



**HAL**  
open science

## Les trois temps de la prise en charge oncogénétique : la consultation, l'analyse en laboratoire et le suivi personnalisé

Noémie Basset, Camille Desseignés, Christilla Boucher, Florence Coulet,  
Patrick R Benusiglio

### ► To cite this version:

Noémie Basset, Camille Desseignés, Christilla Boucher, Florence Coulet, Patrick R Benusiglio. Les trois temps de la prise en charge oncogénétique : la consultation, l'analyse en laboratoire et le suivi personnalisé. *Annales de Pathologie*, 2020, 40 (2), pp.63-69. 10.1016/j.annpat.2020.01.003 . hal-02791374

**HAL Id: hal-02791374**

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02791374v1>

Submitted on 5 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Les trois temps de la prise en charge Oncogénétique : la consultation, l'analyse en laboratoire et le suivi personnalisé

English Title :

**Clinical Cancer Genetics : a guide for the pathologist**

Noémie Basset <sup>1</sup>, Camille Desseignés <sup>1,2</sup>, Christilla Boucher <sup>1</sup>, Florence Coulet <sup>1,3,4</sup>, Patrick R. Benusiglio <sup>1,3,4</sup>.

1. UF d'Oncogénétique. Département de Génétique, DMU BioGeM. Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, AP-HP .Sorbonne Université. 75013 Paris

2. Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales, Université d'Aix-Marseille, 13385 Marseille cedex 5

3. Faculté de Médecine, Sorbonne Université, 91 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

4. INSERM, UMR\_S 938 Instabilité des Microsatellites et Cancer, Centre de Recherche Saint-Antoine, Hôpital Saint-Antoine, 75012 Paris.

Auteur correspondant :

Patrick R. Benusiglio

Consultation d'Oncogénétique

UF d'Oncogénétique

Département de Génétique

DMU BioGeM

GH Pitié-Salpêtrière

47-83 Boulevard de l'Hôpital

75013 Paris

tél 01 42 17 76 59

[patrick.benusiglio@aphp.fr](mailto:patrick.benusiglio@aphp.fr)

[patrick.benusiglio@cantab.net](mailto:patrick.benusiglio@cantab.net)

Twitter @PBenusiglio

## Résumé

Les patients dont le cancer est associé à une prédisposition génétique doivent être identifiés, puisque leur prise en charge à long terme en dépend. Les anatomopathologistes jouent un rôle clé dans l'initiation de cette démarche. En effet, un diagnostic précis oriente les investigations oncogénétiques, voire les justifie s'il s'agit par exemple d'un cancer colorectal avec perte d'expression de protéines codées par les gènes de mésappariements de l'ADN ou d'un type rare de cancer du rein perdant l'expression de la fumarate hydratase. Les analyses génétiques tumorales représentent aussi une porte d'entrée pour l'Oncogénétique, par exemple cancer bronchopulmonaire avec variant tumoral *EGFR* T790M pré-traitement. En cas de suspicion de prédisposition génétique, le patient est adressé en consultation d'Oncogénétique. Le médecin accompagné d'un conseiller en génétique y collecte les informations personnelles et familiales, les intègre à un processus décisionnel impliquant des outils bioinformatiques et des scores clinico-pathologiques, et prescrit les analyses constitutionnelles. Le laboratoire d'Oncogénétique réalise ensuite l'analyse sous forme de panel de gènes avec des machines de séquençage haut débit. Le résultat est rendu quelques semaines plus tard par l'Oncogénéticien. L'observation d'un variant pathogène résulte en des recommandations de prise en charge à long terme, dépistage et chirurgie de réduction de risque. Les avancées de la médecine permettent aussi dorénavant d'adapter parfois les traitements au résultat. En outre, l'identification d'un variant pathogène permet ensuite aux apparentés de bénéficier de tests génétiques. L'évolution à court terme de l'Oncogénétique se caractérisera par un partenariat renforcé avec les anatomopathologistes et pathologistes moléculaires, puisque la généralisation des analyses génétiques tumorales à visée thérapeutique révélera de manière incidente des variants pathogènes constitutionnels. Par ailleurs la mise en place de circuits de « mainstreaming » avec les oncologues, dans lesquels ces derniers prescrivent des analyses constitutionnelles dans un cadre précis et sous la supervision d'un Oncogénéticien, est inéluctable.

