


# Consultation d'oncogénétique digestive : quand y penser ? Quelle utilité en pratique ?

 **Chrystelle COLAS**

 Service de génétique - Institut Curie - 25 rue d'Ulm - 75005 PARIS  
 [chrystelle.colas@curie.fr](mailto:chrystelle.colas@curie.fr)

**Remerciements** au D<sup>r</sup> Bruno Buecher et au D<sup>r</sup> Marie Charlotte Villy du service de génétique de l'Institut Curie pour leur relecture.

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le cadre légal et l'organisation du réseau de consultation d'oncogénétique
- Connaître les indications « digestives » d'une consultation d'oncogénétique
- Connaître les différentes étapes d'une consultation d'oncogénétique
- Connaître les principes de l'analyse moléculaire
- Connaître le principe du plan personnalisé de surveillance du patient et des apparentés

## LIENS D'INTÉRÊTS

AstraZeneca ; Pfizer

## MOTS-CLÉS

Consultation d'oncogénétique ; cancers digestifs ; prédisposition ; panels de gènes ; législation

## Introduction

L'oncogénétique est le secteur de la génétique consacré aux cancers héréditaires. Les prédispositions héréditaires au cancer sont les maladies génétiques mendéliennes les plus fréquentes. La caractérisation de leurs bases génétiques et l'élaboration de protocoles de prise en charge médicale personnalisée représentent une des plus grandes avancées de la génétique et de la cancérologie au cours des vingt dernières années. Les cancers liés à ces prédispositions résultent d'altérations constitutionnelles ou germinales (le terme anglais étant « germline »), c'est-à-dire présentes dans toutes les cellules de l'organisme et transmissibles de génération en génération par opposition aux altérations tumorales. Les prédispositions héréditaires se transmettent le plus souvent selon un mode autosomique dominant ou plus rarement selon un mode autosomique récessif avec le plus souvent une pénétrance incomplète (c'est-à-dire que le risque de développer un cancer n'est pas de 100 %). Les altérations constitutionnelles à l'origine des prédispositions mendéliennes aux cancers ont le plus souvent pour effet de provoquer différents types d'instabilité génétique qui favorisent la survenue d'altérations somatiques secondaires dans la tumeur.

## Les consultations d'oncogénétique

### Organisation nationale

La France, sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa), a déployé

un réseau de 148 sites de consultations d'oncogénétique bénéficiant de l'expertise de 26 laboratoires spécialisés en oncogénétique moléculaire ainsi que 17 réseaux régionaux ou interrégionaux d'aide au suivi des personnes prédisposées. Cette organisation nationale et ce maillage territorial permettent de garantir une expertise et une équité de prise en charge pour tous les patients (voir [www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique](http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique)). Le nombre de consultations pour les prédispositions digestives, en 2019, en France, était de 14 341 dont près de 5 000 pour des cas index. Ce chiffre est stable mais très en dessous de ceux concernant les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire alors que le syndrome de Lynch est aussi fréquent en population que les prédispositions liées aux mutations des gènes *BRCA* (1).

### La consultation d'oncogénétique en pratique

Lorsqu'une analyse constitutionnelle est envisagée, elle doit être faite, dans la mesure du possible, chez une personne atteinte de cancer. Ce premier patient analysé dans la famille est nommé « cas index ». Cette première analyse est le plus souvent longue (4 à 6 mois, voire plus) même si des circuits urgents (6 semaines) existent, en cas d'enjeu thérapeutique notamment.

Lors de la première consultation, un arbre généalogique est tracé afin de préciser les antécédents familiaux. Il est indispensable de disposer des comptes rendus endoscopiques et anatomopathologiques du patient et, également, dans la mesure du possible, de ses apparentés atteints. Lors de ce premier contact, si les anté-

cédents personnels et ou familiaux le justifie, et après la signature d'un consentement éclairé, un prélèvement sanguin, et parfois un prélèvement salivaire associé, sont réalisés pour une analyse de l'ADN constitutionnel. Dans certaines situations des analyses tumorales complémentaires (comme une recherche d'instabilité des microsatellites par exemple) peuvent être prescrites avant ou en parallèle des analyses constitutionnelles.

Le patient est ensuite revu lors d'une seconde consultation pour la communication des résultats de l'analyse constitutionnelle. On distingue alors 2 situations :

- Lorsqu'une mutation constitutionnelle (que l'on appelle plutôt maintenant variant pathogène) est identifiée chez un cas index, cela permet dans un second temps de proposer une recherche ciblée de ce variant chez les apparentés indemnes ou atteints de cancer. Cette analyse est généralement plus rapide. L'identification des apparentés porteurs de la mutation permet de proposer une surveillance adaptée à leur haut niveau de risque. Les non porteurs en revanche ont un risque qui rejoint celui de la population générale.
- Lorsque l'analyse n'identifie aucun variant pathogène permettant d'expliquer la présentation clinique et/ ou familiale, l'analyse est souvent dite « négative ». Elle est en fait non contributive. En effet, l'absence de variant pathogène identifié ne permet pas d'exclure formellement une prédisposition puisque certaines anomalies particulières ou présentes en mosaïques (dans certaines cellules mais pas dans d'autres, ce qui correspond à une représentation de la mutation inférieure à 50 % des allèles, parfois bien plus basse) peuvent être méconnues par les techniques d'analyse actuelles et que certains gènes de prédisposition ne sont pas encore identifiés. La prise en charge du patient et de ses apparentés est alors discutée au cas par cas et les recommandations de prise en charge sont établies sur la base des caractéristiques de l'histoire familiale.

Dans certaines situations très évocatrices des analyses complémentaires peuvent être proposées soit à partir d'un nouveau prélèvement (analyse

sur ARN par exemple) soit à partir de la tumeur (recherche d'événements mutationnels somatiques, étude des signatures moléculaires...). Ces analyses complémentaires permettent parfois de trancher entre une prédisposition ou un cancer non lié à une prédisposition héréditaire.

Chez certains patients, l'analyse peut mettre en évidence un ou des variants de signification inconnue (VSI) dit aussi de classe 3, qui, compte tenu des connaissances actuelles, ne peuvent pas être tenus pour responsables du phénotype clinique. Certains VSI peuvent être explorés plus spécifiquement sur un plan fonctionnel ou par des études familiales de co-ségrégation dans un cadre de recherche en vue d'une requalification soit en variant bénin ou probablement bénin (classe 1 et 2), soit en variant probablement pathogène ou pathogène (classe 4 et 5). Dans tous les cas les VSI ne doivent pas être utilisés pour les décisions médicales concernant le patient ni pour tester ses apparentés.

### Législation et bonnes pratiques

La réalisation des tests génétiques est encadrée par les lois de bioéthiques de 1994 révisées en 2004 puis récemment en 2021 (LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1) - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](https://legifrance.gouv.fr))).

La prescription d'une analyse génétique chez une personne atteinte de cancer peut être faite par tout médecin dans le respect des modalités prévues par la loi : prescription au décours d'une consultation qui permet de préciser l'histoire personnelle et familiale pour bien cibler les gènes à analyser, discussion des enjeux du test y compris ceux concernant l'information à la parentèle (voir plus loin), et recueil du consentement éclairé du patient. Cela est fait le plus souvent en consultation de génétique par un médecin ou un conseiller en génétique sous délégation de ce médecin. **La dernière révision des lois de bioéthique permet désormais la réalisation d'un examen génétique sur une personne décédée à des fins médicales dans l'intérêt de la famille.** Cette analyse peut se faire à partir d'échantillons de cette personne déjà conservés. Cette nouvelle disposition permet de proposer des analyses dans les familles où le cas index est décédé.

