

E.P.U. 95 MONTMORENCY

Formation Médicale Continue du Val d'Oise

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

LE CONSEIL EN ONCOGENETIQUE POUR QUI, PAR QUI, QUAND ET COMMENT ANNONCER LES RESULTATS ?

D'après une conférence du Dr B. Buecher

HEGP & Institut Curie - Paris

Séance du 15 mai 2008

I. PLAN DE L'EXPOSE

1. Pourquoi une consultation de génétique oncologique ?
2. Les arguments évocateurs d'une prédisposition génétique majeure aux cancers & les grands syndromes
3. Les agrégations familiales d'un /de deux types tumoraux majoritaires
 - a. *Les formes familiales des cancers du sein et de l'ovaire*
 - b. *Le syndrome HNPCC/Lynch*
4. Les bases moléculaires des prédispositions génétiques majeures aux cancers
5. Le test pré-symptomatique

II. POURQUOI EVOQUER UNE PREDISPOSITION GENETIQUE MAJEURE AUX CANCERS

Elle concerne

- ▶ Les cancers mammaires « héréditaires » représentent environ 5 % de l'ensemble des cancers du sein
- ▶ Les cancers colorectaux « héréditaires » qui, eux aussi représentent de l'ordre de 5 % de l'ensemble des cancers colorectaux.

Ce sont, de ce fait, des maladies rares mais dont le risque de développer un cancer est très élevé. De ce fait une stratégie de dépistage adaptée au niveau de risque doit être mise en place. Cela implique :

- ▶ Des modalités thérapeutiques particulières,
- ▶ La mise en œuvre, selon les cas d'une chimioprévention,
- ▶ Un dépistage chez les individus à risque sous forme d'un test pré-symptomatique.

III. QUAND DEMANDER UNE CONSULTATION D'ONCO-GENETIQUE ?

A. LE CONTEXTE...

En pratique, deux groupes de situations peuvent amener à demander une consultation d'oncogénétique.

1. En présence d'un cas index

Il peut s'agir d'un phénotype caractéristique comme, par exemple, une polypose rectocolique.

Elle peut aussi être proposée face à une agrégation familiale de cancers génétiquement liés et/ou un jeune âge au(x) diagnostic(s).

Ce peut être en cas de manifestations phénotypiques associées satellites ou au premier plan.

2. Chez les apparentés

Dans ce cas, il s'agit d'individus « à risque » issus d'une famille avec mutation identifiée et pour lesquels est mis en œuvre un certain nombre des tests pour aboutir à un **diagnostic pré-symptomatique**

1/10

B. LES GROUPES DE PREDISPOSITIONS GENETIQUES MAJEURES AUX CANCERS

1. Les trois groupes

Les syndromes héréditaires caractérisés par une agrégation familiale d'un ou de deux types tumoraux principaux, à révélation relativement tardive (non pédiatrique),

Les syndromes héréditaires associés à une augmentation du risque de différents cancers associée ou non à des atteintes viscérales multiples, de révélation précoce, éventuellement pédiatrique, comme par exemple au cours du syndrome de Li-Fraumeni, de la maladie de Von Hippel Lindau ou dans les néoplasies endocriniennes multiples (NEM)

Les syndromes héréditaires complexes avec atteintes multi-viscérales, associés à une augmentation du risque de certains cancers, comme dans le cas de la neurofibromatose de Recklinghausen ou l'ataxie télangiectasique, etc.

2. Quelques exemples

a) Le spectre d'expression du syndrome de Li-Fraumeni

Le « spectre étroit » du syndrome comporte l'un des cinq types de tumeurs suivants :

- ▶ D'un sarcome des tissus mous : rhabdomyosarcome, Léiomyosarcome, liposarcome, fibrosarcome
- ▶ Un ostéosarcome
- ▶ Une tumeur cérébrale : glioblastome, médulloblastome, épendymome, une tumeur des plexus choroïdes
- ▶ Un corticosurrénaome
- ▶ Un cancer du sein pré-ménopausique

Ce spectre peut être élargi à certaines tumeurs appartenant peut-être au spectre, comme une leucémie, un lymphome, un cancer gastrique, une tumeur germinale gonadique et parfois aussi aux cancers colorectaux et bronchiques

b) La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Recklinghausen

Elle de transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène NF1. Elle se manifeste par :

- ▶ Des anomalies oculaires : nodules de Lisch,
- ▶ Des taches « café au lait »,
- ▶ Des neurofibromes,
- ▶ Un gliome du nerf optique.