## Abstract

It is paramount to identify patients whose cancer is associated with genetic susceptibility to the disease, since their long-term management depends on it. Anatomical and molecular pathologists play a key role in the process. Indeed, their diagnosis supports or even sometimes warrants germline genetic testing. For example, a colorectal cancer with mismatch repair protein expression loss suggests Lynch syndrome, while a rare type of renal cell carcinoma with fumarate hydratase expression loss is highly evocative of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. Similarly, the presence of the T790M *EGFR* variant before treatment in a non-small cell lung carcinoma warrants further testing as the variant is likely of germline origin. Patients with suspected genetic susceptibility to cancer are referred to the nearest clinical cancer genetics clinic. The cancer geneticist, assisted by a genetic counselor, then collects detailed personal and familial information, sometimes feeds them into bioinformatics tools or clinico-pathological scores, decides whether germline genetic analysis is justified, determines which genes should be analysed, and prescribes testing. Germline testing is carried out on a blood sample by expert laboratories using next generation sequencing on panels of cancer susceptibility genes. The cancer geneticists then returns the result to the patient. When a pathogenic variant is identified, the patient's management is

modified, with recommendations ranging from intensified surveillance to risk-reducing surgery. Treatment is sometimes adapted to the pathogenic variant. In addition, relatives can undergo genetic testing, should they wish to know whether they carry the familial variant. In the near future, we expect clinical cancer genetics to move towards strengthened partnerships with molecular pathologists and medical oncologists. Somatic genetic analyses are now routine, at least in metastatic cancer, and a proportion of the tumoral variants identified are actually of germline origin. As for the oncologists, the development of mainstreaming programs where they are allowed to prescribe germline testing under the supervision of a cancer genetics team is unavoidable.

**Mots clé :** anatomopathologie, oncogénétique, prédisposition génétique au cancer, conseil génétique, immunohistochimie, séquençage haut débit, *EGFR* T790M, fumarate hydratase.

**Keywords :** pathology, genetic susceptibility to cancer, genetic counseling, immunohistochemistry, next generation sequencing, *EGFR* T790M, fumarate hydratase.

## Introduction

Il est fondamental d'identifier la minorité de patients dont le cancer est associé à une prédisposition génétique. Par prédisposition génétique, l'on entend l'existence d'un variant pathogène constitutionnel (présent dans le patrimoine génétique de l'individu) augmentant de manière cliniquement significative le risque de certains cancers. L'identification par un laboratoire spécialisé d'une prédisposition génétique permet d'adapter la surveillance sur le long terme, de proposer des mesures de réduction de risque telles que la chirurgie prophylactique, et aussi dans certains cas d'adapter le traitement. Elle a par ailleurs un bénéfice pour le reste de la famille. Les apparentés peuvent en effet à leur tour consulter afin de savoir s'ils sont porteurs du variant familial, et bénéficier d'une prise en charge personnalisée le cas échéant.

Les anatomopathologistes jouent un rôle clé dans cette démarche. En effet, un diagnostic pathologique précis oriente les investigations, voire les justifie à lui seul s'il s'agit par exemple d'un cancer colorectal avec perte d'expression de protéines codées par les gènes de mésappariements de l'ADN (Mismatch Repair (MMR)) ou d'un type rare de cancer du rein. Par ailleurs, les analyses génétiques réalisées au niveau tumoral dans le cadre de la prise en charge représentent aujourd'hui pour certains cancers (par exemple bronchopulmonaire non à petites cellules) une porte d'entrée pour la consultation d'Oncogénétique et les analyses constitutionnelles qui suivront.

Nous décrivons dans cette article de revue les trois temps de la prise en charge oncogénétique, la consultation, l'analyse en laboratoire spécialisé, puis le rendu de résultats avec la prise en charge personnalisée qui peut en découler. Nous insistons sur les aspects pratiques de cette prise en charge, et sur les points directement pertinents pour nos confrères anatomopathologistes qui représentent l'essentiel du lectorat des *Annales de Pathologie*.

## La première consultation

### Qui est adressé en consultation, et chez qui prescrit-on des analyses oncogénétiques ?

Les oncologues et spécialistes d'organe adressent leur patients en consultation d'Oncogénétique s'ils suspectent une prédisposition. Des consultations sont disponibles partout en France métropolitaine et Outre-Mer, le plus souvent au sein de CHU ou de Centres de Lutte contre le Cancer. La liste des consultations est disponible sur le site de l'Institut National du Cancer.

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

Les situations pouvant amener à une consultation sont des antécédents familiaux lourds, un jeune âge au diagnostic, un sous-type rare de cancer, des caractéristiques anatomopathologiques évocatrices, ou des analyses moléculaires sur la tumeur suggestives d'un variant constitutionnel. Le premier patient d'une famille adressé en consultation est appelé cas index. L'oncogénéticien évalue en consultation l'indication à des analyses constitutionnelles chez le cas index et décide des gènes à analyser, en s'aidant selon le type de cancer de critères cliniques consensuels, d'outils informatiques de prédiction, ou de scores clinico-pathologiques (tableau 1). Lorsque l'indication est retenue, un prélèvement sanguin est réalisé pour envoi à un laboratoire d'Oncogénétique.

