

L'ONCOGENETIQUE 2.0 : nouvelles indications et avancées

ONCOGENETICS 2.0: new indications and advances

LE MORILLON A.¹, HENDRICKX J.¹ et T'KINT DE ROODENBEKE D.²

¹Service de Génétique, H.U.B - Hôpital Erasme

²Service d'Oncogénétique, H.U.B - Institut Bordet

RÉSUMÉ

La découverte ces 10 dernières années de l'implication de nombreux gènes dans des prédispositions monogéniques héréditaires, pour divers types de cancer, nous permet progressivement de proposer à un nombre grandissant de patients une prise en charge plus personnalisée, que ce soit en termes de dépistage et prévention mais également parfois de traitements. Dans cet article, nous abordons les indications des tests génétiques pour certains types de cancer, les implications des différents résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, et le cadre dans lequel se déroule ces tests.

Rev Med Brux 2024; 45 : 392-397

Mots-clés : oncogénétique, cancer, prédisposition

ABSTRACT

The discovery over the last 10 years of the involvement of a large number of genes in hereditary monogenic predispositions for various types of cancer is gradually enabling us to offer an increasing number of patients personalised care, in terms of screening, prevention and sometimes even treatment. In this article, we discuss the indications for genetic testing for some types of cancer, the implications of the various results, whether positive or negative, and the test procedure.

Rev Med Brux 2024; 45: 392-397

Keywords: oncogenetic, cancer, predisposition

INTRODUCTION

5 % des cancers de l'adulte sont dus à une prédisposition monogénique héréditaire, c'est-à-dire due à l'influence d'un seul gène, et on estime qu'au moins 2 % des individus sans antécédent personnel de cancer portent ce type de prédisposition¹. Ces personnes peuvent développer des cancers à des âges plus précoces que ce qui est attendu pour le reste de la population. Le dépistage de ces individus est donc primordial afin de leur proposer une surveillance personnalisée, permettant une prise en charge précoce et adaptée en cas de cancer et augmentant les chances de réussite des traitements, ainsi que la prévention de l'apparition de certaines tumeurs.

Il n'est à l'heure actuelle pas possible, ni pertinent, de proposer à l'ensemble de la population l'analyse de panels de gènes dont les variants pathogéniques prédisposent au cancer. Des critères de tests ont ainsi été établis de manière collégiale en Belgique, ainsi que des recommandations pour le dépistage et la prise en charge des patients et de leurs apparentés. Du fait du grand nombre de gènes impliqués dans le développement de nombreux types de cancer, nous nous

concentrerons ici sur les prédispositions de l'adulte les plus fréquentes et elles ne pourront être exhaustives.

QUAND PRESCRIRE UN TEST GÉNÉTIQUE GERMINAL DANS LE CADRE DE CANCERS ?

Un variant pathogénique, aussi appelé mutation, est dit germlinal lorsqu'il est présent chez un individu dès sa naissance dans l'ensemble de ces cellules. Certains confèrent un risque augmenté de cancer et peuvent être recherchés à partir d'un simple prélèvement sanguin.

Cancer du sein et/ou de l'ovaire

Le cancer du sein touche 10 à 12 % des femmes en Belgique. Environ 30 % des cancers du sein surviennent dans un contexte familial et 5 à 10 % d'entre eux sont liés à une « prédisposition génétique majeure »^{2,3}. Le cancer de l'ovaire est plus rare et concerne 1 à 1,5 % des femmes, mais 15 à 25 % de ces cancers sont dus à une mutation dans un gène de prédisposition au cancer^{4,5}.

Le Collège de Génétique belge recommande actuellement l'analyse simultanée d'un panel comprenant au

minimum les 13 gènes, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *BARD1*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, *CHEK2*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2* et *MSH6*, pour les personnes répondant aux critères suivants :

- cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- cancer du sein de type triple négatif diagnostiqué avant l'âge de 60 ans ;
- cancer du sein bilatéral, dont le premier diagnostiqué avant l'âge de 60 ans ;
- cancer du sein avant l'âge de 60 ans ET une apparentée avec cancer du sein < 60 ans ou cancer du sein bilatéral ou un apparenté masculin avec un cancer de la prostate avant 60 ans ;
- cancer du sein et un apparenté avec un cancer du sein masculin, un cancer de l'ovaire, un cancer de la prostate métastatique ou un adénocarcinome du pancréas ;
- cancer du sein > 60 ans et ayant au moins 3 apparenté.e.s atteint.e.s de cancer du sein/prostate, dont 2 reliées au 1^{er} degré (ou 2^e degré via un homme), et dont 1 diagnostiqué < 60 ans ;
- cancer du sein chez une patiente appartenant à une ethnie pour laquelle certaines mutations spécifiques sont fréquemment retrouvées (ex : Ashkénaze) ;
- cancer du sein masculin chez un homme ;
- cancer ovarien/tubaire/péritonéal primitif séreux de haut grade.