Les risques tumoraux associés sont :

- ▶ Une tumeur maligne des gaines nerveuses, ou schwannome,
- ▶ Un phéochromocytome,
- ▶ Un carcinome médullaire de la thyroïde,
- ▶ Une tumeur endocrine pancréatique.

c) Autres circonstances

Il s'agit des syndromes héréditaires caractérisés par une agrégation familiale d'un ou de 2 types tumoraux principaux, à révélation relativement tardive (non pédiatrique).

C. LES ARGUMENTS EVOCATEURS

1. Les circonstances de découverte

Une composante héréditaire doit être évoquée dans les cas suivants :

- ▶ D'une agrégation familiale d'un même type de cancers ou de cancers génétiquement associés, dans une même branche parentale
- ▶ D'atteintes multiples et/ou bilatérales (sein, ovaires, rein, etc.), synchrones ou métachrones chez un individu donné,
- ▶ D'un diagnostic à un âge inhabituel, jeune,
- ▶ L'existence de manifestations phénotypiques associées,
- ▶ La présence d'un phénotype tumoral.

2. Quelques circonstances particulières

a) Certaines associations tumorales évocatrices

- ▶ Cancer du côlon + cancer de l'endomètre : HNPCC / syndrome de Lynch ; mutations MLH1, MSH2, MSH6,
- ▶ Cancer du sein + cancer de l'ovaire : mutation BRCA1 : BRA2,

b) Des agrégations familiales de cancers avec gène identifié

- ▶ Agrégations familiales de cancers du sein et de l'ovaire : BRCA
- ▶ Agrégations familiales de cancers colorectaux
 - Formes polyposiques : APC; MYH,
 - Formes non polyposiques (HNPCC) : MLH1; MSH2; MSH6; PMS2,
- ▶ Agrégations familiales de cancers gastriques : CDH1,
- ▶ Formes familiales de rétinoblastomes : RB,
- ▶ Formes familiales de mélanomes : CDKN2A; CDK4,
- ▶ Néoplasies endocriniennes multiples (NEM)
 - NEM de type 1 (NEM1)
 - NEM2 et CMT familial (RET)
- ▶ Formes familiales phéochromocytomes/paragangliomes : SDH
- ▶ Syndrome de Li-Fraumeni: TP53

c) Des agrégations familiales de cancers sans gène identifié des maladies « orphelines »

- ▶ Agrégations familiales de cancers gastriques, surtout de type intestinal,
- ▶ Agrégations familiales de cancers pancréatiques,
- ▶ Agrégations familiales de cancers prostatiques.

D. PREDISPOSITIONS HEREDITAIRES AUX CANCERS DU SEIN

1. Prédipositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire en rapport avec une mutation délétère BRCA (BReast CAncer)

a) Cancer du sein

(1) Le risque de cancer mammaire

Ce risque, par tranche d'âge chez les femmes avec mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 est présenté dans le tableau ci-dessous (Antonioni *et al.* Am J Hum Genet 2003; 72: 1117-1130).

TRANCHE D'AGE	Incidence annuelle pour la tranche d'âge (%)		Incidence cumulée (valeur supérieure de la tranche d'âge - %)	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,02	0,02	0,08	0,08
25-29 ans	0,11	0,12	0,52	0,56
30-34 ans	0,74	0,36	3,48	2,00
35-39 ans	1,59	0,78	9,84	5,12
40-44 ans	2,92	0,91	21,52	8,76
45-49 ans	4,28	1,34	38,64	14,12
50-54 ans	2,65	1,76	49,24	21,16
55-59 ans	3,01	2,00	61,28	29,16
60-64 ans	2,70	2,17	72,08	37,84
65-69 ans	2,96	2,38	83,92	47,36

Ce tableau montre que le risque cumulé est différent entre les deux types de mutations. Le risque associé à une mutation BRCA1 étant très nettement supérieur à une mutation de type BRCA2. De plus, dans le premier cas, l'apparition des tumeurs est beaucoup plus précoce.

