**Synthèse – gène *PTEN***

**1 Etat des connaissances**

La maladie de Cowden et les syndromes associés ou PTEN Hamartoma tumor syndromes (PHTS) entrent dans le cadre des prédispositions héréditaires au cancer d’ordre syndromique. La maladie de Cowden correspond à un ensemble phénotypique complexe associant des atteintes des tissus dérivés des trois lignées embryonnaires. Le diagnostic clinique peut être difficile, nécessitant souvent un recours à des avis spécialisés et sa confirmation moléculaire repose sur la mise en évidence d’une altération du gène *PTEN*. La polypose hamartomateuse est un critère mineur de la maladie de Cowden.

Lors des explorations digestives réalisées dans un contexte de syndrome de Cowden il est à noter que sont généralement rapportées la cohabitation de polypes de natures histologiques diverses (polypes hamartomateux, hyperplasiques, adénomateux, inflammatoires, ganglioneuromes, agrégats d’hyperplasies lymphoïdes, lipomes).

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

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

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 population générale (1-6)

* Risque cumulé à 70 ans : 16% (IC : 8 - 24)] dans l’étude de Riegert Johnson (1) ;
* Risque cumulé à 70 ans : 9% (IC : 3,8- 14,1) dans l’étude de Tan (2)
* Risque cumulé à 60 ans : 16,7/20% (IC : ?) dans l’étude de Nieuwenhuis (4)

Toutefois, ces estimations restent imprécises par manque de puissance des études publiées. Il peut également exister une surestimation du risque liée au biais de recrutement, qui est cependant moins important que celui rapporté pour les risques de cancer du sein (appartenant aux critères majeurs d’étude du gène *PTEN*).

De plus, dans l’étude étudiant le phénotype digestif chez les patients porteurs d’une mutation dans le gène *PTEN*, le tiers des explorations endoscopiques réalisées concernaient des individus présentant une symptomatologie digestive (6).

**2.1 Risques de cancers du tube digestif extra colique**

Aucun autre sur-risque de cancer du tractus digestif ne peut être suspecté actuellement sur les données de la littérature.

Références

*1 - Riegert-Johnson et al, Hereditary cancer in Clinical Practice 2010*

*2 - Tan et al, Clin Cancer Res 2012*

*3 - Bubien et al, J Med Genet 2013*

*4 - Nieuwenhuis et al.,Fam Cancer 2013*

*5 - Ngeow et al., J Clin Oncol 2014*

*6 - Heald et al. Gastroenterology 2010.*

En conséquence, il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal :

*-Le niveau de risque de cancer colorectal chez les personnes porteuses d’une mutation* du gène *reste imprécis même si l’on peut considérer qu’il est plus élevé que celui de la population générale.*

Pour le risque de cancers du tube digestif extra colique

*- Aucun autre sur-risque de cancer du tractus digestif ne peut être suspecté actuellement sur les données de la littérature.*

**3. Avis concernant l’analyse/inclusion du gène PTEN dans le panel de gènes « tube digestif »**

En l’état actuel des connaissances, il n’existe pas d’argument à ce jour permettant de penser qu’une mutation dans le gène *PTEN* puisse être identifiée dans le cadre d’une prédisposition héréditaire au CCR sans manifestations phénotypiques de la Maladie de Cowden associées.

Le gène *PTEN* est inclus dans le panel de gènes digestif « tube » au titre des gènes associées aux polyposes hamartomateuses, a fortiori vu les chevauchements phénotypiques, les difficultés de classifications histologiques des polypes, l’absence fréquente d’exploration digestive complète au moment du diagnostic et l’existence de formes frustres de maladie de Cowden.

**En conséquence, en raison d’une utilité clinique reconnue le gène *PTEN* est inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

L’analyse du gène *PTEN* est donc réalisée devant tout contexte personnel ou familial de cancer colorectal ou de polypose colorectale.

**4. Prise en charge digestive des personnes identifiées porteuses de mutations du gène *PTEN*.**

**4.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation de *PTEN* mise en évidence dans un contexte de syndrome de Cowden :**

La prise en charge des personnes porteuses d’une mutation du gène *PTEN* dans le cadre d’un syndrome de Cowden s’appuie sur un référentiel spécifique.

**4.2 Conduite à tenir chez une personne porteuse d’une mutation du gène *PTEN* identifiée lors d’une analyse en panel de gènes dans un contexte de cancer colique familiale sans critères évocateur de syndrome de Cowden :**

\* Un bilan clinique et paraclinique de maladie de Cowden est à effectuer afin de redresser le diagnostic phénotypique.

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

Les tests génétiques chez les apparentés peuvent être réalisés car le statut porteur/non porteur de la mutation est suffisamment discriminant pour les autres risques de cancers associés à la maladie de Cowden.

**6. Autres préconisations et perspectives**

\* Recensement des cas français (et si possible européens voire internationaux) de syndrome de Cowden pour estimer de façon non biaisée le risque de cancers du tube digestif et de polypose colorectale dans les familles.

\* Veille bibliographique