Jeudi 22 novembre 2012

I/ Introduction

L'**oncogénétique** est une nouvelle pratique médicale qui permet :

- ~ De mieux comprendre les cancers
- ~ D'expliquer certaines formes de cancers familiaux
- ~ De dépister les sujets à risque réel
- ~ Une meilleure prévention si l'origine génétique est démontrée avec certitude

Qu'est ce que le cancer ?

Le cancer est une maladie génétique somatique résultant de l'accumulation d'évènements mutationnels successifs. Ces mutations germinales ou acquises (le plus souvent restreintes aux cellules tumorales) altèrent le fonctionnement normal de certains gènes.

→Origine MONOCLONALE = le processus cancéreux se caractérise par une prolifération de cellules appartenant toutes à un même clone cellulaire.

De plus, le cancer est la pathologie génétique la plus fréquente et dans les pays industrialisés, 1 individu/3 développe un cancer et 1/5 en meurt.

Il existe des **étapes communes** au développement de cancers héréditaires et sporadiques (permet d'améliorer le *dépistage* et le *traitement* du cancer).

Les **mécanismes génétiques** intervenant au niveau des cellules somatiques sont :

- ➢ Activation d'oncogène
- ➢ Inactivation d'anti-oncogène ou gène suppresseur de tumeur

→ Il existe également des interactions entre les facteurs génétiques *transmissibles* et les mécanismes *somatiques* pouvant aboutir à un cancer.

ADN
23 paires de chromosomes
Une mutation est une anomalie qui touche les gènes
Si une mutation est présente au niveau d'un gamète → maladie héréditaire

La Cellule
-rôle de différenciation
-rôle de prolifération cellulaire : stimulée par les proto-oncogènes et freinée par les gènes suppresseurs de tumeurs
→ *Si mutation : dédifférenciation, prolifération anarchique et immortalisation de la lignée cellulaire*

Gènes de réparation de l'ADN
Ils permettent de produire des protéines qui vont repérer les mutations dans le génome et les réparer.

Si inefficacité des réparations…
-stade précancéreux : modification de l'architecture locale
-cancer : envahissement loco-régional
-dissémination métastatique

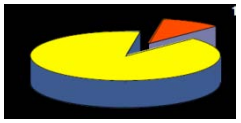
II/ La consultation d'oncogénétique

Les **objectifs** de la consultation d'oncogénétique sont :

- ~ Evaluer un risque héréditaire de cancer pour le retenir ou l'infirmer
- ~ Proposer une attitude de surveillance
- ~ Proposer des recherches moléculaires sur les gènes de prédisposition au cancer
- ~ Assurer une prise en charge psychologique
- ~ Assurer un suivi à long terme des individus et des familles
- ~ Etablir des relations entre mutations et phénotype
- ~ Comprendre pourquoi une mutation va être responsable de l'apparition d'un cancer aux dépens d'un tissu
- ~ Pourquoi une mutation délétère ne s'exprime pas obligatoirement chez un individu porteur

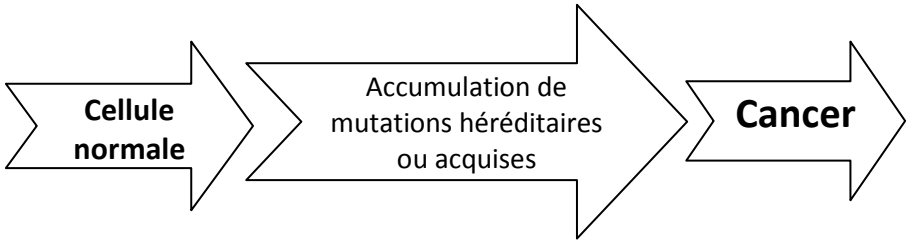
On va pouvoir passer de la simple *prédiction/présomption* du risque familial et individuel à une *intervention médicale* grâce à un **diagnostic précoce** et à une **prévention évaluée et adaptée**.

