

POLYPOSES ATYPIQUES

QUOI DE NEUF EN 2017?

13èmes Journées de Gastro-entérologie
GH Paris Centre Cochin - Val de Grace

Samedi 28 janvier 2017

Marion DHOOGÉ
Service de gastroentérologie du Pr Chaussade
UF d'Oncogénétique clinique

Hôpitaux Universitaires Paris Centre

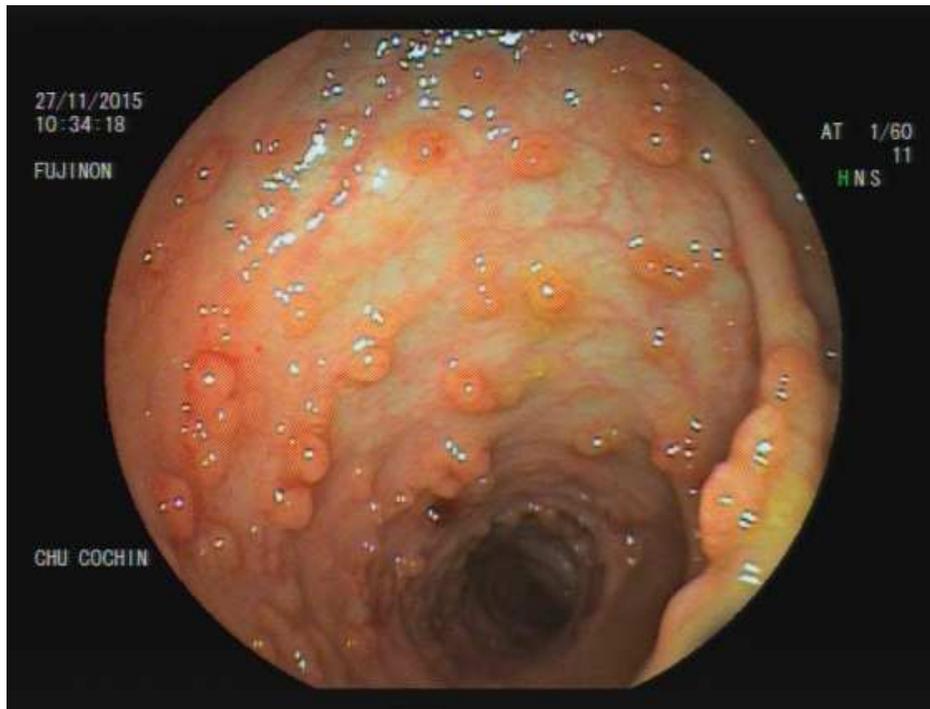


POLYPOSE TYPIQUE

PAF (Polypose Adénomateuse Familiale)

Autosomique DOMINANT

Mutation *APC*



- ✓ Polypose
 - Colique floride (>1000 Ad)
 - Duodénale (+ tardive)
- ✓ Tumeurs desmoïdes
- ✓ Rares lésions tumorales extra digestives
 - K thyroïde
 - Hépatoblastomes
 - Tumeurs du SNC
- ✓ Lésions bénignes
 - Ostéomes
 - Kystes épidermoïdes
 - Hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine

POLYPOSE TYPIQUE

PAF (Polypose Adénomateuse Familiale)

Réseau francilien
PRED-IdF

Polypose adénomateuse "familiale" liée à APC (1)

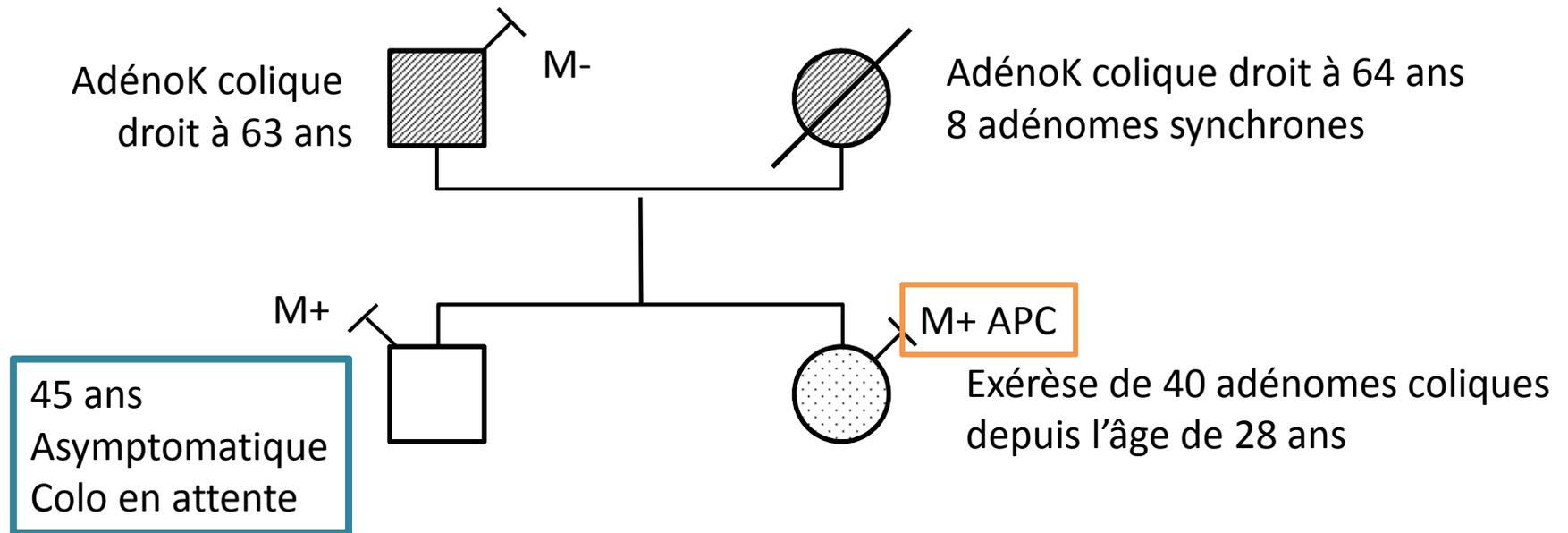
Phénotype classique

**Dépistage systématique,
quelles que soient les caractéristiques de l'histoire familiale**

Organe	Méthode*	Début	Intervalle
Colon Rectum	▪ Recto-sigmoïdoscopie et/ou Coloscopie (après avis gastropédiatre)	10-12 ans Dès la mise en évidence de polypes	/ 1 an / 1 an
Rectum	Endoscopie avec chromoendoscopie à l'indigo carmin		/ 1 an
Réservoir iléal	Endoscopie avec chromoendoscopie à l'indigo carmin		/ 3 ans en cas de normalité; sinon en fonction du score de Spiegelman
Estomac + Duodénum	▪ Endoscopie OGD en vision axiale jusqu'à D3 minimum, et en vision latérale, avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin	25-30 ans	

