

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**Numéro de version : **1**

Page 1/20

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Pr Marie-Pierre BUISINE Dr Julie LECLERC	CHU Lille CHU Lille	15/01/2019
Vérificateur(s)	<u>Pour le GGC :</u> <u>Oncogénéticiens moléculaires :</u> Dr Stéphanie BAERT-DESURMONT Dr Marie BEAUMONT Dr Cornel POPOVICI	CHU Rouen CHU Rennes CLCC Marseille	17/06/2019
	<u>Oncogénéticiens cliniciens :</u> Dr Marion DHOOGHE Dr Bruno BUECHER	Cochin AP-HP Paris Curie Paris	
Filière / réseau	GGC, Groupe Génétique et Cancer, Réseau clinico-biologique supporté par l'INCa		
Approbateur(s)	<u>Pour le CA de l'ANPGM :</u> Benoit ARVEILER Cécile ACQUAVIVA Anne-Francoise ROUX Marie-Pierre BUISINE	CHU Bordeaux CHU Lyon CHU Montpellier CHU Lille	09/10//2019

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 2/20

Numéro de version : 1

SOMMAIRE

1. *Introduction*
2. *Description des pathologies et des gènes en cause*
3. *Diagnostic moléculaire*
4. *Arbres décisionnels*
5. *Recommandations sur le rendu des résultats*
6. *Cotation des analyses*
7. *Références bibliographiques*

1. Introduction

Les **prédispositions génétiques aux cancers du tube digestif** comprennent les **prédispositions au cancer colorectal et de l'intestin grêle**, ainsi que les **prédispositions aux cancers de l'estomac**. En France, le cancer colorectal est la troisième cause de mortalité par cancer, avec environ 43 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, la vaste majorité se développant à partir de polypes adénomateux préexistants. Le cancer de l'estomac se situe au 8^{ème} rang des cancers les plus meurtriers, avec plus de 7 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année.

Si la majorité de ces cancers survient de façon sporadique, une contribution génétique est suspectée dans 15 à 30% des cas et jusqu'à 5% (3 à 5% des CCR et 1 à 3 % des cancers gastriques) sont liés à un gène à forte pénétrance.

La recherche et l'identification d'une variation constitutionnelle pathogène sur un gène de susceptibilité aux cancers du tube digestif est importante pour la prise en charge des patients atteints. Elle est également importante pour les membres de leur famille qui, une fois le(les) variant(s) responsable(s) de la pathologie familiale identifiés, pourront bénéficier d'un dépistage génétique présymptomatique. Des recommandations particulières, adaptées à chaque pathologie, s'appliquent aux personnes porteuses de variants pathogènes dans les gènes de susceptibilité aux cancers (**INCa, TNCD, SNFGE**). Outre une prise en charge thérapeutique adaptée, elles bénéficient d'un plan personnalisé de surveillance. L'étude génétique moléculaire revêt ainsi un aspect diagnostique, pronostique et théranostique.

La suite du document est focalisée sur les **prédispositions génétiques au cancer colorectal (CCR)**. Les prédispositions au cancer gastrique font l'objet d'un autre document (ANPGM_139-Cancer Gastrique diffus).

Les prédispositions génétiques au CCR peuvent se décomposer en deux grandes catégories en fonction de la présentation clinique : les **syndromes polyposiques**, caractérisés par la mise en évidence de polypes dont le nombre peut varier de quelques-uns à plusieurs milliers (dans le cas de la polypose adénomateuse familiale) et le **syndrome de Lynch** qui se caractérise en général par la survenue de CCR sans notion (ou

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 3/20

Numéro de version : 1

un nombre moindre) de polypes associés. Les syndromes polyposiques peuvent eux-mêmes être subdivisés en trois catégories en fonction de l'histologie des polypes : les polyposes adénomateuses, les polyposes hamartomateuses et les polyposes festonnées (initialement connues sous le nom de polyposes hyperplasiques). Dans ces syndromes, le risque de CCR est élevé ou très élevé en l'absence de mesure préventive (entre 10% et 100% selon la pathologie). La plupart des syndromes de prédisposition génétique au CCR sont également associés à un risque élevé de développer d'autres cancers, justifiant une prise en charge adaptée.

2. Description des pathologies et des gènes en cause

Les pathologies et gènes en cause sont résumés dans le [Tableau 1](#).

2.1. Le syndrome de Lynch

Le **syndrome de Lynch** ou cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC, *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*, MIM #120435 et #609310) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, dont la prévalence est évaluée à 1/500-1/1000 individus et qui se caractérise par un risque élevé de cancer colorectal et gynécologique (endomètre, ovaire) avant 50 ans. Le syndrome de Lynch est également associé à un risque élevé de cancers touchant divers autres organes, parmi lesquels l'intestin grêle, l'estomac, les voies biliaires, les voies urinaires excrétrices, le système nerveux central (de type glioblastome, caractérisant le syndrome de Turcot), la peau (kératoacanthomes et carcinomes basocellulaires et sébacés caractérisant le syndrome de Muir-Torre, MIM #158320) ([pour revue, Lynch et al. 2015](#)).

Sur le plan clinique, la suspicion de syndrome de Lynch est définie par les critères d'Amsterdam : trois membres d'une même famille ayant un cancer du spectre étroit (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies excréto-urinaires), l'un étant apparenté au premier degré avec les deux autres, sur au moins deux générations, au moins un des cancers étant survenu avant l'âge de 50 ans. Ces critères sont très spécifiques mais peu sensibles.

Le syndrome de Lynch est causé par une altération dans l'un des **gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR, MisMatch Repair) : MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2** ([Lynch et al. 2015](#)). **MLH1** (*MutL Homolog 1*, MIM *120436) est un gène d'environ 58 kb localisé sur le chromosome 3p21, comprenant 19 exons et codant une protéine de 756 acides aminés (NM_000249). **MSH2** (*MutS Homolog 2*, MIM *609309) est un gène d'environ 73 kb localisé sur le chromosome 2p21, comprenant 16 exons et codant une protéine de 934 acides aminés (NM_000251). **MSH6** (*MutS Homolog 6*, MIM *600678) est un gène localisé en 3' de **MSH2** sur le chromosome 2p16.3 qui comprend 10 exons codant une protéine de 1360 acides aminés (NM_000179). **PMS2** (*PostMeiotic Segregation increased 2*, MIM *600259) est un gène localisé sur le chromosome 7p22, comprenant 15 exons et codant une protéine de 862 acides aminés (NM_000535). L'existence de multiples pseudogènes (au moins 15 décrits) hautement homologues à **PMS2** rendent son analyse particulièrement délicate ([Niessen et al. 2007](#)).

