

HÉRÉDITÉ ET CANCER

DOCAMPO E (1), MARTIN M (2), GANGOLF M (3), HARVENGT J (2), BULK S (2), SEGERS K (2), LEROI N (2), LETE C (2), PALMARICIOTTI V (2), FREIRE CHADRINA V (4), LAMBERT F (2), BOURS V (5)

RÉSUMÉ : Une histoire personnelle ou familiale de cancer est aujourd'hui devenue la première cause de consultation en génétique. Au cours de ces dernières années, en effet, différents gènes associés à une prédisposition génétique plus ou moins marquée au développement de pathologies cancéreuses ont été identifiés. Le syndrome de prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire (HBOC : Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer) et le syndrome de Lynch sont les plus fréquents. Mais il existe une multitude d'autres situations beaucoup moins fréquentes associées à un risque familial de cancer. Dans la plupart des cas, des recommandations claires existent quant à l'indication des tests génétiques et quant au suivi proposé au patient chez qui une prédisposition au cancer est identifiée. Au CHU de Liège, nous réalisons actuellement plus de 1.400 consultations d'oncogénétique par an et nous maintenons un taux de positivité des tests génétiques réalisés dans cette indication supérieur à 10 %. De cette façon, nous permettons une prise en charge multidisciplinaire des patients avec un haut risque oncologique et participons à une activité de prévention et de surveillance. Nous portons une attention croissante aux enfants et adolescents présentant un cancer, d'une part, et aux adultes ayant présenté de multiples cancers, d'autre part, particulièrement lorsque ceux-ci se développent à un âge précoce. Enfin, la consultation d'oncogénétique doit tenir compte des aspects psychologiques, éthiques et légaux, liés à un diagnostic qui implique le patient et son avenir, mais également l'ensemble de la famille.

MOTS-CLÉS : Analyse génétique - Conseil génétique - Prédisposition génétique - Mutation - Oncogénétique

INTRODUCTION

Le développement d'un cancer implique l'accumulation par les cellules transformées d'anomalies génétiques et épigénétiques modifiant plusieurs processus biologiques (1). Ces mutations peuvent être le fruit du hasard en raison d'erreurs survenues lors de la réplication de l'ADN et des divisions cellulaires, et/ou être favorisées par l'environnement. Dans 5 à 10% des cancers, une mutation génétique germinale, transmise par un des parents dans la majorité des cas, peut constituer un élément de prédisposition, accélérant l'évolution vers la transfor-

(1) Services de Génétique Humaine et de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Génétique Humaine, CHU Liège, Belgique.

(3) Service des Informations médico-économiques, CHU Liège, Belgique.

(4) Laboratoire de Génétique Humaine, GIGA, ULiège, Belgique.

(5) Service de Génétique Humaine, CHU Liège et GIGA, ULiège; ERN GETURIS, Belgique.

HEREDITY AND CANCER

SUMMARY : A personal or family history of cancer has now become the primary cause of genetic consultations. In recent years, various genes have been identified that are associated with a more or less marked genetic predisposition to the development of cancers. The syndrome associated with the hereditary risk of breast and ovarian cancer and the Lynch syndrome are the most frequent ones, but there are many other, much less common, situations associated with familial cancer risk. In most cases, there are clear recommendations regarding the indications for genetic testing and the follow-up of patients identified as having a predisposition to cancer. At the CHU of Liège, we currently perform more than 1.400 oncogenetic consultations per year and we maintain a positivity rate of genetic tests performed in this indication higher than 10%. In this way, we allow a multidisciplinary care of patients with a high oncological risk and participate in a prevention and surveillance activity. We also pay increasing attention to the hereditary risk associated with pediatric cancers and to patients with multiple cancers, especially when these develop at an early age. Finally, the oncogenetic consultation must consider the psychological, ethical and legal aspects of a diagnosis that involves the patient and his or her future, but also the whole family.

KEYWORDS : Genetic counselling - Genetic predisposition - Genetic testing - Mutation - Oncogenetics

mation cancéreuse dans certains organes. Ces mutations concernent soit des gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, soit des gènes codant pour des protéines impliquées dans les processus de réparation des dommages de l'ADN. Le risque oncologique varie grandement d'un syndrome à l'autre et selon le gène ou la mutation, mais globalement, les cancers favorisés par la génétique surviennent généralement à un âge plus précoce que les tumeurs sporadiques équivalentes.

Si le caractère familial de certains cancers est une observation très ancienne, les gènes impliqués ont été découverts assez récemment. Dans la plupart des syndromes concernés, la transmission du risque oncologique est une transmission autosomale dominante : la descendance d'une personne porteuse d'une mutation de ces gènes présente donc un risque de 50 % d'hériter de la mutation et du risque oncologique associé.

LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Depuis une vingtaine d'année, suite notamment à la découverte du gène BRCA1 en 1994, les consultations d'oncogénétique se sont

Tableau I. Nombre de consultations en oncogénétique et nombre de patients chez qui ces consultations ont abouti à un test génétique positif.

