

GROUPE MISE A JOUR PANELS

FICHE SYNTHÈSE SOUMISSION DU GÈNE *NTHL1*

1 Etat des connaissances

1.1 Données issues de la littérature

1.1.a. Généralités

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.

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 variation pathogène des gènes *APC* et *MUTYH* a conduit à identifier une variation pathogène (VP) tronquante, de type non-sens (NM_002528.6(*NTHL1*) :c.268C>T; p.(Gln90*)) du gène *NTHL1* à l'état homozygote chez 7 individus 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 (1).

Cette même variation a été identifiée à l'état homozygote dans un second temps chez 2 des 88 cas avec polypose adénomateuse colorectale inexploquée d'une série espagnole (2).

Sur le plan moléculaire, l'inactivation de *NTHL1* est associée à une **signature mutationnelle spécifique, la SBS30** (COSMIC), caractérisée par une surreprésentation des transitions C>T, initialement décrite par Drost et al. en 2017 dans des organoïdes de cancer colorectal (3). Cette signature a ensuite été retrouvée chez des patients porteurs de variations bi-alléliques de *NTHL1*, avec sa présence dans 13 des 14 tumeurs analysées (93 %) incluant tumeurs colorectales et extra-coliques dans la série de 29 cas publiée par Grolleman J.E. et al. (4). Des études ultérieures ont confirmé ces résultats, identifiant la signature SBS30 dans 2 cancers colorectaux et 1 cancer de l'endomètre (Pinto C. et al. 2023 (5)), puis dans 2 cancers colorectaux, 7 adénomes et 1 adénome festonné (Walker R. et al. 2025 (6)). Sur le plan technique, le séquençage des tumeurs (par exome en majorité et panel de 500 gènes pour 3 tumeurs) a été réalisé à partir d'ADN extrait de blocs FFPE (sauf une tumeur congelée). A noter que la fixation au formol des tumeurs incluses en FFPE peut entraîner la désamination des cytosines entraînant la

présence de variations de séquence correspondant à des transitions, pouvant donner un bruit de fond lors de la recherche de la signature SBS30. Ce point n'est discuté dans aucun des articles cités.

Il est intéressant de noter que les tumeurs survenant chez les patients avec polypose adénomateuse associée à *MUTYH* présentent une accumulation somatique de transversions. 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 initialement 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 variations bi-alléliques du gène *MUTYH*.

Plus récemment certains auteurs ont proposé l'**acronyme de NATS (*NTHL1 Associated Tumor Syndrome*) ou NTS (*NTHL1 Tumor Syndrome*)** pour désigner cette entité, en lien avec un spectre tumoral multi-organes.

Dans la littérature, il est important de noter que **deux transcrits de référence co-existent** pour le gène *NTHL1* :

- NM_002528.6 codant pour une protéine de 312 acides aminés,
- NM_002528.7 avec un décalage du codon d'initiation de la traduction conduisant à une protéine de 304 acides aminés.

1.1.b. Spectre tumoral chez les porteurs bi-alléliques

Depuis 2015, 24 études ont été publiées dans la littérature rapportant au total 77 individus porteurs de variations bi-alléliques pathogènes de *NTHL1* dont 23 apparentés porteurs bi-alléliques issus de 54 familles dont les données ont été publiées sous la forme d'une méta-analyse en 2025 (7) :

- **Prévalence du cancer** : 81,8 % (63/77) des patients ont développé au moins un cancer, avec un âge médian au premier cancer de 47 ans (intervalle : 19–68 ans).
- **Variation pathogène principale** : La variation NM_002528.7(*NTHL1*) : c.244C>T, p.(Gln82)* (anciennement NM_002528.6(*NTHL1*) : c.268C>T; p.(Gln90)) a été identifié chez 92,6 % des cas index (50/54), répartis en 31 homozygotes et 19 hétérozygotes composites.
- **Phénotype digestif** : considéré devant la survenue d'un cancer colorectal et/ou de polypes, le phénotype digestif est identifié chez 90% des patients ayant bénéficié d'une coloscopie (64/71).
 - **Cancer colorectal** : 50,6 % des patients (39/77) avaient des antécédents de cancer colorectal, avec un âge médian de diagnostic de 50 ans (intervalle : 31–73 ans), dont

43,5 % (10/23) des apparentés porteurs bi-alléliques, avec un âge médian du CCR à 58 ans (intervalle : 45–73 ans).