Nous donnons ci-dessous quelques exemples de situations justifiant une consultation d'Oncogénétique (liste non exhaustive), et décrivons les outils d'évaluation utilisés en fonction de l'organe concerné. Ces exemples sont pour la plupart abordés de manière plus détaillée dans des articles séparés de ce numéro spécial.

#### *Cancer du sein et de l'ovaire*

Classiquement dans la pratique française une probabilité d'au moins 5 à 10% de variant pathogène dans les gènes de prédisposition est requise pour lancer des analyses constitutionnelles.

Nous retenons deux outils. BOADICEA est un modèle informatique estimant la probabilité de variant pathogène dans les principaux gènes. Il est validé pour *BRCA1*, *BRCA2*, et *PALB2*, ainsi que *ATM* et *CHEK2*, deux gènes de prédisposition établis mais à l'utilité clinique encore contestable (1). BOADICEA exige de l'utilisateur qu'il saisisse toutes les informations concernant le cas index et ses apparentés, qu'ils soient atteints de cancer ou non, sous forme d'un arbre généalogique détaillé. L'outil est performant mais long à utiliser, environ 10 minutes par famille (2).

A l'opposé, le score de Manchester se calcule rapidement sur papier ou de façon automatisable sur support informatique. Seuls les antécédents oncologiques pertinents personnels et familiaux sont nécessaires sans qu'il faille spécifier quels apparentés sont atteints et les détails de la structure familiale (3). Un certain score correspond à une probabilité de variant pathogène, par exemple 15 points et 10%. Le score de Manchester a été cependant développé spécifiquement pour *BRCA1* et *BRCA2*, et doit être considéré pour l'instant comme un outil exploratoire pour les autres gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire.

Une nouvelle porte d'entrée vers la consultation d'Oncogénétique est l'identification d'un variant pathogène *BRCA1* ou *BRCA2* au niveau tumoral. La possibilité de prescrire un inhibiteur de l'enzyme poly(ADP-ribose) (anti-PARP, par exemple olaparib) en cas de variant justifie en effet l'analyse tumorale systématique, d'ores et déjà pour le cancer ovarien de haut grade et vraisemblablement bientôt pour le cancer du sein métastatique HER2-négatif (4–6). Il s'agit alors de savoir si le variant est présent au niveau constitutionnel avec dans ce cas des implications pour la surveillance future de la patiente et pour sa famille, ou si au contraire il est exclusivement tumoral donc apparu lors de la carcinogénèse.

#### *Cancer colorectal, endométrial et syndrome de Lynch*

Le syndrome de Lynch est un syndrome de prédisposition principalement au cancer du côlon et de l'endomètre, secondairement au cancer urothélial, ovarien, gastrique, grêle et des voies biliaires. Il est associé à l'existence d'un variant pathogène dans l'un des gènes du MMR, *MLH1*, *EPCAM-MSH2*, *MSH6* et *PMS2*.

Les recommandations internationales s'orientent progressivement vers une recherche systématique du syndrome de Lynch pour les cancers colorectaux et endométriaux, les pratiques locales pouvant cependant varier en fonction des moyens à disposition (7,8). Pour ce faire, les anatomopathologistes doivent d'abord effectuer une IHC des protéines MMR associée parfois à une recherche d'instabilité microsatellite (MSI). Une perte d'expression et/ou une MSI mettent sur la piste d'un variant pathogène constitutionnel, d'où l'importance d'une consultation d'Oncogénétique le cas échéant. Il faut ici préciser que la perte d'expression et la MSI sont suggestives mais absolument pas

diagnostiques du Lynch, car elle peuvent être causées par des phénomènes purement somatiques, par exemple hyperméthylation du promoteur *MLH1*, ou mutations tumorales apparues lors de la carcinogénèse.

En cas de phénotype lourd, par exemple cancer colorectal avant 30 ans ou familial, la consultation doit cependant avoir lieu indépendamment de l'IHC et de la recherche d'instabilité. Des recherches au-delà du syndrome de Lynch et incluant les gènes de prédisposition aux polyposes (par exemple *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *APC*) sont dans ce contexte justifiées. L'on observe en effet un chevauchement des phénotypes liés aux prédispositions génétiques, par exemple phénotype évocateur de Lynch mais lié à un variant pathogène dans un gène des polyposes.