Les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 sont impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN, survenant notamment lors de la réplication de l'ADN. Chez les hétérozygotes, l'inactivation

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 4/20

Numéro de version : 1

somatique du deuxième allèle détermine une déficience du système MMR qui se traduit par une accumulation de mutations ponctuelles et une instabilité des séquences répétées de type microsatellites réparties dans le génome. Ce phénotype instable, appelé MSI (*MicroSatellite Instability*, ou RER+, *Replication Error*), est présent dans les tumeurs associées au syndrome de Lynch et est associé à une perte d'expression de la protéine MMR déficiente (de la Chapelle & Hampel, 2010). Toutefois, le pourcentage de tumeurs instables et/ou avec perte d'expression des protéines est variable d'un type tumoral à l'autre et en fonction du gène impliqué. Le **phénotype tumoral**, lorsqu'il est disponible, contribue au diagnostic et permet d'orienter les analyses génotypiques. La recherche d'une déficience du système MMR par immunohistochimie et/ou test MSI est ainsi recommandée par l'INCa devant tout diagnostic de cancer colorectal avant 60 ans, de cancer de l'endomètre avant 50 ans ou en cas d'antécédents personnels et ou familiaux évocateurs afin d'améliorer l'orientation des patients vers les consultations d'oncogénétique (INCa, 2016). Par ailleurs, des données récentes suggèrent que les tumeurs MMR déficientes sont particulièrement sensibles à l'immunothérapie reposant sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux inhibant le récepteur PD-1 (*Programmed Death-1*) ou son ligand PDL-1. Cette efficacité s'explique par la forte antigénicité des tumeurs MSI, secondaire au taux élevé de néo-peptides antigéniques générés par ces tumeurs hypermutées (Le et al. 2017).

L'étude des variations des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* a révélé une extrême hétérogénéité du spectre des mutations germinales, réparties sur la totalité des séquences codantes, avec une existence moindre de corrélations génotype-phénotype. Les réarrangements constituent une proportion non négligeable des anomalies détectées (environ 20% pour *MSH2*, 8% pour *MLH1*, 40% pour *PMS2*) (Rahner et al. 2011 ; Vaughn et al. 2013).

A côté des altérations génétiques des gènes MMR, des épimutations constitutionnelles des gènes *MLH1* et *MSH2* ont été décrites comme responsables de syndrome de Lynch. L'hyperméthylation du promoteur du gène *MSH2* est la conséquence de délétions des exons 3' du gène *EPCAM* (*EPithelial Cell Adhesion Molecule* ou *TACSTD1*, MIM #185535), gène situé juste en amont de *MSH2* et entraînant la production de transcrits de fusion aberrants avec *MSH2* (Ligtenberg et al. 2009). Les bases moléculaires de l'hyperméthylation constitutive du promoteur du gène *MLH1* sont moins bien connues. Néanmoins, certaines épimutations ont été décrites comme associées à des variations génétiques du gène *MLH1* (Ward et al. 2013 ; Leclerc et al. 2018).

2.2. Les polyposes digestives

Les **polyposes digestives d'origine génétique** se déclinent en plusieurs entités plus ou moins distinctes en fonction de l'histologie des polypes (adénomateux, hamartomateux, festonnés), de leur nombre et des signes extra-digestifs associés.

2.2.1. La polypose adénomateuse familiale

La **polypose adénomateuse familiale** (PAF) (ou FAP, *Familial Adenomatous Polyposis*, MIM #175100) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, dont la prévalence est évaluée à 1/10 000 naissances, avec, dans sa forme classique, une pénétrance du cancer colorectal proche de 100% à l'âge de 40 ans. La plupart des patients atteints de PAF ont une histoire familiale de polypes et cancers

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 5/20

Numéro de version : 1

colorectaux ; néanmoins 15-20% d'entre eux représentent des situations de mutations *de novo*, sans antécédents familiaux (Half *et al.* 2009 ; Aretz *et al.* 2011).

La PAF se caractérise généralement par une polypose adénomateuse colorectale diffuse, avec un nombre de polypes > 100. Dans certains cas, le nombre de polypes est moindre (polypose atténuée), posant le problème du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies, telle la polypose associée au gène *MUTYH* ou la polypose associée aux polymérases. Dans la PAF, la polypose rectocolique peut être associée à diverses manifestations extra-coliques : polypes adénomateux duodénaux, polypes fundiques glandulokystiques, tumeurs desmoïdes (caractérisant le syndrome de Gardner), tumeur du système nerveux central (de type médulloblastome, caractérisant le syndrome de Turcot), hépatoblastome, cancer papillaire de la thyroïde, ostéomes, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmenté de la rétine (CHRPE, *Congenital Hypertrophy of Retinal Pigment Epithelium*), anomalies dentaires (dents surnuméraires) (Half *et al.* 2009).

Le gène responsable de la PAF est le gène *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*, MIM *611731), gène suppresseur de tumeur, localisé sur le chromosome 5q21-q22. Il s'étend sur environ 139 kb et comprend 21 exons codant de multiples transcrits à partir de deux promoteurs distincts, le promoteur 1A (situé environ 16 kb en amont de l'exon 1 commun) et le promoteur 1B (situé ~30 kb en amont du promoteur 1A) (Hori *et al.* 1993 ; Santoro & Groden 1997 ; Li *et al.* 2016). Le transcrit commun (NM_000038) a une séquence codante de 8,5 kb. Il comprend 16 exons (le premier exon étant non codant) et code une protéine de 2843 acides aminés (312 kDa). Le dernier exon (exon 16, communément rapporté comme exon 15) est particulièrement grand, couvrant à lui seul 6,5 kb. Plusieurs exons sont soumis à épissage alternatif, tels les exons 10 (exon 9 codant) ou 15 (exon 14 codant). Un autre transcrit (NM_001127511) issu exclusivement du promoteur 1B serait majoritairement exprimé dans la plupart des tissus, dont le côlon, l'intestin grêle et l'estomac (Rohlin *et al.* 2011).

La protéine APC joue un rôle important dans l'adhésion et la migration cellulaire, la ségrégation des chromosomes. Elle joue un rôle central dans le fonctionnement de la voie Wnt en régulant le pool de β -caténine intra-cytoplasmique.

L'étude des variations du gène *APC* a révélé une extrême hétérogénéité du spectre des mutations germinales, dont la plupart ont pour conséquence prédite la production d'une protéine tronquée (petites délétions ou insertions, mutations non-sens). Des réarrangements sont également détectés dans près de 10% des cas (Aretz *et al.* 2011, 2015).

Il existe un certain niveau de corrélation génotype-phénotype qui est cependant imprécise et imparfaite : formes précoces profuses fréquemment associées à des variants de la région 5' de l'exon 16 (codons 1250-1464), formes atténuées associées à des variants des exons 10, 15 et des extrémités du gène (en amont du codon 178 et en aval du codon 1597) ; tumeurs desmoïdes fréquemment associées à des variants situés en aval du codon 1444 (Caspari *et al.* 1995). Des mutations ponctuelles dans le promoteur 1B du gène *APC* ont été décrites comme responsables de cancer et de polypose gastriques (**GAPPS**, *Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach*) (cancers de type intestinal). Les mutations décrites sont situées dans la région correspondant au site de fixation du facteur de transcription YY1 (chr5: 112043220-112043225 ; NM_001127511 : c.-190 à c.-195) avec pour conséquence une diminution de l'activité du promoteur 1B (Li *et al.* 2016).

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 6/20

Numéro de version : 1

2.2.2. La polypose associée au gène *MUTYH*

La **polypose associée au gène *MUTYH*** (ou MAP, *MUTYH Associated Polyposis*, MIM #608456) est une maladie héréditaire autosomique récessive dont l'incidence reste actuellement difficile à évaluer. Dans les populations occidentales, entre 1 et 2% des individus seraient porteurs de mutations mono-alléliques du gène *MUTYH*.