Ainsi, une consultation d'oncogénétique commence généralement par la réalisation d'un arbre généalogique afin d'évaluer si l'histoire personnelle et/ou familiale répond à ces critères.

Les personnes porteuses d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* peuvent bénéficier d'inhibiteurs de PARP, une classe de molécules efficaces en particulier sur les tumeurs associées à un variant pathogène dans un de ces gènes. Dans ce contexte, une analyse génétique peut être proposée à visée théranostique (c'est-à-dire en vue de bénéficier d'un traitement) chez toute personne ayant un cancer du sein métastatique ou précoce mais avec des facteurs de « haut risque » c'est-à-dire : une tumeur de plus de 2 cm, la présence de plus de 4 ganglions envahis, l'absence de réponse complète à la chimiothérapie ou autres. Cette analyse génétique à visée théranostique peut être prescrite lors d'un conseil génétique mais également par les oncologues et gynécologues.

Actuellement, afin de nuancer le risque de cancer du sein, il n'est proposé en routine clinique qu'une recherche de prédisposition héréditaire majeure monogénique au cancer du sein. Or nous savons que d'autres facteurs interviennent comme les facteurs hormonaux, environnementaux, psycho-sociaux mais également, validés ces dernières années, des « scores de risques polygéniques » (PRS) qui sont des prédispositions polygéniques aux cancer du sein dues à de multiples facteurs génétiques mineurs basées sur la présence de SNPs (*single nucleotide polymorphism*). Des études sont en cours pour proposer aux patientes dans le futur, en routine clinique, une évaluation plus

précise de leurs risques de cancer via l'utilisation de ces PRS combinés à la présence de leur facteurs personnels.

En attendant, en l'absence de variant monogénique identifié, les apparentées doivent être considérées comme « à plus haut risque de cancer du sein ». Une consultation de génétique est donc toujours recommandée pour la remise des résultats, ou après, quel que soit le résultat, afin que des recommandations de surveillance pour le.la patient.e et ses apparentées soient formulées.

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. En Belgique, on dénombre 9.500 nouveaux cas par an. Les formes familiales de cancers de la prostate sont observées dans environ 20% des cas et l'existence d'une prédisposition héréditaire majeure compatible avec une transmission monogénique est retrouvée dans environ 8% des cas de cancer prostatique avant 85 ans, 65% des cas avant 56 ans⁶.

Le Collège de Génétique belge recommande actuellement l'analyse simultanée d'un panel de gènes dont les variants pathogéniques prédisposent notamment au cancer de la prostate, pour les personnes répondant aux critères suivants :

- cancer de la prostate diagnostiqué avant l'âge de 55 ans ;
- patient ayant 1 apparenté.e (au 1^{er} degré ou 2^e degré) avec cancer du sein avant 50 ans ou cancer de prostate avant 60 ans ou cancer de prostate métastatique ou cancer ovarien ou adénocarcinome du pancréas ;
- patient ayant au moins 3 apparenté.e.s (au 1^{er} degré ou 2^e degré) avec cancer du sein et/ou cancer de prostate, et l'un d'entre eux diagnostiqué avant 60 ans ;
- patient appartenant à une ethnie pour laquelle certaines mutations spécifiques sont fréquemment retrouvées (ex : Ashkénaze).

De même que pour le cancer du sein, les personnes porteuses d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* peuvent bénéficier d'inhibiteurs de PARP sous certaines conditions. Aussi, une analyse génétique à visée théranostique est indiquée chez toute personne ayant un cancer de la prostate métastatique.

Au centre de génétique humaine de l'ULB sont testés actuellement pour cette indication : *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *HOXB13*, *PALB2*, *PTEN* et *TP53*.

