**Synthèse – gène *MutYH* (mutation MONO ALLELIQUE)**

**1 Etat des connaissances**

Le gène *MutYH* code pour la protéine MYH, une ADN glycosylase du système de réparation par excision de bases (BER, Base Excision Repair), qui joue un rôle majeur dans la réparation des lésions oxydatives de l’ADN. Les mutations bi-alléliques du gène *MutYH* prédisposent à un phénotype de polypose adénomateuse colique et parfois duodénale.

La fréquence des mutations délétères du gène *MUTYH* (fréquence allélique) en population occidentale non sélectionnée est évaluée au maximum à 1 % (fréquence des 7 variants délétères du gène *MUTYH* représentant plus de 90% des variants délétères identifiés dans les laboratoires français réalisant l’analyse de ce gène évaluée à 0,8% dans la population caucasienne non finlandaise dans la base gnomAD) . Ainsi, en population générale, au maximum 2 % des personnes seraient porteuses d’une mutation mono-allélique du gène *MUTYH* (fréquence génotypique). (1*)*

**2 Risque de cancer colorectal  associé aux mutations constitutionnelles MONO-ALLELIQUES du gène *MutYH.***

Les méta-analyses d’études cas-témoins – réalisées à partir de cas de CCR non sélectionnés – estiment **un risque de CCR chez les porteurs de mutations mono-alléliques du gène *MUTYH* proche du risque connu en population générale** (OR = 1,17 ; IC 95% 1,01-1,34) (1,4,6).

Les quelques études familiales qui ont été réalisées (études cas-témoins avec cas familiaux de CCR et études d’apparentés ou « kin-cohort studies ») sont toutefois **en faveur d’une hétérogénéité des risques de CCR associés aux mutations mono-alléliques du gène *MUTYH*** :

* L’étude de Jones de 2009 (qui comporte cependant une limite méthodologique pouvant conduire à un biais de surestimation ; la probabilité des génotypes est différente dans la population d’étude par rapport à la population générale) rapporte une **augmentation du risque de CCR chez les apparentés au premier degré de patients atteints de polypose due à une mutation bi-allélique de *MUTYH*** (SIR = 2,12 ; IC 95% 1,3-3,28) (7) ;
* Les études de Win et al rapportent également **un risque majoré de CCR en cas d’histoire familiale de CCR**, pour les apparentés au 1er ou au second degré de cas de CCR porteurs de mutations *MUTYH*, avec un HR 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 (2,3,5).

Ainsi, les porteurs de mutations mono-alléliques de MUTYH **ayant un apparenté au 1er degré avec une polypose associée à une mutation bi-allélique de MUTYH,** ou ayant une **histoire familiale de CCR au 1er ou au second degré**, ont **un niveau de risque de CCR élevé** selon le référentiel HAS 2017.

En revanche, les porteurs **issus de la population générale** (hors contexte familial de CCR ou de polypose associée à MUTYH) ont un **niveau de risque moyen** selon le référentiel HAS 2017.

Références :

1 - *Expertise INCa MutYH 2011*

2 - *Win AK et al Fam Cancer 2011*

*3 – Win AK et al Int J Cancer 2011*

*4 - Theodoratou E et al. Br J Cancer 2010 ;*

*5 - Win AK et al. Gastroenterology 2014*

*6 – Ma X et al. Gut 2014*

*7 - Jones N et al. Gastroenterology 2009*

En conséquence il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal :

* *Il n’existe pas de sur risque de CCR chez les individus porteurs d’une mutation monoallélique du gène MutYH à l’exception des apparentés au 1er degré de porteurs bi-alléliques (atteints de polypose adénomateuse) chez qui le risque est élevé selon le référentiel HAS 2017.*

**3. Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *MutYH* dans le panel « tube digestif »**

Il existe un risque très élevé de CCR chez les individus qui seraient identifiés porteurs d’une mutation BI-ALLELIQUE du gène *MutYH* dans le cadre d’une analyse pour une prédisposition héréditaire au CCR ou à la polypose adénomateuse.

En revanche, en l’état actuel des connaissances, il n’existe aucun argument en faveur d’une majoration du risque de CCR chez des individus sans antécédents familiaux de polyposes ou de CCR qui seraient identifiés porteurs d’une mutation MONO-ALLELIQUE du gène *MutYH* dans le cadre d’une analyse pour prédisposition héréditaire au CCR.

**En conséquence, en raison d’une utilité clinique reconnue le gène *MutYH* estinclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »,** **du fait des risques associés aux mutations BI-ALLELIQUES de ce gène.**

L’analyse du gène *MutYH* est réalisée devant tout contexte personnel ou familial de CCR, et/ou de polypes adénomateux coliques, évocateur d’un syndrome de prédisposition au CCR.

**4. Prise en charge digestive des personnes identifiées porteuses d’une mutation MONO ALLELIQUE du gène *MutYH***

**4.1 Sans apparenté au premier degré porteur d’une mutation bi-allélique de MutYH.**

\* Information de la personne sur l’absence d’utilité clinique de la mutation mono-allélique du gène *MutYH* identifiée.

\* Prise en charge du risque colorectal selon l’histoire familiale de CCR dans le cadre du référentiel HAS 2017

**4.2 Avec apparenté au premier degré porteur d’une mutation bi-allélique de MutYH.**

\* Surveillance / 5 ans à partir de 45 ans selon les résultats de l’expertise *MutYH* INCa 2011 revue par le GGC en 2019 correspondant au risque élevé du référentiel HAS 2017.

**5. Indication de tests génétiques pour les apparentés de porteurs d’une mutation MONO-ALLELIQUE**

\* Il n’existe pas actuellement de consensus quant à l’indication de tests génétiques chez les apparentés et les conjoints d’individus porteurs de mutations mono-alléliques du gène *MutYH*.

**6. Autres préconisations et perspectives**

\* Veille bibliographique

\* Mise à jour de l’expertise *MutYH* programmée en 2019.