

Préface

Je connais bien le Professeur Noureddine Boukhatem de l'université Mohammed Premier d'Oujda au Maroc, et ai pu apprécier lors de ses venues depuis 2017, à Clermont-Ferrand, dans mon département d'oncogénétique du Centre Jean-Perrin, à la fois ses qualités humaines, son engagement et son enthousiasme pour l'oncogénétique. Le tour de France des grandes consultations d'oncogénétique lui a permis d'avoir un regard avisé et pluridisciplinaire sur l'oncogénétique moderne.

L'oncogénétique est définie comme la prise en charge des familles dans lesquelles on suspecte un risque héréditaire de cancers, considéré comme le facteur de risque de cancer qui a, de loin, la plus forte valeur prédictive. La découverte des premiers gènes de risque héréditaire de cancer à la fin des années 1980 (gène TP53 et RB1) a permis aux médecins de disposer de l'outil diagnostique qui était indispensable à la pratique de l'oncogénétique. La forte valeur prédictive de ces tests génétiques impose alors au médecin de mettre en œuvre des mesures de dépistage aux personnes et aux familles à haut risque de cancer afin d'améliorer le pronostic quand le cancer se déclare, mais aussi des mesures de prévention des cancers à risque chaque fois que possible afin d'en réduire l'incidence.

L'oncogénétique est née il y a une trentaine d'années dans quelques pays, dont la France, qui a eu la particularité de créer dès 1991 le groupe Génétique et cancer, qui a structuré l'organisation nationale de l'oncogénétique à partir des premières consultations en place de Clermont-Ferrand, puis de Lyon, puis de Paris. Il faudra attendre 2002-2003 pour que le premier plan cancer permette la création de l'Institut national du cancer et soutienne alors officiellement les activités d'oncogénétique, d'abord de diagnostic moléculaire de laboratoire, puis de consultation, puis de suivi des personnes à haut risque de cancer. À partir de ce soutien, un maillage territorial a pu se mettre en place et permettre une prise en charge efficace des familles à haut risque de cancer. La France est ainsi devenue un modèle d'organisation à l'échelle nationale de l'oncogénétique.

L'oncogénétique s'est surtout développée en Europe et en Amérique du Nord. Malheureusement cette discipline reste embryonnaire ou réservée à une élite fortunée et instruite dans de nombreux pays, en particulier des continents asiatiques et africains. C'est pourquoi la démarche du professeur Noureddine Boukhatem d'écrire un livre sur l'oncogénétique est précieuse et utile pour la communauté médicale. Il a produit un travail encyclopédique avec une présentation concise et actualisée par un très gros travail bibliographique qui fera référence et que l'on ne peut que recommander aux médecins oncogénéticiens ou aux étudiants qui se destinent à la pratique de la génétique médicale.

Yves-Jean BIGNON
Directeur du département d'oncogénétique
Centre Jean-Perrin à Clermont-Ferrand

Introduction

Cet ouvrage propose un état de l'art concis et précis dans le domaine des prédispositions génétiques aux cancers. Nous y dressons un aperçu général actualisé sur un domaine encore en cours de maturation. L'accent y est mis sur les aspects cliniques en relation avec la pratique du conseil oncogénétique tel qu'il est exercé en France, d'après mon expérience dans trois services d'oncogénétique (le Centre Jean-Perrin à Clermont-Ferrand, l'Institut Gustave-Roussy et l'Institut Curie à Paris).

Dans les parties 1 et 2, qui constituent le vif du sujet traité dans ce manuel, nous dressons un catalogue des syndromes de prédispositions génétiques aux cancers. Nous traitons les syndromes dans l'ordre de leurs fréquences, tels que déduit des statistiques sur les cas index et apparentés porteurs d'une altération génétique prédisposant au cancer et identifiée dans les différents centres agréés en France en 2016, tirés du rapport de l'Institut national du cancer (INCa)¹.

