cas index, d'un seul de ces deux variants ou d'aucun des deux est de 25 %, de 50 % et de 25 % respectivement. L'enjeu de l'analyse génétique est donc majeur puisqu'il s'agit de définir le niveau de risque de cancer colorectal [très élevé pour les porteurs des deux variants ; modérément élevé pour les porteurs d'un seul variant pathogène (voir ci-dessous) ; identique au risque de la population générale pour les non porteurs de variants pathogènes] et d'établir les recommandations de prise en charge adaptées au génotype et au niveau de risque. Pour ces individus, l'étude moléculaire recommandée est une recherche ciblée sur les deux variants pathogènes identifiés chez le cas index, sous réserve de l'absence de polypes multiples ou de polyposse identifiés à la coloscopie.

Enfants (majeurs)

Les enfants du cas index étant porteurs obligatoires de l'un des deux variants délétères identifiés, l'objectif de l'analyse moléculaire est de vérifier l'absence de variant pathogène de l'allèle provenant de l'autre parent. La probabilité d'une telle situation est faible, évaluée aux alentours de 0,8 % compte tenu de

TABLEAU III

Critères d'indication d'étude du panel de gènes de susceptibilité aux cancers du tube digestif (panel « Tube Digestif » GGC - UNICANCER) chez les cas index

Suspicion de syndrome de Lynch (gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) ou de polyposse adénomateuse liée aux gènes APC, MUTYH, POLE, et POLD1

1 - En l'absence de polypes adénomateux multiples ou de polyposse

1.1 - Indications basées sur les caractéristiques individuelles

Toute tumeur du spectre Lynch¹ (y compris cutanées) de phénotype dMMR² Si phénotype tumoral indisponible

Toute tumeur du spectre Lynch diagnostiquée à un âge < 41 ans

≥ 2 tumeurs du spectre Lynch, la 1^{re} diagnostiquée à un âge < 51 ans

≥ 3 tumeurs du spectre Lynch, quels que soient les âges au diagnostic

Remarque : 1 adénome avancé (>1 cm et/ou dysplasie de haut grade) peut remplacer une (et une seule) tumeur en cas de tumeurs primitives multiples

1.2 - Indications basées sur les caractéristiques de l'histoire familiale

Agrégation familiale de cancers du spectre du syndrome de Lynch ou de POL³ validant les critères d'Amsterdam ou au moins 2 des 3 critères d'Amsterdam (« Amsterdam -1 ») (Annexe 1)

2 - Polypes adénomateux multiples ou polyposse adénomateuse⁴

≥ 15 adénomes colorectaux quel que soit l'âge, les caractéristiques des adénomes (« avancés » ou non) et l'histoire familiale

De 5 à 14 adénomes colorectaux et ≥ 2 des critères secondaires suivants

≥ 2 adénomes avancés

Tous les adénomes sont survenus à un âge < 51 ans

ATCD personnel de cancer colorectal diagnostiqué à un âge < 61 ans

ATCD personnel d'autre cancer du spectre du syndrome de Lynch (extra-colorectal)

Cancer colorectal avec variant G12 C de *KRAS*⁵ quel que soit l'âge au diagnostic

ATCD de cancer colorectal ou d'adénomes colorectaux multiples (> 5) dans la fratrie diagnostiqué(s) à un âge < 61 ans

= ≥ 1 adénome ou adénocarcinome duodénal ou ampullaire

Polyposse gastrique glandulo-kystique profuse

Lésions sébacées multiples

Consanguinité

3 - Polyposse adénomateuse gastrique

Polyposes hamartomateuses (gènes STK11, BMPR1A, SMAD4 et PTEN)

Phénotype clinique évocateur d'un syndrome de Peutz-Jeghers, d'une polyposse juvénile ou d'une maladie de Cowden (Annexes 2, 3 et 4)

Cancer gastrique de type diffus (CGD) = limite gastrique (gène CDH1)

CGD diagnostiqué à un âge < 45 ans

CGD associé à des foyers multiples en bague à chaton ou de carcinome *in situ*

Multiples foyers de cellules en bague à chaton (sous forme de carcinome *in situ* ou de *foci* pagétoïdes) sur des biopsies gastriques systématiques

≥ 2 cas de cancer gastriques chez des apparentés du 1^{er} ou 2^e degré, dont au moins 1 cas de CGD documenté, quels que soient les âges de survenue.

Agrégation personnelle ou familiale de CGD et de carcinome lobulaire infiltrant (CLI) du sein, dont au moins un cas diagnostic à un âge < 51 ans

Association personnelle ou familiale de CGD et d'une fente labiopalatine

Remarques : (A) L'indication d'étude de ce panel de gènes peut faire l'objet d'une discussion, au cas par cas, en consultation d'oncogénétique devant toute présentation personnelle et/ou familiale singulière évoquant la possibilité d'une prédisposition génétique malgré l'absence de validation des critères établis dans ce tableau. (B) L'indication d'étude du panel ou d'un gène du panel peut être indiquée devant une présentation extra-digestive, par exemple : Indication d'étude constitutionnelle du gène *APC* chez un patient avec tumeur desmoïde ou hépatoblastome ne présentant pas de variant pathogène tumoral de la β -caténine. (C) Si la présence de lésions festonnées associées aux adénomes et/ou aux hamartomes colorectaux est possible, aucun gène de polyposse festonnée pure n'a été identifié à ce jour. Les patients avec polyposse festonnée peuvent néanmoins bénéficier de l'analyse de ce panel de gènes en raison des chevauchements phénotypiques possibles.