La réalisation des tests génétiques chez les personnes indemnes, dits tests présymptomatiques, est particulièrement encadrée et ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une « équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques dotée d'un protocole type de prise en charge et déclarée au ministre chargé de la santé ». Pour les mineurs indemnes, un test génétique n'est autorisé que si son résultat apporte un bénéfice immédiat (mesures préventives ou curatives pour lui-même ou sa famille) et après obtention du consentement écrit des deux parents.

Pour ce qui concerne le rendu de résultats, la loi précise que seul le médecin prescripteur est habilité à communiquer les résultats des tests génétiques à la personne concernée. La communication des résultats doit se faire dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. La loi concernant l'information à la parentèle stipule que le médecin prescripteur a pour devoir d'informer le patient des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, en cas de mutation identifiée, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. Le patient peut choisir d'informer lui-même ses apparentés ou de le faire par l'intermédiaire du médecin. En effet, si la personne souhaite être tenue dans l'ignorance du diagnostic ou si elle ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner. Ceux-ci sont alors invités à se rendre à une consultation de génétique, sans que leur soient dévoilés, ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés. Si la personne refuse d'informer directement ou indirectement sa parentèle, sa responsabilité civile pourrait être engagée. Dans le cas particulier où le patient a réalisé un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes), le médecin, avec l'accord du patient, transmet l'information au responsable du centre d'Assistance médicale à la reproduction afin de prendre les mesures nécessaires pour les enfants qui seraient nés de ce don.

## Les prédispositions digestives

### Y penser : les critères cliniques

Les prédispositions aux cancers digestifs concernent 5 à 10 % de ces cancers. Pour les cancers colorectaux, les syndromes héréditaires les mieux connus sont d'une part le syndrome de Lynch et d'autre part les polyposes adénomateuses liées soit au gène *APC*, soit au gène *MUTYH*. Cependant, de nouvelles prédispositions, en particulier associées à des polyposes adénomateuses atténuées, voire très atténuées, ont été décrites plus récemment et des prédispositions à d'autres cancers digestifs tels que les cancers de l'estomac de type diffus sont également connues. Le panorama des prédispositions aux cancers digestifs s'élargit donc constamment et

rend plus complexe l'identification des patients nécessitant une analyse génétique. Les indications de consultations ont récemment été mises à jour et publiées (2,3°. Elles sont résumées dans les tables 1 à 3. En dehors de ces critères toute situation personnelle et/ ou familiale singulière peut faire l'objet d'une discussion au cas par cas, avec une équipe d'oncogénétique.

De façon générale, la recherche d'une histoire personnelle (autres cancers ou polypes associés) et familiale évocatrice d'une prédisposition héréditaire doit être systématique lors d'un diagnostic de cancer digestif et **une agrégation familiale de cancers, un âge au diagnostic jeune ou des cancers ou des polypes multiples chez un même individu sont autant d'indications de consultations d'oncogénétique**. Une attention particulière doit être portée au comptage et à l'histologie des polypes identifiés chez les patients.

Le cancer du pancréas peut également avoir une composante héréditaire qu'il est difficile de détecter car dans la plupart des études 50 % des patients ayant un variant constitutionnel identifié n'auraient pas été identifiés par les critères individuels ou familiaux. Les variants de certains gènes impliqués dans cette prédisposition, en particulier sur les gènes *BRCA* (également responsables d'une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire) ont également un enjeu thérapeutique (4). En effet, les tumeurs survenant dans ce contexte ont une anomalie de la voie de recombinaison homologue dans laquelle sont impliqués les gènes *BRCA* et ont donc une sensibilité aux inhibiteurs de PARP. Une analyse peut donc être proposée dans ce contexte à visée théranostique quel que soit le contexte personnel ou familial. Cette analyse peut être faite à partir

**Tableau 1 : 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 polypose adénomateuse liée aux gènes *APC*, *MUTYH*, *POLE*, et *POLD1*

#### 1 - En l'absence de polypes adénomateux multiples ou de polypose :

##### 1.1 - Indications basées sur les caractéristiques individuelles

Toute tumeur du spectre Lynch<sup>1</sup> (y compris cutanées) de phénotype dMMR<sup>2</sup>  
ou

Si phénotype tumoral indisponible

- toute tumeur du spectre Lynch diagnostiquée à un âge < 41 ans
- ≥ 2 tumeurs du spectre Lynch, la 1<sup>re</sup> 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 POL<sup>2</sup> validant les critères d'Amsterdam ou au moins 2 des 3 critères d'Amsterdam (« Amsterdam -1 »)

#### 2 - Polypes adénomateux multiples ou polypose adénomateuse :

- ≥ 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 G12C de *KRAS*<sup>4</sup> 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
  - polypose gastrique glandulo-kystique profuse
  - lésions sébacées multiples
  - consanguinité

#### 3 - Polypose adénomateuse gastrique

- 1 Spectre tumoral associé au syndrome de Lynch : cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, des voies excrétrices urinaires (haut appareil), de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, les adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés.
- 2 Phénotype tumoral dMMR : défaillance du système MMR (déficient MMR) correspondant à une instabilité des microsatellites et/ou un défaut d'expression des protéines MMR évalué en immunohistochimie.
- 3 Spectre tumoral associé aux gènes *POLE* et *POLD1* : cancers colorectaux, de l'endomètre et tumeurs cérébrales.

**Tableau 2 : Indication de consultation d'oncogénétique pour les polyposes hamartomateuses**

Polyposes hamartomateuses
<p><b>1 - Critères diagnostiques du syndrome de Peutz-Jeghers (gène STK11)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 2 polypes de Peutz-Jeghers</li> <li>▪ ≥ 1 polype de Peutz-Jeghers et une lentiginose péri-orificielle.</li> <li>▪ ≥ 1 polype de Peutz-Jeghers et 1 d'antécédent familial de polype de Peutz-Jeghers</li> <li>▪ ≥ 1 polype de Peutz-Jeghers avec antécédent personnel ou familial (1<sup>er</sup> degré) de tumeur du spectre du syndrome de Peutz-Jeghers : cancer du sein, cancer du col utérin, tumeur ovarienne des cordons sexuels avec tubules annelés, tumeur testiculaire à cellules de Sertoli, adénocarcinome pancréatique</li> </ul>
<p><b>2 - Critères diagnostiques de la polypose juvénile (gène BMPR1A ou SMAD4)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 5 polypes juvéniles colorectaux</li> <li>▪ ≥ 2 polypes juvéniles de localisation extra-colorectale (estomac, intestin grêle)</li> <li>▪ ≥ 1 polype juvénile digestif avec antécédent familial de polype juvénile.</li> <li>▪ ≥ 1 polype juvénile digestif et phénotype de maladie de Rendu-Osler (télangiectasie, malformation artério-veineuse)</li> </ul>
<p><b>3 - Critères diagnostiques de la maladie de Cowden (gène PTEN)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Phénotype digestif : <ul style="list-style-type: none"> <li>- polypes multiples de l'ensemble du tube digestif associant des lésions d'histologie variées, dont : hamartomes (notamment ganglioneuromes), lipomes, léiomyomes, adénomes, polypes hyperplasiques, hyperplasies lymphoïdes polypoides.</li> <li>- hyperacanthose glycogénique oesophagienne</li> </ul> </li> <li>▪ Manifestations extradiigestives : <ul style="list-style-type: none"> <li>- macrocéphalie</li> <li>- cancers du sein, de la thyroïde, du rein et de l'endomètre</li> <li>- mastopathie multinodulaire</li> <li>- goître thyroïdien multinodulaire</li> <li>- lésions cutanéomuqueuses (trichilemmomes du visage, papillomatose orale), kératoses acrales, lipomes, hyperpigmentation génitale, lymphangiomes</li> <li>- hémangiomes cutanés, malformations vasculaires</li> <li>- syndrome de Lhermitte-Duclos</li> <li>- troubles du développement psychomoteur</li> </ul> </li> </ul>

