

**LA POLYPOSE FAMILIALE ADENOMATEUSE (PAF) ATTENUEE :  
UNE ENTITE A CONNAÎTRE**

**Jean-Christophe SAURIN**

Hépatogastroentérologie - Pavillon 2C- -Centre Hospitalier Lyon Sud - 165 Chemin du Grand  
Revoyet -

69495 PIERRE BENITE Cedex

## **TABLE DES MATIERES**

### **Introduction**

**La définition de ce qu'est une polypose atténuée n'est pas simple**

**Le nombre d'adénomes colorectaux varie en fonction de la méthode d'évaluation, du type de mutation et de facteurs individuels**

**Détermination du nombre d'adénomes colorectaux**

**Le statut génétique APC n'explique pas à lui seul le nombre d'adénomes colorectaux**

**Les polyposes atténuées secondaires à une mutation classique du gène APC**

### **Définition**

**Atteinte colique**

**Atteinte extra-colique**

**Les polyposes « très atténuées » liées à une mutation faux-sens du gène APC**

**La mutation I1307K**

**La mutation E1317Q**

**Les polyposes atténuées liées au gène MYH**

**Le rôle du gène MYH**

**Atteinte colique : mutation homozygote délétère du gène MYH**

**Atteinte extra-colique**

**Les formes incertaines : hétérozygotes**

**Peut-on établir des recommandations fiables de surveillance spécifique aux polyposes atténuées ?**

### **Conclusion**

*REFERENCES*

## **Introduction**

La notion de polypose atténuée a été présentée pour la première fois dans un article de 2003 décrivant une famille avec une prédominance droite des adénomes, en nombre très variable d'un individu à l'autre de la même famille, souvent de petite taille et sessiles/plans (1). Depuis, le terme de polypose atténuée a été utilisé avec plusieurs définitions : nombre d'adénomes faible et variable, âge tardif des cancers, localisation particulière de la mutation du gène APC. Le consensus sur le dépistage du cancer colorectal chez les sujets à risque, en 2004, a repris cette entité, en proposant des recommandations spécifiques moins lourdes que ce qui est proposé dans les polyposes adénomateuses familiales (PAF) classiques (2). Cependant, la grande variabilité inter-individuelle du nombre de lésions est peut-être un obstacle à un tel allègement de la surveillance, car le but de cette prise en charge est pour chaque individu, de limiter au maximum le risque de dégénérescence en particulier au niveau colorectal. L'autre question est de savoir si les données actuelles, fragmentées et concernant un nombre limité de patients, sont suffisantes pour proposer des recommandations précises.

## **La définition de ce qu'est une polypose atténuée n'est pas simple**

Le critère de définition d'une polypose atténuée peut être :

- un nombre moins important de polypes adénomateux

La notion de polypose (plusieurs polypes le plus souvent adénomateux) est un continuum, comprenant en fonction du nombre croissant de polypes : i) les polyposes multiples (correspondant, dans des séries très hétérogènes, au regroupement des patients présentant de 1 à 100 adénomes, soit environ 5 % de la population générale après 60 ans....) ; ii) les polyposes considérées comme apparentées à la polypose adénomateuse familiale mais sous une forme atténuée (certains patients dans la famille ont moins de 100 adénomes colorectaux) ; iii) les polyposes adénomateuses familiales classiques pour lesquelles toutes les personnes atteintes d'une même famille ont plus de 100 polypes adénomateux.

- un tableau de polypose adénomateuse colorectale diffuse associée à un âge plus tardif du cancer (l'âge moyen des cancers est par ailleurs variable dans les polyposes classiques, Tableau 1).

- l'association d'un nombre limité de polypes adénomateux colorectaux à des manifestations extra-coliques de la maladie : adénomes duodénaux, polypose glandulo-kystique, tumeurs desmoïdes du syndrome de Gardner.

- un critère de définition génétique en se basant sur l'identification de formes moins profuses de polyposes colorectales dans 3 régions précises et délimitées du gène APC : la partie proximale (5') du gène (4 premiers exons), une partie centrale dans l'exon 9 (codons 311-408), et la partie distale (3') du gène (exon 15 au-delà du codon 1580).

La première et la dernière définition sont le point d'entrée de la majorité des études consacrées à la polypose atténuée. Compte tenu de ce flou et de cette hétérogénéité, il est parfois nécessaire en pratique d'adopter des critères complexes permettant de porter la décision de recherche de mutation du gène APC dans une situation proche d'une PAF : ainsi nous nous servons au niveau du Groupe Rhône-Alpes des Polyposes Adénomateuses (GRAPA) des critères présentés dans la Figure 1, qui restent à valider de façon prospective.