Consultations Oncogénétique	2018	2019	2020
Nombre de consultations	1.163	1.364	1.472
Patients positifs	223	257	242
Sein (homme)	0,1%	1-2%	5-10%

considérablement développées et une histoire personnelle ou familiale de cancer constitue aujourd'hui la première cause de consultation d'un généticien. Ainsi le centre de génétique du CHU de Liège réalise chaque année, en incluant les consultations intra-muros et décentralisées, plus de 1.400 consultations d'oncogénétique par an (Tableau I); dans la grande majorité des cas, nous assurons une première consultation avec établissement de l'arbre généalogique, un test génétique, puis un deuxième contact pour discuter des résultats de l'analyse génétique et des suites à lui donner. Mais il nous arrive aussi de rassurer les patients quant à la très faible probabilité de risque familial et donc de ne pas proposer d'analyse moléculaire. Nous pouvons aussi distinguer les consultations concernant un cas index et celles visant à rechercher une mutation familiale préalablement identifiée.

L'objectif des consultations d'oncogénétique est donc :

- d'informer le patient quant à son risque de cancer (ou de deuxième cancer) et quant à la possibilité de transmission du risque à d'autres membres de la famille;
- de mettre en place des modalités de surveillance et de prévention si une mutation est identifiée.

De plus en plus, les cancers d'origine génétique peuvent bénéficier de modalités thérapeutiques spécifiques, ce qui modifie considérablement le contexte de la consultation d'oncogénétique; celle-ci doit alors prendre place beaucoup plus précocement dans la trajectoire de soin et l'analyse des gènes doit répondre à des impératifs de temps compatibles avec les décisions thérapeutiques multidisciplinaires.

L'interprétation des arbres généalogiques permet d'émettre un avis sur la probabilité d'un risque familial liée à une mutation génétique, mais cette interprétation est délicate pour plusieurs raisons. D'abord aucun de ces gènes n'est associé à une pénétrance complète et donc à un risque de 100 % de cancer, et ce risque varie en fonction du genre. Donc un gène peut avoir été transmis par une personne qui n'a jamais développé de cancer. Ensuite, vu la grande fréquence de ces cancers dans la popu-

lation générale, au sein de nombreuses familles, on peut observer des phénocopies, c'est-à-dire le phénotype, ici un cancer, chez une personne qui n'est pas porteuse de la mutation. Enfin, la plupart des familles sont de petite taille et, dès lors, peu informatives et il existe de rares cas de mutation *de novo*.

PRINCIPAUX SYNDROMES DE PRÉ-DISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE HÉRÉDITAIRE

Le syndrome HBOC («Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer») est un syndrome de prédisposition autosomique dominant aux cancers du sein et de l'ovaire. Ce syndrome est suspecté dans les familles où l'on rencontre un nombre élevé de cancers du sein et/ou de l'ovaire selon une transmission autosomique dominante, un âge au diagnostic plus jeune que l'âge moyen des cas sporadiques, des cas de cancers bilatéraux ou multiples. Cette prédisposition présente une pénétrance élevée : risque cumulé pour le cancer du sein à 70 ans de 35-87 %, pour le cancer de l'ovaire 16-66 %. Les gènes les plus fréquemment mutés sont les gènes BRCA1 et BRCA2, tous les deux impliqués dans le système de réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue. Une mutation de l'un de ces deux gènes peut être identifiée dans 20 à 30% des familles présentant une prédisposition héréditaire. Il existe, cependant, d'autres gènes (PALB2, ATM, CHEK2...) associés à une augmentation significative du risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Le Tableau II présente les gènes qui doivent, selon le consensus belge, faire partie du panel analysé par les centres de génétique pour les suspicions de cancer du sein ou de l'ovaire héréditaire. Les mutations de ces gènes sont fréquentes et les dernières études indiquent que, dans les populations européennes, une mutation des gènes BRCA est observée chez 0,5 % de la population, avec une proportion équivalente de mutations BRCA1 et BRCA2 (2).

L'indication de l'analyse génétique se base sur les âges au diagnostic, le type histologique et le nombre de cancers dans la famille. Retenons, notamment, parmi les indications : un diagnostic de cancer du sein avant 40 ans, deux cancers du sein dans la même branche de la famille diagnostiqués avant 50 ans, un cancer du sein triple négatif avant 60 ans, un cancer du sein chez un homme, un cancer ovarien quel que soit l'âge au diagnostic (sauf pour les cancers ovariens mucineux). Au-delà de ces premières

Tableau II. Principaux gènes conférant un risque de cancer du sein ou de l'ovaire et risques associés.

Cancer	Population générale	BRCA1	BRCA2	PALB2	CHEK2	ATM	Brip1	Rad51C, Rad51D	TP53 Li-Fraumeni	Autres gènes
Sein	11%	60-80%	60-80%	30-60%	20-40%	30%	NM	20-40%	majeur	STK11, PTEN, NF1, CDH1
Sein contro-latéral à 20 ans		40%	25%	?	25%	?	?	?	majeur	
Ovaire	1,4%	35-50%	10-20%	5-15%	NM	ND	5-10%	5-10%	accru	Lynch: MSH2, MSH6
Sein (homme)	0,1%	1-2%	5-10%	1%	0,5-1%	0,5-1%	NM	ND		
Prostate	13-25%	25%	50%, 15% <65 ans		risque modéré	risque modéré	ND			HoxB13
Pancréas	2-3%	3%	6%	risque modéré	?	risque modéré	ND	ND	accru	Lynch
Autres		endo-mètre?		CCR: 8-10%	CCR: 10%			SNC, sarcome, carcinome surrénal,...		

