

## **PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER DU SEIN ET/OU DE L'OVAIRE Et AIDE A L'INTERPRETATION DES RESULTATS DU PANEL DE GENES**

Rédacteurs : Barbara Dessars et Isabelle Vandernoot

Mise à jour : Mai 2016

Lien internet :

[http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/predisposition\\_genetique\\_cancer\\_sein\\_ovaire.pdf](http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/predisposition_genetique_cancer_sein_ovaire.pdf)

### **Contenu**

1. INTRODUCTION .....	2
Préambule .....	2
Introduction « génétique et cancer du sein » .....	2
Introduction « génétique et cancer de l'ovaire ».....	3
2. QUI TESTER.....	4
3. QUELLE EST L'UTILITE DU TEST GENETIQUE.....	5
1) Préciser le risque de développer un jour une seconde tumeur du sein .....	5
2) Identifier d'autres risques tumoraux possibles.....	5
3) Pouvoir proposer, aux apparentés sains le « test génétique présymptomatique ».....	5
4. COMMENT.....	6
5. AIDE A L'INTERPRETATION DES RESULTATS DU PANEL DE GENES .....	6
Panel 1 (« core-genes ») : les variants de classe III, IV et V sont rapportés .....	6
Panel 2 : seuls les variants de classe IV « très probablement délétères » et V sont rapportés.....	7
données chiffrées sur risques tumoraux souvent manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique .....	8
6. CONTACTS .....	10
7. LIENS VERS DOCUMENTS UTILES .....	11
8. * LEXIQUE SIMPLIFIE .....	11
9. QUELQUES REFERENCES.....	12

## INTRODUCTION

### Préambule :

En mai 2013, l'actrice Angelina Jolie annonçait dans la presse qu'elle était porteuse d'une mutation\* dans le gène BRCA1, héritée de sa mère, et responsable d'une prédisposition génétique majeure au cancer du sein et au cancer de l'ovaire.

Suite à cette annonce, le succès des consultations de génétique n'a fait que croître : des patientes ayant développé un cancer du sein ou de l'ovaire s'inquiètent pour leurs filles, des patientes ayant eu leur mère ou une autre apparentée avec une histoire de cancer du sein ou de l'ovaire s'inquiètent quant à leur risque personnel.

Que ces inquiétudes soient ou non justifiées, le succès croissant des consultations de génétique a un double intérêt.

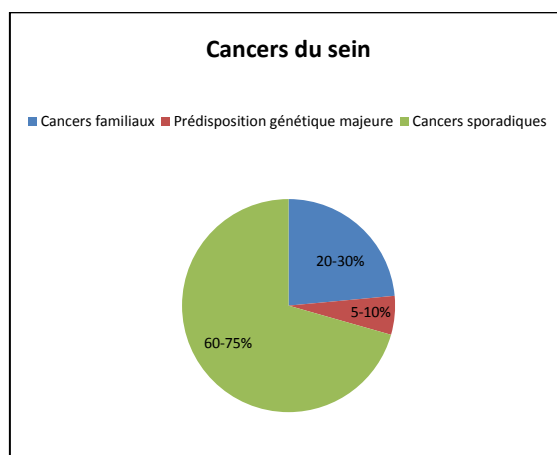
Le premier intérêt est de détecter des familles où une telle prédisposition majeure au cancer du sein et/ou de l'ovaire est bien réelle et justifie une prise en charge précoce et différente de la surveillance proposée à la population générale.

Le deuxième intérêt est au contraire, heureusement dans la majorité des cas, de pouvoir rassurer les patientes et leur gynécologue et/ou médecin traitant, de mieux chiffrer le risque de cancer d'après l'histoire familiale, et de permettre une surveillance allégée par rapport à celle initialement mise en place.

### Introduction « génétique et cancer du sein » :

Le cancer du sein est un cancer fréquent : environ 10 à 12 femmes sur 100 développeront un tel cancer durant leur vie.

Si on estime qu'environ 20 à 30% des cancers du sein surviennent dans un contexte familial\*, seulement 5 à 10% d'entre eux sont attribuables à une « prédisposition génétique majeure ».



