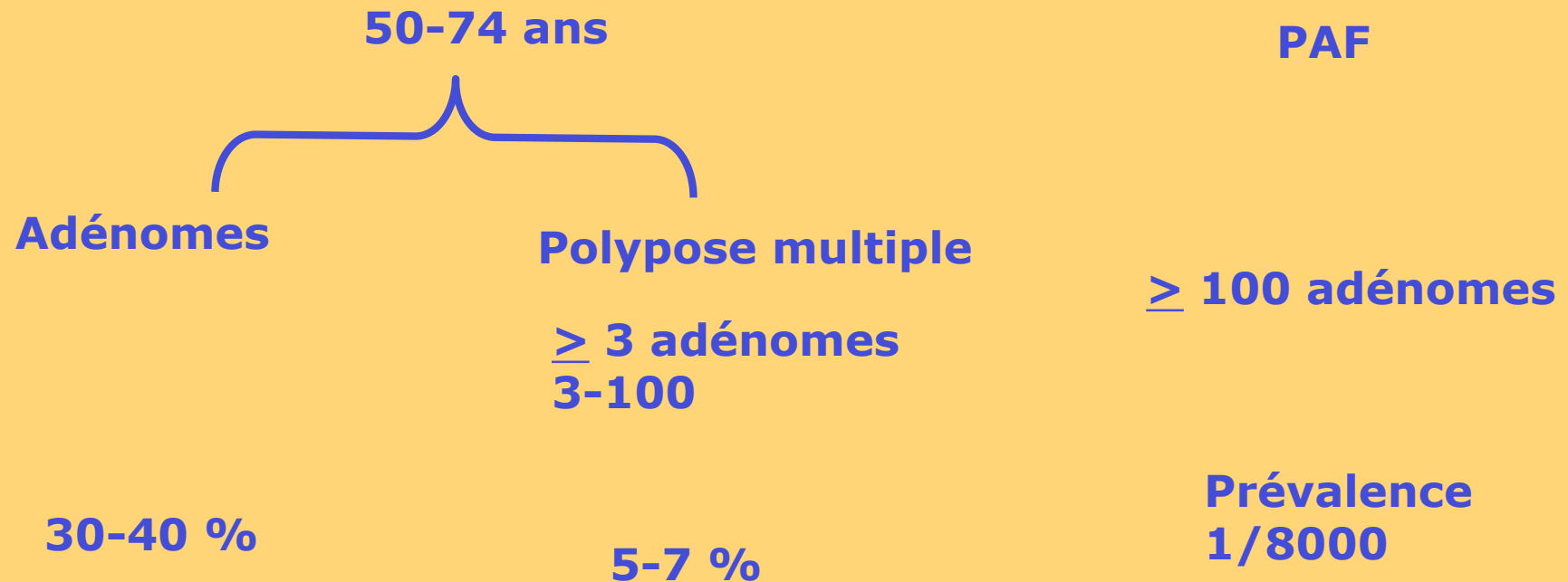


Les polypose multiples : qu'est-ce que c'est ?
Professeur JC SAURIN LYON SUD



Pourquoi développe t-on une polypose multiple ?

Facteurs exogènes

Tabac (OR 1.3)
Alcool
Androgènes ?
Alimentaires
Facteurs négatifs : AINS ?

Facteurs endogènes

APC
MMR
MYH
Sexe masculin

Facteurs exogènes

**Tabac : facteur de risque d'adénomes
dans près de 10 études cas/ témoins**

Alcool : facteur de risque d'adénomes de grande taille ?

Pas de certitude comme facteur isolé

Synergie avec le tabac ?

Neugut Cancer Epid Biol Biomark Prev 1993

Morimoto LM, Cancer Epid Biol Biomark Prev 2002

Facteurs endogènes : HNPCC

Fréquence des polyposes multiples dans HNPCC

Adénomes fréquents :
36 % des porteurs de mutation
70 % RC à 70 ans

Peu nombreux :
2-12 adén/ 1 kc
(37/1 en pop générale)

2 / 22 (9 %) des cas ont 3 adénomes
De Jong Gastroenterology 2004

Exception : gène PMS2 homozygote

Fréquence des HNPCC dans les polyposes multiples

0 %

Lamlun

Quand penser au HNPCC devant une PM ?

Que faire ?

- Cancer < 50 ans
Cancers multiples du spectre
Cancer sur plusieurs générations
- Absence d'argument
pour une PAF

Tests biologiques sur adénome

Spécificité 85-100 %,
sensibilité 60 %
(taille > 10 mm, DHG)

*DE Jong Gastroenterology 2004
Togo DDW 1999*



Consultation d'oncogénétique
± recherche génétique

APC

**Fréquence des
polyposes multiples
Dans la PAF (AAPC)**

**Fréquence des
PAF dans les
polyposes multiples**

?