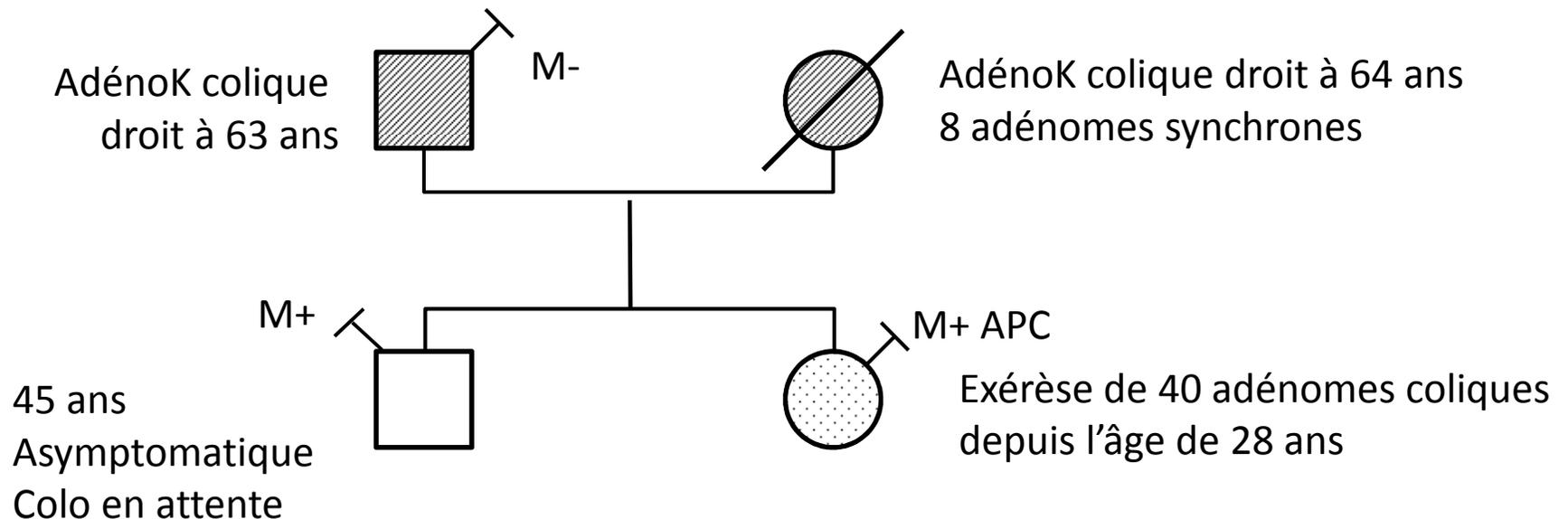
POLYPOSE ATTENUÉE

PAF (Polypose Adénomateuse Familiale)



POLYPOSE ATTENUÉE

PAF (Polypose Adénomateuse Familiale)



- ✓ 2014 : Exérèse de 5 adénomes tubuleux en DBG < 8mm, rectum normal
- ✓ 2016 : lésion de 12mm du bas rectum = adénome tubulovilleux en **DHG** avec **secteurs d'ADK intra-muqueux**

⇒ SURVEILLANCE RIGOUREUSE, y compris pour les formes atténuées

POLYPOSE TYPIQUE

PAF (Polypose Adénomateuse Familiale)

Réseau francilien
PRED-IdF

Polypose adénomateuse “familiale” liée à APC (2)

Phénotype “atténué”

**Dépistage systématique,
quelles que soient les caractéristiques de l'histoire familiale**

Organe	Methode*	Début	Intervalle
Colon/rectum	▪ Coloscopie (+/- chromo-endoscopie pancolique à l'indigo carmin)	20 ans	/ 1 - 2 ans, en fonction des données de chaque examen
Estomac + Duodénum	▪ Endoscopie OGD en vision axiale jusqu'à D3 minimum, et en vision latérale, avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin	25-30 ans	/ 3 ans en cas de normalité; sinon en fonction du score de Spiegelman

POLYPOSES ATYPIQUES

Caractère atypique évoqué devant:

- **Nombre d'adénomes inhabituel**
- **Pathologies associées (Syndromique)**
- **Types histologiques inhabituels**
 - Polyposes Festonnées / Hyperplasiques
 - (Polyposes Hamartomateuses : Peutz-Jeghers, Cowden, Polypose juvénile...)

Nombre d'adénomes inhabituel?

POLYPOSE ATTENUÉE

POLYPOSE ATTENUÉE

MAP (MutYH Associated Polyposis)



Autosomique RECESSIF
Mutation BI-ALLELIQUE
de *MutYH*

CRITERES TEST

- ✓ > 15 adénomes cumulés (quel que soit l'âge) 
- ✓ 10 à 14 adénomes < 60 ans
- ✓ 5 à 9 adénomes ET
 - < 40 ans
 - + CCR < 60 ans
 - Dont ≥ 5 adénomes avancés

⇒ **CS GENETIQUE**

POLYPOSE ATTENUÉE

MAP (MutYH Associated Polyposis)

Réseau francilien
PRED-IdF

Polypose adénomateuse liée à MutYH
(mutation germinale bi-allélique de ce gène+++)

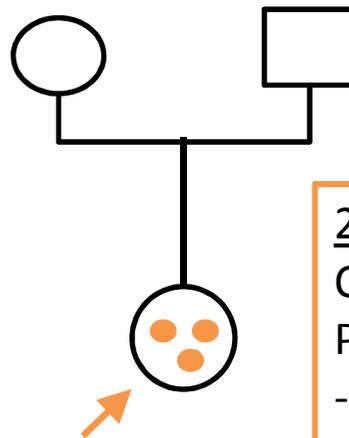
Dépistage systématique,
quelles que soient les caractéristiques de l'histoire familiale

Organe	Méthode*	Début	Intervalle
Colon/rectum	▪ Coloscopie (+/- chromo-endoscopie pancolique à l'indigo carmin	20-25 ans	/ 1 - 2 ans, en fonction des données de chaque examen
Duodénum	▪ Endoscopie OGD en vision axiale, et idéalement en vision latérale, avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin	25-30 ans	/ 3 ans en cas de normalité; sinon en fonction du score de Spiegelman

QUOI DE NEUF POLYPOSE ATTENUÉE?

- 30 % de polyposes sans explication génétique (Pas de mutation APC, MutYH,...)

⇒ EXOMES chez individus porteurs de polyposes inexplicables



2013, à 40 ans:

Coloscopie pour douleurs abdominales

Polypose pancolique et rectale

- ~ 100 adénomes
- 1 adénome en DHG avec ADK in situ
- 1 ADK pT2N0 du côlon droit

QUOI DE NEUF POLYPOSE ATTENUÉE?

A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene *NTHL1* causes adenomatous polyposis and colorectal cancer

VOLUME 47 | NUMBER 6 | JUNE 2015 NATURE GENETICS

- **NTHL1 associated polyposis (NAP)**

- Rapportée en 2015 (Weren et al.)

- Autosomique récessif

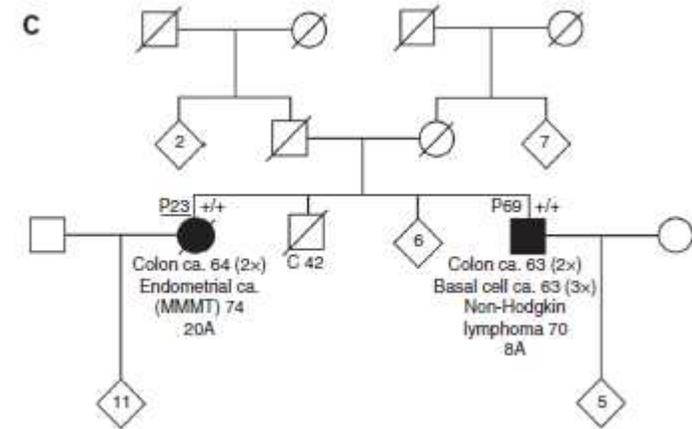
- Système BER

(Idem MutYH)

- Phénotype??