NM : Non Majoré. ND : Non Défini. SNC : système nerveux central.

conditions, l'analyse de l'arbre généalogique nous permet de décider de l'opportunité d'un test génétique en nous basant sur les critères définis par un consensus des centres belges de génétique et disponibles sur le site du Collège de Génétique et des Maladies rares (3), ou en calculant un score de probabilité de test positif selon l'échelle de Manchester (**Tableau III**) (4). En suivant ces recommandations, nous maintenons au cours des trois dernières années un taux de positivité d'environ 10 % pour ces analyses génétiques, ce qui est conforme aux recommandations (**Tableau IV**). Lorsque le test génétique révèle un résultat positif, une proposition de suivi est toujours transmise aux patients et à leur médecin et les recommandations sont également disponibles sur le site du Collège (5).

Certains de ces gènes confèrent également un risque oncologique au niveau d'autres organes (**Tableau II**). En particulier les mutations du gène BRCA2 sont associées à un risque de cancer prostatique précoce agressif et de mauvais pronostic ainsi qu'à un risque de cancer du pancréas. Ces deux derniers diagnostics constituent, dès lors, une indication de plus en plus fréquente d'analyse des gènes BRCA dans le but, d'une part, d'identifier des mutations familiales et, d'autre part, d'adapter le traitement.

Effectivement, ces analyses génétiques conduisent, dans certains cas, à une modification de l'attitude thérapeutique. En particulier, dans les cancers ovariens, si une mutation BRCA est mise en évidence au niveau germlinal ou au niveau somatique, un traitement par inhibiteur de la PARP est indiqué en maintenance après la chimiothérapie. La recherche clinique,

notamment l'étude PAOLA, montre qu'en première intention, l'administration d'un inhibiteur de la PARP («Poly[ADP-Ribose] Polymerase») (olaparib dans ce cas) entraîne une amélioration de 16 mois de la survie sans récurrence (6). Cette étude met également en évidence une réponse à ce traitement pour certaines tumeurs, qui n'ont pas de mutation BRCA mais présentent néanmoins un déficit du processus de réparation d'ADN par recombinaison homologue, sans doute liée soit à des méthylations des gènes BRCA, soit à des mutations d'autres gènes. D'autres études révèlent également un effet bénéfique des inhibiteurs de la PARP pour le traitement des cancers pancréatiques ou prostatiques, présentant un déficit au niveau des gènes associés au mécanisme de réparation d'ADN par recombinaison homologue (7, 8).

SYNDROME DE LYNCH

Le syndrome de Lynch est associé à un risque oncologique affectant plusieurs organes (9); les risques les plus élevés concernent le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre, avec un risque plus limité au niveau du reste du tube digestif, des voies urinaires, des glandes sébacées et des ovaires notamment. Plusieurs gènes sont associés au syndrome de Lynch, dont les principaux codent pour les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, impliquées dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR ou «MisMatch Repair»), avec un niveau de risque variable selon le gène concerné.

SCORE DE MANCHESTER, AVEC AJUSTEMENT SELON L'HISTOLOGIE

Cancer, âge au moment du diagnostic (années)	BRCA1	BRCA2
Cancer du sein féminin, <30	6	5
Cancer du sein féminin, 30-39	4	4
Cancer du sein féminin, 40-49	3	3
Cancer du sein féminin, 50-59	2	2
Cancer du sein féminin, >59	1	1
Cancer du sein masculin, <60	8	5
Cancer du sein masculin, >59	5	5
Cancer ovarien, <60	8	5
Cancer ovarien, >59	5	5
Cancer pancréatique	0	1
Cancer prostatique, <60	0	2
Cancer prostatique, >59	0	1
Ajustement selon l'histologie du cancer du sein du cas index		
Grade 3	2	0
Grade 1	-2	0
ER positif	-1	0
ER négatif	1	0
Triple négatif	4	
HER2+	-6	0
Canalaire <i>in situ</i>	-2	0
Lobulaire	-2	0
Ajustement pour les cancers ovariens – tous cas familiaux		
Tumeur germinale mucineuse ou tumeur borderline	Pas de score, soit score équivalent à 0	Pas de score, soit score équivalent à 0
Séreux de haut grade <60	+2	0
Adopté, pas de connaissance du statut des parents	+2	+2

Tableau III. Échelle de Manchester, version adaptée. Sur base de l'arbre généalogique, un score est attribué à chaque cancer familial en fonction de l'âge au diagnostic. Selon cette version, le score est modifié selon l'histologie tumorale. Une valeur de 15 représente une probabilité de 10 % de test génétique positif.
Repris de Evans et coll., 2017 (4)

Tableau IV. Nombre de tests génétiques réalisés pour le syndrome sein-ovaire (HBOC) et pour le syndrome de Lynch et nombre de tests génétiques positifs (détection d'une mutation pathogène).

