

Prédispositions génétiques aux cancers

*Entre la gynécologie et
la gastro-entérologie*

Dr. Cornel Popovici

Laboratoire d'Oncogénétique Moléculaire
Département de Biologie des Cancers
Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Le syndrome de Lynch

La prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

Le cancer ovarien séreux de haut grade et le déficit de la recombinaison homologue

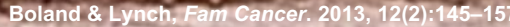
Organisation du circuit des analyses moléculaires en France

Recommandations concernant les analyses

Les laboratoires

Les consultations

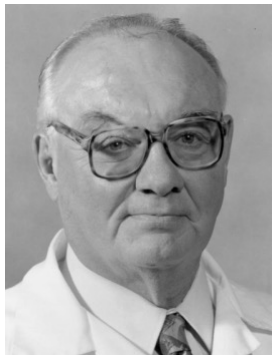
Le syndrome de Lynch



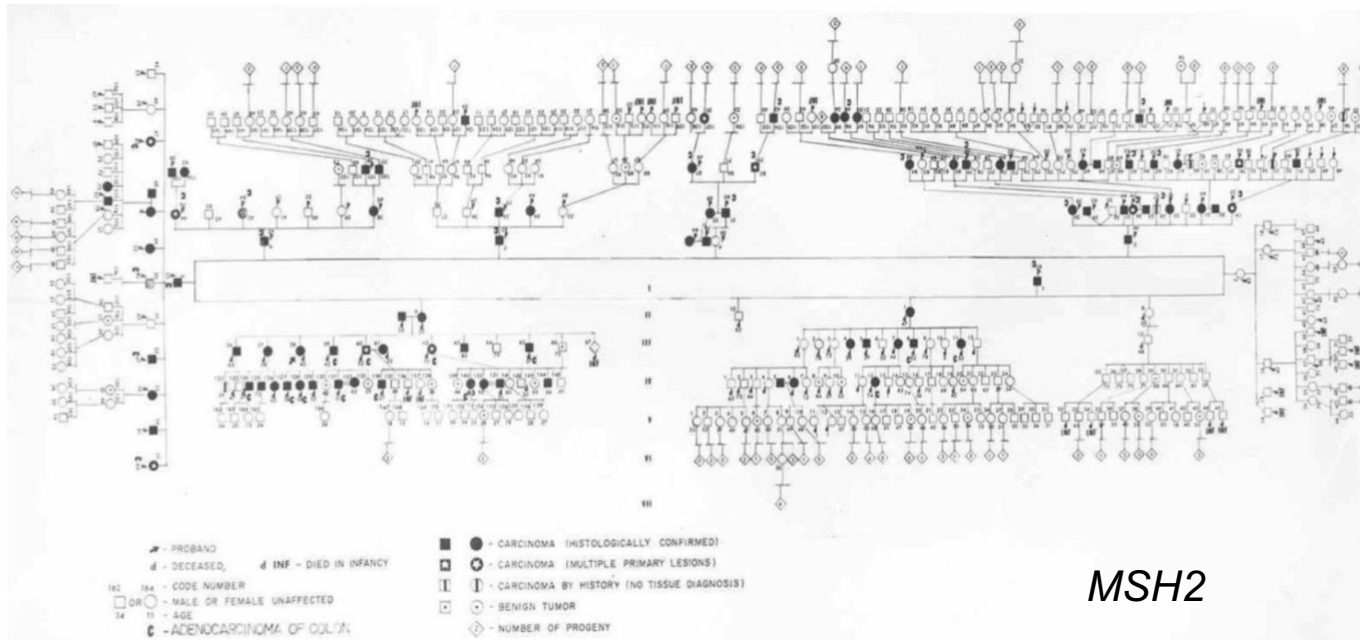
Notion de *cancerous fraternities*

[illegible]

... et encore la famille G



Henry T. Lynch
1928-2019



Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer*. 1971; 27(6):1505-1511.



Bert Vogelstein
1949



Albert de la Chapelle
1933-2020

Le syndrome de Lynch

Syndrome de prédisposition aux cancer lié à la présence d'une mutation dans un des quatre gènes MMR

Incidence estimée de 1 / 370 individus
2,8% des CCR nouvellement diagnostiqués,
avec une pénétrance (moyenne) de 50%