Quand on parle de prédisposition génétique au cancer du sein, on considère en effet trois catégories différentes de gènes, selon le risque relatif\* de cancer du sein auquel ils sont associés (les définitions des différentes catégories de risque ci-dessous, reprises de Easton D.F. et al. NEJM 2015 ; 372;23: 2243-2257, peuvent varier selon les publications, mais restent du même ordre de grandeur) :

#### 1) Gènes responsables d'un « haut risque » (« prédisposition génétique majeure ») :

Lorsque la patiente est porteuse d'un variant\* ou d'une mutation\* dans l'un de ces gènes, cela multiplie le risque de cancer du sein par un facteur d'au moins 4 ou 5 par rapport à la population générale (= risque relatif\*  $\geq 4$ ).

Un nombre limité de gènes est responsable d'un tel risque relatif\*  $\geq 4$  : BRCA1 et BRCA2 représentent la majorité des cas. Les autres gènes représentent  $< 1\%$  des cas et sont généralement associés à un tableau clinique et/ou à une histoire familiale assez caractéristique : gène TP53 et Syndrome de Li-Fraumeni, gène PTEN et Syndrome de Cowden, gène STK11/LKB1 et Syndrome de Peutz-Jeghers, gène CDH1 et Cancer Gastrique Diffus Hériditaire.

### 2) Gènes responsables d'un « risque modéré » :

Certains gènes ont été associés à un risque relatif\* « modéré », de l'ordre de 2 à 4.

Il s'agit par exemple des gènes PALB2, CHEK2, ATM ... (signalons néanmoins que le gène PALB2 est rapporté dans certaines études récentes comme peut-être associé à un risque relatif\* plus important).

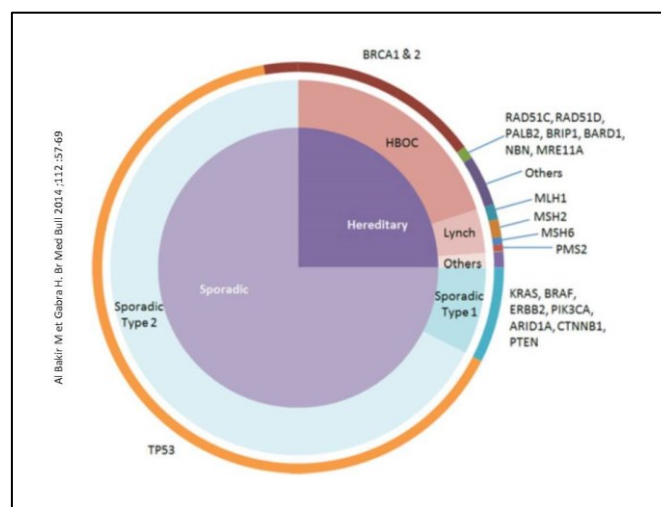
En réalité, en fonction de la présence concomitante d'autres facteurs de risque, génétiques mineurs, environnementaux, de mode de vie, et/ou hormonaux, les femmes porteuses d'un variant dans l'un de ces gènes se retrouveront soit dans une catégorie à « haut risque », soit dans une catégorie à « risque modéré ». Il n'est pas toujours possible aujourd'hui de faire la distinction entre les deux situations et donc de proposer une surveillance réellement adaptée au risque personnalisé dans ces situations.

### 3) Gènes responsables d'un « faible risque » :

Certains variants génétiques sont associés à un risque relatif\* « faible », en général  $< 1,5$ .

Chacun de ces variants est fréquent dans la population (= polymorphismes\*). Un variant isolé ne suffirait pas à faire basculer une patiente dans un groupe à « haut risque ». L'effet final sur le risque individuel dépendra de l'association de plusieurs variants à risque, et d'autres facteurs, non génétiques (environnement, mode de vie, hormonaux).

### Introduction « génétique et cancer de l'ovaire » :



Environ 25% des cancers de l'ovaire sont liés à une prédisposition génétique.

Les 2 principaux syndromes responsables d'une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire sont le « syndrome de cancer du sein et de l'ovaire héréditaire » (ou HBOC pour « Hereditary Breast and Ovarian Cancer ») : gènes BRCA1, BRCA2, et d'autres gènes plus rares tels RAD51, BRIP1, PALB2, pour lesquels cependant le risque ovarien associé n'est pas clairement établi ou défini) et le syndrome de Lynch (appelé aussi HNPCC pour « Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ») : gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM). D'autres syndromes de prédisposition au cancer de l'ovaire sont beaucoup plus rares : syndrome de Li-Fraumeni (gène TP53), syndrome de Cowden (gène PTEN), syndrome de Peutz-Jeghers (gène STK11).