Ainsi dans la partie 1, nous commençons tout d'abord par le syndrome de prédisposition au cancer du sein/ovaire et le syndrome de Lynch, dont la suspicion de les avoir constitue la première raison des consultations en oncogénétique. Les altérations génétiques prédisposant à ces deux syndromes identifiés chez des cas index et des apparentés en 2016 en France constituent 67 % de toutes les altérations (seins/ovaires 53 % et Lynch 14 %). Nous continuons ensuite par les autres syndromes dont le pourcentage des altérations génétiques identifiées les prédisposant est supérieur à 1 %. Dans la partie 2, nous traitons enfin les syndromes dont le pourcentage des altérations génétiques les prédisposant est inférieur à 1 %.

1. Rapport de l'INCa : « Oncogénétique en 2016/consultations, laboratoires et suivi », décembre 2017.

DÉFINITION. Le terme **cas index** (patient zéro) est utilisé pour désigner la première personne d'une épidémie à avoir été contaminée par un agent pathogène. Ici, le cas index est la première personne dans une famille où on a décelé une anomalie génétique (mutation au sens large).

DÉFINITION. Le terme **apparenté** désigne une personne qui a un lien familial (un lien de sang) avec le cas index.

DÉFINITION. Le terme **syndrome** désigne un groupe de plusieurs symptômes caractéristiques d'une maladie déterminée, constituant une entité clinique reconnaissable et imputable à une certaine cause.

DÉFINITION. Le terme **prédisposition génétique** désigne une probabilité ou une probabilité accrue de développer une maladie particulière en raison de la présence d'une ou de plusieurs mutations du gène et/ou d'antécédents familiaux indiquant un risque accru de la maladie. Aussi appelé **susceptibilité génétique**.

Dans cet ouvrage, nous considérons les syndromes de prédisposition génétique aux cancers qui ont été diagnostiqués en France en 2016 (voir tableau I.1). Ces syndromes sont classés ici (voir tableau I.2) en fonction des statistiques sur les cas index et apparentés porteurs d'une altération génétique prédisposant au cancer, identifiée dans les différents centres agréés en France en 2016.

L'organisation nationale de l'oncogénétique en France, sous l'égide de l'INCa, est un modèle unique et performant permettant une prise en charge complète des familles concernées. La figure I.1, reproduite du rapport de l'INCa cité plus haut, donne une synthèse du parcours des patients index et de leurs familles dans le circuit oncogénétique.

Prédispositions	Gènes	AR	CI +	APP +	Total
Syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)	BRCA1	/	893	1 280	4 356
	BRCA2	/	777	1 165	
	PALB2	/	64	51	
	RAD51	/	16	8	
	Autres	/	12	0	
Syndrome de Lynch	MLH1	/	128	203	1 148
	MSH2	/	163	236	
	MSH6	/	116	134	
	PMS2	/	54	93	
	EPCAM	/	6	10	
	Autres*	/	1	4	

Prédispositions	Gènes	AR	CI +	APP +	Total
Polyposes adénomateuses familiales	APC	/	128	148	528
	MUTYH	BI	64	20	
		MONO	72	86	
	POLE	/	4	4	
	POLD1	/	1	0	
	NTHL1	BI	1	0	
MONO		0	0		
Cancer gastrique diffus familial	CDH1	/	11	36	47
Néoplasies endocriniennes	MEN1	/	45	61	213
	RET	/	40	64	
	CDKN1B	/	3	0	
Maladie de von Hippel-Lindau	VHL	/	28	17	45
Péochromocytome paragangliome héréditaire	SDH	/	66	98	184
	MAX	/	5	5	
	TMEM127	/	2	6	
	EPAS1	/	2	0	
Adénomes hypophysaires familiaux	AIP	/	10	4	14
Ataxie-télangiectasie	ATM	BI	23	5	59
		MONO	2	27	
	MRE11A	BI	0	0	
		MONO	0	2	
Carcinome papillaire rénal héréditaire	FH	/	20	12	37
	MET	/	3	2	
Hémopathies malignes	**	/	14	1	15
Hyperparathyroïdisme	CDC73	/	19	16	51
	CASR	/	16	0	
Maladie de Cowden	PTEN	/	24	21	51
	PIK3CA	/	6	0	
Maladie de Fanconi	FANC	BI	17	10	50
		MONO	5	17	
	RAD51	BI	0	0	
		MONO	0	1	
Mélanome malin familial	CDKN2A	/	28	26	120
	BAP1	/	31	11	
	MITF	/	20	0	
	POT1	/	3	0	
	CDK4	/	1	0	

