

# Tests génétiques et cancer : qui, quand, comment ?

**RÉSUMÉ :** La place des tests génétiques s'accroît d'année en année dans tous les domaines. Beaucoup de ces analyses ont quitté le monde de la recherche pour intégrer la pratique courante. La cancérologie, notamment gynécologique, en est un exemple frappant.

Les deux prédispositions principales, contribuant à l'augmentation des risques de cancer gynécologique, sont les mutations de *BRCA1* ou *BRCA2* (qui augmentent le risque de cancer du sein et de l'ovaire) et le syndrome de Lynch, associant principalement un risque de cancer de l'endomètre, de l'ovaire et du côlon. Dans de plus rares cas, d'autres gènes peuvent être impliqués (*TP53*...).

Il est important de bien identifier les patientes concernées, dans la mesure où la mise en évidence d'une prédisposition a des conséquences majeures sur la prise en charge familiale, mais désormais également sur certains traitements.



→ O. CARON

Département de Médecine  
oncologique, Hôpital universitaire  
Gustave-Roussy, Cancer Campus  
Grand Paris, VILLEJUIF.

**I**l est primordial de bien distinguer de manière préliminaire les analyses du patrimoine génétique d'un individu – dites analyses constitutionnelles ou encore improprement germinales – de celles réalisées sur les tumeurs dites somatiques. Cet article n'abordera que les analyses constitutionnelles.

En 2014, près de 10 000 femmes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire ont réalisé une analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* et, en parallèle, 1 500 personnes ont été testées pour un gène du syndrome de Lynch [1]. Dans quel but ? Historiquement, l'identification d'une mutation permettait, pour le médecin, d'améliorer la connaissance des mécanismes de carcinogenèse et, pour le patient, de mieux comprendre les causes de survenue de son cancer. Très rapidement, cette information a permis de mieux évaluer les risques de cancer pour une personne et pour ses apparentés. D'une manière générale, l'observation de la pénétrance,

c'est-à-dire la probabilité de développer une maladie en étant porteur de la mutation, dans un grand nombre de familles, a conduit à des estimations de risque de cancer beaucoup plus fines qu'en l'absence de mutation. De même, dans la mesure où les prédispositions se transmettent généralement sur un mode autosomique dominant, leur identification dans une famille permet de savoir qui est à risque et qui ne l'est pas, à partir d'un test construit spécifiquement sur l'anomalie familiale identifiée au préalable.

Depuis quelques années, la présence d'une mutation constitutionnelle d'un gène permet l'adaptation du traitement en cours d'une personne porteuse. Par exemple, une procédure chirurgicale pourrait être modifiée en cas de mutation de *BRCA* ou de *TP53*, un traitement d'entretien par inhibiteur de PARP pourrait être mis en place chez une femme porteuse d'une mutation *BRCA* et présentant une rechute d'un cancer de l'ovaire [2].

## Dans quelles situations les tests génétiques ont-ils leur place ?

Les mutations constitutionnelles des gènes *BRCA* ou du système MMR sont rares mais non exceptionnelles. On estime qu'en population générale, environ 1 personne sur 500 est porteuse d'une anomalie dans l'un de ces gènes. Jusqu'à présent, compte tenu de la lourdeur technologique de l'analyse des gènes, des critères assez restrictifs ont été mis en place.

Seule l'identification d'une mutation est pertinente. L'absence d'anomalie ne permet pas d'exclure la prédisposition. En effet, dans une famille aux antécédents évocateurs de prédisposition, ne pas trouver d'anomalie peut signifier :

- soit qu'il n'existe effectivement pas de prédisposition, auquel cas l'accumulation de cancers dans la famille n'est que fortuite ou en lien avec des facteurs environnementaux ;
- soit que le résultat est un faux négatif, car les techniques de détection ont leurs limites ;
- soit qu'il existe bel et bien une prédisposition mais dans un autre gène.

Le résultat "négatif" ne permet pas en conséquence d'éliminer tout risque. Globalement, deux éléments jouent sur la probabilité d'identifier une anomalie : un nombre inhabituel de cancer en lien avec l'anomalie suspectée et un âge inhabituellement jeune au moment du diagnostic.

Compte tenu du mode de transmission non systématique des prédispositions, commencer par un individu indemne divise par deux la probabilité de trouver une mutation. Dans la mesure où l'absence d'anomalie n'est pas informative, il est primordial de débiter les investigations chez un individu atteint d'un cancer.