La MAP se traduit généralement par une polypose adénomateuse colorectale atténuée, avec un nombre de polypes compris entre 15 et 100, associée à un risque très élevé de cancer colorectal. Elle peut être associée à des adénomes duodénaux. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 45 ans. Le risque de cancer colorectal ne semble pas significativement augmenté chez les individus porteurs d'une seule mutation (Sieber *et al.* 2003 ; INCa, 2011).

Le gène responsable de la MAP est le gène *MUTYH* (ou *MYH*, *MutY homolog*, MIM *604933), localisé sur le chromosome 1p32-34, qui comprend 16 exons couvrant environ 1,6 kb de séquence codante. Il est exprimé de façon ubiquitaire sous forme de plusieurs transcrits codant au moins 7 isoformes de la protéine (429 à 549 résidus d'acides aminés) qui diffèrent par leur région N-terminale et par la partie codée par l'exon 3. Son messager le plus abondamment exprimé ($\alpha 3$) (NM_001048171) code une protéine de 535 acides aminés (isoforme 2).

La protéine *MUTYH* est une ADN glycosylase du système de **réparation des lésions de l'ADN par excision de bases** (BER, *Base Excision Repair*) qui joue un rôle majeur dans la réparation des lésions oxydatives de l'ADN. Elle est constituée de plusieurs domaines fonctionnels impliqués dans la liaison à l'ADN et la catalyse (motifs HhH, *helix-hairpin-helix*), la spécificité de substrat, l'interaction avec des diverses protéines. Les variations pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH* ont pour conséquence une défaillance du système BER responsable d'une accumulation de mutations somatiques à type de transversions (G:C>T:A) (Al Tassan *et al.* 2002 ; Jones *et al.* 2002 ; Sieber *et al.* 2003).

Les variations du gène *MUTYH* sont réparties sur l'ensemble des exons du gène, mais certaines sont récurrentes. En France, les mutations les plus fréquemment rencontrées sont les suivantes : c.494A>G (p.Tyr165Cys) (26%), c.1145G>A (p.Gly382Asp) (37%) et c.1185_1186dup (p.(Glu396Glyfs*43)) (15%) (NM_001048171) (Sieber *et al.* 2003 ; INCa, 2011). Les réarrangements du gène *MUTYH* sont exceptionnels (Rouleau *et al.* 2011 ; Torrezan *et al.* 2011).

2.2.3. La polypose associée aux polymérases

La **polypose associée aux polymérases** (ou PPAP, *Polymerase-Proofreading-Associated Polyposis*, MIM #615085 et MIM #612591) est un syndrome de prédisposition héréditaire à transmission autosomique dominante, causé par une mutation constitutionnelle dans le domaine exonucléasique des gènes *POLE* ou *POLD1* (Palles *et al.* 2013). La prévalence de la PPAP dans la population n'est pas connue.

Le phénotype n'est pas précisément établi à ce jour, mais les données disponibles indiquent que la PPAP prédispose au développement d'adénomes colorectaux (en moyenne < 100), de CCR précoces, de tumeurs extra-coliques du spectre du **syndrome de Lynch** posant le problème de diagnostic différentiel, avec une surreprésentation de cancers de l'endomètre, du duodénum et de tumeurs cérébrales. Toutefois, la majorité des tumeurs survenant dans le cadre du syndrome PPAP sont de phénotype MSS (microsatellite stable) ou MMR proficient. La PPAP est associée à un risque très élevé de cancer colorectal (Buchanan *et*

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 7/20

Numéro de version : 1

al. 2018). Plusieurs cas de CCR multiples chez un même individu ou extrêmement précoces (avant 30 ans) ont été rapportés.

Le gène **POLE** (MIM *174762) est localisé sur le chromosome 12 (12q24.33) et s'étend sur plus de 63 kb. Il comprend 49 exons (NM_006231) codant une protéine de 2286 acides aminés. Le gène **POLD1** (MIM *174761) est un gène d'environ 33 kb et situé sur le chromosome 19 (19q13.33). Il est composé de 27 exons (NM_002691) codant une protéine de 1107 acides aminés.

Ces gènes codent respectivement les sous-unités catalytiques des **ADN polymérase Epsilon et Delta** qui ont pour fonction la réplication de l'ADN au cours de la phase S du cycle cellulaire. Ces polymérase sont caractérisées par une très grande fidélité ; elles ont la capacité de détecter et de corriger les erreurs d'incorporation lors de la réplication de l'ADN *via* leur domaine exonucléasique ([Shinbrot et al. 2014](#)). Des mutations faux-sens touchant le domaine exonucléasique des gènes **POLE** et **POLD1** entraînent l'accumulation d'un grand nombre de mutations ponctuelles, conduisant au développement d'une tumeur avec phénotype « ultramuté » ([Campbell et al. 2017](#)). Dans certains cas, les mutations somatiques peuvent toucher les gènes MMR (mutations bialléliques) aboutissant à des tumeurs MSI ([Elsayed et al. 2015](#)). Comme les tumeurs MMR déficientes, les tumeurs présentant des mutations du gène **POLE** (constitutionnelles ou acquises) seraient particulièrement sensibles à l'immunothérapie.

Des variations récurrentes des gènes de polymérase ont été décrites : **POLE** c.1270C>G, p.(Leu424Val) (NM_006231) et **POLD1** c.1433G>A, p.(Ser478Asn) (NM_002691), touchant des résidus hautement conservés. Seules les variations situées dans les domaines exonucléasiques (exons 7 à 15 du gène **POLE** et exons 6 à 14 du gène **POLD1**) sont potentiellement responsables du phénotype ([Palles et al. 2013](#)).

2.2.4. Le syndrome de Peutz-Jeghers

Le **syndrome de Peutz-Jeghers** (PJS, *Peutz-Jeghers Syndrome*, MIM #175200) est une maladie héréditaire rare à transmission autosomique dominante, dont la prévalence est évaluée à moins de 1/50 000 individus et qui se caractérise par une prédisposition à un large spectre de tumeurs bénignes et malignes. Elle se traduit essentiellement par une polypose hamartomateuse de l'intestin grêle (60-90% des sujets) ou du côlon (50-64%), mais pouvant aussi atteindre divers autres organes dont la vésicule biliaire, les bronches, la vessie et l'uretère, généralement associée à une pigmentation cutanéomuqueuse des lèvres, de la muqueuse buccale, des doigts appelée lentiginose. Le risque de cancer (du côlon, de l'intestin grêle, de l'estomac, du pancréas, du sein, de l'ovaire, du poumon...) est très élevé ([Beggs et al. 2010](#) ; [Giardiello et al. 2000](#) ; [Hearle et al. 2006](#)).

Le gène responsable du syndrome de Peutz-Jeghers est le gène **STK11** (*Serine/Threonine Kinase 11*, également connu sous le nom de **LKB1**, MIM *602216). Le gène **STK11**, gène suppresseur de tumeurs, est localisé sur le chromosome 19p13.3. Il s'étend sur environ 23 kb et comprend 10 exons, dont 9 codants couvrant 1,3 kb (NM_000455). La protéine STK11 est constituée de 433 résidus d'acides aminés. Elle appartient à la famille des sérine/thréonine kinases et joue un rôle dans l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose médiée par TP53, les voies de signalisation Wnt et du TGFβ, le maintien de la polarité cellulaire.