BRCA1	BRCA2
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Agrégation familiale ▶ Cancer ovarien moins fréquent (10 %) ▶ Corrélation génotype-phénotype : zone OCCR (ovarian cancer cluster region) ▶ Spectre tumoral plus large : mélanome ?, pancréas ▶ Age de survenue plus tardif 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Agrégation familiale ▶ Spectre tumoral : sein (83%) / ovaire (40%) ▶ Age de survenue précoce ▶ Pas de corrélation génotype-phénotype ▶ Tumeurs primitives multiples : <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilatéralité ○ Association cancers seins-ovaires

(2) Le risque de cancer du sein controlatéral

Le risque cumulé à 10 ans pour une mutation BRCA est de 32% (3%/an). Le risque cumulé à 10 ans pour une mutation BRCA2 est, moindre : 24,5% (0.7%/an).

Référence : Metcalfe *et al.* J Clin Oncol 2004; 22: 2328-2335

b) Cancer de l'ovaire

Le risque de cancer ovarien par tranche d'âge chez les femmes avec mutation du gène BRCA1

Tranche d'âge	Incidence annuelle pour la tranche d'âge (%)		Incidence cumulée (valeur supérieure de la tranche d'âge - %)	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,001	0,001	0,004	0,004
25-29 ans	0,002	0,002	0,01	0,01
30-34 ans	0,18	0,004	0,73	0,03
35-39 ans	0,28	0,01	1,8	0,07
40-44 ans	0,87	0,08	5,3	0,39
45-49 ans	1,49	0,14	11,3	0,95
50-54 ans	0,96	0,60	15,1	3,35
55-59 ans	1,19	0,75	19,9	6,35
60-64 ans	2,26	0,38	28,9	7,87
65-69 ans	2,49	0,42	38,9	9,55

c) Les indications de recherche de mutation BRCA

(1) Les recommandations

Elles sont relativement consensuelles :

- ▶ ≥ 3 cas de cancers du sein dans une même branche parentale
- ▶ 2 cas de cancers du sein si:
 - Un diagnostic < 40 ans ou 1 diagnostic < 50 ans & 1 diagnostic < 70 ans
 - Chez 2 femmes apparentées au 1er degré, ou au 2nd degré si l'intermédiaire est un homme,
- ▶ 1 cas de cancer du sein si:
 - Un diagnostic à un âge ≤ 35 ans,
 - Sexe masculin (?)

- Une histologie médullaire (taux de mutation > 90%),
- Une association à un cancer de l'ovaire (même individu ou apparenté).
- ▶ Une agrégation familiale de cancers de l'ovaire

(2) Les familles « BRCA »

Il faut, de plus, être très prudent chez les femmes d'origine juive Ashkénaze, dont le risque est significativement plus élevé.

Il faut, aussi, faire attention

- ▶ Aux petites fratries et aux fratries ne comportant pas ou peu de femmes
- ▶ Aux possibles associations tumorales : mélanome, prostate, pancréas, évocateur d'une mutation BRCA2.
- ▶ A certains phénotypes tumoraux surreprésentés :
 - Carcinomes canaux infiltrants, « triple négatif » : récepteurs œstrogènes « RO- »; progestatif « RP- »; HER2- (BRCA1) → 20% avec mutation
 - Carcinomes médullaires

d) Modalités de suivi / prise en charge des femmes avec mutation BRCA

(1) Le risque mammaire

La prise en charge comporte :

- ▶ Un examen clinique biannuel, à partir de 20 ans,
- ▶ Une mammographie, associée à une échographie et une IRM mammaire, annuelles, à partir de 30 ans?
- ▶ L'autre option est une mastectomie bilatérale prophylactique avec reconstruction

(2) Risque ovarien

Le suivi du risque comporte :

- ▶ Un examen clinique + écho pelvienne ± CA125 annuel, à partir de 35 ans,
- ▶ Une annexectomie bilatérale prophylactique à 40 ans (BRCA1) ou 50 ans (BRCA2).

