**Synthèse – gène *MSH3***

**1 Etat des connaissances**

Le gène *MSH3* est impliqué dans la réparation des mésappariements des séquences répétées de type tri-tétra-nucléotides. La perte de fonction de la protéine MSH3 conduit de manière spécifique à l’instabilité de séquences tétra-nucléotidiques (phénotype tumoral EMAST : Elevated Microsatellite Alteration at Selected Tetranucleotide).

Une étude pangénomique de type « exome » chez 102 patients avec polypose atténuée (1) rapporte la présence de mutations homozygotes de *MSH3* chez deux cas index présentant un phénotype de polypose adénomateuse atténuée histologiquement documentée, ces mutations bi-alléliques ayant aussi été retrouvées chez un de leurs apparentés présentant également des polypes adénomateux (soit au total 4 individus atteints de polypes adénomateux multiples ou de polypose porteurs de mutations bi-alléliques du gène *MSH3* dans 2 fratries distinctes). Ces résultats soulèvent l’hypothèse d’une prédisposition génétique de transmission autosomique récessive liée à des mutations bi-alléliques du gène *MSH3*.

Au plan somatique : le phénotype EMAST a été observé sur les 3 échantillons tumoraux étudiés et l’étude immunohistochimique du tissu adénomateux et du tissu sain permettait de mettre en évidence une perte d’expression de la protéine MSH3 dans les tumeurs.

Aucune étude à ce jour ne rapporte la prévalence de mutations délétères du gène *MSH3* chez des individus atteints de CCR ou de polypose.

Référence :

*1 -* [*Adam R*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adam%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27476653) *et al. Am J Human Genet. 2016*

**2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles du gène *MSH3***

**2.1 Risque de cancer colorectal**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de cancer colorectal associé aux mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *MSH3.*

**2.2 Risque de polypose adénomateuse colique**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de polypose adénomateuse colorectale associé aux mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *MSH3.*

**2.3 Risque d’adénomes / adénocarcinomes du duodénum**

Il n’existe pas d’études estimant le risque d’adénomes/adénocarcinomes du duodénum associé aux mutations constitutionnelles bi-alléliques du gène *MSH3.*

En conséquence, il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal  :

* *Le niveau de risque de cancer colorectal chez les individus avec mutations bi-alléliques du gène MSH3 est inconnu.*

Pour le risque de polypose adénomateuse colorectale :

* *Le niveau de risque de polypose adénomateuse colorectale chez les individus avec mutations bi-alléliques du gène MSH3 est inconnu.*

Pour le risque d’adénomes /adénocarcinomes du duodénum :

* *Le niveau de risque d’adénomes / adénocarcinomes du duodénum chez les individus avec mutations bi-alléliques du gène MSH3 est inconnu.*

De même, les risques de cancer colorectal, de polypose adénomateuse colorectale et d’adénomes / adénocarcinomes du duodénum associé aux mutations constitutionnelles mono-alléliques du gène *MSH3* sont inconnus.

**3 Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *MSH3* dans le panel « tube digestif »**

Le gène *MSH3* semble avoir une utilité clinique , bien que rapportés dans une seule étude :

1. le phénotype « EMAST » suggère l’imputabilité du gène *MSH3* dans le phénotype tumoral
2. la perte d’expression immunohistochimique de la protéine *MSH3* suggère l’imputabilité du gène *MSH3* dans le phénotype tumoral

Cependant en raison des incertitudes sur la contribution des mutations bi-alléliques du gène *MSH3* dans le risque tumoral digestif et sur la surveillance à adopter pour les personnes non porteuses d’une mutation bi-allélique, il est prématuré de l’inclure dans le panel diagnostic « tube digestif ».

*MSH3* étant un gène candidat, une veille scientifique soutenue et une ré-évaluation régulière des données disponibles sont indispensables.

**En conséquence, en l’absence d’utilité clinique reconnue, le gène *MSH3* n’est pas inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

**4 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation constitutionnelle du gène *MSH3* identifiée avant la publication des présentes recommandations (projets pilotes d’analyses en panel de gènes)** :

**4.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation bi-allélique du gène *MSH3* mise en évidence dans un contexte de polypose / adénomes multiples :**

Il convient de poursuivre la surveillance endoscopique requise compte tenu du phénotype digestif pathologique.

**\***D’une façon générale, l’indication et les modalités de la surveillance colorectale reposent sur les caractéristiques de l’histoire personnelle (phénotype colique) et/ou familiale, conformément aux recommandations des référentiels HAS et des sociétés savantes.

**\***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.

**\***Information de la personne sur l’insuffisance des connaissances relatives à la contribution des mutations identifiées dans le phénotype digestif conduisant à ne pas proposer de tests ciblés chez les apparentés.

**4.2 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation bi-allélique du gène *MSH3* identifiée en dehors d’un contexte personnel ou familial de tumeurs du tube digestif.**

\* Bilan endoscopique digestif de référence à l’âge adulte par coloscopie totale avec chromo endoscopie et fibroscopie oeso-gastro-duodénale.

\* Suite de la prise en charge basée sur les constatations de cette exploration

**4.3 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation mono-allélique du gène *MSH3*:**

\* Pas d’indication d’exploration endoscopique systématique fondée sur ce seul génotype (c’est-à-dire en l’absence d’histoire personnelle et/ou familiale)

\* L’indication et les modalités de la surveillance colorectale reposent sur les caractéristiques de l’histoire personnelle (phénotype digestif) et/ou familiale, conformément aux recommandations des référentiels HAS et des sociétés savantes.

**5 Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients avec polypose / cancers digestifs et mutations bi-alléliques de *MSH3.***

\* Pas d’indication de tests ciblés compte tenu de l’incertitude concernant la contribution du génotype dans le phénotype digestif.

\* L’absence de mutation ou la présence d’une mutation mono allélique ne permet pas de lever la surveillance endoscopique digestive chez les apparentés.

**6 Autres préconisations et perspectives**

\* Inclusion dans un **programme de recherche prioritaire** visant à :

i) préciser les phénotypes associés aux mutations mono- et bi-alléliques du gène *MSH3.*

ii) évaluer la contribution du génotype au phénotype digestif

iii) estimer les risques absolus de polypose et de cancers colorectaux et duodénaux.

\* Importance de la **veille bibliographique** et réévaluation à court terme (horizon 2019) de l’utilité clinique

\*Pas d’indication de test constitutionnel chez les patients chez qui a été identifiée une mutation tumorale du gène *MSH3.*