## **Le nombre d'adénomes colorectaux varie en fonction de la méthode d'évaluation, du type de mutation, et de facteurs individuels**

### **Détermination du nombre d'adénomes colorectaux**

Le critère majeur retenu pour l'identification et la définition des polyposes atténuées est le nombre de polypes adénomateux colorectaux, mais ce nombre varie en fonction de nombreux paramètres. La méthode d'analyse du côlon est essentielle pour la détermination du nombre d'adénomes. Il a été récemment clairement démontré que le nombre de polypes identifiés au cours d'une coloscopie était dépendant du temps de retrait (3). La préparation, bien qu'il n'existe pas d'évaluation formelle de ce point, est évidemment un élément déterminant du nombre de polypes identifiés. Le nombre de polypes colorectaux lors d'une coloscopie, à partir du moment où il existe plus d'une vingtaine de polypes, fait généralement l'objet d'une simple estimation par le gastroentérologue, qui peut être loin de la réalité. Enfin et surtout, l'utilisation d'indigo-carmin ou d'un autre colorant, augmente de façon significative la détection des lésions de petites taille du côlon droit dans une population à haut risque de cancers (dépistage) (4), mais surtout augmente considérablement dans notre expérience le nombre de lésions identifiées dans le cadre d'une polypose peu profuse. Face à ces difficultés, la pauvreté de la description phénotypique des patients, et l'absence de méthodologie d'étude pré-définie, dans la majorité des études de corrélation génotype-phénotype est très décevante. La valeur de ces études rétrospectives basées sur des comptes-rendus de coloscopies anciens non vérifiés est limitée, et ceci est malheureusement le cas de la quasi-totalité des études s'intéressant à la présentation clinique des polyposes.

### **Le statut génétique APC n'explique pas à lui seul le nombre d'adénomes colorectaux**

Le nombre d'adénomes colorectaux dans les PAF génétiquement déterminées varie d'une famille et d'un individu à l'autre. Quelques rares études ont consisté en une analyse du nombre de polypes colorectaux, soit après chirurgie, soit en utilisant une règle d'estimation rigoureuse. Ces études ont montré :

- que le nombre d'adénomes colorectaux était extrêmement variable d'un individu à l'autre porteur de la même mutation. En particulier, une des mutations les plus sévères de la PAF, située au codon 1309, responsable statistiquement de cancers plus précoces et d'une polypose profuse qui recouvre l'ensemble du côlon sans intervalle de muqueuse normale, s'associe à un nombre très variables bien qu'en général élevé d'adénomes (5).

- Que le nombre d'adénomes colorectaux était variable d'un membre à l'autre d'une même famille. Il s'agit là en fait d'une des caractéristiques des PAF atténuées confirmées sur le plan génétique (une des 3 régions principales, Figure 2) : la variabilité majeure d'un individu à l'autre, de moins de 100 adénomes colorectaux à plus de 1000, est un élément classique de description de ces phénotypes (1, 6).

- Dans les polyposes classiques en revanche, le profil moyen est souvent proche chez des individus de la même famille, plus souvent que chez des individus de familles différentes porteuses de la même mutation, ce qui laisse supposer l'effet de facteurs génétiques modificateurs partagés par les individus de la même famille (7).

## **Les polyposes atténuées secondaires à une mutation classique du gène APC**

### **Définition**

La seule définition claire des polyposes atténuées liées au gène APC est génétique, avec 3 régions du gène APC concernées (Figure 2). Ce groupe correspond à environ 10 % des mutations du gène APC identifiées dans le recrutement d'un laboratoire important de génétique moléculaire (S Olschwang, données non publiées 2007). Lorsque la mutation est dans l'une de ces trois régions, le phénotype colique des patients est variable dans la famille, mais ne correspond pas systématiquement à une forme comportant une atteinte modérée du côlon (moins de 100 adénomes colorectaux). Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer cette corrélation entre le site de la mutation et la présence d'un phénotype plus ou moins sévère : la stabilité de la protéine APC anormale, qui pourrait lorsqu'elle est stable interférer avec la protéine normale (cas de la mutation 1309) ; la conservation d'une fonction normale au contraire pour certaines protéines mutées (cas de certaines mutations distales du gène APC) (8, 9).

