

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

### **THESE** **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 16/09/2019 à Poitiers  
par **Monsieur Pierre DEVULDER**

**Identification d'un nouveau gène de prédisposition au cancer de l'endomètre par analyse d'exomes**

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Madame le Professeur Brigitte GILBERT-DUSSARDIER

**Membres** :

- Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON
- Monsieur le Professeur David TOUGERON
- Monsieur le Docteur Paul GESTA

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Lisa GOLMARD

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

### **THESE** **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 16/09/2019 à Poitiers  
par **Monsieur Pierre DEVULDER**

**Identification d'un nouveau gène de prédisposition au cancer de l'endomètre par analyse d'exomes**

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Madame le Professeur Brigitte GILBERT-DUSSARDIER

**Membres** :

- Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON
- Monsieur le Professeur David TOUGERON
- Monsieur le Docteur Paul GESTA

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Lisa GOLMARD



Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (retraite 09/2019)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (retraite 09/2019)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie (retraite 09/2019)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

### Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (en mission 1 an)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (en mission 1 an)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (pas avant janvier 2019)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

#### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

#### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

#### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

#### **Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

#### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## Remerciements

Je tiens à remercier en tout premier lieu ma directrice de thèse, le **Docteur Lisa Golmard**, pour m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse. Je te remercie, Lisa, pour tes conseils, tes corrections, tes connaissances, ta gentillesse, ta bonne humeur, ton humour, ta dédicace sur mon petit livre du précis d'oncogénétique que je ne quitte plus, tes kinders et tes macarons.

Je remercie chaleureusement le **Professeur Brigitte Gilbert-Dussardier**, d'avoir accepté de présider ce Jury et pour son encadrement durant ces 5 années d'internat. Merci de votre disponibilité, votre implication, votre aide et vos conseils sur mon parcours universitaire.

Je remercie l'ensemble des membres de mon jury, **Madame le Professeur Lucie Karayan-Tapon**, d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et de m'avoir fait découvrir le versant tumoral de l'oncogénétique porteur d'avenir pour tous les patients.

**Monsieur le Professeur David Tougeron**, je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Les consultations d'oncogénétique auxquelles j'ai pu assister ont été très enrichissante pour moi.

**Monsieur le Docteur Paul Gesta**, je suis heureux que tu aies accepté de siéger dans ce jury. En me permettant de réaliser ce semestre dans ton service d'oncogénétique à Niort, tu as confirmé mon désir de faire de l'oncogénétique clinique ma spécialité. Tu m'as clairement radicalisé sur la tabacologie et ouvert l'esprit sur la radiothérapie.

Je remercie aussi les bioinformaticiens de Curie sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

**Camille**, qui m'a fait recommencer l'analyse 3-4 fois, avec ses hauts et ses bas (oh non, ce variant n'existe pas en fait !), **Éléonore** et **Virginie**.

## Dédicaces

Au docteur **Lisa Golmard**,

Aux **Docteur Paul Gesta, Docteur Stéphanie Chieze, Docteur Patrick Bouchaert, Docteur Aurélie Ferru** votre gentillesse et les relations que vous avez avec vos patients sont un modèle pour moi.

À mon co-interne devenu chef : le **Docteur Gwenael Le Guyader**, je me souviens de la période précédent ta thèse, je vis la même chose en ce moment :D

À mes co-internes et amis généticiens Poitevin : **Xavier** et **Tanguy**, bon courage ce sera bientôt votre tour !

À mes co-internes et camarades de pédiatrie : **Mehdi** et **Raphaël**

À mes confrères et consoeurs généticiens :

la dream Curie : **Jessica, Maud, Matthias** et **JB**

À ceux qui savent que « la perfection ne doit rien au hasard » : **Laura, Benjamin** et **Geoffroy**

À mes co-internes du labo qui m'ont supporté ce semestre : **Lucile** et **Margaux**

À mes cheffes **Gaëlle** toujours partante pour une soirée jeu et **Claire**

Aux meilleures des conseillères en génétique : **Aurore** et **Émeline**

À mon camarade conseiller : **Paul**

À mes amis bénits par le saint **Quatorze** : **Antoine, Benjamin, Guy, Sylvain, Raphaël**

À mes parents,

À ma petite sœur,

À mes grands-parents,

Et bien-sûr à la meilleure des généticiennes et fiancée, **Aline**.

**There's no gene for fate,**

***GATTACA***

## Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>5</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures, des tableaux et des annexes.....</b>	<b>11</b>
 Introduction .....	 12
I. Caractéristiques des cancers de l'endomètre .....	13
1. Epidémiologie.....	13
A. Incidence et mortalité.....	13
B. Circonstances de découverte.....	13
C. Facteurs de risque externes .....	13
D. Facteurs de risque internes.....	14
E. Facteurs protecteurs .....	14
2. Anatomopathologie du cancer de l'endomètre .....	16
A. Les carcinomes de type 1 .....	16
B. Les carcinomes de type 2 .....	16
3. Stade des cancers de l'endomètre .....	17
A. Classification FIGO .....	17
B. Classification TNM.....	18
C. Grade.....	18
 II. Génétique du cancer de l'endomètre .....	 19
1. Génétique tumorale.....	19
A. <i>PTEN</i> .....	21
B. <i>PIK3CA</i> .....	21
C. <i>ARID1A</i> .....	21
D. <i>KRAS</i> .....	21
E. <i>TP53</i> .....	22
F. <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> .....	23
G. <i>POLE</i> .....	23
2. Génétique constitutionnelle .....	24
A. Gènes à haut risque.....	25
a. Le syndrome de Lynch .....	25
b. La maladie de Cowden .....	30
B. Gènes à risque modéré.....	33
a. Gènes Cowden-like .....	33
b. <i>POLD1</i> et <i>POLE</i> .....	33
c. <i>MUTYH</i> .....	34
d. <i>NTHL1</i> .....	35
e. <i>FAN1</i> .....	35
f. <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	35
C. Gènes tendant vers un risque modéré .....	36
a. <i>APC</i> .....	36
b. <i>TP53</i> .....	36
c. <i>CHEK2</i> .....	37
d. <i>STK11</i> .....	37
D. Loci de susceptibilité à risque faible .....	37
3. Synthèse.....	38

III.	Méthodes d'identification de gènes impliqués dans des pathologies .....	39
1.	Etude de liaison .....	39
2.	Etudes d'association .....	39
A.	Les études « gènes candidats » .....	40
B.	Les études « GWAS » .....	40
3.	Exomes et génomes .....	40
A.	Exome .....	41
B.	Génome .....	41
C.	Principes du séquençage haut débit .....	42
IV.	Objectif .....	42
<b>Patients et Méthodes .....</b>		<b>43</b>
I.	Patients .....	43
II.	Exomes .....	45
1.	Extraction d'ADN .....	45
2.	Préparation et séquençage d'exome .....	46
3.	Analyse bio-informatique .....	46
4.	Sélection des variants .....	46
A.	Hypothèse de transmission dominante .....	47
B.	Hypothèse de transmission autosomique récessive avec variant homozygote .....	47
C.	Description et étude des variants d'intérêts .....	47
5.	Outils bio-informatiques de prédiction .....	48
A.	CADD .....	48
B.	PolyPhen-2 .....	49
C.	SIFT .....	49
D.	MutationTaster .....	49
E.	MaxEntScan, SpliceSiteFinder et HumanSplicingFinder .....	49
<b>Résultats .....</b>		<b>50</b>
I.	Couverture .....	50
II.	Particularité de la patiente « C » .....	50
III.	Approche par gènes candidats .....	51
IV.	Sélection des variants .....	52
1.	Hypothèse de transmission dominante .....	52
A.	Hypothèse sans phénotype .....	52
a.	Variants tronquants .....	54
b.	Variant d'épissage .....	56
c.	Variants faux-sens .....	56
d.	Variants synonymes .....	60
b.	Hypothèse avec phénotype .....	64
2.	Hypothèse de transmission récessive avec variant homozygote .....	65
<b>Discussion .....</b>		<b>67</b>
<b>Conclusion .....</b>		<b>72</b>
<b>Bibliographie .....</b>		<b>73</b>
<b>Annexes .....</b>		<b>78</b>
<b>Résumé .....</b>		<b>86</b>

## Abréviations

<b>AD</b>	Autosomique Dominante
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>AR</b>	Autosomique Récessive
<b>ARN</b>	Acide RiboNucléique
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>BER</b>	Base Excision Repair (réparation de l'ADN par excision de base)
<b>CCR</b>	Cancer ColoRectal
<b>CNV</b>	Copy Number Variation (variabilité du nombre de copies)
<b>DI</b>	Déficience Intellectuelle
<b>EAS</b>	East ASia (Asie de l'Est)
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor (récepteur de facteur de croissance épidermique)
<b>FIGO</b>	Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens
<b>GENEPY</b>	GÉNÉtique du cancer en midi-PYrénée
<b>GWAS</b>	Genome Wide Association Studies (étude d'association génome entier)
<b>HapMap</b>	Haplotype Mapping (cartographie des haplotypes)
<b>HAS</b>	Haute autorité de Santé
<b>HNPPC</b>	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (cancer colorectal héréditaire sans polypose)
<b>IDM</b>	Infarctus Du Myocarde
<b>IHC</b>	Immuno-Histo-Chimie
<b>IVG</b>	Interruption Volontaire de Grossesse
<b>QI</b>	Quotien Intellectuel
<b>MMR</b>	MisMatch repair (réparation des mésappariements)
<b>MES</b>	MaxEntScan
<b>MSI</b>	MicroSatellite Instability (instabilité des microsatellites)
<b>MSS</b>	MicroSatellite Stability (stabilité des microsatellites)
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network (réseau national de l'étude du cancer)
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PCR</b>	Polymérase Chain Reaction
<b>POP</b>	Pilule OestroProgestative
<b>RR</b>	Risque Relatif
<b>SLA</b>	Sclérose Latérale Amyotrophique
<b>SM</b>	Syndrome Métabolique
<b>SNP</b>	Single Nucleotide Polymorphism (polymorphisme d'un seul nucléotide)
<b>SNV</b>	Single Nucleotide Variant (variant d'un seul nucléotide)
<b>SOPK</b>	Syndrome des Ovaires Polykystiques
<b>SSF-like</b>	SpliceSiteFinder-like
<b>TCGA</b>	The Cancer Genome Atlas (l'atlas génomique des cancers)
<b>THS</b>	Thérapie Hormonale Substitutive
<b>TMB</b>	Tumor mutational burden (charge mutationnelle tumorale)
<b>TNM</b>	Tumor, Nodes, Metastasis (tumeur, ganglions, Métastases)
<b>UCSC</b>	Université de Californie, Santa Cruz
<b>VSI</b>	Variant de Signification Inconnue
<b>WES</b>	Whole Exome Sequencing (séquençage de l'exome entier)
<b>WGS</b>	Whole Genome Sequencing (séquençage du génome entier)

## **Liste des figures, des tableaux et des annexes**

**Figure 1** : Anatomie de l'utérus

**Figure 2** : Caractéristiques épidémiologiques du cancer de l'endomètre

**Figure 3** : Classification FIGO

**Figure 4** : Génétique tumorale du cancer de l'endomètre

**Figure 5** : Voie de signalisation de PI3K/mTOR et RAS/ERK

**Figure 6** : Puissance de l'effet et fréquence allélique des variants génétiques

**Figure 7** : Gènes prédisposant ou pouvant prédisposer aux cancers de l'endomètre.

**Figure 8** : Syndrome de Lynch

**Figure 9** : Synthèse

**Figure 10** : Arbre généalogique de la famille étudiée

**Figure 11** : Pourcentage de couverture à 10X des gènes dans les échantillons analysés

**Figure 12** : Dendrogramme permettant d'analyser la proximité génétique des échantillons par analyse

**Figure 13** : Sélection des variants hétérozygotes en fonction de leurs types

**Figure 14** : Rôle de ZBTB49 sur le cycle cellulaire

**Figure 15** : Rôles des Protéines Kinase A (PKA)

**Figure 16** : Représentation schématique des triples hélices de collagènes comportant le collagène 4A2 et leurs localisations

**Figure 17** : Interaction entre DLL4 et NOTCH1 et 4

**Figure 18** : Rôle de la lipoxigénase 12 dans l'équilibre des réactions inflammatoires

**Figure 19** : Rôle des microtubules

**Figure 20** : Sélection des variants homozygotes en fonction de leurs types

**Tableau 1** : Caractéristiques des carcinomes de l'endomètre en fonction de leur type

**Tableau 2** : Stades (FIGO & TNM 2009)

**Tableau 3** : Grades

**Tableau 4** : Critères d'Amsterdam et de Bethesda

**Tableau 5** : Indication de test génétique PTEN

**Tableau 6** : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes testées

**Tableau 7** : Gènes sélectionnés, fonction et maladie associées

**Annexe 1** : Variants sélectionnés selon leur type dans l'hypothèse d'une transmission dominante

**Annexe 2** : Variants sélectionnés dans l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive

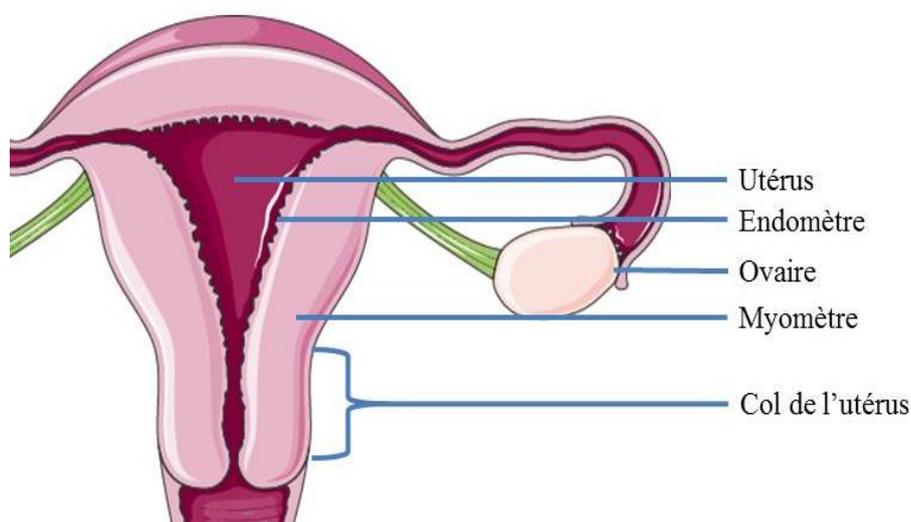
**Annexe 3** : Glossaire des syndromes évoqués

## Introduction

La fonction principale de l'utérus est de recevoir et d'héberger l'embryon puis le fœtus au cours de la grossesse. Il est composé du myomètre, couche musculaire épaisse, et de l'endomètre, revêtement muqueux interne. Au cours de chaque cycle menstruel, l'imprégnation d'hormones ovariennes permet à l'endomètre de s'épaissir et de se préparer à l'implantation d'un ovule fécondé. En l'absence de fécondation, la couche superficielle de l'endomètre se nécrose et forme les menstruations (**Figure 1**).

Comme dans tout tissu, des anomalies cellulaires peuvent apparaître au cours des divisions entraînant une prolifération cellulaire incontrôlée et donc un cancer. Les cancers du corps de l'utérus débutent presque toujours au niveau de l'endomètre, c'est pourquoi le terme de cancer de l'endomètre est le plus souvent employé. Des tumeurs plus rares atteignant le muscle utérin (myomètre) sont appelés sarcome de l'utérus, ils correspondent à 5% des cancers du corps de l'utérus.

La première partie de l'introduction décrit l'épidémiologie du cancer de l'endomètre, les facteurs protecteurs et les facteurs de risques dans ce cancer, les caractéristiques anatomopathologiques et sa classification. La deuxième partie est axée sur la génétique aussi bien tumorale que constitutionnelle ; elle précisera les nouveaux critères de classification tumorale ainsi que l'état des connaissances actuel sur les facteurs de prédispositions génétiques au cancer de l'endomètre. La troisième partie précise les méthodes d'identification actuelles pour l'identification de gènes impliqués dans des pathologies génétiques.



**Figure 1** : Anatomie de l'utérus

# I. Caractéristiques des cancers de l'endomètre

## 1. Epidémiologie

### A. Incidence et mortalité

Avec plus de 8 300 nouveaux cas estimés en 2017, le cancer de l'endomètre est le deuxième cancer gynécologique le plus fréquent en France et le quatrième chez les femmes après les cancers du sein, du poumon et du côlon/rectum (**Figure 2A**). Il survient dans 80% des cas après la ménopause avec un pic de fréquence entre 65 et 74 ans (**Figure 2B**). Au cours de la vie, une femme a un risque cumulé de 1,4% de développer un cancer de l'endomètre, taux qui reste stable depuis 30 ans (**1**)(**Figure 2C**).

En 2017, le nombre de décès secondaires à un cancer de l'endomètre est estimé à 2 300. D'assez bon pronostic, la survie nette à 5 ans varie selon l'âge au diagnostic : à 65 ans, elle est de 82% ; à 75 ans, elle est de 72% (**2**)(**Figure 2D**). Ce taux élevé s'explique par une prise en charge du cancer à un stade localisé grâce à des signes cliniques précoces.

### B. Circonstances de découverte

Les métrorragies spontanées d'abondance moyenne sont l'un des symptômes cliniques du cancer de l'endomètre. Celles-ci peuvent être accompagnées de leucorrhées simples ou de leucopyorrhées qui leur donnent une coloration rosée voire roussâtre. Parfois, ce sont les signes de diffusion de l'infection endométriale qui sont révélateurs du cancer : paramérite, annexite de la femme âgée, cystite ou sigmoïdo-rectite.

### C. Facteurs de risque externes

Les facteurs de risque externes du cancer de l'endomètre ont surtout trait au caractère hormonal de l'utérus, il s'agit de :

- *la thérapie hormonale substitutive (THS) par utilisation d'œstrogène seul*. Elle est associée à un surrisque de cancer de l'endomètre. Néanmoins, l'utilisation de la THS mixte œstroprogestative recommandée actuellement prévient ce surrisque (**3**),
- *un antécédent de cancer du sein hormono-dépendants traités par Tamoxifène* (**4**),

- *l'obésité*. La synthèse d'œstrogène par les adipocytes lors de la ménopause, l'hyperinsulinisme due au surpoids ainsi que l'inflammation produite par les macrophages expliquent en partie ce surrisque **(5)**,
- *le diabète de type 2* **(6)**,
- *le syndrome métabolique* qui associe une insulino-résistance, un surpoids, des désordres lipidiques (triglycéride et cholestérol HDL) et une hypertension artérielle **(7)**,
- *le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)* **(8)**.

#### *D. Facteurs de risque internes*

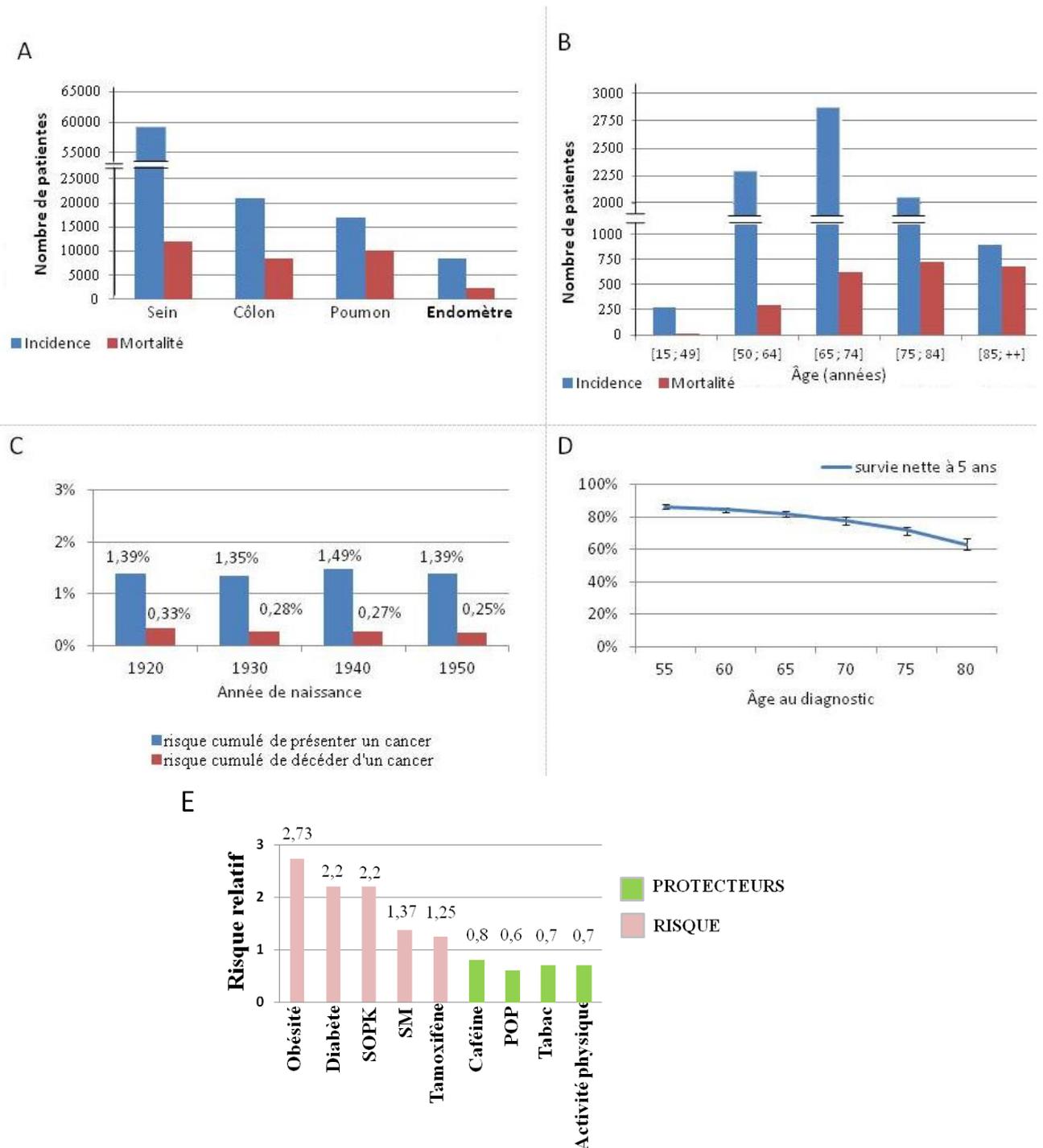
Les facteurs de risque internes sont :

- *l'âge* : le cumul des agressions externes subies par les cellules et une moindre efficacité des mécanismes de réparation augmentent le risque d'avoir un cancer en général et de l'endomètre en particulier
- *l'imprégnation œstrogénique endogène* : la nulliparité **(9)**, la ménarche précoce, la ménopause tardive **(10)**
- *l'hérédité* : le risque de déclarer un cancer de l'endomètre est 1,8 [1,7 ; 2] fois plus élevé chez les femmes liées au premier degré à une femme atteinte d'un cancer de l'endomètre que celles sans antécédent familial **(11)**. Ces cancers peuvent parfois s'associer à d'autres tumeurs dans le cadre de syndromes de prédisposition génétique décrits dans la section II. B. « Génétique constitutionnelle » **(12, 13)**.

#### *E. Facteurs protecteurs*

Les facteurs protecteurs du cancer de l'endomètre sont :

- la consommation de café (plus de 4 tasses), risque relatif (RR) = 0,8 [0,74 ; 0,86]
- l'activité sportive, RR = 0,8 [0,78 ; 0,89]
- la prise de pilule œstroprogestative (POP), RR = 0,62 [0,55 ; 0,70]
- la consommation de tabac, RR = 0,8 [0,74 ; 0,87] **(14)**. Une des hypothèses évoquées pour l'expliquer est que le tabac entraîne une ménopause précoce par sa toxicité sur les ovaires et une diminution de la sécrétion d'œstrogène **(15)**.



**Figure 2** : Caractéristiques épidémiologiques du cancer de l'endomètre

**A.** Incidence et mortalité estimées des cancers les plus fréquents chez la femme **B.** Incidence et mortalité du cancer de l'endomètre en fonction de l'âge **C.** Risques cumulés au cours de la vie de présenter et de décéder d'un cancer de l'endomètre. **D.** Survie nette à 5 ans en fonction de l'âge au diagnostic (1) (2). **E.** Facteurs de risque et facteurs protecteurs du cancer de l'endomètre. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), Syndrome métabolique (SM), Pilule œstroprogestative (POP).

## 2. Anatomopathologie du cancer de l'endomètre

Les particularités cliniques et biologiques du cancer de l'endomètre résumées dans le tableau 1 permettent de le diviser en deux types : les carcinomes de type 1 (dit hormono-dépendants) et de type 2 (dit hormono-indépendants) (16)(Tableau 1).

### A. Les carcinomes de type 1

Les carcinomes de type 1 représentent environ 80% des cancers de l'endomètre. Il s'agit d'un carcinome endométrioïde ou d'un adéno-acanthome de bas grade. Ils sont le plus souvent précédés d'une hyperplasie glandulaire endométriale. Ils touchent en général des femmes de 50 à 60 ans présentant une hyper-œstrogénie d'origine endogène (SOPK, tumeur ovarienne, ménarche précoce et ménopause tardive) ou exogène (THS, Tamoxifène).

### B. Les carcinomes de type 2

Les carcinomes de type 2 sont composés des carcinomes à cellules claires et des carcinomes papillaires séreux. Moins fréquents et plus agressifs, ils n'expriment pas de récepteurs hormonaux. Ils apparaissent plus tardivement et, à l'inverse du type 1, se développent sur une muqueuse endométriale atrophique.

Caractères	Type 1 (80 % des cas)	Type 2 (20 % des cas)
Œstrogène dépendant	OUI	NON
Age de découverte	50 - 60 ans	> 65 ans
Type	Carcinome endométrioïde Adénoacanthome	Carcinome à cellules claires Carcinome papillaires séreux Carcinome mucineux
Précurseur	Hyperplasie glandulaire endométriale avec atypies	Carcinome intra-épithélial sur muqueuse endométriale atrophique
Envahissement du myomètre	< 50 %	> 50 %
Envahissement des ganglions	NON	OUI
Marqueurs biomoléculaires	Variants pathogènes de <i>PTEN</i> Instabilité microsatellitaire	Variants pathogènes de <i>TP53</i>

**Tableau 1** : Caractéristiques des carcinomes de l'endomètre en fonction de leur type

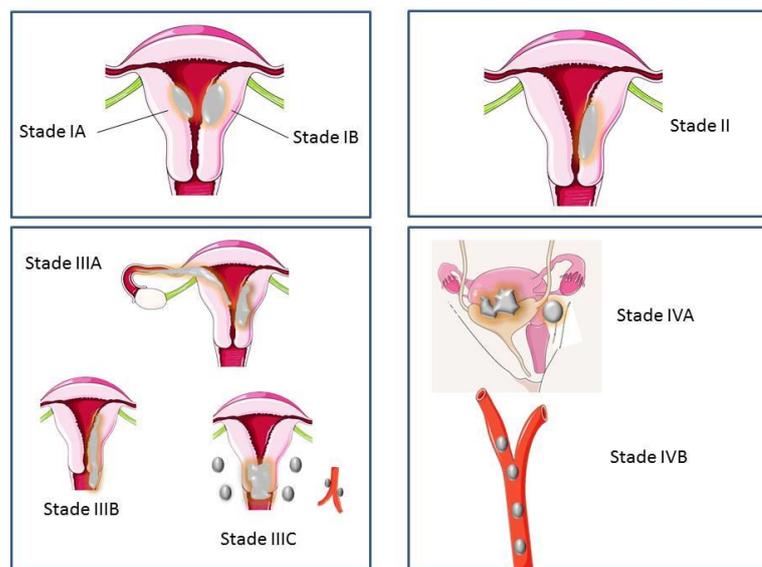
### 3. Stade des cancers de l'endomètre

La détermination précise du stade d'un cancer permet d'optimiser le traitement et de préciser le pronostic. Pour le cancer de l'endomètre, trois classifications sont utilisées : 1) la classification FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens), 2) le stade TNM (Tumor (tumeur), Nodes (ganglions), Metastasis (métastases)) et 3) le grade tumoral. Ces trois classifications, basées sur l'envahissement de structures anatomiques de l'utérus ou sur des atypies cellulaires, permettent d'établir le grade histo-pronostique de la tumeur.