En raison de son intérêt thérapeutique, la recherche de MSI est de plus en plus souvent lancée de manière systématique pour les cancers métastatiques. Une MSI est en effet prédictive d'une réponse aux immunothérapies (9). L'observation dans ce contexte d'une MSI au sein d'une tumeur du spectre du syndrome de Lynch doit rapidement enclencher une demande de consultation d'Oncogénétique.

#### *Cancer gastrique à cellules indépendantes*

En cas d'âge au diagnostic inférieur à 40 ans ou d'antécédents familiaux de cancer gastrique à cellules indépendantes ou de cancer du sein de type lobulaire invasif, une analyse constitutionnelle de *CDH1* est indiquée. Les dernières recommandations internationales sur le cancer gastrique à cellules indépendantes détaillent les critères justifiant des analyses oncogénétiques, à savoir que ceux-ci sont en cours de révision (10).

#### *Cancer du rein*

Parmi les exemples de cancer du rein qui sont traités dans ce numéro spécial, nous avons choisi un syndrome de prédisposition trop souvent méconnu, alors que son identification a des implications immédiates de surveillance pour le cas index et ses apparentés porteurs.

Il s'agit de la léiomyomatose cutané-utérine et cancer du rein (Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma (HLRCC)). Dans ce cas, c'est le type histologique qui déclenche les investigations. Une HLRCC doit en effet être systématiquement recherchée en cas de cancer du rein papillaire de type 2, papillaire non classable, tubulo-kystique ou des tubes collecteurs, l'analyse génétique constitutionnelle consistant en une recherche de variant dans le gène *FH* (11). Les cancers du rein survenant dans ce contexte sont particulièrement agressifs, d'où l'importance d'identifier les porteurs sains et de les surveiller annuellement par IRM (12). L'anatomopathologiste peut compléter son diagnostic morphologique par une recherche de perte d'expression de la protéine FH, avec une sensibilité élevée mais cependant imparfaite.

#### *Cancer bronchopulmonaire*

Environ 0.3% des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules non épidermoïdes seraient liés au variant constitutionnel T790M dans le gène *EGFR* (13,14). Dans ce cas c'est le séquençage tumoral à visée thérapeutique prescrit par l'oncologue thoracique qui va permettre de l'évoquer. En effet, comme il s'agit normalement d'un variant de résistance apparu après exposition aux anti-EGFR, sa présence chez un patient vierge de traitement à une fréquence allélique proche de 50% est

suggestive d'un caractère constitutionnel. Une consultation d'Oncogénétique auprès d'une équipe experte est donc indispensable.

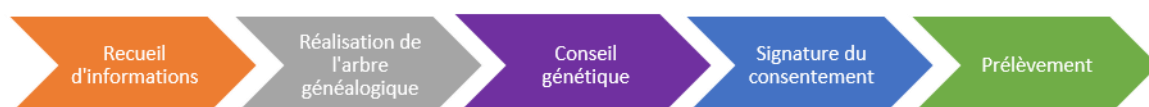
Organe	Outil de sélection	Indication d'analyse génétique constitutionnelle
Sein-ovaire	Outil bio-informatique BOADICEA Score de Manchester Séquençage tumoral <i>BRCA1/2</i>	Probabilité de 5-10% de variant pathogène 12-15 points Variant pathogène tumoral
Colon	IHC des protéines MMR Recherche MSI	Perte d'expression MSI présente
Cancer gastrique à cellules indépendantes	Critères du consortium international <i>CDH1</i>	Critères remplis
Cancer du rein HLRCC	Anatomopathologie  IHC FH	Papillaire de type 2 ou non classable, tubulo-kystique, tubes collecteurs Perte d'expression
Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules non épidermoïde	Séquençage tumoral	Variant EGFR T790M pré-traitement avec fréquence allélique 35-60%

**Tableau 1 : exemples choisis** d'outils de sélection et de critères de validation pour une analyse génétique constitutionnelle. HLRCC : Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma, FH fumarate hydratase, IHC immunohistochimie, MMR mismatch repair, MSI instabilité microsatellite.

*Table 1 : selected examples of selection tools and validation criteria for germline testing in cancer patients. HLRCC : Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma, FH fumarate hydratase, IHC immunohistochemistry, MMR mismatch repair, MSI microsatellite instability.*

### Comment se passe la consultation d'Oncogénétique?

La première consultation d'oncogénétique est réalisée par le médecin oncogénéticien, un conseiller en génétique sous la supervision de ce dernier, ou alors en binôme. Elle permet d'évaluer l'implication de la génétique et de l'hérédité dans la survenue d'un cancer et se divise en 5 moments clés (Figure 1).