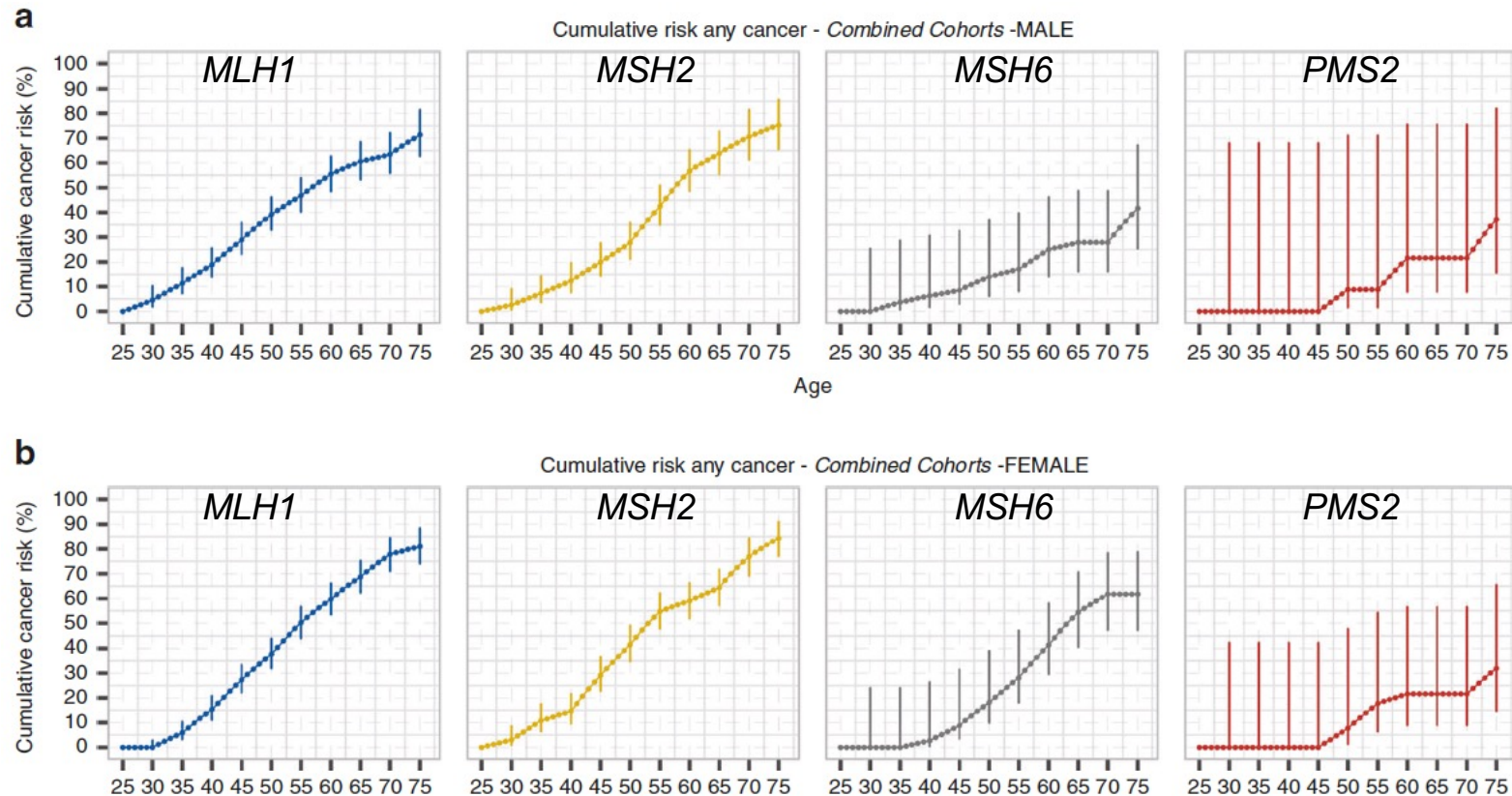
Seulement 1,2% des porteurs connaissent leur statut

Tableau 1 Âge médian au diagnostic des tumeurs du spectre HNPCC.
doi.org/10.1016/j.jchirv.2019.04.010

Type de tumeur	Âge médian au diagnostic
Cancer colorectal	43 ans [6]
Cancer de l'endomètre	50 ans [7]
Voies excrétrices urinaires	62 ans [8]
Cancer de l'intestin grêle	45 ans [9]
Cancer de l'ovaire	50 ans [7]
Glioblastome	41,5 ans [10]
Tumeurs cutanées	53 ans [11]
Tumeurs des voies biliaires	57 ans [12]
Tumeurs de l'estomac	47 ans [13]

Cancer Prev Res, 4:1-5, 2011

Le syndrome de Lynch



Le risque cumulatif de cancer chez les patients inclus dans *Prospective Lynch Syndrome Database*

Genetics in Medicine (2020) 22:15–25; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0596-9>

Le syndrome de Lynch

Critères d'Amsterdam II - Au moins trois membres de la famille atteints de cancer du spectre HNPCC:

1. un est apparenté au premier degré par rapport aux autres
2. au moins deux générations atteintes
3. au moins un des cancers HNPCC avant l'âge de 50 ans.
4. absence de polypose colique chez les atteints
5. confirmation des tumeurs si possible

Critères de Bethesda révisés - Le test MMR doit être réalisé dans les situations suivantes:

1. cancer colorectal diagnostiqué avant 50 ans
2. présence de tumeurs synchrones ou métachrones du spectre HNPCC, indifféremment de l'âge
3. cancer colorectal MSI-H avant 60 ans
4. au moins un cancer colorectal diagnostiqué chez des apparentés avec tumeurs du spectre HNPCC, un des cancer étant diagnostiqué avant 50 ans
5. deux ou plusieurs cancers colorectaux chez des apparentés au premier ou second degré avec tumeurs du spectre HNPCC, indifféremment de l'âge

Le syndrome de Lynch

Critères d'Amsterdam II - Au moins trois membres de la famille atteints de cancer du spectre HNPCC:

1. un est apparenté au premier degré par rapport aux autres
2. au moins deux générations atteintes
3. au moins un des cancers HNPCC avant l'âge de 50 ans.
4. absence de polypose colique chez les atteints
5. confirmation des tumeurs si possible

Critères de Bethesda révisés - Le test MMR doit être réalisé dans les situations suivantes:

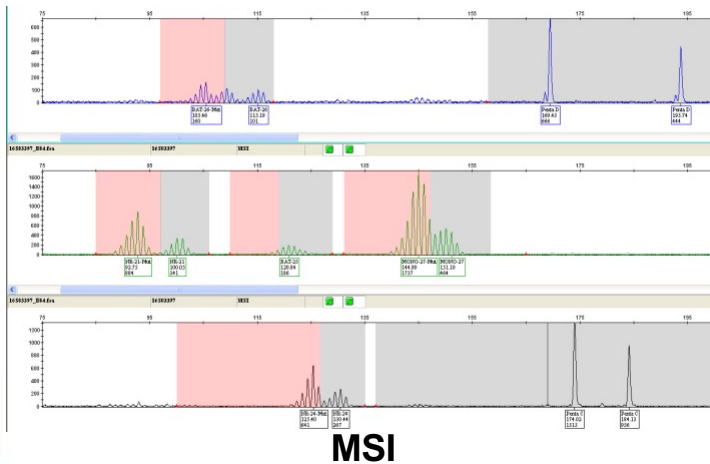
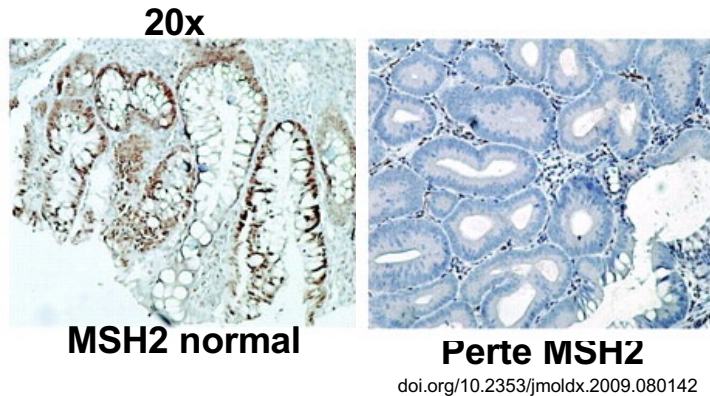
1. cancer colorectal diagnostiqué avant 50 ans
2. présence de tumeurs synchrones ou métachrones du spectre HNPCC, indifféremment de l'âge
3. cancer colorectal MSI-H avant 60 ans
4. au moins un cancer colorectal diagnostiqué chez des apparentés avec tumeurs du spectre HNPCC, un des cancer étant