**Tableau 3 : Indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers gastriques diffus**

Cancer Gastrique de type diffus (gènes CDH1, CTNNA1)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CGD diagnostiqué à un âge &lt; 45 ans,</li> <li>▪ CGD associé à des foyers multiples en bague à chaton ou de carcinome in situ</li> <li>▪ Multiples foyers de cellules en bague à chaton (sous forme de carcinome in situ ou de foci pagétoïdes) sur des biopsies gastriques systématiques</li> <li>▪ ≥ 2 cas de cancers gastriques chez des apparentés du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré, dont au moins 1 cas de CGD documenté, quels que soient les âges de survenue</li> <li>▪ Agrégation personnelle ou familiale de CGD et de carcinome lobulaire infiltrant (CLI) du sein, dont au moins un cas diagnostiqué à un âge &lt; 51 ans</li> <li>▪ Association personnelle ou familiale de CGD et d'une fente labio-palatine</li> </ul>

d'un prélèvement sanguin mais aussi à partir de tissu tumoral. En effet il faut noter que des analyses tumorales de plus en plus larges sont régulièrement réalisées sur prescription des oncologues à des fins thérapeutiques allant parfois même jusqu'à l'analyse complète du génome de la tumeur. Le génome de la tumeur dérive du génome de l'individu qui la porte, certaines mutations identifiées dans la tumeur peuvent donc être constitutionnelles. Certains de ces résultats, mutations ou signatures moléculaires tumorales peuvent donc faire évoquer une prédisposition (tables 4 et 5). Ces situations sont généralement signa-

lées par le laboratoire sur les résultats de l'analyse tumorale.

Les gastroentérologues seront tous confrontés à ce type de situations cliniques au cours de leur exercice. Les connaissances concernant les prédispositions aux cancers digestifs étant en constante évolution, il semble essentiel que chacun d'eux s'interroge et identifie une équipe de génétique vers laquelle se tourner pour demander un avis et/ ou orienter les patients concernés.

### Les explorer

Malgré l'élargissement du spectre des différents types de prédisposition,

leur exploration en première intention a été paradoxalement grandement simplifiée par l'avènement du séquençage nouvelle génération (NGS, *Next-Generation Sequencing*) qui permet l'analyse, non plus d'un gène à la fois, mais de panels de gènes. Cela permet de raccourcir les délais d'obtention des résultats et d'explorer des gènes plus rarement impliqués dans ces prédispositions, y compris dans un cadre de recherche. Pour les prédispositions digestives, ces analyses en panels sont particulièrement utiles du fait d'un chevauchement phénotypique entre différentes prédispositions.

**Tableau 4 : Gènes inclus dans le panel diagnostique « Tube digestif » recommandé par le Groupe Génétique et Cancer-Unicancer**

Gène(s)	Syndrome	Mode de Transmission	Phénotype connu / suspecté	Signature moléculaire associée
<b>APC</b>	Polypose Adénomateuse Familiale (FAP)	AD	Polypose adénomateuse profuse colique et adénomes duodénaux, tumeurs desmoïdes	-
<b>APC (promoteur)</b>	Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)	AD	Polypose adénomateuse gastrique et cancer gastriques, polypose colique atténuée	-
<b>MUTYH</b>	Polypose Adénomateuse liée à MUTYH (MAP)	AR	Polypes adénomateux coliques et duodénaux multiples, hyperplasies sébacées	excès de transversions G>T
<b>POLE/ POLD1</b>	Polymerase Proofreading Associated Polyposis (PPAP)	AD	Polypose adénomateuse atténuée, cancer colorectal sans polypose, cancer duodéal, cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire, tumeurs cérébrales	phénotype hypermuté le plus souvent MSS
<b>MLH1/MSH2 (EPCAM)/MSH6/ PMS2</b>	Syndrome de Lynch (variante : syndrome de Turcot, Syndrome de Muir-Torre)	AD	Cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, des voies excrétrices urinaires (haut appareil), de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés (Muir-Torre), tumeur cérébrales (Turcot)	instabilité des microsatellites (MSI)
<b>MLH1/MSH2/ MSH6/PMS2 bialléliques</b>	Constitutionnal Mismatch Repair Deficiency (CMMRD)	AR	Polypose adénomateuse atténuée, tumeurs cérébrales, hémopathies, cancer colorectal sans polypose, cancer duodéal, cancer du grêle cancer de l'endomètre, cancer des voies urinaires, atteinte pédiatrique ou jeune adulte	instabilité des microsatellites (MSI) +phénotype hypermuté
<b>PTEN</b>	Maladie de Cowden	AD	Polypose hamartomateuse, hamartomes extra digestifs, macrocéphalie, cancers du sein/mastopathie, cancer de la thyroïde/ goître thyroïdien multinodulaire, cancer du rein, cancer de l'endomètre, trichilemmomes du visage, papillomatose orale kératoses acrales, lipomes, hyperpigmentation génitale, lymphangiomes, lipomes, syndrome de Lhermitte-Duclos	-
<b>STK11</b>	Syndrome de Peutz Jeghers	AD	Polypes de Peutz-Jeghers, lentiginose périorificelle, cancer du sein, cancer du col utérin, tumeur ovarienne des cordons sexuels avec tubules annelés, tumeur testiculaire à cellules de Sertoli, adénocarcinome pancréatique	-
<b>BMPR1A</b>	Polypose Juvenile	AD	Polypose juvénile	-
<b>SMAD4</b>	Polypose Juvénile	AD	Polypose juvénile, télangiectasies, malformations artérioveineuses (Rendu Osler)	-
<b>CDH1</b>	Cancer gastrique héréditaire diffus	AD	Cancer gastrique diffus, cancer du sein lobulaire, fente labiopalatine	-

AD : Autosomique Dominant ; AR : Autosomique Récessif, MSI : Microsatellite Instability, MSS : Microsatellite Stable

En France, le Groupe Génétique et Cancer-Unicancer a mené une expertise qui a abouti en 2020 à une liste des gènes dont l'analyse est recommandée en cas de suspicion d'une prédisposition aux cancers du tube digestif (5). Il s'agit des gènes impliqués dans le syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), des gènes impliqués dans les polyposes adénomateuses (*APC*, *MUTYH*, *POLD1*, *POLE*) et dans les polyposes hamartomateuses (*BMPR1A*, *SMAD4*

pour les polyposes juvéniles, *PTEN* pour la maladie de Cowden, et *STK11* pour le syndrome de Peutz Jeghers). Le gène *CDH1*, responsable d'une prédisposition aux cancers gastriques de type diffus et aux cancers du sein de type lobulaire infiltrant, y est également inclus. Ce panel a vocation à être révisé régulièrement car de « nouveaux » gènes de prédisposition pourraient y être inclus dès que des données suffisantes concernant les risques qui y sont associées seront

disponibles. C'est le cas par exemple des gènes *NTHL1* et *MSH3*, rapportés dans des formes récessives de polyposes adénomateuses, ou du gène *CTNNA1* rapporté dans des formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus.