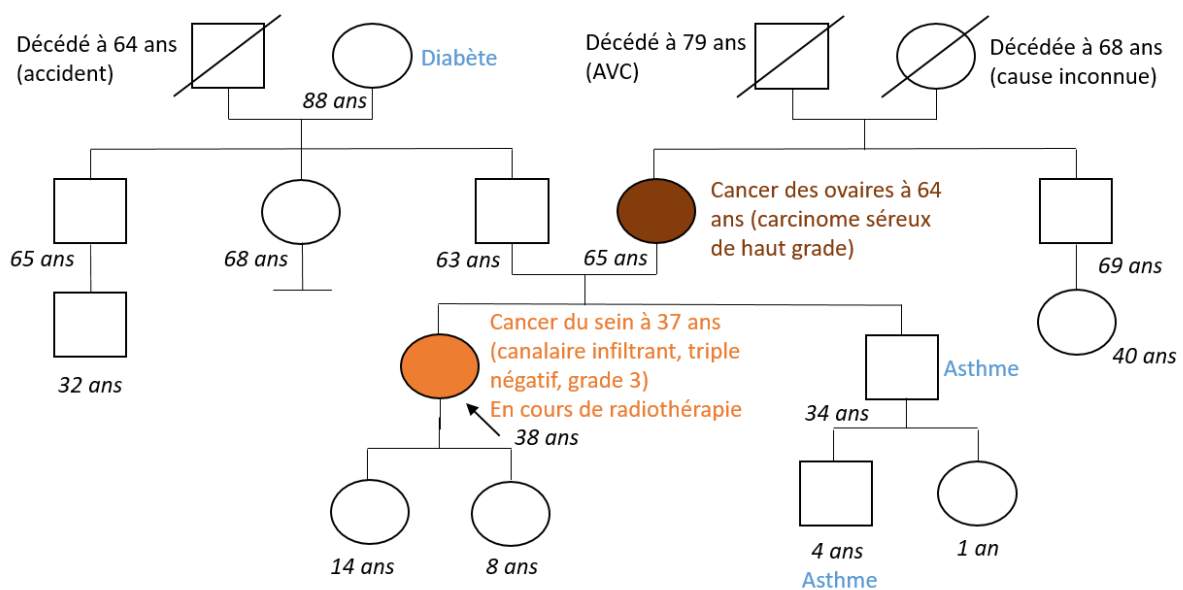
**Figure 1** : les cinq étapes de la première consultation d'Oncogénétique

*Figure 1 : The five steps of the cancer genetics consultation*



La première partie consiste à **recueillir des informations** sur le patient. Le médecin ou le conseiller se renseigne sur l'âge au diagnostic du cancer, ses caractéristiques et la prise en charge médico-chirurgicale. Il est également primordial de récupérer les comptes rendus anatomopathologiques pour connaître le type précis de la tumeur. Le médecin s'informe aussi sur les antécédents médicaux du patient (état de santé, opérations, pathologies chroniques...) et sur son suivi médical (dernière échographie/mammographie/coloscopie...).

Le médecin ou le conseiller en génétique reconstitue ensuite avec le patient l'histoire familiale. Il dessine l'**arbre généalogique**. Il est important de noter toutes les informations transmises par le patient, et plus particulièrement celles concernant les pathologies présentes dans la famille (Figure 2).



**Figure 2** : Exemple d'arbre généalogique dessiné en consultation d'Oncogénétique

**Figure 2** : Pedigree of a female patient seen in the cancer genetics consultation, an example

Toutes ces informations permettent d'évaluer l'indication à des investigations oncogénétiques. L'équipe médicale peut aussi s'aider d'outils estimant la probabilité de variant pathogène, comme expliqué précédemment.

L'étape suivante est celle du **conseil génétique**. Le médecin ou le conseiller explique au patient l'intérêt du test pour lui et pour sa famille. Les différents moyens de prévention en cas de variant pathogène sont détaillés (imagerie, chirurgie de réduction de risque), ceci en fonction des différents types de prédisposition. Le patient est aussi informé des limites de la génétique. Il se peut qu'aucune anomalie ne soit découverte malgré une famille très évocatrice. Par ailleurs, l'analyse met parfois en évidence un variant dont on ignore l'impact sur le risque de cancer, l'on parle alors de variant de signification inconnue.

Le mode de transmission de ces anomalies génétiques est autosomique dominant pour la majorité des prédispositions. La présence du variant pathogène sur une copie du gène (sur les deux présentes dans chaque cellule) suffit pour être prédisposé au cancer. Le risque de transmission est de 50% pour chaque descendant. Si un variant pathogène est identifié, le patient a l'obligation légale d'informer ses apparentés **majeurs** à commencer par ses frères et sœurs, parents, et enfants majeurs (information à la parentèle). Les proches peuvent ainsi consulter à leur tour en Oncogénétique s'ils le souhaitent. A défaut, il peut confier cette responsabilité au médecin selon un protocole bien précis.