Limites des critères d'Amsterdam II

1. nécessitent un historique familial détaillé
2. nécessitent des informations précises sur 3 générations concernant le type de cancer et l'âge d'apparition
3. l'histoire familiale n'est toujours pas enregistrée dans le dossier médical du patient
4. la transmission héréditaire parfois moins évidente à cause des localisations différentes des cancers
5. focalisation des critères sur les pathologies digestives

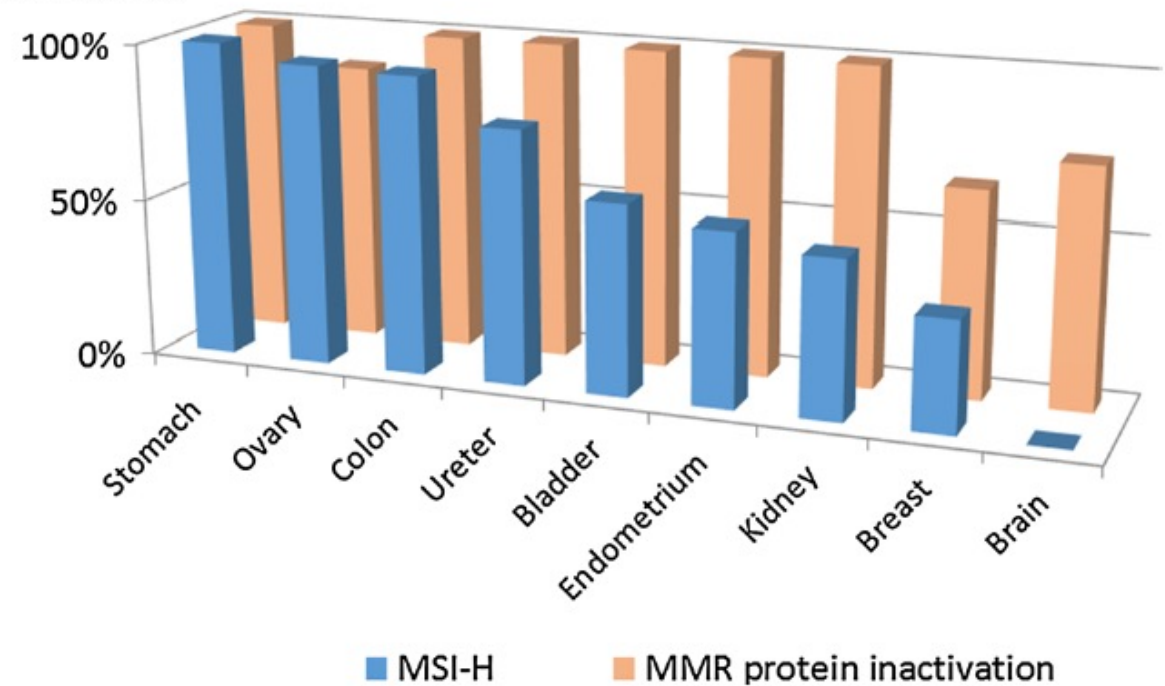
- **<50% des familles avec syndrome de Lynch présentent les critères d'Amsterdam**
- **50% des familles avec critères d'Amsterdam n'ont pas le syndrome de Lynch (familial colorectal cancer syndrome X)**

Evaluation de la fonction MMR par analyse tumorale

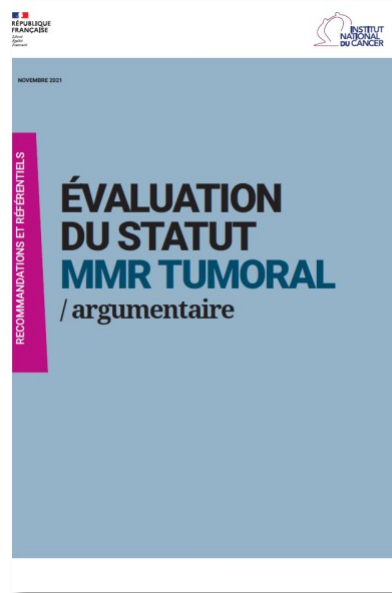


% of tumors

Peltomäki, *Familial Cancer* (2016) 15:385–393



Le déficit MMR dans les tumeurs du spectre du syndrome de Lynch
 Comparaison du pourcentage de tumeurs montrant une instabilité de microsatellites ou une IHC anormale



En pratique...