L'avantage de l'analyse en NGS, par rapport au séquençage Sanger qui était utilisé préalablement, est également sa meilleure sensibilité qui lui permet de mettre en évidence des variants pathogènes présents en

**Tableau 5 : Gènes non retenus dans le panel diagnostique « Tube digestif » mais pouvant être analysés dans un cadre de recherche**

Gène(s)	Syndrome	Mode de Transmission	Phénotype connu / suspecté	Signature moléculaire associée
<i>NTHL1</i>	<i>NTHL1</i> Associated Polyposis (NAP)	AR	Polypose adénomateuse atténuée, adénomes duodénaux, cancer colorectal, cancer du sein, cancer de la thyroïde, cancer des voies urinaires, cancer de l'endomètre, ... ?	excès de transitions C>T
<i>AXIN2</i>	-	AD	Polypose adénomateuse colique, agénésie dentaire	-
<i>MSH3</i>	-	AR	Polypose adénomateuse colique, adénomes duodénaux, atteinte thyroïdienne bénigne	instabilité des tétranucléotides (EMAST)
<i>MBD4</i>	-	AR / AD ?	Polypose adénomateuse colique, leucémie aiguë myéloblastique	mutations de type transitions CpG>TpG
<i>CTNNA1</i>	Cancer gastrique héréditaire diffus	AD	Cancer gastrique diffus	-

AD : Autosomique Dominant ; AR : Autosomique Récessif ; EMAST : Elevated Microsatellite Alteration at Selected Tetranucleotide

mosaïque c'est-à-dire à un taux plus faible que le taux de 50 % attendu dans les maladies dominantes (un allèle étant muté et l'autre normal dans les tissus non tumoraux). Cela est particulièrement précieux pour étudier les gènes qui présentent fréquemment des néo-mutations ou mutation de novo (mutation non héritée d'un des deux parents mais étant survenue à un stade très précoce de l'embryogénèse) qui peuvent pour certains patients être présentes en mosaïque à un taux parfois très faible (quelques %).

Lorsque l'on suspecte une mosaïque, il est également possible de faire des analyses à partir de la tumeur ou de polypes qui vont être « enrichis » pour la présence de la mutation du fait de leur clonalité. Ainsi devant une polypose ou une suspicion de syndrome de Lynch génétiquement inexpliqués, des analyses à partir de matériel tumoral congelé (polypes ou cancer) peuvent permettre d'identifier des anomalies génétiques qui seront soit limitées à la tumeur signant alors un cas non lié à une prédisposition mais « accidentel », soit présentes également dans le tissu tumoral signant une anomalie constitutionnelle en mosaïque parfois invisible dans le sang (6,7). L'enjeu autour de l'identification de l'un de ces deux mécanismes est important puisque dans le cas d'une mutation constitutionnelle en mosaïque il existe un risque de transmission à la descendance contrairement aux cancers non liés à une prédisposition. Un test ciblé est alors proposé aux enfants du patient.

Les analyses tumorales peuvent également mettre en évidence des signatures mutationnelles spécifiques évocatrices de certaines prédispositions. Étant de plus en plus souvent réalisées dans un but thérapeutique, elles ont aussi une place importante dans le repérage des situations devant faire proposer une analyse constitutionnelle et dans l'interprétation des résultats constitutionnels en particulier en cas d'identification d'un VSI.

### Les prendre en charge

#### Programmes de suivi et Plan personnalisé de Suivi

La surveillance des personnes porteuses d'une altération génétique prédisposant aux cancers digestifs est de plus en plus codifiée en particulier pour les syndromes les plus anciens tels que le syndrome de Lynch ou la polypose adénomateuse liée à *APC*. Des référentiels de suivi existent au niveau national ou européen (8,9). Quand ce n'est pas le cas, les réseaux de suivi régionaux mis en place par l'INCa se sont dotés de recommandations de suivi (voir pour exemple les recommandations du réseau PRED-IdF [www.pred-idf.com](http://www.pred-idf.com)). Quinze de ces réseaux concernent les prédispositions digestives et ont mis en place des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires qui, après l'identification d'une altération génétique constitutionnelle, établissent un Plan Personnalisé de Suivi (PPS), adapté à chaque situation individuelle, adressé au patient et aux médecins en charge de sa surveillance. Ces réseaux ont pour mission de veiller

à la bonne application de ces recommandations et à leur mise à jour. Ils peuvent assurer eux-mêmes le suivi ou le déléguer de façon complète ou alternée selon le choix du patient. Ils assurent une activité de recours et d'expertise. [Carte et coordonnées des réseaux de suivi sur : Un suivi adapté - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire ([e-cancer.fr](http://e-cancer.fr))]

#### Aspects thérapeutiques spécifiques

Sans rentrer dans les détails de la prise en charge de chacune des situations, il faut souligner que l'identification d'une prédisposition associée à des caractéristiques tumorales particulières peut avoir des conséquences sur certains choix thérapeutiques. C'est particulièrement le cas pour les tumeurs MSI se développant dans le cadre d'un syndrome de Lynch ou pour les tumeurs ultra-mutées développées dans le cadre de la polypose associées aux mutations des gènes *POLE/POLD1*. En effet, la charge mutationnelle élevée de ces tumeurs les rend plus repérables par le système immunitaire. Elles sont associées à une plus grande immunogénicité attestée par une infiltration plus marquée en lymphocytes CD8+ et par une expression accrue de marqueurs d'activation lymphocytaires et de cytokines effectrices. Ces patients sont donc d'excellents candidats à un traitement par inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (Inhibiteur de PD1 ou de PD-L1) avec dans certaines atteintes métastatiques des résultats spectaculaires (10,11).

## Conseil génétique

Comme expliqué plus haut, l'identification d'une anomalie génétique responsable d'une prédisposition chez une personne atteinte permet dans un second temps de proposer un test aux apparentés qui le souhaitent afin d'adapter leur surveillance et, dans certains cas, de leur proposer une chirurgie prophylactique. Au-delà de ces tests présymptomatiques, l'identification d'une anomalie génétique peut dans certaines de ces prédispositions, donner accès aux techniques de diagnostic prénatal ou préimplantatoire (DPN/DPI). Ces techniques sont accessibles aux couples ayant un projet de grossesse et dont au moins l'un des membres est porteur d'une prédisposition avec une mutation identifiée et qui ne souhaitent pas transmettre cette anomalie. Cela concerne essentiellement les prédispositions digestives les plus sévères, soit par leur précocité (polypose liée à *APC* ou survenant dans un contexte de syndrome CMMRD), soit par la lourdeur des mesures recommandées (gastrectomie dans le cancer gastrique héréditaire), soit du fait de leur caractère syndromique (Maladie de Cowden ou polypose juvénile associée à une maladie de Rendu-Osler). Il n'existe pas de liste de maladies pour lesquelles le DPN/DPI est autorisé ou non car c'est le caractère « d'une particulière gravité » qui est retenu par la loi pour autoriser l'accès à ces techniques. Chaque demande est discutée par un CPDPN (Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) qui statue sur ce point. Les couples doivent être informés de cette possibilité et peuvent en discuter lors d'une consultation d'oncogénétique afin d'avancer dans leur réflexion et d'être guidés dans leurs démarches.

## Exemples de prédispositions aux cancers digestifs

### Le syndrome de Lynch et ses variantes

Le syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC pour *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) est une prédisposition héréditaire au cancer de transmission autosomique dominante. Ce syndrome explique de 2 à 5 % des cas de cancers colorectaux. Il est lié à une altération constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (système MMR), principalement les gènes *MLH1* et *MSH2*, plus rarement *MSH6* ou *PMS2*. Lorsqu'il existe une mutation constitutionnelle sur un allèle d'un des gènes MMR, la survenue d'un événement somatique inactivant le second allèle du gène (et donc le système MMR) conduit à une instabilité génétique qui accélère indirectement la tumorigénèse en augmentant le taux de mutations sur l'ensemble du génome dans des zones répétées de l'ADN tels que les microsatellites. La recherche de cette instabilité des microsatellites, visible au niveau de l'ADN tumoral et appelé phénotype MSI (MicroSatellites Instability), permet de repérer les tumeurs potentiellement dues à ce syndrome. Un complément au phénotypage MSI est l'immunohistochimie avec des anticorps spécifiques ciblant les 4 protéines MMR qui met en évidence une perte d'expression au niveau des cellules tumorales. Le plus souvent il s'agit d'une perte conjointe *MLH1/PMS2* ou *MSH2/MSH6*, ces protéines fonctionnant en hétéro-dimères. Ce phénotype MSI associé à une perte d'expression est appelé phénotype dMMR pour « défi-

cient MMR » par opposition à pMMR pour « proficient MMR » qui correspond à un résultat normal de ces deux analyses (absence d'instabilité et IHC normale pour les 4 protéines) (12). Le gène *EPCAM* est lui impliqué dans le syndrome de Lynch par un mécanisme indirect. Il est situé en amont du gène *MSH2* et c'est une délétion plus ou moins étendue de la fin de ce gène qui déstabilise la région intergénique et l'expression de *MSH2*.

