**SYNTHESE – gène *NTHL1***

**1 Etat des connaissances**

Le gène *NTHL1* est un gène du système de réparation des lésions de l’ADN par excision de bases BER (*Base Excision Repair*). Il code pour une glycosylase impliquée dans la prévention des lésions oxydatives de l’ADN par le biais de l’excision des pyrimidines oxydées, notamment de la 5-hydroxycytosine (5-OHC). Il a été impliqué pour la première fois en 2015 dans la genèse de certaines polyposes adénomateuses colorectales (1). En effet, une étude pan-génomique (*Whole Exome Sequencing*) réalisée chez 51 individus provenant de 48 familles hollandaises avec polypose adénomateuse colorectale atténuée ou polypes adénomateux multiples sans mutation des gènes *APC* et *MUTYH* a conduit à identifierune mutation tronquante, de type non-sens (c.268C>T; p.Gln90\*) du gène *NTHL1* à l’état homozygote chez 7 cas index issus de 3 familles. Dans tous les cas, la présentation familiale était compatible avec un mode de transmission autosomique récessif et il existait une parfaite ségrégation entre ce génotype et le phénotype colique. Cette même mutation a été identifiée à l’état homozygote dans un second temps chez 2 des 88 cas avec polypose adénomateuse colorectale inexpliquée de la série espagnole de Belhadj *et al*. (soit une prévalence des mutations homozygotes dans ce groupe  de 2,27%) (2). Cette mutation était présente à l’état hétérozygote uniquement chez 2 des 523 cas avec cancers colorectaux de type pMMR survenus dans un contexte d’agrégation familiale de cancers colorectaux inexpliqués également génotypés dans le cadre de cette étude (2). Deux autres cas avec mutations bi-alléliques du gène *NTHL1* ont été rapportés. La même mutation a été identifiée à l’état homozygote pour un cas avec polypose adénomateuse colorectale de type atténué (3), et associée à une mutation d’épissage dans un cas de polypose adénomateuse colorectale dégénérée à 41 ans et atteintes tumorales multiples (carcinome mammaire de type canalaire infiltrant, carcinome urothélial de vessie, méningiome, carcinome baso-cellulaire, carcinome épidermoïde ORL, kératoses seborrhéiques, naevi, cystadénome ovarien).

Il est intéressant de noter que dans l’étude princeps de Weren *et al*. i) 2 des 3 femmes avec mutations bi-alléliques de *NTHL1* avaient un adénocarcinome de l’endomètre, la troisième des lésions d’hyperplasie épithéliale atypiques de l’endomètre; ii) 1 patient avait un adénocarcinome du duodénum, un autre une polypose adénomateuse duodénale (1).

Il est aussi à noter qu’une publication plus récente décrivant 29 individus porteurs de mutations bi alléliques de *NTHL1* issus de 17 familles rapportait une incidence élevée de cancers du sein chez les femmes porteuses de 60%. Une signature mutationnelle évocatrice avait été identifiée sur 13 des 14 tumeurs analysées chez ces patients (93%) (5).

Sur le plan moléculaire, les données disponibles suggèrent une surreprésentation des mutations ponctuelles à type de transitions, par opposition à l’accumulation somatique de transversions observée au niveau des lésions survenant chez les sujets avec polypose adénomateuse associée à *MUTYH*. Cette différence dans le profil d’altérations génétiques somatiques s’explique par une différence pour la spécificité de substrat entre les 2 glycosylases codées par *NTHL1* et *MUTYH*.

Il a été proposé d’appeler cette nouvelle entité NAP (*NTHL1 Associated Polyposis)* par analogie à l’acronyme MAP communément utilisé dans la littérature anglo-saxonne pour désigner la polypose adénomateuse associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

Références :

*1 - Weren RDA et al. Nature Genetics 2015*

*2 - Belhadj S et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017*

*3 - Broderick P et al. Gastroenterology 2017*

*4 - Rivera B et al. New England Journal of Medicine 2015*

*5 -* [*Grolleman J.E*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grolleman%20JE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30753826)*. et al. Cancer Cell Fev 2019*

**2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles du gène *NTHL1***

**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 *NTHL1.*

**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 *NTHL1*

**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 *NTHL1*

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 NTHL1 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 NTHL1 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 NTHL1 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 *NTHL1* sont inconnus.

**3 Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *NTHL1* dans le panel « tube digestif »**

Le gène *NTHL1* semble avoir une utilité clinique.

1. les altérations génétiques somatiques décrites (« signature moléculaire ») suggèrent l’imputabilité du gène *NTHL1* dans le phénotype de polypose adénomateuse
2. les données clinico-biologiques disponibles sont à rapprocher de celles de la polypose associée à *MUTYH*, affection également liée à une inactivation bi-allélique constitutionnelle d’un gène du système de réparation BER.

Cependant en raison des incertitudes sur la contribution des mutations bi-alléliques du gène *NTHL1* 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 ».

*NTHL1* 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 *NTHL1* 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 *NTHL1* 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 *NTHL1* 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 *NTHL1*  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 *NTHL1*:**

\* 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 *NTHL1***

\* 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 *NTHL1*

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 *NTHL1*.