L'étude des variations du gène **STK11** a révélé une extrême hétérogénéité du spectre des mutations germinales (délétions, insertions, mutations non-sens ou faux-sens) qui peuvent siéger dans la totalité de la

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 8/20

Numéro de version : 1

séquence codante, sans corrélation génotype-phénotype. Une proportion non négligeable de syndrome de Peutz-Jeghers (20-30%) est due à des réarrangements touchant tout ou partie du gène ([Aretz et al. 2005](#) ; [Wang et al. 2014](#)).

2.2.5. La polypose juvénile

La **polypose juvénile** (JPS, *Juvenile Polyposis Syndrome*, MIM #174900) est une affection rare, dont l'incidence est comprise entre 1/100 000 et 1/150 000, et qui est caractérisée par la présence de polypes hamartomateux gastro-intestinaux. Les polypes peuvent se développer à tout âge, avec une majorité de cas débutant à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Ils touchent préférentiellement le côlon, avec un risque cumulé de cancer colorectal très élevé ([Brosens et al. 2007](#) ; [Campos et al. 2015](#)), mais atteignent aussi l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle avec des niveaux de risques non établis à ce jour.

La maladie est transmise selon un mode autosomique dominant et est associée à des mutations des gènes **SMAD4** (ou *MADH4, Mothers Against Decapentaplegic drosophila Homolog of 4*, MIM *600993) localisé sur le chromosome 18q21.1 (12 exons, dont 11 codant une protéine de 552 acides aminés) (NM_005359) et **BMPRIA** (*Bone Morphogenetic Protein Receptor-1A*, MIM *601299) localisé sur le chromosome 10q22.3 (13 exons principaux, dont 11 codant une protéine de 532 acides aminés) (NM_004329). Cependant, aucune anomalie génétique n'est retrouvée dans 40-60 % des cas ([Calva-Cerqueira et al. 2009, 2010](#)). Des mutations du gène **PTEN** sont responsables du **syndrome de Cowden** (MIM #158350) qui peut présenter certaines similitudes phénotypiques avec la polypose juvénile.

L'étude des variations des gènes *SMAD4* et *BMPRIA* a révélé une extrême hétérogénéité du spectre des mutations germinales (délétions, insertions, mutations non-sens ou faux-sens) qui peuvent siéger dans la totalité des séquences codantes. Des réarrangements des gènes *SMAD4* et *BMPRIA* sont détectés dans une proportion non négligeable de cas (10-15% des polyposes juvéniles typiques) ([Calva-Cerqueira et al. 2009, 2010](#)).

Peu de corrélations génotype-phénotype ont été établies : la polypose gastrique est généralement associée à des mutations de *SMAD4* ; la télangiectasie hémorragique héréditaire ou Maladie de Rendu Osler (polypose juvénile / télangiectasie hémorragique héréditaire, MIM #175050) est observée chez un peu moins d'un quart des porteurs de mutation de *SMAD4*. Les délétions de la région 10q23 emportant les gènes *BMPRIA* et *PTEN* sont associées à la **polypose juvénile infantile** (MIM#612242), qui se caractérise par la survenue des symptômes avant l'âge de 6 ans, une atteinte généralisée du tractus digestif et une gravité de la symptomatologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital ([Delnatte et al. 2006](#) ; [van Hattem et al. 2008](#)).

2.2.6. Le syndrome de Cowden

Le syndrome de Cowden (MIM #158350) est un syndrome rare, de transmission autosomique dominante, dont l'incidence est évaluée à 1/200 000 individus. Elle se caractérise par la présence d'une macrocéphalie associée à la survenue de lésions hamartomateuses multiples pouvant toucher la peau, les seins, la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre, le cerveau. La peau est atteinte dans 90 à 100% des cas avec des trichilemmomes multiples de la face, des lésions cutanéomuqueuses associant papules faciales, papillomatose de la muqueuse orale, kératose acrale. Les études estimant le risque de CCR chez les individus porteurs de mutations du gène *PTEN* rapportent un risque élevé par rapport à celui connu en

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 9/20

Numéro de version : 1

population générale (Riegert-Johnson *et al.* 2010 ; Tan *et al.* 2012 ; Nieuwenhuis *et al.* 2013). Par ailleurs, il existe un risque accru de cancer du sein, de l'endomètre et de la thyroïde (folliculaire essentiellement). L'expression clinique du syndrome de Cowden est très variable et différents variants phénotypiques ont été décrits tels le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), (caractérisé par une déficience intellectuelle, une macrocéphalie, des lipomes, hémangiomes et macules pigmentées du gland chez les garçons) ou la maladie de Lhermitte-Duclos (caractérisé par des gangliocytomes dysplasiques du cervelet) (Blumenthal & Dennis 2008).

Le syndrome de Cowden est dû le plus fréquemment à une mutation du gène *PTEN* (pour *Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome TEN*) situé sur le chromosome 10q23.3. Il est composé de 9 exons (NM_000314) codant une protéine de 403 acides aminés.

La protéine PTEN est une phosphatase qui intervient dans la régulation de la voie de transduction du signal impliquant PI3K (phosphatidylinositol 3'-kinase). PTEN convertit le PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate) en PIP2 (phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate), exerçant ainsi une régulation négative de la voie PI3K/AKT responsable de son activité suppresseur de tumeur. PTEN joue également un rôle dans l'adhésion, la migration et l'invasion cellulaires.

Les variations du gène *PTEN* sont réparties sur l'ensemble des exons du gène, à l'exception de l'exon 9. Il s'agit dans la plupart des cas d'altérations clairement inactivatrices : mutations tronquantes et mutations faux-sens prédominant au niveau de l'exon 5 (Bonneau & Longy 2000). Les réarrangements de *PTEN* sont rares (< 3% des variations identifiées) (Chibon *et al.* 2008) Comme indiqué précédemment, les délétions de la région 10q23 emportant les gènes *BMPRIA* et *PTEN* sont associées à la **polypose juvénile infantile**.

2.4. Autres syndromes de susceptibilité aux cancers colorectaux

A côté de ces prédispositions héréditaires aux polypes et CCR bien caractérisées sur le plan clinique et moléculaire, divers syndromes ont été rapportés, impliquant les gènes *AXIN2*, *MSH3*, *NTHL1*, *GREM1* et *RNF43* avec une contribution encore mal définie, mais probablement plus modérée dans les prédispositions génétiques au CCR.

2.4.1. Le syndrome oligodontie - prédisposition au cancer colorectal

Le **syndrome oligodontie - prédisposition au cancer colorectal** (MIM #608615) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, dont la prévalence est actuellement inconnue. Les rares cas décrits montrent un phénotype varié, associant agénésie dentaire, polypes et cancers colorectaux, polypes gastriques, cancers du sein, une atteinte des phanères (Lammi *et al.* 2004 ; Marvin *et al.* 2011). Le nombre de polypes adénomateux varie de quelques-uns à plus de 100, posant le problème du diagnostic différentiel avec la polypose adénomateuse familiale liée au gène *APC*, la polypose associée au gène *MUTYH*, ou la polypose liée aux polymérases.

Le gène responsable est le gène *AXIN2* (*Axis inhibitor 2*, MIM *604025) localisé sur le chromosome 17q24 qui comprend 10 exons codant une protéine de 843 acides aminés. La protéine AXIN2 ou

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 10/20

Numéro de version : **1**

conductine joue un rôle important dans la voie de signalisation Wnt conjointement avec APC et la glyco-gène synthase kinase 3 β (GSK3 β) dans la régulation du pool de β -caténine intracytoplasmique.