- Delineating the Phenotypic Spectrum of the *NTHL1*-Associated Polyposis

Belhadj et al, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016



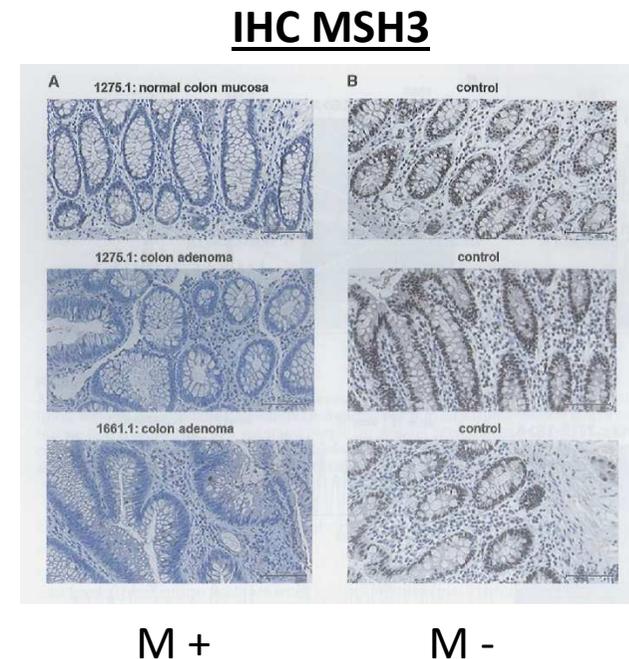
QUOI DE NEUF POLYPOSE ATTENUÉE?

Exome Sequencing Identifies Biallelic *MSH3* Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis

The American Journal of Human Genetics 99, 337–351, August 4, 2016

- **MSH3**

- Rapportée en 2016 (Adam et al.)
- Système MMR
- Autosomique récessif
- 2 individus porteurs bi alléliques
/ 102 individus testés
- IHC : Extinction de MSH3

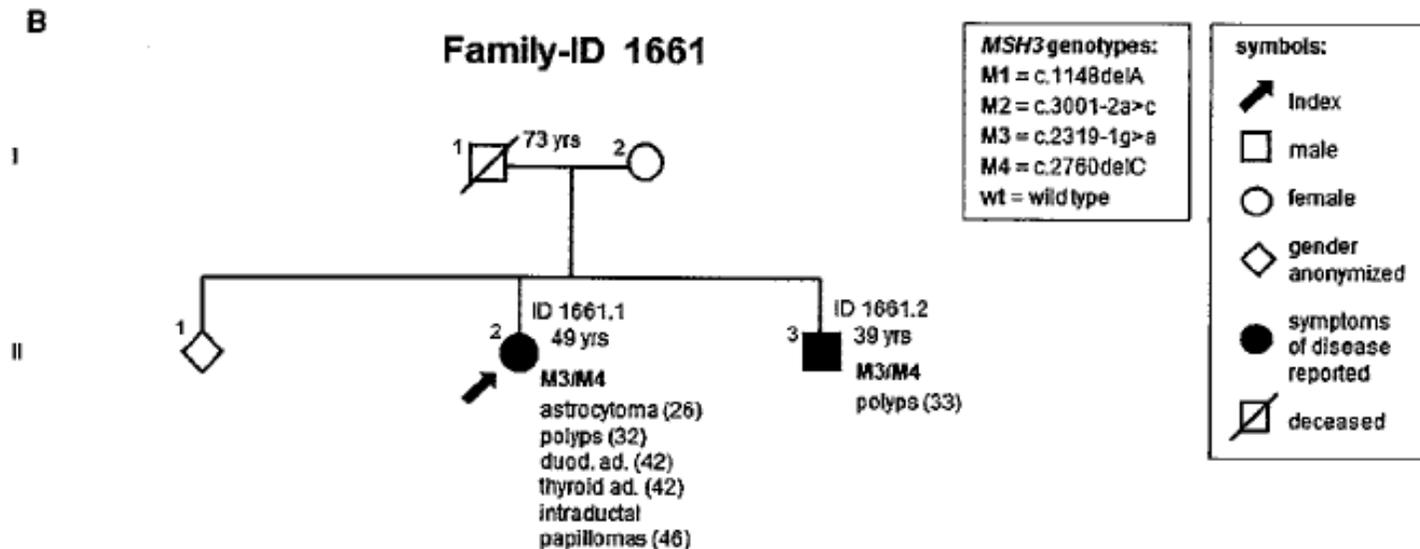
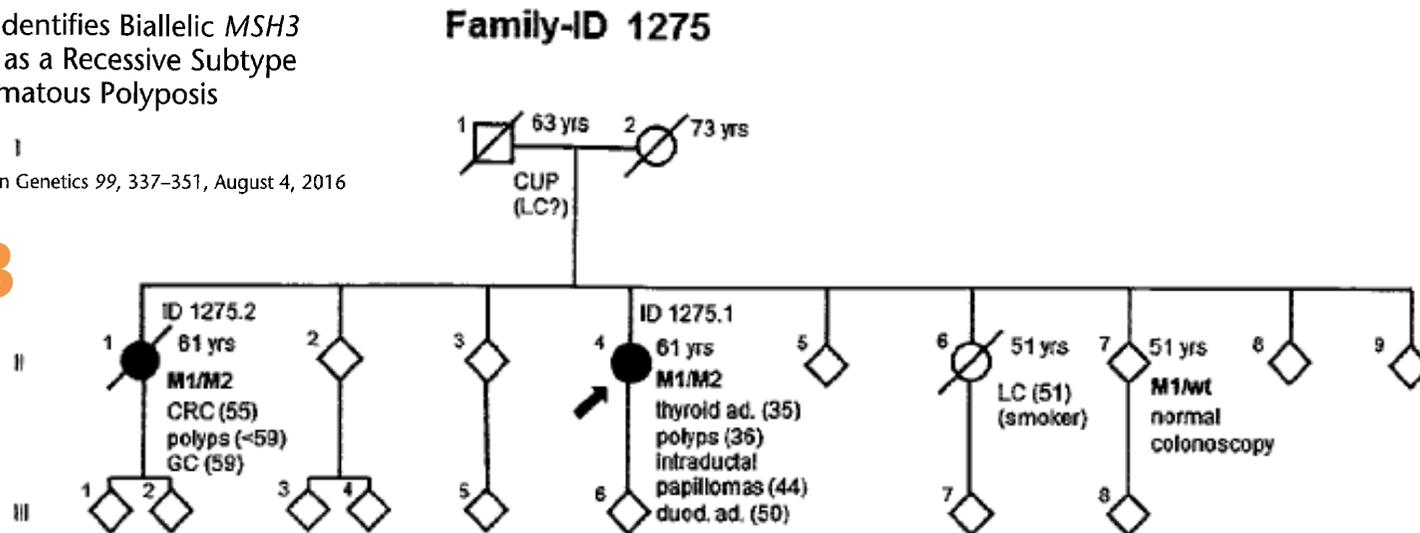


QUOI DE NEUF POLYPOSE ATTENUÉE?