Cas index	2018	2019	2020
Gènes HBOC			
Nombre d'analyses	362	513	485
Mutation détectée	27	60	55
Syndrome de Lynch			
Nombre d'analyses	29	26	27
Mutation détectée	3	2	7

Aujourd'hui, les syndromes de Lynch sont, le plus souvent, détectés suite à des analyses réalisées systématiquement sur tous les cancers colorectaux et de l'endomètre, à la recherche d'instabilité des microsatellites (MSI) ou de perte d'expression d'une des protéines du système de réparation de l'ADN MMR. Seuls les patients présentant un résultat probant de ces

tests sont référés pour avis et analyse génétique (Tableau IV). Les microsatellites sont des régions de l'ADN répétitives et un nombre variable de répétition des microsatellites au niveau du tissu tumoral est caractéristique des tumeurs associées au syndrome de Lynch suite à la déficience du système de réparation de l'ADN MMR. Lors de ces analyses, on observe parfois des discordances entre les analyses moléculaires (MSI) et anatomopathologiques. Les immunomarquages peuvent, en effet, mettre en évidence la présence des protéines MMR, mais leur présence ne reflète pas nécessairement leur activité. Il est donc possible d'observer une MSI sans perte d'expression des protéines du système MMR. Par ailleurs, il existe des tumeurs qui présentent une MSI en absence de mutations germinales au niveau des gènes codant les protéines du système MMR. Ces tumeurs présentent soit une méthylation, et donc une perte d'expression, du gène MLH1, soit des mutations somatiques des gènes du système MMR (10).

En 2019, nous avons publié, dans la Revue Médicale de Liège, une étude détaillant l'ensemble des familles Lynch connues de la région liégeoise et des cancers recensés dans ces familles (11). Cette analyse indique que la moitié des familles Lynch identifiées de la région présentent une mutation du gène MSH2. Elle confirme le spectre de cancers associés au syndrome et l'âge précoce des cancers, avec un âge moyen/médian autour de 50 ans pour les cancers colorectaux, de l'endomètre ou des voies urinaires.

Comme pour le syndrome sein-ovaire, lorsqu'un diagnostic de Lynch est posé, le suivi est standardisé et consiste, notamment, en un suivi endoscopique (au minimum une colonoscopie) tous les 12 à 18 mois à partir de l'âge de 25 ans, un suivi gynécologique annuel et une hystérectomie totale vers 40 ans et après réalisation de tous les désirs de grossesse, une surveillance pour le risque de cancer des voies urinaires, ainsi qu'un suivi dermatologique annuel.

Sur le plan thérapeutique, notons que la mise en évidence d'une MSI ou d'un déficit du système MMR a également un impact; cette MSI constitue effectivement un biomarqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie.

AUTRES SYNDROMES

Les deux syndromes présentés ci-dessus sont les plus fréquents, mais ils ne sont certainement pas les seuls. De très nombreux syndromes, affectant de multiples gènes, sont associés à un risque oncologique plus ou moins important. Citons notamment :

- les polyposes adénomateuses familiales dominantes et récessives, liées, respectivement, aux mutations des gènes APC et MUTYH;
- le syndrome de Li-Fraumeni (12). Ce syndrome, lié aux mutations du gène TP53, est caractérisé par une relation génotype/phénotype très importante. Les mutations faux sens, qui exercent un effet dominant négatif sur la protéine non mutée, sont associées à un risque oncologique majeur dès l'enfance; il inclut, notamment, un risque de tumeur cérébrale chez les enfants, un risque de sarcome et d'ostéosarcome chez les adolescents, un risque majeur de cancer du sein chez les femmes très jeunes et un risque de multiples autres cancers.

D'autres mutations sont associées à un risque plus modéré et peuvent être mises en évidence chez des personnes développant des cancers à un âge plus tardif.

- Les mutations du gène CDH1 sont associées à un risque de cancer gastrique diffus ainsi qu'à

un risque de cancer mammaire de type lobulaire.

- Les mutations du gène PTEN, impliquées dans le syndrome de Cowden, sont associées à divers risques de cancers, notamment des cancers du sein et des cancers papillaires de la thyroïde; ces mutations sont également associées à un risque de macrocéphalie discrète et à un risque de trouble du spectre autistique chez les enfants.

- Le syndrome de Peutz-Jeghers, lié à une mutation du gène STK11 confère un risque de multiples cancers (cancer du côlon ou d'autres organes du type digestif, du sein, des ovaires...)

- Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, associé à un risque de tumeurs bénignes et malignes, notamment au niveau du rein, ainsi que de kystes pulmonaires et lié à des mutations du gène FLCN.

- Le syndrome de déficience constitutionnelle du système MMR (CMMRD), dû à des mutations bi-alléliques d'un des gènes du syndrome de Lynch, est responsable de taches cutanées dites taches café-au-lait, d'une hypogammaglobulinémie, et d'un risque majeur de cancer dès l'enfance.

- ...