(3) Les perspectives de chimioprévention dans le contexte des mutations BRCA

Plusieurs études ont montré l'intérêt d'une chimiothérapie par les modulateurs des récepteurs aux œstrogènes, comme :

- ▶ Le tamoxifène, ou le raloxifène?
- ▶ Les inhibiteurs de l'aromatase : anastrozole ? Létrozole ?

e) Autres entités prédisposant au cancer du sein

D'autres syndromes avec mutations, beaucoup plus rares sont associés aux cancers du sein. Il s'agit, essentiellement,

- ▶ Le syndrome de Li-Fraumeni, relevant d'une mutation du P53,
- ▶ La maladie de Cowden associée à une mutation du PTEN,
- ▶ La polypose de Peutz-Jeghers avec une mutation STK11/LKM1,
- ▶ Le syndrome de Klinefelter et son anomalie chromosomique (47, XXY)

E. PREDISPOSITIONS HEREDITAIRES AUX CANCERS COLORECTAUX

1. Contexte

Deux formes sont à prendre en compte :

- ▶ Les formes polyposiques : la polypose adénomateuse familiale +++
- ▶ Les formes non polyposiques : le syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch

2. Risques associés aux formes familiales des cancers colorectaux

Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous qui prend en compte les formes polyposiques et non polyposiques.

Syndrome	incidence	Proportion des CCR (%)	incidence cumulée CCR (%)
Formes non polyposiques Syndrome HNPCC		5	80H; 50F
Formes polyposiques P. adénomateuses	1/10 000	1	100
P. hamartomateuses			
• Polypose juvénile	1/100 000	< 1	40
• Syndrome de Peutz-Jeghers	1/100 000		50

3. Les formes polyposiques

a) Les mutations

C'est une transmission autosomique dominante avec un phénotype caractéristique :

- ▶ **Polypose adénomateuse** : mutation du gène « APC »,
- ▶ **Polyposes hamartomateuses**
 - Polypose de Peutz-Jeghers : mutation STK11/LKB1,
 - Polypose juvénile : mutation SMAD4 ou BMPRA1,

b) La polypose adénomateuse familiale liée à APC

Les Manifestations digestives consistent en

- ▶ Une polypose rectocolique +++
- ▶ Des atteintes digestives extra colorectales, pour comprendre :
 - Une polypose duodénale
 - Une polypose fundique glandulokystique
 - Des adénomes gastriques

Manifestations extra-digestives peuvent comprendre :

- ▶ Des tumeurs desmoïdes,
- ▶ Des lésions dermatologiques
- ▶ Des ostéomes
- ▶ Des anomalies dentaires
- ▶ Divers types tumoraux : carcinomes de la thyroïde, du pancréas ...

c) La polypose de Peutz-Jeghers

Elle comprend

- ▶ Une polypose digestive IG (jéjunum proximal) > Colon > Rectum > Estomac
- ▶ Des manifestations cutané-muqueuses
- ▶ Une mutation STK11/LKB1

4. Les formes non polyposiques - Syndrome HNPCC / LYNCH

a) Généralités

C'est un syndrome à transmission autosomique dominante lié à une mutation **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, **PMS2**. S'il s'agit d'un phénotype non caractéristique, celui-ci mime un cancer colique ou rectal sporadique.

Les critères d'Amsterdam II (1999) comprennent une agrégation familiale d'au moins 3 cas de cancers appartenant au « spectre étroit »

- ▶ Prouvés histologiquement,
- ▶ Liés deux à deux au 1er degré
- ▶ Une polypose colorectale exclue
- ▶ Touchant 2 générations distinctes

▶ Diagnostiqué avant 50 ans dans au moins un cas.
Critères d'Amsterdam II élargis, impliquent au minimum 2 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit apparentés au 1er degré.

b) Risques tumoraux associés au syndrome HNPCC / LYNCH

Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Localisation	Incidence cumulée 0-70 ans (%)	Risque relatif
Cancer colique ou rectal	30-80	
Cancer utérus (endomètre)	30-60	
Cancer ovaire	10-15	5-10
Cancer gastrique	10-15	5-10
Cancer intestin grêle	< 10	> 25
Cancer uretère	< 10 (5 ?)	> 25
Cancer voies biliaires	< 10 (8 ?)	??

c) Spectre clinique de l'affection et risques tumoraux

En cas de « **spectre étroit** », le risque relatif associé est supérieur à 8 ($RR > 8$), en cas d'association du cancer colorectal avec :

- ▶ Un adénocarcinome de l'**endomètre**,
- ▶ Des carcinomes urothéliaux: **bassinnet & uretère**,
- ▶ Un adénocarcinome de l'**intestin grêle**,
- ▶ Dans ce cas la valeur prédictive d'une mutation germinale « MMR » est bonne.