Exome Sequencing Identifies Biallelic *MSH3* Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis

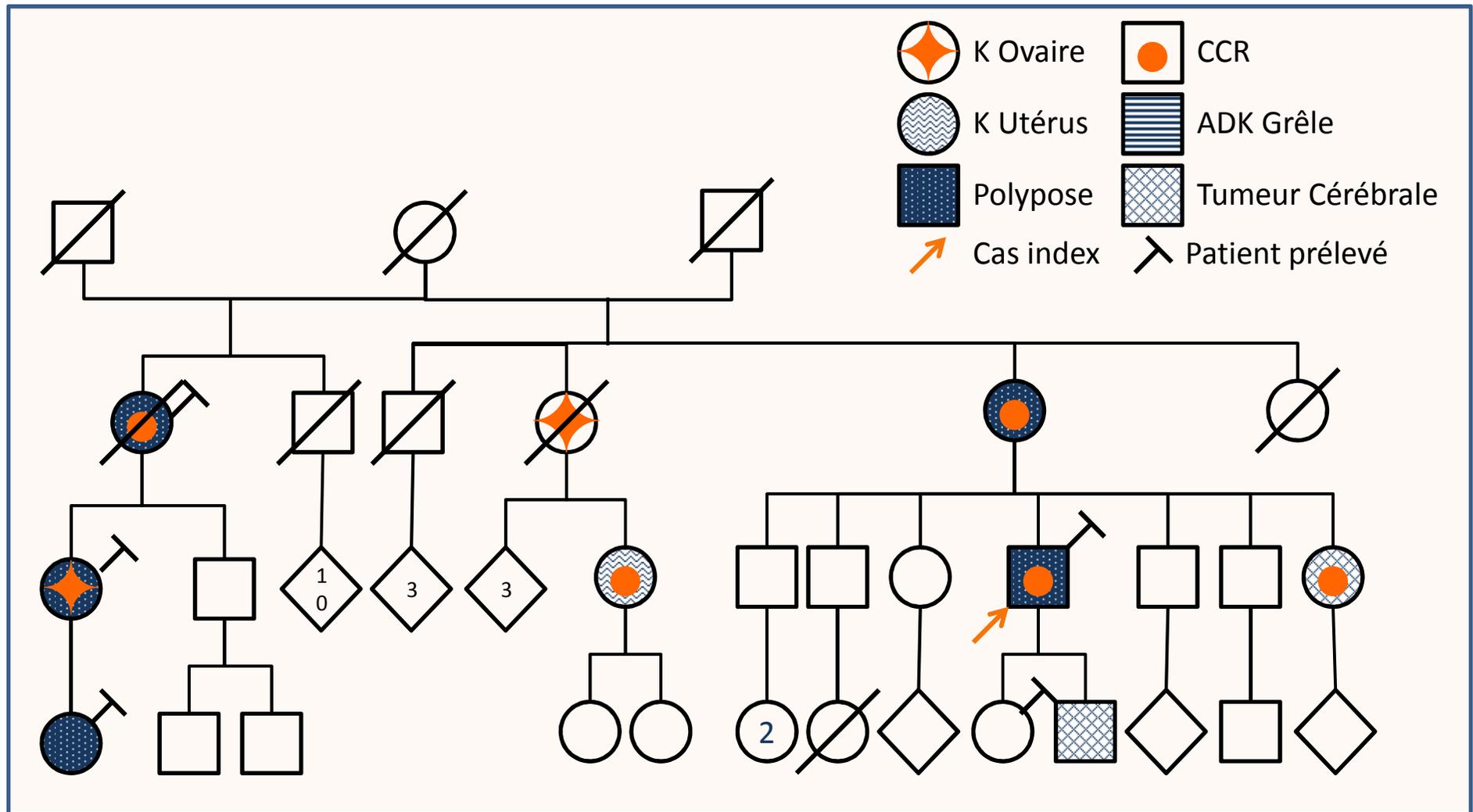
The American Journal of Human Genetics 99, 337–351, August 4, 2016

MSH3



Caractère Syndromique?

POLYPOSE SYNDROMIQUE

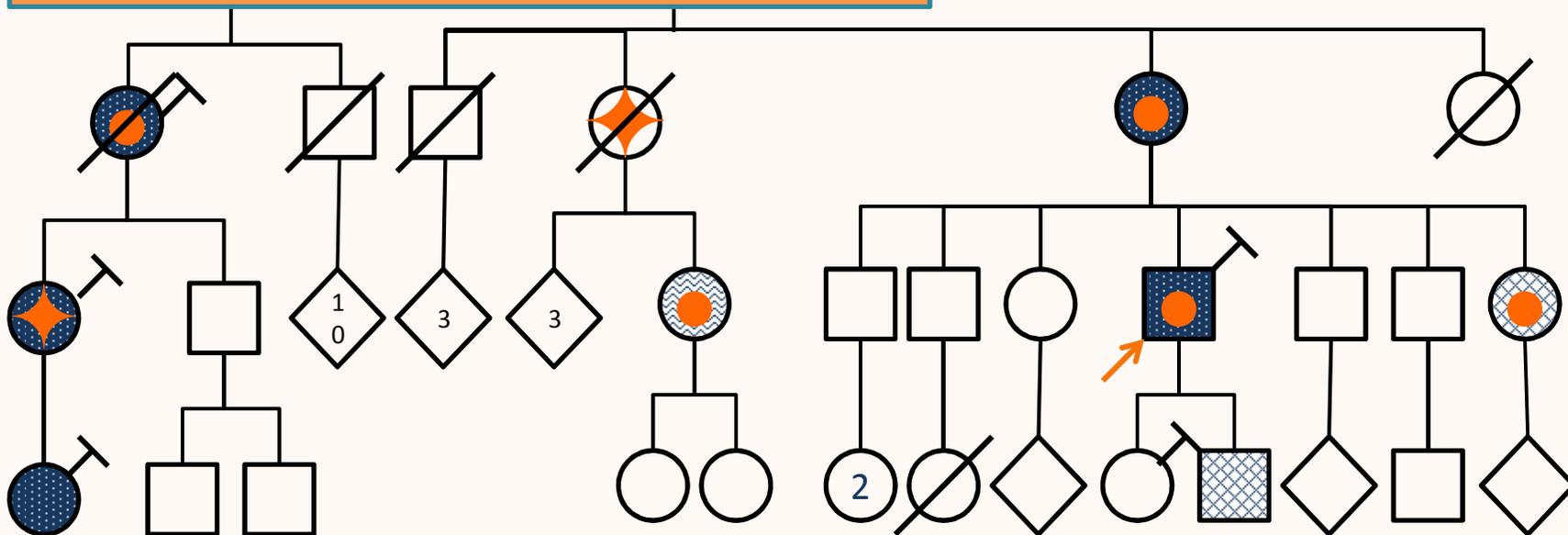
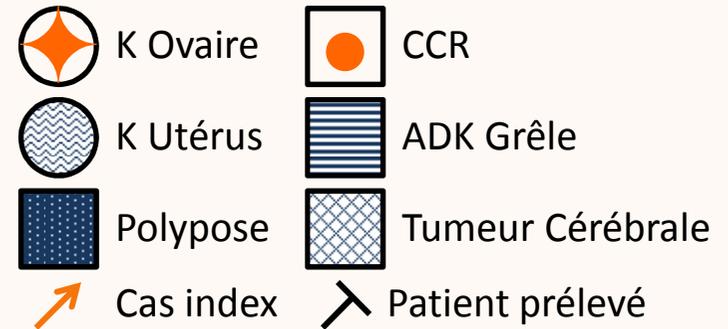