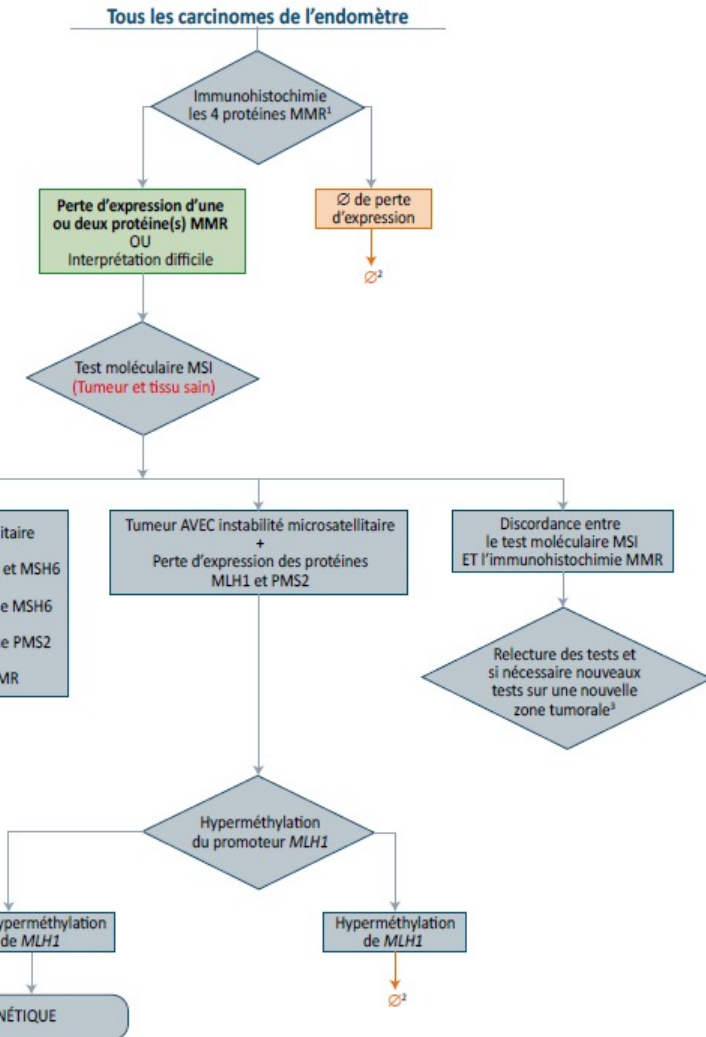
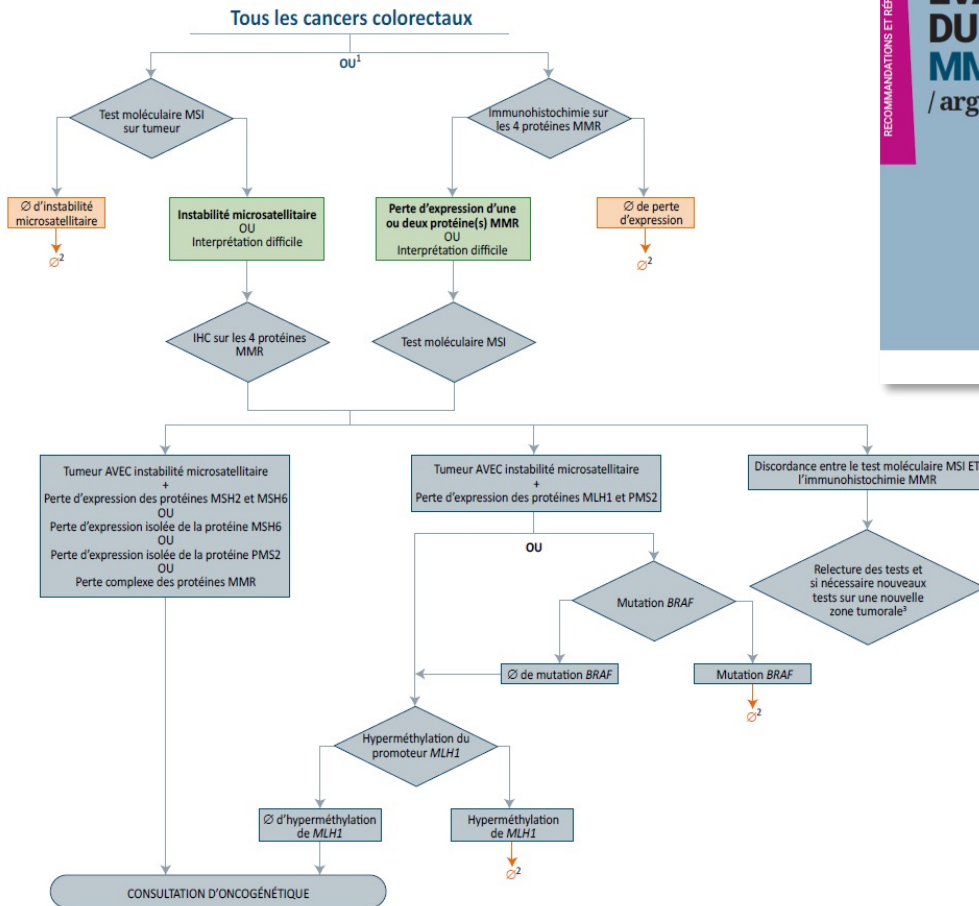
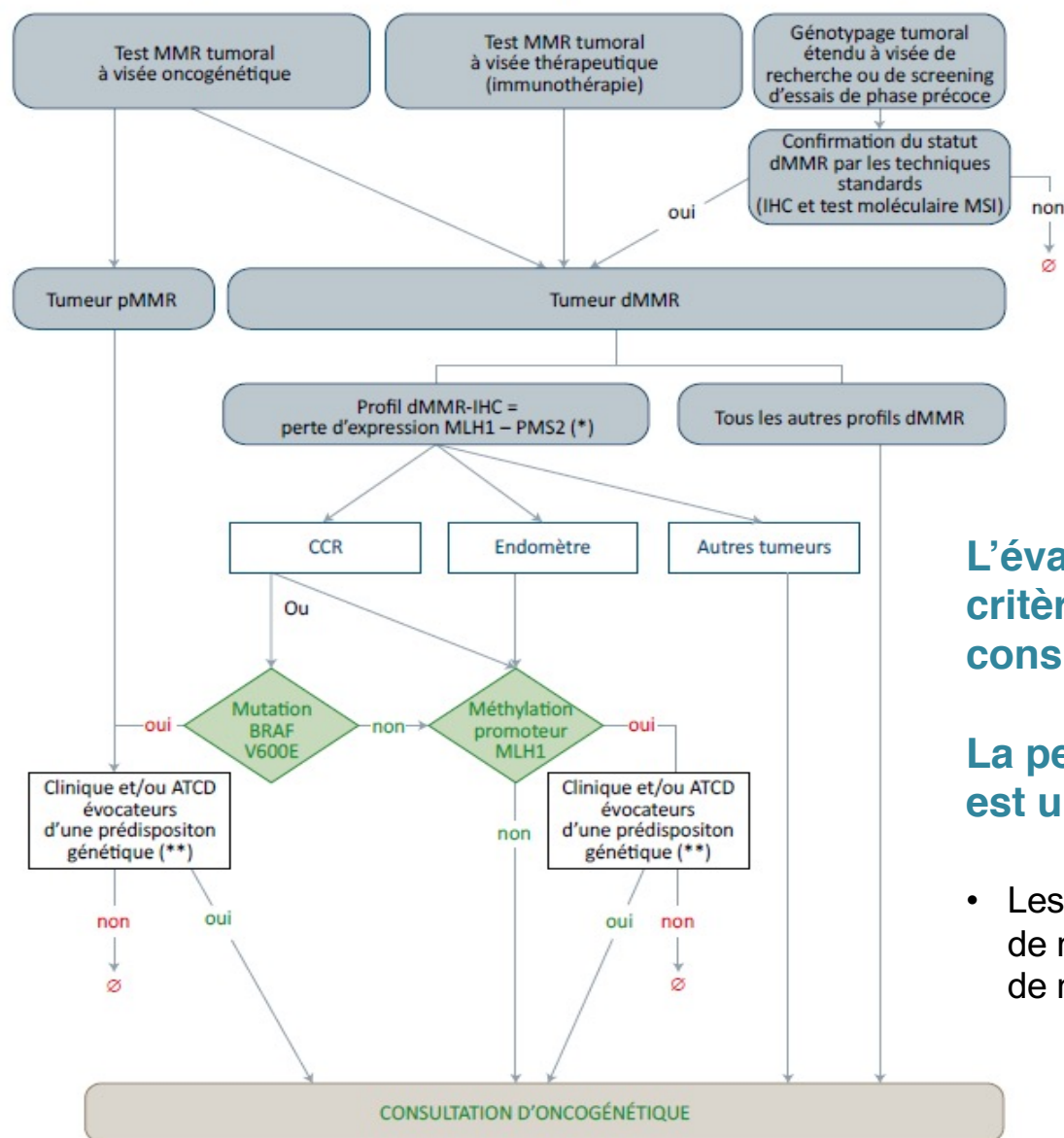