Cancer du pancréas

Les adénocarcinomes pancréatiques, qui doivent être distingués des autres types de tumeurs malignes du pancréas et en particulier des tumeurs neuro-endocrines, représentent 3% des cancers en Belgique. Le pronostic est encore aujourd'hui mauvais. La seule chance de guérison est la chirurgie, mais seuls 15% des patients sont jugés opérables lors du diagnostic⁷. Bien que la plupart des cancers du pancréas soient sporadiques, 5 à 10% des cas sont d'origine héréditaire⁸.

Vu, à nouveau ici, l'intérêt thérapeutique mais également la possibilité d'un dépistage, le Collège de Génétique belge recommande actuellement l'analyse simultanée d'un panel comprenant au minimum les gènes suivants : *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *TP53* et *PALB2* chez toutes les personnes atteintes d'un cancer du pancréas.

Cancer colorectal

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme et le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme. Environ 30 % des cancers colorectaux sont des formes familiales. Environ 2 à 5 % sont associés à des facteurs génétiques héréditaires majeurs bien caractérisés comprenant le syndrome de Lynch ou HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*), la polypose adénomateuse familiale (PAF), la polypose adénomateuse familiale atténuée liée à des mutations du gène *MUTYH*, le syndrome de Peutz-Jeghers, la polypose juvénile et le syndrome de Cowden⁹. Les 20-25 % des formes familiales restantes n'ont pas d'étiologie génétique décrite.

Un test génétique est indiqué en cas de :

- plus de 15 polypes adénomateux cumulés (sur plusieurs années) quel que soit l'âge ;
- plus de 10 polypes adénomateux cumulés (sur plusieurs années) avant 60 ans ;
- plus de 5 polypes adénomateux cumulés (sur plusieurs années) avant 40 ans ;
- plus de 5 polypes adénomateux cumulés (sur plusieurs années) avec cancer colorectal personnel avant 60 ans ;
- suspicion de syndrome rare (polypose juvénile, syndrome de Cowden, syndrome de Peutz-Jeghers) ;
- patient.e avec cancer du côlon (ou cancer de l'endomètre) et critères d'Amsterdam ou de Bethesda ;
- patient.e avec cancer du côlon (ou cancer de l'endomètre) et perte d'expression *MLH1*/*PMS2* ET absence d'hyperméthylation de *MLH1* (en biologie moléculaire) ;
- patient.e avec cancer du côlon (ou cancer de l'endomètre) et perte d'expression *MSH2*/*MSH6* ;
- patient.e avec cancer du côlon (ou cancer de l'endomètre) et profil « MSI High » et absence d'hyperméthylation de *MLH1* (en biologie moléculaire).

Mélanome

En Belgique, environ 3.600 personnes sont atteintes de mélanome chaque année, le cinquième cancer le plus fréquent. On estime que 10 % sont dus à une prédisposition monogénique¹⁰.

4 gènes doivent au minimum être analysés (*BAP1*, *CDK4*, *CDKN2A* et *POT1*) chez les personnes répondants aux critères suivants :

- ayant 2 mélanomes ;
- ayant un mélanome et un.e apparenté.e avec un mélanome invasif (ou un cancer du « spectre », en particulier un cancer du pancréas, un sarcome ou un mésothéliome).

Cancer du poumon

On connaît aujourd'hui deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du poumon : *TP53* (*Tumor protein P53*)¹¹ et *EGFR*¹² (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Tous deux sont impliqués dans les adénocarcinomes pulmonaires avec une prévalence d'environ 1 %. Traditionnellement, les patients avec cancer héréditaire sont des non fumeurs, jeunes, présentant une histoire familiale évocatrice (cf. *TP53*). Cependant, de plus en plus, c'est le profil moléculaire tumoral qui oriente vers une origine héréditaire (cf. *EGFR*).

Aucune recommandation n'a encore été validée au niveau du Collège de Génétique belge, mais nous pourrions orienter une analyse génétique pour les adénocarcinomes :

- sur base somatique (en AAP par NGS sur tissu tumoral) : avec la présence d'une mutation de *EGFR* (surtout si T790M) et une fréquence allélique (VAF) supérieure ou égale à 30 % ;
- sur base de l'histoire personnelle et/ou familiale (cf. Critères de Chompret « adaptés ») :
 - diagnostiqué avant 50 ans ET présence d'une mutation de *EGFR* en somatique ;
 - diagnostiqué avant 46 ans ET une histoire personnelle ou familiale (1^{er} ou 2^e degré) d'un cancer du spectre de Li-Frauménî c.à.d cancer du sein < 50 ans, sarcome, carcinome cortico-surrénalien, gliome, leucémie aigüe, tumeur du plexus choroïde, adénocarcinome du poumon < 56 ans).