Prédispositions	Gènes	AR	CI +	APP +	Total
Neurofibromatoses	NF1	/	430	137	682
	NF2	/	36	3	
	LZTR1	/	30	3	
	SMARCB1	/	10	3	
	SPRED1	/	18	8	
	SMARCE1	/	4	0	
Rasopathies et syndrome de Noonan	***	/	159	NR	159
Rétinoblastome	RB1	/	29	6	35
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	FLCN	/	112	55	167
Syndrome de Bloom	BLM	BI	0	2	5
		MONO	0	3	
Syndrome de Carney	ARMC5	/	10	5	18
	PRKAR1A	/	1	2	
Syndrome de Gorlin	PTCH1	/	101	17	120
	PTCH2	/	1	0	
	SUFU	/	1	0	
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	/	31	39	71
	CHEK2	/	1	0	
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK11	/	12	9	21
Syndrome de polypose juvénile	BMPR1A	/	7	9	36
	SMAD4	/	11	9	
Syndrome de Werner	WRN	BI	1	0	3
		MONO	0	2	
Xeroderma pigmentosum	XP	BI	11	15	43
		MONO	3	14	

Tableau I.1. Statistiques sur les cas index et apparentés porteurs d'une altération génétique prédisposant au cancer, identifiée dans les différents centres agréés en France en 2016

COMMENTAIRE SUR LE TABLEAU I.1.– Gènes : nom du (des) gène(s) directement lié(s) à la prédisposition mentionnée et ayant donné lieu à la rédaction d'un compte rendu diagnostic, en France, en 2016. CI + : cas index identifiés en 2016 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s) ; APP + : apparentés identifiés en 2016 comme porteurs d'une altération génétique du (des) gène(s) mentionné(s) ; AR : statut allélique pour les gènes à transmission autosomique récessive ; BI : cas index ou apparentés porteurs de mutations bi-alléliques ; MONO : cas index ou apparentés porteurs d'une mutation mono-allélique ; * hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène *MLH1* ; ** *CEBPA*, *ETV6*, *GATA2*, *KIT*, *MPL*, *SBDS*, *SH2B3*, *SRP72*, *WAS*, etc. ; *** *BRAF*, *CBL*, *HRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1*, *SHOC2*, *SOS1*, *SOS2*, etc.

DÉFINITION. La **méthylation de l'ADN** est l'addition contrôlée enzymatiquement d'un groupe méthyle à une base nucléotidique (telle que la cytosine chez les eucaryotes) dans une molécule d'ADN jouant un rôle dans la régulation de l'expression des gènes (par exemple en inhibant la transcription génétique).

Prédispositions génétiques aux cancers	*CI + et APP +	%	Rang
Syndrome seins-ovaires (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)	4 356	52,62	1
Syndrome de Lynch	1 148	13,87	2
Neurofibromatoses	682	8,24	3
Polyposes adénomateuses familiales	528	6,38	4
Néoplasies endocriniennes	213	2,57	5
Phéochromocytome paragangliome héréditaire	184	2,22	6
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	167	2,02	7
Rasopathies et syndrome de Noonan	159	1,92	8
Mélanome malin familial	120	1,45	9
Syndrome de Gorlin	120	1,45	10
Syndrome de Li-Fraumeni	71	0,86	11
Ataxie-télangiectasie	59	0,71	12
Hyperparathyroïdisme	51	0,62	13
Maladie de Cowden	51	0,62	14
Maladie de Fanconi	50	0,60	15
Cancer gastrique diffus familial	47	0,57	16
Maladie de von Hippel-Lindau	45	0,54	17
<i>Xeroderma pigmentosum</i>	43	0,52	18
Carcinome papillaire rénal héréditaire	37	0,45	19
Syndrome de polypose juvénile	36	0,43	20
Rétinoblastome	35	0,42	21
Syndrome de Peutz-Jeghers	21	0,25	22
Syndrome de Carney	18	0,22	23
Hémopathies malignes	15	0,18	24
Adénomes hypophysaires familiaux	14	0,17	25
Syndrome de Bloom	5	0,06	26
Syndrome de Werner	3	0,04	27
Total	8 278	100	/