### 1. Pour *BRCA1* ou *BRCA2*

L'indication peut être retenue en utilisant le score empirique d'Eisinger (**tableau I**), ou par les situations familiales suivantes [3] :

- 3 apparentées proches atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire, quel que soit l'âge ;
- 2 apparentés proches atteints de cancer, avec au moins 1 cas diagnostiqué avant 45 ans, ou avec au moins 1 cas de cancer de l'ovaire, ou avec 1 cas de cancer du sein masculin.

En l'absence d'antécédents familiaux :

- Une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2* est identifiée dans environ 15 % des adénocarcinomes séreux de haut grade de l'ovaire [4]. Néanmoins, ce pourcentage diminue avec l'âge. À l'heure actuelle, il est consensuel de retenir l'indication systématique pour les cas diagnostiqués avant l'âge de 70 ans. Les adénocarcinomes mucineux ne rentrent pas dans cette indication.

- Pour les cancers du sein, il est important de considérer les résultats histologiques, notamment l'absence de récepteurs hormonaux (estrogènes et progestérone) et l'absence d'amplification somatique de *c-erbB2*. Plusieurs séries ont identifié une prévalence importante des mutations de *BRCA1* dans ces formes "triple négatives", de l'ordre de 10 % dans des séries récentes [5, 6]. L'indication d'analyse est consensuelle pour les cas de cancers du sein triple négatifs diagnostiqués avant l'âge de 50 ans, mais cette limite pourrait être étendue.

- Pour les cancers non triple négatifs sporadiques, la limite d'âge de 35 ans est habituellement retenue.

### 2. Pour une analyse des gènes MMR

Le syndrome de Lynch est une prédisposition qui associe risque de cancer digestif, essentiellement colique et, dans une moindre mesure, de l'endomètre et des ovaires. Il résulte de la mutation de l'un des gènes du système de réparation des mésappariements post-répliatifs de l'ADN (ou MMR) : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* [7].

L'indication d'analyse est justifiée en cas de déficience de ce système, objectivable par une instabilité des marqueurs microsatellites tumoraux (MSI) et/ou une extinction d'une ou de plusieurs protéines MMR. Ces tests dits de "précriblage" sont à demander

Situation	Poids
Mutation constitutionnelle de <i>BRCA</i> identifiée dans la famille.	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans.	4
Cancer du sein chez une femme de 30-40 ans.	3
Cancer du sein chez une femme de 40-50 ans.	2
Cancer du sein chez une femme de 50-70 ans.	1
Cancer du sein chez un homme.	4
Cancer de l'ovaire.	3

**TABLEAU I :** Indication de consultation de génétique (d'après Eisinger [3]). Additionner les poids respectifs dans un seul compartiment d'affiliation (branche paternelle ou maternelle). Il convient de comptabiliser uniquement des personnes ayant des gènes en commun (on ne peut comptabiliser dans un seul "score" une tante paternelle et une tante maternelle). Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants (en excluant les rechutes) est comptabilisée en ajoutant les "scores" de chaque cancer (en tenant compte s'il y a lieu des âges différents). Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé. 5 et plus : excellente indication ; 3 et 4 : indication possible ; 2 et moins : utilité médicale faible.

# REVUES GÉNÉRALES

## Cancérologie

systématiquement par le chirurgien, le pathologiste, ou l'oncologue pour toute tumeur du spectre du syndrome de Lynch diagnostiquée avant 60 ans : adénocarcinome de l'endomètre, adénocarcinome endométrioïde ou muqueux, ou à cellules claires de l'ovaire, ou cancer du côlon. En cas de précriblage positif, le patient doit être orienté vers un oncogénéticien. Il faut garder à l'esprit que toute tumeur MSI ne correspond pas forcément à un syndrome de Lynch.

Lorsque ces tests ne sont pas réalisables, une histoire familiale ou les antécédents personnels de la patiente compatibles avec les critères d'Amsterdam (**encadré 1**) doivent mener à la réalisation d'une consultation de génétique.

- Au moins 3 cas de cancers colorectaux ou cancers du spectre du syndrome de Lynch, (endomètre, ovaire, les voies excrétrices urinaires [bassin et urètre], l'estomac, l'intestin grêle et les voies biliaires).
- Chez des apparentés au premier degré.
- Sur au moins 2 générations successives.
- Dont au moins 1 cas diagnostiqué avant 50 ans.
- Une polypose adénomateuse familiale ayant été exclue.

