**Recommandations nationales du Groupe Génétique et Cancer – Unicancer sur les modalités d’analyses en panels multi-gènes dans les prédispositions héréditaires aux tumeurs du tube digestif** (Résumé pour soumission aux JFHOD 2019)

M. Dhooge (1) , S. Baert Desurmont (2) , N. Andrieu (1) , P. Berthet (3) , V. Bonadona (4) , B. Buecher (1) , O. Caron (5) , O. Cohen Haguenauer (1) , C. Corsini (6) , A. De Pauw (1) , C. Delnatte (7) , S. Dussart (4) , C. Jamain (1) , D. Leroux (8) , C. Maugard (9) , J. Moretta Serra (10) , C. Popovici (10) , C. Lasset (4) , C. Nogues (10) , C. Colas (1)

(1) Paris (2) Rouen (3) Caen (4) Lyon (5) Villejuif (6) Montpellier (7) Nantes (8) Grenoble (9) Strasbourg (10) Marseille

JIPOD 24 et 25 mars

Journées francophones digestives – poster

Aussi pour un congrès international SOciét inter de gastro antéro à Ocland en cposter

Revue sur 31 genes

On en a retenu 14 pour la pratique clinique de diago

Le GGC-Unicancer recommande d'utiliser ce panel lors d’une suspicion de prédispositions aux cancers du tube digestif.

2 grands groupes de pré dispo :

Cancers colorectaux avec ou sans Les formes familiales 🡪 syndrome de linch

Avec polimomes 🡪

Dans ce panel les formes familiales ducancer lestomac

Harmoniser les pratiques entre les différentes labo pour que les patients ou qu’ils soient testés puisse bénéficier du même dépistage

Sur les autres genes, écartés, il y en a certains qui ont un intérêt en terme e recherche,

Les 17 autres n’ont pas encore été complètement écartés , seront peut etre intégré

C’est la 1ere fois

Risque associé à ces genes

Pour dépistage des familles à risque

Ca s’intègre dans le dispositif d’onco génétique financé par l’inca, ça s’inscrit dedans

Dans les pré dispo digestifs,

Sein : surveillance et on depiste tot

Soit on fait de la chirrugie et c’est liourd

Coclospopie : le fait de reperer les risques sans

Depistage plus précoce et plus rapprocher

Risques associés sur d’autres organes,

Prévention par le depistage des polipes via la coloscopie , difference du sein

Option effiace du depistage dans aller sur de la chirurgie

Pour permettre de réduire leurs risques

Message :

D’en parler à son medecin ou gatsro antérologues : plusisurs cas dans la famille, ou un seul cas mais jeune ou des cancers digetsifs associés à des polipes multiples

En parler au gatsor qui l’orienter vers la consultation génétique : toutes les concultations maillées au niveau national par Inca, annuaire dispo sur site Inca

Quan don a trouvé une famille , il y ades reseaux référents , et ça permet d’avoirs des

Réseaux de suivis

Une fois que ces familles sont passés en génétique et identifiés on les met en lien avec centers de suivis

On évalue le risque on prescrit le panel de 14 genes

Prise de sang , envoyé au labo référent validé inca

Extraction ADN, analyse des 14 genes, rendent le résultat

Si mutation surveillance ++

On peut savoir si on fait partie dune famille à haut risque et donc prédisposition

Donc + de suivi

Citation Christelle ++

3 grandes

BRCA et linch ; 170000 pour BRCA et 7000 pour le linch

Cf intro CP panel

C’est parecque les techniques ont bcp évolués qu’on peut analyser les genes

Quels sont les genes que l’on peut mettre dans ce panel

En lien 🡪 1 fiche par gene , si retenu prise en charge/risques associés

AU moins les 14 retenus

INTRODUCTION

Face à une suspicion de prédisposition héréditaire aux cancers du tube digestif avec ou sans polypose, le séquençage de nouvelle génération (ou NGS) permet d'analyser simultanément un grand nombre de gènes pouvant être associés à un risque augmenté de développer ces tumeurs. Ainsi, des panels de gènes dits «digestifs», ont été récemment mis en place et sont couramment utilisés dans de nombreux laboratoires de génétique moléculaire français. En raison de l'absence de recommandations nationales, il existe des disparités dans la composition de ces panels et dans la prise en charge médicale des patients porteurs de mutations délétères.

MATERIELS ET METHODES

Afin d’harmoniser ces nouveaux panels, le Groupe Génétique et Cancer (GGC)-Unicancer a constitué un groupe de travail de 19 experts (généticiens cliniciens et moléculaires, conseiller en génétique, gastroentérologues et épidémiologistes français) qui ont procédé à une revue exhaustive de la littérature pour 31 gènes jugés d’intérêt en cas de suspicion de prédisposition héréditaire aux tumeurs gastro-intestinales.

Le groupe a identifié les articles comportant des estimations de risques de tumeurs du tube digestif. Leurs résultats et éventuels biais ont été discutés au cours de plusieurs séances de travail en présence de l’ensemble des membres du groupe afin de valider une liste des gènes dont le risque estimé semblait suffisamment fiable et élevé pour une utilisation clinique.

En raison de leur statut bien établi, les gènes MMR et APC n’ont pas été évalués. Pour le gène MUTYH, seuls les risques associés aux mutations délétères mono alléliques ont été étudiés.

Ont été retenus pour constituer le panel, les gènes dont les mutations sont associées à un risque de tumeurs du tube digestif et / ou à un phénotype digestif bien établis, justifiant une prise en charge spécifique.

Les gènes de prédisposition au cancer du pancréas ont été exclus et feront l'objet d'une expertise

RESULTATS

Ce travail d’expertise a permis de définir un panel de 14 gènes d'intérêt clinique confirmé (estimations fiables des risques tumoraux, recommandations de surveillance associées et possibilité de tests génétiques pré-symptomatiques chez les apparentés) : *APC, BMPR1A, CDH1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH* (mutations bi-allélique), *PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4* et *STK11*.

Le GGC-Unicancer recommande d'utiliser ce panel lors d’une suspicion de prédispositions aux cancers du tube digestif.

Les raisons de l'exclusion des 17 autres gènes ont été argumentées.

L’insuffisance - voire l’inexistence - des estimations des risques tumoraux associés a mené à l’exclusion de gènes, en particulier *CTNNA1, MSH3* et *NTHL1*, malgré des arguments physiopathologiques très évocateurs comme leur implication dans certaines voies moléculaires.

Les recommandations de dépistage, de prévention et le conseil génétique pour tous les gènes évalués ont été discutées.

CONCLUSION

A l'issue de ce travail d'expertise, face à une suspicion de prédisposition héréditaire aux cancers du tube digestif avec ou sans polypose, le groupe GGC-Unicancer recommande d'utiliser ce panel de 14 gènes d'intérêt clinique établi.

En raison de l’évolution rapide des connaissances, une mise à jour annuelle de la littérature est prévue pour améliorer ce panel de gènes en cas de données nouvelles sur des gènes candidats.

Des études génétiques et épidémiologiques sont nécessaires pour mieux estimer les risques associés aux gènes non sélectionnés dans le panel actuel.