**Synthèse – gène *AXIN2***

**1 Etat des connaissances**

Le gène *AXIN2* est impliqué dans la voie WNT. Il agit comme gène suppresseur de tumeur en régulant la dégradation de la Bêta-caténine.

En 2004, dans une famille prise en charge pour oligodontie sévère, une mutation constitutionnelle du gène *AXIN2* a été mise en évidence. Elle ségrégeait avec le phénotype dentaire et 8 des 11 porteurs avaient en plus un phénotype colique (3 polyposes adénomateuses ou hyperplasiques et un cancer du côlon à 54 ans). Ils rapportent également une autre mutation d’*AXIN2* chez un jeune homme de 13 ans présentant une hypodontie, mais dont le phénotype colique n’était pas connu (1).

En 2011, Marvin et al rapportaient le cas d’une famille avec oligodontie. Une mutation d’*AXIN2* a été mise évidence chez le cas index, qui présentait une oligodontie, sans polypes du côlon à 35 ans. Sa mère, porteuse de la mutation, était atteinte d’une polypose adénomateuse colorectale (>100) à 63 ans, sans information sur le phénotype gastroduodénal. Une analyse constitutionnelle menée chez la mère n’avait révélé ni anomalie d’*APC* (recherche de mutation ponctuelle et grands réarrangements) ni les deux mutations récurrentes de *MUTYH*. Dans cette famille, un autre porteur de la mutation avait présenté un cancer du côlon bifocal métachrone à 50 et 59 ans, en plus de 5 adénomes coliques. Des polypes sans plus de précisions, étaient rapportés chez un autre porteur âgé de 63 ans.

Dans une série de 23 familles de polypose adénomateuse colique dans lesquelles la responsabilité d’*APC* et de *MUTYH* avaient été écartée, Rivera et al, en 2014, ont identifié une mutation faux-sens d’*AXIN2* chez une patiente présentant 10 adénomes coliques à 31 ans. Sa sœur, prise en charge pour un cancer colorectal (CRC) à 36 ans sur polypose atténuée (30 adénomes) était également porteuse de la mutation. Aucun polype n’a été identifié dans la surveillance colique des deux sœurs non porteuses âgée de 46 et 51 ans.

En 2019, une équipe australienne rapporte le cas d’une famille où 3 apparentés du premier degré présentaient une oligodontie sévère et une polypose adénomateuse avec 4, 8 ou plus de 100 adénomes coliques respectivement, tous identifiés après 40 ans. Un panel large de 16 gènes n’avait révélé aucune autre mutation, en dehors d’un variant de signification inconnue d’*APC* (insertion d’une cysteine au codon 2122). Un autre apparenté, sans adénome colique, n’était pas porteur de la mutation d’*AXIN2*.

Trois autres familles françaises ont été décrites, où seuls les cas index ont été génotypés. Dans la première, une mutation tronquante d’*AXIN2* a été découverte chez un patient avec polypose adénomateuse de plusieurs dizaines d’éléments à 37 ans et une agénésie de 11 dents définitives. Son père aurait présenté une polypose colique et une agénésie dentaire. Dans la seconde, le cas index porteur de la mutation d’*AXIN2* avait une cinquantaine d’adénomes du côlon après 60 ans, un cancer du côlon à 58 ans et un cancer séreux de haut grade de l’ovaire à 67 ans. On note une absence des dents de sagesse, sans oligodontie. Des polypes du côlon sont rapportés chez son fils et un frère. La troisième famille comporte une polypose adénomateuse tardive atténuée chez les cas index à 68 ans et un cancer du côlon sur polypose chez sa sœur à 65 ans. Il n’y a pas de phénotype dentaire particulier.

Au total, 8 familles sont décrites dans la littérature, avec une coségrégation incomplète (porteurs indemnes de polypes). La polypose était variable en nombre et en type de polypes, avec des polypes adénomateux en grande majorité.