¹Le spectre tumoral associé au syndrome de Lynch (variant pathogène constitutionnel mono-allélique d'un gène MMR) associe les cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, des voies excrétrices urinaires (haut appareil), de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, ainsi que, pour la variété phénotypique Muir-Torre, les adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés

²Phénotype tumoral dMMR : défaillance du système MMR (*deficient MMR*) authentifiée par une instabilité des microsatellites et/ou un défaut d'expression des protéines MMR évalué en immunohistochimie.

³Le spectre tumoral associé aux variants pathogènes constitutionnels mono-alléliques des gènes *POLE* et *POLD1* associe : cancers colorectaux ; adénocarcinomes de l'endomètre et tumeurs cérébrales. Il est donc chevauchant avec le spectre tumoral du syndrome de Lynch mais les tumeurs ne présentent généralement pas de défaillance du système MMR (phénotype pMMR – *proficient MMR* – caractérisé par l'absence d'instabilité des microsatellites et par la conservation de l'expression tumorale des protéines MMR). Une défaillance du système MMR (phénotype dMMR) n'est cependant pas exclue. Elle est la conséquence de l'inactivation somatique des 2 allèles d'un gène du système MMR dans le contexte de l'instabilité génétique induite par la perte de la fonction d'édition de la polymérase *POLE* ou *POLD1*.

⁴Prise en compte du nombre cumulé d'adénomes prouvés histologiquement identifiés à l'occasion d'une coloscopie ou de plusieurs coloscopies successives

⁵La défaillance du système BER est responsable d'une accumulation de variations ponctuelles à type de transversions au niveau tumoral. Dans ce contexte, la transversion c.34G > T, p.(Gly12Cys), G12 C de *KRAS* (NM_004985.5), minoritaire pour l'ensemble des cancers colorectaux, est sur-représentée. Sa mise en évidence est un élément évoquant la possibilité d'une défaillance du système BER en rapport avec un variant pathogène constitutionnel des 2 allèles du gène *MUTYH*.