**- 8 % d'anomalies
du gène APC**

- 2.9 % mutations AAPC

*Lamlun, Hum Mol Genet
2000, 9, 2215*

Quand penser AAPC devant une PM ?

Adénomes duodénaux

PGK : 15/16 AAPC,

Lynch, Cancer 1995, 76, 2427

Tumeurs desmoïdes

Indigo-carmin

Polypose diffuse

APC faux sens

I1307K : Juifs ashkénases

OR 1.9 risque de CCR

189 j. ashkénases

10.3 % porteurs

12 PM mais 10/12 non porteurs

Stern HS, Gastroenterology 2001

3 cas sur 164 PM

3, 6 et 17 adénomes

Lamlun Hum Mol Genet 200, 9, 2215

APC faux sens : E1317Q

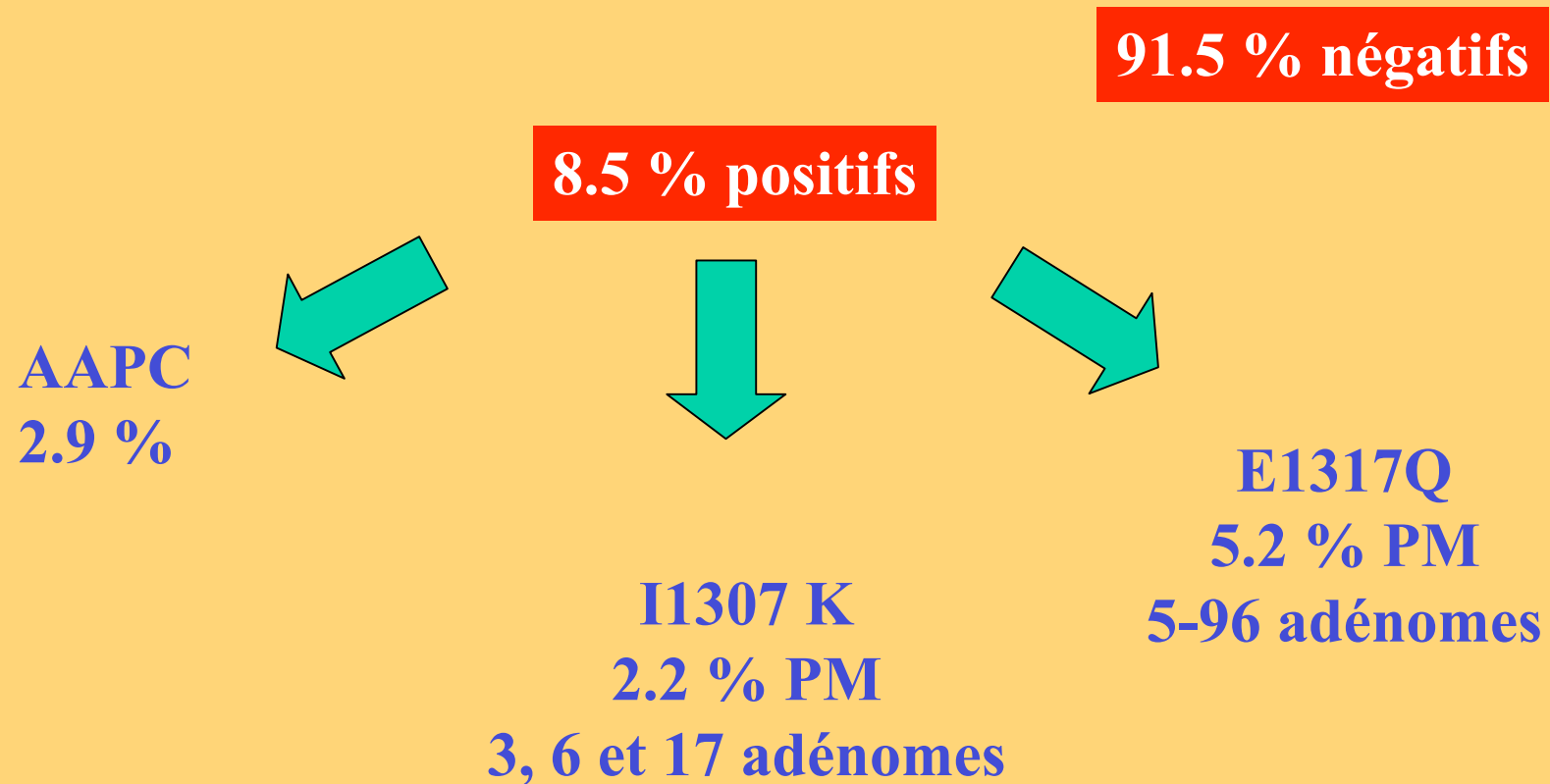
**7 cas (4.3 %) de 134 PM
5-96 adénomes (moy 38)
Coségrégation imparfaite**

Lamlun Hum Mol Genet 200, 9, 2215

**4 cas (2.4 %) de 164
3 patients : 3-10 adén ad./5 colo,
1 : 60 adén / 5 coloscopies**

Frayling, PNAS 1998, 95, 10722

Analyse APC systématique dans les PM



Lamlun Hum Mol Genet 200, 9, 2215

MYH : qu'est-ce que c'est ?