TEST GÉNÉTIQUE CHEZ DES PERSONNES INDEMNES DE CANCER

En cas de découverte au sein d'une famille d'un variant pathogénique prédisposant au cancer, il est possible de proposer une recherche ciblée présymptomatique chez les apparenté.e.s leur permettant d'accéder à une prise en charge médicale adaptée à leurs risques. Dans l'idéal, les tests doivent être réalisés « en cascade », c'est-à-dire un test chez les apparenté.e.s du premier degré, puis ceux du deuxième degré qui seraient toujours à risque d'avoir hérité du variant familial.

Malheureusement, au sein de certaines familles, les personnes ayant présenté un cancer (cas index) ne sont plus présentes. Ainsi, lorsqu'une famille répond aux critères de test, mais qu'il n'est plus ou pas possible de tester le ou les cas index, il est possible de réaliser un test dit « pré-symptomatique » chez les apparenté.e.s indemne.s.

Notons que pour le cancer du pancréas, un test génétique est proposé aux apparenté.e.s du premier degré indemne.s uniquement lorsque l'histoire familiale répond aux critères suivants :

- 3 personnes ou plus atteintes d'un cancer du pancréas, dont l'une au premier degré de la personne non atteinte à tester ;
- 2 apparenté.e.s ou plus du premier degré présentant un cancer du pancréas ;

- 3 apparenté.e.s ou plus ayant un cancer du pancréas ou d'autres types de cancers (cancer du sein et/ou cancer de l'ovaire et/ou cancer de la prostate), dont un.e apparent.é.e au premier degré des deux autres et dont un cancer diagnostiqué à un âge précoce (avant 60 ans);
- forte suspicion clinique d'un des syndromes rares suivants : mélanome héréditaire ou syndrome de Peutz-Jeghers.

Ces tests pré-symptomatiques sont encadrés par des recommandations de bonnes pratiques nationales et internationales et se réalise lors d'un conseil génétique en 3 temps. D'abord, une première consultation où si une mutation est mise en évidence, les risques associés et la prise en charge recommandée, sont discutés. Ensuite, les patient.e.s doivent rencontrer un.e psychologue endéans les 2 mois qui précèdent la remise des résultats (délai nécessaire à la réalisation des tests). Enfin, ceux-ci sont remis lors d'une nouvelle consultation de génétique.

Accompagnement psychologique en génétique

La consultation psychologique en génétique est une consultation particulière car elle constitue un espace dans lequel peuvent surgir des questions toutes autres que celles posées au généticien¹³.

La démarche en génétique est encadrée par une équipe pluridisciplinaire composée de : généticien.ne, conseiller.ère en génétique et psychologue (consultations gratuites). La consultation psychologique est prévue de manière systématique pour tout patient dans une démarche pré-symptomatique avant la remise de résultat (en cas de prédisposition héréditaire identifiée dans la famille ou suspicion de prédisposition).

Cette démarche peut avoir un impact sur le fonctionnement psychologique. C'est pourquoi, une consultation avec un.e psychologue est prévue. Par ailleurs, la réalité psychique et la réalité médicale évoluent dans des temporalités différentes. Il peut dès lors y avoir un décalage.

Quel est le rôle du psychologue dans un service de Génétique?

- S'assurer de la compréhension du risque de maladie;
- Donner du sens à la démarche du patient (expression ressentis+ clarifications);
- Entourer les décisions du patient;
- Aborder le fonctionnement familial;
- Travailler la communication de l'information aux proches;
- Accompagner et soutenir le patient et l'entourage;
- Référer vers des spécialistes si nécessaire.

UN DÉPISTAGE PERSONNALISÉ

Cancer du sein

Parmi les différents gènes analysés, tous ne sont pas impliqués dans les mêmes niveaux de risque de cancer. Les prédispositions génétiques héréditaires au cancer du sein peuvent être réparties en deux

grandes catégories de gènes, selon le risque relatif de cancer mammaire auquel ils sont associés :

- « haut risque » de cancer du sein, c'est-à-dire risque relatif de cancer du sein multiplié par un facteur d'au moins 4 ou 5 par rapport à la population générale (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*);
- « risque modéré », risque relatif compris entre 2 à 4 (*CHEK2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *BRIP1*).