## QUI TESTER

A ce jour, des tests génétiques ne peuvent et ne doivent pas être proposés à toutes les patientes.

Ce serait trop coûteux pour la société, et l'on risquerait de se tromper dans l'évaluation du risque tumoral si l'on se basait exclusivement sur les tests génétiques :

- on risquerait d'inquiéter inutilement certaines patientes en présence d'un « variant de signification clinique incertaine »\*
- on risquerait d'en rassurer d'autres à tort, puisque l'évaluation du risque de cancer du sein ne se résume pas à la présence ou à l'absence d'une mutation dans un gène, mais dépend aussi d'autres facteurs non génétiques.

En Belgique (et ailleurs dans le monde), on estime qu'un test génétique (screening BRCA1 et BRCA2 initialement, mais screening actuellement étendu à d'autres gènes) est utile et peut être proposé dès que la probabilité qu'une patiente soit porteuse d'une mutation est d'au moins 1/10\*.

Les outils permettant d'évaluer cette probabilité sont basés, soit sur des critères empiriques, soit sur des extrapolations obtenues à partir de logiciels informatiques ex :

- critères définis par le Collège de Génétique Médicale belge : [http://www.beshg.be/download/guidelines/Guidelines\\_HBOC\\_2012.pdf](http://www.beshg.be/download/guidelines/Guidelines_HBOC_2012.pdf)
- extrapolations obtenues à partir de logiciels informatiques validés par la littérature scientifique internationale (ex : IBIS, BOADICEA, BRCAPRO)
- système de score, qui a l'avantage de pouvoir être utilisé par la patiente directement :

ATTENTION : on doit comptabiliser séparément la branche maternelle et la branche paternelle, ce qui signifie que chaque patiente obtiendra donc 2 scores différents (2 pour le score de Manchester et 2 pour le score d'Eisinger), et on considère le plus élevé.

Bonaiti B et al. Bull Cancer vol. 98 • N° 7 • juillet 2011

Phénotype	Score de Manchester	Score d'Eisinger
<i>Femme cancer du sein (ans)</i>		
Avant 30 ans	11	4
30-39	8	3
40-49	6	2
50-59	4	
50-69		1
60 ans et plus	2	
<i>Homme cancer du sein</i>		
Tout âge		4
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
<i>Cancer de l'ovaire</i>		
Tout âge		3
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
<i>Cancer du pancréas</i>		
	1	
<i>Cancer de la prostate</i>		
Avant 60 ans	2	
60 ans et plus	1	
<i>Tumeur triple négative</i>		
	4	

**Score de Manchester** : test génétique justifié si  $\geq 16$

**Score d'Eisinger** : consultation de génétique si  $\geq 3$

Dans tous les cas, ces outils se basent sur le type et le nombre de cancers qu'une patiente a développés, sur l'âge de survenue et sur l'histoire familiale.

Certaines situations sont évocatrices d'une prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire : cancer du sein précoce, plusieurs cancers du sein chez une même patiente, plusieurs personnes avec un cancer du sein dans la famille, présence d'un cancer du sein chez un homme, présence d'un cancer séreux de haut grade de l'ovaire, présence d'autres types de cancers dans la famille ou chez la patiente (ex : association d'une histoire de cancer du sein ou de l'ovaire avec une histoire familiale de mélanome, cancer du pancréas).

Selon ces informations, un test génétique, consistant en une simple prise de sang, sera éventuellement proposé à la patiente.

Un grand principe de base est que l'on commencera (quand cela est possible) par tester le « cas index »\* ou « proband »\*, c'est-à-dire le patient atteint chez lequel la probabilité de trouver une mutation est la plus importante.

Si une mutation clairement délétère (variants de classe V et certains types de variants de classe IV), dans un gène à « haut risque », a été identifiée chez une personne de la famille, on peut proposer aux apparentés sains de rechercher la même mutation (« **test génétique présymptomatique** »\*).

Un test présymptomatique ne pourra être proposé que chez une personne majeure, et uniquement dans le cadre d'une consultation de génétique, avec l'encadrement médical et psychologique adéquat.