Figure 11 : Algorithme de décision d'orientation d'un patient vers une consultation d'oncogénétique



Implications pratiques

L'évaluation du statut MMR est devenue un critère essentiel dans l'orientation vers la consultation d'oncogénétique

La perte de la fonction MMR dans la tumeur est un critère d'éligibilité à l'immunothérapie

- Les défauts de réparations déterminent un taux élevé de mutations (tumeur hypermutées) avec production de néo-antigènes tumoraux

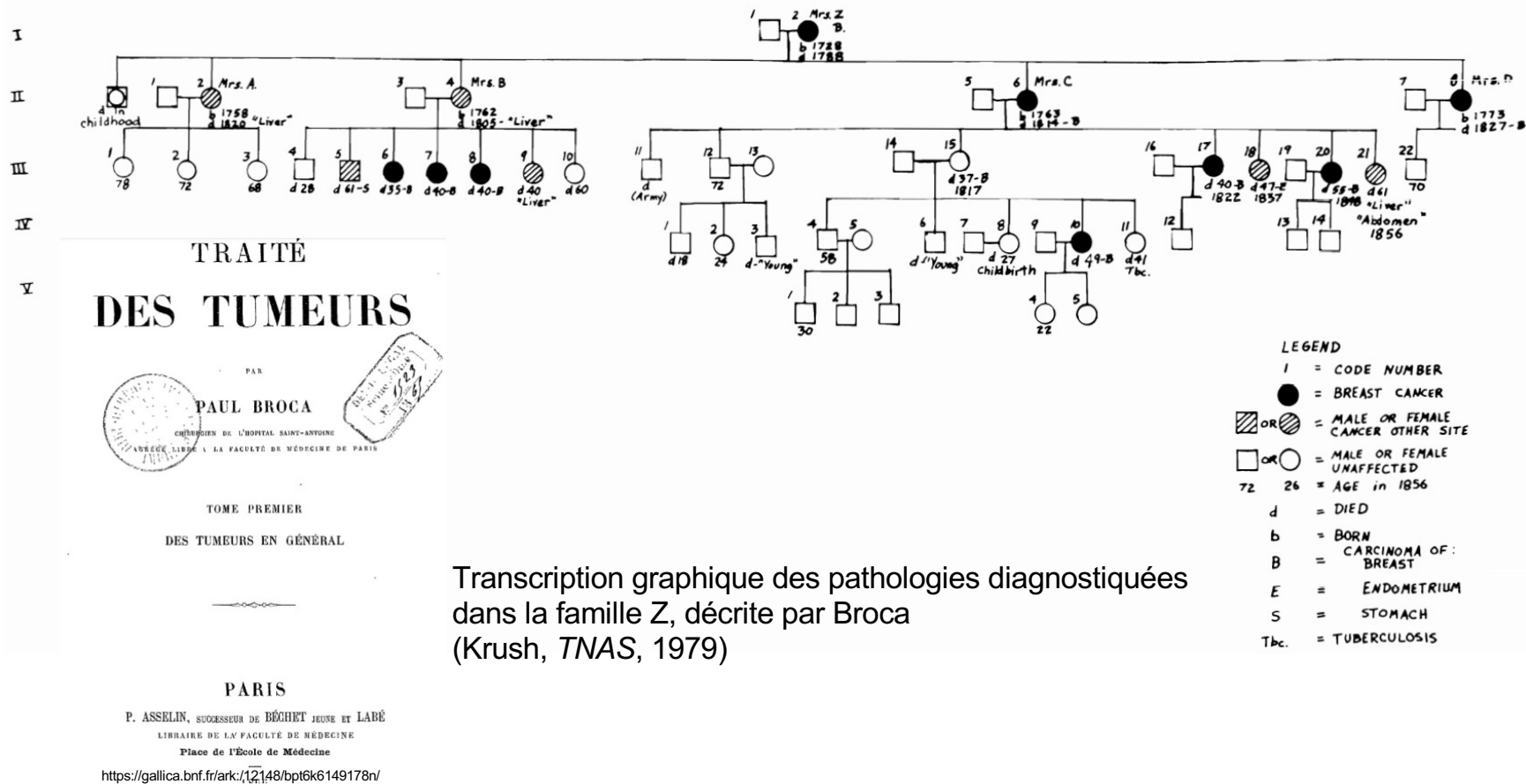
La prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