III/ Prédisposition génétique au cancer



10% de cancers familiaux
90% de cancers sporadiques ou multifactoriels ou héréditaires cachés

Le cancer est une maladie toujours génétique mais *rarement héréditaire* **CAR** il résulte de l'**accumulation** dans une cellule de mutations qui touchent les gènes de la prolifération cellulaire. Dans la majorité des cas, c'est « l'environnement » qui est responsable.



- La population générale démarre *sans mutation* : si elle développe un cancer, ce sera un **cancer tardif**
- Le sujet prédisposé est déjà un peu avancé dans le chemin vers le cancer : s'il développe un cancer, ce sera un **cancer précoce**.

→ Dans les formes héréditaires, il existe un risque de transmission de la prédisposition (ce qu'on appelle une fragilité) de 50%.



MAIS *il y a possibilité de ne pas développer de cancer même si l'on a accumulé quelques mutations : c'est le cas des tumeurs bénignes. Soit il manque des mutations nécessaires à l'initiation du cancer, soit elles ont été réparées.*

Présentations cliniques

1. Situations cliniques rares	
Hereditary Cancers	Rétinoblastome - Sarcome
	Tumeur de Wilms
Maladies héréditaires prédisposant au cancer *avec stade précancéreux et/ou pathologies associées*	MEN 1 et 2
	Polypose colique familiale
	Phacomatoses : NF1, 2, VHL…
Maladies de la réparation de l'ADN et/ou déficits immunitaires héréditaires	Ataxie télangiectasie
	Xeroderma pigmentosum
	Wiscott-Aldricht
2. Agrégations familiales de cancers communs	
Un seul site anatomique touché	Colon
	Sein
	Mélanome
Plusieurs sites anatomiques touchés	Sein-Ovaire
	Colon-Endomètre
	Li-Fraumeni
3. Hérédité sans agrégation familiale de cancer évidente	
Hétérozygotes pour l'ataxie télangiectasie	
Polymorphismes de gènes des systèmes métaboliques (CP450), gènes modificateurs, gènes à faible pénétrance	
4. **Syndromes avec dysmorphie**, *avec ou sans altération chromosomique*	
Trisomie 21	
Klinefelter	
WAGR	
Syndromes avec délétions : rétinoblastoma, PAF…	

IV/ Le Rétinoblastome

1. Généralités

Epidémiologie	-tumeur oculaire maligne embryonnaire la plus fréquente de l'enfant -1/15000 naissances (50 cas/an en France)
Pronostic	-visuel -vital (pays peu développés)
Sémiologie	-unilatéral, bilatéral -unifocal, plurifocal -rétinome
Remarques	-bilatéralisation possible -pas de formes de l'adulte -risque de tumeurs secondaires
Origine	-sporadique (90% des cas) -familial (10% des cas)
Génétique	-gène RB1 (13q14) impliqué dans le cycle cellulaire

2. Diagnostic clinique

Dans 90% des cas, le diagnostic se fait avant 3 ~~ans~~ *importance d'un diagnostic précoce !*

Les signes d'appel sont :

leucocorie  et strabisme 

Le diagnostic se fait au *fond d'œil* : on observe une masse tumorale blanchâtre à l'examen du fond d'œil fait devant un signe d'appel.
En cas d'énucléation, on peut poser un diagnostic histologique.

3. Traitements conservateurs

~ Traitements locaux : disques radioactifs, cryothérapie, laser, thermothérapie, thermochimiothérapie.
~ Irradiation externe (!! effets secondaires !!)

4. Suivi

~ Suivi du traitement
~ Surveillance oncologique (rétinoblastome, tumeurs secondaires)
~ Information du patient sur les aspects génétiques de la maladie (transmission, risque de tumeur secondaire)