## **QUELLE EST L'UTILITE DU TEST GENETIQUE**

Il peut être important, pour les patientes avec une histoire personnelle ou familiale lourde, de comprendre l'origine de leur cancer.

Néanmoins, la recherche d'une prédisposition génétique au cancer a d'autres utilités :

- 1) Préciser le risque de développer un jour une seconde tumeur du sein, ce qui permet de mettre en place une stratégie de diminution de risque adaptée (surveillance poussée versus chirurgie mammaire prophylactique).
- 2) Identifier d'autres risques tumoraux possibles, ce qui permet également de mettre en place une stratégie de diminution de risque adaptée (ex : annexectomie prophylactique\* vers 35-45 ans chez une patiente ayant développé un cancer du sein et chez laquelle on détecte une mutation de BRCA1).
- 3) Pouvoir proposer, aux apparentés sains le « test génétique présymptomatique », si une mutation clairement délétère (variants de classe V et certains variants de classe IV dans un gène à « haut risque »), a été identifiée chez une personne de la famille.

Ceci permettra d'identifier les apparentés qui seraient porteurs de la mutation familiale et donc à risque majeur de cancer et de leur proposer des stratégies pour diminuer les risques. Ceci permettra également de rassurer les apparentés qui ne seraient pas porteurs de la mutation familiale (chez lesquels une surveillance plus légère est alors suffisante).

Il faut cependant noter que les données concernant les modalités optimales de suivi ou les stratégies de diminution de risque tumoral sont nettement moins bien établies pour les gènes autres que les gènes BRCA1 et BRCA2. Il est donc important, si une mutation dans l'un de ces gènes est mise en évidence, que les modalités de suivi soient discutées dans le cadre d'une consultation chez un oncogénéticien, qui prendra en compte les données de la littérature, le type de variant ou mutation mis en évidence, ainsi que l'histoire personnelle et familiale néoplasique. Par ailleurs, l'évolution au fil du temps des connaissances permettra d'éventuellement adapter les modalités au cours du temps.

Actuellement, en dehors d'études cliniques spécifiques, le traitement des cancers du sein ne dépend pas de l'existence éventuelle d'une mutation BRCA, mais il est possible que cela change dans le futur.

Par contre, dans le cadre du cancer séreux de haut grade de l'ovaire, depuis décembre 2015, le remboursement d'un traitement particulier (inhibiteur de PARP), dans des conditions bien spécifiques (2<sup>ème</sup>

ligne de traitement, selon la réponse à d'autres chimiothérapies) est conditionné par le fait de détecter la présence d'une mutation dans l'un des gènes BRCA1 ou BRCA2, qu'elle soit présente sur la tumeur ou sur les cellules sanguines.

## **COMMENT**

Les tests génétiques doivent être réalisés, pour être remboursés, dans l'un des 8 centres de génétique belges, dans le respect des indications de tests, telles que définies par le Collège de Génétique Médicale ou d'après des recommandations d'experts.

C'est idéalement la consultation de Conseil Génétique, durant laquelle on va reconstituer l'histoire tumorale personnelle et familiale, qui va permettre d'identifier si un test est nécessaire et lequel. Cette approche est la meilleure garantie, pour la patiente, d'avoir les recommandations de suivi les plus adéquates, en intégrant dans le calcul du risque tumoral, le résultat du test. L'interprétation du résultat du test peut éventuellement être délicate, par exemple si un « variant de signification clinique incertaine » est détecté, ou si aucune mutation n'est détectée en présence d'un contexte personnel et familial tumoral chargé.

La consultation de Conseil Génétique permet aussi à la patiente, grâce à l'encadrement psychologique associé, de prendre le recul nécessaire pour l'aider à choisir au mieux la stratégie de réduction de risque.

Néanmoins, certaines indications de test génétique sont évidentes d'après l'histoire de la patiente, sans même avoir le reste de l'histoire familiale (ex : cancer du sein triple négatif 50 ans, cancer séreux de haut grade de l'ovaire). Il est donc possible, dans ces quelques situations, que le test soit prescrit par un médecin non généticien. Dans ce cas-là, le laboratoire enverra un questionnaire à compléter au médecin demandeur, afin de s'assurer que la patiente répond bien aux critères de réalisation du test. Ce questionnaire, qui peut être utilisé pour accompagner la demande d'analyse génétique, est disponible sur simple demande ou via le lien suivant : [http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/form\\_demande\\_analyse\\_brca1\\_2.pdf](http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/form_demande_analyse_brca1_2.pdf)

## **AIDE A L'INTERPRETATION DES RESULTATS DU PANEL DE GENES**

Le panel de gènes contient 26 gènes, mais qui sont classés en deux catégories (panel 1 et panel 2) selon la manière dont ils sont analysés et rapportés.