- **Polypose colique** : 56 % des patients (39/71) ayant réalisé une coloscopie présentaient une polypose colique avec plus de 10 polypes, quelle que soit l'histologie. Chez 58 patients ayant un nombre détaillé de polypes, le nombre médian était de 21 (intervalle : 1–200). Les polypes étaient principalement adénomateux, mais aussi festonnés. Parmi les apparentés, seulement 8,7 % (2/23) n'avaient aucun polype lors de la dernière coloscopie. Les données de coloscopie concernaient des patients âgés de 33 à 79 ans.
- **Cancer du sein** : 32,5 % des patients (25/77), dont 60 % des femmes (24/40), avaient un antécédent de cancer du sein, avec un âge médian au diagnostic de 47 ans (intervalle : 36–68 ans). La signature tumorale SBS30 a été retrouvée dans 4/4 cancers du sein analysés. Il est à noter qu'une polypose et/ou un cancer colorectal étaient rapportés chez 22 de ces 25 patients atteints de cancer du sein.
- **Cancer de l'endomètre** : 20 % des femmes porteuses bi-alléliques (8/40) avaient un antécédent de cancer de l'endomètre à un âge médian de 57 ans [45 à 74 ans].
- **Méningiome** : 18,2 % des porteurs bi-alléliques (14/77), dont 13 femmes, avaient un antécédent de méningiome à un âge médian de 47 ans [37 à 69 ans]. Absence d'information sur la prise de progestatifs chez ces femmes.
- **Autres tumeurs** : 9 cancers des voies urinaires, 16 tumeurs cutanées, 7 hémopathies, 2 tumeurs cérébrales, 1 cancer de la thyroïde, 1 cancer de l'ovaire et 1 cancer du col de l'utérus.

1.1.c. Cas des porteurs mono-alléliques

* La fréquence des porteurs mono-alléliques de variations délétères de *NTHL1* en population générale est très faible, estimée au plus à 0.46 % en population européenne non finlandaise (9).

* Il n'existe pas de données sur les phénotypes des porteurs mono-alléliques apparentés au premier degré de porteurs bi-alléliques.

* Concernant les porteurs mono-alléliques non apparentés à des patients porteurs bi-alléliques :

La variation tronquante de type non-sens (c.268C>T; p.(Gln90*)) du gène *NTHL1* 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 l'étude de Belhadj *et al* (2).

Une étude plus récente s'intéressant à l'identification de variations mono-alléliques de *NTHL1* chez 5942 individus, ayant réalisé une analyse en panel de gènes pour polypose cancers coliques familiaux ou cancer colique jeune, a identifié une variation mono-allélique de *NTHL1* chez 18 de ces 5942

individus. Il n'y avait pas plus de porteurs de variations mono-alléliques de *NTHL1* dans cette population que dans la population générale (pas d'enrichissement en porteurs mono-alléliques dans cette population vs 3 populations contrôles : GnomAD, Dutch WES et Colon Cancer Family Registry Cohort). Dans cette étude, 13 tumeurs coliques de porteurs de VP mono-alléliques de *NTHL1* ont aussi été analysées dans lesquelles il n'a été identifié ni second évènement tumoral sur le gène *NTHL1* ni signature moléculaire SBS30, suggérant l'absence de contribution du variant au phénotype de cancer colorectal (10).