**ENCADRÉ 1 :** Critères d'Amsterdam II préconisant l'orientation directe vers une consultation d'oncogénétique.

Souvent beaucoup moins connu, le syndrome de Lynch souffre à l'heure actuelle d'un sous-diagnostic. Cela est regrettable car son identification permet de diminuer considérablement les risques de cancer, notamment digestif, et qu'il peut aisément être dépisté par les tests de précriblage qu'il faut savoir demander.

### 3. Pour le gène TP53

Les situations familiales très évocatrices de syndrome de Li Fraumeni (LFS) peuvent être détectées par les cri-

<b>I</b>	Patient avec tumeur du spectre LFS, diagnostiquée <b>avant l'âge de 46 ans</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcome des tissus mous ou osseux.</li> <li>• Tumeur cérébrale.</li> <li>• Cancer du sein préménopausique.</li> <li>• Corticosurrénalome.</li> <li>• Leucémie.</li> <li>• Carcinome pulmonaire bronchioloalvéolaire.</li> </ul> ET Au moins un apparenté au premier ou second degré avec tumeur du spectre LFS <b>diagnostiqué avant 56 ans</b> (hormis cancer du sein si cas index atteint de cancer du sein).
OU	
<b>II</b>	Patient avec tumeurs multiples dont deux appartiennent au spectre LFS (cancers du sein multiples exclus), au moins une étant diagnostiquée <b>avant l'âge de 46 ans</b> .
OU	
<b>III</b>	Patient avec cancer du sein < 31 ans, ou corticosurrénalome, ou tumeur des plexus choroïdes, quelle que soit l'histoire familiale.

**ENCADRÉ 2 :** Critères de Chompret, Li Fraumeni Syndrome (LFS).

tères de Chompret (**encadré 2**). Ils comportent désormais la situation de cancer du sein très jeune, diagnostiqué avant 31 ans, sans antécédents familiaux. Dans ce cas, la probabilité de trouver une mutation est entre 5 et 10 % [8].

### Quelle est la marche à suivre ?

La prescription d'un test constitutionnel répond à un cadre légal extrêmement précis. Surtout, une information préalable et extensive doit être donnée à la patiente afin d'éclairer son consentement, qui doit être écrit et signé à la fin de la consultation ou après respect d'un délai de réflexion. L'information doit porter notamment sur les éléments de **l'encadré 3**.

La loi rajoute que, à la consultation durant laquelle le test est proposé, la personne est notamment informée des "conséquences en cas de réalisation ou de non-réalisation de l'examen pour elle et pour sa famille. Une information particulière doit être donnée sur le caractère familial des maladies génétiques et des risques pour la famille

- Le "cadre de l'examen" (ici, conseil génétique et impact thérapeutique).
- Les spécificités de la mutation recherchée (risques de cancers associés, seconds cancers).
- Les possibilités de prévention, de traitement, de diagnostic prénatal, des limites des examens génétiques (limite des techniques des connaissances et risque de n'obtenir aucun résultat ; un résultat sans anomalie ne permettrait pas d'exclure formellement une prédisposition).
- Le risque éventuel d'identification de caractéristiques génétiques sans relation directe avec la prescription.
- La liberté et le droit de chacun de recourir ou non à l'examen et d'en connaître ou non les résultats.
- Les modalités de communication du résultat, y compris les délais probables.
- Les conséquences familiales du résultat de l'examen génétique et l'information de la parentèle.

**ENCADRÉ 3 :** Information préalable à tout test de génétique constitutionnel.

si la patiente garde le silence sur ses propres résultats" [9]. Cette information exhaustive est chronophage, et est idéalement fournie par le médecin généticien lors de la consultation. Un annuaire des consultations de

## POINTS FORTS

- ➔ Les tests génétiques contribuent à la prise en charge des personnes atteintes de cancer gynécologiques et de leur famille.
- ➔ Les nouvelles indications d'analyse *BRCA1* et *BRCA2* sont : cancer de l'ovaire séreux de haut grade avant 70 ans, cancer du sein triple négatif avant 50 ans, quelle que soit l'histoire familiale.
- ➔ La présence d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* peut, dans certains cas, orienter la patiente vers les inhibiteurs de PARP.
- ➔ Pour le sous-diagnostic du syndrome de Lynch, il faut demander les tests de précriblage lors du diagnostic du cancer de l'endomètre.

génétiq ue est accessible sur le site de l'Institut national du cancer [10].