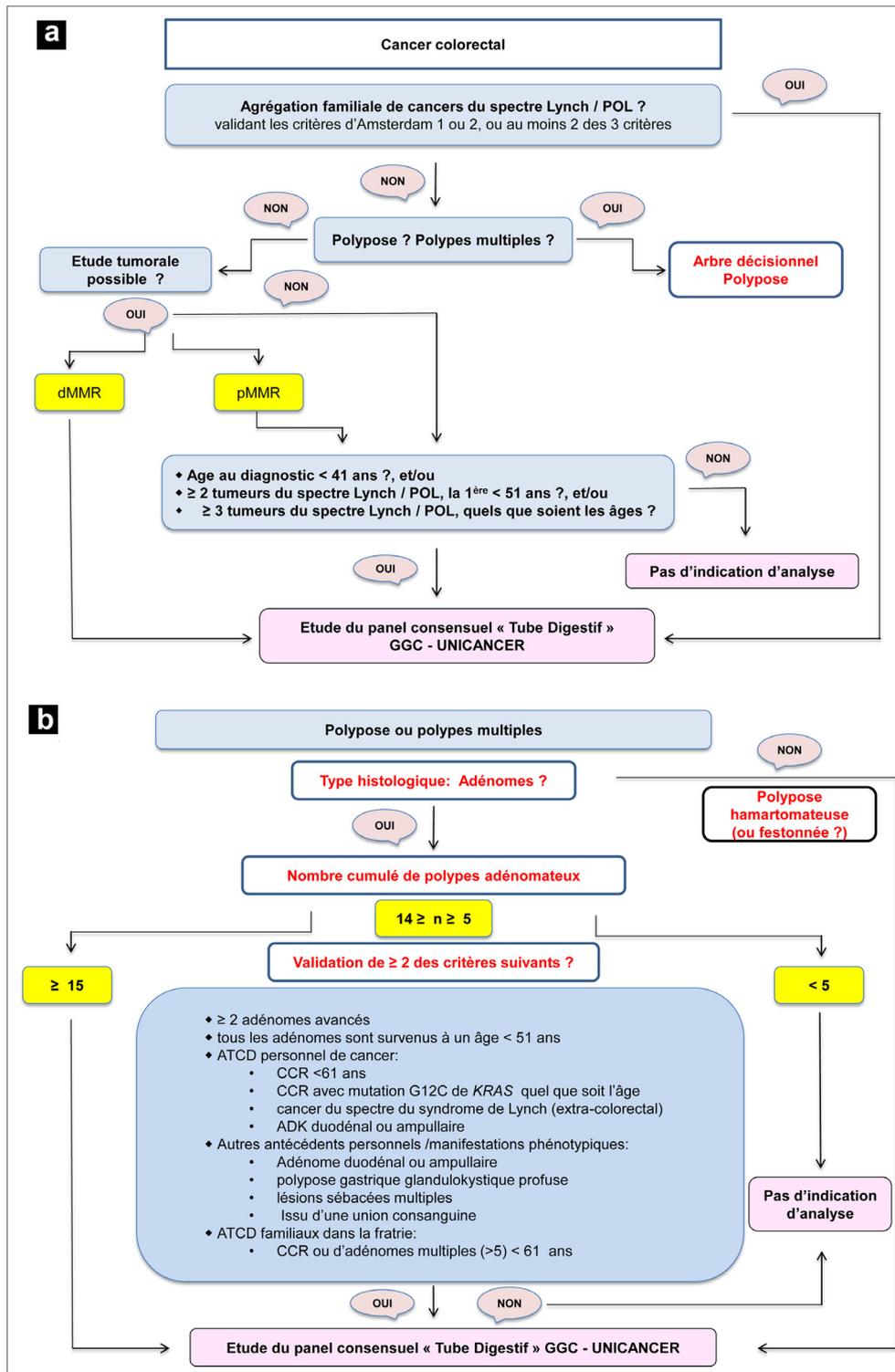


FIGURE 1

Critères d'indication d'étude du panel de gènes « Tube Digestif » GGC - UNICANCER chez les cas index suspects de prédisposition génétique majeure aux polypes/cancers colorectaux sans ou avec polyposse (figures 1a et 1b respectivement) ; dMMR = déficient MMR ; pMMR = proficient MMR

TABLEAU IV

Fréquence des variants pathogènes du gène *MUTYH* dans la population générale caucasienne : estimation à partir de la fréquence allélique des 7 variants pathogènes les plus fréquemment identifiés par les laboratoires français d'analyse dans des contextes de polyposse et calculée à partir des données de la base gnomAD (*Genome Aggregation Database*) pour la population européenne non finlandaise

Variant	Exon	Données issues des laboratoires français d'analyse dans des contextes de polyposse		Données de la base gnomAD pour la population générale européenne non finlandaise			Fréquence allélique
		Nombre de cas rapportés	Proportion des variants pathogènes identifiés (%)	Nombre de cas rapportés	Nombre d'allèles testés	Nombre de cas d'homozygotie	
c.494A > G, p.(Tyr165Cys)	7	162	28,5	310	126692	0	0,002447
c.891 + 3A > C, p.(Gly250Trpfs*7)	10	11	1,9	17	126656	0	0,000134
c.1105del, p.(Ala371Profs*23)	12	20	3,5	17	126476	0	0,000134
c.1145G > A, p.(Gly382Asp)	13	211	37,1	608	126146	3	0,004820
c.1185_1186dup, p.(Glu396Glyfs*43)	13	94	16,5	5	126506	0	3,95 ^E -05
c.1395_1397del, p.(Glu466del)	14	16	2,8	14	126708	0	0,000110
c.1435G > T, p.(Val479Phe)	15	5	0,9	3	15010	0	0,000200
Total		519	91,2			3	0,007885

Nomenclature utilisée pour désigner les variants : NM 001048171.1. La fréquence des variants pathogènes du gène *MUTYH* en population générale (q) correspond à la somme des fréquences alléliques des différents variants pathogènes. La base gnomAD (*Genome Aggregation Database*) collige les résultats des différents programmes de séquençage (126700 séquences pour ce qui concerne le gène *MUTYH* dans la population européenne, dont environ 25 800 séquences pour la seule population finlandaise). Les 7 variants indiqués représentent à eux seuls plus de 90 % des variants pathogènes identifiés par les laboratoires français d'analyse du gène *MUTYH* dans des contextes de polyposse adénomateuse colorectale associée au gène *MUTYH*. Le tableau indique la fréquence allélique calculée pour chacun de ces variants dans la population européenne non finlandaise à partir des données de la base gnomAD. La somme des fréquences alléliques permet d'évaluer la fréquence des variants pathogènes dans la population générale. Elle est de 0,008. La fréquence réelle est probablement légèrement supérieure puisque cette estimation ne prend pas en compte les variants pathogènes beaucoup plus rares. En pratique, il est possible de considérer que la fréquence des variants pathogènes du gène *MUTYH* dans la population générale (caucasienne) est comprise entre 0,008 et 0,01.