Lejeune et al en 2006, n’ont identifié aucune anomalie d’*AXIN2* dans une série de 23 patients présentant une polypose adénomateuse du côlon sans mutation constitutionnelle d’*APC* et 16 patients atteints de cancer du côlon dans un contexte clinique évocateur d’un Syndrome de Lynch, mais sans instabilité, ou sans mutation constitutionnelle de gènes MMR.

Peterlongo n’a identifié aucune mutation d’*AXIN2* dans une série de 779 cas de cancer du côlon non sélectionnés.

Références

*1 - Lammi L. et al. Am J Hum Genet. 2004*

*2 - Marvin M.L.et al* [*Am J Med Genet A.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011%2C+Marvin+oligodontia) *2011*

*3 - Beard C. et al Fam Cancer.2019*

*4 - Lejeune S. et al Hum Mutat. 2006*

*5 – Peterlongo P. et al* [*Hum Mutat.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841489) *2005*

**1 1 Risque de cancer colorectal**

*Il n’existe pas d’études d’estimation du risque de CCR en lien avec le gène****AXIN2***

**1 2 Risque de polypose adénomateuse familiale**

*Il n’existe pas d’études d’estimation du risque de polypose colique en lien avec le gène****AXIN2***

En conséquence il est établi que  l*e niveau de risque de CCR ou de polypose colorectale chez les individus porteurs d’une mutation du gène AXIN2 est inconnu.*

**2 Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *AXIN2* dans le panel « tube digestif »**

En l’état actuel des connaissances, aucune donnée n’est disponible sur le niveau de risque de cancers du tube digestif chez des individus qui seraient identifiés porteurs d’une mutation du gène *AXIN2* dans le cadre d’une analyse pour une prédisposition héréditaire aux tumeurs du tube digestif.

**En conséquence en l’absence d’utilité clinique reconnue, le gène *AXIN2* n’est pas inclus dans le panel de gènes « tube digestif »**.

**Recommandations**

**1 - Indication d’analyse du gène *AXIN2***

L’analyse du gène *AXIN2* est à discuter en présence d’une d’oligodontie (absence de plus de 6 dents définitives) avec des équipes de génétique odontologique.

**2 - Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation du gène *AXIN2* identifiée avant la publication des recommandations (projet pilote d’analyse en panel de gènes) :**

Cette situation concerne a priori un individu avec polypose adénomateuse colorectale ou au minimum des polypes adénomateux multiples. Il convient donc de poursuivre la surveillance coloscopique requise compte tenu du phénotype colique pathologique.

**\***D’une façon générale, l’indication et les modalités de la surveillance colorectale reposent sur les caractéristiques de l’histoire personnelle (phénotype colique) et/ou familiale, conformément aux recommandations des référentiels HAS et des sociétés savantes .

**\***Mise en place d’une surveillance endoscopique du tube digestif supérieur en cas de polypose adénomateuse colorectale/ polypes adénomateux multiples. (Cf référentiels)

**\***Information de la personne sur l’insuffisance des connaissances relatives à la part attribuable des mutations identifiées dans le phénotype colique conduisant à ne pas retenir l’indication de tests ciblés chez les apparentés.

\* Interrogatoire et examen clinique à la recherche d’une oligodontie passée inaperçue.

**3 - Conduite à tenir en cas de découverte incidentale d’une mutation constitutionnelle d’*AXIN2***

* Bilan endoscopique digestif de référence à l’âge adulte par coloscopie totale avec chromoendoscopie et fibroscopie oesogastroduodénale.
* Suite de la prise en charge basée sur les constatations de ce bilan

**Perspectives**

* Pas de test constitutionnel en cas d’identification de mutation tumorale d’*AXIN2*.
* Inclusion dans **programme de recherche prioritaire** visant
  + i) à préciser les phénotypes associés aux mutations du gène *AXIN2*
  + ii) à évaluer la part attribuable du génotype pour le phénotype de polypose
  + iii) à estimer les risques absolus de polypose et de cancers colorectaux.
* Importance de la veille bibliographique particulièrement soutenue pour ce gène