**Synthèse – gène *STK11***

**1. Etat des connaissances**

Le gène *STK11* est impliqué dans le syndrome de Peutz-Jeghers qui fait partie du groupe des polyposes hamartomateuses. L’histologie des polypes identifiée dans ce syndrome est caractéristique et ils sont nommés polypes « de Peutz-Jeghers ». Peuvent y être associés de façon fréquente mais inconstante une lentiginose peri-orificielle et d’autres atteintes tumorales (gynécologiques en particulier).

**2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles du gène *STK11***

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

Une étude et une méta-analyse ont estimé le risque de CCR chez les personnes porteuses de mutations du gène *STK11* et rapportent un risque *très élevé* (RR de 84 [47 -137] et risque cumulé à 64 ans 39% pour la première (1) risque de cancers gastro-intestinaux atteignant 57 % à 70 ans [39 à 76] dans la méta-analyse(2).

Toutefois, ces données sont très probablement surestimées (car biaisées en raison de la méthodologie employée non adaptée) et toutes les études réalisées ont concerné des patients atteints cliniquement d’un syndrome de Peutz- Jeghers (PJS) pour qui le statut mutationnel vis-à-vis du gène *STK11* n’était pas systématiquement connu.

 Aucunes données ne sont disponibles sur des patients porteurs de mutations du gène *STK11* hors contexte de syndrome de Peutz-Jeghers. On note que les mutations délétères du gène *STK11* sont très rarement identifiées dans les analyses en panels de gènes dans les contextes de prédispositions digestives.

**2.2 Risques de cancer gastrique et de l’intestin grêle**

Une étude estime les risques de cancers du tube digestif extra colique comme *très élevés* : cancer de l’estomac (RR de 213 [96-368] et risque cumulé à 64 ans 29%, cancer du grêle : RR de 520 [220-1306] et risque cumulé à 64 ans 13% (1).

Références :

*1 - Giardiello et al Gastroenterology 2000*

*2 - Hearle et al, Clin Cancer Res 2006*

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 STK11 dans un contexte de Syndrome de Peutz-Jeghers reste imprécis même si l’on peut considérer qu’il est plus élevé que celui de la population générale.*

*-Il n’existe aucune donnée sur les risques de cancer colorectal chez les personnes porteuses d’une mutation du gène STK11 en dehors d’une symptomatologie évocatrice de syndrome de Peutz-Jeghers*

Pour le risque de cancer gastrique et de cancer de l’intestin grêle :

*- Le niveau de risque de cancer gastrique et de cancer de l’intestin grêle chez les personnes porteuses d’une mutation du gène STK11 dans un contexte de Syndrome de Peutz-Jeghers reste imprécis même si l’on peut considérer qu’il est plus élevé que celui de la population générale.*

*- Il n’existe aucune donnée sur les risques de cancer gastrique et de cancer de l’intestin grêle chez les personnes porteuses d’une mutation du gène STK11 en dehors d’une symptomatologie évocatrice de syndrome de Peutz-Jeghers.*

**3. Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *STK11* dans le panel « tube digestif »**

Le gène*STK11* 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 et l’absence fréquente d’exploration digestive complète au moment du diagnostic.

**En conséquence, en raison d’une utilité clinique reconnue le gène *STK11* est inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

L’analyse du gène *STK11* 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 mutation du gène STK11 :**

**4.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation de *STK11* mise en évidence dans un contexte de PJS :**

La prise en charge des personnes porteuses d’une mutation du gène *STK11* dans le cadre du syndrome de Peutz-Jeghers s’appuie sur un référentiel spécifique.

**4.2 Conduite à tenir chez une personne porteuse d’une mutation du gène *STK11* identifiée lors d’une analyse en panel de gènes dans un contexte de tumeurs digestives personnelles ou familiales sans critères évocateurs de PJS**

\* Interrogatoire et examen clinique à la recherche de signes cliniques évocateurs d’un syndrome de Peutz-Jeghers qui auraient été méconnus (lentiginose, autres tumeurs associées…)

\* Relecture des CR endoscopiques et relecture histologiques en cas de polype(s) identifié(s) par une équipe de pathologie « experte ».

\* Explorations digestives systématiques : coloscopie avec coloration à l’indigocarmin, fibroscopie oesogastroduodénale et exploration de l’intestin grêle.

\* Suite de la prise en charge basée sur les constations endoscopiques.

**5. Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients porteurs de mutations de *STK11.***

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 cancers du tube digestif distincts justifiant de prises en charge différentes.

**6. Autres préconisations et perspectives**

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

\* Veille bibliographique