Gène	Risque Relatif cancer du sein (Risque absolu lifetime)	Risque Relatif cancer de l'ovaire (Risque absolu lifetime)	Autres risques tumoraux	Remarques	Références
<b>Panel 1 (« core-genes ») : les variants de classe III, IV et V sont rapportés (voir ci-dessous pour définitions)</b>					
<b>BRCA1</b>	x 11 (56-83%)	+/- 20-45%			Easton DF et al, NEJM2015 Kobayashi H et al, Oncology Reports 2013 Rebbeck et al, JAMA 2015 Hartmann LC et al, NEJM 2016
<b>BRCA2</b>	x 11 (56-83%, mais plusieurs publications évoquent un risque plutôt	+/- 20-45% (mais plusieurs publications évoquent un risque plutôt	Prostate, pancréas, mélanome		Easton DF et al, NEJM2015 Kobayashi H et al, Oncology Reports 2013 Rebbeck et al, JAMA 2015

	plus bas que pour BRCA1 : 27-66% ?)	plus bas que pour BRCA1 : en moyenne 3-12% ?)			Hartmann LC et al, NEJM 2016
<b>PALB2</b>	x 3-10 (25-66%)		Pancréas	<u>Risque absolu dépend de l'histoire familiale :</u> Plutôt +/- <b>33%</b> en absence d'histoire familiale de cancers du sein, ou +/- <b>58%</b> si au moins 2 apparentés du premier degré avec cancer du sein avant 50 ans	Easton DF et al, NEJM2015 Antoniou AC et al, NEJM2014
<b>TP53</b>	x 105 (80-90%) ( ! tumeur du sein précoce)		Sarcome dans l'enfance, corticosurrénaome, tumeur cérébrale, tumeur des plexus choroïdes, ...	Radiosensibilité importante  !! Estimations de risque publiées dans la littérature probablement biaisées, cfr **	Easton DF et al, NEJM2015 Lalloo F et al, Clin Genet 2015
<b>CHEK2 (c.1100delC)</b>	X 2.6-3.5			Risque absolu dépend de l'histoire familiale : En moyenne, 29%  Ce variant est présent chez 1% des individus dans certaines populations (Allemagne, Finlande)	Easton DF et al, NEJM2015 Foulkes WD, NEJM2008
<b>Panel 2 : seuls les variants de classe IV « très probablement délétères » et V sont rapportés</b>					
<b>CDH1</b>	X 2.2-20 (40-60%) ! type carcinome mammaire lobulaire		Cancer gastrique diffus, colo-rectal	données chiffrées sur risques tumoraux associés souvent manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Easton DF et al, NEJM2015 Lalloo F et al, Clin Genet 2015
<b>PTEN</b>	25-50%		Thyroïde (folliculaire ou papillaire), endomètre, colo-rectal, rénal, cérébral	données chiffrées sur risques tumoraux associés souvent manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Lalloo F et al, Clin Genet 2015 Gene Review
<b>STK11</b>	X 20 (29-64%)	Ovaire (sex	Colon, estomac,	Etude surestime	Lalloo F et al, Clin