#### A. Classification FIGO

La classification FIGO permet de définir le stade de la tumeur en fonction de sa taille et de son extension (**17**) (**Figure 3**) :

- le stade I est limité au corps utérin (IA si moins de 50% de l'endomètre, IB si plus de 50%),
- le stade II est caractérisé par une atteinte du col de l'utérus,
- le stade III correspond à une tumeur qui s'est propagée au-delà de l'utérus tout en restant limitée au pelvis (IIIA atteinte de la séreuse, des annexes ou prélèvements péritonéaux positifs, IIIB envahissement vaginal, IIIC métastases ganglionnaires pelviennes ou lombo-aortiques),
- le stade IV correspond soit à l'envahissement de la vessie ou du rectum (stade IVA) soit à des métastases à distance (stade IVB) (**Tableau 2**).



**Figure 3** : Classification FIGO

## B. Classification TNM

La classification TNM est une classification internationale qui permet de définir le stade de tout cancer. La lettre T correspond à « *Tumor* » qualifiant la taille de la tumeur, la lettre N correspond à « *Node* » indiquant l'envahissement ou non des ganglions lymphatiques ; la lettre M correspond à « *Metastasis* » et signale la présence ou l'absence de métastase (**Tableau 2**).

<b>STADES FIGO</b>	<b>TNM</b>	<b>CRITÈRES</b>
<b>Stade I</b> <b>IA</b> <b>IB</b>	T1N0M0 T1aN0M0 T1bN0M0	Tumeur limitée à l'endomètre Tumeur infiltrant moins de 50% de l'endomètre Tumeur envahissant plus de 50% de l'endomètre
<b>Stade II</b>	T2N0M0	Invasion du stroma cervical sans extension au-delà
<b>Stade III</b> <b>IIIA</b> <b>IIIB</b> <b>IIIC</b>	T3N0M0 T3N0M0 T3N1M0	Extension à la séreuse ou des annexes ou du péritoine Extension vaginale Extension aux ganglions
<b>Stade IV</b> <b>IVA</b> <b>IVB</b>	T4NxM0 T4NxM1	Envahissement de la vessie ou du côlon Métastases à distance

***Tableau 2 : Stades (FIGO & TNM 2009)***

## C. Grade

Le grade tumoral est basé sur l'aspect des cellules tumorales et leur vitesse d'évolution. Le grade I correspond à moins de 5% de contingent indifférencié, le grade II entre 6 et 50% et le grade III plus de 50% de contingent indifférencié. Le carcinome de l'endomètre de type 2 est directement classé en grade 3 du fait de son atypie cellulaire (**Tableau 3**).

<b>Grade I</b>	< 5% et de type 1
<b>Grade II</b>	6 à 50% et de type 1
<b>Grade III</b>	Type 2 ou plus de 50 % et de type 1

***Tableau 3 : Grades***

## II. Génétique du cancer de l'endomètre

Les analyses génétiques dans le cancer de l'endomètre ont un intérêt double :

- 1) *la génétique tumorale* permet l'étude des gènes mutés au sein de la tumeur ; la connaître permet d'avoir des éléments sur la physiopathologie du cancer et d'optimiser la prise en charge par des thérapies ciblées et des éléments pronostiques,
- 2) *la génétique constitutionnelle* repose sur l'étude du patrimoine génétique d'une personne ; elle permet d'estimer le risque de déclarer un cancer au cours de la vie et d'établir des protocoles de surveillance et/ou des traitements prophylactiques pour la personne et ses apparentés porteurs d'un variant pathogène constitutionnel.

### 1. Génétique tumorale

Selon la base de données « *cBioPortal* », les gènes les plus fréquemment mutés dans les tumeurs de l'endomètre sont *PTEN*, *PIK3CA* et *ARID1A*. Le gène *KRAS*, le gène *TP53*, les gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (gènes du système *Mismatch Repair* : MMR), et le gène *POLE*, bien que moins fréquemment mutés sont utilisés en clinique comme marqueurs pronostiques.

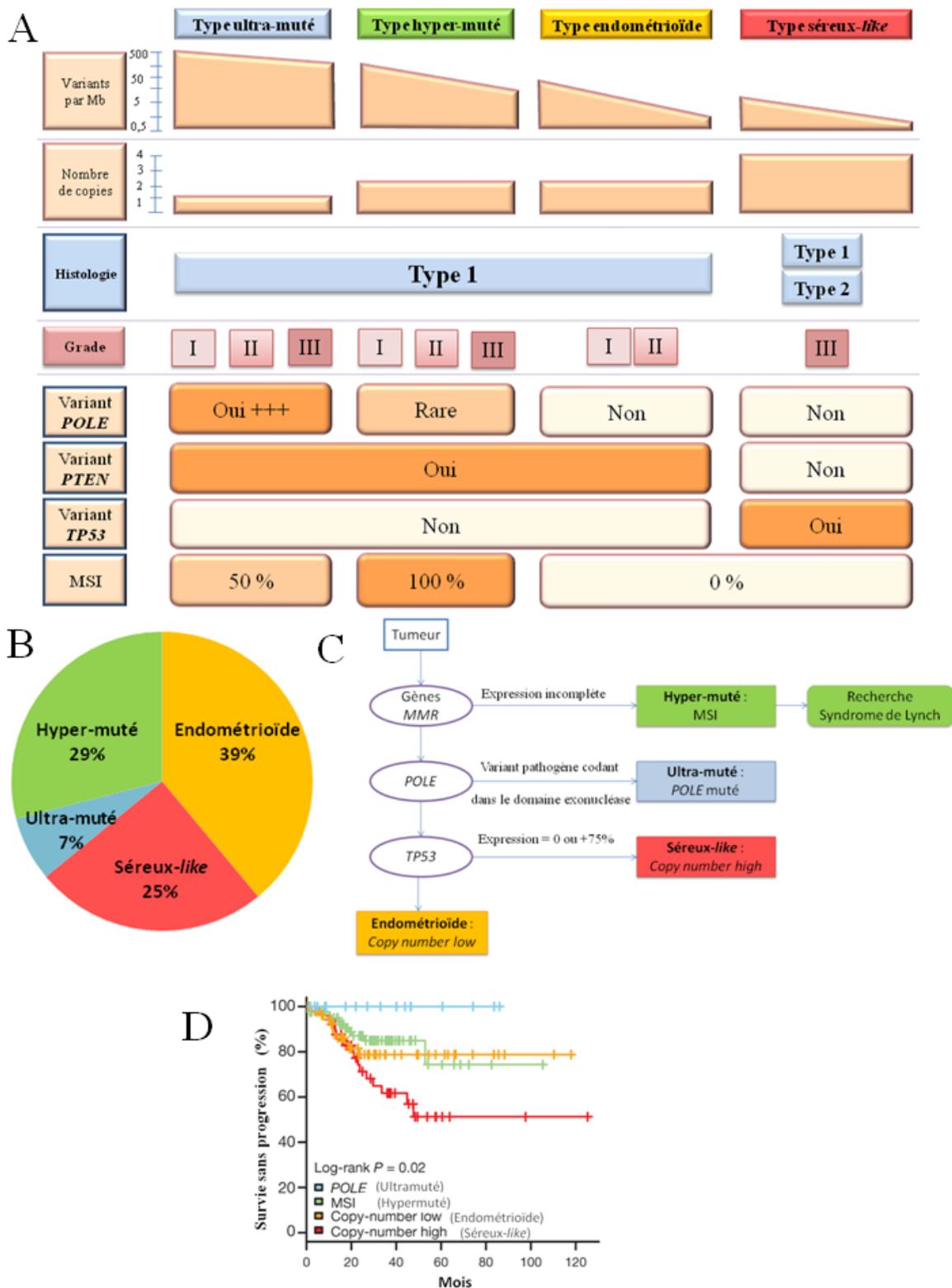
La classification du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), basée sur la charge mutationnelle tumorale, les altérations du nombre de copies dans certains clusters informatifs et l'analyse de plusieurs points-chauds (*hotspot*) mutationnels, permet d'établir quatre profils génétiques au cancer de l'endomètre **(18)(Figures 4A, 4B)** :

- 1) Type ultra-muté ; 2) Type hyper-muté ; 3) Type endométrioïde ; 4) Type séreux-*like*.

L'arbre décisionnel proposé par Vancouver/ProMisE se base sur trois types d'analyses successives **(Figure 4C)** :

- l'immunohistochimie (IHC) de deux protéines de la voie MMR : *PMS2* et *MSH6*
- le séquençage du domaine fonctionnel exonucléase du gène *POLE*
- l'IHC de la protéine p53 **(19)**.

La survie sans progression varie selon le profil génétique de la tumeur. Les tumeurs mutées *POLE* ont significativement une meilleure survie sans progression alors que les tumeurs à haut nombre de copies (séreux-*like*) ont un moins bon pronostic **(18)(Figure 4D)**.



**Figure 4** : Génétique tumorale du cancer de l'endomètre (19)

A. Caractéristique des profils génétiques B. Algorithme de classification C. Fréquence des profils génétiques D. Courbe de survie sans progression en fonction du profil génétique.

### A. *PTEN*

Le gène *PTEN* localisé en 10q23.31 code une protéine majeure dans le contrôle de la voie PI3K/AKT/mTOR (**Figure 5**). L'effecteur majeur, mTOR, a un rôle d'initiation de la division cellulaire et de contrôle de l'apoptose. La perte de la protéine PTEN est une étape clef dans la carcinogénèse de plusieurs tumeurs et en particulier du cancer de l'endomètre. Un variant pathogène inactivateur ou une perte de ce gène sont identifiés dans 60% des cas, en particulier dans le type histologique endométrioïde (Type 1) (**20**).

### B. *PIK3CA*

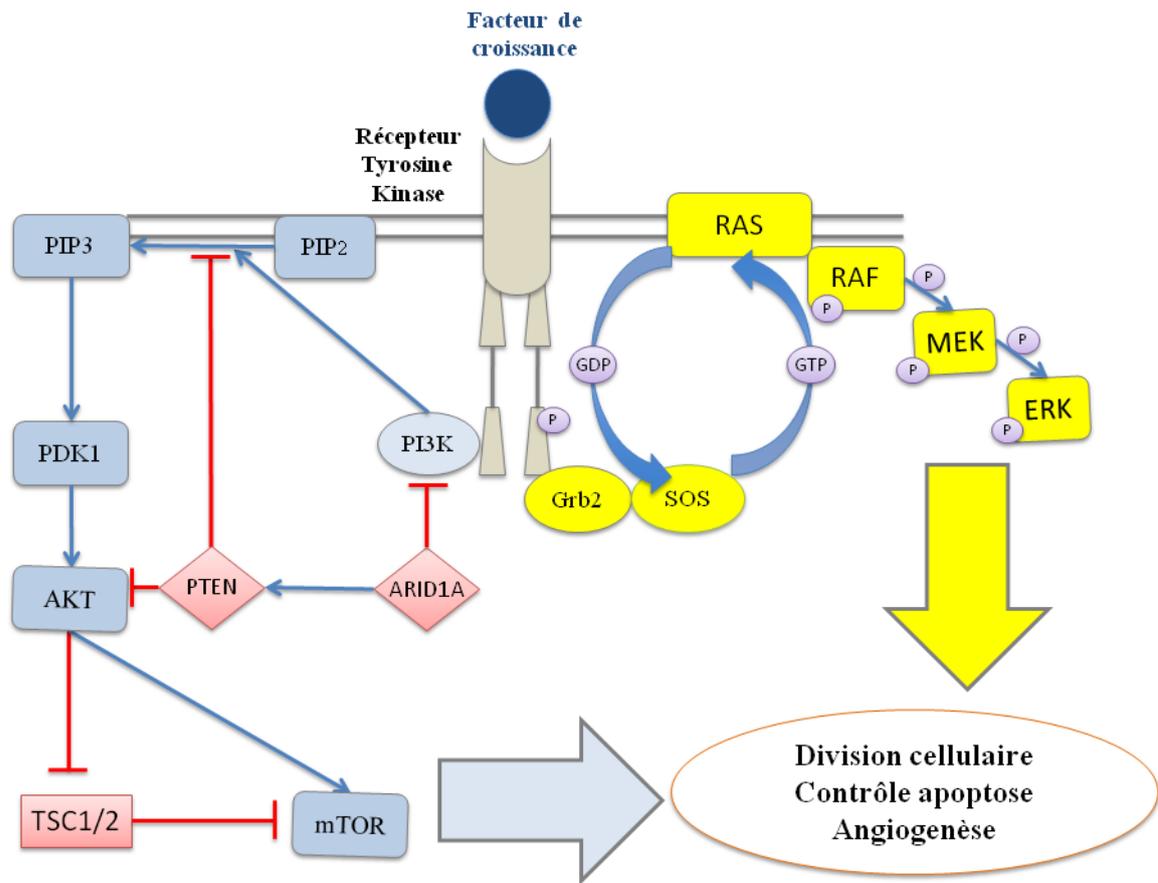
Le gène *PIK3CA* localisé en 3q26.32 code pour une sous-unité catalytique de la famille des PI3Kinase (PI3K) induisant la transformation de PIP2 en PIP3, ce qui permet, par cascade, l'activation de mTOR (**Figure 5**). Une amplification ou un variant pathogène activateur de ce gène sont identifiés dans 50% des tumeurs de l'endomètre (**21, 22**).

### C. *ARID1A*

Le gène *ARID1A* localisé en 1p36.11 code une protéine régulant la transcription par modification de la chromatine. Il a un rôle de régulateur de la voie PI3K/AKT/mTOR (**Figure 5**). Les variants pathogènes de ce gène entraînent une inactivation de PTEN et une activation de PI3K. Il est muté dans 40% des tumeurs de l'endomètre (**23**).

### D. *KRAS*

Le gène *KRAS* localisé en 12p12.1, est impliqué dans la voie RAS/RAF/MEK/ERK liée à la régulation de la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaire et l'angiogénèse (**Figure 5**). Les variants pathogènes rapportés se situent essentiellement dans les codons 12 et 13 du gène (90%). Présent dans 20% des tumeurs de l'endomètre, il est plus fréquemment associé au type endométrioïde (type 1). Le variant est déjà présent dans 15% des cas au stade d'hyperplasie endométriale et son rôle dans la transformation maligne et dans la progression vers un stade invasif de la tumeur est probable (**24**). Le variant pathogène du gène *KRAS* est actuellement utilisé comme biomarqueur prédictif à la réponse aux anti-EGFR (*anti-Epidermal Growth Factor Receptor*). De récentes études ont également montré que les inhibiteurs MEK peuvent optimiser la réponse aux anti-œstrogènes (**25**).



**Figure 5 :** Voie de signalisation de PI3K/mTOR et RAS/ERK (23, 26)

### E. TP53

Le gène *TP53* localisé en 17p13.1 code la protéine p53. C'est un gène suppresseur de tumeur, il est capable de réguler la division cellulaire en stoppant le cycle cellulaire lors de dommage à l'ADN. Du fait de son importance dans la réparation de l'ADN, ce gène est également appelé « gardien du génome ». Les variants pathogènes de ce gène sont les anomalies génétiques les plus communes dans les cancers humains entraînant une prolifération cellulaire non contrôlée et une résistance à l'apoptose.

Il est muté dans 37% des tumeurs de l'endomètre. Deux profils génétiques sont particulièrement concernés : 90% dans le type séreux-like (nombre élevé de copies) et 33% dans le type ultra-muté (*POLE*).

L'IHC de p53 est utilisée pour étudier le statut mutationnel de la tumeur : la forme sauvage de la protéine est particulière instable avec une demi-vie courte. La plupart des variants pathogènes *hotspot* faux-sens permettent une accumulation de la protéine dans les cellules tumorales, créant une cible stable pour l'IHC tandis que les variants pathogènes non-sens et avec décalage du cadre de lecture n'entraînent pas de signaux à l'IHC (27).

#### F. *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*

Les gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* localisés respectivement en 3p22.2, 2p21, 2p16.3 et 7p22.1, codent des protéines de la réparation des mésappariements de l'ADN (voie MMR).

Ces protéines fonctionnent en hétérodimères : *MLH1* avec *PMS2* et *MSH2* avec *MSH6*. Un défaut d'une des protéines entraîne une instabilité des microsatellites au sein de la tumeur (tumeur MSI). Les microsatellites sont des séquences d'ADN répétées en tandem d'un petit nombre de nucléotides. Une instabilité des microsatellites caractérise le fait que ces séquences ont des longueurs différentes dans l'ADN tumoral par rapport à l'ADN constitutionnel.

Il existe différentes techniques pour identifier un déficit du système MMR : 1) l'étude des microsatellites par analyse de fragments PCR avec amorces fluorescentes, 2) l'étude IHC des protéines *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* ou au minimum *MSH6* et *PMS2*.

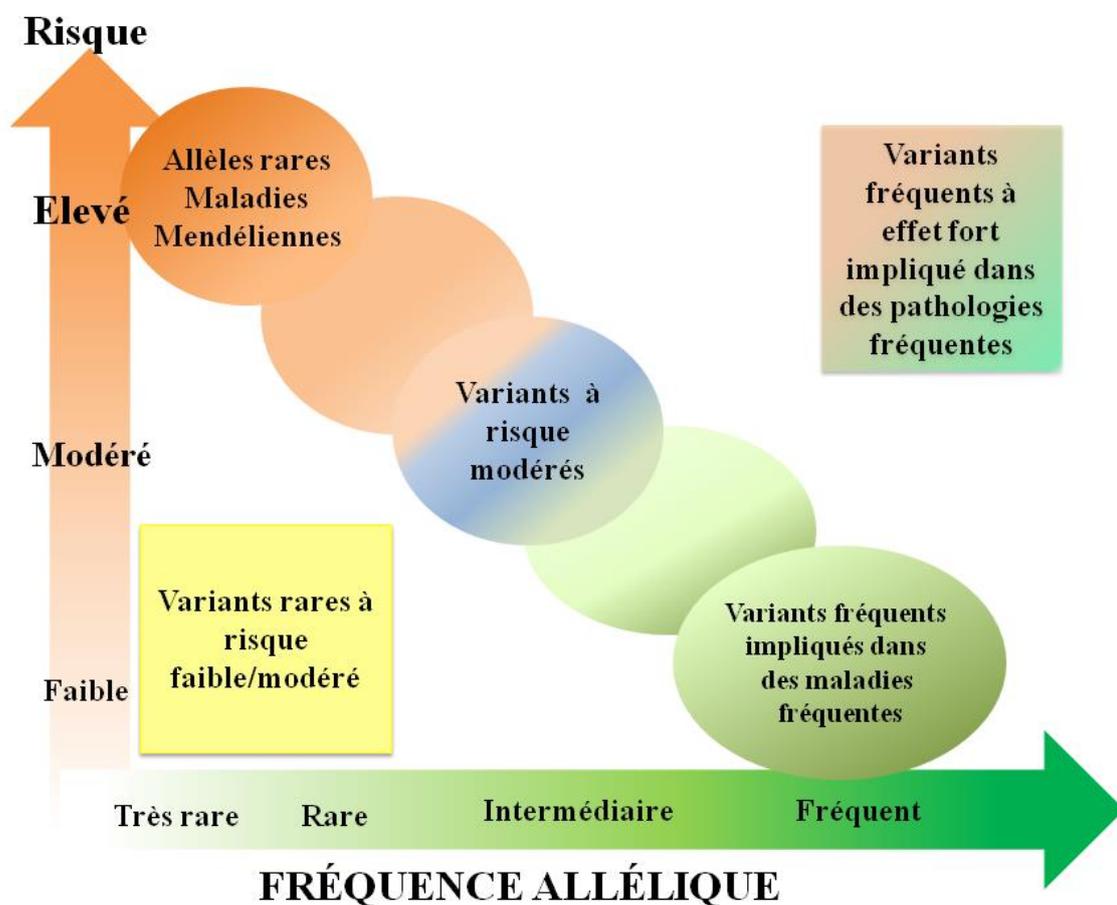
Les tumeurs de l'endomètre présentent une anomalie dans le système MMR dans environ 30% des cas. Certaines sont des anomalies constitutionnelles retrouvées dans le syndrome de Lynch décrit dans la section II. B. « Génétique constitutionnelle ». Du fait de leur charge mutationnelle importante, les tumeurs MSI produisent de nombreux néo-antigènes stimulant la réponse immunitaire et sont un marqueur de sensibilité au traitement par immunothérapie anti PD-1 et PD-L1 (28).

#### G. *POLE*

Le gène *POLE* localisé en 12q24.33 code une ADN polymérase impliquée dans la réparation de l'ADN. Il est muté dans 15% des cas de cancers de l'endomètre. Le profil génétique *POLE* ultra-muté correspond aux variants pathogènes se situant dans le domaine fonctionnel de l'exonucléase de *POLE*. Ces tumeurs ont un bon pronostic après traitement adjuvant qui s'explique par la charge mutationnelle tumorale (*Tumor Mutational Burden* : TMB) élevée et de la production importante de néo-antigènes entraînant un environnement immunologique riche (21, 29).

## 2. Génétique constitutionnelle

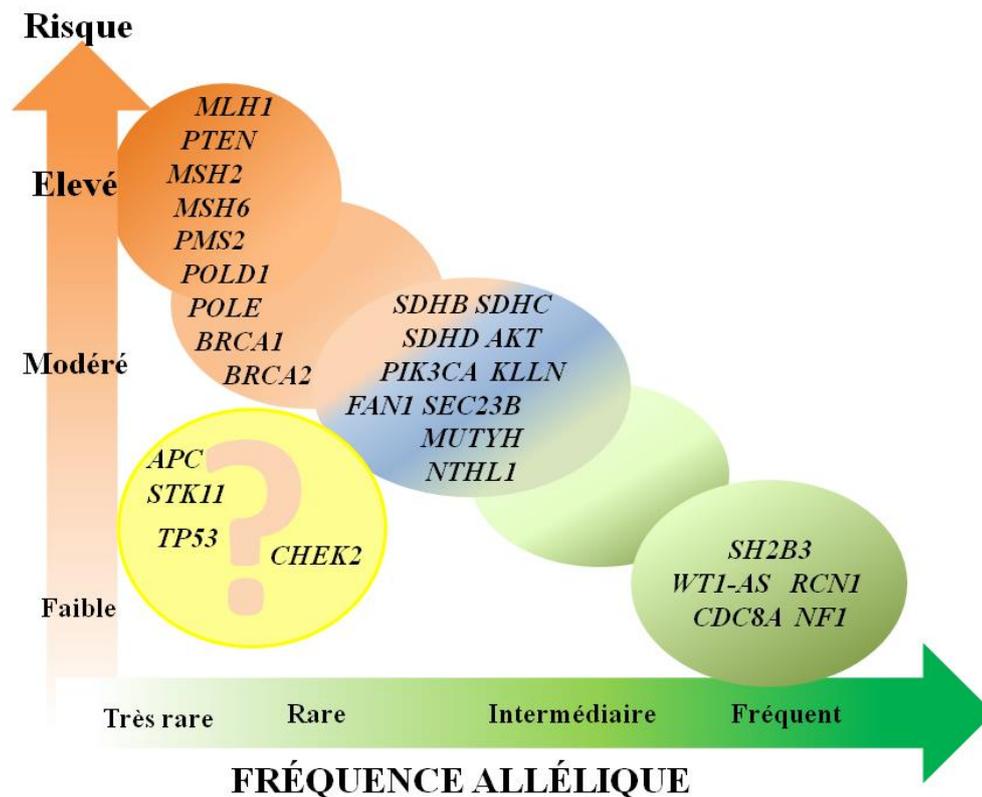
Le cancer de l'endomètre est une maladie multifactorielle qui implique des facteurs environnementaux (décrits dans la section I.1. «Épidémiologie») et une composante génétique. L'héritabilité, c'est-à-dire la part génétique dans le cancer de l'endomètre, est estimée à 27% [11 ; 43] d'après une étude de jumeaux basée sur une cohorte de 200 000 individus (30). Les facteurs génétiques de cancers de l'endomètre sont des variants de gènes associés à un risque élevé, modéré ou faible (11)(Figure 6).



**Figure 6 :** Puissance de l'effet et fréquence allélique des variants génétiques

Les gènes décrits à haut risque de cancer de l'endomètre sont les gènes responsables du syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) et de la maladie de Cowden (*PTEN*). Les gènes à risque modéré sont les gènes *Cowden-Like* (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *AKT*, *PIK3CA*, *KLLN*, *SEC23B*), *FAN1*, *POLD1*, *POLE*, *NTHL1*, *MUTYH*, *BRCA1* et *BRCA2*. Des loci de susceptibilité ont été mis en évidence avec comme gènes candidats à faible effet : *SH2B3*, *WT1-AS*, *RCN1*, *CDC8A*, *NFI*. Des études récentes par analyses d'exomes mettent en avant

d'autres gènes candidats connus dans d'autres syndromes de prédispositions mais dont l'effet faible ou modéré reste difficile à caractériser : *APC*, *STK11*, *TP53*, *CHEK2* (**Figure 7**).



**Figure 7** : Gènes prédisposant ou pouvant prédisposer aux cancers de l'endomètre.

#### A. Gènes à haut risque

##### a. Le syndrome de Lynch

L'histoire de ce syndrome débute en 1895 quand Aldred Scott Warthin observe la famille de sa couturière présentant de nombreux cancers du côlon, de l'endomètre et de l'estomac : la « famille G. ». Sur les 146 membres de cette famille, près d'un tiers ont développé un cancer, à l'âge médian de 38 ans. Il suspecte alors une influence de l'hérédité sur le cancer (**31**) (**Figure 8A**). Au milieu du XXe siècle, quelques cas cliniques présentent ce syndrome mais c'est finalement Henry T. Lynch qui, dans les années 1960, rapporte plusieurs familles en détail et contacte la famille initiale ; il obtient alors les données de plus de 650 membres. Il reconnaît ainsi le caractère autosomique dominant de la maladie (**Figure 8B**). En 2005, Douglas et al. confirment biologiquement le syndrome de Lynch en identifiant un variant pathogène dans le gène *MSH2* et précise le spectre du syndrome de Lynch, également nommé syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*, cancer colorectal héréditaire sans polypose) (**31**).