La signature par le patient d' un **consentement libre et éclairé** récapitulant les éléments déjà discutés est obligatoire. Le terme « libre » indique que le patient doit pouvoir décider par lui-même, sans se sentir forcé par un tiers (un médecin ou un proche). Ceci est en adéquation avec le fait que les tests génétiques réalisés avant 18 ans ne sont autorisés que s'il y a un intérêt immédiat pour la santé de l'enfant ou de l'adolescent. Quant au mot « éclairé », il rappelle l'importance du conseil génétique pour que le patient ait bien compris tous les enjeux du test.

Le test consiste en une prise de sang par les infirmiers de la consultation. Le prélèvement est envoyé au laboratoire d'Oncogénétique. Quelques semaines ou mois plus tard, l'oncogénéticien revoit le patient pour lui rendre ses résultats, qu'un variant pathogène soit retrouvé ou non. En effet, des recommandations de surveillance doivent être discutées quel que soit le résultat.

### **Aspects psychologiques**

L'oncogénéticien et le conseiller en génétique doivent être attentifs aux enjeux psychologiques de la prise en charge en Oncogénétique. Chaque équipe de consultation doit dans ce contexte intégrer un professionnel de la santé mentale, psychologue ou psychiatre, et permettre aux patients qui le souhaiteraient de le rencontrer.

En première consultation, le patient va potentiellement être confronté à des deuils parfois récents et encore douloureux. La récolte d'informations préliminaire à sa prise en charge est par ailleurs susceptible de lui remémorer des conflits familiaux ou de lui faire découvrir des secrets jusqu'ici bien gardés.

En cas d'identification de variant pathogène, le patient réalise que la surveillance devra être maintenue toute la vie, donc bien au-delà des 5 ou 10 ans habituels post-cancer. Difficile pour lui dans ces circonstances d'abandonner la vigilance, ou de se débarrasser des éventuelles angoisses de mort ou tendances hypocondriaques.

Il faudra par ailleurs prévenir les apparentés, avec une responsabilité parfois difficile à porter et un rôle décrit par certains comme celui de l'oiseau de mauvais augure. Selon la qualité des relations intrafamiliales, l'information sera plus ou moins facile à communiquer. Enfin, l'identification d'un variant pathogène peut soulever la question de la culpabilité par rapport à une éventuelle transmission à la descendance.

Lorsque le psychologue ou psychiatre reçoit un patient d'Oncogénétique, il s'efforce de l'accueillir avec sa temporalité, ses souffrances passées, ses angoisses et son image corporelle souvent modifiée par la maladie, sans jamais banaliser le vécu ou prendre parti dans les conflits. Il insiste sur le fait que l'individu n'est pas déterminé par un seul gène aussi défaillant soit-il, et que le résultat ne dit pas

tout de l'évolution future. Le poids des représentations et identifications est parfois plus déterminant que le résultat génétique en lui-même.

## **L'analyse génétique**

### *Principes de base*

L'analyse génétique constitutionnelle consiste en une exploration de l'ensemble de la séquence codante des gènes d'intérêt. Il n'existe en effet pas en Oncogénétique de régions « hot spot » permettant d'exclure des régions supposées moins intéressantes. Sauf cas particulier, l'analyse inclut plusieurs gènes puisqu'un même syndrome de prédisposition au cancer peut être associé à des gènes différents. L'augmentation du nombre de gènes à tester à la lumière de l'évolution des connaissances a conduit à l'utilisation des technologies de séquençage haut débit. L'analyse en panels de gènes est actuellement appliquée majoritairement.

### *Analyses en panels*

L'analyse en panel de gènes permet de mettre en évidence les variants nucléotidiques (ou SNV pour Single Nucleotide Variation) et les variations du nombre de copies (ou CNV pour Copie Number Variation) à l'échelle du gène. Les SNV peuvent être soit des substitutions, soit des délétions ou des insertions d'un ou de quelques nucléotides. Les CNV correspondent à des délétions ou duplications de tout ou partie d'un gène.

Concernant le cancer du sein et de l'ovaire, le Groupe français Génétique et Cancer a émis des recommandations dans un souci d'homogénéisation des pratiques (1). Celles-ci définissent les gènes d'utilité clinique, c'est-à-dire ceux pour lesquels l'identification d'un variant pathogène a pour conséquence une modification de la prise en charge du patient et des tests ciblés au sein de la famille.

### *Interprétation*

Lorsqu'un variant est identifié dans une analyse en panel, le laboratoire essaie de déterminer s'il est pathogène (causal) ou bénin (silencieux).