Des prédispositions génétiques favorisant l'émergence de néoplasies hématologiques ont également été décrites récemment. Le nombre croissant de mutations germinales impliquées dans la survenue de syndromes myélodysplasiques (SMD) et de leucémies myéloïdes aiguës (LMA) a justifié une révision de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé des tumeurs hématologiques pour y intégrer ces nouvelles entités (13). Bien que la grande majorité des SMDs soient sporadiques, liés à des mutations somatiques, et touchent une population d'âge médian au diagnostic de 72-75 ans, la survenue d'un SMD chez l'enfant ou l'adulte jeune est rare et la question d'une prédisposition génétique doit alors être posée. En effet, le diagnostic de cette prédisposition est important non seulement sur le plan pronostic (risque plus élevé d'évolution vers une leucémie aiguë selon la pénétrance du variant) mais également sur le plan thérapeutique (contre-indication des agents alkylants, adaptation des schémas de conditionnement pré-greffe et, en cas d'indication d'allogreffe familiale, sélection des donneurs de cellules souches de façon à exclure les porteurs). Par ailleurs, chez ces sujets porteurs de mutations germinales de prédisposition aux hémopathies, le risque de survenue de cancers solides peut également être accru, justifiant l'instauration d'un plan de surveillance du patient et de ses apparentés (14,15).

POINTS D'ATTENTION

LES CANCERS PÉDIATRIQUES

Les tumeurs solides pédiatriques n'ont, à ce jour, pas été associées à des causes majeures environnementales. Par contre, durant les 5 dernières années, l'augmentation des analyses de séquençage d'exome a permis de mettre en évidence un nombre significatif de Syndrome de Prédisposition Tumorale (TPS) chez les enfants atteints d'un premier cancer, ce nombre pouvant représenter jusqu'à 10 % des cas selon les études (16).

Les recommandations actuelles en oncologie pédiatrique demandent d'inclure de façon plus systématique une évaluation génétique des patients et de leur famille (16). Le but de l'évaluation reprend les objectifs généraux cités ci-dessus pour la consultation d'oncogénétique. En plus de ceux-ci, le diagnostic éventuel d'un TPS peut conduire à modifier les protocoles de prise en charge thérapeutique en cours chez ces jeunes patients.

Les patients référés en consultation étaient jusqu'alors envoyés dans le cadre de diagnostics tumoraux spécifiques (exemple : carcinome des plexus choroïdes pour la recherche d'un syndrome de Li-Fraumeni) (17). Durant ces 3 dernières années dans notre centre, les motifs de consultation ont été élargis de façon systématique pour, non seulement, recevoir les enfants atteints d'un cancer présentant une haute suspicion de TPS, mais également les enfants présentant dans leurs antécédents une anomalie congénitale, un retard de développe-

ment ou des anomalies associées à l'examen clinique (dysmorphies, signes d'hyper- ou hypopigmentation, macrocranie, lipomes...)

Lors de la mise au point oncogénétique, les données cliniques et l'histoire oncologique comprenant les analyses tumorales (anatomopathologie et génétique somatique) sont confrontées aux données familiales (arbre généalogique sur trois générations) (Figure 1). L'ensemble de ces éléments permet d'orienter le choix du bilan génétique complémentaire : analyse ciblée d'un gène de TPS (exemple TP53, WT1,...), choix d'étude d'un panel de gènes ciblé (exemple : panel Fanconi, panel RASopathies,...), analyse de l'exome,... Certaines analyses sont proposées de façon assez systématique sachant que l'histoire familiale négative n'exclut aucunement l'éventualité d'un TPS.

La consultation en oncogénétique pédiatrique permet de fournir aux parents l'ensemble des explications sur les analyses génétiques et les principes éventuels de transmission familiale. Les parents en retirent une satisfaction qui semble liée à une meilleure compréhension des concepts génétiques et de l'estimation du risque (18). La meilleure compréhension des analyses proposées permet également d'aborder les résultats dans une démarche cohérente pour les parents.

CANCERS MULTIPLES

Aujourd'hui, il n'est certainement plus exceptionnel d'observer des patients qui, au cours de leur vie, présentent plusieurs cancers. Cela ne doit certainement pas suggérer une origine génétique si les cancers surviennent à un âge avancé et sont principalement des tumeurs

Données du patient	Outils d'aide au bilan diagnostique
*Pathologie tumorale - Aggressivité - Lésion uni-ou multifocale - Lésion récidivante *Signes cliniques dysmorphies, signes d'hyper- ou hypopigmentation, macrocranie, lipomes... *Antécédents personnels Malformations, retard de développement, déficit immunitaire, retard de croissance,... *Antécédents familiaux sur 3 générations	*Analyses tumorales - Anatomopathologie : phénotype tumoral - Signature génétique somatique *Questionnaires d'évaluation du risque de TPS *Grilles/Critères diagnostics *Liste des types de tumeur et du risque syndromique associé : Ripperger et al. 2017 (17) Kratz et al. 2021 (16) *Tests fonctionnels/Analyses des épisignatures pour l'aide à l'interprétation des variants.

Figure 1. Approche diagnostique en oncogénétique pédiatrique

dont le risque est lié à l'âge. Par ailleurs, on sait depuis longtemps que le traitement de certaines pathologies cancéreuses entraînent par eux-mêmes un risque de deuxième cancer, lié à l'administration de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie. Néanmoins, lors de nos consultations d'oncogénétique, nous sommes amenés à recevoir des patients qui ont présenté plusieurs cancers, à des âges relativement précoces. Un lien peut d'ailleurs être établi entre l'âge de la survenue du premier cancer et le risque d'en présenter un second, avec un risque maximum de deuxième cancer lorsque le premier diagnostic est posé entre 30 et 50 ans. Logiquement, lorsque plusieurs cancers sont diagnostiqués à des âges relativement précoces chez le même patient, la probabilité de mise en évidence d'une mutation d'un gène associé à un risque oncologique familial est plus élevée qu'en cas de cancer unique (19). Bien entendu, les gènes et syndromes évoqués ci-dessus doivent d'abord être considérés, mais on observe parfois des associations oncologiques, chez un patient unique, qui n'évoquent aucun syndrome spécifique. Des recherches sont en cours pour analyser spécifiquement ces patients, à la recherche d'une ou de plusieurs mutations (risques oligogéniques) entraînant une altération d'un ou de plusieurs mécanismes biochimiques importants pour le développement des cellules cancéreuses.