Ce syndrome est caractérisé par une prédisposition à plusieurs cancers :

- le spectre étroit comprend les cancers associés à un risque relatif supérieur à 8 : les cancers colorectaux (CCR), de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires et de l'intestin grêle ;
- le spectre large comprend les cancers associés à un risque relatif compris entre 5 et 8 : les cancers de l'ovaire, de l'estomac, des voies biliaires, du système nerveux central (en particulier dans le syndrome de Turcot, variante du Lynch) et de la peau (tumeurs sébacées dans le syndrome de Muir-Torre) **(32)(Figure 8C)**.

A ce jour, plusieurs variants pathogènes constitutionnels dans les gènes *MMR* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) sont responsables du syndrome de Lynch. Plus rares, de grandes délétions emportant la fin du gène *EPCAM*, situé en amont du gène *MSH2*, sont également décrites comme responsable d'un syndrome de Lynch entraînant une hyperméthylation du promoteur du gène *MSH2* et donc une inactivation de l'expression dans ce gène **(Figure 8D)**. Ce syndrome est identifié chez 2 à 3% des femmes présentant un cancer de l'endomètre, cette prévalence peut atteindre 9% si le cancer de l'endomètre se déclare avant 50 ans. En effet, l'âge moyen au diagnostic est plus précoce que dans la population générale (40 à 50 ans contre 60 ans) et le cancer de l'endomètre est souvent associé à une histoire familiale ou personnelle de cancer du côlon. Le syndrome de Lynch est par conséquent la cause génétique la plus fréquente des cancers de l'endomètre **(33)(Figure 8E)**. Le risque de cancer de l'endomètre n'est pas le même en fonction du gène porteur de l'anomalie : *MLH1* : Risque cumulé (RC) = 57 % [22-82] ; *MSH2*, RC = 21 % [9-82] ; *MSH6*, RC = 17 % [8-47] ; *PMS2*, RC = 11,78 % [2,61-20,09] **(34, 35)**. Une délétion du gène *EPCAM* isolée prédispose à une forme de syndrome de Lynch restreinte au CCR **(36)**.

Les critères de dépistage génétique historiquement utilisés sont ceux d'Amsterdam II et de Bethesda révisés en 2004 **(Tableau 4)**.

Critères Amsterdam II 1999
Cancer colorectal diagnostiqué chez 3 apparentés au 1 <sup>er</sup> degré Sur 2 générations dont l'un avant 50 ans diagnostic de polyadénomatoase familiale exclu
Critères BETHESDA 2004 <i>Au moins une caractéristique parmi les 5 :</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cancer colorectal diagnostiqué avant 50 ans</li> <li>2. Second CCR synchrone ou métachrone ou du spectre élargi</li> <li>3. Cancer MSI-H diagnostiqué avant 60 ans</li> <li>4. CCR avec un parent au 1<sup>er</sup> degré atteint d'un cancer du spectre avant 50 ans</li> <li>5. CCR avec au moins 2 parents au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré atteint d'un cancer du spectre</li> </ol>

**Tableau 4** : Critères d'Amsterdam et de Bethesda

L'histoire familiale reste importante pour identifier les individus pouvant bénéficier d'un conseil génétique et d'un test prédictif, en particulier dans le cadre des cancers de l'endomètre. L'identification d'un syndrome de Lynch chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre permet l'élaboration de stratégie de surveillance et de réduction de risque de cancer, en particulier du côlon qui peut se déclarer après le cancer de l'endomètre (37). Elle permet également de proposer aux familles un test génétique prédictif.

Si la tumeur est disponible, une IHC et une recherche de l'instabilité des microsatellites tumorale permet de sélectionner les patientes candidates à une analyse des gènes *MMR* (38)(Figure 8F). Alors qu'il est commun de retrouver le variant pathogène activateur de *BRAF* (V600E) tumoral responsable d'une instabilité des microsatellites au sein d'une tumeur colorectale sporadique excluant ainsi un syndrome de Lynch, ce variant n'est pas rapporté dans les cancers de l'endomètre et ne peut donc pas être utilisé pour le diagnostic d'exclusion du syndrome de Lynch.

Les modalités de surveillance du syndrome de Lynch selon le référentiel GENEPY (Génétique du cancer en Midi-Pyrénées) de 2019 sont les suivantes :

- Pour la surveillance digestive :

Une coloscopie avec chromo-endoscopie à partir de 20-25 ans, à reconstrôler à 12 mois si adénome(s) ou tous les 18-24 mois si normale.

Une endoscopie œsogastroduodénale à partir de 20-25 ans avec éradication d'*Helicobacter Pylori* chez les porteurs. Surveillance gastrique tous les 2 ans si antécédent familial de cancer gastrique ou lésion à risque. En systématique à partir de 40 ans lors de la coloscopie.

Un bilan biologique annuel avec numération formule sanguine et ferritinémie.

Une vidéocapsule endoscopique si antécédent d'adénocarcinome de l'intestin grêle ou en cas d'anémie ferriprive non expliquée à partir de 30-35 ans.

- Pour la surveillance génito-urinaire :

Une échographie pelvienne à partir de 30 ans tous les ans, associée à une biopsie à la pipelle de Cornier tous les 2 ans.

Une hystérocopie rigide avec curetage utérin devant toute anomalie décelée à l'échographie ou la pipelle.

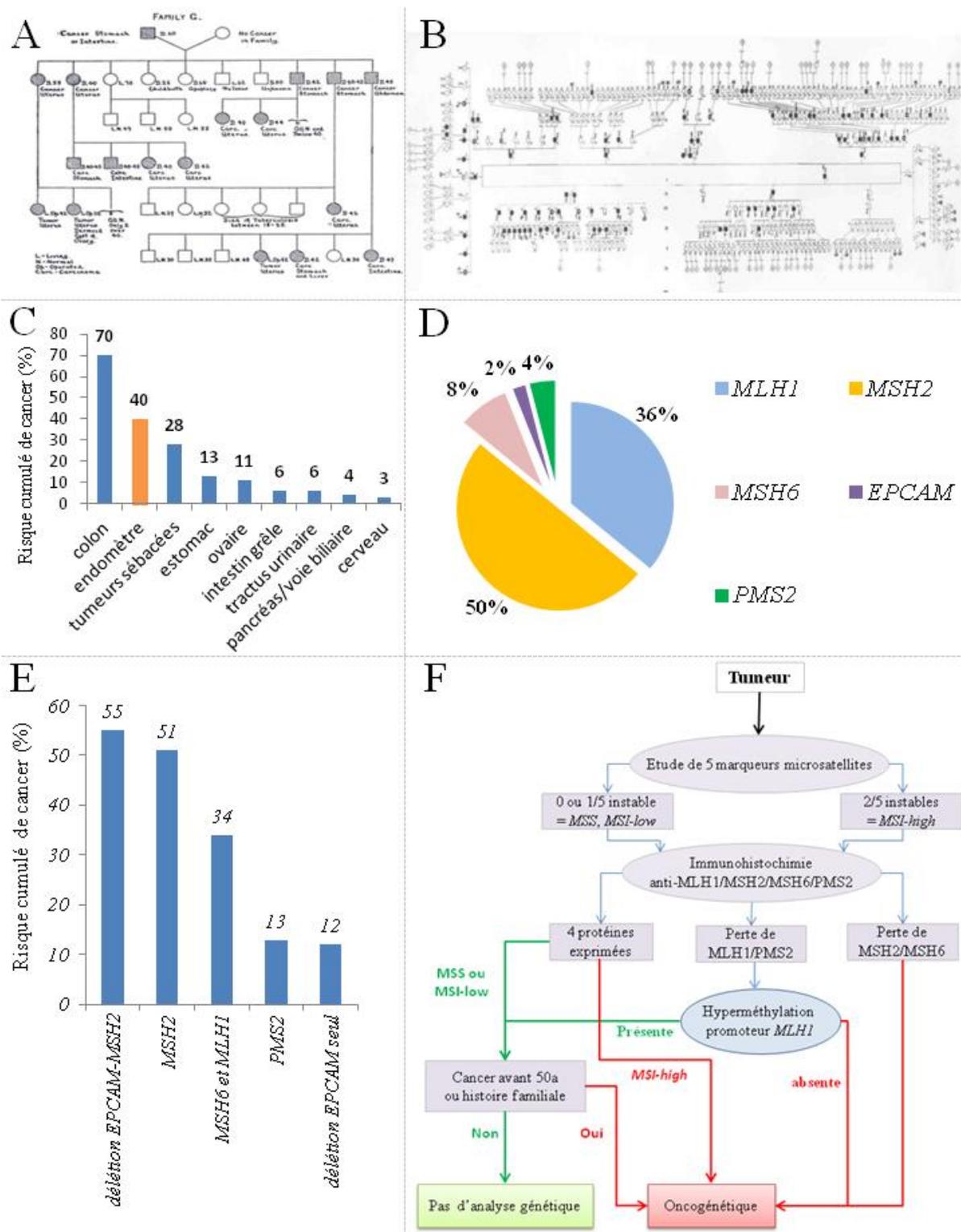
Une cytologie urinaire annuelle à partir de 40 ans (ou 5 ans avant le cancer urothélial le plus précoce dans la famille) associée à :

- une échographie des voies urinaires si antécédents familiaux de cancer de la vessie ou variant pathogène dans le gène *MSH2*.
- un uroscanner et une cytoscopie si antécédent personnel de cancer de la vessie.

Une hystérectomie totale non conservatrice prophylactique est recevable à partir de 40 ans (ou 5 ans avant le cancer de l'endomètre le plus précoce dans la famille) ou associée à la chirurgie digestive.

- Pour la surveillance dermatologique :

Un examen clinique dermatologique à partir de 25 ans dans les familles avec syndrome de Muir-Torre tous les ans si présence de lésion et tous les 2 ans si absence.



**Figure 8** : Syndrome de Lynch **A**. Arbre généalogique original de la famille G décrite par A.S.Warthin en 1913. **B**. Arbre généalogique de la même famille réalisé par H. T. Lynch dans les années 1960 (31) **C**. Risque cumulé de cancer à 70 ans par type de cancer dans le syndrome de Lynch. **D**. Répartition des gènes mutés dans le syndrome de Lynch. **E**. Risque de cancer de l'endomètre en fonction du gène muté. **F**. Arbre décisionnel d'indication à une consultation d'oncogénétique (38).

## b. La maladie de Cowden

La maladie de Cowden du nom du premier patient rapporté et initialement décrite par Lloyd et Dennis en 1963, connue également sous le nom de syndrome des hamartomes multiples est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs dont le cancer de l'endomètre (39).

De transmission autosomique dominante, ce syndrome est le plus souvent lié à un variant pathogène dans le gène *PTEN*. Sa prévalence est estimée à 1/200 000.

La pénétrance est estimée à 80% et semble très élevée après 20 ans (40). Un variant pathogène constitutionnel de *PTEN* est identifié dans environ 0,5% des cancers de l'endomètre (41).

Une forme plus sévère apparaissant dans l'enfance, le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, associe une macrocéphalie, un retard de développement, des lipomes et des taches pigmentées au niveau du gland.

L'aspect clinique de cette maladie comprend des manifestations majeures et mineures permettant de poser l'indication d'une analyse génétiques (42)(Tableau 5) :

### - Génito-urinaires :

Le risque de tumeurs de l'endomètre au cours de la vie est estimé à 28,2% [17,1 ; 39,3] (43).

Des fibromes et léiomyomes utérins souvent multiples sont présents chez une patiente atteinte sur deux.

La présence de rein en fer à cheval ou d'utérus bifide est rapportée.

### - Cutanéomuqueuses :

Une kératose acrale (lésion palmoplantaire bombée translucide) associée à une papillomatose orale est pathognomonique de la maladie de Cowden.

Des trichilemmomes (hamartomes bénins de la gaine du follicule pileux) localisés au niveau des plis nasogéniens, axillaires, génitaux et cruraux sont à rechercher.

### - Digestives :

Le risque de cancer du côlon au cours de la vie se situe entre 9 et 16%.

Une polypose hamartomatose de l'ensemble du tube digestif (estomac, duodénum, côlon) et une hyperkératose œsophagienne sont décrites.

- *Thyroïdiennes* :

Le risque relatif de cancer thyroïdien est estimé à 10, soit un risque au cours de la vie de 35,2% [19,7 ; 50,7] **(43)**.

Un adénome thyroïdien multifocal pouvant évoluer en goitre multihétéronodulaire est à rechercher.

- *Mammaires* :

Des tumeurs bénignes (mastose fibrokystique, adénofibromes...) ou des tumeurs malignes (adénocarcinome canalaire infiltrant et carcinome lobulaire) d'âge moyen au diagnostic compris entre 35 et 45 ans avec un risque au cours de la vie estimé entre 77% [59 ; 91] et 85,2% [71,4 ; 99,1] **(43)**. Ce risque est probablement surestimé devant les faibles effectifs des études **(44)**.

- *Neurologiques* :

La déficience intellectuelle (DI) est rare et en général modérée. La présence d'un gangliocytome dysplasique cérébelleux (maladie de Lhermitte-Duclos) est pathognomonique de cette maladie et peut engager le pronostic vital par hypertension intracrânienne.

- *Dysmorphiques* :

La présence d'une macrocéphalie (périmètre crânien supérieur à 2 DS) est retrouvée chez 94% des patients porteurs d'un variant pathogène dans le gène *PTEN* **(45)**.

<b>Critères majeurs</b>	<b>Critères mineurs</b>
cancer du sein cancer de l'endomètre cancer folliculaire de la thyroïde hamartomes multiples gastro-intestinaux macules pigmentées intestinales trichilemmome kératose palmo-plantaire multiple papillomatose orale extensive ou multifocale papule cutanée faciale multiple macrocéphalie	cancer du rein cancer du côlon adénome ou goitre multinodulaire de la thyroïde hamartome unique gastro-intestinal sein fibrokystique fibromes QI inférieur à 80 trouble du spectre de l'autisme (TSA) lipomes hyperkératose œsophagienne
<b>Indication de test génétique</b>	
1 critère majeur + une macrocéphalie 1 critère majeur + 3 mineurs 3 critères majeurs 4 critères mineurs TSA + macrocéphalie syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcabas trichilemmomes confirmés sur 2 biopsies maladie de Lhermitte-Duclos variant pathogène connu dans la famille	

***Tableau 5 : Indication de test génétique PTEN***

Le risque élevé de tumeurs nécessite une surveillance rapprochée de l'endomètre, du côlon, du rein, de la thyroïde et du sein. Les recommandations du référentiel « Femmes à Risque » (FAR) 2019 et du consortium d'experts *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2018 préconisent **(46)** :

- Pour la surveillance de l'endomètre :

Une échographie endovaginale dès 35-40 ans ou 5 ans avant le cancer de l'endomètre le plus précoce, annuelle, sans indication de biopsie endométriale systématique. L'hystérectomie est possible après accomplissement du projet parental

- Pour la surveillance digestive :

Une coloscopie dès 30 ans ou 5 ans avant le cancer digestif le plus précoce tous les 5 ans

- Pour la surveillance néphrologique :  
Une échographie rénale dès 40 ans tous les 2 ans
- Pour la surveillance dermatologique :  
Examen clinique dès le diagnostic, annuel
- Pour la surveillance endocrinologique :  
Une échographie thyroïdienne dès 18 ans, annuelle
- Pour la surveillance mammaire :

Un examen clinique dès 20 ans, annuel.  
Si atteinte clinique (mastopathie sévère ou hypertrophie) : surveillance mammaire par IRM et échographie mammaire annuelles puis à partir de 30 ans par IRM, échographie et mammographie (une incidence oblique externe) annuelles.

En l'absence d'atteinte clinique : surveillance mammaire à partir de 30 ans par IRM, échographie et mammographie (une incidence oblique externe) annuelles.

Une mastectomie prophylactique est possible après 30 ans ou au cas par cas (difficulté de surveillance, gène).

## B. Gènes à risque modéré

### a. Gènes Cowden-like

Une forme incomplète de la maladie de Cowden ne réunissant pas tous les critères diagnostiques est appelée maladie de Cowden-like. En plus de *PTEN* (5% des cas), d'autres gènes sont alors impliqués : *SDHB* localisé en 1p36, *SDHC* (1q21), *SDHD* (11q23), *AKT* (14q32), *PIK3CA* (3q26), *SEC23B* (20p11) et *KLLN* (10q23) par l'hyperméthylation de son promoteur. Les données limitées des gènes associés à un syndrome de Cowden-like suggèrent un risque modéré de 2,5 de développer un cancer de l'endomètre (**11**).

### b. *POLD1* et *POLE*

Les gènes *POLD1* et *POLE* localisés en 19q13.3 pour l'un et 12q24.33 pour l'autre codent les sous-unités des polymérases *delta* et *epsilon* respectivement. Ces polymérases permettent la reconnaissance et la réparation des mésappariements durant la réplication de l'ADN. Ces

deux gènes sont connus pour être impliqués dans des polyposes adénomateuses familiales intestinales avec un risque de transformation en CCR. Le risque de cancer de l'endomètre concerne les variants pathogènes présents dans le domaine de l'exonucléase des protéines *POLD1* (exons 8 à 13) et *POLE* (exons 9 à 14). Certaines des femmes porteuses de l'un de ces variants ont déclaré un cancer de l'endomètre entre 33 ans et 57ans, avec une prévalence de cancers de l'endomètre plus importante pour les variants *POLD1* **(11, 47)**.

### c. *MUTYH*

Le gène *MUTYH* localisé en 1p34.1 a un rôle dans le système de réparation de l'ADN par excision de base (BER), notamment pour la réparation des dommages suite à un stress oxydatif. La polypose adénomateuse familiale associée à *MUTYH* est de transmission autosomique récessive. Elle atteint en particulier le côlon et parfois le duodénum. La fréquence de sept variants pathogènes dans ce gène représente plus de 90% des variants pathogènes retrouvés dans les laboratoires français. Ainsi, on estime à 2% de la population générale, les individus porteurs d'un variant pathogène mono-allélique dans le gène *MUTYH* **(48)**.

Le risque de CCR ou du duodénum chez les individus porteurs de variants pathogènes bi-alléliques est élevé, avec un risque cumulé à 70 ans de CCR de 75% [47 ; 97]

Le risque de CCR ou du duodénum chez les individus porteurs d'un variant mono-allélique est proche de celui de la population générale : OR = 1,17 [1,01-1,34]. Des études rapportent un risque augmenté de CCR chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré d'individus atteint de polypose adénomateuse lié à *MUTYH* : HR = 2,46 [1,54-3,93]. La Haute autorité de santé (HAS) recommande une surveillance par chromocoloscopie dès 30 ans pour les individus porteurs de variants bi-alléliques et à partir de 45 ans tous les 5 ans pour leurs apparentés au premier degré porteurs de variants mono-alléliques.

Un risque de cancer du duodénum, de l'ovaire, de la peau, de la vessie est également rapporté dans les formes bi-alléliques.

Une étude de cohorte estime à 2,1% [1,1 ; 3,9] le risque cumulé à 70 ans de cancer de l'endomètre pour les patientes porteuses à l'état hétérozygote d'un variant pathogène dans le gène *MUTYH*. Devant le nombre limité d'études, le risque chez les homozygotes n'est pas déterminé actuellement **(11)**.

d. *NTHL1*

Comme pour *MUTYH*, le gène *NTHL1* localisé en 16p13.3 est impliqué dans le système BER et prédispose à une polypose adénomateuse familiale de transmission autosomique récessive. À ce jour, sur les 33 porteurs homozygotes ou hétérozygotes composites décrits, 17 ont présenté des tumeurs malignes multiples extracoliques dont les localisations les plus fréquentes sont le sein, l'endomètre, la peau, le cerveau et la vessie suggérant que le syndrome associé à *NTHL1* prédispose à de multiples tumeurs et non pas uniquement le CCR (49, 50). La fréquence de variants bi-alléliques est estimée à 1/75 000 avec une prédominance pour le variant pathogène fondateur c.268C>T, p.(Gln90\*) (11).

e. *FAN1*

Le gène *FAN1*, localisé en 15q13.3, code une protéine interagissant avec la voie Fanconi (FANC), impliquée dans la réparation des ponts interbrins et cassures double-brins de l'ADN par recombinaison homologue. Ce gène est responsable d'une forme rare autosomique récessive de néphropathie interstitielle dite néphropathie caryomégaly, caractérisée par un vieillissement prématuré du tissu rénal dû à des anomalies de la réparation de l'ADN. Cette atteinte caryomégaly peut également toucher le foie et les poumons (51). Il a été récemment décrit comme gène prédisposant aux CCR de transmission autosomique dominante (52, 53). Deux femmes porteuses d'un variant pathogène non-sens mono-allélique dans ce gène ont déclaré un cancer de l'endomètre à 42 et 46 ans suggérant que ce gène pourrait également prédisposer à ce cancer (11).

f. *BRCA1* et *BRCA2*

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, localisés respectivement en 17q21.31 et 13q13.1, codent également des protéines de la voie FANC. Ces gènes prédisposent aux cancers du sein et de l'ovaire mais également aux cancers du pancréas et de la prostate (essentiellement *BRCA2* pour ces deux derniers types de cancer). L'étude récente d'une cohorte de femmes porteuses d'un variant pathogène dans l'un ou l'autre de ces gènes a montré un risque supérieur à la population générale de développer un cancer de l'endomètre de type séreux (Risque standardisé d'incidence de 32,2 [11,5-116,4]). D'autres études devront évaluer l'intérêt de l'hystérectomie prophylactique en complément de l'annexectomie (54).

## C. Gènes tendant vers un risque modéré

### a. *APC*

Le gène *APC*, localisé en 5q22.2, prédispose à une forme de polypose adénomateuse familiale de transmission autosomique dominante, caractérisée par le développement de centaines de polypes du tube digestif dès l'adolescence avec un haut risque de transformation maligne avoisinant les 100% à l'âge de 40 ans. Des variantes phénotypiques de la polypose adénomateuse familiale existe : le syndrome de Gardner correspond à une polypose associée à des ostéomes crâniens et maxillaires, des anomalies dentaires et des fibromes desmoïdes (55) ; le syndrome de Turcot correspond à une polypose associée à une tumeur cérébrale (médulloblastome). D'autres tumeurs extra-coliques sont décrites : carcinome papillaire de la thyroïde ou hépatoblastome.

Une étude de cas rapporte une patiente mutée dans le gène *APC* qui a déclaré un cancer de l'endomètre à 27 ans. Une autre étude rapporte le cas d'une patiente ayant déclaré un cancer de l'endomètre, du duodénum et de l'ovaire à 48 ans. Ces deux études ne permettent pas, à elles seules, de conclure quant à l'impact de ce gène sur le risque de cancer de l'endomètre (56, 57).

### b. *TP53*

Les variants pathogènes constitutionnels du gène *TP53* sont impliqués dans le syndrome de Li-Fraumeni (SLF) qui prédispose à de nombreux types tumoraux dont les sarcomes (comprenant le léiomyosarcome utérin), les cancers du sein, du cerveau, des surrénales et des hémopathies malignes. De plus, l'inactivation du gène *TP53* entraîne chez les patients atteints d'un SLF une hypersensibilité aux rayons ionisants contre-indiquant la radiothérapie du fait du risque de cancer secondaire radio-induit. Le cancer de l'endomètre non sarcomateux n'est pas une manifestation connue du SLF mais il a déjà été observé à un âge précoce chez des patients porteurs d'un variant pathogène de *TP53*. En conclusion, le nombre de cas rapporté dans la littérature suggère, s'il existe, un effet modéré et rare sur le cancer de l'endomètre (11).

### c. *CHEK2*

Le gène *CHEK2*, localisé en 22q12.1, code une kinase permettant la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose. Des variants rares associés à une augmentation modérée de risque du cancer du côlon, du sein et éventuellement de l'estomac, du rein et de la prostate ont été rapportés. Le risque de cancer de l'endomètre suite à un variant pathogène dans le gène *CHEK2*, en particulier le variant fondateur c.1100delC, est difficile à estimer devant le faible nombre d'études et leur discordance. S'il existe, l'effet serait probablement modeste (11).

### d. *STK11*

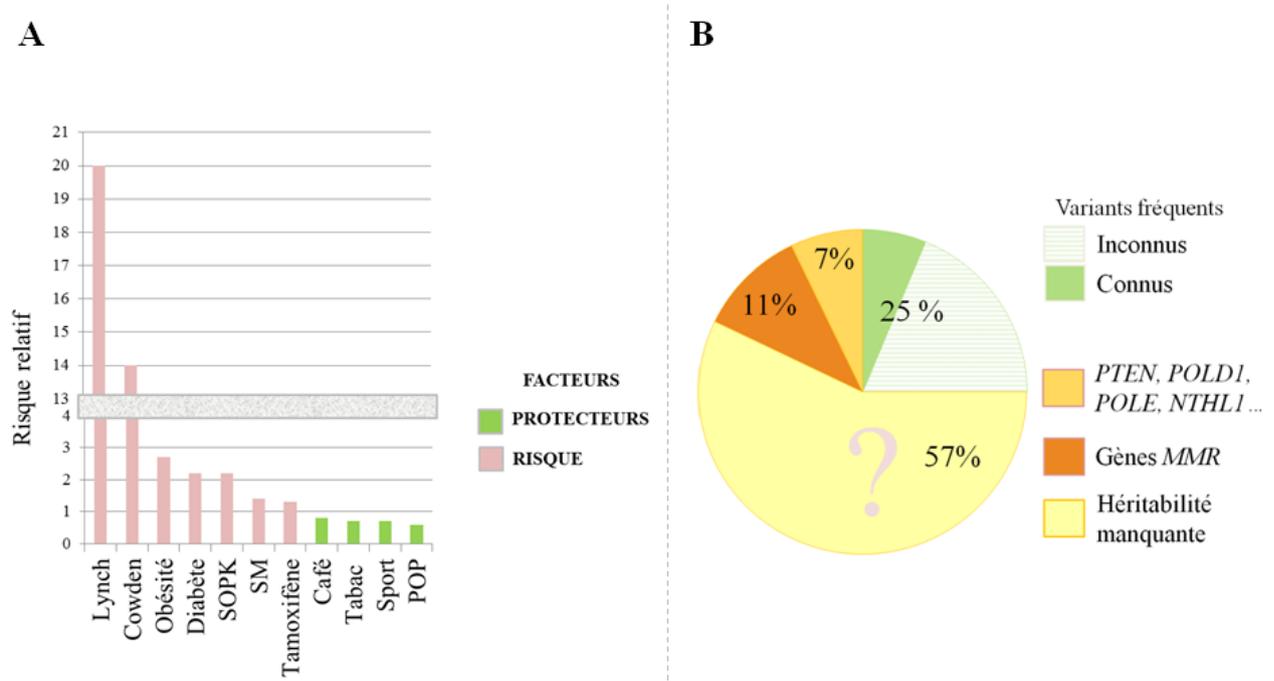
Le gène *STK11*, localisé en 19p13.3, est responsable du syndrome de Peutz-Jeghers. Cette maladie autosomique dominante rare est responsable d'une polypose hamartomateuse gastro-intestinale associée à une lentiginose cutanéomuqueuse à prédominance péribuccale. Les individus atteints ont un risque plus important de développer un CCR, un cancer de l'estomac, du pancréas, du sein, de l'ovaire et du testicule. Une méta-analyse de patientes atteintes de ce syndrome rapporte deux cas de cancer de l'endomètre dont l'un est associé à un syndrome de Lynch (variant pathogène dans le gène *MSH6*). L'inclusion de ce gène dans un panel dédié au cancer de l'endomètre n'est considérée qu'à titre de recherche actuellement (11).