L'estimation du risque de cancer du sein associé aux variants mono-alléliques de *NTHL1* a été réalisée dans deux séries cas/contrôle. Une de ces études, finlandaise, suggère une augmentation légère (OR 1.39 ; 95%IC 1.18-1.64) (8) non confirmée dans une étude internationale, (OR 1.06 ; 95%IC 0.82-1.39) (11).

1.2. Données issues des laboratoires de Génétique Moléculaire français

Le transcrit de référence utilisé dans les données françaises correspond au NM_002528.6 (1^{ère} version).

1.2.a. Données publiées

Une étude publiée en 2021 a rapporté l'ensemble des cas recensés de porteurs de variants bi-alléliques de *NTHL1* en France (9). Il s'agissait de 10 patients issus de 8 familles. Huit de ces patients portent le variant pathogène NM_002528.6(*NTHL1*) : c.268C>T; p.(Gln90*) homozygote ou hétérozygote composite avec un autre variant pathogène de *NTHL1*.

• Atteinte digestive

- **Cancers :**
 - Cancer colorectal : 3 patients (45, 58, 72 ans)
 - Cancer duodénal : 1 patient (52 ans)
 - Cancer du pancréas : 1 patient (54 ans)
- **Coloscopie (9/10 patients) :** âge médian au diagnostic de 58 ans [49-72]
 - Adénomes coliques ou polypose adénomateuse (nb = 1 à 70) : 7 patients
 - Polypose mixte adénomateuse (multiple) et hyperplasique : 2 patients

Le phénotype colique détaillé communiqué pour chacun de ces patients était le suivant : 35 adénomes, 7 adénomes + 2 PH <50 ans, nombreux adénomes < 50 ans + CCR à 58 ans, 1 adénome en dysplasie de haut grade (DHG), 1 CCR à 42 ans, 20 adénomes, une polypose mixte, 70 adénomes + 1 CCR à 72 ans, 22 adénomes.

• Atteintes extra-digestives

- Cancer du sein : 2/4 femmes (42 et 43 ans)
- Carcinome urothélial : 1 (65 ans)
- Carcinomes basocellulaires : 2 (39, 40 ans)
- Mélanome : 1 (68 ans)
- Sarcome : 1 (46 ans)
- Méningiome : 1 femme
- Tumeur desmoïde de l'intestin grêle : 1 (55 ans)

1.2.b. Données non publiées

Depuis la publication de cette étude, le Groupe des Laboratoires du Groupe Génétique et Cancer a recensé 15 nouveaux cas index porteurs de variants bi-alléliques de *NTHL1* dont 14 homozygotes pour la variation NM_002528.6(*NTHL1*) : c.268C>T; p.(Gln90*).

Atteinte digestive

- **Cancer colorectal** : **7 patients** ont été pris en charge pour un **cancer colorectal**, avec un âge médian de 43 ans (intervalle : 41–59 ans).
- **Polypes coliques** : **11 patients** présentaient des **polypes coliques** de nature adénomateuse et/ou hyperplasique, avec un nombre de polypes variant entre **2 et 68**. Un patient ayant développé un cancer du côlon droit n'avait pas de polype. Pour 3 patients, l'information concernant la réalisation d'une coloscopie de dépistage n'était pas disponible.

Atteintes extra-digestives

- **Cancer du sein** : Parmi les **13 femmes** de cette série, **8** avaient un antécédent de **cancer du sein**, avec un âge médian de diagnostic de **42 ans** (intervalle : 34–49 ans).
- **Autres pathologies** : Il est également à noter la présence d'une **méningiomatose** chez une femme, d'un **astrocytome pilocytique** chez un patient de **63 ans** et d'un **cancer de l'ovaire à cellules claires** chez une patiente de **59 ans**.

Les données françaises sont en cours de mise à jour et feront l'objet d'une publication.