POLYPOSE SYNDROMIQUE

Tumeurs coliques MSS

Pas de mutation des gènes

- MMR (MLH1, MSH2, MSH6)
- APC
- MutYH



POLYPOSE SYNDROMIQUE

ARTICLES

nature
genetics

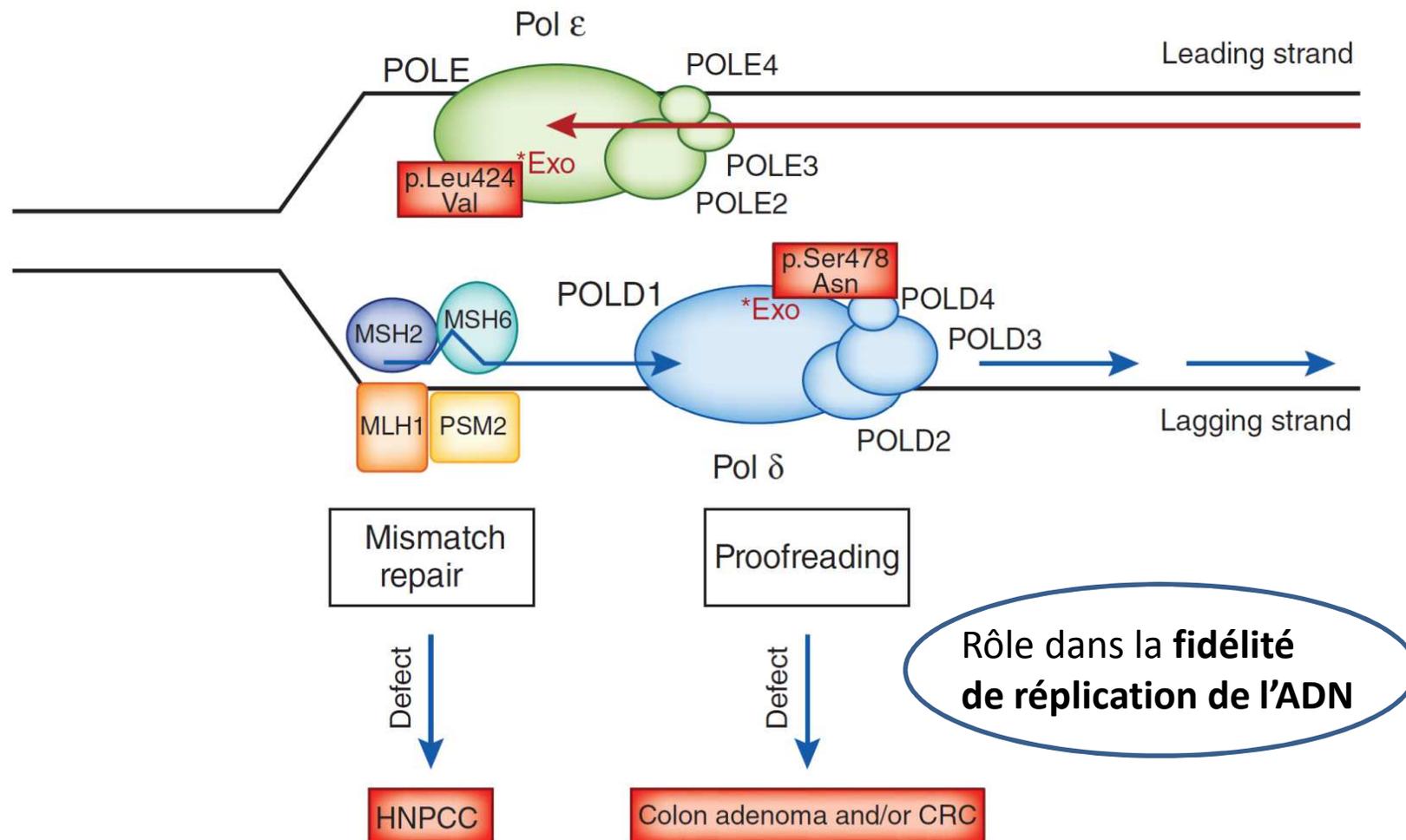
Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas

Claire Palles^{1,18}, Jean-Baptiste Cazier^{2,18}, Kimberley M Howarth¹, Enric Domingo¹, Angela M Jones¹, Peter Broderick³, Zoe Kemp¹, Sarah L Spain¹, Estrella Guarino⁴, Israel Salguero⁴, Amy Sherborne³, Daniel Chubb³, Luis G Carvajal-Carmona¹, Yusanne Ma³, Kulvinder Kaur⁵, Sara Dobbins³, Ella Barclay¹, Maggie Gorman¹, Lynn Martin¹, Michal B Kovac^{1,6}, Sean Humphray⁷, The CORGI Consortium⁸, The WGS500 Consortium⁸, Anneke Lucassen⁹, Christopher C Holmes¹⁰, David Bentley⁷, Peter Donnelly^{2,10}, Jenny Taylor⁵, Christos Petridis¹¹, Rebecca Roylance¹², Elinor J Sawyer¹¹, David J Kerr¹³, Susan Clark¹⁴, Jonathan Grimes^{15,16}, Stephen E Kearsley⁴, Huw J W Thomas¹⁷, Gilean McVean², Richard S Houlston³, Ian Tomlinson^{1,5}

POLYPOSE SYNDROMIQUE

PPAP

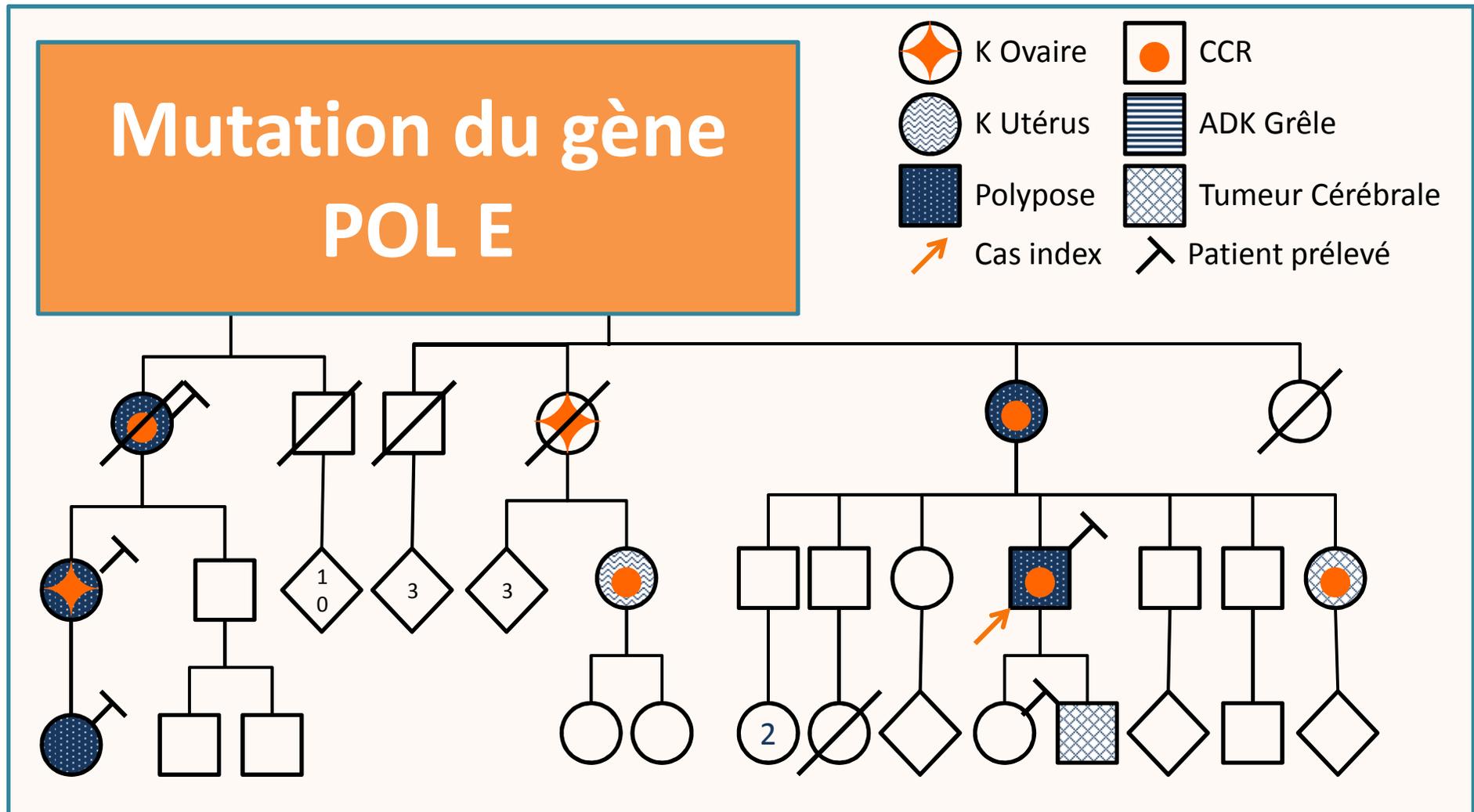
Proofreading Polymerase Associated Polyposis