De rares variations pathogènes du gène *AXIN2* ont été décrites comme associées à une susceptibilité au cancer colorectal. Il s'agit dans tous les cas décrits de variations tronquantes entraînant la perte du domaine fonctionnel DIX (*Disheveled and AXIN Interacting*) (Lammi *et al.* 2004 ; Marvin *et al.* 2011).

2.4.2. La polypose liée au gène *NTHL1*

Des **polyposes liées au gène *NTHL1*** (MIM #616415), de transmission autosomique récessive, ont été rapportées dans quelques familles (Weren *et al.* 2015). Les sujets hétérozygotes n'étaient pas affectés. Un phénotype associant polypose adénomateuse atténuée et un large spectre de tumeurs malignes et bénignes (cancers du tractus intestinal, de la vessie, cutanés, hyperplasie ou cancers de l'endomètre, méningiomes...) était observé dans les rares cas décrits. Le nombre de polypes adénomateux était variable, allant de 8 à 50 adénomes en moyenne.

Le gène *NTHL1* (MIM *602656) code une glycosylase du système BER. Il est localisé sur le chromosome 16 en 16p13.3. Ce gène s'étend sur environ 8 kb et est constitué de 6 exons codant une protéine de 312 acides aminés. Le rôle spécifique de la protéine NTHL1 est l'excision et la réparation des pyrimidines oxydées et des purines dont l'anneau aromatique est ouvert. Les mutations bialléliques du gène *NTHL1* conduisent au développement de tumeurs avec un excès de substitutions de type transitions C:G>T:A.

Initialement, une mutation tronquante c.268C>T, p.(Gln90*) (NM_002528) a été identifiée à l'état homozygote chez 7 individus appartenant à 3 familles non apparentées. D'autres familles ont ensuite été décrites, dont les sujets atteints étaient hétérozygotes composites, associant la mutation récurrente p.(Gln90*) à une autre mutation.

2.4.3. La polypose adénomateuse atténuée liée au gène *MSH3*

Des **polyposes adénomateuses atténuées liées au gène *MSH3*** (MIM #617100), de transmission autosomique récessive, ont été rapportées dans deux familles. Les patients présentaient également d'autres néoplasies extracoliques (duodénum, thyroïde...) (Adam *et al.* 2016).

Le gène *MSH3* (*MutS homolog 3*, MIM *600887) fait partie des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN. C'est un gène de plus de 220 kb localisé sur le chromosome 5q11.2-q13.2, comprenant 24 exons et codant une protéine de 1 137 acides aminés. La protéine MSH3 forme avec la protéine MSH2 un hétérodimère qui intervient dans la reconnaissance des mésappariements de l'ADN, avec une spécificité pour les indels de quelques bases. Les tumeurs des patients présentent ainsi une instabilité microsatellitaire touchant préférentiellement les séquences tétra-nucléotidiques (phénotype tumoral EMAS, *Elevated Microsatellite Alteration at Selected Tetranucleotide*) et di-nucléotidiques. Celle-ci est associée à la perte d'expression de la protéine MSH3 en immunohistochimie. Les données disponibles suggèrent également une surreprésentation des variations ponctuelles à type de transitions, par opposition à l'accumulation somatique de transversions observée au niveau des lésions survenant chez les sujets avec MAP.

2.4.4. Le syndrome de polypose mixte héréditaire lié au gène *GREM1*

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 11/20

Numéro de version : 1

Le **syndrome de polypose mixte héréditaire lié au gène *GREM1*** (ou HMPS, *Hereditary Mixed Polyposis Syndrome*) (MIM #601228) est un syndrome rare à transmission autosomique dominante, décrit dans des familles juives ashkénazes. Il associe des lésions coliques d'histologie très variée : adénomes classiques, polypes festonnés, polypes de type Peutz-Jeghers, polypes juvéniles et cancers colorectaux. Le nombre de polypes est souvent faible (inférieur à 15). L'âge médian au diagnostic de cancer colorectal est de 47 ans, avec une grande variabilité.

Ce syndrome est dû à une dérégulation de la transcription causée par une duplication située en amont du gène *GREM1* (MIM *603054), dans la région promotrice du gène. Plusieurs duplications ont été décrites à ce jour, intéressant le premier exon de *GREM1* et/ou les derniers exons du gène *SCG5* (Jaeger et al. 2012 ; McKenna et al. 2019). La protéine GREM1 intervient dans la voie BMP, qui a un rôle majeur dans la différenciation des cellules épithéliales intestinales. La duplication entraîne une surexpression de GREM1 dans l'épithélium intestinal, favorisant la formation de cryptes ectopiques pouvant dégénérer en cancer.

2.4.5. Le syndrome de polypose festonnée liée au gène *RNF43*

Le **syndrome de polypose festonnée** (*SSPCS, Sessile Serrated Polyposis Cancer Syndrome*, MIM #617108) se caractérise par de multiples polypes, > 20 disséminés dans le côlon ou > 5 dont deux supra centimétriques en amont du rectum, de nature festonnée (WHO). Il peut aussi être défini par la présence d'un polype colique festonné chez une personne apparentée au premier degré avec un patient atteint de polypose festonnée.

Des variants pathogènes du gène *RNF43* (*RING finger protein 43*, MIM *612482) ont été décrits dans quelques familles avec polypose festonnée (Gala et al. 2014 ; Yan et al. 2017). Le gène *RNF43* est un gène de 60 kb localisé sur le chromosome 17q22, comprenant 11 exons et codant une protéine de 783 acides aminés. La protéine RNF43 est une ubiquitine ligase qui régule négativement la voie Wnt.

Principaux syndromes de susceptibilité au cancer colorectal et gènes en cause

Pathologie	Gènes majeurs	NM préférés
Syndrome de Lynch	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>	NM_000249 NM_000251 NM_000179 NM_000535 NM_002354
Polypose adénomateuse familiale	<i>APC</i>	NM_000038 ; NM_00127511
Polypose adénomateuse associée au gène <i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	NM_001048171
Polypose associée aux polymérases	<i>POLD1</i> <i>POLE</i>	NM_002691 NM_006231
Polypose juvénile	<i>BMPRIA</i> <i>SMAD4</i>	NM_004329 NM_005359
Syndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	NM_000455
Syndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	NM_000314

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 12/20

Numéro de version : **1**

3. Diagnostic moléculaire

Alors que le diagnostic génétique des susceptibilités aux cancers du tube digestif était jusqu'à peu réalisé de façon ciblée et séquentielle en fonction de l'orientation clinique (histoire familiale, nombre de polypes et type histologique, données moléculaires tumorales), le nombre de plus en plus important de gènes de prédisposition, ainsi que les chevauchements phénotypiques ont conduit les laboratoires à modifier leur stratégie analytique et à passer d'une analyse séquentielle ciblée sur les quelques gènes les plus fréquemment impliqués à l'analyse d'un panel de gènes grâce au séquençage de nouvelle génération.

La liste des **laboratoires réalisant les tests** et des techniques utilisées est répertoriée dans Orphanet : <https://www.orphanet.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs.php?lng=FR>.

3.1. Gènes à étudier

Un groupe de travail réunissant généticiens cliniciens et moléculaires du Groupe Génétique et Cancer (GGC) a évalué l'intérêt clinique d'une liste de plus de 30 gènes potentiellement impliqués dans les susceptibilités aux cancers du tube digestif.