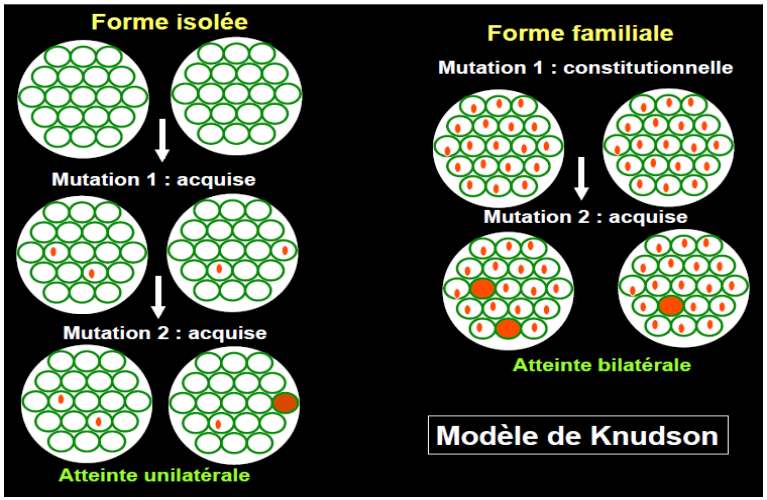
V/ Génétique du rétinoblastome

1. Rappels

Sporadique (90%)
-forme unilat 60%
-forme bilat 40%

Familial (10%)
-le plus souvent bilat
-âge précoce au diagnostic
-existence d'un trait génétique (autosomique dominant)

2. Prédisposition génétique au rétinoblastome



Modèle de KNUDSON

- 2 altérations génétiques dans une même cellule de la rétine sont nécessaires
- Dans les formes bilatérales, on retrouve 1 mutation germinale et 1 mutation somatique
- Dans les formes unilatérales, on retrouve 2 mutations somatiques

L'hypothèse de Knudson fut complétée plus tard :
→ Les 2 mutations nécessaires à l'apparition d'un rétinoblastome correspondent à l'inactivation des 2 allèles d'un même gène.

Le gène RB1 *(27 exons et 183 kb)*
Les mutations constitutionnelles de ce gène sont retrouvées dans :

- Les formes familiales
- Les formes bilatérales sporadiques
- 10% des formes unilatérales sporadiques

→ transmission à la descendance ½ et risque de tumeur secondaire

Le gène RB1 code pour une protéine nucléaire **pRB** de 110kDa :

- De la famille des « pocket protein »
- Protéine ubiquitaire
- Inhibe la prolifération cellulaire via l'inhibition de E2F (agit par remodelage chromatinien sur les régions promotrices)

3. Prise en charge génétique

Que faut il faire lors d'une consultation de génétique ?

- ~ Informer sur la prédisposition génétique
- ~ Proposer une étude directe du gène RB1
- ~ Recueillir le consentement
- ~ Faire une étude du caryotype
- ~ Faire 2 prélèvements

SI pas de mutation identifiée de RB1 : il n'y a pas de test possible (pb de sensibilité des techniques et d'existence de mosaïques somatiques)
→ surveillance ophtalmologique des apparentés
SI mutation identifiée du gène RB1 :
→ test dans la fratrie du sujet porteur, test chez les parents de l'enfant porteur, test chez l'enfant du sujet porteur (diagnostic pré ou post natal)

V/ Prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire

Il faut associer
Cancers du sein et de l'ovaire // Cancers colorectal et de l'utérus

1. Epidémiologie

Cancer du sein :

- Le plus fréquent de la femme
- Plus de 40 000 nouveaux cas/an
- Dont 2000 en France
- Survie à 5ans > 50%

Cancer de l'ovaire :

- Incidence 1%
- 3 900 nouveaux cas/an
- Dont 200 en France
- Survie à 5ans = 30%

→ Une partie de ces cancers seraient liée à une prédisposition génétique constitutionnelle.

2. Prédisposition génétique

~ Risque cumulé sur la vie d'une femme de développer un cancer du sein = 8 à 10%
~ Femme porteuse d'un gène de prédisposition : risque > 70%
= facteur de risque le plus important !
→ nécessité de dépister ces femmes à très haut risque + prise en charge multidisciplinaire adaptée

3. Diagnostic

Phénocopies = *même phénotype mais génotype différent*
Pas de signes cliniques évidents permettant de distinguer les cancers *sporadiques* et *héréditaires*

~ Age de survenue précoce (< 40ans)
~ Atteinte bilatérale et/ou multifocale
~ Dvlpt de cancers multiples (sein, ovaire)
~ Existence de parents au 1e degré atteints de cancers mammaires
~ Association à un cancer de l'ovaire
~ Association à un cancer du sein chez l'homme
~ Type histologique médullaire