### **Atteinte colique**

Comme le montrent les Tableaux 1 et 2, l'atteinte colique est plus modérée par comparaison aux formes classiques de polypose sur 2 critères : le nombre d'adénomes colorectaux et l'âge moyen des cancers. Le nombre de polypes colorectaux est en moyenne plus faible, mais ceci semble surtout vrai pour 2 groupes : lorsque la mutation est dans l'exon 9 ou dans la partie distale du gène APC. En revanche, pour ce qui est des mutations dans les 4 premiers exons du gène, plusieurs travaux montrent

qu'une proportion non négligeable de patients ont une présentation dite classique de polypose (67 % ont plus de 100 polypes dans le travail de Sieber), et souvent même une forme profuse (50 % chez Sieber) (10, 11). Le point important est l'âge des cancers colorectaux : l'âge moyen des cancers dans les 3 groupes dits atténués est plus tardif (43-50 ans) que dans les formes sévères de polypose (mutation 1309, âge moyen 30 ans) et que dans les formes classiques (mutations classiques sauf 1309, âge moyen 38 ans). Cependant, l'âge moyen n'est finalement pas si différent de celui des polyposes classiques, et les âges les plus jeunes de cancer colorectal sont proches : 23-29 pour les polyposes atténuées liées à une mutation en 5', 23 pour les mutations classiques, 18 ans pour la mutation 1309. En termes de début de la surveillance, il faut donc rester extrêmement prudent pour les polyposes en rapport avec une mutation en 5'.

### **Atteinte extra-colique**

Les caractéristiques extra-coliques de la polypose familiale classique sont par ordre d'importance clinique les tumeurs desmoïdes, l'atteinte duodénale adénomateuse, les cancers extra-coliques (thyroïde, vésicule et voies biliaires, médulloblastome, hépatome), enfin la polypose glandulokystique qui a peu de conséquences cliniques mais qui est un bon marqueur diagnostique. Les connaissances sont limitées pour ces différentes localisations dans le cas des 3 régions génétiques responsables de polyposes atténuées.

Les tumeurs desmoïdes et le syndrome de Gardner sont une caractéristique des formes liées à une mutation distale (3') du gène, la fréquence du Gardner étant de 33 % dans les rares séries précises et la fréquence des tumeurs desmoïdes étant particulièrement élevée au-delà du codon 1444 (6, 12). De façon caricaturale, des tableaux de tumeur desmoïde héréditaire associée à une polypose colique quasiment inexistante ont été décrits pour les mutations les plus distales (13). Cette localisation semble moins décrite dans les formes liées à une mutation proximale.

La polypose duodénale n'a jamais été étudiée de façon systématique avec des conditions d'examen précises dans un groupe de polypose atténuée. Les descriptions sont rétrospectives et imprécises. On peut retenir que des adénomes duodénaux sont présents dans un pourcentage non négligeable de patients, au moins 20 à 30 % des formes 5', ne sont pas rares (50 %) dans les formes 3', et pourraient être plus rares dans les formes liées à une mutation de l'exon 9 (11, 14). Des cancers duodénaux ont été décrits dans toutes les localisations en dehors de l'exon 9. Enfin, l'expérience clinique montre que la polypose duodénale peut être totalement dissociée de l'atteinte colique, justifiant une surveillance plutôt « classique » de cette localisation en l'absence de données plus précises.

La fréquence des cancers extra-coliques dans les polyposes atténuées liées aux mutations du gène APC est non négligeable (14 %) (6), et surtout semble peu différente de celle des polyposes classiques (7). Ce risque semble différent, et en fait plus élevé (30 %) uniquement dans le cas de la mutation 1309 correspondant aux formes colorectales les plus sévères (7).

La polypose glandulo-kystiques est un bon marqueur des polyposes atténuées liées au gène APC : elle est présente dans une large majorité (40-80 %) des formes 5', peut être plus rare dans les formes « exon 9 » (1, 11, 14).

## **Les polyposes « très atténuées » liées à une mutation faux-sens du gène APC**

Le cas des mutations dites « faux sens », qui donc ne bloquent pas la synthèse de la protéine, mais agiraient en altérant les fonctionnalités de cette protéine, est à part. Deux anomalies présentes dans une faible proportion de patients porteurs de polypes adénomateux multiples ont été décrites, et de façon intéressante, ces 2 anomalies touchent la région du gène APC, responsable, dans le cas des mutations « vraies », des formes les plus sévères.