MUTATIONS DE NOVO ET MOSAÏCISME

L'analyse des arbres généalogiques est encore compliquée par la possibilité de mutation *de novo*. Une mutation *de novo* est une mutation observée chez un individu et que l'on ne retrouve pas chez les parents. Celle-ci peut être la conséquence d'une mutation spontanée survenue dans les cellules germinales d'un des parents, le plus souvent le père en raison d'un plus grand nombre de divisions mitotiques dans les cellules germinales masculines que féminines, ou d'une mutation survenant pendant les phases précoces de l'embryogenèse. Dans ce dernier cas, on parle de mosaïcisme puisque la personne se développe à partir de deux populations cellulaires dont une est porteuse de la mutation et l'autre pas, avec des fréquences relatives variables en fonction du moment de la survenue de cette mutation.

Ces mutations *de novo* sont rarement mises en évidence dans les gènes BRCA1 ou BRCA2, mais sont beaucoup plus fréquemment associées à certains syndromes. Par exemple, dans le cadre d'un syndrome de Li-Fraumeni, on observe régulièrement de telles mutations

de novo. L'observation chez un enfant d'une tumeur caractéristique du syndrome de Li-Fraumeni, par exemple un carcinome des plexus choroïdes, doit toujours entraîner une analyse génétique germinale, même en l'absence de tout antécédent chez les parents, en raison de cette possibilité d'une telle mutation.

Des sujets porteurs d'une mutation germinale en mosaïque peuvent également présenter un risque accru de cancer. L'analyse génétique à partir d'un prélèvement de sang de ces patients (analyse génétique effectuée à partir de l'ADN extrait des leucocytes sanguins) ne permet pas toujours de mettre en évidence une mutation dans les cas où le mosaïcisme est faible. En cas de multiples manifestations oncologiques, l'analyse des différentes tumeurs à la recherche d'un déficit génétique commun peut aider à identifier une mosaïque.

MUTATIONS PONCTUELLES ET ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

La plupart des déficits génétiques observés dans les syndromes décrits ci-dessus sont provoqués par des mutations ponctuelles, au sein des gènes concernés. Cependant, des anomalies de structures constitutionnelles telles que des délétions, des amplifications ou des inversions peuvent également être observées en association avec un risque accru de cancers. Ces réarrangements de plus grande taille peuvent empêcher l'expression d'un gène suppresseur de tumeurs ou affecter l'expression d'un oncogène. Plusieurs études conduites sur différentes populations montrent que les réarrangements de structures constitutionnelles impliquant des gènes de prédisposition aux cancers représentent de 7 à 10 % des cas de prédisposition germinale aux cancers (20, 21).

Dans notre centre, nous réalisons une analyse par aCGH («array Comparative Genome Hybridization») lorsqu'aucune mutation germinale n'est mise en évidence chez un patient qui, sur base de son histoire familiale ou de la survenue très précoce d'un cancer, a une forte suspicion d'une prédisposition cancéreuse. Cette technique pangénomique (étude de l'ensemble des chromosomes) permet la détection de déséquilibre chromosomique, que ce soit une perte ou un gain chromosomique. Dans plusieurs cas, nous avons mis en évidence des micro-délétions ou micro-duplications qui impliquent des gènes connus pour être potentiellement impliqués dans la cancérogenèse. Cependant, il est extrêmement difficile d'établir un lien formel entre ces micro-réarrangements chromosomiques et un risque oncologique familial.

POLYGENIC RISK SCORES

Dans tous les exemples évoqués ci-dessus, la mutation d'un seul gène semble expliquer, à elle seule, un risque oncologique important. Cependant, avec la généralisation des tests génétiques dans le domaine du cancer et avec l'analyse de panels de gènes de plus en plus larges, nous observons, de temps en temps, des patients qui sont porteurs de deux mutations associées à un risque oncologique. Récemment par exemple, nous avons observé une famille chez laquelle le père et la fille sont tous les deux porteurs à la fois d'une mutation du gène BRCA2 et d'une mutation du gène ATM; le père a présenté à ce jour trois cancers, dont un cancer de la prostate et un cancer pancréatique, et la fille est suivie pour un cancer du sein agressif diagnostiqué à un âge très jeune. Ce type d'observation pourrait expliquer, dans certaines familles, de grandes différences dans la présentation des cancers (âge au diagnostic, agressivité), ou encore expliquer des phénocopies si nous recherchons une seule mutation et négligeons une transmission au sein de la même famille du deuxième événement génétique. Au fur et à mesure du progrès des analyses génétiques et de la définition d'un nombre toujours croissant de gènes associés à un risque oncologique, ces observations nous permettront certainement de moduler le risque et l'analyse des familles de façon de plus en plus fine.