Les analyses constitutionnelles nécessitent une prise de sang ou un prélèvement de salive. L'analyse des gènes prescrits est effectuée par l'un des 16 laboratoires agréés.

En cas d'identification d'une mutation, des tests ciblés peuvent être proposés aux apparentés, indemnes ou non de cancer : seuls les individus porteurs partageront le risque et se verront proposer une prise en charge adaptée au risque. Les non-porteurs seront rassurés. En l'absence d'anomalie, la prédisposition n'est pas exclue, il n'y aura pas de tests génétiques disponibles pour les apparentés, et une surveillance adaptée au cas par cas sera préconisée chez les apparentés les plus proches sur le plan généalogique.

### Quels tests supplémentaires en l'absence d'anomalie de *BRCA1* ou *BRCA2* ?

En 2014, une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* n'était identifiée que dans 10 % des situations évocatrices, laissant suspecter l'implication d'autres gènes.

Un effort international sur le gène *PALB2* a permis de rassembler des

informations cliniques et familiales de 154 familles (soit 362 apparentés) dans lesquelles une mutation tronquante ségrégeait [11]. Le risque absolu de cancer du sein à 70 ans pour les porteuses d'une mutation a été estimé à 35 % (IC 95 % [26;46]), risque comparable à celui des porteuses de mutation dans le gène *BRCA2* (45 %, IC 95 % [31;56]) [12]. Cependant, des variations de ce risque ont été observées en fonction de l'histoire familiale, suggérant l'existence de facteurs modificateurs. Le Groupe Génétique et Cancer (GGC) d'Unicancer, qui fédère l'ensemble des consultations et des laboratoires, a récemment classé ce gène comme conférant un très haut risque de cancer du sein, justifiant pour cet organe une prise en charge similaire à celle d'une mutation *BRCA*. Le risque de cancer de l'ovaire n'est pas établi. Les indications d'analyse seraient similaires à celles de *BRCA* en cas de cancer du sein. L'implémentation de ce test par les 16 laboratoires du réseau est actuellement en cours.

De plus en plus de laboratoires académiques ou commerciaux proposent des analyses de multiples gènes supplémentaires. S'il est exact qu'une association statistique entre leur altération et le développement du cancer du sein a été statistiquement prouvée, leur validité et leur utilité cliniques restent à démontrer. Ces dernières reposent sur l'esti-

mation de la pénétrance et du spectre des mutations, à l'heure actuelle encore beaucoup trop imprécis ou biaisés par la sélection des populations étudiées. En raison de la trop faible valeur prédictive positive ou négative des mutations de ces gènes, leur utilisation en pratique courante n'est pas recommandée pour le moment [13]. Cela est susceptible d'évoluer rapidement, en fonction de l'évolution des connaissances.

Au total, les tests génétiques constitutionnels, dans le cadre des cancers gynécologiques, sont et doivent être intégrés dans la prise en charge des patientes. Les indications d'analyses évoluent continuellement, tout comme les conséquences de l'identification d'une mutation. Afin de respecter le contexte réglementaire et notamment l'information préalable au test, le recours à la consultation de génétique est fortement recommandé. La connaissance d'une prédisposition permet d'adapter la prise en charge à la fois de la patiente elle-même et de ses apparentés. Celle-ci ne peut s'appuyer que sur des éléments de risques bien établis, ce qui limite pour l'instant la pratique courante à quelques gènes, dont le nombre devrait s'étoffer dans un avenir proche.

### Bibliographie

1. INCa. <http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/749-synthese-de-lactivite-doncogenetique-2012-consultations-et-laboratoires>.
2. LEDERMANN J *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:1382-1392.
3. EISINGER F *et al.* Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer*, 2004;91:219-237.
4. ALSOP K *et al.* BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2012;30:2654-2663.
5. WANG C *et al.* Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*, 2015;26:523-528.

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

6. WONG-BROWN MW *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2015;150:71-80.
7. VASEN HF *et al.* Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, 2013;62:812-823.
8. BOUGEARD G *et al.* Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*, 2015;33:2345-2352.
9. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. 2013.
10. Cancer, I.N.d. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>.
11. ANTONIOU AC *et al.* Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, 2014;371:497-506.
12. ANTONIOU A *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003;72:1117-1130.
13. EASTON DF *et al.* Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*, 2015;372:2243-2257.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.