*Le déficit de la réparation par recombinaison homologue
et le cancer de l'ovaire séreux de haut grade*

La famille Z

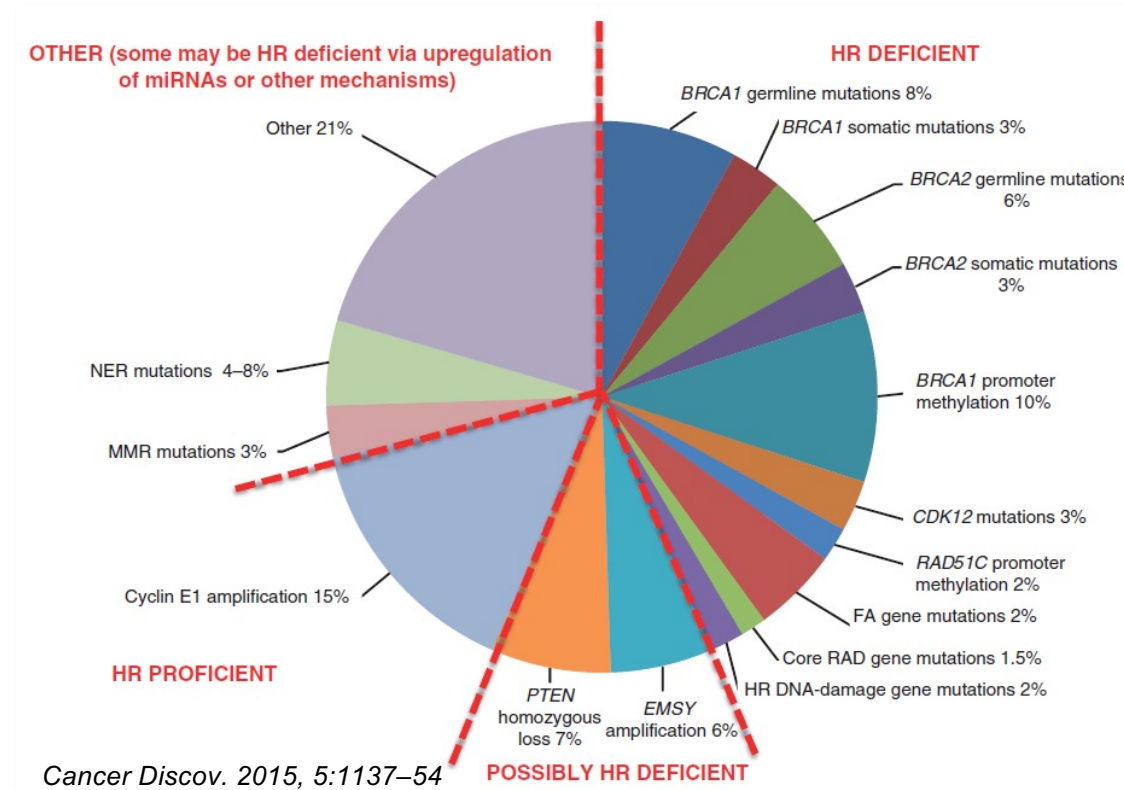


Paul Broca
1824 - 1880



Transcription graphique des pathologies diagnostiquées dans la famille Z, décrite par Broca (Krush, TNAS, 1979)

Le profil mutationnel du COSHG



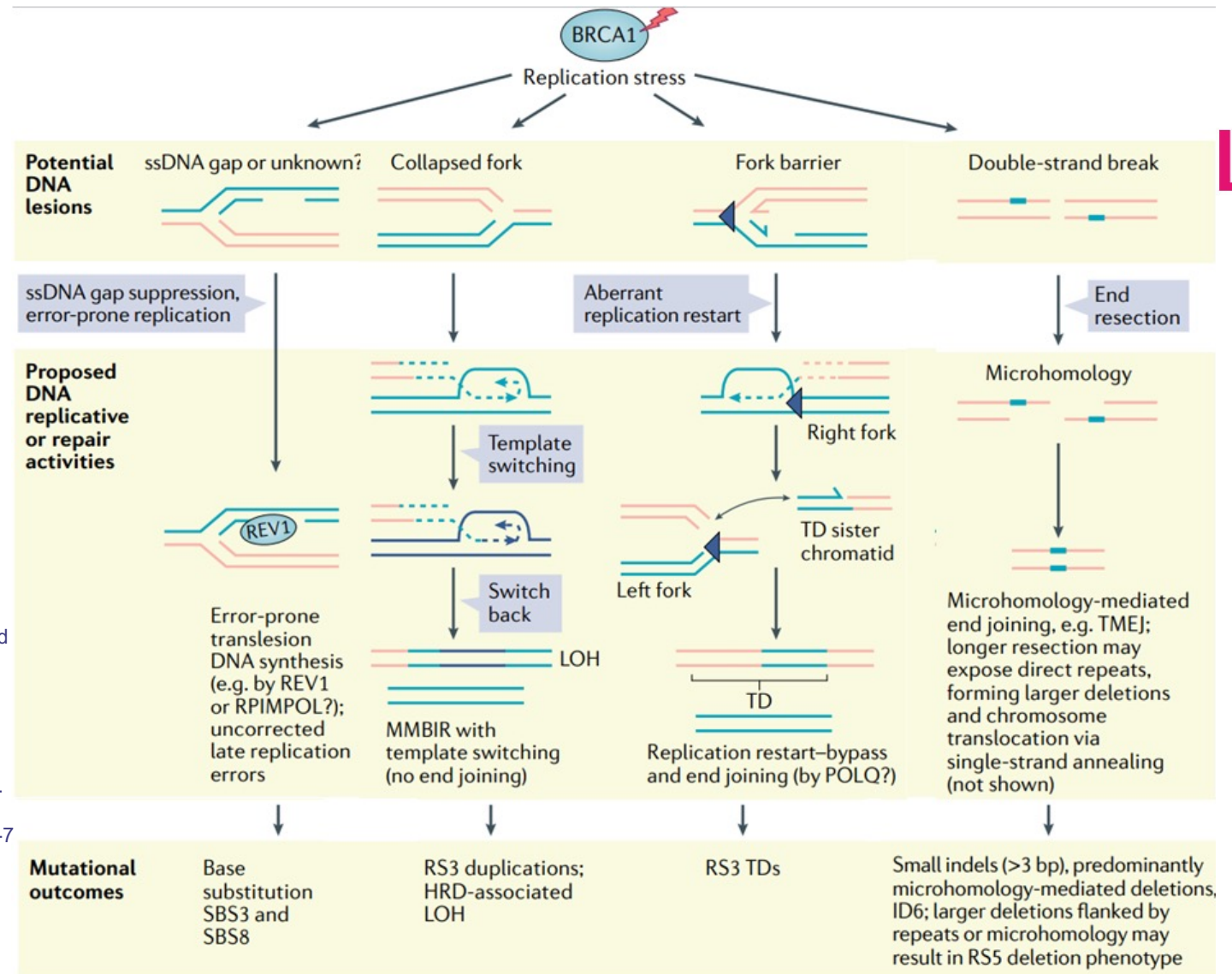
Altération de la voie de réparation des cassures double-brin de l'ADN par la recombinaison homologue (RH):