### **La mutation I1307K**

Cette anomalie ponctuelle a été décrite dans 6-10 % d'une population très ciblée puisqu'elle ne concerne que les personnes d'origine juive Ashkénaze (15, 16). Le risque de cancer colorectal est très différent des risques liés aux gènes majeurs de prédisposition, l'Odds Ratio étant aux alentours de 1,9, donc plutôt dans le domaine d'un risque élevé équivalent aux antécédents familiaux de cancer colorectal au premier degré (15). Le risque d'adénomes semble à peine augmenté par rapport à des patients de même origine non porteurs de mutation (17).

### **La mutation E1317Q**

Cette seconde mutation faux-sens plus classique représente 2 à 4 % des cas de « polypose multiple » colique dont la définition est de 3 à 99 adénomes, souvent associés à une polypose colorectale très modeste (5-10 adénomes métachrones), mais parfois responsables de vrais tableaux de polypose diffuse adénomateuse (18, 20). Une étude récemment présentée au congrès américain sur plus de 2000 personnes ayant été soumises à un dépistage par coloscopie montre l'association de cette mutation, présente chez 1.3 % de la population étudiée, avec le risque de cancer (OR 3,7) et d'adénomes (OR 4,1) (20).

Une éventuelle atteinte extra-colique, en particulier duodénale, n'a jamais été rapportée dans le cas de ces mutations atypiques.

## **Les polyposes atténuées liées au gène MYH**

### **Le rôle du gène MYH**

Le gène MYH est un gène de réparation de l'ADN, dont la fonction est de reconnaître une forme d'anomalie survenant lors de la copie de l'ADN (la présence d'une guanine oxydée) (21). Il serait

donc plutôt apparenté aux gènes responsables de la maladie de Lynch (gènes de réparation de l'ADN). De façon inattendue, une mutation homozygote de ce gène (le patient a une anomalie génétique sur chacun des deux allèles du gène MYH) entraîne un tableau de polypose très proche de la polypose familiale, décrit pour la première fois en 2002. La particularité de cette prédisposition dans sa forme classique est une transmission récessive : seules les personnes ayant leurs 2 gènes mutés ont la maladie, donc en général, les parents sont porteurs d'une mutation mais n'ont pas la maladie alors que certains enfants (1/4) développent la maladie. De nombreuses mutations du gène MYH ont été décrites, seules 2 sont prouvées comme pathogènes par des tests biologiques, et certaines anomalies génétiques ne sont que des variantes probablement normales du gène (polymorphisme) (22).

### **Atteinte colique : mutation homozygote délétère du gène MYH**

La présence d'une double mutation du gène MYH a été recherchée dans 3 situations :

- Dans des familles considérées initialement comme des cas de polypose familiale adénomateuse pour lesquelles une mutation du gène APC n'avait pas été retrouvée. Dans cette situation, 7 à 15 % des patients ont cette double mutation (23-25), cette fréquence étant parfois plus haute dans de petites séries (26). D'autre part, dans cette population bien sûr sélectionnée sur le nombre de polypes élevé (suspicion de polypose familiale), 20 à 50 % des patients présentent un nombre de polypes adénomateux supérieur à 100 (25, 27). Dans de rares cas, le nombre de polypes colorectaux correspond même à une forme profuse de polypose (> 1000 polypes) (25).
- Chez des patients porteurs d'une polypose rectocolique moins marquée (< 100 polypes colorectaux), avec une fréquence de double mutation jusqu'à 30 % des patients porteurs de plus de 15 adénomes (10).
- Chez des patients dont l'interrogatoire familial identifiait des critères proches ou répondant aux critères d'Amsterdam : dans cette situation, le rôle du gène MYH sous la forme d'une double mutation semble mineur puisque simplement 1 % (de 306 cas) est concerné (23).
- Chez des patients présentant un cancer colorectal non sélectionné : là aussi, environ 1 % des patients présentent une double mutation MYH (28).

### **Atteinte extra-colique**

Le risque d'adénomes duodénaux existe chez les patients porteurs d'une double mutation du gène MYH, chez 11-18 % des cas (25, 27). Cette fréquence apparaît faible par rapport à la polypose familiale liée au gène APC. Cependant, il s'agit de séries rétrospectives et une recherche systématique et prospective utilisant des méthodes endoscopiques optimales (coloration) n'a jamais été réalisée comme dans certaines séries de PAF où cette fréquence atteint 100 % (29). Plusieurs cas de cancers du duodénum ont été rapportés chez des patients à double mutation (27, 30).