## D. Loci de susceptibilité à risque faible

Plusieurs loci de susceptibilité ont été identifiés : 1p34.3, 2p16.1, 9p21.3, 11p13, 12p12.1, 12q24.11, 12q24.21, 17q11.2, 17q21.32 avec comme gènes candidats de prédisposition aux cancers de l'endomètre : *CDCA8* (1p34.3) régulateur de la division cellulaire ; *RCNI* (11p13) interagissant avec des oncogènes *JAK2* et *MYC* ; *WT1-AS* (11p13) régulateur du gène suppresseur de tumeur *WT1* ; *SH2B3* (12q24.11), inhibiteur de *KIT* et *JAK2* ; *NF1* (17q11.2) régulateur de la voie Ras (58).

### 3. Synthèse

En résumé, le facteur de risque environnemental actionnable le plus important du cancer de l'endomètre est l'obésité tout en restant un facteur de risque modeste comparé au facteur de risque génétique (**Figure 9A**). De nombreux gènes ont été décrits mais leur effet reste pour la plupart très modeste voire incertain. Dans les 27% de l'héritabilité du cancer de l'endomètre, 11% sont expliqués par le syndrome de Lynch (3/27), les autres gènes connus expliquant au maximum 7% (2/27) ; les loci de susceptibilité peuvent quant à eux expliquer 25% des facteurs de risque familiaux (7/27). Il existe donc une part d'héritabilité manquante d'environ 60% (15/27) (**Figure 9B**).



**Figure 9** : Synthèse

**A.** Facteurs de risque génétique et environnemental et facteurs protecteurs **B.** Fréquence des gènes et part de l'héritabilité manquante dans le cancer de l'endomètre familial.

### **III.Méthodes d'identification de gènes impliqués dans des pathologies**

Avant d'identifier des gènes impliqués dans une maladie, il faut s'assurer qu'elle présente un déterminisme génétique à l'aide d'arguments essentiellement épidémiologiques comme l'agrégation familiale et la concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes.

Les études de liaison et les études d'association sont deux stratégies utilisées en épidémiogénétique pour l'identification de gènes.

#### **1. Etude de liaison**

Les études de liaison génétique sont réalisées au sein de familles avec au moins deux individus atteints d'une maladie. Elles recherchent une région chromosomique avec des marqueurs génétiques présents plus souvent chez les individus atteints que les sujets sains au sein de la famille (seulement chez les individus atteints en cas de maladie à pénétrance complète). Les marqueurs utilisés principalement dans les années 1990 ont été des microsatellites, remplacés par des puces de SNPs (*single nucleotide polymorphism*) répartis sur l'ensemble du génome dans les années 2000. Le séquençage de gènes présents dans la région chromosomique déterminée permet ensuite d'identifier le variant génétique causal. En effet, les microsatellites ou SNPs utilisés pour l'analyse de liaison génétique ne sont généralement pas causaux mais sont en déséquilibre de liaison avec le variant génétique causal. Ils sont utilisés comme marqueurs de régions génomiques.

Dans le cancer de l'endomètre, les études de liaison génétique ont révélé par exemple l'hétérogénéité génétique du syndrome de Lynch en identifiant deux loci morbides en 2p21 (défini à l'époque en 2p15) et 3p21-23 (**59, 60**). Les gènes correspondant à ces loci morbides, *MSH2* et *MLH1*, ont pu être identifiés grâce à leur homologie avec les gènes bactériens impliqués dans le système *MMR*

#### **2. Etudes d'association**

Les analyses d'association peuvent se diviser en deux grands types : 1) les études de gènes candidats, 2) les études au niveau du génome (*Genome Wide Association Study* : *GWAS*).

### A. Les études « gènes candidats »

Les études « gènes candidats » sont des études cas-témoins où sont comparées par méthode statistique les proportions de variations génétiques entre des sujets malades et des sujets témoins.

Dans le cadre du syndrome de Lynch, les partenaires de MSH2 et MLH1, MSH6 et PMS2 respectivement, ont pu être associés au syndrome grâce à ces études. Dans le cancer de l'endomètre, ces études par gènes candidats ont également pu mettre en évidence des polymorphismes de gènes en lien avec des récepteurs hormonaux comme le promoteur du gène *PGR* codant le récepteur de la progestérone. Le variant +331 G/A ou A/A est associé à un sur-risque de 1,90 [1,1 ; 3,29] (61).

### B. Les études « GWAS »

La corrélation entre des SNPs sur le génome est dépendante de leur distance, plus les SNPs sont proches, plus ils sont corrélés entre-eux ; il n'est donc pas nécessaire de génotyper tous les polymorphismes mais seulement des sous-ensembles (blocs d'haplotypes) pour couvrir l'ensemble du génome. Sur cette base, le consortium *HapMap* (*Haplotype Mapping*) a démontré que le génome entier pouvait être caractérisé par 500 000 SNPs. Depuis 2004, des puces ADN permettent l'analyse de ces 500 000 variants en une seule expérience. Il s'agit d'études d'association génétique « génome entier » : les *GWAS*. Comme pour l'étude par gènes candidats, deux groupes sont comparés au niveau des SNPs. L'étude de plusieurs milliers de personnes permettent de déceler les influences génétiques modérées ou faibles de certains loci ou gènes.

Les études *GWAS* dans le cancer de l'endomètre estiment à environ 25% la part de l'héritabilité due aux variants fréquents dont 7% sont identifiés (58).

## 3. Exomes et génomes

Les progrès du séquençage haut débit permettent désormais de séquencer l'ensemble du génome d'un individu à la recherche de variants rares responsables d'une maladie (WGS : « *whole genome sequencing* » : séquençage du génome entier). Partant du principe que les séquences codantes représentent environ 1% du génome mais concentrent 85% des variants potentiellement pathogènes (62), des méthodes permettent de capturer l'ensemble des séquences codantes (« *whole exome* ») et d'en déterminer la séquence (WES : « *whole exome sequencing* » : séquençage d'exome entier) pour ensuite étudier les variants génétiques.

## A. Exome

Il existe trois types de séquençage exomes :

1) le WES correspond au séquençage des zones codantes des gènes (exons) et leurs régions flanquantes (régions consensus d'épissage) soit un total de 34 Mb (1,3 % du génome).

2) l'exome « diagnostique » correspond à un exome ciblant uniquement les gènes pour lesquels on a identifié un phénotype soit 4800 gènes (environ 12 Mb).

3) l'exome « recherche » correspond au WES comprenant les séquences d'exons non-codants, permettant l'étude de micro-ARN, soit environ 64 Mb.

L'étude d'un exome identifie en moyenne 20 000 variants d'un seul nucléotide (SNVs : *Single Nucleotide Variants*) dont 500 sont des SNVs codants rares (fréquence allélique inférieure à 0,1%, variants non répertoriés dans les bases de données). Parmi eux 250 sont associés à une perte de fonction (63). Enfin, on estime la présence d'un SNV *de novo* par exome dans chaque génération, c'est-à-dire la présence d'un variant chez un enfant qui est absent chez ses parents (64).

L'exome a l'avantage de se focaliser sur des régions pertinentes, plus simples d'interprétation, d'augmenter la profondeur de séquençage et de détecter ainsi les mosaïques avec une meilleure sensibilité. Il est moins coûteux et son analyse est plus aisée tout en diminuant la problématique de la conservation des données dans un serveur bio-informatique.

## B. Génome

Le séquençage de tout le génome a l'avantage par rapport à l'exome de permettre d'analyser les séquences répétées en tandem, les microsatellites, les remaniements chromosomiques (translocations, inversion), les aneuploïdies, les altérations introniques profondes. Il présente également une meilleure performance pour l'analyse des variations du nombre de copies (CNVs). Son inconvénient est essentiellement le nombre de variants identifiés qui sont de l'ordre de 4 millions rendant l'interprétation longue et difficile, d'autant que les régions intergéniques sont plus complexes d'interprétation car moins étudiées.

### *C. Principes du séquençage haut débit*

Le séquençage haut débit comporte 4 grandes étapes :

- enrichissement en régions génomiques d'intérêt (non réalisé pour le génome entier) permettant de sélectionner uniquement les fragments d'ADN désirés (les exons dans le cadre des exomes). Il peut se faire par capture ou par PCR.
- préparation de banques (ligation d'adaptateur et amplification des fragments d'ADN)
- séquençage permettant d'amplifier le signal et d'avoir une meilleure profondeur d'analyse.
- analyse bio-informatique permettant l'alignement des séquences, l'élimination des séquençages de faible qualité et l'annotation de variants en fonction de bases de données et score prédictifs de pathogénicité.

## **IV.Objectif**

L'objectif de ce travail est d'identifier un nouveau gène candidat de prédisposition au cancer de l'endomètre en étudiant les exomes constitutionnels d'une famille comportant quatre sœurs atteintes d'un cancer de l'endomètre entre 45 et 56 ans ainsi que des exomes tumoraux quand la tumeur congelée était disponible. Pour écarter une cause connue de prédisposition aux cancers de l'endomètre comme un syndrome de Lynch, la patiente au cancer de l'endomètre le plus précoce a bénéficié d'une analyse par panel de gènes de prédisposition qui s'est révélée négative.

# Patients et Méthodes

## **I. Patients**

La famille a été sélectionnée devant le nombre de cancers de l'endomètre évocateur d'une prédisposition génétique. Sur une fratrie de 5 femmes et 9 hommes, originaire du Vietnam, 4 femmes ont déclaré un cancer de l'endomètre et ont pu bénéficier d'une analyse par exome (**Figure 10**)(**Tableau 6**).

Le père I-1 est décédé à plus de 80 ans d'une cause non néoplasique, il était fils unique.

La mère I-2 est décédée à l'âge de 98 ans d'une cause non néoplasique. Aucun antécédent carcinologique n'a été rapporté dans sa branche.

La femme II-1 est née en 1937, elle est en bonne santé.

La femme II-2 (A) est née en 1938, elle est G2P2 en menant à terme 2 grossesses aux âges de 28 et 33 ans non suivies d'allaitement maternel. Elle ne fume pas, n'a pas pris de contraception et est diabétique. Il n'y a pas de surcharge pondérale. Elle a déclaré un adénocarcinome endométrial bien différencié à 45 ans sur terrain d'endométriose traitée par chirurgie, curiethérapie et chimiothérapie. Elle a déclaré un adénocarcinome pulmonaire non à petites cellules métastasé à l'âge de 80 ans en cours de traitement par thérapie ciblée anti-EGFR. Elle est mère de deux filles âge de 52 et 47 ans en bonne santé. Au niveau génétique, elle a bénéficié d'un panel de gènes (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*, les grandes délétions du gène *EPCAM, APC, BMPRIA, MUTYH, NTHL1, POLD1, POLE, SMAD4, STK1, BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1* et *PTEN*). Au niveau tumoral, les études tumorales retrouvent une stabilité des microsatellites (MSS) sans anomalie à l'IHC des protéines du système MMR

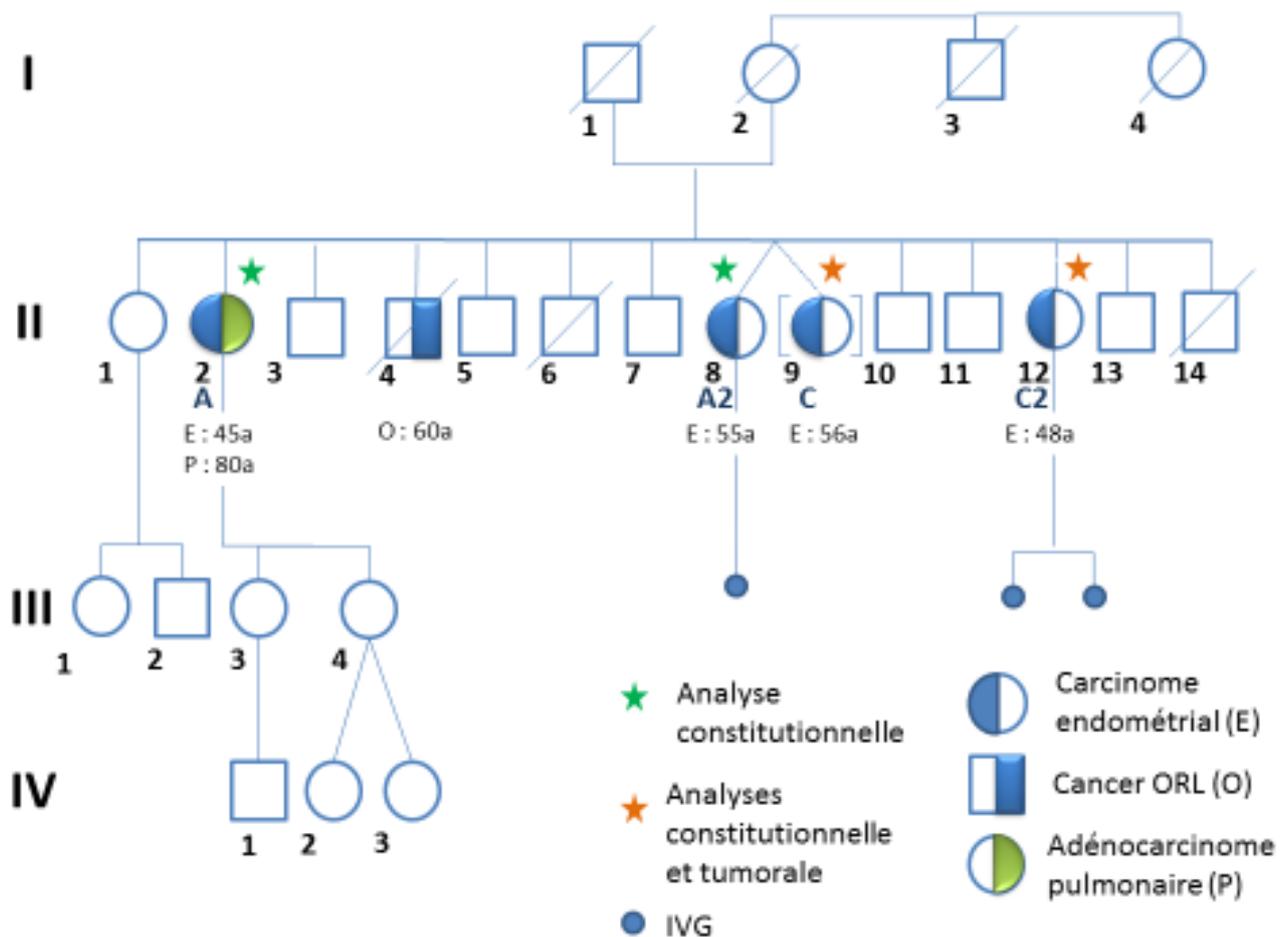
L'homme II-4 est décédé des suites d'une tumeur de la sphère ORL vers 60 ans. Statut tabagique non précisé.

La femme II-8 (A2) est née en 1949, elle est G1P0 (une IVG suivie d'une stérilité secondaire). Il n'y a pas de surcharge pondérale. L'âge à la ménarche est de 12 ans et sa ménopause à 54 ans sous THS. Elle a été traitée à 55 ans d'un adénocarcinome endométrial moyennement différencié suite à des saignements à l'arrêt du THS. Les études tumorales montrent un phénotype MSS sans anomalie à l'IHC.

La femme II-9 (C) est née en 1949. Initialement décrite comme la sœur jumelle dizygote de II-8, le dendrogramme est en faveur d'une adoption (Voir la section Résultats III. Cas de la

patiente « C » ci-dessous). Elle est G0P0 en lien avec une endométriose génitale. Il n'y a pas de surcharge pondérale. Elle présente également une thalassémie mineure. Elle a été traitée à 56 ans d'un adénocarcinome endométrial bien différencié suite à des métrorragies sous THS. Les études tumorales retrouvent un phénotype MSS sans anomalie à l'IHC.

La femme II-12 (C2) est née en 1956, elle est G2P0 des suites de deux IVG à 18 et 20 ans. L'âge à la ménarche est de 10,5 ans. Il n'y a pas de surcharge pondérale. Elle a été traitée à 48 ans d'un adénocarcinome endométrial bien différencié par chirurgie, radiothérapie externe et curiethérapie. Les études tumorales montrent un phénotype MSS sans anomalie à l'IHC.



**Figure 10 :** Arbre généalogique de la famille étudiée

	<b>II.2</b>	<b>II.8</b>	<b>II.9</b>	<b>II.12</b>
<b>Type de cancer</b>	Adénocarcinome bien différencié	Adénocarcinome moyennement différencié	Adénocarcinome bien différencié	Adénocarcinome bien différencié
<b>Âge au diagnostic</b>	45 ans	55 ans	56 ans	48 ans
<b>Grossesse</b>	G2P2	G1P0 (IVG)	G0P0	G2P0 (IVG)
<b>Antécédents</b>	Diabète Endométriose	THS	THS Endométriose	THS
<b>Analyses réalisées</b>	IHC MMR + MSS Panel de gènes	IHC MMR + MSS	IHC MMR + MSS	IHC MMR + MSS
<b>Exome</b>	Constitutionnel (A)	Constitutionnel (A2)	Constitutionnel et tumoral (C, T)	Constitutionnel et tumoral (C2, T2)

**Tableau 6** : Caractéristiques clinico-biologiques des patientes testées

(IHC MMR = Immunohistochimie des protéines *MMR* normale, MSS = Stabilité des microsatellites)

## II. Exomes

### 1. Extraction d'ADN

L'extraction de l'ADN est réalisée à partir de 2 ml de sang collecté dans des tubes EDTA avec le kit QuickGene-610L (*FUJIFILM*) selon les instructions du fournisseur, ou à partir d'échantillon tumoral au phénol/chloroforme. L'ADN extrait est quantifié par fluorimétrie sur le *Qubit2.0 Fluorometer* à l'aide du *Qubit dsDNA BR Assay Kit* (*ThermoFisher*). Tous les ADN sont dilués à une concentration finale de 25 ng/μL.

## **2. Préparation et séquençage d'exome**

L'analyse d'exome est effectuée par un enrichissement avec la méthode *SureSelect XT* (Agilent), par capture de sondes du design *Clinical Research Exome v2* (Agilent) permettant la couverture de tous les gènes connus sur UCSC (*Université de Californie, Santa Cruz*) dont 5109 gènes associés à des maladies génétiques couverts avec une profondeur moyenne de 100X pour les exomes tumoraux et 30X pour les exomes constitutionnels. Le séquençage est réalisé sur Novaseq (*Illumina*) selon les instructions du fournisseur sur une série de 47 échantillons dont 6 correspondants à la famille étudiée.

## **3. Analyse bio-informatique**

Le pipeline bio-informatique a été développé en collaboration avec un bio-informaticien du laboratoire de l'Institut Curie, en utilisant des outils académiques. L'alignement est réalisé avec *Bowtie2*. Deux outils d'appel de variants sont utilisés pour les variants ponctuels : *Haplotype caller* et *Varscan2*. Les variants sont annotés avec *ANNOVAR*. Un outil est également utilisé pour l'analyse des réarrangements de grande taille : *Sequenza*.

Différents seuils ont été définis afin de filtrer les faux positifs : les variants retenus ont une qualité d'alignement supérieure à BaseQ20 et MapQ6, une profondeur de lecture supérieure à 10X et un nombre de *reads* porteurs du variant supérieur à 3.

## **4. Sélection des variants**

Deux hypothèses ont été étudiées pour la sélection des variants : une prédisposition aux cancers de l'endomètre transmise selon le mode autosomique dominant ou une prédisposition transmise selon le mode autosomique récessif avec variant homozygote.

### *A. Hypothèse de transmission dominante*

Le seuil à partir duquel un variant est considéré comme probablement bénin du fait de sa fréquence élevée chez les contrôles est fixé à 0,5%, dans la base de données ExAC (*Exome Aggregation Consortium*) ; les variants possédant une fréquence allélique supérieure à ce seuil sont donc exclus de l'analyse.

Afin de permettre d'identifier un nouveau facteur génétique de prédisposition au cancer de l'endomètre selon cette hypothèse, tous les variants présents plus de 6 fois dans la série analysée sont exclus. Les variants restants sont classés selon leur type. Les variants de substitution non-sens, décalage du cadre de lecture, insertion/délétion en phase et des sites donneurs ou accepteurs d'épissage (+1, +2, -1, -2) des exons codants sont systématiquement étudiés. Pour les variants de substitution faux-sens, les variants étudiés sont choisis selon 4 outils bio-informatiques : un score CADD supérieur à 20, et une prédiction de variant délétère par MutationTaster, SIFT et PolyPhen2 (Les caractéristiques des outils sont décrites dans les paragraphes 5.A., 5.B., 5.C. et 5.D.). Pour les variants synonymes, seuls les variants communs d'au moins 4 échantillons sur 6 et non retrouvés dans la série ont été sélectionnés, les autres cas de la série n'étant pas des cancers de l'endomètre.

### *B. Hypothèse de transmission autosomique récessive avec variant homozygote*

Dans cette hypothèse, l'analyse porte sur l'ensemble des variants présentant un ratio allélique inférieur 75% sans filtre sur la fréquence dans la population générale ou une couverture inférieure à 10X ne permettant pas de conclure sur la présence de ce variant. Les variants candidats ont été sélectionnés avec une fréquence gnomAD inférieure à 7 % (soit une fréquence d'homozygotie inférieure à 0,59 % dans la population générale) et une récurrence inférieure à 7 dans la série.

### *C. Description et étude des variants d'intérêts*

La fonction et les données de la littérature sur les pathologies associées aux gènes présentant un variant sélectionné sont décrites grâce au site [www.genecards.org](http://www.genecards.org) et la base Omim.

Ensuite, la sélectionner des gènes candidats se fait en fonction de deux critères :

1) leur rôle connu dans l'oncogenèse et/ou de leur présence chez au moins 3 individus de la famille, à condition que la région génomique correspondant au variant appelé dans un des échantillons soit couverte à une profondeur supérieure à 10X dans les échantillons (pour ne pas exclure à tort un variant non détecté dans un échantillon si cela est dû à un défaut de couverture et non à l'absence du variant dans l'échantillon analysé).

2) le statut de perte d'hétérozygotie (LOH, *Loss of Heterozygosity*) dans la tumeur. Le statut de LOH est estimé en calculant une augmentation de 20% du ratio allélique dans la tumeur par rapport au ratio en constitutionnel et par l'outil bioinformatique Sequenza. À noter que le statut de LOH est une donnée examinée mais l'absence de LOH n'entraîne pas l'exclusion du variant.

De plus, les variants présents en constitutionnel et possédant un ratio allélique diminué dans la tumeur (inférieur à 25%) ont été exclus (si la profondeur est supérieure à 10X), car ce taux diminué est évocateur d'une perte de l'allèle porteur du variant, ce qui est en faveur de l'absence d'implication de ce variant dans le développement tumoral.

Les variants retenus d'après ces critères ont été visualisés en important les données d'alignement de séquence (fichiers .bam) sur le logiciel *Alamut (Interactive Biosoftware)*, afin d'éliminer d'éventuels faux positifs.

## **5. Outils bio-informatiques de prédiction**

### **A. CADD**

CADD est un outil bio-informatique de prédiction combiné permettant d'établir un score sur la pathogénicité d'une substitution ou de petites insertions ou délétions. Ce score englobe les résultats d'outils de conservation (phylogénie), d'impact épigénétique, des prédictions fonctionnelles et de la séquence génétique étudiée (contenu en GC, îlots CpG...). Plus ce score est élevé, plus le risque de pathogénicité est important. Un score supérieur à 20 ou plus élimine 99 % des SNV référencées dans le génome GRCh37/hg19 (65).\*

### *B. PolyPhen-2*

PolyPhen-2 est un outil bio-informatique prédisant le possible impact d'une substitution d'un acide aminé sur la structure et la fonction de la protéine. Cette prédiction se base sur la phylogénétique, les caractéristiques physicochimiques de la substitution et la séquence d'acides aminés. Deux modèles de prédiction existent en fonction de l'hypothèse à étudier. HVAR teste l'hypothèse d'une héritabilité mendélienne (monogénique), HDIV celle d'une pathologie multifactorielle. HVAR est le modèle choisi, il utilise la base UniprotKB comme référence de variants pathogènes, et des polymorphismes non annotés (fréquence allélique supérieure à 1 %) comme référence de variants bénins. En fonction du score statistique allant de 0 à 1, l'outil classe en quatre catégories le variant : Inconnu, Bénin, Possiblement Pathogène, Probablement Pathogène. Plus le score est proche de 1, plus il est prédit comme pathogène. Un score supérieur à 0,5 classe le variant en possiblement pathogène.

Sensibilité : 68 % **(66)**.

### *C. SIFT*

SIFT permet de classer le variant en probablement pathogène ou probablement bénin en fonction de la conservation des séquences protéiques par rapports aux séquences homologues. Le score d'un variant est compris entre 0 et 1. Plus le score est proche de 0, plus il est prédit comme pathogène. Un score inférieur à 0,05 classe le variant en probablement pathogène.

Sensibilité : 69% **(66, 67)**.

### *D. MutationTaster*

MutationTaster classe le variant en 2 catégories (pathogène et polymorphisme) en se basant sur la phylogénie, la prédiction de site d'épissage, la stabilité des ARNm et les informations connues sur la protéine.

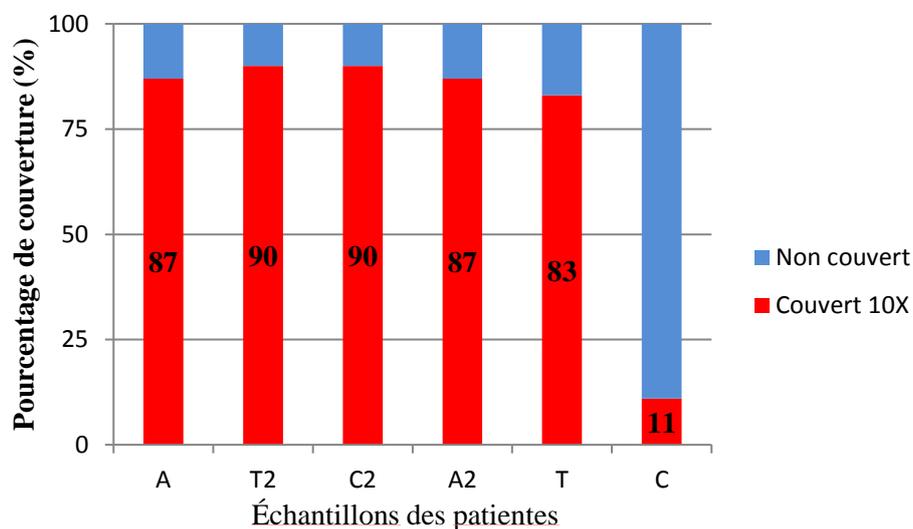
### *E. MaxEntScan, SpliceSiteFinder et HumanSplicingFinder*

MaxEntScan (MES), SpliceSiteFinder-like (SSF-like) et HumanSplicingFinder (HSF) sont des outils bio-informatiques de prédiction d'épissage. Les suites de nucléotides sont étudiés à proximité du variant pour établir un score de probabilité de création ou perte de site d'épissage. Ce score devra être confirmé par étude d'ARN **(68)**.