≈ 40% avec déficit en RH

≈ 13% avec déficit en RH possible

> 50% avec déficit en RH (DRH) avéré ou possible

Rôle de BRCA1 dans la réparation des diverses lésions de l'ADN



HRD, homologous recombination deficiency;
ID, insertion or deletion signature;
LOH, loss of heterozygosity;
MMBIR: microhomology-mediated break-induced replication;
POLQ, DNA polymerase-θ;
RS, rearrangement signature;
ssDNA, single-stranded DNA;
TD, tandem duplication;
TMEJ: DNA polymerase-θ-mediated end joining.

doi.org/10.1038/s41568-021-00377-7

Le déficit de la recombinaison homologue

Etiologie :

- mutations ponctuelles (SNV, delins) dans les gènes de la RH (*BRCA1*, *BRCA2*, etc);
- réarrangements génomiques (CNV de taille variable, autres réarrangements) dans les gènes de la RH ;
- inactivation épigénétique (méthylation du promoteur) (*BRCA1*, *RAD51C*)

Effet fonctionnel :

- DRH présent dans les cellules tumorales :
 - tests fonctionnels : foci RAD51, réponse aux inhibiteurs PARP, ...
- DRH dans le passé :
 - accumulation de « cicatrices génomiques » (detectées par les tests Myriad myChoice, HRDetect, HRD Focus AmoyDX, Sophia Genetics HRD Solution ...)
 - instabilité génomique
 - signatures mutationnelles (SBS3, ID6)
 - possibilité d'apparition de mutations révertantes (résistance aux inhibiteurs PARP)

Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans le COSHG

Prévalence des mutations *BRCA1* et *BRCA2* : germinales :

≈ 15% des cancers ovariens épithéliaux

≈ 22% des CSOHG

somatiques :

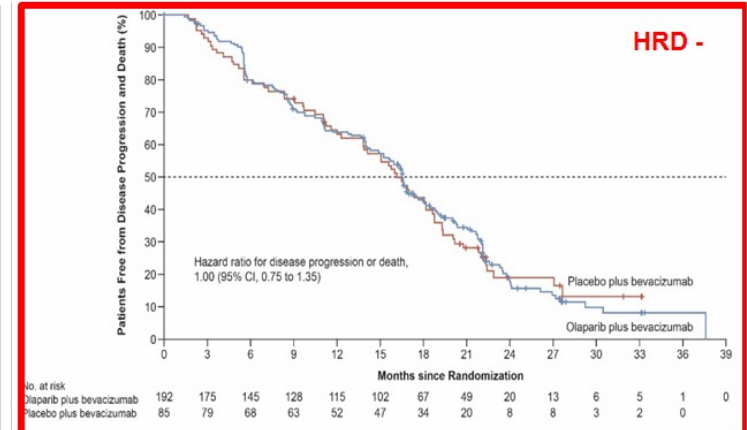
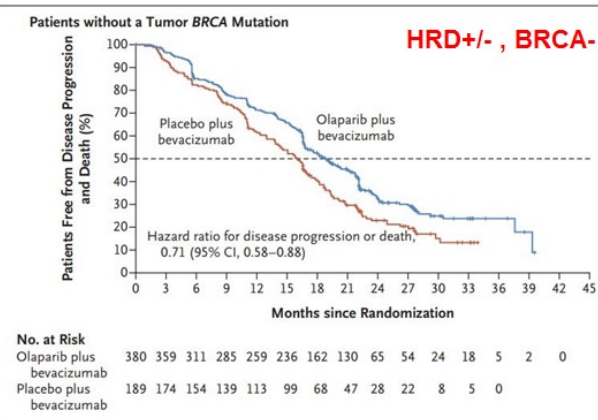
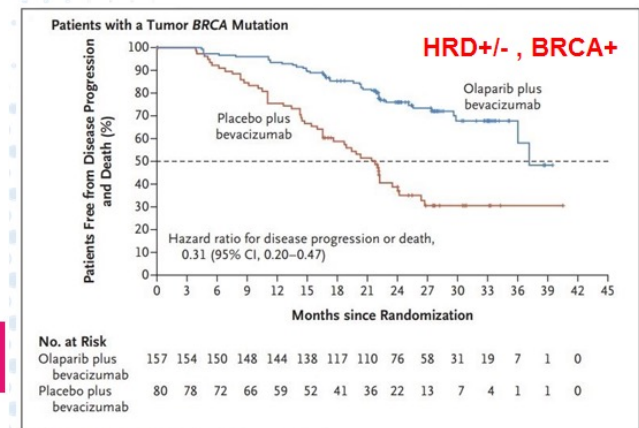
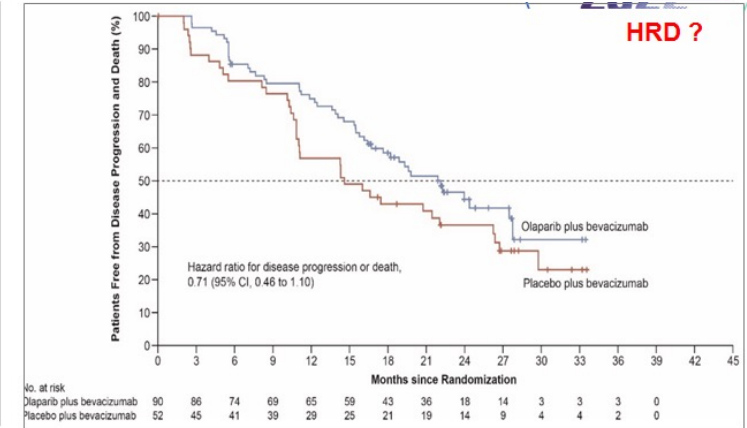
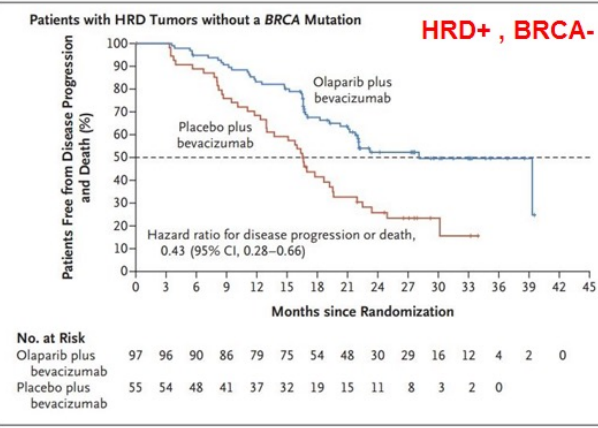
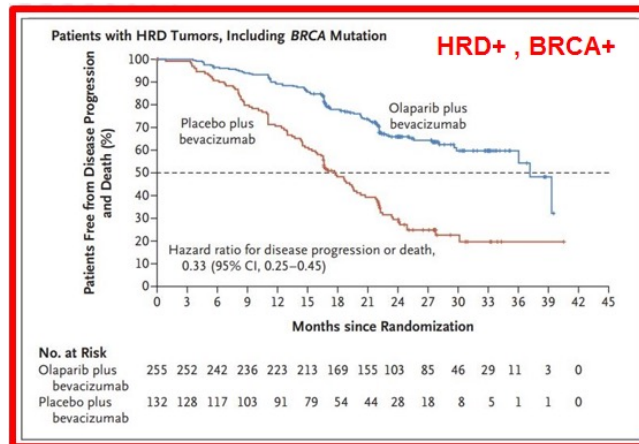
≈ 6-7% des CSOHG