Cancers mammaires

- 3 femmes ou plus, atteintes à un jeune âge dont 2 au moins sont apparentées au 1e degré
- Age moyen 43 ans (55ans pour les cancers sporadiques)
- Transmission autosomique dominante

Cancers mammaires affectant les 2 sexes

- Exceptionnel
- Touche les individus ayant 3 sujets atteints dans la même branche familiale
- Transmission autosomique dominante

Cancers familiaux sein/ovaire

- Défini par l'existence de 3 cas ou plus de cancer du sein et de 2 cas de cancer de l'ovaire
- Transmission autosomique dominante

Syndrome de Li-Fraumeni

- 1% des PHCM
- Mutation du gène p53
- Associe dans une même branche familiale : sarcomes, cancers du sein, hémopathies malignes, tumeurs cérébrales, corticosurrénalomes
- Transmission autosomique dominante
- Risque de cancer du sein x18

Maladies héréditaires avec risque de cancer du sein

- Syndrome de Reifenstein
- Maladie de Cowden
- Ataxie télangiectasie

Rq : plus les cancers sont diagnostiqués jeunes, plus le risque de prédisposition est élevé

4. La consultation d'oncogénétique

L'objectif de la consultation d'oncogénétique est

- *Soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de la maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes*
- *Soit de rechercher chez une personne asymptomatique, une anomalie génétique susceptible d'entrainer à terme le dvlpt d'une maladie chez la personne ou sa descendance.*

Il faut consulter si l'on se trouve dans l'une de ces configurations :
~ Présence d'au moins 3 cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez des sujets appartenant à la même branche parentale et unis entre eux par un lien de 1e ou 2e degré.
~ Présence chez des sujets unis par un lien de 1e degré d'au moins 2 cas de cancers du sein dont l'un est <40ans ou dont un cas est masculin.

~ Présence chez des sujets unis par un lien de 1e degré d'un cas de cancer du sein et d'un cas de cancer de l'ovaire.

Déroulement de la consultation :

- Interrogatoire sur les atcds médicaux et chirurgicaux du consultant
- Consultation ensuite centrée sur la reconstitution de l'histoire médicale de la famille

→ réalisation de l'arbre généalogique du consultant

- Localisation tumorale, âge au diagnostic, âge des sujets indemnes, quels sont les liens de parentés avec les autres membres de la famille

→ le consultant devient le représentant de *l'ensemble* de sa famille

Le médecin doit fournir une information adaptée au consultant : c'est un préalable nécessaire à l'analyse se son tableau familial.

1e conclusion : analyse de l'histoire familiale
- **Information adaptée**
- **Evaluation du risque familial et tumoral**

Si on affirme une prédisposition familiale correspondant à un syndrome authentifié…

Il faut :

~ Définir la nature du risque familial
~ Définir le risque « a priori » de développer un cancer
~ Restituer sur l'arbre les personnes concernées par les mesures de dépistage
~ Prise en charge psychologique
~ Prélèvements sanguins pour des tests génétiques
~ Choix du cas index : individu atteint qui a présenté le cancer à l'âge le plus précoce
~ Informer le patient avant la réalisation du test génétique

Comment informer le patient ?
Limites du test envisagé
Introduire la notion d'hétérogénéité
Pbs psychologiques
Confidentialité des résultats

→ DONC, on recherche des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2
- Sur prélèvement *sanguin*
- Chez une patiente présentant un cancer du *sein* et/ou *ovaire*
- Après *consentement* éclairé

Soit l'existence d'une prédisposition familiale peut être éliminée

Soit l'existence d'une prédisposition familiale est suspectée

Etape diagnostique : la 2e consultation

Test positif
= Mutation identifiée
- Contrôle sur 2e prélèvement
- Prise en charge psychologique
- Recherche de la mutation chez les apparentés indemnes

Test négatif
- N'exclut pas la poursuite de l'enquête génétique
- Mesure de dépistage aux apparentés de sujets atteints

5. Gènes de prédisposition

= mutation germinale entrainant une susceptibilité autosomique dominante à prénétrance variable

BRCA1

Gène localisé sur le chromosome 17 et exprimé dans de nombreux tissus.