Plusieurs cas de cancers extra-coliques potentiellement associés à la PAF (thyroïde, estomac) ont été décrits dans le cas de porteurs d'une double mutation MYH, sans qu'une fréquence claire puisse être précisée (25).

Des lésions cutanées classiques de la polypose (kystes dermoïdes, dents surnuméraires, hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien) ont été rapportées chez des patients porteurs d'une double mutation MYH (31). Récemment, une observation de double mutation MYH chez une femme associant un antécédent de cancer papillaire de la thyroïde, une polypose modérée (26 adénomes) et des adénomes sébacés cutanés (habituellement retrouvés dans le cadre du syndrome HNPCC) a été rapportée (32).

### **Les formes incertaines : hétérozygotes**

Le « dogme » prédominant est de considérer que seuls les patients présentant une double mutation du gène MYH (homozygotes) ont un risque très élevé de cancer colorectal et surtout de polypose adénomateuse. Plusieurs observations et publications montrent que cette théorie n'est pas formelle.

En premier lieu, les sujets présentant une seule mutation (hétérozygote) MYH peuvent présenter des adénomes colorectaux, en général en nombre limité, très jeunes (32, 33). De façon plus frappante, une anomalie unique du gène MYH a été rapportée chez 3,7 % des patients porteurs d'un tableau vrai de PAF (> 100 adénomes colorectaux) et chez 4,7 % des patients présentant de 3 à 100 adénomes (24). D'autre part, plusieurs études ont rapporté une transmission dominante du phénotype adénome et cancer colorectal dans près de 50 % des familles MYH, ce qui est totalement en contradiction avec l'hypothèse d'une maladie récessive (33). Dans une population de cancers colorectaux non sélectionnés, la présence d'une mutation hétérozygote MYH semble pouvoir expliquer un faible surrisque de cancer colorectal (28). Enfin, de rares études sur population sélectionnée (recrutement d'une consultation d'oncogénétique) rapportent une fréquence et un nombre d'adénomes statistiquement non différents entre des porteurs de mutation MYH bi-allélique et mono-allélique (34). Dans ces conditions, il paraît inquiétant de ne pas proposer une surveillance systématique à certains patients porteurs d'une seule mutation MYH, au moins dans le cas des mutations les plus clairement pathogènes (33).

### **Peut-on établir des recommandations fiables de surveillance spécifiques aux polyposes atténuées ?**

Les recommandations de l'ANAES en 2004 ont poussé la précision jusqu'à proposer une modification des recommandations de la PAF classique dans le cadre des formes atténuées de polypose (2). Ces recommandations butent cependant sur le problème de la définition des polyposes atténuées (génétique ou phénotypique ?) et sur la variabilité majeure que nous démontrent la pratique et les études publiées. Les questions à résoudre sont les suivantes :

1. A quel âge faut-il commencer la surveillance colorectale ?
2. Faut-il proposer une colectomie et quel type de colectomie ?
3. Faut-il surveiller le duodénum et à quel âge ?

Les éléments de réponse à ces questions sont probablement partiellement le type d'anomalie génétique mais aussi et surtout l'histoire familiale et les constatations endoscopiques.

**Concernant la surveillance colique** : la surveillance colorectale classique de la PAF est à débiter entre 12 et 15 ans, et elle est basée sur l'âge moyen et surtout sur les plus jeunes cas de cancer colorectal (1 % avant 15 ans) (35). En appliquant le même principe, chez un patient dont la mutation APC est connue et appartient à l'un des 3 domaines dits atténués (cf. plus haut), les âges les plus jeunes des cancers sont relativement proches entre les formes APC 5' et les mutations classiques de la PAF (en dehors de la mutation 1309). En revanche, les formes 3' et de l'exon 9 correspondent à des cancers nettement plus tardifs, et peuvent justifier d'un suivi plus tardif en restant conscient des données limitées sur lesquelles peuvent se baser ces propositions (Tableau 1). L'autre objectif de ce premier examen est de faire un état des lieux qui permettra de décider de la fréquence de la surveillance ultérieure.

**La décision de colectomie** doit logiquement, dans ces formes par définition très variables d'un patient à l'autre, se prendre en fonction de l'évaluation endoscopique initiale, à condition que celle-ci soit réalisée dans des conditions optimales (préparation, coloration). La présence d'une polypose diffuse (> 30-50 polypes en pratique) avant ou après coloration est sans doute une indication de colectomie. Dans ces formes non profuses, voire franchement atténuées, il est probable que la conservation du rectum (sur les données de l'examen du rectum par chromoscopie, comme il est habituel actuellement de le faire dans la PAF) soit quasiment systématique, sous réserve d'une surveillance régulière.