# Résultats

## I. Couverture

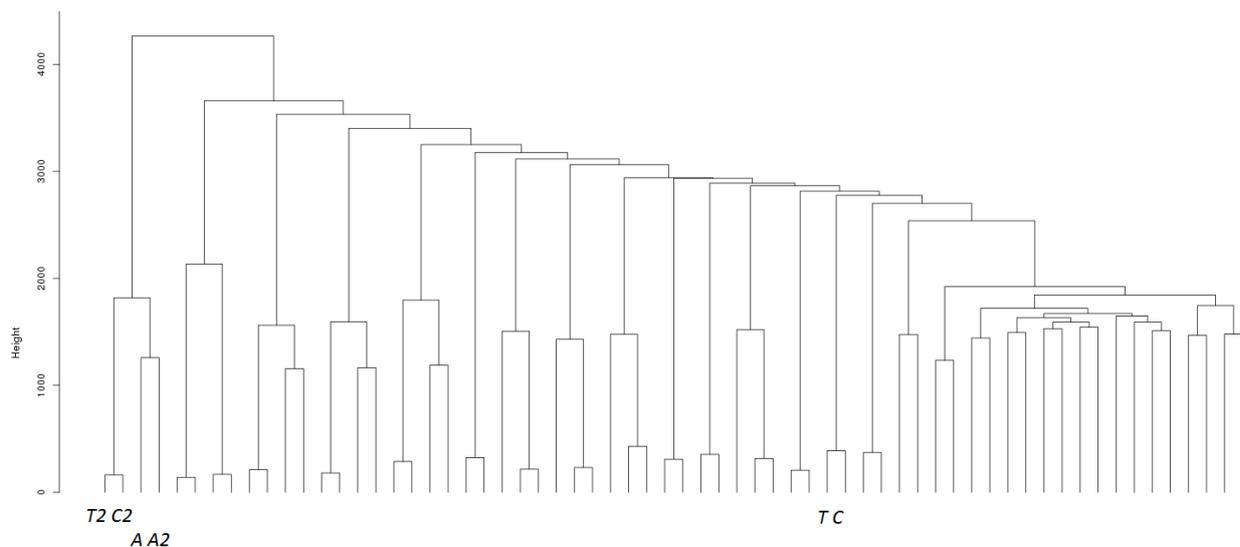
La première étape de cette analyse était de vérifier la qualité des exomes afin de pouvoir les interpréter. En moyenne, la couverture à 10X des exomes avoisinait les 85 % sauf pour l'échantillon C, correspondant à l'exome constitutionnel de la patiente II.9 qui était très mal couvert (environ 10%). Ce défaut de couverture peut s'expliquer par un aléa technique lors du séquençage de l'exome comme une mauvaise qualité du prélèvement d'ADN (**Figure 11**).



**Figure 11** : Pourcentage de couverture à 10X des gènes dans les échantillons analysés.

## II. Particularité de la patiente « C »

Une étude par clustering en se basant sur 1000 SNPs a été réalisée sur l'ensemble des 47 échantillons dont les 6 correspondant à la famille étudiée comme contrôle des échantillons analysés. Les deux couples d'analyse tumorale/constitutionnelle sont bien appariés, cependant cette étude montre également que la patiente « C » et la tumeur correspondante « T » sont éloignées génétiquement des autres échantillons de la famille. L'analyse d'exome de ces deux échantillons n'a pas été pris en compte pour la sélection de variant (**Figure 12**).



**Figure 12** : Dendrogramme permettant d'analyser la proximité génétique des échantillons par analyse de SNPs. Les échantillons correspondant aux patientes T2, C2, A et A2 sont très proches l'un des autres contrairement aux échantillons T et C.

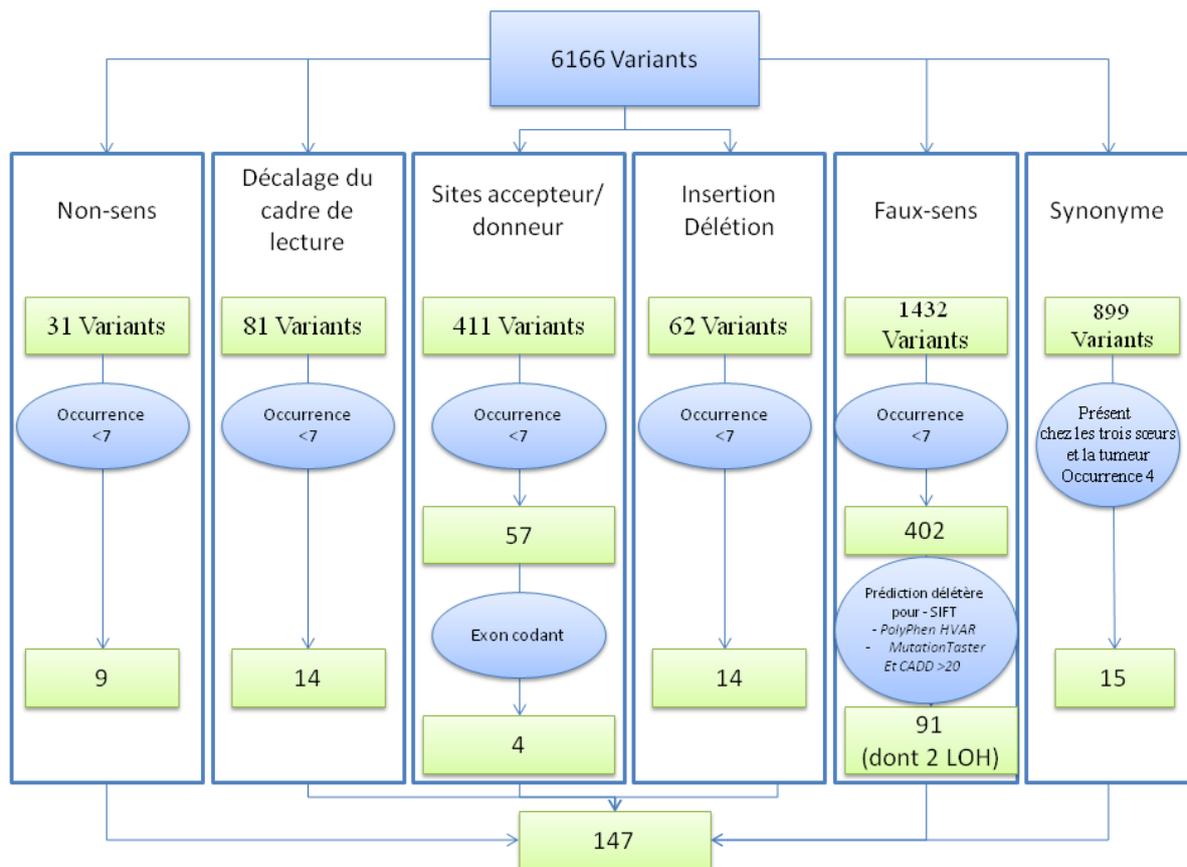
### III. Approche par gènes candidats

Pour écarter une cause génétique connue, la première analyse a consisté à extraire des données des exomes, les gènes connus prédisposant au cancer de l'endomètre. Ainsi, dans chaque échantillon, la recherche de variant dans un panel de gènes comprenant *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PTEN*, *POLE*, *POLD1*, *MUTYH*, *NTHL1*, *STK11*, *APC*, *CHEK2*, *FAN1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* et *NF1* a été effectuée et est revenue négative.

### III. Sélection des variants

#### 1. Hypothèse de transmission dominante

Sur les 6166 variants initiaux (variants présents dans les exomes avec une fréquence inférieure à 0,5% dans les bases *1000 Genomes Project* et ExAC), 147 variants ont été sélectionnés (**Figure 13**). La fonction et les pathologies associées aux gènes présentant ces variants sont décrits dans les annexes (**Annexe 1**).



**Figure 13** : Sélection des variants hétérozygotes en fonction de leur type.

LOH : *Loss of heterozygosity* (perte d'hétérozygotie)

#### A. Hypothèse sans phénocopie

Parmi ces 147 variants, la recherche de gènes candidat se porte tout d'abord sur les variants partagés ou non-couverts à plus de 10X par les trois sœurs soit 30 variants dont 2 variants non-sens, 1 délétion avec décalage du cadre de lecture, 1 variant au niveau d'un site accepteur d'épissage, 1 délétion sans décalage du cadre de lecture, 10 variants faux-sens (dont 2 en LOH) et 15 variants synonymes (**Tableau 7**).

	A T2 C2 A2	Transcrit	Variants	Exon Intron	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée
ZBTB49		NM_145291	c.2293C>T, p.(Gln765*)	8/8	EAS : 0,22	Facteur de transcription	/
ZNF10		NM_015394	c.284C>A, p.(Ser95*)	5/5	NC	Facteur de transcription	/
PIEZO2		NM_022068	c.4581del, p.(Ala1528Profs*39)	31/52	NC	Protéine canaux ioniques	Arthrogrypose
FCGR2A		NM_001136219.1	c.780+1G>A	6/7	ALL : 0,007	Immunoglobuline Fc	/
SLC6A18		NM_182632	c.1867_1884del, p.(Pro623*)	12/12	EAS : 0,088	Transport de neurotransmetteur	/
C8orf34		NM_001195639	c.317C>T, p.(Pro106Leu)	1/14	EAS : 0,0095	Régulateur de kinase AMP dépendante	/
COL4A2		NM_001846	c.5033C>T, p.(Thr1678Ile)	48/48	EAS : 0,17	Collagène IV	AVC, IDM
CYSLTR2		NM_020377	c.410T>C, p.(Phe137Ser)	5/5	EAS : 0,40	Récepteur des leucotriènes	Arthrite juvénile
DLL4		NM_019074	c.1598C>G, p.(Ser533Trp)	9/11	EAS : 0,0057	Ligand de Notch1/4	Syndrome Adams-Oliver
MOGS		NM_006302	c.1201G>A, p.(Gly401Arg)	4/4	ALL : 0,0025	Voie des N-oligosaccharide	Trouble de la glycosylation
MYOM2		NM_003970	c.529G>A, p.(Val177Met)	5/37	EAS : 0,015	Muscle strié	SLA
PIIP5K1		NM_001130859	c.2762G>C, p.(Gly921Ala)	23/29	NC	Voie inositol phosphate	/
RB1		NM_000321	c.2393G>A, p.(Arg798Gln)	23/27	ALL : 0,0053	Cycle cellulaire	Rétinoblastome
RTKN		NM_001015055	c.1201C>T, p.(Arg401Trp)	12/14	EAS : 0,050	Croissance et différenciation cellulaire	/
SLC12A7		NM_006598	c.3223G>A, p.(Gly1075Ser)	24/24	ALL : 0,0024	Cotransporteur K+/Cl-	Neuropathie périphérique
ALOX12		NM_000697	c.1954C>T, p.(Leu652=)	14/14	ALL : 0,0024	Lipoxygénase	Diabète
SLC6A5		NM_004211	c.375G>T, p.(Leu125=)	2/16	EAS : 0,035	Transport de neurotransmetteur	Hyperreflexie
RMDN3		NM_018145	c.585C>T, p.(Asp195=)	5/13	EAS : 0,0054	Régule la dynamique des microtubules	/
PAQR5		NM_001104554	c.39C>T, p.(Asp13=)	4/10	EAS : 0,28	Maturation des ovocytes	/
DNAH3		NM_017539	c.339C>T, p.(Asn113=)	3/62	NC	Microtubules	/
SMPD4		NM_001171083	c.2268C>T, p.(Thr756=)	20/20	ALL : 0,20	Métabolisme des sphingolipides	/
EVC2		NM_147127	c.219C>T, p.(Ser73=)	2/23	EAS : 0,017	Développement squelettique	Ostéochondrodysplasie
UGT2A2		NM_001105677	c.459T>C, p.(Phe153=)	1/6	NC	Odorat	/
NKD2		NM_001271082	c.351G>A, p.(Ser117=)	6/11	EAS : 0,022	Voie WNT	/
THBS4		NM_003248	c.846G>A, p.(Pro282=)	7/22	ALL : 0,0074	Glycoprotéine d'adhésion	/
PRRC2A		NM_004638	c.2589A>G, p.(Pro863=)	16/31	EAS : 0,37	Complexe Majeur d'histocompatibilité	Diabète, polyarthrite rhumatoïde
TNXB		NM_019105	c.6135G>C, p.(Leu2045=)	17/44	EAS : 0,40	Glycoprotéine de la matrice extracellulaire	Ehlers-Danlos
PLAT		NM_033011	c.1428T>C, p.(Asp476=)	13/13	EAS : 0,34	Activateur du plasminogène	Thrombophilie
AKAP2		NM_001004065	c.1017C>T, p.(Ile339=)	3/6	EAS : 0,17	Régule la protéine kinase A	Syndrome de Kallmann
XKRX		NM_212559	c.519g>A, p.(Gln173=)	2/3	EAS : 0,15	Transporteur membranaire	/

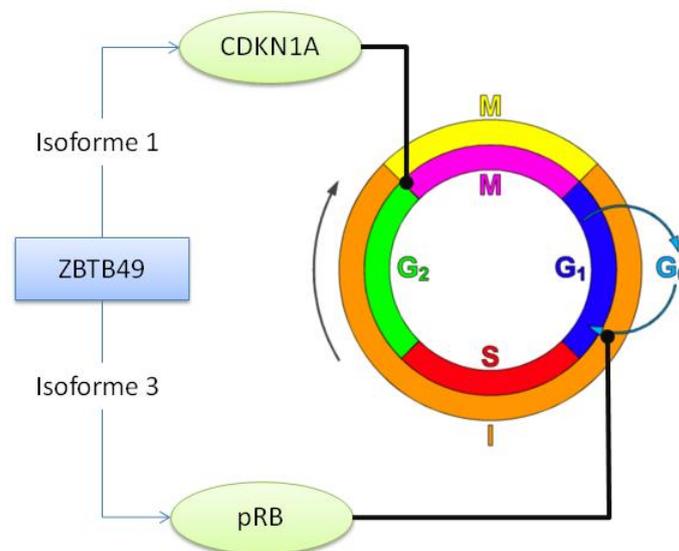
Porteur du variant	
Variant non couvert à plus de 10X	
<i>Variant non-sens</i> <i>Variant avec décalage de cadre de lecture</i> <i>Variant d'épissage</i> <i>Insertion/délétion sans décalage de cadre de lecture</i> <i>Variant faux-sens</i> <i>Variant synonyme</i>	<b>Fréquence dans la base gnomAD :</b>  ALL : Cohorte totale EAS : Population de l'Asie de l'Est NC : Non connu
<u>Souligné</u> = perte d'hétérozygotie Tumeur/Constitutionnel	

**Tableau 7 :** Gènes sélectionnés, fonction et maladie associées ; type de variant et position dans le gène : exon (ou intron) / exon total. AVC : Accident vasculaire cérébral, IDM : infarctus du myocarde, SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique.

### a. Les variants tronquants

Le gène *ZBTB49* localisé en 4p16.3 code une protéine en doigt de zinc. Elle permet la régulation du cycle cellulaire et l'expression des gènes en agissant comme régulateur transcriptionnel. Des études fonctionnelles ont montré que la protéine est surexprimée lors d'un stress génotoxique par étoposide (molécule inhibitrice de la topoisomérase II entraînant des cassures de l'ADN) et interagit avec p53 (protéine ayant un rôle clé dans l'apoptose ; elle est retrouvée dans de nombreux cancers, voir introduction section II. 1. E). *ZBTB49* présente deux isoformes majeures, la première active la transcription de *CDKN1A* permettant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M et la seconde active la transcription de *RBI* permettant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 avant l'entrée en phase S (**Figure 14**) (69). Son expression est diminuée dans les tissus tumoraux, côlon, poumon et peau essentiellement, ce qui évoque un potentiel rôle en tant que gène suppresseur de tumeur (70).

Le variant présent sur ce gène est un variant non-sens c.2293C>T, p.(Gln765\*). Ce variant n'a pas bénéficié d'analyse fonctionnelle, il s'agit d'un codon stop remplaçant le dernier acide aminé du dernier exon du gène.



**Figure 14 :** Rôle de *ZBTB49* sur le cycle cellulaire. (69, 70)

Phase G<sub>1</sub> : préparation de la réplication : en fonction des signaux de prolifération, la protéine pRB contrôle l'entrée de la cellule dans la phase S ; Phase S : phase de synthèse avec réplication du génome ; Phase G<sub>2</sub> : phase de préparation à la division cellulaire, l'entrée en mitose (M) est contrôlée par des protéines dont CDKN1A ; Phase M : phase mitotique aboutissant à la division cellulaire. L'interphase (I) comprend G<sub>1</sub>, S et G<sub>2</sub>.

Le gène *ZNF10* localisé en 12q24.33 code une protéine en doigt de zinc. Elle permet la régulation de la transcription en tant qu'inhibiteur de l'ARN polymérase I et II (71). De nombreuses protéines ZNF sont connues pour jouer un rôle dans l'expression d'oncogènes et de gènes suppresseur de tumeur (*RBI*, *TP53*, *MDM2*, *BRCA1*, *VHL*) dans différentes lignées cellulaires (71, 72).

Le variant présent sur ce gène est un variant non-sens c.284C>A, p.(Ser95\*) dans le dernier exon du gène. Il entraîne la perte des domaines en doigt de zinc de la protéine.

Le gène *PIEZO2* localisé en 18p11.22 code un canal ionique mécanosensible : son rôle est de transformer les signaux mécaniques en signaux biologiques. Ces canaux sont exprimés au niveau des neurones sensoriels et les cellules de Meckel de la peau permettant la sensation du toucher. Ce gène est responsable d'une forme d'arthrogrypose de transmission autosomique dominante ou récessive en fonction du variant qu'il présente. Au niveau oncologique, une étude montre que ce gène est impliqué dans la régulation de l'activité angiogénique des cellules endothéliales via la voie  $\beta$ -caténine, les expériences in vitro sur des cellules de gliomes montrent que l'inactivation du gène diminue l'activité angiogénique tumorale et la perméabilité vasculaire avec pour conséquence une diminution de la croissance tumorale (73). Le variant présent dans ce gène est un variant avec décalage du cadre de lecture c.4581del, p.(Ala1528Profs\*39) en amont du domaine protéique Piezo.

Le gène *SLC6A18* localisé en 5p15.33 fait partie des gènes codant les protéines de la famille des SLC6, qui sont des transporteurs spécifiques de neurotransmetteurs et d'acides aminés. La protéine SLC6A18 est un transporteur de la glycine. Un défaut du gène entraîne un phénotype plus ou moins sévère d'hyperglycinurie de transmission autosomique récessive associant hypertension artérielle, coliques néphrétiques, DI, surdité et cécité (74). Plusieurs études ont rapporté des associations entre des cancers dont le cancer de l'endomètre, et des SNP dans la région chromosomique 5p15 dans laquelle se trouve les gènes *TERT* (codant la télomérase) et *SLC6A18* (75).

Le variant, c.1867\_1884del, p.(Pro623\*), correspond à la délétion des cinq derniers acides aminés du dernier exon du gène.

## b. Variant d'épissage

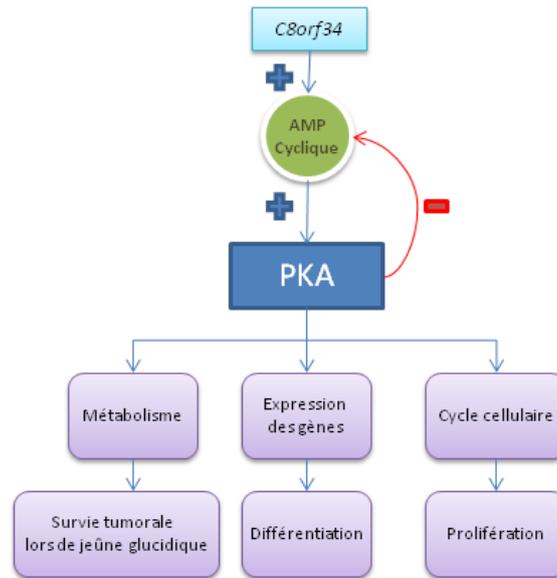
Le gène *FCGR2A* localisé en 1q23.3 code un récepteur Fc  $\gamma$  de la famille des immunoglobulines. Ce récepteur est présent à la surface des cellules immunitaires telles que les macrophages et les neutrophiles induisant la phagocytose, qui est une réponse immunitaire rapide permettant la destruction d'agents pathogènes comme des virus mais également des cellules cancéreuses. La dynamique entre les cellules et leur microenvironnement est cruciale pour l'homéostasie tissulaire mais également pour la croissance tumorale. Les macrophages sont l'un des composants majeurs du microenvironnement tumoral (stroma) dans les cancers de l'endomètre. En fonction du phénotype du macrophage, il peut être à la fois anti-tumoral avec son potentiel cytotoxique (phagocytose) et pro-tumoral avec ses fonctions de réparation et de cicatrisation (facteurs de croissance). L'immunohistochimie et la protéomique ont montré la présence de biomarqueurs d'activité des macrophages dans le cancer de l'endomètre dont la protéine FCGR2A (76). Des polymorphismes de ce gène sont étudiés comme biomarqueur de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR dans le cancer colorectal et dans les cancers ORL, ces polymorphismes sont situés au niveau du domaine fonctionnel du récepteur de l'immunoglobuline gamma (77).

Le variant présent sur ce gène, c.780+1G>A, touche un site donneur d'épissage de l'exon 6 en phase en dehors d'un domaine fonctionnel. Ce variant est décrit à 0,86% dans la population juive ashkénaze dont une femme homozygote pour ce variant.

## c. Variants faux-sens

Le gène *C8orf34* localisé en 8q13.2 code une protéine dont le rôle serait la régulation de l'expression génique et du cycle cellulaire. La protéine contient un domaine régulateur de protéines kinases dépendantes à l'AMPcyclique : les protéines PKA. Ces protéines ont des rôles importants en particulier sur le contrôle du cycle cellulaire et le métabolisme glucidique (78)(Figure 15). Des variants pathogènes dans ce gène sont associés à une augmentation des toxicités des chimiothérapies (diarrhée et neutropénie plus sévères).

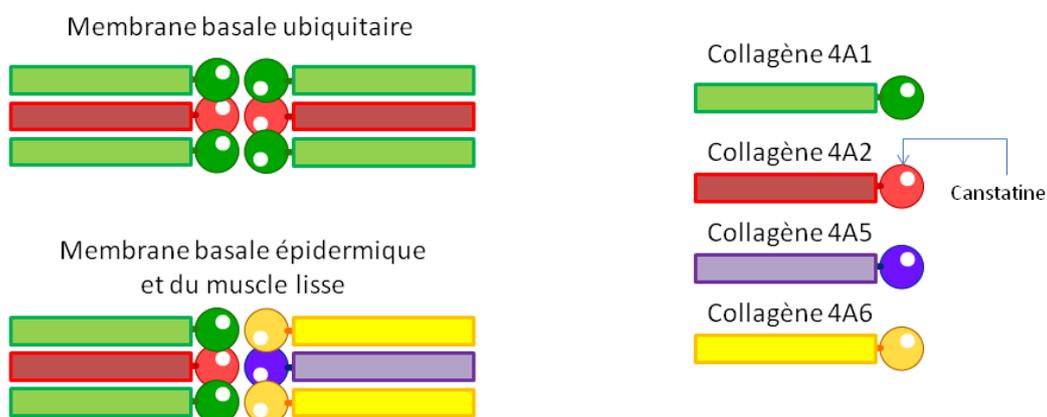
Le variant faux-sens présent sur ce gène, c.317C>T, p.(Pro106Leu), se situe dans l'exon 1 au niveau du domaine régulateur des PKA. Il est décrit à une fréquence de 0,0095% dans la population asiatique de l'Est dans la base gnomAD.



**Figure 15** : Rôles des Protéines Kinase A (PKA) (78)

Le gène *COL4A2* localisé en 13q34 code l'une des six sous-unités du collagène IV constituant de la membrane basale. La portion C-terminale de la protéine (canstatine) a un rôle dans l'angiogénèse et la croissance tumorale (**Figure 16**). Les variants pathogènes de ce gène entraînent des anomalies vasculaires, cardiaques, rénales, oculaires et développemental (malformations cérébrales) de transmission autosomique dominante (79).

Le variant faux-sens présent sur ce gène, c.5033C>T, p.(Thr1678Ile), se situe dans le dernier exon du gène dans le domaine de la canstatine.



**Figure 16** : Représentation schématique des triples hélices de collagènes comportant le collagène 4A2 et leurs localisations (80)

Le gène *CYSLTR2* localisé en 13q14.2 code un récepteur des leucotriènes. Les leucotriènes sont des lipides médiateurs de l'inflammation. Au niveau oncologique, un variant pathogène c.386T>A, p.(Leu129Gln), créateur d'un site d'épissage cryptique dans le dernier exon, entraîne une activation constitutive du récepteur et a été reconnu comme un hotspot mutationnel responsable d'une forme sporadique de mélanome uvéal (81).

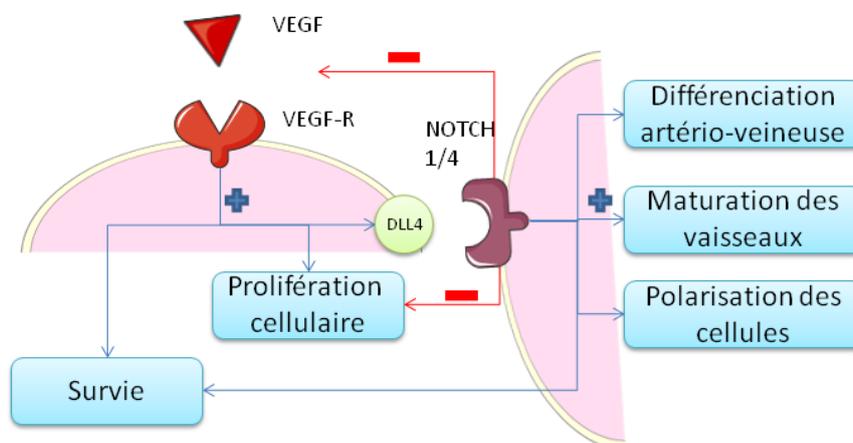
Le variant faux-sens présent sur ce gène, c.410T>C, p.(Phe137Ser), se situe dans le dernier exon du gène sans impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *MOGS* localisé en 2p13.1 code la première enzyme de la voie des N-oligosaccharides. Un défaut de ce gène entraîne un trouble congénital de la N-glycosylation de transmission autosomique récessive associant une dysmorphie, une hypotonie, des troubles cognitifs, une épilepsie, une surdité et des infections récurrentes avec hypogammaglobulinémie.