Tous les cancers dMMR ne sont pas dus à un syndrome de Lynch. En effet 10 à 15 % des cancers du côlon présentent un phénotype dMMR en dehors de tout contexte familial par un mécanisme de sénescence (hyperméthylation du promoteur de *MLH1* associé le plus souvent à une mutation du gène *BRAF* au niveau tumoral). Cette méthylation ainsi que le statut du gène *BRAF* peuvent être étudiés au niveau tumoral pour discriminer ces tumeurs de celles survenant dans un contexte de syndrome de Lynch. Il faut noter que, dans de très rares cas, cette méthylation peut être présente au niveau constitutionnel (13). Elle est alors responsable d'un syndrome de Lynch.

La pénétrance du syndrome de Lynch est incomplète avec, selon le gène en cause, entre 10 et 46 % de risque de cancer colorectal cumulé à 75 ans. Les femmes ont également un risque cumulé de cancer de l'endomètre entre 12 et 48 % et de cancer de l'ovaire entre 2 et 17 % (14). D'autres localisations plus rares peuvent être observées. On retient comme faisant partie du spectre étroit, en plus du côlon et de l'endomètre, les voies urinaires (bassin et urètre) et l'intestin grêle. Le spectre large inclut également les cancers de l'estomac, des voies biliaires, des ovaires, du pancréas, les tumeurs cérébrales (on parle alors de

Tableau 6 : Critères d'Amsterdam

### Critères d'Amsterdam II

Agrégation familiale de cancers colorectaux ou de cancers du spectre du syndrome de Lynch validant les critères suivants :

- ≥ 3 cas diagnostiqués chez 3 apparentés dont l'un est apparenté au 1<sup>er</sup> degré aux 2 autres
- atteinte de ≥ 2 générations successives
- ≥ 1 cas diagnostiqué à un âge < 50 ans

**Spectre du syndrome de Lynch** : cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, des voies excrétrices urinaires (haut appareil), de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, tumeurs cérébrales, adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés

syndrome de Turcot), des adénomes ou carcinomes sébacés (on parle alors de syndrome de Muir-Torre).

Historiquement, l'identification des sujets potentiellement porteurs d'une mutation des gènes MMR était basée sur des données cliniques d'histoire personnelle et familiale relativement spécifiques mais très peu sensibles (critères d'Amsterdam I puis II).

Ces critères cliniques restent valables mais ont été élargis (table 1). En France, il est recommandé une recherche de phénotype MSI, une IHC des 4 protéines MMR et si nécessaire une étude de la méthylation de MLH1 sur toutes les tumeurs colorectales diagnostiquées avant 61 ans mais aussi pour toutes les tumeurs de l'endomètre diagnostiquées avant 51 ans indépendamment de leurs caractéristiques histologiques et de l'histoire familiale (12).

Lorsqu'un variant pathogène est identifié chez le cas index, un test ciblé n'est proposé que pour les apparentés majeurs car il n'existe pas de risque dans l'enfance justifiant une surveillance sauf pour de rares cas de patients porteurs de mutations bi-alléliques d'un des 4 gènes MMR correspondant à un syndrome nommé CMMRD (*Constitutionnal MMR Deficiency*). Les seuls apparentés exclus de la surveillance sont ceux chez lesquels on sait avec certitude, à l'issue du test génétique, qu'ils ne sont pas porteurs du variant pathogène identifié dans leur famille.

L'identification des sujets porteurs de la mutation permet de proposer une surveillance adaptée à leur haut niveau de risque. Cette surveillance repose principalement sur la réalisation de coloscopies avec coloration à l'indigo carmin tous les 2 ans dès l'âge de 20/25 ans. Pour l'instant, les différentes techniques de coloration virtuelle n'ont pas montré de supériorité ou d'équivalence à ce mode de coloration. Cette surveillance réduit de façon significative l'incidence du cancer colorectal et la mortalité associée. La surveillance gynécologique est moins codifiée et n'a pas fait la preuve de son efficacité. Elle repose principalement sur l'échographie pelvienne annuelle à partir de 35 ans associée à une biopsie d'endomètre à la pipelle de Cornier ou lors d'une hystérocopie. Tout saignement anormal avant ou après la ménopause doit être exploré. Une chirurgie

prophylactique gynécologique (hystérectomie totale non conservatrice des annexes) peut être discutée le plus souvent après 40 ans et accomplissement du projet parental.

Les autres localisations, plus rares, ne justifient pas une surveillance systématique mais tout symptôme doit donner lieu à une exploration approfondie.

Ces modalités de surveillance peuvent être adaptées en fonction de l'histoire personnelle et familiale du patient. À ce jour, il n'y a pas de recommandation de chirurgie prophylactique sur le plan colique, néanmoins ce type de geste peut être discuté dans des situations particulières. Une modulation des modalités de surveillance en fonction du sexe et du gène en cause est en discussion dans certains pays européens mais n'est pour l'instant pas retenue en France.

Certains patients se présentent avec une tumeur MSI sans méthylation du promoteur de *MLH1* et sans anomalie identifiée au niveau constitutionnel. Ils sont appelés syndrome « Lynch-like ». Des analyses complémentaires peuvent leur être proposées pour : soit conclure à une inactivation d'un des gènes MMR par un double événement tumoral acquis, soit identifier un variant pathogène présent en mosaïque ou une anomalie constitutionnelle plus complexe non vue par les techniques habituelles. Certains cas demeurent cependant non élucidés et sont alors surveillés, ainsi que leur apparentés, comme des syndromes de Lynch.

Il existe également des familles qui répondent aux critères d'Amsterdam, avec des tumeurs qui ne sont pas dMMR et sans mutation constitutionnelle d'un gène MMR (ni aucune mutation dans les gènes de prédisposition connus). Ces cas sont regroupés sous le terme de syndrome X.

### **Les polyposes adénomateuses coliques [voir revue (15)]**

C'est incontestablement dans le champ des polyposes adénomateuses colorectales que les progrès les plus significatifs concernant les formes héréditaires des cancers digestifs ont été réalisés au cours des dernières années. Ainsi, à côté, des classiques polyposes adénomateuses associées à une mutation du gène *APC* ou à une mutation bi-allélique du gène *MUTYH* et de l'exceptionnelle polypose asso-

ciée à une mutation du gène *AXIN2*, de nouvelles entités ont été récemment décrites : polyposes associées aux mutations des gènes *POLE* et *POLD1*, de transmission autosomique dominante, et polyposes associées aux mutations bi-alléliques des gènes *NTHL1* et *MSH3*, de transmission autosomique récessive.

Distinguer les polyposes selon leur mode de transmission est essentiel pour le conseil génétique et permet de conseiller la famille de façon appropriée. En effet, dans les formes dominantes le risque de transmission aux enfants et le risque de la fratrie est de 50 % alors que dans les formes récessives, il existe un risque de récurrence de 25 % dans la fratrie et, pour la descendance, un risque très faible (sauf en cas de consanguinité) qui dépend du statut génétique du conjoint. Dans tous les cas, il est important de disposer d'un comptage précis des polypes, de leur taille et de leur type histologique.

### **Les polyposes dominantes**

#### **La polypose adénomateuse familiale liée à APC**

La polypose adénomateuse familiale (PAF) liée à une mutation constitutionnelle du gène *APC* est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète (la présence de la mutation entraîne constamment l'apparition du phénotype). Dans 10 à 30 % des cas on observe une néomutation qui peut être complète ou en mosaïque.