En cas de « **spectre large** », le risque relatif associé est compris entre 5 et 8 ($5 < RR < 8$), en cas du cancer colorectal avec :

- ▶ Un adénocarcinome de l'ovaire (ADK endométrioïde)
- ▶ Des carcinomes des voies biliaires (cholangiocarcinome),
- ▶ Un adénocarcinome de l'**estomac**
- ▶ Un glioblastome (syndrome de Turcot)
- ▶ Un carcinome sébacée (Syndrome de Torre-Muir)
- ▶ Dans cette situation, la valeur prédictive pour mutation germinale « MMR » intermédiaire

d) Les indications de recherche de mutation MMR (gènes MLH1, MSH2 & MSH6)

Il existe un consensus pour suggérer la recherche de mutations « MMR » dans les cas suivants

- ▶ Deux cas ou plus de cancers colorectaux (ou de l'endomètre, de l'intestin grêle, ou de l'urothélium) dans une même branche parentale, chez des sujets apparentés au 1er degré (ou chez un même individu) avec 1 diagnostic < 50 ans
- ▶ En cas de cancer colorectal diagnostiqué à un âge < 40 ans

Dans d'autres situations, moins évocatrices, une sélection des candidats à une étude germinale à partir de l'étude du phénotype tumoral, sera proposée.

e) Modalités de suivi / prise en charge des individus avec mutation MMR

Le suivi du risque colorectal implique une coloscopie avec chromoendoscopie tous les 2 ans à partir de 20-25 ans.

Le suivi du risque endométrial et/ou ovarien sera effectué grâce à un examen annuel clinique et une écho endovaginale, à partir de 35 ans. Ce bilan de base pourra être associé à un prélèvement endométrial à la pipelle, une hystérocopie ou une hystérosonographie.

f) Les perspectives de chimioprévention dans le contexte HNPCC / LYNCH

Des études ont montré un effet protecteur

- ▶ De l'aspirine
- ▶ Des AINS et des inhibiteurs sélectifs de COX2 (Célebrex™)
- ▶ Probablement des statines

IV. LE DIAGNOSTIC PRE-SYMPATOMATIQUE

A. OBJECTIF

Déterminer le génotype des individus à risque issus d'une famille avec mutation identifiée

B. MODALITES

Consultation de génétique oncologique dans un centre agréé

Obtention d'un consentement écrit (parents si mineurs)

Possibilité de mise en place d'une assistance psychologique

C. L'ANALYSE GENETIQUE EN PRATIQUE...

Elle consiste à analyser un fragment du patrimoine génétique du consultant via une simple prise de sang (étude des lymphocytes) ou un simple frottis jugal (étude des cellules jugales).

Dans certains cas un prélèvement pourra être demandé à d'autres membres de la famille.

Dans tout les cas, il faut faire signer le consentement éclairé et il faut savoir que c'est une procédure souvent longue.

V. ANNEXE

A. LA CELLULE CANCEREUSE

C'est une expression altérée de nombreux gènes aboutissant à la sélection progressive de cellules avec phénotype tumoral. Il s'agit d'altérations somatiques, le plus souvent, ou d'altération constitutionnelle dans les rares cas de prédisposition héréditaire au cancer.

B. LES GENES

Ils régulent la prolifération, la différenciation et de la sénescence cellulaire. Ils régulent, aussi, l'apoptose. Enfin, ils contrôlent le maintien de l'intégrité du génome grâce à des mécanismes de réparation de l'ADN, de surveillance du bon déroulement de la ségrégation des chromosomes au cours de la mitose.