Tableau I.2. Ordre des syndromes traités en fonction de leurs fréquences (tel que déduit des statistiques sur les cas index et apparentés porteurs d'une altération génétique prédisposant au cancer, identifiée dans les différents centres agréés en France en 2016). *CI + et APP + : cas index et apparentés.

DÉFINITION. Les **hémopathies malignes** sont des cancers hématologiques : cancers qui apparaissent dans les tissus hématopoïétiques, comme la moelle osseuse, ou dans les cellules du système immunitaire. La leucémie, le lymphome et le myélome multiple sont des exemples de cancer hématologique. Aussi appelé **cancer du sang**.

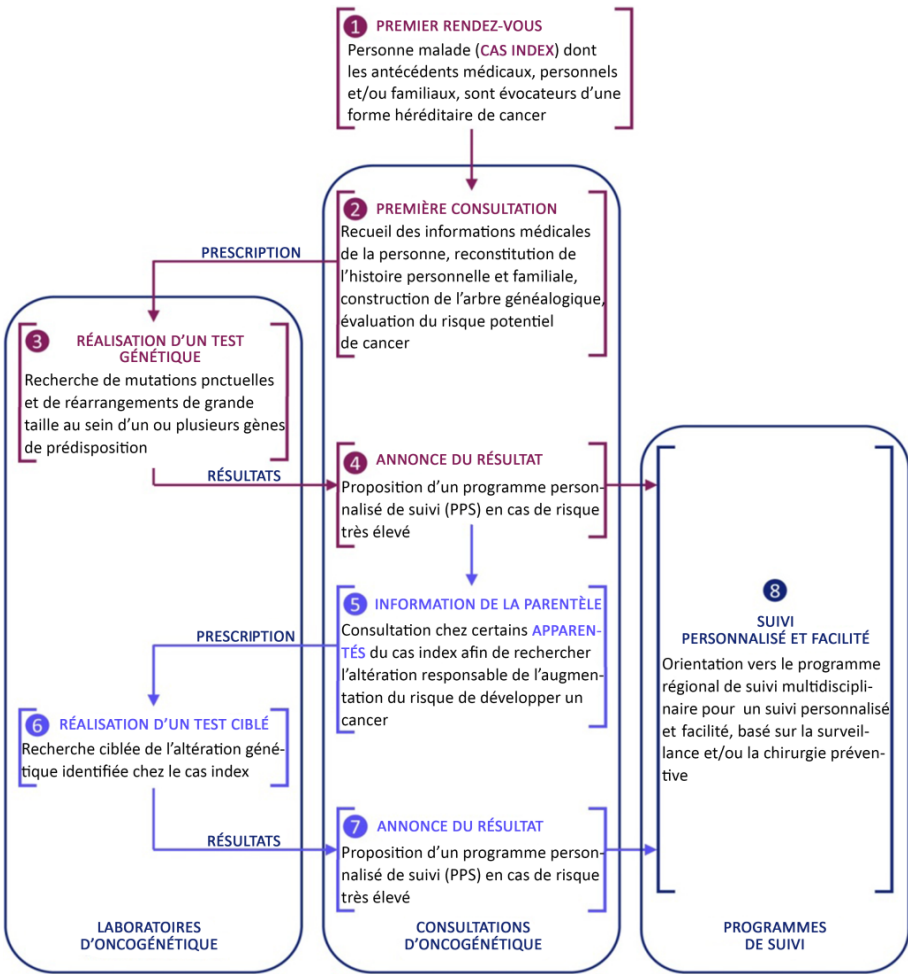


Figure I.1. Parcours global des cas index et apparentés dans le circuit oncogénétique en France