POLYPOSE ATYPIQUE

PPAP

Proofreading Polymerase Associated Polyposis



A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer

Emily Rayner¹, Inge C. van Gool²*, Claire Palles¹, Stephen E. Kearsley³, Tjalling Bosse², Ian Tomlinson¹ and David N. Church¹*

Abstract | Although it has long been recognized that the exonucleolytic proofreading activity intrinsic to the replicative DNA polymerases Pol δ and Pol ϵ is essential for faithful replication of DNA, evidence that defective DNA polymerase proofreading contributes to human malignancy has been limited. However, recent studies have shown that germline mutations in the proofreading domains of Pol δ and Pol ϵ predispose to cancer, and that somatic Pol ϵ proofreading domain mutations occur in multiple sporadic tumours, where they underlie a phenotype of ‘ultramutation’ and favourable prognosis. In this Review, we summarize the current understanding of the mechanisms and consequences of polymerase proofreading domain mutations in human malignancies, and highlight the potential utility of these variants as novel cancer biomarkers and therapeutic targets.

Table 2 | Pathogenic germline Pol δ and Pol ε proofreading exonuclease domain mutations

Protein change (nucleotide change)	Evidence to support pathogenicity	PhyloP score *	Yeast fluctuation assays	Biochemical evidence †	Segregates with affection status	Number of carriers and unrelated carriers (total) [§]	Mean age at diagnosis (range)	Percentage of variant carriers with										Other cancers reported in carriers	Refs			
								CRC	Colon	EC	Endomètre	BrC	Sein	DuC	Duodénum	OC	Ovaire			GBM	Glioblastomes	Duodenal A or P
Pol δ	Structural mapping																					
D316G (947A→G)	Exo I motif active site	1.93	Yes ^{§4}	Yes ²⁰	Yes	2 and 1 (3)	51 (44-57)	50	100	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	67		
D316H (946G→C)	Exo I motif active site	1.16	Yes ^{§4}	Yes ²⁰	Yes	2 and 1 (3)	61 (58-64)	50	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	Meso-thelioma 67	
P327L (981C→G)	Flanking exo I motif	2.16	Yes ^{§24}	Yes ¹⁸	NR	1 and 1 (2)	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	12
R409W (1225C→T)	Flanking exo II motif	2.26	NR	NR	NR	1 and 1 (2)	32	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	67
L474P (1421T→C)	Exo IV motif	1.92	Yes ^{§4}	Yes ¹⁸	Yes	6 and 2 (8)	40 (23-52)	67	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	67, 70
S478N (1433G→A)	Exo IV motif	1.19	Yes ²	NR	Yes	11 and 3 (14)	35 (26-52)	45	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	91	Astro-cytoma	12

A or P: adenomas or polyps; BrC: breast cancer; CRC: colorectal cancer; DuC: duodenal carcinoma; EC: endometrial cancer; GBM: glioblastoma; NR: not reported; OC: ovarian cancer; ODD: oligodendroglioma. *PhyloP (phylogenetic conservation) scores were calculated per nucleotide using alignment of 46 vertebrates dbNSFPv2.3. If a variant mapped to the third position of a codon the average PhyloP score for the codon is displayed. †Data from functional studies of B family polymerases. ‡Reported as of August 2015. ††Mean age at diagnosis in years refers to cancer or adenoma diagnosis, whichever was earliest. ‡‡Functional studies of the corresponding residue in Pol ε. ‡‡‡Six mutation carriers were unaffected.

Table 2 | Pathogenic germline Pol δ and Pol ε proofreading exonuclease domain mutations

Protein change (nucleotide change)	Evidence to support pathogenicity of variant	PhyloP score*	Yeast fluctuation assays	Biochemical evidence [†]	Segregates with affection status	Number of carriers and unrelated carriers (total) [§]	Mean age at diagnosis (range)	Percentage of variant carriers with										Other cancers reported in carriers	Refs	
								CRC	EC	BrC	DuC	OC	GBM	Duodenal A or P	Colonic A or P	Colon	Endomètre			Sein
Pol ε																				
W347C (1041G→T)	Outside exo motifs	2.71	Yes ⁷⁴	NR	No [‡]	11 and 1 (12)	49 (14-70)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NR	NR	Prostate, and cutaneous and uveal melanoma	74
N363K (1089C→A)	Exo II motif active site	4.9	NR	NR	Yes	12 and 1 (13)	41 (28-56)	75	17	0	0	0	25	0	0	0	NR	83	Pancreatic	72
D368V (1103A→T)	Exo II motif active site	5.13	NR	Yes ¹²⁰	NR	1 and 1 (2)	47	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	69
L424V (1270C→G)	Exo IV motif active site	2.66	Yes ⁶⁴	Yes ¹⁰	Yes. 2 de novo carriers	48 and 21 (69)	39 (16-64)	61	2	2	2	2	2	4	19	92	92	ODG and neuro-endocrine carcinoma	12, 68-71	
P436S (1306C→T)	Within exo V motif	3.53	NR	NR	De novo	1 and 1 (2)	31	100	0	0	0	0	0	0	100	100	100	0	68	
Y458F (1373A→T)	Exo III motif active site	4.97	NR	Yes ¹²⁰	Yes	13 and 2 (15)	48 (38-63)	62	0	0	0	15	8	0	NR	62	62	Pancreatic	73	

A or P, adenomas or polyps; BrC, breast cancer; CRC, colorectal cancer; DuC, duodenal carcinoma; EC, endometrial cancer; GBM, glioblastoma; NR, not reported; OC, ovarian cancer; ODG, oligodendroglioma. *PhyloP (phylogenetic conservation) scores were calculated per nucleotide using alignment of 46 vertebrates dbNSFPv23. If a variant mapped to the third position of a codon the average PhyloP score for the codon is displayed. [†]Data from functional studies of B family polymerases. [‡]Reported as of

POLYPOSE ATYPIQUE

PPAP

Proofreading Polymerase Associated Polyposis

ARTICLES

nature
genetics

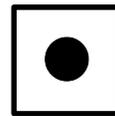
PHENOTYPE MAL CONNU +++

⇒ Pas de recommandations de suivi
(Au moins Idem Lynch)

Histologie inhabituelle?