L'estimation de la prévalence des variants pathogènes délétères du gène *MUTYH* en population générale (*tableau IV*). Il est cependant important de ne pas la méconnaître compte tenu du risque très élevé de cancer colorectal associé aux variants pathogènes bi-alléliques en l'absence de prise en charge adéquate. Il est alors indiqué de réaliser une étude complète du gène, y compris une recherche de grands réarrangements, par NGS ou séquençage Sanger. La version initiale de l'expertise indiquait que « la recherche des deux variants pathogènes identifiés chez le cas index associée à un complément d'analyse afin d'identifier un éventuel variant délétère provenant de l'autre parent avec une sensibilité supérieure à 90 % (étude au minimum des exons 7, 9, 10, 12, 13 et 14 permettant d'identifier 93,9 % des variants délétères et de signification inconnue, dans le cadre du diagnostic) » était une alternative possible à l'étude complète du gène dans cette situation. Une telle approche n'est plus recommandée à l'heure actuelle. À noter que si l'étude complète du gène *MUTYH* chez le conjoint du cas index est une autre stratégie envisageable, l'étude des enfants, directement concernés par l'évaluation du risque, a cependant la préférence des membres de notre groupe d'expertise.

Parents

L'analyse génétique des parents du cas index permet de s'assurer que les deux variants pathogènes identifiés sont en trans,

autrement dit que le cas index a bien une altération bi-allélique du gène *MUTYH*. Il est donc recommandé de la restreindre à la recherche des deux variants identifiés chez le cas index, sous réserve de l'absence de polypes multiples ou de polyposse identifiés à la coloscopie de dépistage à un âge supérieur à 60 ans. En effet, la normalité de la coloscopie au-delà de cet âge permet raisonnablement d'exclure des variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH*. Dans la situation rare où un parent serait âgé de moins de 60 ans, l'indication d'une étude complète du gène *MUTYH* pourrait être retenue, la probabilité théorique d'une altération bi-allélique étant estimée aux alentours de 0,8 % (comme pour les enfants).

Conduite à tenir vis-à-vis des apparentés au-delà du premier degré

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de retenir d'augmentation significative du risque de cancer colorectal chez les individus porteurs d'un variant pathogène du gène *MUTYH* à l'état mono-allélique issus de la population générale ou apparentés au-delà du premier degré à un individu atteint d'une polyposse associée à *MUTYH* (voir ci-dessous). Ceci plaide en défaveur de l'évaluation du statut génétique de ces individus. Cette démarche pourrait cependant avoir pour objectif l'identification des porteurs d'une altération à l'état mono-allélique, vecteurs « potentiels » de la polyposse adénomateuse

TABLEAU V

Recommandations pour la prise en charge des patients avec variants pathogènes constitutionnels bi-alléliques du gène *MUTYH* (polypose associée à *MUTYH*)

Côlon/rectum

Surveillance endoscopique

Coloscopie avec chromoendoscopie pan-colique à l'indigocarmin

À l'âge de 20, puis à 25 ans et 30 ans en cas de normalité et au minimum tous les 2 ans à partir de cet âge

Exérèse de l'ensemble des polypes identifiés si possible

Commentaire : absence d'alternative fiable à la coloscopie « optique » pour la surveillance colorectale et pas d'indication à la recherche d'un saignement occulte dans les selles par test fécal immunologique

Chirurgie

Polypose dégénérée

Cancer colique et polypose

Colectomie totale carcinologique avec anastomose iléo-rectale lorsque l'atteinte rectale est compatible avec une conservation du rectum

Coloproctectomie carcinologique avec anastomose iléo-anale lorsque l'atteinte rectale est incompatible avec la conservation du rectum

Cancer rectal et polypose

Coloproctectomie carcinologique avec anastomose iléo-anale lorsque la préservation sphinctérienne est possible

Polypose « sévère ou profuse », non contrôlable endoscopiquement mais non dégénérée

Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ou coloproctectomie avec anastomose iléo-anale en fonction de l'existence et de la sévérité de l'atteinte rectale évaluée de façon minutieuse

Commentaires : 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 des exérèses endoscopiques

Validation systématique des indications et des modalités chirurgicales en réunion de concertation multidisciplinaire impliquant chirurgiens, gastroentérologues et onco-généticiens

Tube digestif supérieur

Fibroskopie oeso-gastro-duodénale avec chromoendoscopie duodénale, associée à une duodénoscopie, notamment en l'absence de visualisation de la papille en vision axiale.

À l'âge de 25 ans, puis à 30 ans en cas de normalité et finalement selon une périodicité conditionnée par l'existence et la sévérité de l'atteinte duodénale basés sur le score de Spigelman

Peau

Consultation initiale ayant pour objectifs : i) d'identifier et éventuellement traiter des lésions « sébacées » ; ii) de sensibiliser et d'éduquer les patients

associée à *MUTYH* dans le cadre d'un projet parental et dans l'hypothèse où le conjoint serait lui-même porteur d'un variant délétère du gène *MUTYH*. Elle impliquerait la mise en place d'une étude complète du gène *MUTYH* chez le conjoint des individus porteurs de l'une des deux altérations identifiées chez le cas index. Compte tenu de l'estimation de la prévalence des variants délétères du gène *MUTYH* en population générale (0,8 % à 1 %), le risque qu'un individu porteur d'un variant pathogène de ce gène à l'état mono-allélique donne naissance à un enfant porteur d'un variant pathogène bi-allélique (et donc à risque très élevé de cancer colorectal) est très faible, estimé entre 0,4 % et 0,5 % en dehors du cas d'une union consanguine. La prise en compte de l'ensemble de ces données a conduit notre groupe à ne pas retenir d'indication d'étude génétique chez les apparentés au-delà du premier degré des cas index.

