

Les prédispositions génétiques au cancer du sein et de l'ovaire

V. Membrez, T. von Känel, Pierre O. Chappuis, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Contexte

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent en Suisse avec environ 5'700 nouveaux cas/an. Pour le cancer de l'ovaire, on dénombre 600 nouveaux cas/année. Les prédispositions génétiques conférant un haut risque de cancer sont responsables de 5-10 % des cancers du sein et de 8-15 % des cancers de l'ovaire. Il s'agit de prédispositions à transmission autosomique dominante liées le plus souvent à des altérations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. La probabilité de transmission de la prédisposition à chaque conception est de 50 %. On estime qu'une personne sur 400 à 800 serait porteuse d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

En présence de mutations *BRCA1*, le risque cumulatif de cancer de sein jusqu'à l'âge de 70 ans est de 60 % et de 59 % pour le cancer de l'ovaire ; pour les porteuses de mutations *BRCA2*, les risques correspondants sont de 55 % et 16.5 %. Le risque de cancer du sein controlatéral est compris entre 82 et 62 % [1]. Par ailleurs, une augmentation du risque de cancer du sein chez l'homme, et un risque modérément accru de cancer de la prostate et du pancréas sont reconnus.

I)	Patiente avec une histoire personnelle de cancer du sein et :
	<ul style="list-style-type: none"> âge au diagnostic < 40 ans cancer « triple-négatif » (RE-, RP-, HER2-) ≤ 60 ans âge au diagnostic ≤ 50 ans, avec ≥ 2 parentes proches avec un cancer du sein ou 1 parente proche avec un cancer du sein ≤ 50 ans cancer du sein bilatéral, si 1^{er} cancer diagnostiqué ≤ 50 ans cancer du sein bilatéral, avec ≥ 1 parente proche avec un cancer du sein cancer du sein avec ≥ 1 parente proche avec un cancer de l'ovaire cancer du sein avec ≥ 2 parentes proches avec un cancer du sein un parent proche de sexe masculin avec un cancer du sein histoire personnelle de cancer de l'ovaire
II)	Patiente avec une histoire personnelle de cancer de l'ovaire et :
	<ul style="list-style-type: none"> cancer épithélial non-mucineux, en particulier si séreux de haut grade histoire personnelle de cancer du sein ≥ 1 parente proche avec un cancer de l'ovaire ≥ 1 parent(e) proche, de sexe masculin ou féminin, avec cancer du sein
III)	Homme avec une histoire personnelle de cancer du sein
IV)	Origine juive ashkénaze
	<ul style="list-style-type: none"> recherche des 3 variants pathogéniques ancestraux de <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> indépendamment des antécédents oncologiques personnels et familiaux
V)	Parent proche porteur d'un variant pathogénique de <i>BRCA1/BRCA2</i> ou dans un autre gène conférant un haut risque pour le cancer du sein/ovaire
VI)	Antécédents familiaux
	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 parent(e) proche avec un cancer du sein ou de l'ovaire remplissant l'un des critères ci-dessus
Parents proches : mère/père, sœur/frère, fille/fils, grands-parents, tante/oncle, nièce/neveu, petits-enfants	

Tableau 1: Recommandations suisses pour un conseil génétique et un dépistage moléculaire pour les prédispositions génétiques au cancer du sein et de l'ovaire.

Consultation avant l'analyse

Toute personne concernée par son histoire personnelle et/ou familiale de cancer devrait en parler à son médecin-traitant ou son gynécologue pour évaluer la place d'une consultation spécialisée en oncogénétique à l'ICH. Elle a aussi la possibilité de prendre directement un rendez-vous. Lors d'une première consultation, le médecin s'enquiert des motivations pour cette démarche et il recueille une histoire médicale et familiale détaillée. Ceci permettra d'évaluer la probabilité de l'existence d'une mutation dans les gènes *BRCA1/BRCA2*. Si conformément aux recommandations de pratique clinique l'indication à une analyse génétique est retenue (Tableau 1), cette démarche sera discutée dans le cadre d'un conseil génétique non directif au cours duquel la personne sera informée sur les modalités, les limites et les implications de cette analyse.