Les principaux systèmes de réparation :

- la réparation des erreurs de réplication (**MMR - MisMatch Repair**)

- la réparation des dimères de thymidine ou les additions de grosses molécules à l'ADN (**NER – Nucleotide Excision Repair**)

- la réparation des oxydations, méthylations ou déaminations des bases (**BER - Base Excision Repair**)

- les réparations des cassures (**HR et NHEJ - Homologous recombination et Non Homologous End Joining**).

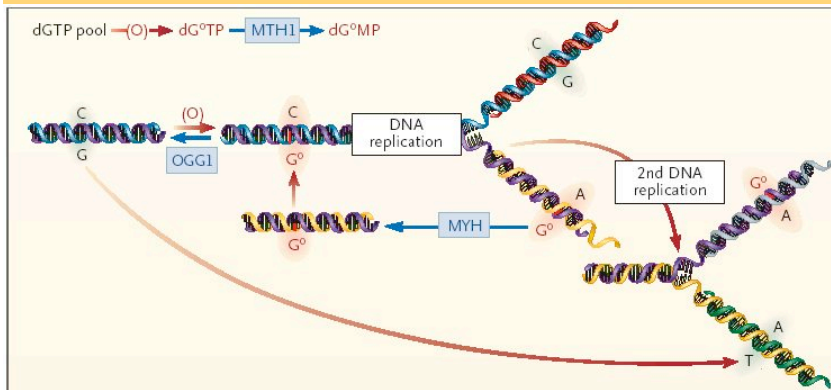


Figure 1. Repair of Mutation Involving 8-Oxoguanine (G°) in Human Cells by Three Proteins: MTH1, OGG1, and MYH.

Modification of the nucleotide pool with reactive oxygen species (O) gives rise to 8-oxoguanine triphosphate (dG°TP). Unhydrolyzed dG°TP is a substrate for DNA polymerases, and G° could be incorporated into the newly synthesized DNA strand during replication, where it might give rise to 8-oxoguanine-cytosine (G°C) or 8-oxoguanine-adenine (G°A) mispairs (not shown). The dG°TP pool is detoxified by MTH1, which hydrolyzes dG°TP to 8-oxoguanine monophosphate (dG°MP). Oxidation of guanines in double-stranded DNA gives rise to G°C mispairs, which are repaired by OGG1. Oxidation of guanines in double-stranded DNA gives rise to G°A mispairs, which are repaired by MYH. During DNA replication through uncorrected G°C mispairs, the DNA polymerase will preferentially insert adenine opposite 8-oxoguanine, giving rise to G°A mispairs with G° in the template strand. Removal of the mispaired adenine by MYH and subsequent base-excision repair will convert G°A to G°C, which can be repaired by OGG1. Uncorrected G°A mispairs will give rise to G:C→T:A transversion mutations in 50 percent of progeny DNA after replication (red arrow). "Antimutagenic" events are indicated by blue arrows.

MYH : types de mutations

**2 mutations « classiques »
Zone importante de la protéine
Réduit ++ son activité**

Autres mutations « délétères »

polymorphismes

MYH biallélique

Répartition

Nb pts	3-20 polypes	20-99	> 100
24 cas (9 nb polypes inconnu) Eliason	3	9	3

Fréquence

Sieber 127 pts, 3-99 adén + 107 PAF classique	6 (4.7 %)	6 (4.7 %)	8 (7.4 %)
Eliason 219 PAF classique			24 (11 %)

MYH heterozygote

Nb pts	3-20 polypes	20-99	> 100
Sieber 127 pts, 3-99 adén + 107 PAF classique	6 (4.7 %)		4 (3.7 %)

Etude polycol

53 patients
(80 %) hommes
41-81 ans
Moy 6 (1-21 adénomes)

Etude polycol : facteurs exogènes

150 Pts, PM
H : 80 %

600 Pts
(Cohorte Paris)

Appariés : sexe, âge

6550 PA

$P < 0.001$

4550 PA

150 gr

$P = 0.8$

156 gr

Etude polycol : facteurs génétiques

Mutation APC : 0/20

Mutation MYH : 27/53 (51 %)

Hétérozygotes : 23

Homozygotes : 4

	0 mutation	1 mut	> 1 mut
Nb moyen adénomes			
Taille adénomes	< 10 > 10	< 10 > 10	< 10 > 10
cancer	1	4	1
Adénomes duodénum	2	2	0

Synthèse : polyposes multiples

Facteurs endogènes

Facteurs exogènes

Facteurs endogènes + exogènes