2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux variations constitutionnelles du gène *NTHL1* (porteurs bi-alléliques)

La rareté de la pathologie (77 individus rapportés dans la littérature dont 10 issus de familles françaises et 15 nouveaux individus identifiés en France depuis la publication de 2021) ne permet pas de disposer d'estimation précise du risque de cancer.

2.1 Risque de cancer colorectal

Il n'existe pas d'études estimant le risque de cancer colorectal associé aux variations 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 variations constitutionnelles bi-alléliques du gène *NTHL1*.

2.3 Risques de cancer du sein

Une seule publication finlandaise estime un risque élevé de cancer du sein associé à la variation pathogène bi-allélique NM_002528.7(*NTHL1*) : c.244 C>T, p.(Gln82*). Ce risque est néanmoins associé à un large intervalle de confiance (OR 44.7, 95%CI 6.90-290) (8).

3 En l'absence de données de risque disponible, données en faveur de l'implication dans la pathologie

- ✓ Données de physiopathologie (implication du système BER avec signature mutationnelle spécifique SBS30 (surreprésentation de transitions C > T).
- ✓ Données clinico-biologiques disponibles 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.
- ✓ Pour le risque de cancer colorectal / polypes coliques : spécificité du phénotype de polypose colique dont la pénétrance est élevée chez les porteurs bi-alléliques identifiés (cas index et apparentés), en faveur d'une co-ségrégation. Vingt et un des 23 apparentés bi-alléliques de la méta-analyse présentent un phénotype de polypose.

4 Avis concernant l'analyse/inclusion du gène *NTHL1* dans les panels diagnostiques du GGC

4.1 Inclusion dans le panel « tube digestif »

Malgré l'absence d'estimation de risque, au vue des données citées ci-dessus, le gène *NTHL1* est inclus dans le panel de gènes diagnostique « tube digestif » du fait du phénotype digestif associé aux variations pathogènes BI-ALLELIQUES de ce gène.

En revanche, en l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun argument en faveur d'une majoration du risque de CCR chez des individus sans antécédents familiaux de polyposes ou de CCR qui seraient identifiés porteurs d'une variation pathogène MONO-ALLELIQUE du gène *NTHL1* dans le cadre d'une analyse pour prédisposition héréditaire au CCR.

4.2 Inclusion dans le panel « sein-ovaire »

En raison du manque de données sur la contribution des variations bi-alléliques du gène *NTHL1* dans le risque de cancer du sein, le gène *NTHL1* n'est pas inclus dans le panel diagnostique « sein-ovaire ». *NTHL1* restant un gène candidat, une veille scientifique soutenue et une ré-évaluation régulière des données disponibles sont nécessaires.

En l'absence d'utilité clinique reconnue, le gène *NTHL1* n'est pas inclus dans le panel de gènes diagnostique « sein ovaire ».

5 Prise en charge des personnes porteuses de variants pathogènes *NTHL1*

5.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d'un variant pathogène bi-allélique du gène *NTHL1* (cas index et apparentés)

- ✓ **Surveillance endoscopique digestive** calquée sur les recommandations pour les personnes porteuses de variations pathogènes bi-alléliques du gène *MUTYH* (10) :
 - **Coloscopie avec chromoendoscopie à l'indigo carmin** : 1^{er} examen à l'âge de 20 ans, puis à 25 ans et 30 ans en cas de normalité et au minimum tous les 2 ans à partir de cet âge et exérèse de l'ensemble des polypes identifiés si possible

- **Fibroscopie oeso-gastro-duodénale** : 1er examen à l'âge de 25 ans, puis à 30 ans en cas de normalité et finalement selon une périodicité conditionnée par l'existence et la sévérité de l'atteinte duodénale basée sur le score de Spigelman.
- ✓ **Surveillance mammaire** : basée sur l'histoire familiale, du fait du manque de données à ce jour sur l'implication des variations bi-alléliques de *NTHL1* dans le risque de cancer du sein.
- ✓ **Pour les autres risques** (endomètre, voies urinaires, méningiome) en raison des incertitudes quant à l'implication des variations bi-alléliques de *NTHL1* dans ces phénotypes tumoraux, absence de recommandations de dépistage systématiques à ce jour.
- ✓ **5.2 Conduite à tenir chez un individu porteur d'une variation pathogène mono-allélique du gène *NTHL1*:**