- *Famille avec 3 cas de cancers du sein*

45% de mutation

Pour les femmes **BRCA1+** : risque de cancer du sein de **50% à 50ans** et **65% à 70ans.**

- *Cancers du sein*

Mutation de BRCA1 chez **10%** des femmes dont le cancer du sein s'est développé **avant 33 ans.**

Femmes BRCA1 ayant présenté un cancer du sein sont à haut risque de développer un **cancer controlatéral**.

Risque de cancer du sein de **48% à 50 ans** et de **64% à 70ans**.

- *Syndrome sein/ovaire*

80% de mutation

Cancers **épithéliaux invasifs**

Risque cumulé de cancers ovariens de **39%** et risque d'être atteinte d'un cancer de l'ovaire avant **45ans de 10%.**

BRCA2

Gène localisé sur le chromosome 13

~ Impliqué dans **20%** des cancers du sein des femmes jeunes non liés à BRCA1
~ Risque de cancer du sein à **70 ans de 45%**
~ Risque de cancer du sein serait **plus tardif** que pour BRCA1
~ Impliqué dans la plupart des prédispositions au cancer du sein **chez l'homme**
~ Couvrirait la totalité des **syndromes sein/ovaire** non liés à BRCA1
~ Risque de cancer de l'ovaire **avant 45 ans < 1%**

Mutations des gènes BRCA

~ Près de 1000 mutations différentes
~ 85% des mutations observées sont inactivatrices
~ Leur fréquence est variable en fonction des ethnies

→ La fréquence des personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère BRCA est estimée entre 1/300 et 1/800

DONC *40 à 85%* risque de cancer du sein avant 70ans
10 à 63% risque de cancer de l'ovaire avant 70ans

NB : tous les autres pourcentages sont dans les diapos, j'en ai marre de les recopier, de toute façon on va pas les apprendre par cœur !

Spectre d'expression tumorale

~ Sur-risque probable de cancer du pancréas
~ Sur-risque possible de cancer de la prostate
~ Sur-risque très important de cancer des trompes de Fallope
~ Absence de sur-risque de cancer colo-rectal

Prédispositions autosomiques dominantes au cancer de sein survenant dans un contexte spécifique et rare

- Sd de Li et Fraumeni : mutation de P53
- Maladie de Cowden : mutation de P-TEN
- Maladie de Peutz-Jeghers : mutation de STK11

6. Interprétation des tests génétiques

Interprétation de résultat positif

- *Chez une personne atteinte de cancer du sein (ou ovaire)*

Confirmation du diagnostic de prédisposition *(test simple, qq semaines)*

Proposition de diagnostic prédictif aux apparentés

- *Sein*

Surveillance clinique 2 fois /an dès 20ans

Imagerie mammaire 1 fois/an

Chirurgie prophylactique (décision difficile !)

- *Indication de cette chirurgie*

Opposée chez les femmes < 30ans ou si risque tumoral < 20%

Peut être proposée si risque > 60%

- *Stratégie de dépistage*

70% des femmes suivies feront un cancer du sein → réduction de mortalité de 30 à 50% → 17% des femmes vont mourir d'un cancer du sein

- *Surveillance des ovaires*

Echographie pelvienne annuelle dès 35 ans

Ovariectomie prophylactique proposée après 40ans (BRCA1) ou 45ans (BRCA2).

Interprétation de résultat négatif

~ Aucune mutation identifiée chez le cas index
~ 30% des formes héréditaires de cancer du sein seul ne sont pas liées à BRCA1 et BRCA2
~ La sensibilité des techniques de détection est de l'ordre de 70%

→ *Un résultat négatif diminue la probabilité de prédisposition de l'ordre de 50%*

Les limites technico-biologiques

➢ Tous les gènes ne sont pas connus : même si le résultat est négatif, il reste un risque résiduel
➢ Variant de signification inconnue et polymorphismes (allèle neutre)
➢ Variabilité phénotypique : gènes modificateurs ?
➢ Mutations complexes (réarrangements de grande taille ?)