A l'issue de l'expertise (en juin 2018), le GGC a établi une liste de **14 gènes** à étudier face à un contexte évocateur d'une **prédisposition aux cancers du tube digestif** : ***MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, POLD1, POLE, BMPRIA, SMAD4, STK11, PTEN*** et ***CDHI*** (responsable de cancer gastrique diffus héréditaire).

Les gènes ***AXIN2, MSH3, NTHL1, GREM1, RNF43*** (pour les CCR) et ***CTNNA1*** (pour les cancers gastriques) pourraient avoir aussi une utilité clinique. Cependant, en raison des incertitudes concernant la contribution des mutations de ces gènes au risque tumoral digestif et la surveillance à adopter dans le cadre d'un test présymptomatique, il a été jugé **prématuré de les inclure dans le panel diagnostique**.

3.2. Méthodes d'étude

L'analyse des gènes de prédisposition aux cancers du tube digestif est réalisée en général par séquençage de nouvelle génération (NGS). Le NGS doit cependant être complété par une méthode de détection des variations du nombre de copies (CNV) lorsque l'analyse des données de NGS ne permet pas leur détection avec une sensibilité suffisante. Il peut également être complété par d'autres tests, dès lors que la situation le justifie : tests fonctionnels lorsqu'un variant de signification inconnue est identifié ou pour caractériser un variant d'épissage, étude de la méthylation du promoteur pour détecter une épimutation du gène ***MLH1*** ou recherche de mutations somatiques et de perte d'hétérozygotie dans le tissu tumoral.

3.3. Sensibilité diagnostique

La sensibilité diagnostique du test dépend du contexte clinique et de la disponibilité ou non des données tumorales.

Gènes MMR : La sensibilité diagnostique du test est difficile à apprécier ; elle dépend surtout des indications cliniques et de la stratégie adoptée (pré-screening sur la base du phénotype tumoral (test MSI et expression des protéines MMR) ou non) ([Rahner et al. 2012](#) ; [rapports d'activité INCa](#)). Les variations

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 13/20

Numéro de version : 1

ponctuelles sont de loin les altérations les plus fréquentes pour les gènes *MLH1*, *MSH2* et *MSH6*. Les réarrangements des gènes *MLH1*, *MSH2* et *EPCAM* permettraient cependant d'expliquer jusqu'à 10-20% des cas suspectés de syndrome de Lynch (Di Fiore *et al.* 2004 ; Van der Klift *et al.* 2005). Ils sont plus rares pour le gène *MSH6* (< 5%) (Van der Klift *et al.* 2005). Pour le gène *PMS2*, les réarrangements correspondraient à ~40% des altérations identifiées (Vaughn *et al.* 2013). Les épimutations constitutionnelles du gène *MLH1* sont rares (Hitchins 2013 ; Ward *et al.* 2013), représentant probablement moins de 1% des altérations constitutionnelles du gène *MLH1*.

APC : La sensibilité diagnostique du test, associant recherche de variations ponctuelles et réarrangements du gène *APC*, est estimée à 80-90% des patients avec PAF typique et 20-30% des patients avec PAF atténuée. Les réarrangements permettraient d'expliquer < 10-15% des PAF typiques (Aretz *et al.* 2015).

MUTYH : La sensibilité diagnostique du test est estimée à environ 15-20% des patients avec polypose adénomateuse atténuée (en fonction de la sévérité de la maladie et de l'histoire familiale : jusqu'à 60% lorsque celle-ci suggère une transmission récessive) (Aretz *et al.* 2012). Les réarrangements sont exceptionnels (Rouleau *et al.* 2011 ; Torrezan *et al.* 2011).

STK11 : La sensibilité diagnostique du test, associant recherche de variations ponctuelles et de réarrangements du gène *STK11*, est estimée à environ 90% dans les formes typiques de syndrome de Peutz-Jeghers (Aretz *et al.* 2005). Les réarrangements permettraient d'expliquer jusqu'à 30% des formes typiques (Aretz *et al.* 2005 ; Wang *et al.* 2014).

SMAD4, BMPRIA : La sensibilité diagnostique du test, associant recherche de variations ponctuelles et de réarrangements des gènes *SMAD4* et *BMPRIA*, est estimée à environ 25% pour chacun des gènes dans les formes typiques de polypose juvénile (Calva-Cerqueira *et al.* 2009). Les réarrangements des gènes *SMAD4* et *BMPRIA* permettraient d'expliquer environ 10-15% des formes typiques (environ 5-10% pour *SMAD4* et 4-5% pour *BMPRIA*) (Aretz *et al.* 2007 ; Calva-Cerqueira *et al.* 2009).

PTEN : Des variations du gène *PTEN* sont rapportées chez environ 80% des patients atteints du syndrome de Cowden et 60% des patients atteints de BRRS (Blumenthal & Dennis, 2008). Les réarrangements de *PTEN* représenteraient < 3% des variations identifiées (Chibon *et al.* 2008).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données concernant les gènes *POLD1* et *POLE*.

4. Arbres décisionnels

4.1. Cas index

La stratégie diagnostique pour les cas index est présentée dans la **Figure 1**.

L'analyse des gènes de prédisposition aux cancers du tube digestif est aujourd'hui réalisée généralement par **NGS ciblé** en raison du nombre de gènes à étudier (cf. 3.1, panel de gènes de prédisposition aux cancers du tube digestif). Néanmoins, pour certaines tumeurs extra-tube digestif survenues de manière isolée, telles les tumeurs desmoïdes ou les hépatoblastomes qui ne peuvent être

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 14/20

Numéro de version : 1

attribués parmi les gènes de susceptibilité aux cancers du tube digestif qu'au gène *APC*, une interprétation et un compte-rendu ciblés sur ce gène est recommandé.

