**Synthèse – Gènes *POLE* et *POLD1***

**1 Etat des connaissances**

Les gènes *POLE* et *POLD1* codent pour les ADN polymerases ε et δ qui ont un rôle dans la fidélité de réplication de l’ADN (fonction « proofreading ») mais aussi des fonctions base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER), Mis Match Repair (MMR) et de réparation des cassures double brin de l’ADN. *(1)*. Les mutations constitutionnelles des gènes *POLE* et *POLD1* ont été rapportés pour la première fois en 2013 dans des familles atteintes de cancers colorectaux ou de polypes coliques adénomateux multiples d’apparence familiale via une approche pangénomique *(2).* Ces mutations sont toutes situées dans le domaine exonucléase de ces gènes.

Bien qu’un assez faible nombre de tumeurs de patients porteurs de mutations constitutionnelles des gènes *POLE* et *POLD1* aient été analysées et rapportées à ce jour, il en ressort un phénotype tumoral hypermuté (substitutions de bases et missense substitutions) rapporté aussi dans les tumeurs coliques présentant des mutations somatiques de *POLE (2).*

**2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles des gènes *POLE* et *POLD1***

**2.1 Risque de cancer colorectal  (CCR)**

La seule étude estimant le risque de CCR chez les individus porteurs de mutations des gènes *POLE* et *POLD1* rapporte un risque très élevé, similaire à celui observé chez les individus porteurs de mutations des gènes MMR (RR/OR >4) (3). Dans un corrigendum ajouté à la publication princeps les auteurs estimaient le risque de CCR à 70ans chez les hommes et les femmes à respectivement 28% (IC 95%, 10–42%) et 21% ( IC 95%, 7–33%) pour les porteurs de mutations de *POLE* et 90% (IC 95%, 33–99%) et 82% (IC 95%, 26–99%) pour les porteurs de mutations de *POLD1*. Toutefois, ces estimations peuvent être surestimées en raison de possibles biais liés à la qualité des données de l’étude (méthodologie adaptée mais, la moitié des familles disponible seulement, a été analysée en raison de données manquantes). Par ailleurs, ces estimations restent imprécises par manque de puissance de l’étude publiée, particulièrement pour *POLD1*.

Des données cliniques issues des familles françaises porteuses de mutations de *POLE* sont actuellement en cours de publication. Les analyses de risque chez ces patients sont en faveur d’un risque très élevé de CCR. *(Données personnelles Dr Nadim HAMZAOUI).*

Enfin au plan moléculaire, le phénotype hypermuté des tumeurs coliques développées dans le cadre de mutations constitutionnelles des gènes *POLE* et *POLD1*, suggère l’imputabilité des mutations constitutionnelles des gènes POLE et POLD1 du fait du rôle essentiel des ADN polymerases ε et δ dans le maintien de la stabilité génomique.

**2.2 Risque de polypes coliques**

Les polypes rapportés dans les études sont tous de nature adénomateuse et généralement multiples. (4-10). Toutefois il n’existe pas d’études permettant d’estimer le risque d’adénomes coliques chez les patients porteurs de mutations des gènes *POLE* et *POLD1*

**2.3 Risque de cancers extra coliques**

Les familles porteuses de mutations *POLE* et *POLD1* rapportées dans la littérature paraissent présenter un risque de tumeurs extra coliques mais dont le phénotype reste mal défini. Ont notamment été rapportés des cas de tumeurs duodénales, endométriales et des tumeurs cérébrales primitives (1, 11)

Il n’existe pas d’études permettant d’estimer les risques de cancers extra coliques chez les personnes porteuses de mutations des gènes *POLE* et *POLD1*

Références :

*1 - Rayner E. et al Nature Feb 2016*

*2 - Palles C. et al Nat Genet Feb 2013*

*3 - Buchanan D.D. et al Genet Med Nov 2017*

*4 - Valle L. et al Hum Mol Genet Jan 2014*

*5 - Rohlin A. et al Int J Oncol Feb 2014*

*6 - Elsayed F.A. et al Eur J Human Genet Nov 2014*

*7 - Hansen M.F. et al Fam Cancer Apr 2015*

*8 - Bellido F. et al Genet Med Apr 2015*

*9 - Wimmer K. et al Fam Cancer Jan 2017*

*10 - Esteban-Jurado C. et al Oncotarget Mar 2017*

*11- Vande Perre P. et al Fam Cancer Oct 2018*

En conséquence il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal :

* *Le niveau de risque de CCR chez les individus porteurs d’une mutation des gènes POLE ou POLD1 semble très élevé selon le référentiel HAS 2017.*

Pour le risque de polypes coliques

* *Le niveau de risque de polypes coliques chez les individus porteurs d’une mutation des gènes POLE ou POLD1 est inconnu.*

Pour le risque de tumeurs extra coliques

* *Le niveau de de tumeurs extra coliques chez les individus avec mutations des gènes POLE ou POLD1 est inconnu.*

**3. Avis concernant l’analyse/inclusion des gènes *POLE* et *POLD1* dans le panel « tube digestif »**

En l’état actuel des connaissances, il semble exister un risque très élevé de CCR chez les individus qui seraient identifiés porteurs d’une mutation des gènes *POLE* ou *POLD1* dans le cadre d’une analyse pour une prédisposition héréditaire au CCR.

**En conséquence, en raison d’une utilité clinique reconnue les gènes *POLE* et *POLD1* sont inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

L’analyse des gènes *POLE* et *POLD1* est réalisée devant tout contexte personnel ou familial de CCR, et/ou de polypes adénomateux coliques, évocateur d’un syndrome de prédisposition au CCR.

**4. Prise en charge digestive des personnes identifiées porteuses de mutation des gènes *POLE* ou *POLD1***

**4.1 Prise en charge colorectale des individus porteurs de mutations des gènes *POLE* ou *POLD1***

\* La prise en charge des individus porteurs d’une mutation des gènes *POLE* et *POLD1* doit suivre les préconisations des référentiels de prise en charge des patients à risque très élevés selon le référentiel HAS 2017 à savoir  une coloscopie avec chromoendoscopie à l’indigo carmin tous les 1 à 2 ans à adapter selon le contexte (nombre de polypes, contexte familial) et la prise en charge.

**4.2 - Prise en charge duodénale des individus identifiés porteurs de mutations des gènes *POLE* et *POLD1***

**\***Mise en place d’une surveillance endoscopique du tube digestif supérieur en cas de polypose adénomateuse colorectale/ polypes adénomateux multiples, conformément aux recommandations des référentiels HAS et des sociétés savantes.

**4.3 Prise en charge extra digestive des individus identifiés porteurs de mutations des gènes *POLE* et *POLD1***

\* Absence de recommandations en l’absence d’estimation des risques.

**5. Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients porteurs de mutations**

Les tests génétiques chez les apparentés peuvent être réalisés car le statut porteur/non porteur de la mutation est suffisamment discriminant pour identifier deux groupes de risques de CCR et de polypes adénomateux distincts justifiant de prises en charge différentes (cf. supra).

**6. Autres préconisations et perspectives**

\* Intérêt d’une inclusion de ce gène dans un projet de recherche d’épidémiologie génétique afin de préciser le phénotype et les données de risque

\* Accès en routine a des tests fonctionnels pour aider à classer les variants

\* Importance de la veille bibliographique

\* Publication des données françaises en 2019