La forme classique compte des centaines de polypes adénomateux coliques. Seule une colectomie totale ou une coloproctectomie à l'adolescence ou chez le jeune adulte permet d'éviter une dégénérescence en cancer colique qui sinon est quasi-systématique avant 40 ans. Il existe une forme atténuée au cours de laquelle les polypes sont moins nombreux et d'apparition plus tardive. Il existe fréquemment des signes extra-coliques évocateurs associés à la polypose. Au niveau digestif haut, on peut observer une polypose fundique glandulo-kystique et des adénomes duodénaux, en particulier péri-ampullaires, qui peuvent dégénérer. Les tumeurs desmoïdes (mésenchymateuses) touchent jusqu'à un quart des patients et même en l'absence de potentiel malin, leur croissance, en particulier dans le mésentère, est source de mortalité, notamment par compression des organes avoisinants.



Peuvent également être observés, de façon inconstante, une hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien sans conséquence fonctionnelle, ou des ostéomes qui associés à des anomalies dentaires et des kystes épidermoïdes forment le syndrome de Gardner. Beaucoup plus rarement, on observe des cancers thyroïdiens, des médulloblastomes ou des hépatoblastomes de l'enfant.

Lorsqu'une mutation du gène *APC* est identifiée, le test génétique est proposé à tous les apparentés du premier degré à partir de l'âge de 11-12 ans, âge du début de la surveillance endoscopique pour les sujets porteurs.

Il faut noter que des mutations particulières de gène *APC* située dans le promoteur du gène sont responsables d'un phénotype différent caractérisé par une polypose colique plus atténuée et des adénomes gastriques associés à un risque important de cancer gastrique. Cette présentation particulière est dénommée GAPPs (*Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*) (16).

#### **Les polyposes associées aux mutations des gènes *POLE* et *POLD1* (PPAP, Polymerase Proofreading Associated-Polyposis)**

Les polyposes associées à une mutation constitutionnelle du gène *POLE* ou du gène *POLD1* ont été décrites pour la première fois en 2013, dans des familles avec polyposes adénomateuses colorectales inexplicables de transmission autosomique dominante. Ces gènes codent pour la sous-unité catalytique de polymérase dites « à fonction d'édition » qui contribuent pour une grande part à la fidélité de la réplication de l'ADN.

Le phénotype colique associé à cette prédisposition correspond le plus souvent à des polypes multiples ou bien à une polypose atténuée fréquemment dégénérée. Le risque cumulé de cancer colorectal à 70 ans associé aux mutations constitutionnelles du gène *POLE* est évalué à 28 % chez les hommes et à 21 % chez les femmes. Pour *POLD1*, il est évalué à 90 % et à 82 % respectivement chez les hommes et chez les femmes (17). Une atteinte duodénale est décrite ainsi que des tumeurs extradiigestives, principalement des cancers de l'endomètre, du sein, de l'ovaire et des tumeurs cérébrales. Le spectre tumoral est donc chevauchant avec celui du syndrome de

Lynch mais les tumeurs ne présentent généralement pas de défaillance du système MMR même si un phénotype dMMR n'est pas complètement exclu (mutations acquises dans la tumeur au niveau des deux allèles d'un des gènes MMR). Les tumeurs survenant dans ce contexte présentent une charge mutationnelle très élevée (>100 mutations/Mb) et un profil d'altérations génétiques particulier caractérisé par la prédominance de transversions C>A au sein de séquences tri-nucléotidiques TCT (signature moléculaire spécifique). Ce phénotype « ultra-hypermuté » est prédictif de réponse à l'immunothérapie.

#### **La polypose adénomateuse liée au gène *AXIN2***

En 2004, une mutation constitutionnelle du gène *AXIN2* a été mise en évidence dans une famille prise en charge pour oligodontie sévère. Elle ségrégeait avec le phénotype dentaire et 8 des 11 porteurs avaient en plus un phénotype colique (3 polyposes adénomateuses ou hyperplasiques et un cancer du côlon à 54 ans). Le gène *AXIN2* est impliqué dans la voie WNT comme le gène *APC*. Depuis ont été rapportées d'autres familles associant une polypose adénomateuse de transmission dominante, le plus souvent atténuée, et de multiples agénésies dentaires (on parle d'oligodontie). Les mutations de ce gène semblent très rares dans les polyposes adénomateuses en l'absence de phénotype dentaire pathologique. Le faible nombre de familles décrites ne permet pas d'être certain de l'imputabilité du phénotype à la mutation, ni du risque de polypose ou de cancer colique. Pour ces raisons, ce gène n'a pas été retenu dans le panel de gènes recommandé au niveau national pour les analyses en routine dans un cadre diagnostique. Son analyse reste du domaine de la recherche ou bien limitée aux présentations phénotypiques évocatrices : polypose adénomateuse et oligodontie.

#### **Les polyposes récessives**

##### **La polypose adénomateuse familiale liée à *MUTYH***

La polypose liée à *MUTYH* (*MAP* ou *MUTYH associated polyposis*) est la première polypose adénomateuse de transmission autosomique récessive décrite, avec une pénétrance quasi complète chez les sujets porteurs de mutations bi-alléliques. L'expressivité est variable, avec le plus souvent une polypose atténuée (15 à 100 adénomes), une atteinte duodénale pos-

sible et très peu de manifestations extra-digestives hormis des lésions cutanées développées aux dépens des glandes sébacées (hyperplasies sébacées, adénomes sébacés, sébacéomes et beaucoup plus rarement carcinomes sébacés). Le risque cumulé de cancer colique à 70 ans est estimé à 75,4 % chez les hommes et à 71,7 % chez les femmes.

Le gène *MUTYH* est impliqué dans la réparation de l'ADN via le système *Base Excision Repair* (BER). La défaillance du système BER est responsable d'une accumulation de variations ponctuelles à type de transversions (changement d'une base pyrimidique en une base purique c'est-à-dire mutations de type C>A, T>G, C>G, T>A ou l'inverse) ou au niveau tumoral constituant une signature spécifique. Dans ce contexte, la transversion c.34G>T, p.(Gly12Cys) ou G12C de *KRAS* (NM\_004985.5), minoritaire pour l'ensemble des cancers colorectaux, est sur-représentée.

Le test génétique est proposé en premier lieu à la fratrie du sujet atteint et plus généralement à tous les apparentés du premier degré dès lors qu'ils sont majeurs (pas de risque dans l'enfance). Lors du test des enfants une analyse complète du gène est faite afin de ne pas méconnaître une mutation provenant de l'autre parent. En effet la fréquence des porteurs d'un variant pathogène constitutionnel de *MUTYH* en population générale n'est pas négligeable, de l'ordre de 2 %.

Le risque de cancer colorectal des sujets porteurs de mutation mono-allélique apparentés au 1<sup>er</sup> degré à un patient atteint de polypose avec une mutation bi-allélique est légèrement supérieur à celui de la population générale et, de ce fait, une surveillance par coloscopie tous les 5 ans leur est proposée à partir de 45 ans. En revanche, on ne retient pas d'augmentation significative du risque de cancer colorectal et donc de surveillance particulière pour 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 1<sup>er</sup> degré à un individu atteint d'une polypose associée à *MUTYH*.

##### **La polypose adénomateuse liée à *NTHL1***

En 2015, un nouveau gène, *NTHL1*, a été impliqué pour la première fois chez

7 patients, appartenant à 3 familles différentes, tous atteints de polyposes adénomateuses colorectales avec une présentation familiale compatible avec un mode de transmission autosomique récessif. Le gène *NTHL1* est un gène du système de réparation des lésions de l'ADN par excision de bases BER (*Base Excision Repair*) comme le gène *MUTYH*. Tous les patients décrits depuis avec des variants pathogènes bi-alléliques de ce gène présentent un phénotype de polypose adénomateuse colorectale souvent associée à une atteinte duodénale et/ou des atteintes tumorales extradiigestives (sein, thyroïde, vessie, endomètre, cerveau...). L'atteinte colique décrite semble très variable, y compris au sein de la même famille, allant d'une polypose profuse à une polypose très atténuée.