La première étape dans l'interprétation est la consultation de bases de données de populations contrôles représentatives de la population générale (GnomAD, *Genome Aggregation Database*, par exemple). Si un variant est retrouvé fréquemment dans la population générale, il est très vraisemblablement bénin.

L'analyse des données structurales repose sur la nature du variant (par exemple variant affectant la longueur de la protéine), sa localisation au sein du gène (domaine fonctionnel) et sur des prédictions au moyen d'algorithmes de prédiction bio-informatiques (analyse *in silico*).

L'analyse des données fonctionnelles repose sur des études *in vivo* ou *in vitro* qui étudient l'impact du variant sur le gène ou la protéine. Peu de tests fonctionnels sont disponibles localement dans les laboratoires d'Oncogénétique. Des partenaires nationaux sont donc fréquemment sollicités.

La co-ségrégation consiste à regarder si le variant co-ségrège avec la pathologie chez plusieurs membres atteints dans la même famille et/ou dans plusieurs familles. Ces analyses sont centralisées dans le cadre de protocoles nationaux permettant de croiser les informations de plusieurs familles.

Les caractéristiques anatomopathologiques sont indispensables dans certains syndromes pour la classification d'un variant. En cas de suspicion de syndrome de Lynch, une corrélation entre le gène contenant le variant et l'IHC est par exemple recherchée pour s'orienter vers un caractère pathogène, par exemple variant dans *MLH1* et perte d'expression de la protéine MLH1. Il en va de même pour les variants *FH*, une perte d'expression dans un cancer du rein peu différencié de la fumarate hydratase étant un argument pour un caractère pathogène.

Les variants sont classés en cinq catégories par le laboratoire : bénin (variant de classe 1 ), probablement bénin (classe 2), de signification inconnue (classe 3), probablement pathogène (classe 4) et pathogène (classe 5) (15). Pour des raisons de clarté, la dénomination variant pathogène dans cet article inclut aussi les variants de classe 4, en plus de ceux de classe 5.

#### *Rendu au prescripteur*

Les variants de classe 3, 4 et 5 sont rendus par le laboratoire au médecin oncogénéticien, mais seuls les variant pathogènes (classes 4 et 5 dans cet article) ont des conséquences cliniques pour le patient et sa famille.

#### *Expertise des laboratoires*

Les laboratoires d'Oncogénétique proposent une diversité de panels de prédisposition au cancer, avec un domaine d'expertise leur permettant de servir de laboratoire de référence pour les partenaires nationaux. La carte de France des laboratoires d'Oncogénétique avec leurs domaines de compétences est disponible sur site de l'Institut National du Cancer:

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

### **Consultation de rendu de résultat et mise en place du suivi**

Quelques mois après la première consultation, l'oncogénéticien revoit son patient pour une consultation de rendu de résultats. Le patient a été informé par courrier qu'il devait reprendre un rendez-vous.

Si le laboratoire n'a pas identifié de variant pathogène, le suivi reste celui préconisé par l'oncologue. Il n'y a pas d'indication à des analyses génétiques chez d'autres membres de la famille sauf cas particulier. Les résultats normaux sont toujours rendus « dans la limite des connaissances actuelles ». La possibilité d'un variant pathogène non identifiable reste donc envisagée, surtout dans le cas d'antécédents personnels ou familiaux lourds.

En cas de variant pathogène, la prise en charge sur le long terme est renforcée. L'oncogénéticien transmet à son patient des recommandations personnalisées de dépistage et de réduction de risque correspondant au gène impliqué. Il lui propose également de rejoindre un programme de suivi dans

le cadre du réseau national de l'Institut National du Cancer (INCa). L'inclusion dans ce programme permet la validation des recommandations en RCP, la collecte des résultats des examens de suivi et des compte-rendu de chirurgie de réduction de risque, et si le patient le souhaite un suivi annuel auprès d'une consultation pluridisciplinaire labellisée. Les réseaux INCa couvrent l'ensemble du territoire, avec des programmes régionaux regroupant plusieurs centres hospitaliers. Pour les prédispositions au cancer du sein, de l'ovaire et aux tumeurs digestives, des informations détaillées sont disponibles sur le site de l'INCa :

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Un-suivi-adapte>

Pour les prédispositions au cancer du rein, le centre national de référence cancers rares PREDIR dirigé par le Professeur Stéphane Richard centralise la prise en charge des individus concernés:

[http://www.predir.org/View/centres\\_reg.aspx](http://www.predir.org/View/centres_reg.aspx)

En cas de variant pathogène, l'oncogénéticien aborde également l'importance de la transmission de l'information à la famille. Comme expliqué précédemment, le patient a une obligation légale d'information. Il s'agit en effet de permettre aux apparentés qui le souhaitent de consulter à leur tour en Oncogénétique afin de savoir s'ils sont porteurs de ce variant pathogène, avec inclusion en aval des porteurs asymptomatiques dans les programmes de suivi.