POLYPOSES ATYPIQUES

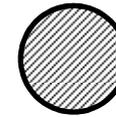
POLYPOSES FESTONNEES



Tr cérébrale



K utérus



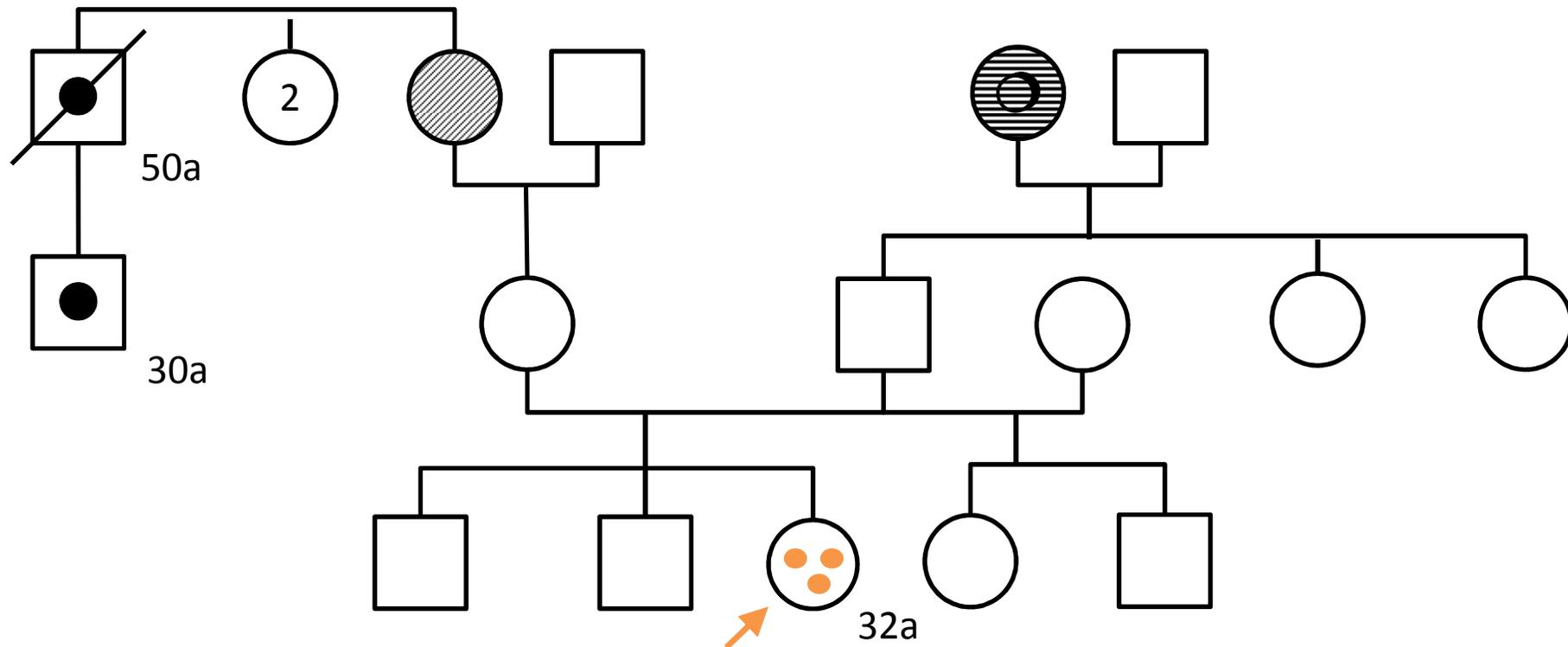
CCR



K sein

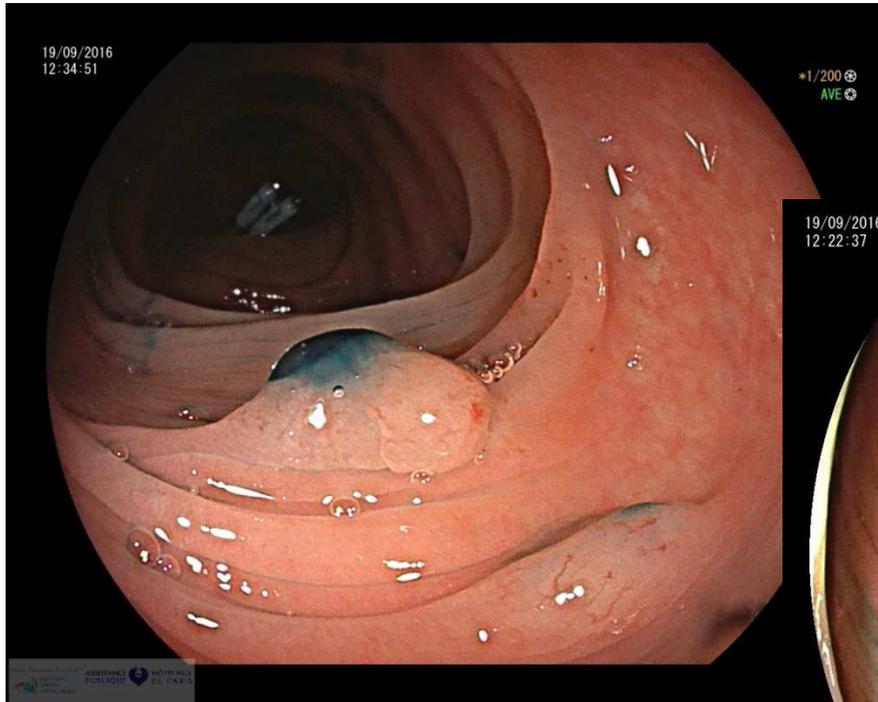


Polypose



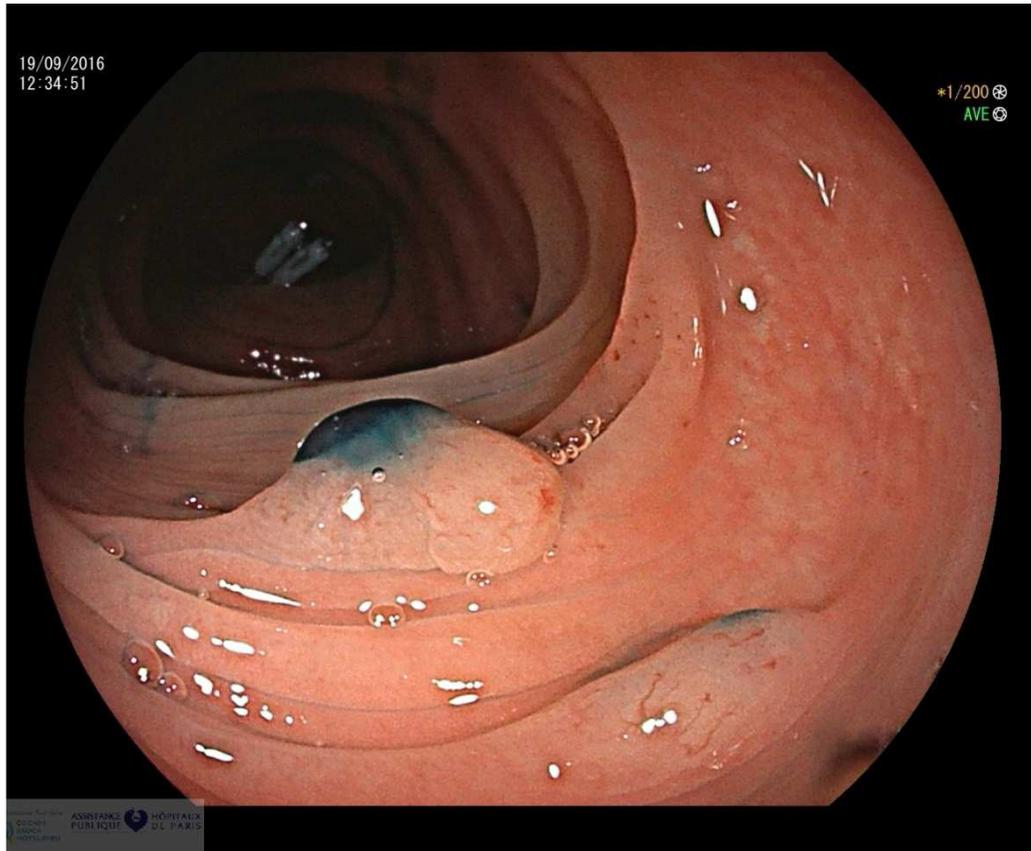
POLYPOSES ATYPIQUES

POLYPOSES FESTONNEES



POLYPOSES ATYPIQUES

POLYPOSES FESTONNEES



CRITERES PRECIS : OMS

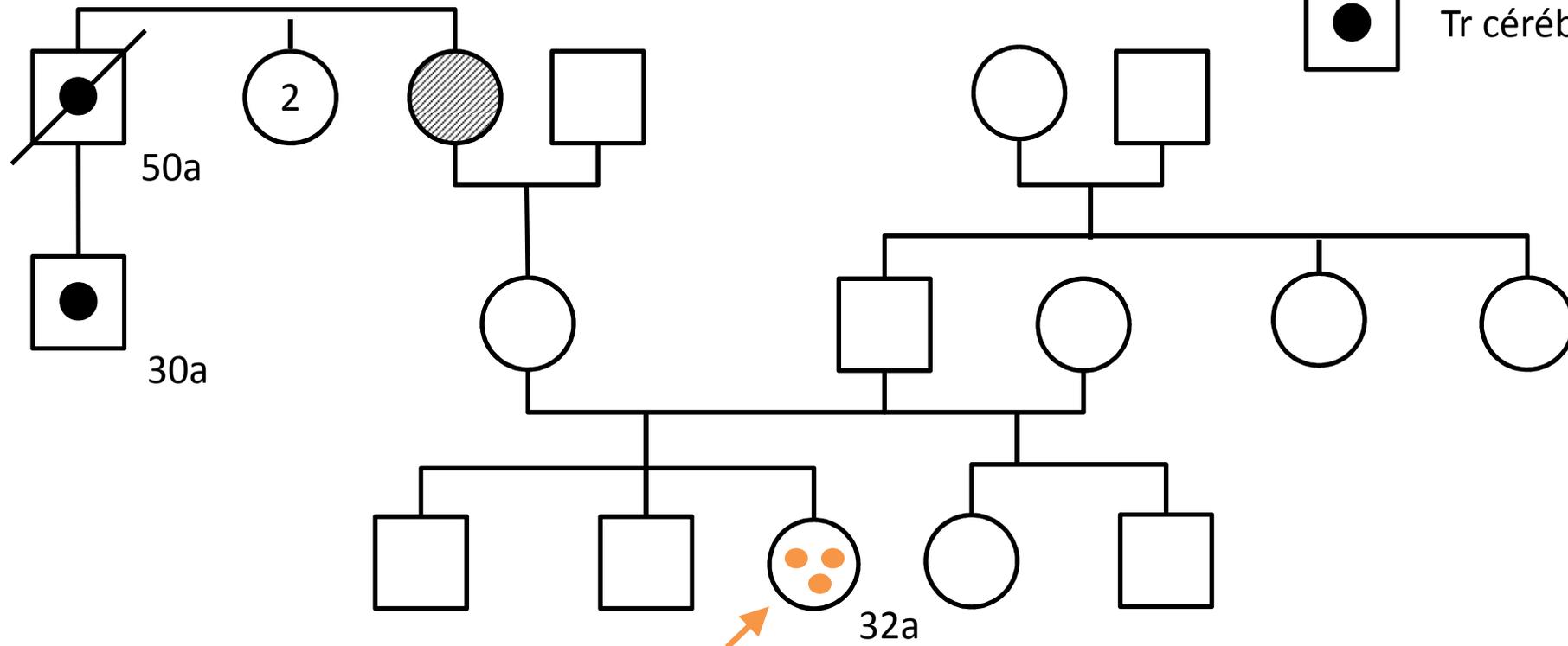
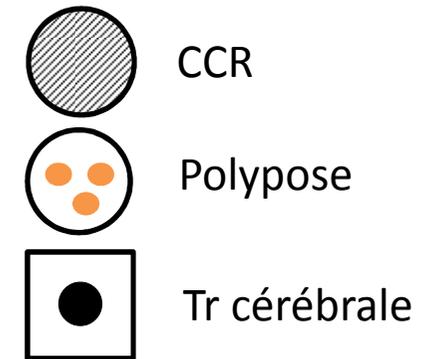
- ✓ ≥ 5 polypes festonnés proximaux (en amont du sigmoïde) dont ≥ 2 de plus de 10 mm
- ✓ polype festonné proximal + ATCD familiaux au 1er degré de polypose festonnée
- ✓ ≥ 20 polypes festonnés, quelles que soient leur taille ou leur localisation

⇒ CHROMOCOLOSCOPIE
ANNUELLE

POLYPOSES ATYPIQUES

POLYPOSES FESTONNEES

- Souvent apparence SPORADIQUE
 - FDR : Tabac, ATCD familial de CCR
 - RAREMENT MUTATION IDENTIFIEE