**Les modalités de surveillance duodénale** sont encore plus difficiles à établir du fait des données fragmentaires disponibles. Il existe une dissociation complète entre l'atteinte colique et duodénale chez certains patients qui rend probablement dangereuse une proposition de retarder à plus de 25-30 ans la première surveillance duodénale. Le suivi peut probablement être allégé ensuite, par comparaison avec la PAF classique (tous les 2 ou 3 ans), chez certains patients, mais il faudra attendre au moins une étude descriptive ciblée sur ces formes génétiques particulières pour proposer un algorithme.

Le Tableau 3 regroupe des propositions concernant l'âge de la première surveillance colorectale. Il est évident que des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces propositions, et qu'une discussion de consensus entre différents spécialistes des polyposes serait précieuse.

## Conclusion

La polypose familiale adénomateuse familiale est un continuum de formes plus ou moins sévères au niveau colorectal, allant des formes profuses et agressives de la mutation 1309, aux formes très atténuées voire sans adénome colorectal comme on peut en observer dans les mutations très distales (3') du gène, en passant par des formes « classiques », ni profuses ni très atténuées, correspondant aux mutations classiques, aux mutations proximales (5') et aux mutations MYH bialléliques. Le rythme de surveillance et de prise en charge est probablement à adapter au cas par cas, après un premier examen endoscopique d'évaluation déterminant. La date de ce premier examen, au vu de l'âge publié des premiers cancers et le caractère profus de certaines polyposes dites atténuées, ne doit pas être trop tardif (entre 20 et 25 ans) par comparaison avec les polyposes plus classiques. La chromoscopie est probablement un élément essentiel de ce premier examen. La publication de séries prospectives de patients examinés en endoscopie de façon précise et systématique et le suivi sur plus de 10 ans des familles concernées, aideraient beaucoup à élaborer un algorithme de surveillance précis.

## RÉFÉRENCES

1. Leppert M, Burt R, Hughes JP, Samowitz W, Nakamura Y, Woodward S, et al. Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1990;322:904-8.
2. Boyer J, Heresbach D, Danet S, Revel-Delhom C. Recommandations pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse: indications en dehors du dépistage en population: Haute Autorité de Santé, 2004.
3. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533-41.
4. Lapalus MG, Helbert T, Napoleon B, Rey JF, Houcke P, Ponchon T. Does chromoendoscopy with structure enhancement improve the colonoscopic adenoma detection rate? *Endoscopy* 2006;38:444-8.
5. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL, et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 1994;106:1542-7.
6. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998;43:548-52.
7. Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV, Cottrell S, Smith-Ravin J, Pack K, et al. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut* 1994;35:1622-3.
8. Dihlmann S, Gebert J, Siermann A, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M. Dominant negative effect of the APC1309 mutation: a possible explanation for genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1999;59:1857-60.

9. Mahmoud NN, Bilinski RT, Churchill MR, Edelman W, Kucherlapati R, Bertagnolli MM. Genotype-phenotype correlation in murine Apc mutation: differences in enterocyte migration and response to sulindac. *Cancer Res* 1999;59:353-9.
10. Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, Zhang J, Luz J, Rowan AJ, et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut* 2006;55:1440-1448.
11. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998;62:1290-301.
12. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Boker T, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995;4:337-40.
13. Benoit L, Faivre L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Facy O, Marty M, et al. 3' Mutation of the APC gene and family history of FAP in a patient with apparently sporadic desmoid tumors. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:297-300.
14. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP [see comments]. *Cancer* 1995;76:2427-33.
15. Woodage T, King SM, Wacholder S, Hartge P, Struwing JP, McAdams M, et al. The APC I1307K allele and cancer risk in a community-based study of Ashkenazi Jews. *Nat Genet* 1998;20:62-5.
16. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat. Genet.* 1997;17:79-83.
17. Stern HS, Viertelhausen S, Hunter AG, O'Rourke K, Cappelli M, Perras H, et al. APC I1307K increases risk of transition from polyp to colorectal carcinoma in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 2001;120:392-400.
18. Frayling IM, Beck NE, Ilyas M, Dove-Edwin I, Goodman P, Pack K, et al. The APC variants I1307K and E1317Q are associated with colorectal tumors, but not always with a family history. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:10722-7.
19. Lamlum H, Al Tassan N, Jaeger E, Frayling I, Sieber O, Reza FB, et al. Germline APC variants in patients with multiple colorectal adenomas, with evidence for the particular importance of E1317Q. *Hum Mol Genet* 2000;9:2215-21.
20. Dolkart O, Hall MJ, Liberman ES, E., Hallak A, Moshkowitz M, Neugut AE, et al. Increased risk of colorectal neoplasia associated with the E1317Q variant of the APC gene and the potential for risk modification by other genetic loci. *Gastroenterology* 2007;176.
21. 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.
22. Chmiel NH, Livingston AL, David SS. Insight into the functional consequences of inherited variants of the hMYH adenine glycosylase associated with colorectal cancer: complementation assays with hMYH variants and pre-steady-state kinetics of the corresponding mutated E.coli enzymes. *J Mol Biol* 2003;327:431-43.
23. Eliason K, Hendrickson BC, Judkins T, Norton M, Leclair B, Lyon E, et al. The potential for increased clinical sensitivity in genetic testing for polyposis colorectal cancer through the analysis of MYH mutations in North American patients. *J Med Genet* 2005;42:95-6.

24. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348:791-9.
25. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006;119:807-14.
26. Lejeune S, Guillemot F, Triboulet JP, Cattan S, Mouton C, Porchet N, et al. Low frequency of AXIN2 mutations and high frequency of MUTYH mutations in patients with multiple polyposis. *Hum Mutat* 2006;27:1064.
27. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, van der Klift H, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet* 2005;42:e54.
28. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, Manno M, Selander T, Aronson M, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1631-4.
29. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec JY, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004;22:493-8.
30. Nielsen M, Poley JW, Verhoef S, van Puijnenbroek M, Weiss MM, Burger GT, et al. Duodenal carcinoma in MUTYH-associated polyposis. *J Clin Pathol* 2006;59:1212-5.
31. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003;362:39-41.
32. Ponti G, Ponz de Leon M, Maffei S, Pedroni M, Losi L, Di Gregorio C, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis and Muir-Torre syndrome linked to compound biallelic constitutional MYH gene mutations. *Clin Genet* 2005;68:442-7.
33. Croitoru ME, Cleary SP, Berk T, Di Nicola N, Kopolovic I, Bapat B, et al. Germline MYH mutations in a clinic-based series of Canadian multiple colorectal adenoma patients. *J Surg Oncol* 2007;95:499-506.
34. Olschwang S, Blanche H, de Moncuit C, Thomas G. Similar colorectal cancer risk in patients with monoallelic and biallelic mutations in the MYH gene identified in a population with adenomatous polyposis. *Genetic Testing*.
35. Saurin JC, Napoleon B, Gay G, Ponchon T, Arpurt JP, Boustiere C, et al. Endoscopic Management of Patients with Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Following a Colectomy. *Endoscopy* 2005;37:499-501.
36. Caspari R, Friedl W, Mandl M, Moslein G, Kadmon M, Knapp M, et al. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer [published erratum appears in *Lancet* 1994 Apr 2;343(8901):863]. *Lancet* 1994;343:629-32.
37. Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, Petersen GM, Cayouette MC, Krush AJ, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med* 1997;126:514-9.

Tableau 1. Ages moyens et extrêmes des cancers colorectaux en fonction du gène atteint (APC ou MYH) et de la localisation de la mutation responsable dans la PAF

	Mutations « polypose atténuée » Age moyen des cancers (extrêmes)	Mutations « polypose classique » Age moyen des cancers (extrêmes)
Giardiello 1994 (5)		APC codon 1309 (74 pts, 11 familles) 33 ans (19-61)
Caspari 1994 (36)		APC codon 1309 (20 familles) 30 ans (18-41)
Caspari 1994		APC exon 7-15 sauf 1309 38 ans (22-62)
Giardiello 1997 (37)	APC codon < 158 51 ans (28-75)	
Soravia 1998 (11)	APC exon 9 54 ans (42-6)	
Brensinger 1998 (6)	APC codon > 1580 50 ans (46-60)	
Aretz 2006 (25)	MYH 48 ans (29-72)	
Nielsen 2005 (27)	MYH 45 ans (21-67)	

Tableau 2. Nombre de polypes colorectaux en fonction du gène atteint (APC ou MYH) et de la localisation de la mutation responsable dans la PAF