Le Collège de Génétique belge a établi des recommandations de dépistage et de prise en charge adaptées pour chaque gène¹⁴. Ces recommandations spécifient l'âge auquel le dépistage doit débuter, avec quels examens et à quelle fréquence en fonction de l'âge des patients.

En cas de risque supérieur à 30 %, une mastectomie prophylactique est possible. Il ne s'agit néanmoins pas d'une garantie complète contre la survenue d'un tel cancer¹⁵. Vu l'alternative possible avec la mise en place d'un dépistage intensif efficace, les patientes doivent discuter avec leur équipe médicale, prendre des informations auprès de chirurgiens plastiques qualifiés et tenir compte de leur vécu et leur désir. La technique de retrait ainsi que le type de reconstruction sont essentiels; une prise en charge par une équipe dédiée dans un centre de référence est primordiale. Par la suite, un suivi annuel par échographie mammaire reste recommandé. Un suivi psychologique est hautement recommandé pour accompagner les patientes dans cette démarche.

En l'absence de découverte d'un variant monogénique expliquant l'histoire personnelle et/ou familiale des patient.e.s, l'équipe de génétique doit adapter les recommandations de surveillance des patient.e.s et de leurs apparenté.e.s en fonction des antécédents personnels et familiaux. Pour cela, la réalisation d'un arbre généalogique complet est nécessaire. Le logiciel de prédiction Canrisk (BOADICEA version V) est utile et permet de tenir également compte de facteurs personnels tels que la densité mammaire, l'âge de la ménarche, la prise d'un traitement hormonal¹⁶. En cas de haut risque de cancer du sein (c'est-à-dire pour un score supérieur à 30 %), malgré l'absence de variant pathogène identifié, un suivi intensif est mis en place (dépistage par IRM mammaire en plus d'une mammographie et échographie annuelles, possibilité de mastectomie prophylactique). En cas de risque modéré, un simple suivi par mammographie et échographie annuelles est recommandé, avec un âge de début adapté aux antécédents familiaux pour les patientes indemnes de cancer (5 à 10 ans avant l'âge au diagnostic du cancer le plus précoce dans la famille).

Cancer ovarien

Il n'existe pas d'examen de dépistage efficace du cancer ovarien séreux de haut grade, aussi une annexectomie prophylactique est recommandée en cas de risque augmenté (risque cumulé estimé à 39-58 % pour *BRCA1* et 13-29 % pour *BRCA2*, 11 et 12 % pour *RAD51C* et *RAD51D*)^{17,18}. L'âge auquel l'annexectomie est indiquée dépend du gène impliqué.

Pour certains gènes, il est possible d'attendre que les patientes soient ménopausées, minimisant ainsi l'impact de cette intervention. Pour d'autres gènes, le risque de cancer ovarien étant augmenté dès la quarantaine, une annexeomie est recommandée avant 40 ans (*BRCA1*) ou avant 45 ans (*BRCA2*). Une autre option est actuellement en cours de validation via l'étude TUBA WISP II ouverte en Belgique (UZ Leuven et Bordet-HUB); évaluant l'efficacité d'une salpingectomie bilatérale primaire (retrait des trompes uniquement) suivie, dans un deuxième temps, d'une ovariectomie bilatérale et cela afin d'éviter la ménopause précoce tout en préservant du risque de cancer de l'ovaire.

En l'absence de variant génétique identifié dans une famille, l'indication d'annexeomie prophylactique chez les apparentées du premier degré doit être évaluée en consultation de génétique selon l'histoire familiale.

Cancer de la prostate

De manière générale, les mutations de *BRCA2*, *HOXB13* et *MSH2* sont associées à un risque très élevé de cancer de la prostate (risque cumulé sur toute la vie de 20 à 60 %). Un risque plus modéré a été observé avec les mutations de *BRCA1*, *CHEK2*, *ATM*, *MLH1* et *MSH6* (OR 1,8 à 3,75)¹⁹.

En cas de risque augmenté, le suivi recommandé pour le dépistage du cancer de la prostate consiste en un dosage annuel de PSA et un toucher rectal annuel mais doit débuter dès l'âge de 40 ans au lieu de 50 ans pour certains gènes²⁰.