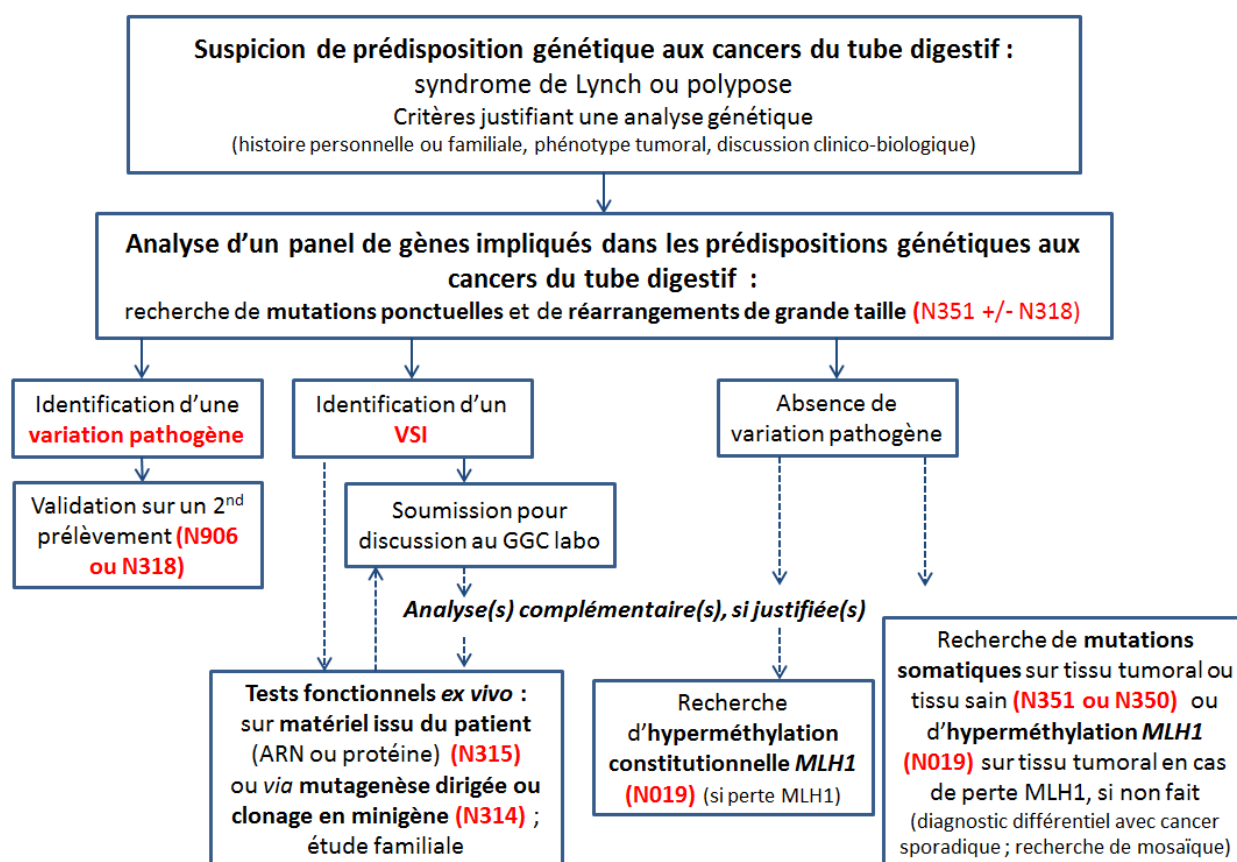


Figure 1 : Stratégie diagnostique chez les cas index

En l'absence de variant clairement pathogène identifié, le NGS doit être complété par une **méthode de détection des CNV** lorsque l'analyse des données de NGS ne permet pas leur détection avec une sensibilité suffisante. Il peut également être complété, lorsque le contexte le justifie, par des **analyses complémentaires** adaptées : tests fonctionnels (analyse des transcrits, test protéique) lorsqu'un variant de signification inconnue est identifié, recherche de mutations sur tissu tumoral ou/et tissu sain pour identifier une mutation en mosaïque ou établir le diagnostic différentiel avec un cancer sporadique, étude de la méthylation du promoteur du gène *MLH1*.

Toute variation pathogène ou probablement pathogène identifiée nécessite d'être **validée sur un prélèvement indépendant** avant d'être proposée pour son utilisation pour le conseil génétique.

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 15/20

Numéro de version : 1

Les variations génétiques non clairement pathogènes font l'objet d'une discussion au sein du **Réseau National des Laboratoires d'Oncogénétique Digestive (GGC laboratoires)**. Cette discussion repose sur l'expertise des laboratoires réalisant les tests et sur les critères définis par le réseau NGS-diag ([NGSDIAG_001](#)) émanant des critères de l'American College of Medical Genetics and Genomics – Association for Molecular Pathology (ACMG-AMP) ([Richards et al. 2015](#)) et adaptés à l'oncogénétique digestive (tenant compte notamment du phénotype tumoral). Elle peut conduire à la réalisation d'analyses complémentaires, comme des analyses fonctionnelles (étude de l'effet de la variation sur les transcrits ou sur la protéine), un haplotypage (lorsque le variant est identifié chez plusieurs patients issus *a priori* de familles différentes) ou des analyses tumorales (recherche d'instabilité microsatellitaire, étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR, recherche d'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*) lorsque celles-ci n'ont pas été réalisées au préalable.

Par ailleurs, l'absence de variation identifiée peut, en fonction des données cliniques, conduire à d'autres analyses, telle la recherche de mutation en mosaïque ou/et des mutations acquises (recherche de mutation sur tissu tumoral ou/et tissu sain) ou d'une éventuelle épimutation constitutionnelle du gène *MLH1* (étude de la méthylation du promoteur du gène *MLH1*).

4.2. Apparentés

Dans le cas de pathologies à transmission autosomique dominante (vaste majorité des cas), lorsqu'un variant pathogène (ou probablement pathogène) a été préalablement identifié chez le cas index de la famille, l'étude moléculaire est restreinte à la recherche de ce variant.

Dans le cas de pathologies à transmission autosomique récessive (MAP, CMMR-D), l'étude moléculaire varie en fonction de la situation : recherche dans la fratrie et chez les parents des deux variants pathogènes (ou d'un variant pathogène associé à un variant probablement pathogène) identifiés chez le cas index ; dans la descendance (MAP), analyse complète du gène à la recherche de l'un des deux variants identifiés chez le cas index et d'un second variant pathogène ([INCA, 2011](#)).

Les tests sont à réaliser sur **deux prélèvements indépendants**.

5. Compte-rendu d'analyse

Le compte-rendu doit rapporter de façon claire le résultat des analyses. Il doit interpréter et indiquer clairement la classe des variants mentionnés ([BP-ANPGM_009](#)).

Le compte-rendu d'analyse doit également comporter des recommandations concernant la prise en charge des patients : nécessité pour les porteurs d'un variant pathogène (ou probablement pathogène) d'une inclusion dans les protocoles de surveillance adaptés / possibilité pour les non porteurs d'être exclus des protocoles de surveillance adaptés.

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 16/20

Numéro de version : **1**

6. Cotation des analyses selon le RIHN

Les cotations proposées pour les analyses chez les **cas index** sont indiquées dans la **Figure 1**. Elles s'appuient sur les recommandations de l'ANPGM ([BP-ANPGM_011](#)).

Concernant les analyses chez les **apparentés**, la cotation proposée pour la recherche d'une variation ponctuelle est N353 pour le premier prélèvement et N906 pour le second prélèvement. La cotation proposée pour une recherche de réarrangement est N318 pour les deux prélèvements ([BP-ANPGM_011](#)).

7. Références

7.1. Références bibliographiques

- Adam R, Spier I, Zhao B, *et al.* Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am. J. Hum. Genet.* 2016, 99:337-51.
- Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, *et al.* Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet.* 2002, 30:227-32.
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, *et al.* High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum. Mutat.* 2005, 26: 513-9.
- Aretz S, Genuardi M, Hes F. Clinical utility gene card for: MUTYH-associated polyposis (MAP), Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis, multiple colorectal adenomas, multiple adenomatous polyps (MAP) - update 2012. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012, 21(1).
- Aretz S, Vasen H, Olschwang S. Clinical utility gene card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP) - Update 2014. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015, 23(6).
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010, 59:975-86.
- Blumenthal GM & Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2008, 16 :1289-300.
- Brosens LA, van Hattem A, Hylind LM, *et al.* Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut.* 2007, 56:965-7.
- Calva-Cerqueira D, Chinnathambi S, Pechman B, *et al.* The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. *Clin. Genet.* 2009, 75:79-85.
- Calva-Cerqueira D, Dahdaleh FS, Woodfield G, *et al.* Discovery of the BMPR1A promoter and germline mutations that cause juvenile polyposis. *Hum. Mol. Genet.* 2010, 19:4654-62.
- Campbell BB, Light N, Fabrizio D, *et al.* Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell.* 2017, 171:1042-56.
- Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CA. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg.* 2015, 7:25-32.