1. Les oncogènes

Ils sont activateurs de la tumeur et leur mécanisme est dominant

Les études cytogénétique montrent alors des réarrangements chromosomiques. Le proto-oncogène assure la (transmission d'un signal de prolifération cellulaire. L'oncogène accélère la division cellulaire). Une mutation activatrice est suffisante pour stimuler la prolifération cellulaire. C'est une action « dominante »

2. Les gènes suppresseurs de tumeur

Ils inactivent la tumeur et leur mécanisme est récessif.

3. Gènes de réparation de l'ADN

Ils ont un rôle dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Si les deux copies sont défectives, on observe une accumulation de mutations dans d'autres gènes critiques.

C. LES MUTATIONS

1. Les mutations germinales

Elles sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme et est transmissible à la descendance. Elle peut être héritée ou de novo. Elles caractérisent les syndromes héréditaires.

2. Les mutations somatiques

Elles sont présentes dans certaines cellules. Elles ne sont ni héritées ni transmissibles.

D. BASE MOLECULAIRE DES PREDISPOSITIONS GENETIQUES MAJEURES AUX CANCERS

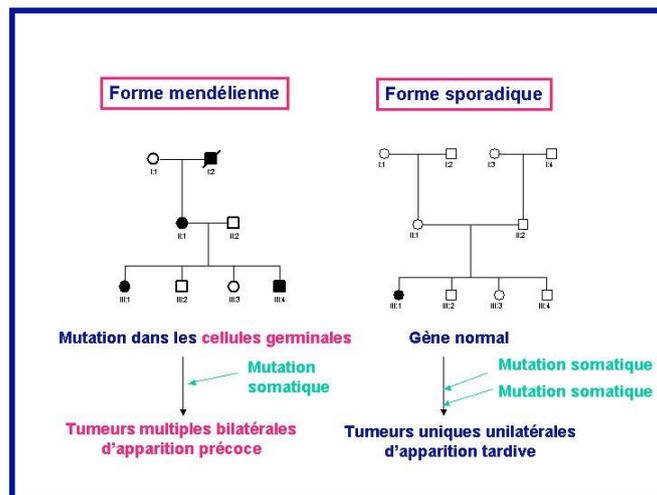
Deux domaines:

1. La prédisposition autosomique dominante

Elle concerne les formes familiales flagrantes. Elle est associée à des mutations délétères conférant aux porteurs un risque élevé.

2. La prédisposition non mendélienne

Dans ce cas, il s'agit d'une susceptibilité, dans un contexte familial faible ou nul. Elle est associée à des variants polymorphes conférant aux porteurs un risque modéré voire faible.



ANNEXE

Type de cancer	Gène(s) impliqué(s)	Fréquence estimée* du gène	Autres cancers associés
Cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch)	hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6	1/500	Endomètre, estomac, grêle, voies biliaires et urinaires, ovaire
Polypose colique familiale (Gardner)	APC	1/10 000	Duodénum
Maladie de Von Hippel-Lindau (fréquence de la maladie : 1/ 13000)	VHL	1/40 000	Rein, système nerveux
Mélanome familial (5 à 12 % des cas de mélanome)	MTS1 ?	1/10 000	
Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2a et b (NEM)	RET	1/40 000	Thyroïde, parathyroïdes, surrénales
Néphroblastome	WT1		
Rétinoblastome	RB1	1/40 000	Osseux
Maladie de Recklinghausen (fréquence de la maladie : 1/ 2 à 3000)	NF1	1/3500	Système nerveux, sites multiples
Cancer du sein familial	BRCA1 et 2	1/500	Ovaires (prostate, colon)
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	1/30 000	Sein, sarcomes, tumeurs cérébrales, hémopathies, corticosurrénales**
Neurofibromatoses de type II	NF2	1/35 000	Système nerveux *l'estimation peut varier selon les études du simple au double pour certains d'entre eux.

* historiquement défini par la réunion d'un cas de sarcome avant 45 ans et de deux cas de cancers avant 45 ans ou un sarcome quel que soit l'âge chez deux apparentés dont l'un au moins est apparenté au premier degré au cas index et l'autre au premier ou au deuxième degré.