Le variant faux-sens présent sur ce gène, c.1201G>A, p.(Gly401Arg), se situe dans le dernier exon, les outils bio-informatiques prédisent un site d'épissage cryptique au niveau de ce variant.

Le gène *DLL4* localisé en 15q15.1 code un ligand des récepteurs NOTCH1 et 4. La voie Notch est impliquée dans la différenciation cellulaire et l'angiogénèse. En oncologie, *DLL4* peut être surexprimé, entraînant une prolifération tumorale et une néovascularisation (82)(Figure 17).

Le variant faux-sens, c.1598C>G, p.(Ser533Trp) se situe en dehors d'un domaine fonctionnel. Il est sans impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.



**Figure 17** : Interaction entre *DLL4* et *NOTCH1* et 4 (82)

Le gène *MYOM2* localisé en 8p23.3 code un composant majeur des myofibrilles des muscles striés permettant l'interaction avec la myosine, la titine et la méromyosine légère. Le variant faux-sens, c.529G>A, p.(Val177Met), se situe dans un domaine fonctionnel immunoglobuline-*like*. Il est sans impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques. Il existe une perte d'hétérozygotie au niveau de ce variant dans la tumeur.

Le gène *PPIP5K1* localisé en 15q15.3 code une enzyme du métabolisme de l'inositol phosphate, molécule ayant un rôle dans l'apoptose, le trafic vésiculaire, la dynamique cytosquelettique, l'activation des neutrophiles et le métabolisme de l'insuline. Le variant faux-sens, c.2762G>C, p.(Gly921Ala), se situe en dehors d'un domaine fonctionnel. Il est sans impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatique.

Le gène *RBI* localisé en 13q14.2 est le premier gène suppresseur de tumeur décrit. Comme vu précédemment, il code une protéine régulatrice du cycle cellulaire au niveau du point de contrôle G1/S (**Figure 14**). Cette protéine permet également la stabilisation de la structure de la chromatine. Un défaut dans ce gène prédispose au rétinoblastome dans l'enfance, mais également aux ostéosarcomes et sarcomes des tissus mous (comme le léiomyosarcome utérin), au mélanome cutané et plus rarement à d'autres cancers dont le pinéaloblastome (**83**). Le variant faux-sens, c.2393G>A, p(Arg798Gln), pourrait créer un site accepteur d'épissage *de novo* d'après les outils bio-informatique (score MES : 78 % du site accepteur physiologique, score SSF-*like* : 99 %) L'utilisation de ce site accepteur entraînerait la perte des 67 premiers nucléotides de l'exon 23 avec l'apparition d'un codon stop prématuré au 12<sup>e</sup> codon dans un domaine fonctionnel de la protéine : le « domaine C ».

Le gène *SLC12A7* localisé en 5p15.33 code un cotransporteur du potassium et du chlore permettant la régulation du volume cellulaire. *SLC12A7* est stimulé par les facteurs de croissance comme *l'insuline growth factor-1* (IGF-1) et *l'epidermal growth factor* (EGF) fréquemment surexprimés dans les cancers. Une surexpression de *SLC12A7* dans le cancer de l'ovaire ou du col utérin augmente le caractère métastatique et invasif de la tumeur (**85**). Le variant faux-sens, c.3223G>A, p.(Gly1075Ser), se situe dans le dernier exon du gène au niveau du domaine fonctionnel cotransporteur NA<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>. Il existe une perte d'hétérozygotie au niveau de ce variant dans la tumeur.

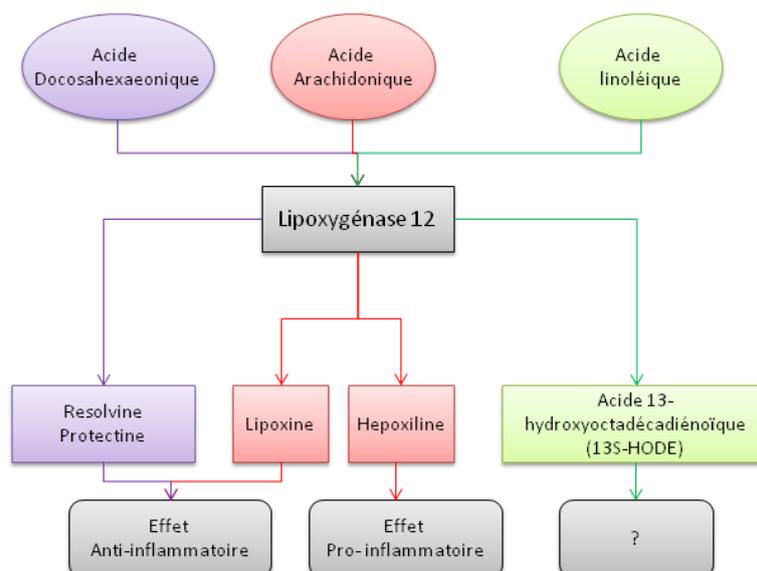
Le gène *RTKN* localisé en 2p13.1 code une protéine régulant l'activité des protéines Rho membre de la super-famille Ras. Ces protéines jouent un rôle dans de nombreux processus cellulaires tels que la croissance et la différenciation cellulaire. Elle permet également la contraction des muscles lisses par la régulation de l'actine du cytosquelette. Une surexpression du gène *RTKN* est observée dans de nombreux types de cancers, en particulier les cancers de l'estomac, du côlon, de la vessie, du foie et du poumon et leur confère une résistance à l'apoptose (84).

Le variant faux-sens, c.1201C>T, p.(Arg401Trp), se situe dans le domaine fonctionnel présentant une homologie à la pleckstrine. Ce type de domaine joue un rôle dans le recrutement des protéines dans les différents compartiments de la cellule ; il leur permet ainsi d'interagir avec d'autres protéines de la voie de signalisation.

#### d. Variants synonymes

Le gène *ALOX12* localisé en 17p13.1 code une lipoxigénase générant des médiateurs lipidiques actifs par le métabolisme des acides gras à longue chaîne (86)(Figure 18). Il est surexprimé dans les cellules pancréatiques des personnes diabétiques.

Le variant c.1954C>T, p.(Leu652=), est situé dans le dernier exon du gène dans le domaine C-terminal de la lipoxigénase. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.



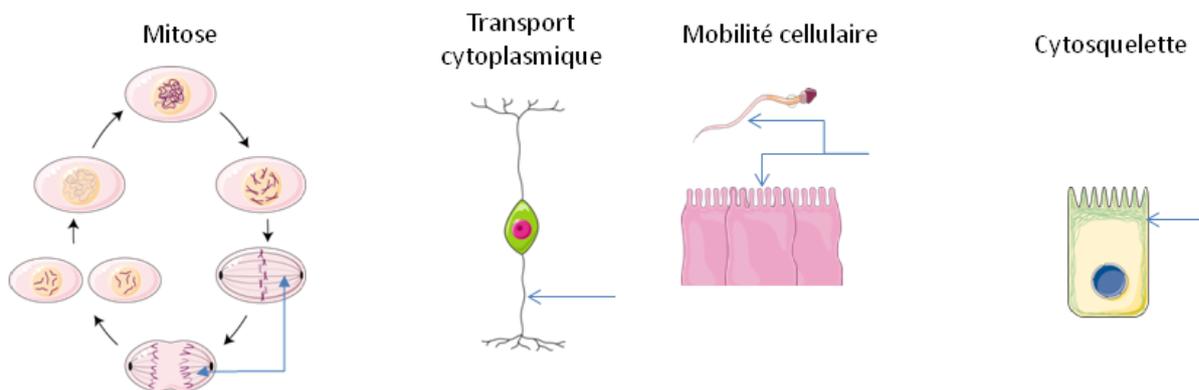
**Figure 18** : Rôle de la lipoxigénase 12 dans l'équilibre des réactions inflammatoires (86).

A noter la nécessité d'autres études pour mieux expliciter le rôle de l'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque.

Le gène *SLC6A5* localisé en 11p15.1 code un transporteur de neurotransmetteur sodium et chlore dépendant. Un défaut du gène entraîne une forme autosomique dominante d'hyperexplexie qui est un trouble neurologique caractérisé par un réflexe de sursaut exagéré. Le variant c.375G>T, p.(Leu125=), est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *RMDN1* localisé en 8q21.3 est un régulateur de la dynamique des microtubules. Les microtubules sont des fibres du cytosquelette. Ils ont un rôle dans la mitose et la méiose permettant la ségrégation des chromatides, le transport cytoplasmique, mobilité cellulaire et la structure cellulaire (87, 88, 89)(Figure 19).

Le variant c.585C>T, p.(Asp195=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.



**Figure 19** : Rôle des microtubules ( 87, 88, 89)

La localisation des microtubules est représentée par une flèche bleue. Les microtubules permettent la ségrégation des chromatides, le transport cytoplasmique en particulier au niveau axonal des neurones, la mobilité cellulaire en étant des composants des cils, du flagelle des spermatozoïdes et ils s'associent avec les filaments d'actine pour former la structure tridimensionnelle de la cellule.

Le gène *DNAH3* localisé en 16p12.3 code la chaîne lourde de la dynéine, protéine du complexe des microtubules. Une absence de dynéine entraîne l'immobilisation des cils, avec des conséquences pulmonaires (bronchites chroniques) et une stérilité masculine par défaut de mobilité des spermatozoïdes.

Le variant c.339C>T, p.(Asn113=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *PAQR5* localisé en 15q23 code un récepteur membranaire à la progestérone. Il pourrait jouer un rôle dans la maturation des ovocytes.

Le variant c.39C>T, p.(Asp13=), est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *SMPD4* localisé en 2q21.1 code une sphingomyélinase permettant la transformation de la sphingomyéline en phosphorylcholine et céramide. La céramide intervient dans des processus cellulaires variés tels que l'apoptose, la sénescence, la différenciation, la migration, l'angiogénèse, la prolifération, l'inflammation, l'autophagie (90). Ce gène est activé lors de dommage à l'ADN ou de stress cellulaire.

Le variant c.2268C>T, p.(Thr756=) est situé dans le dernier exon du gène en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *EVC2* localisé en 4p16.2 code une protéine impliquée dans la formation osseuse et le développement squelettique. Un défaut de ce gène entraîne une forme autosomique récessive de dysplasie squelettique, le syndrome d'Ellis-van Creveld associant un nanisme, des anomalies dentaires et des ongles ainsi que des troubles cardiaques.

Le variant c.219C>T, p.(Ser73=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *UGT2A* localisé en 4q13.3 code une protéine qui aurait une importance dans l'élimination de xénobiotique et de composants endogène par la voie des Cytochromes P450. Elle pourrait, par ailleurs, aider les molécules odorantes lipophiles à traverser l'épithélium sensoriel et aurait donc un rôle dans l'olfaction.

Le variant c.459T>C, p.(Phe153=) est situé dans le 1<sup>er</sup> exon en dehors d'un site fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *NKD2* localisé en 5p15.33 code une protéine inhibitrice de la voie Wnt / bêtacaténine connue pour son rôle sur l'embryogénèse et l'oncogénèse.

Le variant c.351G>A, p.(Ser117=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *THBS4* localisé en 5q14.1 code une glycoprotéine d'adhésion permettant les interactions cellule/cellule et cellule/matrice. Cette protéine est impliquée dans la perception de douleurs neuropathiques.

Le variant c.846G>A, p.(Pro282=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *PRRC2A* localisé en 6p21.33 est aussi appelé *BAT2*. Avec *BAT1*, 3, 4 et 5, ils sont dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité III. Ce gène est composé de séquences microsatellites associées à une précocité de survenue d'un diabète insulino-dépendant de type II. Il est potentiellement impliqué dans le processus inflammatoire des cellules pancréatiques et de leur destruction durant le diabète.

Le variant c.2589A>G, p.(Pro863=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *TNXB* localisé en 6p21.33, dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité III, code une protéine de la matrice extracellulaire. Cette protéine a un rôle dans la cicatrisation en accélérant la formation de fibres de collagène. Son défaut entraîne un syndrome d'Ehlers-Danlos responsable d'hyperlaxité des articulations.

Le variant c.6135G>C, p.(Leu2045=) est situé dans le domaine fonctionnel de la fibronectine. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *PLAT* localisé en 8p11.21 code une enzyme activatrice du plasminogène permettant la fibrinolyse. Elle est impliquée dans la migration cellulaire et le remodelage tissulaire.

Le variant c.1428T>C, p.(Asp476=) est situé dans le domaine peptidase et trypsine-*like*. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *AKAP2* localisé en 9q31.3 code une protéine régulatrice de la protéine kinase A (**Figure 15**).

Le variant c.1017C>T, p.(Ile339=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel. Il n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *XKRX* localisé en Xq22.1 code une protéine impliquée dans le système Kell : un des systèmes de groupe sanguin important pour la transfusion, avec les systèmes ABO et Rhésus.

Le variant c.519G>A, p.(Gln173=) est situé. Les outils bio-informatiques prédisent une perte d'un site cryptique d'épissage accepteur alternatif au sein de l'exon (score *SSF-like* : 77% du site physiologique et score *MES* : 61 %).

*b. Hypothèse avec phénocopie*

Une phénocopie est une modification du phénotype, due à des conditions particulières de l'environnement ou un autre facteur génétique, qui simule un phénotype semblable à celui du variant délétère génétique retrouvé dans la famille. L'hypothèse avec phénocopie est de suggérer que l'une des sœurs ait déclaré son cancer de l'endomètre alors qu'elle n'est pas porteuse de l'anomalie génétique portée par les autres soeurs. Les variants sélectionnés dans cette hypothèse présentent plusieurs caractéristiques : 1) le variant est présent chez deux sœurs, 2) le variant présente des caractères de pathogénicité probable de par son type (Non-sens, épissage ou décalage du cadre de lecture), 3) la fonction du gène peut être impliqué dans l'oncogénèse soit un total de trois variants présentant ces trois critères. Les autres variants sont décrits dans l'annexe 1 (**Annexe 1**).

Le gène *BBS2* localisé en 16q13 code une protéine ciliaire. Les variants pathogènes de ce gène sont responsables du syndrome de Bardet-Biedl de type 2 de transmission autosomique récessive. Plusieurs gènes sont liés à ce syndrome (*BBS1* à *BBS12*) qui associe une rétinopathie pigmentaire (constante à l'âge adulte), une obésité, une polydactylie post-axiale, une atteinte de la fonction rénale, un hypogénitalisme, des difficultés d'apprentissage et un diabète de type II. Le syndrome de Bardet-Biedl pourrait prédisposer au cancer de l'endomètre. En effet, deux sœurs de 40 ans, une femme de 23 ans et une femme de 26 ans atteintes d'un syndrome de Bardet-Biedl ont bénéficié d'une hystérectomie pour un cancer de l'endomètre (**91**).

Les patientes C2 et A2 présentent le variant c.2107C>T, p.(Arg703\*) qui entraîne la perte des 54 derniers nucléotides de la séquence codante soit les 18 derniers acides aminés de la protéine dans le domaine fonctionnel du syndrome de Bardet-Biedl 2. Ce variant est prédit comme probablement pathogène dans ClinVar.

Le gène *NEIL1* localisé en 15q24.2 code une enzyme impliquée dans la voie de réparation de l'ADN par excision de base (voie BER). Une étude inactivant le gène *Neill* chez les souris montre qu'un défaut de cette enzyme entraîne un syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, hyperinsulinisme et hypertension artérielle). Certaines de ces souris ont également développé des cancers sans qu'un organe cible ne soit particulièrement touché et de manière plutôt sporadique (92).

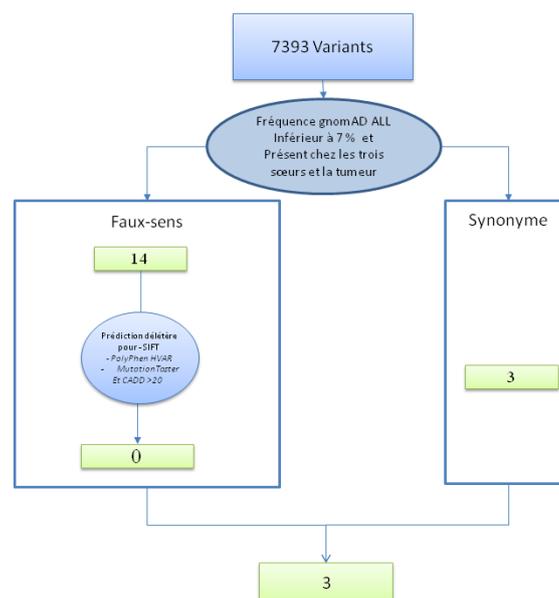
Les patientes C2 et A2 présentent le variant c.327\_328insGGCA, p.(Gly111Argfs\*14) qui entraîne un codon stop dans le domaine fonctionnel catalytique de l'ADN glycosylase.

Le gène *RHOJ* localisé en 14q23.2 code une protéine de la famille Rho impliquée dans le réarrangement du cytosquelette, le cycle cellulaire, la transcription et l'angiogénèse. Au niveau oncologique, cette protéine facilite la migration des cellules tumorales et le développement de métastases, en particulier pour le cancer gastrique et le mélanome.

Les patientes A et C2 présentent le variant c.533del, p.(Leu178Argfs\*91), dans le dernier exon, qui entraîne l'allongement de 162 nucléotides soit un gain de 54 acides aminés pour la protéine.

## 2. Hypothèse de transmission récessive avec variant homozygote

Sur les 7393 variants initiaux présents à l'état homozygote, 3 variants ont été sélectionnés car présents chez les 3 sœurs avec une fréquence inférieure à 7 % dans la base gnomAD toute population confondue (Figure 20).



**Figure 20** : Sélection des variants homozygotes en fonction de leur type

Le gène *SARM1*, localisé en 17q11.2, permet la régulation de l'arborescence dendritique et axonale suite à une blessure.

Le variant c.546T>C, p.(Ser182=) est situé en dehors d'un domaine fonctionnel et n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

Le gène *KNL1*, anciennement appelé *CASC5*, localisé en 15q15.1, code une protéine nécessaire à la liaison kinétochore/microtubules permettant une ségrégation correcte des chromosomes.

Le variant c.5151T>C, p.(Pro1717=) est classé comme probablement bénin dans ClinVar. C'est un polymorphisme dans la population asiatique de l'Est (Fréquence supérieure à 5 % dans gnomAD East Asian)

Le gène *BMP8B*, localisé en 1p34.2, code un ligand de la superfamille des récepteurs TGF- $\beta$ . Les ligands de cette famille se lient à des récepteurs variés de TGF- $\beta$  permettant le recrutement et l'activation de facteur de transcription de la famille SMAD.

Le variant c.672C>T, p.(Asp224=) est situé dans le domaine fonctionnel N-terminal de TGF- $\beta$  et n'a pas d'impact sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques.

## Discussion

L'analyse d'exomes chez trois sœurs atteintes de cancer de l'endomètre a permis d'identifier 150 variants candidats comme facteur de prédisposition, en prenant en compte plusieurs situations : transmission dominante sans ou avec phénotypie (147 variants) et transmission autosomique récessive (3 variants).

Les arguments de causalité décrits dans la littérature ou les bases de données peuvent conduire à une priorisation des candidats les plus pertinents.

### *Pour l'hypothèse dominante sans phénotypie :*

#### *- Les variants tronquants*

Parmi les quatre variants tronquants, le gène *ZNF10* semble le plus intéressant à étudier.

*ZNF10* est un gène régulateur transcriptionnel de gènes « suppresseur de tumeur ». Le variant n'est pas décrit dans la base gnomAD, il réduit la protéine de tout son domaine en doigt de zinc. Il est cependant mal couvert chez la patiente A2 et bénéficiera d'une analyse par Sanger ultérieurement chez cette patiente.

*SLC6A1* est un gène d'un neurotransmetteur n'ayant jamais été décrit dans les cancers. Son variant correspond à la délétion des cinq derniers acides aminés du dernier exon en dehors d'un domaine fonctionnel. Ce gène est proche du gène *TERT*.

*ZBTB49* est un gène qui pourrait jouer un rôle dans la carcinogénèse, il est décrit comme suppresseur de tumeur potentiel du fait de son impact sur le cycle cellulaire (70). Cependant, le variant se trouve un acide aminé avant le codon stop physiologique, ce qui diminue l'impact délétère potentiel du variant non-sens observé.

*PIEZO2* est un gène essentiellement connu pour son rôle sensitif et le développement des os et des articulations responsable d'une forme d'arthrogrypose quand ce gène est altéré. Il peut également jouer un rôle dans la carcinogénèse grâce à ses propriétés dans l'angiogénèse (73), ce gène est alors surexprimé dans les cancers. À ce jour, aucune prédisposition aux cancers n'a été décrite chez les patients atteints d'arthrogrypose liée à ce gène. Il est mal couvert chez la patiente A, et le variant observé entraîne un décalage de lecture avec codon stop prématuré en amont du domaine fonctionnel qui est plutôt en faveur d'une perte de fonction de la protéine. Ces éléments mis ensemble n'en font pas un bon gène candidat de prédisposition au cancer de l'endomètre.

- *Les variants faux-sens*

Parmi les dix variants faux-sens, les gènes *C8orf34*, *RBI*, et *RTKN* semblent les plus intéressants à étudier.

*RBI* est le premier gène décrit comme suppresseur de tumeur. Son variant semble induire un site accepteur d'épissage cryptique dans un domaine fonctionnel. Il est rapporté 3 fois dans la base COSMIC au niveau de cancer du côlon. Ce variant n'a pas encore été caractérisé biochimiquement et ses conséquences sur la fonction de la protéine restent inconnues. Le laboratoire de l'Institut Curie l'a déjà retrouvé chez 3 cas index : 1) Patient atteinte d'un cancer du sein triple négatif à 63 ans, le variant est associé à un variant pathogène dans *BRCA2* ; 2) Patient présentant un cancer du sein à 41 et 49 ans ainsi qu'un cancer du côlon à 56 ans et des antécédents de cancer de la prostate dans la lignée paternelle, le variant est associé à un variant de signification inconnue dans *PMS2* ; 3) Patient atteinte d'un cancer du sein à 57 ans et 71 ans et antécédent paternel de tumeur du spectre ORL. L'absence de notion de cancer de l'endomètre dans la littérature ou dans les bases cliniques et l'absence de rétinoblastome dans la famille étudiée minorent le rôle qu'aurait ce variant dans le cancer de l'endomètre dans cette famille, cependant une étude du transcrit peut s'avérer intéressante si elle se conclut par une altération de la fonction de la protéine.

*C8orf34* est un gène régulateur des PKA impliqué dans le cycle cellulaire. Son variant faux-sens se situe dans un domaine régulateur. Si ce variant s'avère pathogène, il pourrait entraîner une dérégulation du cycle cellulaire et permettre le développement d'un cancer.

*RTKN* est un gène impliqué dans la différenciation et la croissance cellulaire, une résistance à l'apoptose des cellules tumorales est décrite lorsque ce gène est surrexprimé (84). Un variant faux-sens est présent dans le domaine fonctionnel d'interaction avec des protéines de la voie Ras, s'il s'agit d'un variant gain de fonction, *RTKN* pourrait agir comme oncogène et contribuer à l'apparition d'un cancer.

*SLC12A7* est un gène codant un cotransporteur chlore-potassium (*KCC4*) présent essentiellement dans le rein et le cœur, il participe à la régulation du volume cellulaire. Le variant faux-sens présente une perte d'hétérozygotie dans la tumeur mais sa fonction n'est pas évocatrice d'un gène prédisposant au cancer.

*MYOM2* présente lui aussi un variant avec perte d'hétérozygotie dans la tumeur, néanmoins sa fonction n'est pas évocatrice d'un rôle dans le cancer de l'endomètre, car il s'exprime essentiellement dans les cellules musculaires striées, or l'endomètre est un muscle lisse.

*COL4A2* présente un variant dans son domaine fonctionnel C terminal. Ce domaine est impliqué dans l'angiogénèse et la croissance tumorale. Néanmoins des variants dans ce domaine ont été décrits dans des anomalies vasculaires, rénale ou cérébrale et non carcinologique et ces patientes n'ont pas d'antécédent de ce type (79).

*CYSLTR2* est un gène décrit comme oncogène spécifique du mélanome uvéal lorsqu'il présente le variant d'épissage gain de fonction p.L129Q (81). Le variant faux-sens présent dans la famille étudiée se situe dans le dernier exon dans un site fonctionnel rhodopsine-like sans impact prédit sur l'épissage.

Les gènes *MOGS*, *DLL4*, *PIIP5K1* ne présentent pas de variant dans leur domaine fonctionnel ce qui limite le caractère pathogène des variants.

- *Le variant d'épissage*

*FCGR2A* est un gène impliqué dans l'immunité. Le variant présent dans la famille étudiée ne semble pas impacter le domaine fonctionnel qui se situe en amont du site d'épissage affecté, de plus il n'a jamais été décrit comme prédisposant au cancer.

- *Les variants synonymes*

Les variants synonymes présents sur les 15 gènes ne sont pas en perte d'hétérozygotie tumorale et n'ont pas d'impact franc sur l'épissage d'après les outils bio-informatiques, ce qui n'est pas en faveur de leur rôle dans la prédisposition génétique au cancer chez ces patientes.

***Pour l'hypothèse dominante avec phénocopie :***

Parmi les trois variants, les gènes *RHOJ* et *BBS2* semblent les plus intéressants à étudier.

*RHOJ* présente un variant permettant à la protéine de s'allonger de 54 acides aminés. Ce variant est présent chez les patientes A et C2 qui ont déclaré leur cancer à 46 et 48 ans respectivement. *RHOJ* est impliqué dans le cycle cellulaire, la transcription et l'angiogénèse et a été décrit comme oncogène dans le cancer de l'estomac et le mélanome. Il est possible qu'un allongement de cette protéine désorganise l'homéostasie cellulaire et entraîne un cancer.

*BBS2*, dont le variant non-sens est présent chez les patientes A2 et C2, est un gène impliqué dans le syndrome autosomique récessif Bardet-Biedl qui a été déjà décrit comme prédisposant au cancer de l'endomètre. Cependant ce variant n'est pas présent chez la patiente ayant fait le cancer de l'endomètre le plus précocément.

*NEIL1* bien qu'associé à la voie BER de réparation de l'ADN a bénéficié d'une étude fonctionnelle sur la souris montrant que l'inactivation n'entraîne pas de surrisque de cancer dans cette espèce (92).

***Pour l'hypothèse autosomique récessive avec phénocopie :***

Les trois gènes de cette hypothèse, *KNL1*, *BMP6B* et *SARMI* ne sont pas de bons candidats. Ils présentent chacun un variant synonyme sans impact prédit sur l'épissage par les outils bio-informatiques.

En résumé cette étude permet de sélectionner 6 gènes candidats à une prédisposition au cancer de l'endomètre et pour lesquelles des analyses fonctionnelles devront être réalisées : *C8orf34*, *RB1*, *RTKN*, *ZNF10*, *BBS2* et *RHOJ*.