- (Mutations de *MUTYH* (bi-alléliques), *BMPR1A* et *APC* rapportées dans contexte de polyposes mixtes)



POLYPOSES ATYPIQUES

POLYPOSES FESTONNEES

LETTERS

nature
genetics

Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist *GREM1*

Emma Jaeger^{1,6}, Simon Leedham^{1,2,6}, Annabelle Lewis¹, Stefania Segditsas¹, Martin Becker¹, Pedro Rodenas Cuadrado¹, Hayley Davis¹, Kulvinder Kaur³, Karl Heinimann^{1,4}, Kimberley Howarth¹, James East², Jenny Taylor³, Huw Thomas⁵ & Ian Tomlinson^{1,3}

NATURE GENETICS VOLUME 44 | NUMBER 6 | JUNE 2012

- **GREM1**

- Rapporté en 2012 (Jaeger et al.)
- Autosomique dominant
- Ancêtre fondateur commun Juif Ashkénaze
- Polyposes MIXTES +++ :
Adénomes, SSP, Hamartomes

PERSPECTIVES!!!

- Analyses en Panel de gènes (NGS) +++++
 - Nouveaux gènes
 - MSH3
 - NTHL1
 - GREM 1
 - ...
 - Meilleure connaissance phénotype
- Intérêt des réseaux de soutien au suivi et du travail en équipe
 - Modalités de suivi???