L'étude de différentes tumeurs de patients présentant des mutations constitutionnelles bialléliques de *NTHL1* montre une signature mutationnelle typique caractérisée par une surreprésentation des mutations ponctuelles à type de transitions C>T. Ces altérations génétiques tumorales bien distinctes permettent de retenir sans ambiguïté, la responsabilité des mutations du gène *NTHL1* dans le processus de tumorigenèse. Il a été proposé d'appeler cette nouvelle entité NAP (*NHTHL1 Associated Polyposis*) par analogie à l'acronyme MAP utilisé pour désigner la polypose adénomateuse associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

À ce jour, aucune étude n'a permis d'estimer les risques de polypose adénomateuse et de cancer colorectal ou d'autres localisations, associés aux mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *NTHL1*. Les éventuels risques chez les porteurs d'une mutation mono-allélique sont également inconnus.

De ce fait, ce gène n'a pas été retenu dans le panel de gènes recommandé au niveau national pour les analyses en routine dans un cadre diagnostique et son analyse reste du domaine de la recherche.

### **La polypose liée au gène *MSH3***

Le gène *MSH3* est impliqué dans la réparation des mésappariements comme les gènes MMR impliqués dans le syndrome de Lynch évoqué ci-dessus. *MSH3* intervient en particulier au niveau de la réparation des séquences répétées de type tri-tétra-

nucléotides. La perte de fonction de la protéine MSH3 conduit de manière spécifique à une instabilité de séquences répétées de type tétra-nucléotidiques. Ce phénotype tumoral est nommé EMAS : *Elevated Microsatellite Alteration at Selected Tetranucleotide*. Il est distinct du phénotype MSI décrit dans les tumeurs survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch qui porte lui sur des séquences répétées mono- ou di-nucléotidiques. Les mutations mono-alléliques constitutionnelles de *MSH3* ne sont pas associées à un syndrome de Lynch, en revanche, des altérations bi-alléliques ont été rapportées chez des patients atteints de polypose adénomateuse colique avec une présentation familiale compatible avec une transmission récessive. Certains patients avaient également une atteinte adénomateuse duodénale, des cancers du sein et des lésions bénignes thyroïdiennes. Au plan somatique, un phénotype EMAS est observé sur différentes tumeurs ce qui est très en faveur de la responsabilité des mutations du gène *MSH3* dans le processus de tumorigenèse.

Comme *NTHL1*, ce gène n'a pas été retenu dans le panel de gènes recommandé au niveau national pour les analyses en routine dans un cadre diagnostique.

### **Le syndrome CMMRD (*Constitutionnal Mismatch Repair Deficiency*)**

La présence d'une mutation constitutionnelle mono-allélique de l'un des 4 principaux gènes du système de réparation des mésappariements MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) est responsable du syndrome de Lynch qui n'est habituellement pas associé à des adénomes multiples.

Les personnes porteuses de mutations constitutionnelles à l'état bi-allélique de l'un de ces gènes, développent précocement, le plus souvent dès l'enfance, des tumeurs multiples. Cette prédisposition héréditaire récessive est appelée syndrome CMMRD (*Constitutionnal Mismatch Repair Deficiency*). Le spectre tumoral est différent de celui du syndrome de Lynch. Les tumeurs cérébrales sont aussi fréquentes que les atteintes digestives et des hémopathies sont rapportées dans un peu plus d'un tiers des cas. Ces patients ont également des signes cutanés similaires à ceux d'une neurofibromatose de type 1, en particulier des taches *café au lait* (18).

Chez les patients CMMRD, les cancers digestifs (colorectaux mais aussi de l'intestin grêle, de l'estomac) peuvent survenir dès l'âge pédiatrique (cas le plus jeune décrit à 8 ans) ou chez de très jeunes adultes. Des polypes adénomateux multiples, souvent de haut grade, y sont systématiquement associés, les plus jeunes ayant été identifiés dès l'âge de 6 ans au niveau colique. Des adénomes de l'intestin grêle et du duodénum sont également rapportés. Quasiment tous les patients développent des polypes multiples ou une polypose de type atténuée avant l'âge de 30 ans. Lorsqu'il est inaugural, ce phénotype de polypose fait discuter les diagnostics différentiels de polypose liée au gène *APC* ou aux mutations des gènes *POLE* ou *POLD1*.

L'âge très jeune au diagnostic, la présence de taches *café au lait*, d'éventuelles autres atteintes tumorales et un phénotype dMMR des tumeurs digestives doivent faire évoquer ce diagnostic. Une surveillance rapprochée de l'ensemble du tractus digestif est recommandée dès 6-8 ans. La surveillance vise également à dépister d'autres localisations cancéreuses extra-digestives. Un diagnostic précoce permet également d'orienter les choix thérapeutiques. En effet les tumeurs survenant dans ce contexte ont une charge mutationnelle élevée et peuvent relever d'un traitement par immunothérapie.

### **Prise en charge des polyposes adénomateuses**

Les modalités de surveillance endoscopique des différentes polyposes sont proches et reposent sur la réalisation d'une coloscopie annuelle ou tous les deux ans à débiter soit dans l'enfance pour le gène *APC* ou le syndrome CMMRD, soit à l'âge adulte pour les autres polyposes. S'y associe une surveillance endoscopique du tube digestif supérieur dont le rythme dépend des constatations endoscopiques avec au minimum un examen tous les trois ans. Pour la polypose liée à *APC*, il est essentiel que la papille soit bien visualisée, ce qui justifie l'utilisation d'un endoscope à vision latérale. Par extension, cette recommandation est également faite pour les autres polyposes adénomateuses. L'utilisation d'une coloration à l'indigo-carmin est indiquée lorsque la polypose n'est pas profuse et permet de mieux dénombrer les polypes et par conséquent de mieux

décrire le phénotype colique. Elle est particulièrement recommandée pour préciser l'atteinte rectale avant les décisions de chirurgie, pour les polyposes atténuées et pour l'exploration duodénale.

La chirurgie, qui consiste soit en une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale, soit en une coloproctectomie totale, est discutée selon le nombre, la taille et le degré de dysplasie des adénomes. Elle n'est pas systématique et ne dépend pas du gène impliqué mais uniquement du phénotype colorectal. Il n'est donc pas nécessaire d'attendre le résultat de l'analyse génétique pour prendre une telle décision. En revanche, une description précise de l'atteinte rectale doit être faite pour décider de la possibilité ou non de conserver le rectum.

### Les polyposes non adénomateuses

Il existe d'autres types de polyposes non adénomateuses d'origine génétique, plus rares. Il s'agit des polyposes hamartomateuses qui peuvent être de trois types. Le syndrome de Peutz Jeghers, lié aux mutations du gène *STK11*, est caractérisé par une atteinte principalement jéjuno-iléale le plus souvent mise en évidence à l'occasion d'un épisode d'occlusion de l'intestin grêle à l'âge pédiatrique. L'histologie des polypes est dite « de Peutz Jeghers ». Le risque de dégénérescence de ces polypes existe, mais l'enjeu de la surveillance est surtout la détection et la résection des polypes de grande taille pour éviter de nouveaux épisodes occlusifs et préserver une longueur de grêle suffisante et maximale. D'autres manifestations peuvent orienter vers ce diagnostic, en particulier la présence d'une lentiginose périorificielle et/ ou de la pulpe des doigts, d'apparition souvent précoce mais inconstante. D'autres risques tumoraux, en particulier gynécologiques, font la sévérité de ce syndrome et nécessitent une surveillance adaptée (table 4) (19). Une autre forme de polypose hamartomateuse est la maladie de Cowden, liée aux mutations du gène *PTEN*. La macrocéphalie est un signe quasi-constant, des lésions cutanéomuqueuses spécifiques sont décrites et d'autres atteintes tumorales bénignes ou malignes, en particulier mammaires et thyroïdiennes, y sont associées (tables 2 et 4) (20). Enfin, la polypose juvénile caractérisée par

des polypes multiples répondant à cette histologie, peut être soit isolée lorsqu'elle est due aux mutations du gène *BMPRIA*, soit associée à des manifestations de la maladie de Rendu Osler (télangiectasies, malformations artérioveineuses) lorsqu'elle est due aux mutations du gène *SMAD4* (21).