Recommandations pour la prise en charge des patients avec variants constitutionnels bi-alléliques du gène *MUTYH* (polypose associée à *MUTYH*)

Il n'y a pas de modification significative des recommandations formulées dans la version initiale de notre expertise concernant la prise en charge des patients avec variants constitutionnels bi-alléliques du gène *MUTYH*. Ces recommandations sont très similaires à celles des sociétés américaines et européennes de cancérologie et de gastroentérologie (<http://www.esmo.org> ; <http://www.nccn.org>) [25–27] et s'accordent avec celles des polyposes adénomateuses colorectales d'une façon générale. Elles sont résumées dans le [tableau V](#). Quelques points méritent d'être soulignés. Il existe quelques discordances entre les différentes recommandations professionnelles concernant

l'âge de début de la surveillance coloscopique. Nous recommandons pour notre part la réalisation d'une première coloscopie avec chromo-endoscopie à l'âge de vingt ans puis, en cas de normalité, à 25 ans et à 30 ans et finalement au minimum tous les deux ans à partir de cet âge.

Pour ce qui concerne la surveillance du tube digestif supérieur, nous recommandons la réalisation d'un premier examen à l'âge de 25 ans, puis, en cas de normalité, à 30 ans et finalement à un rythme dépendant de l'existence et de la sévérité de l'atteinte duodénale évaluée selon le score de Spigelman (*tableau 1*). Les résultats de la série prospective britannique de Hurley et al. déjà citée [6] soulignent l'intérêt de la chromoendoscopie qui permet une meilleure appréciation de l'atteinte duodénale, en particulier du nombre de polypes, et finalement de réévaluer « à la hausse » le score de Spigelman. L'examen de la papille et de la région péri-ampullaire est recommandé, au mieux au moyen d'un duodéno-scopie.

Phénotype et risques tumoraux associés aux variants pathogènes mono-alléliques du gène *MUTYH* et recommandations de prise en charge

Phénotype colorectal et risque de cancer colorectal

La polyposse associée à *MUTYH* est une affection de transmission autosomique récessive en rapport avec un variant pathogène des deux allèles de ce gène. L'identification d'un variant pathogène mono-allélique chez un sujet avec polyposse ne peut pas rendre compte du phénotype colique et il est bien admis qu'une étude moléculaire de l'ensemble des gènes de prédisposition aux polypes et cancers colorectaux (en pratique, panel multi-gènes GGC-UNICANCER) est indiquée dans une telle situation. De nombreuses études ont évalué les risques de cancer colorectal, du tube digestif supérieur et d'autres localisations associés aux variants pathogènes mono-alléliques de *MUTYH*. L'analyse des données de la littérature disponibles lors du premier travail d'expertise avait conduit à distinguer deux types de porteurs de variants pathogènes mono-alléliques :

- les porteurs issus de la population générale (hors contexte familial de polyposse associée à *MUTYH*) pour lesquels « les variants pathogènes mono-alléliques du gène *MUTYH* ne sont probablement pas associés à une augmentation significative du risque colorectal ou conduisent à une augmentation très modérée et seulement marginale de ce risque, probablement limitée à la mutation Y165 C. » ;
- les porteurs apparentés au premier degré de personnes avec polyposse associée aux variants pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH* pour lesquels le variant pathogène « pourrait être associé à une augmentation modérée du risque de cancer colorectal. »

Les experts précisaient néanmoins que cette assertion était fondée sur les résultats d'une seule étude dédiée aux parents de patients atteints de polyposse associée à *MUTYH* pour lesquels