	Mutations « polypose atténuée » % avec > 100 polypes	Mutations « polypose atténuée » % avec > 1000 polypes	Mutations « polypose classique »
Nugent 1994 (7) (27 pts)			APC codon 1309 moyenne 4000 (1300-4800)
Nugent 1994 (61 pts)			APC exon 7-15 sauf 1309 moyenne 600 (500-1400)
Giardiello 1997 (37)	APC codon < 158 53 %	APC codon < 158 0 %	
Sieber 2006 (10) (6 pts)	APC codon > 1580 67 %	APC codon > 1580 50 %	
Soravia 1998 (11) (14 pts)	APC exon 9 7 %	APC exon 9 0 %	
Brensinger 1998 (6) (37 pts)	APC codon > 1580 36 %	APC codon > 1580 0 %	
Sieber 2007 (19 pts)	APC codon > 1580 37 %	APC codon > 1580 0 %	
Aretz 2006 (70 pts)	MYH 21 %	MYH 1,4 %	
Nielsen 2005 (40 pts)	MYH 50 %	MYH 0 %	

Tableau 3. Propositions concernant l'âge de la première surveillance colorectale dans les différents types de polyposes dites atténuées

	Age du premier examen	Cancers les plus jeunes
APC 5'	15 ans	23-29 ans
APC exon 9	25 ans	42 ans
APC 3'	25 ans	46 ans
APC faux sens	25 ans	-
MYH biallélique	15-20 ans	21-29 ans
MYH hétérozygote	25 ans	-

Figure 1. Polypose familiale adénomateuse atténuée: critères cliniques et familiaux du Groupe Rhône-Alpes des Polyposes utilisés pour justifier une recherche de mutation sur le gène APC.

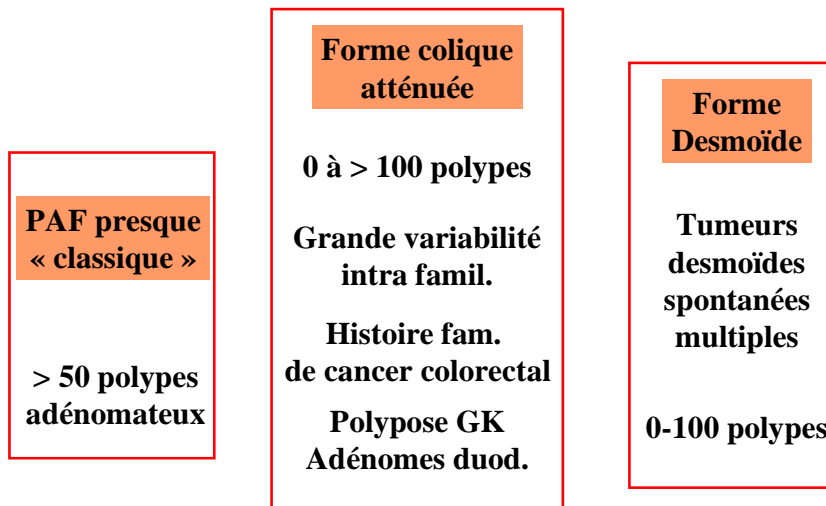
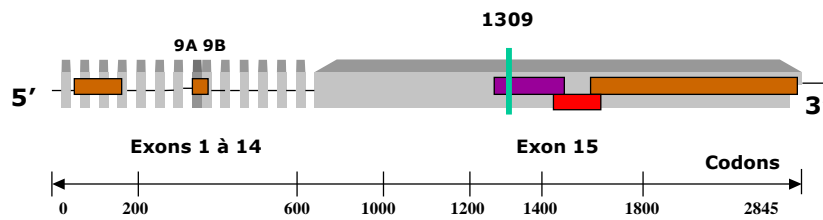


Figure 2. Schéma des 15 exons du gène APC montrant la localisation génétique des 3 groupes de polyposes atténuées, de la région correspondant aux formes profuses (incluant la mutation 1309 particulièrement agressive) et de la région correspondant aux formes les plus fréquentes et sévères de syndrome de Gardner.



- **Formes atténuées**  
Codons 78-157 (exons 2-4)  
Codons 312-412 (exon 9)  
Codons 1595-2843 (exon 15)
- **Formes profuses** : Codons 1250-1464 (exon 15 G-H)
- **Tumeurs desmoïdes** : Codons 1444-1578 (exon 15 H-I)