		cord stromal tumor et mucineux)	pancréas, adénocarcinome cervical	probablement le risque relatif  données chiffrées sur risques tumoraux souvent manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Genet 2015 Gene Review
<b>ATM</b>	? x 2.2-3.7 (20%)	X 2 ?	Lymphome, leucémie, pancréas (colorectal ? estomac ?)	données chiffrées sur risques tumoraux manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Laloo F et al, Clin Genet 2015 Easton DF et al, NEJM2015 Thompson et al Human Mut 2005
<b>CHEK2</b> (autres variants)	? x 2.2 (18-20%)		Prostate, thyroïde, colon, rein	données chiffrées sur risques tumoraux souvent manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Laloo F et al, Clin Genet 2015 Cibulsky et al, AHSG 2004
<b>NBN</b>	? x 1.9-3.7 (23%)		Lymphome, médulloblastome, gliome, rhabdomyosarcome	données chiffrées sur risques tumoraux manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Laloo F et al, Clin Genet 2015 Easton DF et al, NEJM2015 Damiola F et al, Bresat Cancer Res. 2014
<b>RAD51C</b>	? (mutation trouvée chez 1,3% des femmes avec cancer ovarien et mammaire)	x 3-12		données chiffrées sur risques tumoraux manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Loveday et al, Nat Genet 2012 Meindl A et al, Nat Genet 2010
<b>RAD51D</b>	Non significatif (x 0,6 – 3)	x 3-14		données chiffrées sur risques tumoraux manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Loveday et al Nat Genet 2012
<b>BARD1</b>	?			données chiffrées sur risques tumoraux manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	
<b>BRIP1</b>	? x 2 (20%)	? x 2.1-5.5		données chiffrées sur risques tumoraux manquantes ou peu précises, voir bibliographie spécifique	Laloo F et al, Clin Genet 2015 Ramus et al JNCI 2015
<b>MRE11A</b>	x 2.88				Damiola F et al, Bresat Cancer Res. 2014
<b>MLH1</b>	? x 1.6-8 (11,3 – 26%)	+	Colo-rectal, endomètre, estomac, intestin, hépatobiliaire,	Syndrome de Lynch (voir bibliographie spécifique pour	Gene Review Harkness EF et al, J Med Genet 2015



			pancréas, urogénital, cerveau, glandes sébacées	données chiffrées sur risques tumoraux associés)	
<b>MSH2</b>	11.2% (1.4 – 21 %) Non significatif selon Scott et al	+	Colo-rectal, endomètre, estomac, intestin, hépatobiliaire, pancréas, urogénital, cerveau, glandes sébacées	Syndrome de Lynch (voir bibliographie spécifique pour données chiffrées sur risques tumoraux associés)	Gene Review Harkness EF et al, J Med Genet 2015 Scott et al, Am J Hum Genet 2001
<b>MSH6</b>	?		Colo-rectal, endomètre, (estomac, intestin, hépatobiliaire, pancréas, urogénital, cerveau, glandes sébacées)	Syndrome de Lynch (voir bibliographie spécifique pour données chiffrées sur risques tumoraux associés)  Cancers entre parenthèses moins fréquents	Gene Review
<b>MUTYH</b>	?	x 1.1-17	Colo-rectal, duodéal, gastrique, endomètre, vessie, glandes sébacées	Polypose Familiale Associée à MUTYH/MYH » (voir bibliographie spécifique pour données chiffrées sur risques tumoraux associés)	Gene Review
<b>PMS2</b>	?		Colo-rectal, endomètre, estomac, intestin, hépatobiliaire, pancréas, urogénital, cerveau, glandes sébacées	Syndrome de Lynch (voir bibliographie spécifique pour données chiffrées sur risques tumoraux associés)	Gene Review
<b>PMS2CL</b>	/	/	/	pseudogène	/
<b>EPCAM</b>	?		Colo-rectal	Syndrome de Lynch (voir bibliographie spécifique pour données chiffrées sur risques tumoraux associés)	Gene Review
<b>RAD50</b>	X 2.88				Damiola F et al, Bresat Cancer Res. 2014
<b>FAM175A</b>	/	x 1,42 (1,02- 1,97)			Rebbeck TR et al, Cancer Res. 2011 (FAM175A haplotype analysis)
<b>PIK3CA</b>	?			Mutations somatiques décrites dans le cancer mammaire mais pas germinale ?	
<b>XRCC2</b>	?				

**Variante de classe I :**

- **polymorphisme (non pathogène / sans signification clinique)**
- Test des autres membres de la famille dans le cadre d'un test « prédictif » : NON
- Recommandations de surveillance : idem que si pas de mutation
- Test des autres membres de la famille dans un cadre de recherche : NON

#### **Variante de classe II :**

- **variant probablement non pathogène / faible signification clinique**
- Test des autres membres de la famille dans le cadre d'un test « prédictif » : NON
- Recommandations de surveillance : idem que si pas de mutation
- Test des autres membres de la famille dans un cadre de recherche : peut aider à la classification du variant (via consultation de génétique)