Aujourd'hui également, à l'opposé du risque monogénique, un grand nombre de travaux portent sur l'établissement de risques polygéniques de cancers. Ces risques sont basés sur l'observation selon laquelle de multiples polymorphismes peuvent être associés individuellement à un risque très discrètement accru. Cependant, à partir de l'étude d'un grand nombre de ces éléments génétiques, il est possible d'établir des scores individuels de risque. De telles études ont, notamment, été publiées récemment pour le cancer du sein, que ce soit pour comprendre la variabilité du risque chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 ou BRCA2, ou pour identifier un risque individuel en dehors de ces mutations monogéniques (22-25). Ces études semblent clairement indiquer, à l'heure actuelle, que les patientes qui se trouvent dans les percentiles extrêmes ont soit un risque très faible, soit un risque très élevé, mais qu'il est sans doute beaucoup plus difficile de moduler clairement le risque pour la grande majorité des femmes présentant des scores intermédiaires (26). L'avenir est sans doute à, d'une part, une meilleure définition de ces scores polygéniques en y associant plus de gènes et, d'autre part,

à l'établissement de scores combinés tenant compte de ces scores polygéniques mais également d'autres facteurs de risque. C'est le cas, par exemple, des grossesses et allaitements, de la densité des seins mesurée à la mammographie, de l'âge des premières règles et de la ménopause... Une grande étude internationale en cours sur le dépistage du cancer du sein, l'étude MyPEBS («My Personal Breast Screening») randomise les femmes entre soit un suivi mammographique standard, soit un suivi personnalisé défini sur base de trois éléments, à savoir les antécédents familiaux de cancers du sein, la densité des seins et un score polygénique. Cette étude portera sur plus de 80.000 femmes et devrait nous donner une première évaluation, d'ici plusieurs années, de la validité de ces scores polygéniques pour le cancer du sein.

IMPLICATIONS PSYCHOLOGIQUES ET LÉGALES

La démarche oncogénétique peut être le siège de nombreuses émotions parmi lesquelles la peur, l'angoisse et la culpabilité occupent une place prépondérante. Les répercussions psychologiques d'une telle démarche ne sont donc pas à prendre à la légère.

Des enjeux éthiques sont régulièrement soulevés en consultation d'oncogénétique puisque le résultat du test génétique obtenu ne concerne pas uniquement l'identité et la santé d'une seule personne, mais aussi celles des apparentés, parfois même à leur insu (27). En France, c'est une obligation légale pour le patient index d'informer ses apparentés de l'anomalie (onco) génétique (Décret 2013-527 du 20 juin 2013) mise en évidence si celle-ci a un impact potentiel pour leur santé. En Belgique, l'obligation pour un patient d'informer ses apparentés reste, à ce jour, d'ordre moral et est inscrite dans le formulaire de consentement que nous faisons signer aux candidats au test génétique.

Les consultations de génétique, menées en Belgique dans le cadre de la convention INAMI les régissant depuis 2013, doivent être multidisciplinaires et l'équipe doit comporter au moins un psychologue. En soi, le rôle qui lui est assigné est d'évaluer les conséquences psychologiques iatrogènes liées à la démarche oncogénétique, mais aussi d'être un «garant supplémentaire» de la bonne compréhension de la démarche par le patient, à savoir une démarche prédictive et préventive (28).

La consultation en oncogénétique est effectivement porteuse de nombreux aspects dont l'implication émotionnelle est importante :

- L'anamnèse et le dessin de l'arbre généalogique permettent au patient de conscientiser sa propre histoire, souvent marquée par le cancer, ravive des blessures, renvoie aux personnes décédées et met donc sous la loupe une situation personnelle et familiale parfois complexe, voire traumatique : séparations, conflits, décès, abandons, secrets et autres tabous.

- La transmission du risque oncologique aux enfants est vecteur de culpabilité.

- Le patient doit anticiper, puis gérer, l'annonce d'un résultat qui objective un haut risque de cancer, tout en gardant son autonomie face au test lui-même ou aux méthodes de prévention (par exemple, la réalisation ou non d'une mastectomie préventive pour un risque de cancer mammaire).

- L'équilibre entre l'information des apparentés versus le respect du secret médical et la confidentialité familiale est très difficile, voire impossible, à trouver dans certaines familles de petite taille, parfois déchirées par des conflits anciens.

Au niveau juridique, il est important de préciser que tous les résultats des tests (onco) génétiques sont confidentiels et que les patients porteurs de prédispositions génétiques (asymptomatiques) sont protégés par diverses dispositions légales. Citons, par exemple, la loi de mai 2007 prohibant toute forme de discrimination à l'égard du porteur d'une prédisposition génétique dans le cadre de son contrat de travail ou d'assurances, ou encore la loi d'avril 2014 excluant, quant à elle, l'utilisation de données génétiques lorsqu'un examen médical est nécessaire à la conclusion et à l'exécution du contrat.