le SIR était calculé à 2,12 (IC 95 % 1,3-3,28) avec un possible biais de surestimation en rapport avec une probabilité des génotypes différente dans la population d'étude par rapport à la population générale [28]. Les données plus récentes de la méta-analyse de Ma et al. confirment l'augmentation très modeste du risque de cancer colorectal chez les porteurs d'un variant pathogène mono-allélique du gène *MUTYH* (OR = 1,17 ; IC 95 % 1,01-1,34 ; $p = 0,036$) [11]. Par ailleurs, de nouvelles études avec des cas familiaux et des études d'apparentés soulignent l'impact de l'histoire familiale de cancer colorectal. Ainsi, Win et al. ont réalisé une analyse poolée de cinq études cas-témoins dans lesquelles les cas étaient recrutés en fonction de leur histoire familiale qui conclut à une association significative [fréquence des porteurs de variants pathogènes mono-alléliques chez les cas familiaux (12/363) significativement supérieure à celle des témoins (23/1 698) : 3,3 % versus 1,4 % ; $p = 0,02$] [29]. L'analyse des données issues du *Colon Cancer Family Registry* et d'un registre canadien du Newfoundland (852 apparentés au premier ou au second degré de 144 cas avec cancer colorectal porteurs de variants mono- ou bi-alléliques de *MUTYH*, prédits porteurs mono-alléliques) rapporte un sur-risque de cancer colorectal chez les porteurs de variants pathogènes mono-alléliques ayant une histoire familiale de cancer colorectal (SIR = 2,04 ; IC 95 % : 1,56-2,70 ; et SIR = 2,31 ; IC95 % : 1,33-4,22 en cas d'analyse restreinte aux sujets ayant une probabilité nulle d'être porteurs d'un variant pathogène bi-allélique) [30]. Le sur-risque de cancer colorectal a été évalué sous la forme d'un *Hazard Ratio* calculé au moyen d'un modèle multivarié corrigeant pour le biais de recrutement à partir d'un plus grand nombre de familles du *Colon Cancer Family Registry* (264 familles, 9 504 apparentés dont 2 332 prédits porteurs de variants pathogènes mono-alléliques). Il était de 2,46 (IC 95 % 1,54-3,93) chez les hommes et de 2,67 (IC 95 % 1,67-4,26) chez les femmes [12]. Les risques cumulés à 70 ans étaient de 7,2 % (IC 95 % 4,6-11,3) chez les hommes et de 5,6 % (IC 95 % 3,6-8,8) chez les femmes. Pour les porteurs de variants pathogènes mono-alléliques ayant un apparenté au premier degré atteint de cancer colorectal à 50 ans (testé ou non, porteur ou non d'un variant pathogène mono-allélique), le risque était multiplié par 5 approximativement et les risques cumulés à 70 ans évalués à 12 % (IC 95 % 9-18) chez les hommes et à 10 % (IC 95 % 7-14) chez les femmes. Le sur-risque de cancer était significativement plus élevé pour le variant Y165 C (NM 001128425) (HR = 4,81 ; IC 95 % : 3,00-7,71) que pour le variant G382D (NM 001128425) (HR = 2,42 ; IC 95 % : 1,48-3,98) ($p = 0,05$).

Ainsi, il existe une hétérogénéité des risques de cancer colorectal chez les porteurs d'un variant pathogène mono-allélique du gène *MUTYH*, due très probablement à des facteurs modificateurs génétiques et/ou environnementaux. Un *proxy* de ces facteurs est l'histoire familiale de cancers voire de polypes colorectaux, qu'il faut prendre en compte pour l'évaluation du

risque et l'établissement des recommandations de prise en charge. Il est néanmoins difficile d'évaluer la part attribuable d'un variant pathogène mono-allélique de *MUTYH* dans le sur-risque conféré par une histoire familiale de cancer colorectal et il est probable que les apparentés non porteurs ont également un risque supérieur à celui de la population générale. La nature du variant pathogène contribue également à l'hétérogénéité observée.

Une étude multicentrique française récemment publiée avait pour objectif d'évaluer le phénotype digestif d'apparentés au premier degré de patients atteints d'une polypose associée à *MUTYH* porteurs de l'un des deux variants pathogènes identifiés chez le cas index [31]. En pratique, une exploration endoscopique associant une coloscopie totale avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin, une fibroscopie œso-gastro-duodénale et une duodénoscopie avec chromo-endoscopie, a été réalisée chez 62 individus issus de douze centres, d'un âge médian de 54 ans (extrêmes : 29–83 ans). Au total, 35 polypes adénomateux colorectaux (29 en dysplasie de bas grade et cinq en dysplasie de haut grade) et six adénomes festonnés sessiles ont été identifiés chez 26 individus, soit 41,9 % de l'effectif. Le nombre de lésions par individu était 1 pour 14 cas ; compris entre 2 et 5 pour les autres cas. Aucun individu n'avait plus de cinq lésions. Six individus (9,7 % de l'effectif) avaient une lésion dite « avancée », c'est-à-dire de taille supérieure ou égale à dix millimètres et/ou en dysplasie de haut grade. Ils étaient significativement plus âgés (âge médian : 77,3 ans *versus* 52,6 ; $p < 0,001$). Si ces données sont difficilement comparables à celles de la population générale et ne permettent en aucun cas de conclure à une augmentation significative du risque de lésions néoplasiques colorectales chez ces individus, elles ont l'intérêt de souligner l'absence de polypose adénomateuse colorectale (y compris de type atténué).