#### **Variante de classe III :**

- **variant de signification clinique incertaine**
- Test des autres membres de la famille dans le cadre d'un test « prédictif » : NON
- Recommandations de surveillance : selon l'histoire personnelle et familiale ; revoir la question par exemple 2 ans après
- Test des autres membres de la famille dans un cadre de recherche : peut aider à la classification du variant (via consultation de génétique)

#### **Variante de classe IV :**

- **variant probablement pathogène**
- Test des autres membres de la famille dans le cadre d'un test « prédictif » : OUI (via consultation de génétique)
- Recommandations de surveillance : selon l'histoire personnelle et familiale (à priori considérer comme mutation jusqu'à preuve du contraire); revoir la question par exemple 2 ans après
- Test des autres membres de la famille dans un cadre de recherche : peut aider à la classification du variant (via consultation de génétique)

#### **Variante de classe V :**

- **mutation pathogène**
- Test des autres membres de la famille dans le cadre d'un test « prédictif » : OUI (via consultation de génétique)
- Recommandations de surveillance : selon l'histoire personnelle et familiale et recommandations littérature pour la mutation en question
- Test des autres membres de la famille dans un cadre de recherche : NON

Pour les gènes inclus dans le « panel 1 », tous les variants de classe III, IV et V seront rapportés.

Pour les gènes inclus dans le « panel 2 », seuls les variants de classe IV « convaincants » et les variants de classe V seront rapportés. En effet, les risques tumoraux, en particulier en ce qui concerne le sein et l'ovaire, associés aux gènes inclus dans le « panel 2 », ainsi que les recommandations de surveillance, ne sont pas aussi clairement établis que pour les gènes inclus dans le « panel 1 ».

Il est important également que les risques tumoraux et recommandations de surveillance qui en découlent puissent être discutés dans le cadre d'une consultation de génétique, car ils dépendent de la combinaison entre la mise en évidence d'une mutation ou d'un variant dans l'un de ces gènes et l'histoire personnelle et familiale sur le plan néoplasique.

\*\* en particulier, des mutations dans certains gènes, comme *TP53*, sont rapportées comme étant associées à un risque tumoral très élevé, pour différents organes. Cependant, certaines données de la littérature pourraient être biaisées par le fait que les données sont issues de familles testées parce qu'elles ont été sélectionnées à la base pour une histoire très lourde d'un point de vue cancers. Il est possible que dans certaines familles, la « pénétrance » (risque d'être atteint si on est porteur de la mutation) puisse être moins importante, dépendant d'autres facteurs modificateurs du risque.

## **CONTACTS**

Pour toute information concernant les différents sites (Bruxelles et hors Bruxelles) de consultations et les médecins généticiens de contact pour l'oncogénétique, pour le Centre de Génétique de l'ULB : 02/555.64.30 ou [genmed@erasme.ulb.ac.be](mailto:genmed@erasme.ulb.ac.be)

Pour toute information concernant des questions de laboratoire (ou conditions de prélèvement, demande de formulaire de demande, de formulaire de consentement, de questionnaire d'informations à compléter etc...) : 02/555.41.45 ou [genlab@erasme.ulb.ac.be](mailto:genlab@erasme.ulb.ac.be)

Pour toute information ponctuelle concernant un test de génétique (ou accès direct aux documents utiles) : voir compendium des analyses, accessible depuis l'internet en introduisant « compendium Erasme » dans votre moteur de recherche, et introduire le nom de l'analyse dont il est question dans la case ad hoc ; ou voir site web de la génétique via le chemin <http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=10652&langue=FR> et cliquer sur « Infos pratiques prélèvements »

## LIENS VERS DOCUMENTS UTILES

Demande d'analyse sur prélèvement sanguin (pour recherche de prédisposition génétique au cancer sein/ovaire) : [http://erasmeinfo.ulb.ac.be/Compendium/FeuillesDemandesQualite/DEM\\_289.pdf](http://erasmeinfo.ulb.ac.be/Compendium/FeuillesDemandesQualite/DEM_289.pdf)

Questionnaire à compléter pour vérifier que les critères de test sont remplis :

[http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/form\\_demande\\_analyse\\_brca1\\_2.pdf](http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/form_demande_analyse_brca1_2.pdf)

Formulaire de consentement à faire signer par le patient :

[http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/consentement\\_oncogenetique\\_adulte.pdf](http://www.erasme.ulb.ac.be/files/files/Genetique/consentement_oncogenetique_adulte.pdf)