En l'absence de variant pathogénique identifié dans la famille, selon les antécédents familiaux, cette surveillance peut également être proposée aux apparentés du premier degré 10 ans avant l'âge de diagnostic du cancer le plus précoce dans la famille.

Cancer pancréatique

Aucune manœuvre spécifique de surveillance n'a été formellement démontrée efficace pour la prévention du cancer du pancréas, néanmoins en cas d'antécédent familial de cancer pancréatique, nous recommandons, en cas de risque augmenté dû à une prédisposition monogénique, une première consultation de dépistage à l'âge de 40 ans ou 10 ans plus tôt que le diagnostic de cancer du pancréas le plus jeune dans la famille. Nous proposons une surveillance par cholangio-IRM annuelle et, selon les cas, l'ajout d'une échographie endoscopique tous les 3 ans.

En l'absence de variant pathogénique identifié dans la famille, selon les antécédents familiaux, cette surveillance peut également être proposée aux apparentés du premier degré 10 ans avant l'âge de diagnostic du cancer le plus précoce dans la famille.

Cancer colorectal

Une stratégie de réduction de risque de développer un cancer doit être mise en place chez les personnes atteintes du syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*,

PMS2) au niveau digestif et extradigestif. Elles sont en effet à risque de cancer colorectaux (jusqu'à 60-80 % pour *MLH1* et *MSH2*), des voies digestives hautes (10-20 % pour *MLH1* et *MSH2*), des voies excrétrices rénales (25-30 % pour *MSH2*), de l'endomètre (50 % pour *MSH2*), de l'ovaire (17 % pour *MSH2*) et pour certains de la prostate (20-30 % pour *MSH2*)²¹. Les patients sont dirigés vers la FAPA, association qui aide à l'information des patients (recommandations de suivis détaillées disponibles sur son site²²) et qui gère un registre de patients pouvant aider dans le suivi, l'accompagnement et le traitement des familles.

La prise en charge des polypes diffère également selon le gène impliqué et pour un même gène, comme *APC*, responsable d'une polyposose adénomateuse familiale classique mais aussi d'une forme atténuée, selon le variant pathogène responsable. La stratégie de réduction de risque de développer un cancer colorectal est une colectomie totale lorsque la surveillance et l'exérèse des polypes devient ingérable.

En l'absence de variant pathogénique identifié dans une famille, selon les antécédents familiaux, un suivi par colonoscopie est indiqué chez les apparentés du premier degré 5 à 10 ans avant l'âge au diagnostic du cancer colorectal le plus précoce dans la famille. La fréquence recommandée est tous les 5 ans en l'absence de polypes. Les examens doivent être plus rapprochés en cas de découverte de polypes (la fréquence sera déterminée avec le gastro-entérologue en fonction du nombre et du type de polypes).

Mélanome

La surveillance recommandée pour les personnes porteuses d'un variant pathogénique leur conférant un risque augmenté de mélanome consiste en une consultation en dermatologie annuelle avec dermoscopie digitalisée. Un examen ophtalmologique est également recommandé dès l'âge de 11 ans en cas de portage d'une mutation dans le gène *BAP1*, associé à un risque de mélanome uvéal.

CDKN2A, *BAP1*, *POT1* et *CDK4* augmentent les risques de mélanomes mais également du développement d'autres types de tumeurs. Un suivi personnalisé est ainsi mis en place selon le gène impliqué.

En l'absence de variant pathogénique identifié dans une famille, selon les antécédents familiaux, une simple surveillance dermatologique annuelle est recommandée chez les apparentés du premier degré 5 à 10 ans avant l'âge au diagnostic le plus précoce.

Cancer du poumon

Pour les patients ayant une mutation constitutionnelle d'*EGFR*, le suivi nécessite le dépistage des apparentés, ainsi que le dépistage du cancer du poumon chez les porteurs par un scanner faible dose dès l'âge de 20 à 25 ans. Pour le Li-Fraumeni, il est recommandé de réaliser une IRM corps entier dès le diagnostic génétique, à répéter annuellement.

CONCLUSION

Aujourd'hui, on considère qu'il existe une cause génétique héréditaire « majeure » dans 5 à 10 % de l'ensemble des cancers.