Risque de cancers extra-colorectaux

L'étude de Win et al. suggère une augmentation du risque d'un certain nombre de cancers extra-colorectaux chez les porteurs d'un variant pathogène mono-allélique du gène *MUTYH* : cancers gastriques [HR = 9,3 (IC 95 % : 6,7–13) ; RC à 70 ans : 5 % (IC 95 % 4–7) chez les hommes ; 2,3 % (IC 95 % : 1,7–3,3) chez les femmes ; hépato-biliaires [HR = 4,5 (IC : 95 % : 2,7–7,5) ; RC à 70 ans : 2,9 % (IC 95 % 1,7–4,7) chez les hommes ; 1,4 % (IC 95 % : 0,8–2,3) chez les femmes] ; de l'endomètre [HR = 2,1 (IC 95 % : 1,1–3,9) ; RC à 70 ans : 3,3 % (IC 95 % : 1,8–6,2)] ; et, de façon tout à fait marginale, du sein chez les femmes [HR = 1,4 (IC 95 % : 1,0–2,0) ; RC à 70 ans : 11 % (IC 95 % : 8,3–16)] [14]. En l'absence d'étude confirmatoire, l'interprétation de ces résultats doit être extrêmement prudente et il convient de garder à l'esprit que le taux de validation des diagnostics déclarés n'était que de 17 %. À noter que les résultats d'études cas-témoins ne sont pas en faveur d'une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre [32,33] ni

du sein [34] dans ce contexte. Dans l'étude prospective française citée précédemment [31], des polypes fundiques glandulo-kystiques ont été identifiés chez trois des 62 individus inclus, non traités par anti-sécrétoire ($n < 5$ dans deux cas ; compris entre cinq et dix dans un cas) et il n'existait aucun cas d'adénome de la papille, de la région péri-ampullaire, ni du duodénum d'une façon générale.

Recommandations de prise en charge des apparentés au premier degré d'individus avec polypose associée à *MUTYH* porteurs d'un des deux variants pathogènes identifiés chez le cas index

Les recommandations concernant la prise en charge des apparentés au premier degré d'individus avec polypose associée à *MUTYH* porteurs d'un des deux variants pathogènes identifiés chez le cas index ne sont pas modifiées. Elles se résument de la façon suivante : dépistage coloscopique tous les cinq ans à partir de l'âge de 45 ans ; rapprochement du contrôle suivant à trois ans en cas d'identification et d'exérèse d'au moins un polype adénomateux « avancé » (taille supérieure ou égale à dix millimètres et/ou architecture tubulovilleuse ou villose exclusive et/ou lésion de dysplasie de haut grade) ou de polypes adénomateux multiples (≥ 3). Il n'y a pas d'argument pour débiter plus précocement ce dépistage en l'absence de point d'appel clinique, pour recommander la réalisation systématique d'une chromo-endoscopie à l'indigo-carmin, pour mettre en place une surveillance endoscopique systématique du tube digestif supérieur, ni pour dépister toute autre localisation tumorale.

On rappelle par ailleurs qu'il n'y a pas d'indication à la mise en place d'un dépistage coloscopique chez les sujets avec variant pathogène mono-allélique du gène *MUTYH* apparentés au-delà du premier degré à un individu atteint de polypose associée à *MUTYH* ou issus de la population générale.

Conclusion

Au total, la polypose associée à *MUTYH* est une polypose adénomateuse colorectale de transmission autosomique récessive décrite pour la première fois en 2002. Les données publiées depuis la description initiale permettent de mieux évaluer à la fois le phénotype clinique et les risques tumoraux qui gouvernent les recommandations de prise en charge. Ces dernières s'inspirent des recommandations faites pour les polyposes adénomateuses d'une façon générale et sont à moduler en fonction des constatations de l'exploration endoscopique digestive. Le recours à la chirurgie « prophylactique » est nécessaire en l'absence de possibilité de contrôle endoscopique des lésions. Le mode de transmission a un fort impact sur le conseil génétique aux apparentés dont les modalités sont décrites dans ce travail de synthèse. La description récente de nouvelles formes de polyposes adénomateuses colorectales et les possibles chevauchements phénotypiques rendent le diagnostic différentiel de la polypose associée à *MUTYH* avec les autres formes

héréditaires des cancers colorectaux parfois complexe. Ceci, conjointement avec les avancées technologiques survenues au cours des dernières années, justifie l'évolution récente des modalités de l'analyse moléculaire qui consiste dorénavant en l'étude d'un panel consensuel de gènes de prédisposition aux cancers du tube digestif récemment élaboré par le Groupe Génétique et Cancer d'UNICANCER. Cette évolution nous a conduit à reformuler les indications d'étude du gène *MUTYH* qui sont incluses dans le cadre plus vaste des indications d'étude du panel de gènes « Tube Digestif GGC-UNICANCER ».

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.02.004>.