Comme mentionné plus haut, les variants de signification inconnue (classe 3) ne modifient pas la prise en charge du patient, et ne doivent pas être recherchés chez les autres membres de la famille.

### **Perspectives d'avenir**

L'évolution future de l'Oncogénétique s'articulera autour de deux grands axes témoignant d'une intégration croissante de la discipline à la prise en charge pluridisciplinaire des patients.

Le premier est un partenariat renforcé avec les équipes d'anatomie pathologique et de pathologie moléculaire. Les essais cliniques récents laissent présager d'une mise sur le marché prochaine de médicaments anti-PARP pour des indications nouvelles, cancer du sein, du pancréas ou de la prostate avec variant pathogène tumoral ou constitutionnel des gènes *BRCA1/2*, voire d'autres gènes impliqués dans la recombinaison homologe (16). Ces nouvelles indications justifieront des analyses génétiques tumorales systématiques. Des variant pathogènes potentiellement constitutionnels seront ainsi identifiés, avec indication à une prise en charge par l'Oncogénétique indépendante du contexte familial ou de l'âge au diagnostic. De manière similaire, la systématisation des recherches de MSI à visée thérapeutique identifiera des patients susceptibles d'être atteints d'un syndrome de Lynch, situations justifiant également d'une consultation d'Oncogénétique.

Le second est la mise en place de circuits de « mainstreaming » en collaboration avec les oncologues (17). Avec la multiplication des indications à des analyses constitutionnelles, les consultations traditionnelles d'Oncogénétique fonctionnant depuis plusieurs années à ressources constantes n'auront plus les moyens de recevoir l'ensemble des patients. L'on s'oriente inévitablement vers une simplification des circuits, avec délégation par les oncogénéticiens à une sélection d'oncologues du

conseil génétique et de la prescription de certaines analyses. Un tel fonctionnement est envisageable dans le cadre d'un partenariat bien défini avec formation rapide et ciblée des oncologues, circulation fluide des informations entre les équipes, et développement de supports d'informations novateurs à l'attention des patients.

## REFERENCES

1. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenaer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bull Cancer*. 2018 Oct;105(10):907–17.
2. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med*. 2019;21(8).
3. Evans DG, Harkness EF, Plaskocinska I, Wallace AJ, Clancy T, Woodward ER, et al. Pathology update to the Manchester Scoring System based on testing in over 4000 families. *J Med Genet*. 2017 Oct 1;54(10):674–81.
4. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep 1;18(9):1274–84.
5. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
6. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Oct 21;NEJMoa1810858.
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223–62; quiz 263.
8. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2018 May 23;38(38):101–9.
9. Frelau A, Pracht M, Le Sourd S, Lespagnol A, Corre R, Ménard C, et al. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immuns. *Bull Cancer*. 2018 Dec 1;105:S80–91.
10. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015 Jun;52(6):361–74.
11. Muller M, Ferlicot S, Guillaud-Bataille M, Le Teuff G, Genestie C, Deveaux S, et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers. *Clin Genet*. 2017;92(6).
12. Muller M, Guillaud-Bataille M, Salleron J, Genestie C, Deveaux S, Slama A, et al. Pattern multiplicity and fumarate hydratase (FH)/S-(2-succino)-cysteine (2SC) staining but not eosinophilic nucleoli with perinucleolar halos differentiate hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinomas from kidney tumors without FH gene alteration. *Mod Pathol*. 2018 Jun 6;31(6):974–83.
13. Hu Y, Alden RS, Odegaard JI, Fairclough SR, Chen R, Heng J, et al. Discrimination of Germline

- EGFR T790M Mutations in Plasma Cell-Free DNA Allows Study of Prevalence Across 31,414 Cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2017 Dec 1;23(23):7351–9.
14. Lou Y, Pecot C V., Tran HT, DeVito VJ, Tang XM, Heymach J V., et al. Germline Mutation of T790M and Dual/Multiple EGFR Mutations in Patients With Lung Adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2016 Mar 1;17(2):e5–11.
  15. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008 Nov 1;29(11):1282–91.
  16. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA* -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):317–27.
  17. Rahman B, Lanceley A, Kristeleit RS, Ledermann JA, Lockley M, McCormack M, et al. Mainstreamed genetic testing for women with ovarian cancer: first-year experience. *J Med Genet.* 2018 Mar 13;jmedgenet-2017-105140.