CONCLUSION

La mise en évidence de mutations germinales au niveau d'une série de gènes a révolutionné notre compréhension du risque oncologique individuel et, dans les années à venir, nous continuerons à progresser dans une évaluation de plus en plus fine du risque oncologique de chaque individu. Ceci implique de pouvoir très bien informer les patients quant à l'impact des tests génétiques réalisés, de leur assurer un suivi multidisciplinaire et une protection contre toute discrimination liée à un risque génétique, et de leur proposer un suivi clair et adapté. Dans notre pratique quotidienne, nous constatons qu'une consultation multidisciplinaire, au cours de laquelle le temps est pris pour répondre au maximum à l'ensemble des questions, et une disponibilité de l'équipe après la consultation, permettent de répondre efficacement à l'inquié-

tude induite par la mise en évidence d'un risque oncologique important.

À l'avenir, le défi sera certainement de nous adapter à une médecine prédictive et préventive personnalisée, qui tiendra compte à la fois d'un risque objectif «*evidence-based*» et du vécu de chaque individu en fonction de son histoire personnelle et familiale.

Remerciements

Nous remercions Michelle Carlino et Marie Delhaxhe pour leur aide précieuse, particulièrement dans l'élaboration des tableaux. Le CHU fait partie du réseau européen GENTURIS (GENetic Tumor RiSk) et le site de ce réseau propose des webinaires illustrant les principaux syndromes abordés dans le présent article (29).

BIBLIOGRAPHIE

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;**144**:646-74.
2. Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, Robson ME. Population frequency of germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2016;**34**:4183-5.
3. Collège de Génétique et des Maladies Rares. HBOC criteria for starting genetic analysis [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/HBOC_criteria_for_starting_genetic_analysis.pdf
4. Evans DG, Harkness EF, Plaskocinska I, et al. Pathology update to the Manchester Scoring System based on testing in over 4000 families. *J Med Genet* 2017;**54**:674-81.
5. Collège de Génétique et des Maladies Rares. HBOC management criteria [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/HBOC_management_criteria.pdf
6. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:2416-28.
7. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:317-27.
8. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*;2020;**382**:2091-102.
9. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2019;**18**:211-9.
10. Lefol C, Sohier E, Baudet C, Naïbo P, et al. Acquired somatic MMR deficiency is a major cause of MSI tumor in patients suspected for "Lynch-like syndrome" including young patients. *Eur J Hum Genet* 2021;**29**:482-8.
11. Lion L, Leclercq P, Plomteux O, Bours V. Etude des risques oncologiques associés au syndrome de Lynch en région liégeoise. *Rev Med Liege* 2019;**74**:479-83.
12. Magenheimer R, Frebourg T, Lagercrantz S, et al. 1937P ERN GENTURIS guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes (abstract). *Ann Oncol* 2020;**31**(Suppl 4):S1095.
13. Bannion SA, Dinardo CD. Hereditary predispositions to myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci* 2016;**17**:838.
14. Churpek JE, Godley LA. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2021 May 13];128(14):1800-13. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/128/14/1800/1396453/1800.pdf>

15. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: Management and surveillance [Internet]. Vol. 130, Blood. American Society of Hematology; 2017 [cited 2021 May 13]. p. 424-32. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/130/4/424/1405091/blood735290.pdf>
16. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;**5**:142–54.
17. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, et al. Childhood cancer predisposition syndromes - A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 May 12];173(4):1017–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.38142>
18. Juarez OA, Pencheva BB, Bellcross C, et al. Cancer genetic counseling for childhood cancer predisposition is associated with improved levels of knowledge and high satisfaction in parents. *J Genet Couns* 2020; Nov 12. doi: 10.1002/jgc4.1357. Online ahead of print.
19. Chan GHJ, Ong PY, Low JJH, et al. Clinical genetic testing outcome with multi-gene panel in Asian patients with multiple primary cancers. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2021 May 12];9(55):30649–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30093976>
20. Bowles KR, Mancini-Dinardo D, Coffee B, et al. Hereditary cancer testing challenges: Assembling the analytical pieces to solve the patient clinical puzzle [Internet]. Vol. 15, Future Oncology. Future Medicine Ltd.; 2019 [cited 2021 May 12]. p. 3279–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113232/>
21. Póca T, Grolmusz VK, Papp J, et al. Germline structural variations in cancer predisposition genes. *Front Genet* [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2021 May 12];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.634217/full>
22. Mars N, Widén E, Kerminen S, et al. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. *Nat Commun* 2020;**11**:6383.
23. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;**104**:21–34.
24. Kapoor PM, Mavaddat N, Choudhury PP, et al. Combined associations of a polygenic risk score and classical risk factors with breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2021;**113**:329–37.
25. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;**109**:djw302.
26. Yanes T, McInerney-Leo AM, Law MH, Cummings S. The emerging field of polygenic risk scores and perspective for use in clinical care [Internet]. Vol. 29, Human Molecular Genetics. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 May 12]. p. R165-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620971/>
27. Héron D, Gargiulo M. Tests génétiques et médecine prédictive : quels enjeux ? *Laennec* 2009;**57**:21–38.
28. Flahault C. La place du psychologue dans la démarche de dépistage de prédispositions génétiques au cancer. In: *La pratique du psychologue et l'éthique*. Mardaga; 2009. p. 97–109.
29. GENTURIS. Education and Training [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: <https://genturis.eu/l=eng/Education-and-Training.html>

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Vincent Bours, Service de Génétique Humaine, CHU Liège,
Belgique.
Email : vbours@uliege.be