Références

- [1] 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. *Nat Genet* 2002;30:227-32.
- [2] Buecher B, Bonaiti C, Buisine MP, Colas C, Saurin JC. French experts report on MUTYH-associated polyposis (MAP). *Fam Cancer* 2012;11:321-8.
- [3] Buecher B, pour le groupe d'expertise réuni sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa). La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. *Hepatogastro Oncol Digest* 2011;18:241-7.
- [4] Kacerovska D, Drlik L, Slezakova L, Michal M, Stehlik J, Sedivcova M, et al. Cutaneous sebaceous lesions in a patient with MUTYH-Associated Polyposis mimicking Muir-Torre syndrome. *Am J Dermatopathol* 2016;38:915-23.
- [5] Walton SJ, Kallenberg FG, Clark SK, Dekker E, Latchford A. Frequency and features of duodenal adenomas in patients with MUTYH-associated polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:986-92.
- [6] Hurley JJ, Thomas LE, Walton SJ, Thomas-Gibson S, Haycock A, Suzuki N, et al. The impact of chromoendoscopy for surveillance of the duodenum in patients with MUTYH-associated polyposis and familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2018;88:665-73.
- [7] Sutcliffe EG, Bartenbaker Thompson A, Stettner AR, Marshall ML, Roberts ME, et al. Multi-gene panel testing confirms phenotypic variability in MUTYH-associated polyposis. *Fam Cancer* 2019;18:203-9.
- [8] 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. *Br J Cancer* 2010;103:1875-84.
- [9] 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. *Am J Hum Genet* 2005;77:112-9.
- [10] 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:312-4.
- [11] Ma X, Zhang B, Zhang W. Genetic variants associated with colorectal cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. *Gut* 2014;63:326-36.
- [12] Win AK, Dowty JG, Cleary SP, Kim H, Buchanan DD, Young JP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in *MUTYH*, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014;146:1208-11.
- [13] 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.
- [14] Win AK, Reece JC, Dowty JG, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in *MUTYH*. *Int J Cancer* 2016;139:1557-63.
- [15] Out AA, Wasielewski M, Huijts PE, van Minderhout IJ, Houwing-Duistermaat JJ, Tops CM, et al. *MUTYH* gene variants and breast cancer in a Dutch case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:219-27.
- [16] Ciavarella M, Miccoli S, Prossomariti A, Pippucci T, Bonora E, Buscherini F, et al. Somatic APC mosaicism and oligogenic inheritance in genetically unsolved colorectal adenomatous polyposis patients. *Eur J Hum Genet* 2018;26:387-95.
- [17] Weren RDA, Ligtenberg MJJ, Kets CM, de Voer RM, Verwiel ET, Spruijt L, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene *NTHL1* causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet* 2015;47:668-71.
- [18] Belhadj S, Mur P, Navarro M, González S, Moreno V, Capellá G, et al. Delineating the phenotypic spectrum of the *NTHL1*-associated polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:461-2.
- [19] Rivera B, Castellsagué E, Bah I, van Kempen LC, Foulkes WD. Biallelic *NTHL1* mutations in a woman with multiple primary tumors. *N Engl J Med* 2015;373:1985-6.
- [20] Groves A, Gleeson M, Spigelman AD. *NTHL1*-associate polyposis: first Australian case report. *Fam Cancer* 2019;18:179-82.
- [21] Adam R, Spier I, Zhao B, Kloth M, Marquez J, Hinrichsen I, et al. Exome sequencing identifies biallelic *MSH3* germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis. *Am J Human Genet* 2016;99:337-51.
- [22] Rouleau E, Zattara H, Lefol C, Noguchi T, Briaux A, Buecher B, et al. First large rearrangement in the *MUTYH* gene and attenuated familial adenomatous polyposis syndrome. *Clin Genet* 2011;80:301-3.
- [23] Torrezan GT, da Silva FC, Krepsich AC, Santos EM, Ferreira Fde O, Rossi BM, et al. Breakpoint characterization of a novel large intragenic deletion of *MUTYH* detected in a MAP patient: case report. *BMC Med Genet* 2011;12:128.
- [24] Communiqué de presse UNICANCER. Cancers colorectaux: la génétique au service de la prévention et du dépistage précoce. REF PANEL TUBE GGC UNICANCER <http://www.unicancer.fr>.
- [25] Vangala DB, Cauchin E, Balmana J, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Güller U, et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal cancer, Barcelona, June 2018. *Eur J Cancer* 2018;104:91-103.

La polyposse associée à *MUTYH* : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa)

- [26] Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2019;30:1558-71.
- [27] Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Wan Yee Lau M, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33:209-17.
- [28] 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.
- [29] Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic *MUTYH* mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis. *Familial Cancer* 2011;10:1-9.
- [30] Win AK, Cleary SP, Dowty JG, Baron JA, Young JP, Buchanan DD, et al. Cancer risks for monoallelic *MUTYH* mutation carriers with a family history of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011;129:2256-62.
- [31] El Hachem N, Abadie C, Longy M, Colas C, Fert-Ferrer S, Leroux D, et al. Endoscopic phenotype of monoallelic carriers of *MUTYH* gene mutations in the family of polyposis patients: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2019;62:470-5.
- [32] 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. *Clin Genet* 2007;72:551-5.
- [33] Ashton KA, Proietto A, Otton G, Symonds I, Scott RJ. Genetic variants in *MUTYH* are not associated with endometrial cancer risk. *Heredit Cancer Clin Pract* 2009;7:3.
- [34] 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 Res Treat* 2009;114:575-8.