Bien que 6 gènes candidats soient sélectionnés, d'autres hypothèses pourraient expliquer la survenue de cancers dans cette famille et constituent des limites de cette étude :

*1) L'hypothèse d'un variant non détecté.*

L'analyse d'exome, par définition, ne couvre pas tout le génome. Un variant présent en dehors des zones de couverture comme en intronique profond ou en intergénique ne sera pas étudié. Les analyses de grands réarrangements non plus. Dans de tels cas, le génome pourrait être une solution pour infirmer ou confirmer cette hypothèse avec les difficultés inhérentes à la technique (difficulté d'interprétation de variants peu étudiés).

*2) L'hypothèse d'un syndrome autosomique récessif.*

Seuls les variants pathogènes homozygotes ont été recherchés pour tester l'hypothèse d'une forme récessive. Un développement bio-informatique pourrait être réalisé pour tester l'hypothèse de deux variants pathogènes différents au sein d'un même gène (hétérozygote composite).

*3) L'hypothèse d'un syndrome oligo ou multigénique.*

La transmission mendélienne a été évoquée pour expliquer ce syndrome de prédisposition dans la famille. Cependant, nous ne pouvons pas écarter qu'il s'agisse en définitive d'une maladie polygénique composée de plusieurs polymorphismes à impact faible qui associés

entre eux contribueraient à augmenter le risque de cancer de manière significative. Cette hypothèse est difficile à mettre en évidence par les techniques actuelles. La présence de facteurs de risque de cancer de l'endomètre comme le diabète et l'endométriose qui sont des maladies multifactorielles pourraient aller dans ce sens.

4) *L'hypothèse d'une anomalie épigénétique.*

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. L'hyperméthylation d'un promoteur d'un gène le rend inactif. Une hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène MLH1 bien que rare a déjà été décrite chez des patients atteints d'un syndrome de Lynch (94). L'hypothèse d'un tel mécanisme sur le promoteur d'un gène prédisposant au cancer de l'endomètre pourrait expliquer ce syndrome de prédisposition.

5) *L'hypothèse d'un syndrome multifactoriel ou environnemental.*

Le cas de la patiente C qui n'est pas une sœur et qui présente malgré tout un cancer ne peut pas écarter une cause environnementale à ce cancer. Ces patientes sont originaires du Vietnam. L'une d'elle au moins, la patiente A, a vécu au Vietnam. Lors de la guerre du Vietnam (1961-1971), des agents cytotoxiques comme l'agent orange ont été utilisés sur les militaires comme les civiles. Les études épidémiologiques menées sur les vétérans de cette guerre montrent une prévalence de cancer de la prostate, de la vessie, de sarcome et de maladie de Hodgkin. Un lien est suspecté également avec le cancer du rein et du testicule (95, 96). L'histoire personnelle des individus de cette famille pourrait être intéressante à connaître, les patientes avaient 23, 12 et 5 ans respectivement pour A, C2 et A2 en 1961.

Pour poursuivre la caractérisation des variants et des gènes, des études fonctionnelles devront être réalisées comme l'étude de l'ARN pour *RBI* pour évaluer l'impact du site d'épissage cryptique et la réalisation de courbe de survie et de prolifération cellulaire pour évaluer le caractère oncogène ou suppresseur de tumeur des gènes candidats.

## **Conclusion**

L'identification de nouveaux gènes de prédisposition permet d'augmenter la probabilité de porter un diagnostic dans les situations où une prédisposition est suspectée et de permettre de proposer un conseil génétique et une surveillance adaptée. Cette étude a permis de mettre en évidence six gènes candidats à un syndrome de prédisposition au cancer de l'endomètre : *RBI*, *ZNF10*, *C8orf34*, *RTKN*, *RHOJ* et *BBS2* sur lesquels des analyses fonctionnelles et des études cas-témoins devront être réalisées.

## **Bibliographie**

1. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Santé publique France, Institut national du cancer; Déc 2017 p. 80.
2. Dantony E, Uhry Z, Bossard N. Survie nette conditionnelle chez les personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, Étude réalisée à partir des données du réseau français des registres des cancers (FRANCIM). Santé publique France, Institut national du cancer; Déc 2018 p. 90.
3. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. Mai 2005;365(9470):1543-51.
4. DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Sept 2008;26(25):4151-9.
5. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Août 2015;26(8):1635-48.
6. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. Janv 2015;350:g7607.
7. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. Févr 2014;45(1):28-36.
8. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. Oct 2014;20(5):748-58.
9. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. Juil 2010;127(2):442-51.
10. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids*. Juil 2015;99(Pt A):8-10.
11. Spurdle AB, Bowman MA, Shamsani J, Kirk J. Endometrial cancer gene panels: clinical diagnostic vs research germline DNA testing. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2017;30(8):1048-68.
12. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Nov 2007;25(33):5158-64.
13. Daniels MS. Genetic testing by cancer site: uterus. *Cancer J Sudbury Mass*. Août 2012;18(4):338-42.
14. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk Factors for Endometrial Cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. Oct 2019;145(7):1719-1730
15. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Med*. Juin 2008;121(6):501-508.e3.
16. Albertini A-F, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C. Pathology of endometrioid carcinoma. *Bull Cancer (Paris)*. Janv 2012;99(1):7-12.
17. Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. Janv 2009;28(1):1-9.
18. Levine DA, The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. Mai 2013;497(7447):67-73.
19. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract*. Déc 2016;3(1):14.
20. Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB, et al. Clinical Assessment of PTEN Loss in Endometrial Carcinoma: Immunohistochemistry Out-Performs Gene Sequencing. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. Mai 2012;25(5):699-708.
21. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov*. Mai 2012;2(5):401-4.
22. O'Hara AJ, Bell DW. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genomics Genet*. Mars 2012 ;2012(2):33-47.

23. Takeda T, Banno K, Okawa R, Yanokura M, Iijima M, Irie-Kunitomi H et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review). *Oncol Rep*. Févr 2016;35(2):607-13
24. Sideris M, Emin EI, Abdullah Z, Hanrahan J, Stéfátou KM, Sevas V, et al. The Role of KRAS in Endometrial Cancer: A Mini-Review. *Anticancer Res*. Févr 2019;39(2):533-9.
25. Ring KL, Yates MS, Schmandt R, Onstad M, Zhang Q, Celestino J, et al. Endometrial Cancers With Activating KRas Mutations Have Activated Estrogen Signaling and Paradoxical Response to MEK Inhibition. *Int J Gynecol Cancer*. Juin 2017;27(5):854-62.
26. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig* 2010;II(1).
27. Murnyák B, Hortobágyi T. Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer. *Oncotarget*. Sept 2016;7(40):64910-20.
28. Garcia C, Ring KL. The Role of PD-1 Checkpoint Inhibition in Gynecologic Malignancies. *Curr Treat Options Oncol*. Déc 2018;19(12).
29. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, Stephens JA, Suarez AA, Goodfellow PJ. Polymerase  $\epsilon$  (POLE) mutations in endometrial cancer: clinical outcomes and implications for Lynch Syndrome testing. *Cancer*. Févr 2015;121(3):386-94.
30. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. Janv 2016;315(1):68-76.
31. Boland CR, Lynch HT. The history of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. Juin 2013;12(2):145-57.
32. De Pauw A, Jolissaint L, Fréneaux P, Rouleau E, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B. Hereditary forms of ovarian cancer. *Bull Cancer (Paris)*. Avr 2012;99(4):453-62.
33. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. Mai 2019
34. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. Juin 2011;305(22):2304-10
35. Ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, Van der Klift HM, Velthuisen ME, Bernstein I, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol*. Fév 2015;33(4):319-25
36. Lynch HT, Riegert-Johnson DL, Snyder C, Lynch JF, Hagenkord J, Boland CR, et al. Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion. *Am J Gastroenterol*. Oct 2011;106(10):1829-36.
37. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic Cancer as a “Sentinel Cancer” for Women With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol*. Mars 2005;105(3):569-74.
38. Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology*. Janv 2013;62(1):2-30.
39. Lloyd KM. Cowden’s Disease: A Possible New Symptom Complex with Multiple System Involvement. *Ann Intern Med*. Janv 1963;58(1):136.
40. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med*. Oct 2009 ;11(10):687-94.
41. Black D, Bogomolny F, Robson ME, Offit K, Barakat RR, Boyd J. Evaluation of germline PTEN mutations in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. Janv 2005;96(1):21-4.
42. Sardinoux M, Raingard I, Bessis D, Coupier I, Renard E, Bringer J. Le syndrome de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples en endocrinologie clinique. *Ann Endocrinol*. Sept 2010;71(4):264-73.
43. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin Cancer Res*. Janv 2012;18(2):400-7.
44. Easton FD, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med*. Juin 2015;372(23):2243–2257.
45. Mester JL, Tilot AK, Rybicki LA, Frazier TW, Eng C. Analysis of prevalence and degree of macrocephaly in patients with germline PTEN mutations and of brain weight in Pten knock-in murine model. *Eur J Hum Genet*. Juill 2011;19(7):763-8.
46. Mutch DG, Babb SA, Di Saia PJ. *Genes and Cancer*. *Clinical Gynecol Oncol*. 2018;493-527.e6.

47. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdés-Mas R, Navarro M, Puente DA et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med*. Avr 2016;18(4):325-32.
48. La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène mutyh - INCa – avril 2011
49. Kuiper RP, Hoogerbrugge N. NTHL1 defines novel cancer syndrome. *Oncotarget*. Sept 2015;6(33):34069-70.
50. Belhadj S, Quintana I, Mur P, Munoz-Torres PM, Henar Alonso M, Navarro M. NTHL1 biallelic mutations seldom cause colorectal cancer, serrated polyposis or a multi-tumor phenotype, in absence of colorectal adenomas. *Sci Rep*. 2019; 9: 9020
51. Gueguen L, Testevuide P, Fievet A, Fournier A, Champigneulle J, Stoppa-Lyonnet D et al. Néphropathie caryomégalique et mutation de FAN1 : une maladie endémique en Polynésie française. *Nephrol & thérap*. Sept 2018;14(5):261
52. Fievet A, Mouret-Fourme E, Colas C, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B. Prevalence of Pathogenic Variants of FAN1 in More Than 5000 Patients Assessed for Genetic Predisposition to Colorectal, Breast, Ovarian, or Other Cancers. *Gastroenterology*. Mai 2019;156(6):1919-1920.
53. Seguí N, Mina LB, Lázaro C, Sanz-Pamplona R, Pons T, Navarro M et al. Germline Mutations in FAN1 Cause Hereditary Colorectal Cancer by Impairing DNA Repair. *Gastroenterology*. Sept 2015;149(3):563-6.
54. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, Becette V, Rouzier R, Houdayer C et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst*. Fév 2018;110(2).
55. Ayat A, Layaida K, Saari B et Boudaoud Z. Gardner's syndrome: dental maxillary features contributing to the diagnosis. *Med Buccale Chir Buccale* 2013;19:195-200.
56. Ring KL, Bruegl AS, Allen BA, Elkin EP, Singh N, Hartman AR, et al. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Mod Pathol*. nov 2016;29(11):1381-9.
57. Ishibashi K, Watanabe Y, Chika N, Tajima Y, Suzuki O, Matsuzawa T, et al. A Case of Carcinoma of the Uterine Body, Right Ovary, and Duodenum in a Patient with Familial Adenomatous Polyposis. *Gan To Kagaku Ryoho*. Nov 2015;42(12):1715-7.
58. O'Mara TA, Glubb DM, Amant F, Annibaldi D, Ashton K, Attia J, et al. Identification of nine new susceptibility loci for endometrial cancer. *Nat Commun*. 09 2018;9(1):3166.
59. Peltomäki P. Lynch Syndrome Genes. *Fam Cancer*. Sept 2005;4(3):227-32.
60. Lindblom A, Tannergård P, Werelius B, Nordenskjöld M. Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. *Nat Genet*. Nov 1993;5(3):279-82.
61. Meyer LA, Westin SN, Lu KH, Milam MR. Genetic polymorphisms and endometrial cancer risk. *Expert Rev Anticancer Ther*. Juil 2008;8(7):1159-67.
62. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. Nov 2009;106(45):19096-19101.
63. Coutant S, Cabot C, Lefebvre A, Léonard M, Prieur-Gaston E, Champion D, et al. EVA: Exome Variation Analyzer, an efficient and versatile tool for filtering strategies in medical genomics. *BMC Bioinformatics*. 2012;13 Suppl 14:S9.
64. Segurel L, Wyman MJ, et Przeworski M. Determinants of Mutation Rate Variation in the Human Germline *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:47-70.
65. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res*. Jan 2019;47(D1):D886-D894.
66. Flanagan SE, Patch AM, Ellard S. Using SIFT and PolyPhen to predict loss-of-function and gain-of-function mutations. *Genet Test Mol Biomarkers*. Août 2010;14(4):533-7.
67. Dong C, Wei P, Jian X, Gibbs R, Boerwinkle E, Wang K et al. Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *Hum Mol Genet*. Avril 2015;24(8):2125-37.
68. Moles-Fernández A, Duran-Lozano L, Montalban G, Bonache S, López-Perolio I, Menéndez M, et al. Computational Tools for Splicing Defect Prediction in Breast/Ovarian Cancer Genes: How Efficient Are They at Predicting RNA Alterations *Front Genet*. Sept 2018; 9: 366.

69. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. An Overview of the Cell Cycle. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002.
70. Jeon BN, Kim MK, Yoon JH, Kim MY, An H, Noh HJ, et al. Two ZNF509 (ZBTB49) isoforms induce cell-cycle arrest by activating transcription of p21/CDKN1A and RB upon exposure to genotoxic stress. *Nucleic Acids Res*. Oct 2014;42 (18):11447-61.
71. Urrutia R. KRAB-containing zinc-finger repressor proteins. *Genome Biol*. 2003;4(10):231.
72. Addison JB, Koontz C, Fugett JH, Creighton CJ, Chen D, Farrugia MK, et al. KAP1 promotes proliferation and metastatic progression of breast cancer cells. *Cancer Res*. Janv 2015; 75(2): 344–355.
73. Yang H, Liu C, Zhou RM, et al. Piezo2 protein: A novel regulator of tumor angiogenesis and hyperpermeability. *Oncotarget*. 2016;7(28):44630–44643.
74. Gagnon KB, Di Fulvio M. A molecular analysis of the Na(+)-independent cation chloride cotransporters. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(7):14-31.
75. Carvajal-Carmona LG, O'Mara TA, Painter JN, et al. Candidate locus analysis of the TERT-CLPTM1L cancer risk region on chromosome 5p15 identifies multiple independent variants associated with endometrial cancer risk. *Hum Genet*. 2015;134(2):231–245.
76. Sahoo SS, Zhang XD, Hondermarck H, Tanwar PS. The Emerging Role of the Microenvironment in Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. Oct 2018;10(11).
77. Shepshelovich D, Townsend AR, Espin-Garcia O, et al. Fc-gamma receptor polymorphisms, cetuximab therapy, and overall survival in the CCTG CO.20 trial of metastatic colorectal cancer. *Cancer Med*. 2018;7(11):5478–5487.
78. Palorini R, Votta G, Pirola Y, De Vitto H, De Palma S, Airoidi C, et al. Protein Kinase A Activation Promotes Cancer Cell Resistance to Glucose Starvation and Anoikis. *PLoS Genet*. Mars 2016;12(3):e1005931.
79. Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet*. 2012 Oct 15;21(R1):R97-110.
80. Hertz JM, Alport syndrome Molecular genetic aspects. *Dan Med Bull* 2009;56:105-52
81. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, et al. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. *Nat Genet*. 2016;48(6):675–680.
82. Thurston G, Noguera-Troise I, Yancopoulos GD. The Delta paradox: DLL4 blockade leads to more tumour vessels but less tumour growth. *Nat Rev Cancer*. Mai 2007;7(5):327-31.
83. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. Mars 2004;96(5):357-63.
84. Ito H, Morishita R, and Nagata K. Functions of Rhotekin, an Effector of Rho GTPase, and Its Binding Partners in Mammals. *Int J Mol Sci*. Juil 2018; 19(7): 2121.
85. Bröer S, Bailey CG, Kowalczyk S, Ng C, Vanslambrouck JM, Rodgers H et al. Iminoglycinuria and hyperglycinuria are discrete human phenotypes resulting from complex mutations in proline and glycine transporters *J Clin Invest*. Dec 2008; 118(12): 3881–3892.
86. Ackermann JA, Hofheinz K, Zaiss MM, Krönke G. The double-edged role of 12/15 lipoxygenase during inflammation and immunity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. Avril 2017;1862(4):371-381.
87. Ganguly A, Yang H, Sharma R, Patel KD, Cabral F. The role of microtubules and their dynamics in cell migration. *J Biol Chem*. Dec 2012;287(52):43359-69.
88. Sikirzhyski V, Renda F, Tikhonenko I, Magidson V, McEwen BF, Khodjakov A. Microtubules assemble near most kinetochores during early prometaphase in human cells. *J Cell Biol*. Août 2018;217(8):2647–2659.
89. Dugina V, Alieva I, Khromova N, Kireev I, Gunning PW, Kopnin P. Interaction of microtubules with the actin cytoskeleton via cross-talk of EB1-containing +TIPs and  $\gamma$ -actin in epithelial cells. *Oncotarget*. 2016;7(45):72699–72715.
90. Jenkins RW, Canals D, and Hannun YA. Roles and Regulation of Secretory and Lysosomal Acid Sphingomyelinase. *Cell Signal*. Juin 2009; 21(6): 836–846.
91. Grechukhina O, Gressel GM, Munday W, Wong S, Santin A, Vash-Margita A. Endometrial Carcinoma in a 26-Year-Old Patient with Bardet-Biedl Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:1952351.

92. Vartanian V, Lowell B, Minko IG, Wood TG, Ceci JD, George S et al. The metabolic syndrome resulting from a knockout of the NEIL1 DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Févr 2006 ;103(6):1864-9.
93. Kim C, Yang H, Park I, et al. Rho GTPase RhoJ is Associated with Gastric Cancer Progression and Metastasis. *J Cancer*. 2016;7(11):1550–1556.
94. Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, et al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review. *BMC Cancer*. 2018;18(1):576.
95. Chang, C., Benson, M., & Fam, M. M. A review of Agent Orange and its associated oncologic risk of genitourinary cancers. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2017;35(11), 633–639.
96. Dwyer JH, Flesch-Janys D. Agent Orange in Vietnam. 1995. *Am J Public Health*. 2014;104(10):1857–1860.

## Annexes

### Annexe 1 : Variants sélectionnés selon leur type dans l'hypothèse d'une transmission dominante

<p style="text-align: center;"><b>Génotypes des patientes</b></p> <div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div style="display: flex; align-items: center;"><span style="width: 15px; height: 15px; background-color: red; margin-right: 5px;"></span> Porteur du variant</div> <div style="display: flex; align-items: center;"><span style="width: 15px; height: 15px; background-color: lightblue; margin-right: 5px;"></span> Non porteur du variant</div> <div style="display: flex; align-items: center;"><span style="width: 15px; height: 15px; background-color: lightgrey; margin-right: 5px;"></span> Variant non couvert à plus de 10X</div> </div> <p><u>Variants en perte d'hétérozygotie sur la tumeur</u></p>	<p style="text-align: center;"><b>Fréquence Base gnomAD</b></p> <p><b>EAS</b> : Population de l'Asie de l'Est  <b>ALL</b> : Population mondiale  <b>NC</b> : Non Connue</p>
<p style="text-align: center;"><b>Mode de transmission</b></p> <p><b>AR</b> : Transmission Autosomique Récessive  <b>AD</b> : Transmission Autosomique Dominante  <b>LX</b> : Transmission liée à l'X</p>	<p style="text-align: center;"><b>CV : Base ClinVar si décrit</b></p> <p><b>VSI</b> : Variant de Signification Inconnu  <b>PP</b> : Probablement Pathogène  <b>PB</b> : Probablement Bénin</p>

### Variants du site d'épissage

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Intron / Intron totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Site cryptique compensateur et phase
<i>FCGR2A</i>					NM_001136219.1	c.780+1G>A	1	6/7	ALL : 0,007	Récepteur immunoglobuline Fc	oui en +210, en phase
<i>CYP4F12</i>					NM_023944	c.985+1G>A	19	8/13	EAS : 0,27	Cytochrome P450	oui en +60 en phase
<i>PRKRA</i>					NM_003690	c.515-1ins47	2	5/8	NC	Rôle immunitaire	Non, hors phase
<i>RNF151</i>					NM_174903	c.246+1G>A	16	3/4	EAS : 0,25	Rôle dans la spermatogenèse	Oui, 22AA en amont en phase

### Variants Non-sens

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Exon/Exons totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée	CV
<i>ZBTB49</i>					NM_145291	c.2293C>T, p.(Gln765*)	4	8/8	EAS : 0,22	Facteur de transcription	/	
<i>ZNF10</i>					NM_015394	c.284C>A, p.(Ser95*)	12	5/5	NC	Régulateur transcriptionnel	/	
<i>TEKT4</i>					NM_144705	c.1138C>T, p.(Arg380*)	2	6/6	EAS:0,0055	Cils primaires	Syndr. de Bardet-Biedl type V (AR)	
<i>OR5C1</i>					NM_001001923	c.768C>G, p.(Tyr256*)	9	1/1	EAS : 0,1	Récepteur olfactif	/	
<i>BBS2</i>					NM_031885	c.2107C>T, p.(Arg703*)	16	17/17	EAS : 0,027	Formation ciliaire	Syndr. de Bardet-Biedl type II (AR)	PP
<i>CHPF2</i>					NM_019015	c.2191C>T, p.(Arg731*)	7	4/4	EAS : 0,0055	Métabolisme des glycosaminoglycanes	Syndr. de Coffin-Siris (AD)	
<i>SDSL</i>					NM_138432	c.360G>A, p.(Trp120*)	12	6/9	EAS : 0,49	Liaison au pyridoxal phosphate	Méningiome parasagittale	VSI
<i>TNFRSF10D</i>					NM_003840	c.742G>T, p.(Gly248*)	8	6/9	EAS : 0,054	Récepteur TNF	/	

### Variants InsDel sans décalage du cadre de lecture

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Exon/Exons totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée
<i>CLK4</i>					NM_020666	c.265_267del, p.(Tyr89del)	4	4/13	EAS : 0,016	Rôle dans la formation du spliceosome	/
<i>KIAA0556</i>					NM_015202	c.4832_4834del, p.(Glu1612del)	16	28/28	NC	Protéine ciliaire	Syndr. Joubert (AR)
<i>KRTAP10-10</i>					NM_181688	c.286_315del, p.(Cys100_Cys109del)	21	1/1	EAS : 0,033	Rigidité des cheveux	/
<i>THSD4</i>					NM_024817	c.2830_2835del, p.(Met944_Thr945del)	15	16/17	ALL : 0,20	Glycosylation des protéines	/
<i>RANGAP1</i>					NM_002883	c.1098_1103del, p.(Glu367_Glu368del)	22	11/16	EAS : 0,27	Régule le transport nucléaire	Sclérose latérale amyotrophique
<i>SLC6A18</i>					NM_182632	c.1852_1869del, p.(Pro623*)	5	12/12	EAS : 0,088	Transporteur de neurotransmetteur	Hyperglycinurie
<i>LASIL</i>					NM_001170650	c.1620_1628del, p.(Asp540_Glu542del)	X	10/12	EAS : 0,054	Biogenèse d'une sous-unité ribosomale	DI de Wilson-Turner liée à l'X
<i>RIN3</i>					NM_024832	c.2893_2895del, p.(Gly972del)	14	10/10	EAS : 0,35	Active des protéines de transport vésiculaire	/
<i>KIR3DL1</i>					NM_013289	c.1316_1318del, p.(Lys439_Val440delinsIle)	19	9/9	NC	Glycoprotéine présente sur les LT NK	Immunodéficience
<i>HBPI</i>					NM_001244262	c.563_564insTTC, p.(H188_E189insS)	7	4/11	NC	Régule le cycle cellulaire (voie Wnt)	/
<i>POLR2A</i>					NM_000937	c.5022_5042dup, p.(Ser1740_Pro1746dup)	17	29/29	ALL : 0,099	ARN Polymérase II	Syndr. de Cockayne
<i>KRTAP4-3</i>					NM_033187	c.195_196ins15, p.(C65_R66insLTTCC)	17	1/1	NC	Rigidité des cheveux	/

### Variants entraînant un décalage du cadre de lecture

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Exon/Exons totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée	CV
<i>RHOJ</i>					NM_020663	c.533del, p.(Leu178Argfs*91)	14	5/5	NC	Angiogenèse cycle cellulaire	/	
<i>ZFYVE27</i>					NM_001002261	c.260_263del, p.(Asn88Argfs*7)	10	2/12	EAS : 0,016	Formation des neurites	Paraplégie spastique	VSI
<i>HOMEZ</i>					NM_020834	c.1617del, p.(Asp539Glnfs*8)	14	2/2	EAS : 0,073	Régulateur transcriptionnel	Anomalie cardiaque ventriculaire	
<i>KIAA0368</i>					NM_001080398	c.81_82del, p.(His27Glnfs*57)	9	1/51	EAS : 0,011	Interaction avec le protéasome	/	
<i>NEIL1</i>					NM_001256552	c.327_328insGGCA, p.(Gly111Argfs*14)	15	2/10	ALL : 0,095	Réparation de l'ADN (voie BER)	/	
<i>PIEZO2</i>					NM_022068	c.4581del, p.(Ala1528Profs*39)	18	31/52	NC	Canal ionique mécanosensible	/	
<i>P2RY4</i>					NM_002565	c.1084del, p.(Ala362Glnfs*22)	X	1/1	EAS : 0,0074	Récepteur couplé aux protéines G	/	
<i>SDR39U1</i>					NM_020195	c.542del, p.(Gly181Alafs*22)	14	6/6	ALL : 0,13	Métabolisme hormonal et lipidique	/	
<i>SNX31</i>					NM_152628	c.304_305del, p.(Leu102Lysfs*9)	8	4/14	EAS : 0,20	Régulateur du trafic protéique	/	
<i>KIR3DL1</i>					NM_013289	c.1313del, p.(Val440Leufs*38)	19	9/9	NC	Glycoprotéine transmembranaire des LT NK	/	
<i>SAMD11</i>					NM_152486	c.682_683insT, p.(Pro228Leufs*227)	1	7/14	ALL : 0,023	Développement des photorecepteurs	Rétinite pigmentaire	
<i>THOC3</i>					NM_032361	c.876del, p.(Ile292Metfs*51)	5	5/6	NC	/	/	