L'analyse génétique

L'analyse des gènes *BRCA1/BRCA2* figure sur la Liste des analyses de l'OFSP et est par conséquent remboursée par la caisse-maladie (3'700 PT). L'analyse s'effectue sur une prise de sang et est réalisée par le séquençage à haut débit.

Le test proposé par le Service de génétique médicale de l'ICH ne séquence pas uniquement *BRCA1* et *BRCA2*, mais également 24 gènes additionnels associés à des prédispositions au cancer [2], ceci sans surcoût. L'analyse bioinformatique est restreinte aux gènes requis, mais les autres gènes peuvent être analysés plus tard sur demande de l'oncogénéticien. A noter que le risque de résultats complexes, p.ex. la détection de variants de signification indéterminée (VUS), augmente avec l'analyse de gènes supplémentaires.

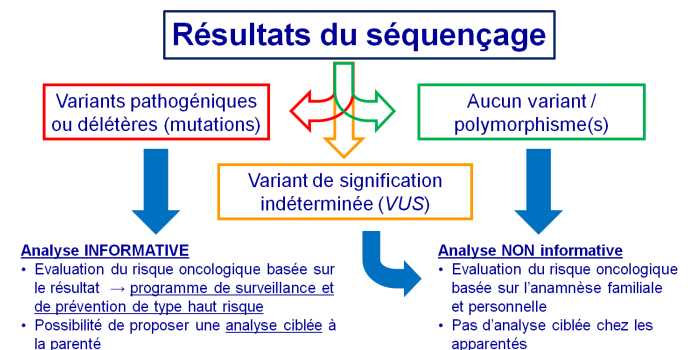


Figure 1: Résultats possibles d'un test génétique et leurs conséquences.

Consultation après analyse

Le résultat de l'analyse génétique est transmis dans le cadre d'une nouvelle consultation. Trois types de résultats sont possibles (Figure 1) :

Identification d'un variant pathogénique *BRCA1* ou *BRCA2* : des recommandations internationales de prise en charge s'appliquent, tant sur le plan de la surveillance que de la prévention chirurgicale, et elles sont adaptées à chaque situation clinique (âge, antécédents oncologiques, souhait de procréation, ...) [3]. Un dépistage ciblé est alors à disposition pour les apparentés.

Par ailleurs, la connaissance d'une mutation *BRCA1/BRCA2* peut permettre des thérapies spécifiques par les inhibiteurs de poly-(ADP-riboses)-polymérase (PARP) en cas de cancer de l'ovaire (récidivant et sensible au platine) ou du sein (traitement adjuvant dans le cadre d'étude) [4].

Résultat non-informatif ou découverte d'un VUS : l'absence de mutation identifiée ne permet pas d'écarter formellement toute prédisposition héréditaire. On doit évoquer la possibilité d'autres gènes et s'assurer d'avoir testé la bonne personne au sein de la famille. La mise en évidence d'un VUS doit être interprétée avec prudence et comme non-informative en l'état des connaissances. Il n'y a aucune place pour un dépistage ciblé chez les apparentés. Les antécédents oncologiques personnels et familiaux restent le seul outil pour évaluer le risque oncologique et les mesures de surveillance à recommander.

Références

- [1] Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. J Natl Cancer Inst 2013;105(11):812-22.
- [2] Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. N Engl J Med 2015;372(23):2243-57.
- [3] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v103-10.
- [4] Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, Kaufman B, Shapira-Frommer R, Audeh MW, et al. Ann Oncol 2016; 27(6):1013-9.

Personnes de contact

Dr Véronique Membrez veronique.membrez@hopitalvs.ch
Dr Pierre O. Chappuis, PD pierre.chappuis@hcuge.ch
Thomas von Känel, PhD thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch
Consultations oncogénétiques ICH genetique@hopitalvs.ch
Téléphone 027 603 48 53 (mardi-mercredi-jeudi, vendredi matin).