Demande d'analyse BRCA1+BRCA2 sur tissu tumoral fixé en paraffine et de screening plus large sur prélèvement sanguin, dans le cadre d'un carcinome séreux de haut grade ovarien/tubaire/péritonéal :

[http://erasmeinfo.ulb.ac.be/compendium/FeuillesDemandesQualite/DEM\\_476.pdf](http://erasmeinfo.ulb.ac.be/compendium/FeuillesDemandesQualite/DEM_476.pdf)

## \* LEXIQUE SIMPLIFIE

**Contexte familial** = plusieurs cas de cancers du sein dans la famille. Ils ne sont pas forcément liés à une « prédisposition génétique majeure », mais peuvent être liés à des facteurs de risque génétiques mineurs, et/ou à des facteurs de risque non génétiques (environnement, mode de vie, facteurs hormonaux)

**Risque relatif** = facteur par lequel on multiplie le risque de base. Ex : si un variant est associé à un risque relatif de 1, cela signifie qu'il ne modifie pas le risque de base pour le cancer du sein (considéré en général de l'ordre de 10 à 12%) ; si un variant est associé à un risque relatif d'au moins 4, cela signifie que le risque de base est multiplié par au moins 4 (le risque « absolu » de cancer du sein pour la femme qui en serait porteuse est alors d'au moins  $4 \times 10-12\% =$  au moins 40-48%)

**Variant** = modification (variation de la séquence nucléotidique ou variation du nombre de copies de certaines régions du gène), rare (<1% des individus) de la séquence génétique d'un individu

**Mutation** = variation de la séquence nucléotidique que l'on considère comme délétère, c'est-à-dire dans ce cas-ci, comme associée à une prédisposition génétique au cancer

**Polymorphisme** = modification de la séquence génétique d'un individu que l'on peut retrouver chez plus d'1% des individus, et en général sans effet majeur pathologique (mais parfois effet mineur, ou effet si associé à d'autres polymorphismes ou d'autres facteurs non génétiques)

**Variant de signification clinique incertaine** = variant, pour lequel on ne peut conclure s'il est sans effet néfaste pour le patient et sans aucun lien avec sa pathologie (dans le cas présent, sans lien avec une prédisposition au

cancer), ou, si, au contraire, il est responsable chez la personne porteuse de ce variant d'une prédisposition au cancer

**Probabilité qu'une patiente soit porteuse d'une mutation BRCA de 1/10 (ou de 10%)** = si on fait le test chez 100 patientes, il détectera une mutation chez 10 d'entre elles

**Cas index = proband** = patient atteint par la maladie (dans le cas présent, patient ayant développé un cancer que l'on suspecte être dû à une prédisposition génétique au cancer)

**Test génétique présymptomatique** = recherche chez une personne saine, sans histoire de cancer, d'une mutation génétique précise, mise en évidence chez un(e) apparenté(e). Ce test présymptomatique se réalise dans le cadre d'une consultation de conseil génétique (pas en dehors de ce contexte), avec l'encadrement psychologique adéquat, tel que recommandé par des groupes d'experts, compte-tenu des implications du résultat du test

**Annexectomie prophylactique** = le fait d'enlever, chirurgicalement, les ovaires et les trompes, de manière préventive (chez une patiente qui n'a pas de problème détecté au niveau des ovaires ou des trompes), pour diminuer le risque de cancer au niveau de ces organes

**Panel de gènes** = test génétique permettant de tester, en une seule analyse, un nombre plus ou moins important de gènes impliqués dans diverses pathologies (dans le cas présent, impliqués dans la prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire)

## QUELQUES REFERENCES

Laloo F et Evans DG. Clin Genet 2012; 82: 105-114

Easton D.F. et al. NEJM 2015 ;372;23: 2243-2257

Foulkes WD, NEJM2008

Moyer V.A. et al, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2014 ; 160:271-281

Kobayashi H et al, Oncology Reports 2013 ; 30 :1019-1029

Antoniou AC et al, NEJM 2014 ; 371 ; 6 :497-506

Al Bakir M et Gabra H. Br Med Bull 2014 ;112 :57-69

Plon SE et al, Hum Mutat. 2008 Nov;29(11):1282-91.

Belgian Society of Human Genetics : <http://www.beshg.be> , avec lien vers les recommandations de test, les 8 centres de génétique belges etc