## Conclusion

La recherche d'une histoire familiale évocatrice d'une prédisposition héréditaire doit être systématique lors d'un diagnostic de cancer. Une agrégation familiale, un âge au diagnostic précoce ou des cancers multiples chez un même individu sont autant d'indications à une consultation d'oncogénétique qui permettra de proposer une analyse constitutionnelle et/ ou tumorale. Les polyposes colorectales sont également des indications de consultation d'oncogénétique.

Reconnaître les situations dans lesquelles la survenue d'un cancer est explicable par une mutation d'un gène de prédisposition permet une prise en charge adaptée des individus concernés et de leurs apparentés. Si le caractère héréditaire de la prédisposition à certains cancers est maintenant bien établi, tous les cas familiaux ne peuvent être expliqués aujourd'hui par les gènes connus. De plus, la variabilité dans la pénétrance et l'expressivité des mutations germinales laissent supposer qu'il existe des facteurs modificateurs, génétiques et/ ou non génétiques encore mal connus.

Avec l'avancée des techniques de génétique moléculaire, le panorama des prédispositions génétiques aux cancers digestifs et plus particulièrement aux polyposes s'est largement étoffé même si une grande proportion d'entre elles reste encore génétiquement inexplicée. De nouvelles séries de patients sont régulièrement publiées et de nouveaux gènes candidats proposés. Cependant, la démonstration de l'imputabilité des variants de ces nouveaux gènes dans le phénotype est souvent compliquée, même si pour certains d'entre eux la présence d'une signature moléculaire rend leur implication vraisemblable. De plus, la rareté des variants de ces nouveaux gènes rend difficile l'étude des risques associés que ce soit sur le

plan digestif ou extra-digestif. Leur utilisation en pratique diagnostique de routine ne pourra être recommandée que lorsque leur validité biologique et leur utilité clinique seront démontrées. Pour certains de ces gènes, au-delà du conseil génétique et de la mise en place d'une surveillance, s'ajoute un intérêt thérapeutique. Même si l'analyse en pratique clinique n'est pas encore recommandée pour la plupart de ces nouveaux gènes, les techniques d'analyse génétique en panel permettent désormais de les étudier de façon concomitante aux gènes « diagnostiques », dans un cadre de recherche, pour faire avancer les connaissances sur ce sujet. Cela pourrait permettre à terme d'adapter la prise en charge individuelle et familiale de ces patients ; En attendant, en l'absence de recommandations spécifiques, cette prise en charge reste guidée par les constatations endoscopiques.

## Références

1. Oncogénétique en 2019 - Consultations, laboratoires et suivi\_MeL\_20210624.pdf.
2. Buisine M-P, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, et al. [MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)]. Bull Cancer (Paris). mai 2020;107(5):586-600.
3. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, et al. MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa). Eur J Med Genet. déc 2020;63(12):104078.
4. Houdayer C, Colas C, Buecher B. Les mutations germinales constitutionnelles et tumorales des gènes BRCA1 et BRCA2 dans les cancers de la prostate et du pancréas. 2018;5.
5. Dhooge M, Baert-Desurmont S, Corsini C, Caron O, Andrieu N, Berthet P, et al. National recommendations of the French Genetics and Cancer Group - Unicancer on the modalities of multi-genes panel analyses in hereditary predispositions to tumors of the digestive tract. Eur J Med Genet. déc 2020;63(12):104080.
6. Guillerme E, Svrcek M, Bardier-Dupas A, Basset N, Coulet F, Colas C. Molecular tumor testing in patients with Lynch-like syndrome reveals a de novo mosaic variant of a mismatch repair gene transmitted to offspring. Eur J Hum Genet EJHG. nov 2020;28(11):1624-8.

7. Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, Stemmler S, Uhlhaas S, Rahner N, *et al.* Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). *Hum Mutat.* oct 2007;28(10):985-92.
8. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, *et al.* Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* juin 2013;62(6):812-23.
9. Vasen HFA, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, *et al.* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* mai 2008;57(5):704-13.
10. Cohen R, Rousseau B, Vidal J, Colle R, Diaz LA, André T. Immune Checkpoint Inhibition in Colorectal Cancer: Microsatellite Instability and Beyond. *Target Oncol.* févr 2020;15(1):11-24.
11. Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, Boussion H, Joly C, Guillemin A, *et al.* Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2017;113:242-8.
12. INCa, © Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels, novembre 2021
13. Crépin M, Dieu M-C, Lejeune S, Escande F, Boidin D, Porchet N, *et al.* Evidence of constitutional MLH1 epimutation associated to transgenerational inheritance of cancer susceptibility. *Hum Mutat.* janv 2012;33(1):180-8.
14. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer J-P, Nakken S, *et al.* Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* janv 2020;22(1):15-25.
15. Chrystelle Colas, Sophie Ribière, Pascale Mariani, Marine Le Mentec, Héléne Delhomelle, Dimitri Tzanis, *et al.* Du nouveau dans le champ des polyposes adénomateuses colorectales : synthèse des données disponibles en 2020. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 avr 2020;27(4):386-95.
16. Chrystelle Colas, Antoine de Pauw, Marine Le Mentec, Anaïs Dupré, Pascale Mariani, Bruno Buecher. Les formes héréditaires des cancers gastriques – Synthèse des données disponibles en 2018. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 nov 2018;25(9):887-94.
17. Hamzaoui N, Alarcon F, Leulliot N, Guimbaud R, Buecher B, Colas C, *et al.* Genetic, structural, and functional characterization of POLE polymerase proofreading variants allows cancer risk prediction. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* sept 2020;22(9):1533-41.
18. Buecher B, Le Mentec M, Doz F, Bourdeaut F, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, *et al.* [Constitutional MMR deficiency: Genetic bases and clinical implications]. *Bull Cancer (Paris).* févr 2019;106(2):162-72.
19. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* juill 2010;59(7):975-86.
20. Tischkowitz M, Colas C, Pouwels S, Hoogerbrugge N, PHTS Guideline Development Group, European Reference Network GENTURIS. Cancer Surveillance Guideline for individuals with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG.* oct 2020;28(10):1387-93.
21. Blatter R, Tschupp B, Aretz S, Bernstein I, Colas C, Evans DG, *et al.* Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* sept 2020;22(9):1524-32.

# 5

## Les cinq points forts

- Des consultations d'oncogénétique et des réseaux d'aide au suivi sont disponibles sur tout le territoire.
- Une consultation d'oncogénétique doit être proposée devant une agrégation familiale de cancers, un âge au diagnostic précoce ou des cancers/polypes multiples chez un même individu.
- Les gènes de prédispositions aux cancers digestifs sont analysés dans le cadre de panels de gènes (dizaine de gènes ciblant la pathologie).
- En l'absence d'anomalie constitutionnelle identifiée, l'analyse des gènes de la tumeur peut permettre d'éclairer la situation génétique.
- L'identification d'une prédisposition a des conséquences pour le patient et ses apparentés pour la surveillance et le traitement.