**Variants Faux-Sens (1/2)**

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Exon/Exons totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée	CV
<i>C8orf34</i>					NM_001195639	c.317C>T, p.(Pro106Leu)	8	1/14	EAS : 0,0095	Régulateur de protéine kinase AMP dépendante	/	
<i>COL4A2</i>					NM_001846	c.5033C>T, p.(Thr1678Ile)	13	48/48	EAS : 0,17	Collagène IV, rôle dans l'angiogénèse	AVC, IDM	
<i>CYSLTR2</i>					NM_020377	c.410T>C, p.(Phe137Ser)	13	5/5	EAS : 0,40	Récepteur des leucotriènes	Arthrite juvénile	
<i>MOGS</i>					NM_006302	c.1201G>A, p.(Gly401Arg)	2	4/4	ALL : 0,0025	Voie des N-oligosaccharide	Trouble congénital de la glycosylation (AR)	
<i>MYOM2</i>					NM_003970	c.529G>A, p.(Val177Met)	8	5/37	EAS : 0,015	Muscle strié	Sclérose latérale amyotrophique	
<i>RBI</i>					NM_000321	c.2393G>A, p.(Arg798Gln)	13	23/27	ALL : 0,0053	Régule le cycle cellulaire	Rétinoblastome	
<i>SLC12A7</i>					NM_006598	c.3223G>A, p.(Gly1075Ser)	5	24/24	ALL : 0,0024	Cotransporteur Potassium/Chlore	Agénésie du corps caleux avec neuropathie périphérique	
<i>DLL4</i>					NM_019074	c.1598C>G, p.(Ser533Trp)	15	9/11	EAS : 0,0057	Ligand du récepteur Notch 1/4	Syndr. Adams-Oliver (AD)	
<i>RTKN</i>					NM_001015055	c.1201C>T, p.(Arg401Trp)	2	12/14	EAS : 0,050	Croissance et différenciation cellulaire	/	
<i>DGCR14</i>					NM_022719	c.737A>C, p.(His246Pro)	22	6/10	EAS : 0,077	Composant du spliceosome	Syndr. Di George	
<i>EHBP1</i>					NM_001142614	c.568G>A, p.(Glu190Lys)	2	6/25	ALL : 0,0016	Transport endocyttaire	/	
<i>TENM4</i>					NM_001098816	c.5545A>G, p.(Thr1849Ala)	11	31/34	EAS : 0,26	Connexion neuronale lors du développement	Tremblement essentiel héréditaire	
<i>TRIM23</i>					NM_001656	c.5C>G, p.(Ala2Gly)	5	1/11	NC	Formation de vésicule de transport intracellulaire	/	
<i>TTI1</i>					NM_014657	c.2116C>A, p.(Leu706Met)	20	3/8	EAS : 0,26	Régulateur de la réponse aux dommages de l'ADN, voie PI3K, stabilise mTOR	/	
<i>IFIT3</i>					NM_001031683	c.1325T>G, p.(Leu442Arg)	10	2/2	ALL : 0,084	Protéine antivirale induite par l'interféron	Lupus érythémateux systémique	
<i>IGSF3</i>					NM_001007237	c.2836G>A, p.(Val946Ile)	1	9/11	EAS : 0,39	Immunoglobuline	/	
<i>IGSF3</i>						c.773C>T, p.(Ser258Leu)	1	4/11	ALL : 0,0008	Immunoglobuline	/	
<i>MB21D1</i>							6	5/5	EAS : 0,075	Active et synthétise le cGAMP ; immunité inné et cycle cellulaire	/	
<i>MYO10</i>					NM_138441	c.1402G>A, p.(Val468Met)	5	41/41	ALL : 0,003	Acteur de la méiose	/	
<i>MYO10</i>					NM_012334	c.6092A>G, p.(Lys2031Arg)	5	41/41	ALL : 0,003	Acteur de la méiose	/	
<i>NLGN1</i>					NM_014932	c.529G>A, p.(Val177Met)	3	4/7	EAS : 0,0054	Plasticité cérébrale	Epilepsie, Syndr. Asperger	
<i>ZBTB40</i>					NM_014870	c.2935C>T, p.(Pro979Ser)	1	14/18	ALL : 0,055	Régulation transcriptionnelle	/	
<i>CBLB</i>					NM_170662	c.2465C>A, p.(Pro822Gln)	3	17/19	EAS : 0,011	Régule la dégradation des protéines par le protéasome	/	
<i>CCP110</i>					NM_001199022	c.2522C>G, p.(Ala841Gly)	16	9/15	NC	Régulateur de la ciliogénèse	/	
<i>ACRV1</i>					NM_001612	c.668T>C, p.(Phe223Ser)	11	3/4	EAS : 0,040	Rôle dans la spermatogénèse	/	
<i>ALS2CL</i>					NM_001190707	c.1900C>T, p.(Arg634Cys)	3	17/26	ALL : 0,062	Active des protéines de transport vésiculaire	/	
<i>CDHR3</i>					NM_152750	c.436G>C, p.(Glu146Gln)	7	4/19	NC	Protéine d'adhésion cellulaire	/	
<i>CHML</i>					NM_001821	c.1010A>G, p.(His337Arg)	1	1/1	ALL : 0,012	Trafic intracellulaire	Syndr. de Usher	
<i>DNAH12</i>					NM_178504	c.3182C>T, p.(Ala1061Val)	3	22/74	ALL : 0,0001	Permet le mouvement des cils bronchiques	/	
<i>KIF17</i>					NM_001122819	c.2662G>A, p.(Glu888Lys)	1	12/15	EAS : 0,13	Vésicule de transport le long des microtubules	Polykystose rénale	
<i>MANEA</i>					NM_024641	c.803A>G, p.(Tyr268Cys)	6	5/5	EAS : 0,040	N-glycosylation	Trouble panique	
<i>PRRT3</i>					NM_207351	c.1169C>T, p.(Pro390Leu)	3	3/4	ALL : 0,0032	Protéine transmembranaire	/	
<i>RSPHA4</i>					NM_001010892	c.1448A>G, p.(Tyr483Cys)	6	3/6	NC	Structure du cil, des flagelles et microtubules	Dyskinésie ciliaire	
<i>SLC4A9</i>					NM_001258426	c.325C>T, p.(Arg109Cys)	5	2/22	EAS : 0,22	Protéine membranaire utile à l'échange d'anions	/	
<i>USP19</i>					NM_006677	c.3226G>C, p.(Glu1076Gln)	3	22/27	NC	Protéine d'ubiquitination	/	
<i>WDR64</i>					NM_144625	c.2591G>A, p.(Arg864His)	1	22/27	EAS : 0,47	/	/	
<i>ALDH2</i>					NM_000690	c.121A>G, p.(Ile41Val)	12	2/3	EAS : 0,16	Métabolisme de l'alcool	Sensibilité à l'alcool	
<i>CTBP2</i>					NM_022802	c.2364T>A, p.(His788gln)	10	5/9	NC	Inhibiteur transcriptionnel	Rétiinite pigmentaire	
<i>FRG1</i>					NM_004477	c.318A>C, p.(Arg106Ser)	4	5/9	EAS : 0,1	/	Dystrophie musculaire scapulo-humérale	
<i>GLTSCR1</i>					NM_015711	c.2795C>T, p.(Pro932Leu)	19	8/15	EAS : 0,077	Protéine associée au complexe de remodelage chromatinien	/	
<i>KIAA1324</i>					NM_001267048	c.457A>G, p.(Thr153Ala)	1	4/20	NC	Protéine transmembranaire œstrogène dépendante	/	
<i>MAML3</i>					NM_018717	c.481G>A, p.(Val161Met)	4	2/5	EAS : 0,062	Coactivateur transcriptionnel des protéines Notch	/	
<i>MRPL28</i>					NM_006428	c.126C>G, p.(His42Gln)	16	2/6	NC	Protéine ribosomale mitochondriale	/	
<i>MYH14</i>					NM_024729	c.1109C>T, p.(Ser370Leu)	19	10/41	EAS : 0,38	Régule la polarité cellulaire	Surdité (AD)	
<i>NPHP4</i>					NM_015102	c.3011C>T, p.(Thr1004Met)	1	21/30	EAS : 0,0051	Développement rénal	Néphronophisie	VSI
<i>PNPLA8</i>					NM_001256008	c.1025A>G, p.(Glu342Gly)	7	2/10	EAS : 0,29	Phospholipase	Myopathie mitochondriale	
<i>PPIP5K1</i>					NM_001130859	c.2762G>C, p.(Gly921Ala)	15	23/29	NC	Régule l'apoptose, le trafic vésiculaire	/	

**Variants Faux-Sens (2/2)**

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Exon/Exons totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée	CV
<i>C5orf28</i>						c.197C>T, p.(Ala66Val)	5	2/3	EAS : 0,0050	/	/	
<i>CCDC17</i>					NM_001114938	c.1511G>C, p.(Arg504Pro)	1	11/13	EAS : 0,15	/	/	
<i>FOXL2</i>					NM_023067	c.1045C>G, p.(Arg349Gly)	3	1/1	EAS : 0,28	Développement ovarien	Insuffisance ovarienne prématurée	
<i>FOXM1</i>					NM_001243088	c.692C>G, p.(Ser231Cys)	12	4/8	EAS : 0,070	Prolifération cellulaire	/	
<i>KCTD14</i>					NM_023930	c.460C>A, p.(Arg154Cys)	11	2/2	ALL : 0,0008	Goût sucré	/	
<i>MAP3K3</i>					NM_002401	c.1589C>A, p.(Tyr530Lys)	17	15/16	EAS : 0,0054	Régulation des protéines kinases du stress	Malformation cérébrale	
<i>OBSCN</i>					NM_001098623	c.22412A>G, p.(Asp7471Gly)	1	96/105	EAS : 0,056	Organisation des protéines musculaires	Dysplasie fibromusculaire	
<i>OR56B4</i>					NM_001005181	c.524G>C, p.(Cys175Ser)	11	1/1	EAS : 0,12	Récepteur olfactif	/	
<i>PLA2R1</i>					NM_001007267	c.1891G>A, p.(Val631Met)	2	12/27	ALL : 0,044	Récepteur de la phospholipase A2	Néphropathie	
<i>POMT1</i>					NM_001136114	c.775G>A, p.(Gly259Arg)	9	10/18	EAS : 0,22	O-Mannosyltransférase	Dystrophie musculaire	
<i>WWOX</i>					NM_016373	c.1150C>T, p.(Pro384Ser)	16	9/9	EAS : 0,017	Site fragile / apoptose	Ataxie Spinocérébelleuse (AR)	
<i>DDX59</i>					NM_001031725	c.511C>T, p.(His171Tyr)	1	2/8	ALL : 0,088	Hélicase	Synd. Orofaciodigitale 5	
<i>SH3PXD2B</i>					NM_001017995	c.425C>G, p.(Ser142Cys)	5	6/13	EAS : 0,082	Formation des podosomes impliqués dans l'adhésion cellulaire	/	
<i>MVD</i>					NM_002461	c.481C>T, p.(Arg161Trp)	16	5/10	EAS : 0,0051	Biosynthèse du cholestérol	/	
<i>NCOA1</i>					NM_003743	c.3359A>G, p.(Gln1120Arg)	2	17/21	NC	Coactivateur transcriptionnel des récepteurs hormonaux nucléaires	Rhabdomyosarcome et hyperplasie endométriale	
<i>TRIM32</i>					NM_001099679	c.1030C>T, p.(Arg344Trp)	9	2/2	EAS : 0,030	Ubiquitine, interaction avec BBS2	Syndr. Bardet-Biedl XI	
<i>TUSC3</i>					NM_006765	c.281A>T, p.(Gln94Leu)	8	2/11	NC	Gène candidat de suppresseur de tumeur. Glycosylation, Développement embryonnaire	DI non syndromique (AR)	
<i>ACY3</i>					NM_080658	c.187C>T, p.(Arg63Cys)	11	3/8	ALL : 0,0018	Déacétylation des acides dans le tube renal proximal.	/	
<i>COL1A2</i>					NM_000089	c.671G>A, p.(Arg224His)	7	14/52	ALL : 0,006	Collagène	Ostéogenèse imparfaite, Ehlers-Danlos	
<i>CYP2B6</i>					NM_000767	c.1145T>A, p.(Ile382Asn)	19	7/9	EAS : 0,22	Cytochrome P450	/	
<i>FPR2</i>					NM_001005738	c.410G>A, p.(Arg137His)	19	2/2	EAS : 0,040	Récepteur couplé aux protéines G	Maladie à Prion, Alzheimer	
<i>PAH</i>					NM_000277	c.1028A>G, p.(Tyr343Cys)	12	10/13	NC	Hydroxylase de la phenylalanine	Phénylcétonurie (AR)	
<i>PGMI</i>					NM_001172818	c.566G>A, p.(Gly189Glu)	1	3/11	ALL : 0,0004	Synthèse du glucose	Déficit du stockage du glycogène	
<i>SDR39U1</i>					NM_020195	c.541G>T, p.(Gly181Cys)	14	6/6	ALL : 0,13	Déhydrogénase/réductase	/	
<i>SLC17A7</i>					NM_020309	c.1546C>A, p.(Leu516Met)	19	12/12	EAS : 0,011	Transporteur de sodium	Surdité (AD)	
<i>TBC1D1</i>					NM_001253912	c.133G>A, p.(Ala45Thr)	4	2/21	NC	Différenciation et croissance cellulaire	/	
<i>KARS</i>					NM_005548	c.1178G>A, p.(Arg393Gln)	16	9/14	ALL : 0,14	Traduction des ARNmessagers	Charcot-Marie-Tooth (AR)	VSI
<i>TRAPPC12</i>					NM_016030	c.1759G>A, p.(Gly587Ser)	2	9/12	ALL : 0,081	Stabilité des kinétochores	Encéphalopathie	
<i>USH2A</i>					NM_206933	c.11233T>C, p.(Tyr3745His)	1	58/72	EAS : 0,050	Développement de l'oreille interne et la rétine	Syndrome de Usher	
<i>TEDC1</i>					NM_001134876	c.1158C>G, p.(Ile386Met)	14	7/8	EAS : 0,0056	Filament d'actine	/	
<i>DUOX2</i>					NM_014080	c.3830C>G, p.(Ala1277Gly)	15	29/34	ALL : 0,22	Synthèse des hormones thyroïdiennes	Hypothyroïdie congénitale	VSI
<i>KLHL40</i>					NM_152393	c.1762G>A, p.(Glu588Lys)	3	6/6	EAS : 0,16	/	Myopathie	PB
<i>MBTPS1</i>					NM_003791	c.676C>T, p.(Pro226Ser)	16	5/23	ALL : 0,002	Régule le cholestérol et les lipides	Maladie lysosomale	
<i>ROBO1</i>					NM_001145845	c.1247G>A, p.(Arg416Gln)	3	10/29	EAS : 0,082	Guide axonal et migration des cellules neuronale précurseures	Dyslexie	
<i>SYP</i>					NM_003179	c.251C>G, p.(Ala84Gly)	X	4/7	EAS : 0,0072	Vésicules synaptiques cérébrales	DI non syndromique (LX)	
<i>HEATR5A</i>					NM_015473	c.3513A>C, p.(Leu1171Phe)	14	23/36	EAS : 0,45	/	/	
<i>NOTCH3</i>					NM_000435	c.4762A>C, p.(Asn1588His)	19	26/33	NC	Développement du tube neural	Syndrome de CADASIL	

### Variants Synonymes

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Exon/Exons totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée	Impact sur l'épissage
<i>ALOX12</i>					NM_000697	c.1954C>T, p.(Leu652=)	17	14/14	ALL : 0,0024	Lypoxygénase	Diabète	non
<i>SLC6A5</i>					NM_004211	c.375G>T, p.(Leu125=)	11	2/16	EAS : 0,035	Transporteur de neurotransmetteur	Hyperreflexie	non
<i>RMDN1</i>					NM_018145	c.585C>T, p.(Asp195=)	15	5/13	EAS : 0,0054	Régule le Calcium intracellulaire	/	non
<i>PAQR5</i>					NM_001104554	c.39C>T, p.(Asp13=)	15	4/10	EAS : 0,28	Maturation des ovocytes	/	non
<i>DNAH3</i>					NM_017539	c.339C>T, p.(Asn113=)	16	3/62	NC	Microtubules	/	non
<i>SMPD4</i>					NM_001171083	c.2268C>T, p.(Thr756=)	2	20/20	ALL : 0,20	Métabolisme des sphingolipides	/	non
<i>EVC2</i>					NM_147127	c.219C>T, p.(Ser73=)	4	2/23	EAS : 0,017	Développement squelettique	Syndrome d'Ellis Van Creveld (AR)	non
<i>UGT2A2</i>					NM_001105677	c.459T>C, p.(Phe153=)	4	1/6	NC	Odorat	/	non
<i>NKD2</i>					NM_001271082	c.351G>A, p.(Ser117=)	5	6/11	EAS : 0,022	Inhibiteur de la voie WNT	/	non
<i>THBS4</i>					NM_003248	c.846G>A, p.(Pro282=)	5	7/22	ALL : 0,0074	Glycoprotéine d'adhésion	/	non
<i>PRRC2A</i>					NM_004638	c.2589A>G, p.(Pro863=)	6	16/31	EAS : 0,37	Complexe Majeur d'histocompatibilité	Diabète, polyarthrite rhumatoïde	non
<i>TNXB</i>					NM_019105	c.6135G>C, p.(Leu2045=)	6	17/44	EAS : 0,40	Glycoprotéine de la matrice extracellulaire	Syndrome de Ehlers-Danlos	non
<i>PLAT</i>					NM_033011	c.1428T>C, p.(Asp476=)	8	13/13	EAS : 0,34	Activateur du plasminogène	Thrombophilie	non
<i>AKAP2</i>					NM_001004065	c.1017C>T, p.(Ile339=)	9	3/6	EAS : 0,17	Régule la protéine kinase A	Syndrome de Kallmann	non
<i>XKRX</i>					NM_212559	c.519g>A, p.(Gln173=)	X	2/3	EAS : 0,15	Transporteur membranaire	/	SSF 77%, MES 61%

## Annexe 2 : Variants sélectionnés dans l'hypothèse d'une transmission AR

### Variants Homozygotes

	A	T2	C2	A2	Transcrits	Variants	Chr	Exon/Exons totaux	Fréquence (%)	Caractéristiques	Maladie associée	CV
<b>SARM1</b>					NM_015077	c.546T>C, p.(Ser182=)	17	3/11	NC	Régulation dendritique axonale	Sydr. Charcot- Marie-Tooth	
<b>CASC5</b>					NM_144508	c.5151T>C, p.(Pro1717=)	15	10/27	EAS : 8,93	Ségrégation chromosomique	Microcéphalie	PB
<b>BMP8B</b>					NM_001720	c.672C>T, p.(Asp224=)	1	3/7	EAS : 1,2	Régulation réponse immunitaire		

### **Annexe 3** : Glossaire des syndromes évoqués

La description des syndromes provient du site Orphanet

#### **Syndrome d'Adams-Oliver**

Syndrome caractérisé par une malformation congénitale des membres associée parfois à une cataracte congénitale, un strabisme et une microphthalmie, des malformations cardiaques congénitales. L'hydrocéphalie est l'anomalie cérébrale principale, une épilepsie pouvant y être associée.

#### **Syndrome d'Asperger**

Syndrome faisant partie du trouble du spectre de l'autisme.

#### **Ataxie spinocérébelleuse**

Forme d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante.

#### **Syndrome de Bardet-Biedl**

Syndrome d'expression intra et interfamiliale variable associant une rétinopathie pigmentaire (constante à l'âge adulte), une obésité, une polydactylie post-axiale, une atteinte de la fonction rénale, un hypogénitalisme et des difficultés d'apprentissage. Un diabète, une hypertension artérielle, une cardiopathie congénitale ou une maladie de Hirschsprung peuvent être associées.

#### **Syndrome CADASIL**

Artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie se manifestant par des AVC précoces, récurrents et évoluant vers une démence.

#### **Syndrome de Cockayne**

Maladie multisystémique caractérisée par un retard staturo-pondéral, une dysmorphie faciale, une photosensibilité, des troubles neurologiques progressifs et un déficit intellectuel.

#### **Syndrome de Coffin-Siris**

Syndrome comprenant une aplasie ou une hypoplasie de la phalange distale ou de l'ongle du cinquième doigt, un retard de développement avec une petite taille, un déficit intellectuel et des traits grossiers du visage. Il s'associe à des manifestations ophtalmologiques (cataracte, ptosis), des anomalies cardiaques (défauts de communication interventriculaire ou interauriculaire, tétralogie de Fallot, persistance du canal artériel), une hypertrichose (bras, visage, dos) et des cheveux clairsemés.

#### **Syndrome de Di George**

Classiquement associé à une anomalie chromosomique congénitale (délétion 22q11.2), il est caractérisé le plus souvent par des malformations cardiaques et palatines, une dysmorphie faciale, un retard du développement et une immunodéficiences.

#### **Syndrome de Ehlers-Danlos**

Syndrome dû à une anomalie du tissu conjonctif, la forme classique présente une hyperextensibilité cutanée, une fragilité tissulaire et une hyperlaxité articulaire

#### **Syndrome d'Ellis van Creveld**

Dysplasie chondro-ectodermique caractérisé par des côtes courtes, une polydactylie, un retard de croissance, des anomalies ectodermiques et des malformations cardiaques.

**Syndrome de Joubert**

Syndrome caractérisé par une malformation congénitale du tronc cérébral et une agénésie ou une hypoplasie du vermis cérébelleux entraînant des troubles respiratoires, un nystagmus, une hypotonie, une ataxie et un retard du développement moteur.

**Syndrome de Kallmann**

Syndrome associant un hypogonadisme hypogonadotrophique par déficit en gonadolibérine (GnRH) entraînant un retard pubertaire et une anosmie ou hyposmie (avec hypoplasie ou aplasie des bulbes olfactifs).

**Néphronophthise**

La néphronophthise est une néphropathie tubulointerstitielle chronique évoluant vers l'insuffisance rénale terminale.

**Syndrome Oro-Facio-Digitale de type 5**

Syndrome caractérisé par une fente médiane de la lèvre supérieure, une polydactylie postaxiale des mains et des pieds et des anomalies buccales (duplication du frein de la langue).

**Sclérose Latérale Amyotrophique**

Maladie neurodégénérative caractérisée par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurones.

**Syndrome de Usher**

Syndrome associant une surdité neurosensorielle généralement congénitale et une rétinite pigmentaire entraînant la perte progressive de la vision.

**Syndrome de Wilson-Turner**

Syndrome caractérisé par une déficience intellectuelle, une obésité, une gynécomastie, des difficultés de langage, des doigts en baguettes de tambours et des petits pieds.

## Résumé

**Introduction.** Le cancer de l'endomètre est le deuxième cancer gynécologique le plus fréquent en France. Dans 5 % des cas, ce cancer survient dans un contexte de prédispositions génétiques aux cancers. Les gènes impliqués dans le syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) sont les gènes majeurs de prédisposition au cancer de l'endomètre. D'autres gènes de prédisposition sont décrits dont *PTEN*, *POLD1* et *NTHL1*. Cependant l'ensemble de ces gènes expliquent moins de 50 % des facteurs génétiques contribuant à l'hérédité de ce cancer. Les technologies de séquençage haut débit comme le séquençage d'exome entier permettent de rechercher de nouveaux gènes de prédisposition sans prévaloir de leur fonction. Le but de cette étude est de rechercher de nouveaux gènes de prédisposition par analyse d'exomes dans une famille avec de nombreux cas de cancer de l'endomètre à un âge jeune.

**Patientes et Méthodes.** Quatre sœurs atteintes d'un cancer de l'endomètre aux âges de 45, 48, 55 et 56 ans, respectivement, ont bénéficié d'une analyse d'exome constitutionnel après négativité d'un panel de gènes de prédisposition aux cancers de l'endomètre. Une analyse tumorale par exome a pu être réalisée à partir d'une tumeur congelée pour deux d'entre elles. L'analyse d'exome est effectuée par un enrichissement avec la méthode SureSelect XT (Agilent) et séquençage sur NovaSeq (Illumina).

**Résultats.** Les analyses montrent que la patiente atteinte à l'âge de 56 ans d'un cancer de l'endomètre est éloignée génétiquement de ses sœurs, ces résultats n'ont pas été pris en compte dans la suite de l'analyse. Après l'application de filtres bioinformatiques, 147 variants ont été sélectionnés dans l'hypothèse d'une transmission dominante dont 30 présents chez les 3 sœurs et 7 dans l'hypothèse d'une prédisposition récessive. Après une ultime sélection, 6 gènes candidats à une prédisposition au cancer de l'endomètre semblent intéressants à étudier : *RBI*, *ZNF10*, *C8orf34*, *RTKN*, *RHOJ* et *BBS2*.

**Conclusion.** Cette étude a permis de sélectionner 6 gènes candidats pour la prédisposition au cancer de l'endomètre. Ces gènes sont impliqués dans le cycle cellulaire ou les ciliopathies. Cependant une cause environnementale, épigénétique ou intergénique au syndrome présenté chez ces patientes ne peut être exclue.

**Mots clefs :** Cancer de l'endomètre, oncogénétique, exomes, gènes de prédisposition, *RBI*, *ZNF10*, *C8orf34*, *RTKN*, *RHOJ*, *BBS2*.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



**Introduction.** Le cancer de l'endomètre est le deuxième cancer gynécologique le plus fréquent en France. Dans 5 % des cas, ce cancer survient dans un contexte de prédispositions génétiques aux cancers. Les gènes impliqués dans le syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) sont les gènes majeurs de prédisposition au cancer de l'endomètre. D'autres gènes de prédisposition sont décrits dont *PTEN*, *POLD1* et *NTHL1*. Cependant l'ensemble de ces gènes expliquent moins de 50 % des facteurs génétiques contribuant à l'héritabilité de ce cancer. Les technologies de séquençage haut débit comme le séquençage d'exome entier permettent de rechercher de nouveaux gènes de prédisposition sans prévaloir de leur fonction. Le but de cette étude est de rechercher de nouveaux gènes de prédisposition par analyse d'exomes dans une famille avec de nombreux cas de cancer de l'endomètre à un âge jeune.

**Patientes et Méthodes.** Quatre sœurs atteintes d'un cancer de l'endomètre aux âges de 45, 48, 55 et 56 ans, respectivement, ont bénéficié d'une analyse d'exome constitutionnel après négativité d'un panel de gènes de prédisposition aux cancers de l'endomètre. Une analyse tumorale par exome a pu être réalisée à partir d'une tumeur congelée pour deux d'entre elles. L'analyse d'exome est effectuée par un enrichissement avec la méthode SureSelect XT (Agilent) et séquençage sur NovaSeq (Illumina).

**Résultats.** Les analyses montrent que la patiente atteinte à l'âge de 56 ans d'un cancer de l'endomètre est éloignée génétiquement de ses sœurs, ces résultats n'ont pas été pris en compte dans la suite de l'analyse. Après l'application de filtres bioinformatiques, 147 variants ont été sélectionnés dans l'hypothèse d'une transmission dominante dont 30 présents chez les 3 sœurs et 7 dans l'hypothèse d'une prédisposition récessive. Après une ultime sélection, 6 gènes candidats à une prédisposition au cancer de l'endomètre semblent intéressants à étudier : *RBI*, *ZNF10*, *C8orf34*, *RTKN*, *RHOJ* et *BBS2*.

**Conclusion.** Cette étude a permis de sélectionner 6 gènes candidats pour la prédisposition au cancer de l'endomètre. Ces gènes sont impliqués dans le cycle cellulaire ou les ciliopathies. Cependant une cause environnementale, épigénétique ou intergénique au syndrome présenté chez ces patientes ne peut être exclue.

**Mots clefs :** Cancer de l'endomètre, oncogénétique, exomes, gènes de prédisposition, *RBI*, *ZNF10*, *C8orf34*, *RTKN*, *RHOJ*, *BBS2*.