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 17/20

Numéro de version : 1

- Caspari R, Olschwang S, Friedl W, *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.
- Chibon F, Primois C, Bressieux JM, *et al.* Contribution of PTEN large rearrangements in Cowden disease: a multiplex amplifiable probe hybridisation (MAPH) screening approach. *J. Med. Genet.* 2008, 45:657-65.
- de la Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010, 28:3380-7.
- Delnatte C, Sanlaville D, Mougnot JF, *et al.* Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 78:1066-74.
- Di Fiore F, Charbonnier F, Martin C, *et al.* Screening for genomic rearrangements of the MMR genes must be included in the routine diagnosis of HNPCC. *J. Med. Genet.* 2004, 41:18-20.
- Elsayed FA, Kets CM, Ruano D. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet.* 2015, 23:1080-4.
- Gala MK, Mizukami Y, Le LP, *et al.* Germline mutations in oncogene-induced senescence pathways are associated with multiple sessile serrated adenomas. *Gastroenterology.* 2014, 146:520-9.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000, 119:1447-53.
- Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J. Rare Diseases* 2009, 4 : 22
- Hampel H, Frankel WL, Martin E, *et al.* Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N. Engl. J. Med.* 2005, 352:1851-60
- Hearle N, Schumacher V, Menko FH, *et al.* Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006, 12:3209-15.
- Horii A, Nakatsuru S, Miyoshi Y, *et al.* Multiple forms of the APC gene transcripts and their tissue-specific expression. *Hum. Mol. Genet.* 1993, 2:283-7.
- Jaeger E, Leedham S, Lewis A, *et al.* Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nat. Genet.* 2012, 44:699-703.
- Jones S, Emmerson P, Maynard J, *et al.* Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C>T:A mutations. *Hum. Mol. Genet.* 2002, 11:2961-67.
- Lammi L, Arte S, Somer M, *et al.* Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2004, 74:1043-50.
- Leclerc J, Flament C, Lovecchio T, *et al.* Diversity of genetic events associated with MLH1 promoter methylation in Lynch syndrome families with heritable constitutional epimutation. *Genet. Med.* 2018, 20:1589-99.

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 18/20

Numéro de version : 1

- Li J, Woods SL, Healey S, *et al.* Point mutations in Exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am. J. Hum. Genet.* 2016, 98:830-42.
- Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, *et al.* Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat. Genet.* 2009, 41:112-7.
- Lynch HT & de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348:919-32.
- Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, *et al.* Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nature Rev.* 2015, 15:181-94.
- Marvin ML, Mazzoni SM, Herron CM, *et al.* AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2011, 155:898-902.
- McKenna DB, Van Den Akker J, Zhou AY, *et al.* Identification of a novel GREM1 duplication in a patient with multiple colon polyps. *Fam Cancer.* 2019, 18:63-66.
- Niessen RC, Kleibeuker JH, Jager PO, *et al.* Getting rid of the PMS2 pseudogenes: mission impossible? *Human Mutat.* 2007, 28:414.
- Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan Met *al.* Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer.* 2014, 13:57-63.
- Palles C, Cazier JB, Howarth KM, *et al.* Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. 2013, 45:136-44. Rahner N, Steinke V, Schlegelberger B, *et al.* Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) - update 2012. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011.
- Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015, 17:405-24.
- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, *et al.* Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010, 8:6.
- Rohlin A, Engwall Y, Fritzell K, *et al.* Inactivation of promoter 1B of APC causes partial gene silencing: evidence for a significant role of the promoter in regulation and causative of familial adenomatous polyposis. *Oncogene* 2011, 30:4977-89.
- Rouleau E, Zattara H, Lefol C, *et al.* First large rearrangement in the MUTYH gene and attenuated familial adenomatous polyposis syndrome. *Clin. Genet.* 2011, 80: 301-3.
- Santoro IM, Groden J. Alternative splicing of the APC gene and its association with terminal differentiation. *Cancer Res.* 1997, 57:488-94.
- Shinbrot E, Henninger EE, Weinhold N, *et al.* Exonuclease mutations in DNA polymerase epsilon reveal replication strand specific mutation patterns and human origins of replication. *Genome Res.* 2014, 24:1740-50.

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**Numéro de version : **1**

Page 19/20

- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, *et al.* Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348:791-9.
- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, *et al.* Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012, 18:400-7.
- Thliveris A, Samowitz W, Matsunami N, *et al.* Demonstration of promoter activity and alternative splicing in the region 5' to exon 1 of the APC gene. *Cancer Res.* 1994, 54:2991-5.
- Torrezan GT, da Silva FC, Krepischi AC, *et al.* Breakpoint characterization of a novel large intragenic deletion of MUTYH detected in a MAP patient: case report. *BMC Med. Genet.* 2011, 12:128.
- van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW, *et al.* Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut* 2008, 57:623-7.
- Vaughn CP, Baker CL, Samowitz WS, *et al.* The frequency of previously undetectable deletions involving 3' Exons of the PMS2 gene. *Genes Chrom. Cancer* 2013, 52:107-12
- Wang Z, Wu B, Mosig RA, *et al.* STK11 domain XI mutations: candidate genetic drivers leading to the development of dysplastic polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum. Mutat.* 2014 Jul;35(7):851-8.
- Ward RL, Dobbins T, Lindor NM, *et al.* Identification of constitutional MLH1 epimutations and promoter variants in colorectal cancer patients from the Colon Cancer Family Registry. *Genet. Med.* 2013, 15:25-35.
- Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, *et al.* A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat. Genet.* 2015, 47:668-71.
- Yan HHN, Lai JCW, Ho SL, *et al.* RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut* 2017, 66:1645-56.

Articles de revues :

- Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Feb 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/books/NBK1345/>)
- Nielsen M, Lynch H, Infante E, *et al.* MUTYH-Associated Polyposis. 2012 Oct 4 [Updated 2015 Sep 24]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/books/NBK107219/>)
- Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [Updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/books/NBK1211/>)

**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES
AUX CANCERS DU TUBE DIGESTIF :
PREDISPOSITIONS AU CANCER COLORECTAL**

Référence : **ANPGM_140**
Page 20/20

Numéro de version : **1**

McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [Updated 2016 Jul 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/books/NBK1266/>)

Larsen Haidle J, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [Updated 2017 Mar 9]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/books/NBK1469/>)

Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [Updated 2016 Jun 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/books/NBK1488/>)

7.2. Référentiels

Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR dans le syndrome de Lynch. INCa, avril 2009 (www.e-cancer.fr)

Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Collection Recommandations & référentiels, INCa, décembre 2009 (www.e-cancer.fr)

La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. INCa, avril 2011 (www.e-cancer.fr)

Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch, collection Outils pour la pratique. INCa, juin 2016 (www.e-cancer.fr)

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TCND) (www.tcnd.org)

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) (www.snfge.org)

Recommandations pour l'élaboration d'un CR d'analyse NGS. BP-ANPGM 009 (www.anpgm.fr/recommandations-professionnelles)

Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses en NGS. NGS DIAG_001 (version en cours) (www.anpgm.fr/index.php/recommandations-professionnelles).

Recommandations ANPGM pour la cotation des actes de génétique moléculaire constitutionnelle. BP-ANPGM_011 (version en cours) (www.anpgm.fr/index.php/recommandations-professionnelles).