5.2.a. Pour les apparentés au premier degré d'un porteur bi-allélique

En l'absence de données de risque disponibles à ce jour, proposition d'un dépistage selon l'histoire familiale. Selon les recommandations HAS, coloscopie à l'âge du diagnostic des polypes du cas index en l'absence de cancer ou 10 ans avant l'âge du cancer et au plus tôt à l'âge de 25 ans (dans notre série française, le plus jeune CCR était à 45 ans) sur un rythme tous les 5 ans ou selon le résultat de l'examen précédent.

5.2.b. Pour les porteurs mono-alléliques identifiés par d'autres analyses génétiques sans apparenté porteur bi-allélique

* 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)

Pour rappel, l'indication et les modalités de la surveillance reposent sur les caractéristiques de l'histoire personnelle et/ou familiale, conformément aux recommandations des référentiels HAS et des sociétés savantes.

6. Indication de tests génétiques chez les apparentés de patients avec polypose / cancers digestifs et variations pathogènes bi-alléliques de *NTHL1*

* Recommandation de tests ciblés chez les apparentés au premier degré selon les mêmes modalités que pour les apparentés de personnes porteuses de variants bi-alléliques de *MUTYH*

- **Parents:** test ciblé sur le ou les variant(s) identifié(s) chez le cas index permettant de confirmer le statut bi-allélique (ségrégation des allèles à vérifier si possible).
- **Pour les frères et sœurs :** test ciblé sur le ou les variant(s) identifié(s) chez le cas index.
- **Pour les enfants du cas index :** séquençage complet du gène *NTHL1* à l'âge adulte. On rappelle le risque très faible (environ 1/400) d'être porteur bi-allélique en l'absence de consanguinité chez leurs parents étant donné la prévalence très faible des variations mono-alléliques en population générale (0.5%).

* Pas d'indication de tests génétiques chez les apparentés de personnes porteuses de variant mono-allélique de *NTHL1* en l'absence de consanguinité.

7 Autres préconisations et perspectives :

- i) estimer les risques de polypose et de cancers associés aux variations bi-alléliques du gène *NTHL1* en France : données des laboratoires / consultations d'oncogénétiques françaises à centraliser,
- ii) évaluer la contribution du génotype au phénotype extra-digestif (sein, endomètre, méningiomes,...) : questionner les laboratoires réalisant des analyses tumorales sur la faisabilité d'analyses tumorales des tumeurs identifiées chez des porteurs bi-alléliques de variants *NTHL1* en France à la recherche de la signature mutationnelle SBS30,
- iii) préciser les phénotypes associés aux variations mono-alléliques du gène *NTHL1* chez les apparentés de porteurs bi-alléliques : données des laboratoires / consultations d'oncogénétiques françaises à centraliser.
- iv) importance de la veille bibliographique.

Références

1. Weren RDA. et al. *Nature Genetics* 2015
2. Belhadj S. et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017
3. Drost J et al. *Science* 2017
4. Grolleman J.E. et al. *Cancer Cell* Feb 2019
5. Pinto C. et al. *front.Genet.* 2023
6. Walker R. et al. *Translational Oncology* 2025
7. Gao W. et al. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2025
8. Nurmi AK. et al. *SCI Rep* 2023
9. Salo-Mullen EE. et al. *2021 JCO Precis Oncol* 2021
10. Elsayed FA. et al. *Gastroenterology* 2020
11. Li N. et al. *NPJ Breast Cancer* 2021
12. Boulouard F. et al. *Clin Genet* 2021
13. Colas C. et al. *Eur J Med Genet.* 2020