L'intérêt de les mettre en évidence repose sur l'impact grandissant de la présence d'une prédisposition héréditaire dans la prise en charge initiale du cancer - que cela soit sur le plan chirurgical, radiothérapeutique ou médicamenteux - et sur l'amélioration des techniques et de modalités de dépistage pour les apparentés porteurs.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Imyanitov E, Kuligina E, Sokolenko A, Suspitsin E, Yanus G, Iyevleva A, *et al.* Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol.* 2023;14(2):40-68.
2. Hu C, Hart S, Gnanaolivu R, Huang H, Lee K, Na J, *et al.* A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(5):440-51.
3. Couch F, Shimelis H, Hu C, Hart S, Polley E, Na J, *et al.* Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1190-6.
4. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer D, Dao F, *et al.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
5. Kurian A, Ward K, Howlader N, Deapen D, Hamilton A, Mariotto A, *et al.* Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1305-15.
6. Verhage B, Baffoe-Bonnie A, Baglietto L, Smith D, Bailey-Wilson J, Beaty T, *et al.* Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study. *Urology.* 2001;57(1):97-101.
7. Kardosh A, Lichtensztajn D, Gubens M, Kunz P, Fisher G, Clarke C. Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer: A California Population-Based Study. *Pancreas.* 2018;47(8):958-66.
8. Rainone M, Singh I, Salo-Mullen E, Stadler Z, O'Reilly E. An Emerging Paradigm for Germline Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Immediate Implications for Clinical Practice: A Review. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):764-71.
9. Ma H, Brosens L, Offerhaus G, Giardiello F, de Leng W, Montgomery E. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology.* 2018;50(1):49-59.10. Ribeiro Moura Brasil Arnaut J, Dos Santos Guimarães I, Evangelista Dos Santos A, de Moraes Lino da Silva F, Ricardo Machado J, de Melo A. Molecular landscape of Hereditary Melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;164:103425.
10. Ballinger ML, Best A, Mai PL, *et al.* Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):16349.
11. Oxnard GR, Chen R, Pharr JC, *et al.* Germline EGFR Mutations and Familial Lung Cancer. *JCO.* 2023;41(34):527484.
12. Toussaint É. (2021). Les enjeux psychologiques de la consultation de génétique. Dans : Patrick Brun éd., *Du nouveau dans la psycho* (pp. 120-134). Nîmes: Champ social. <https://doi.org/10.3917/chaso.brun.2021.01.0122>
13. College Genetics Belgian Society of Human Genetics (consulté le 17/07/2024). Belgian guidelines for Managing Hereditary Breast and Ovarian Cancer: 05/2023 Update [Internet]. https://www.college-genetics.be/assets/recommendations/fr/guidelines/HBOC%20management%20guidelines_2023.pdf
14. Hartmann L, Lindo N. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(5):454-68.
15. Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham A, Archer S, Babb de Villiers C, *et al.* CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(3):469-73.
16. Chen J, Bae E, Zhang L, Hughes K, Parmigiani G, Braun D, Rebbeck T. Penetrance of Breast and Ovarian Cancer in Women Who Carry a BRCA1/2 Mutation and Do Not Use Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: An Updated Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(4):pkaa029.
17. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, *et al.* Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(12):1242-50.
18. Heidegger I, Tsaur I, Borgmann H, Surcel C, Kretschmer A, Mathieu R, *et al.* Hereditary prostate cancer - Primetime for genetic testing? *Cancer Treat Rev.* 2019;81:101927.
19. Castro E, Goh C, Eeles R. Prostate cancer screening in BRCA and Lynch syndrome mutation carriers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;EdBook_AM.2013.33.e50.
20. Schweizer M, Antonarakis E, Bismar T, Guedes L, Cheng H, Tretiakova M, *et al.* Genomic Characterization of Prostatic Ductal Adenocarcinoma Identifies a High Prevalence of DNA Repair Gene Mutations. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:PO.18.00327.
21. FAPA. (consulté le 17/07/2024). Le syndrome de Lynch [Internet]. <https://belgianfapa.be/fr/lynch-syndrome/>

Travail reçu le 21 mai 2024 ; accepté dans sa version définitive le 19 août 2024.

AUTEUR CORRESPONDANT :

D. t'KINT de RODENBEKE
H.U.B - Institut Bordet
Service d'Oncogénétique
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-mail : daphne.tkint@hubruxelles.be