70-80% des mutations sont accompagnées par des pertes hétérozygotes
(hypothèse *two-hit* de Knudson)

Les mutations *BRCA1* représentent env. 60% des mutations identifiées

Présence de mutations sans contexte familial
(pénétrance plus réduite des mutations *BRCA2*)

PAOLA-1 – l'analyse du statut BRCA / HRD



ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer

R. E. Miller^{1,2}, A. Leary³, C. L. Scott^{4,5}, V. Serra⁶, C. J. Lord^{7,8}, D. Bowtell^{4,5}, D. K. Chang^{9,10}, D. W. Garsed^{4,5}, J. Jonkers¹¹, J. A. Ledermann¹², S. Nik-Zainal^{13,14}, I. Ray-Coquard^{15,16}, S. P. Shah¹⁷, X. Matias-Guiu¹⁸, E. M. Swisher¹⁹ & L. R. Yates^{20,21*}

Consensus statements on HRR gene tests

- *BRCA* mutation tests [germline (LOE I), tumour (incorporating germline and somatic) (LOE I) and somatic (LOE I/II)] exhibit good clinical validity by consistently identifying the subgroup of ovarian cancer patients who derive the greatest magnitude of benefit from PARPi therapy.

(Level of agreement = 100%; total agreement)

- There is currently an insufficient quantity of evidence to determine the clinical validity of individual or panels of non-*BRCA* HRR genes for predicting a PARPi response and further prospectively collected data is required (LOE II).

(Level of agreement = 100%; total agreement)

- There is currently insufficient evidence to determine the clinical validity of *BRCA1* or *RAD51C* promoter methylation to predict PARPi benefit, partly due to concerns regarding the analytic validity of previous studies.

(Level of agreement = 100%; total agreement)

Consensus statement on the use of genomic scar tests of HRD

- HRD tests that incorporate scores of allelic imbalance (GIS or LOH) identify a subgroup of *BRCA* wild-type, platinum-sensitive cancers that derive a greater magnitude of benefit from PARPi therapy in some settings (LOE I).

(Level of agreement = 100%; total agreement)

- There is currently insufficient evidence to ascertain the clinical validity of whole genome sequencing based mutational signatures for predicting PARPi benefit in HGSC.

(Level of agreement = 100%; total agreement)

- Pre-clinical evidence suggests that whole genome sequencing based mutational signature tests may compare favourably to existing genomic scar assays in terms of identifying cancers with HRD—their clinical validity in terms of PARPi benefit should be ascertained in archived clinical trial specimens and/or prospective clinical trial specimens.

(Level of agreement = 100%; total agreement)

Consensus statement on the use of functional assays of HRD

- There is currently insufficient evidence to ascertain the clinical validity of functional assays in predicting response to PARPi therapies, but these pre-clinical assays provide promise for ascertaining real-time estimates of HRD and their development should be a priority. The potential for using functional assays alongside HRR gene tests and genomic tests should be investigated.

(Level of agreement = 100%; total agreement)

Organisation du circuit des analyses moléculaires en France

Les recommandations en France

Analyses constitutionnelles:

Recommandations du Groupe Génétique et Cancers (GGC) :

- prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire :
BRCA1, BRCA2, CDH1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, TP53
- prédisposition aux cancers du tube digestif, dont le **syndrome de Lynch**
APC, BMPR1A, CDH1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, POLD1, POLE, PMS2,

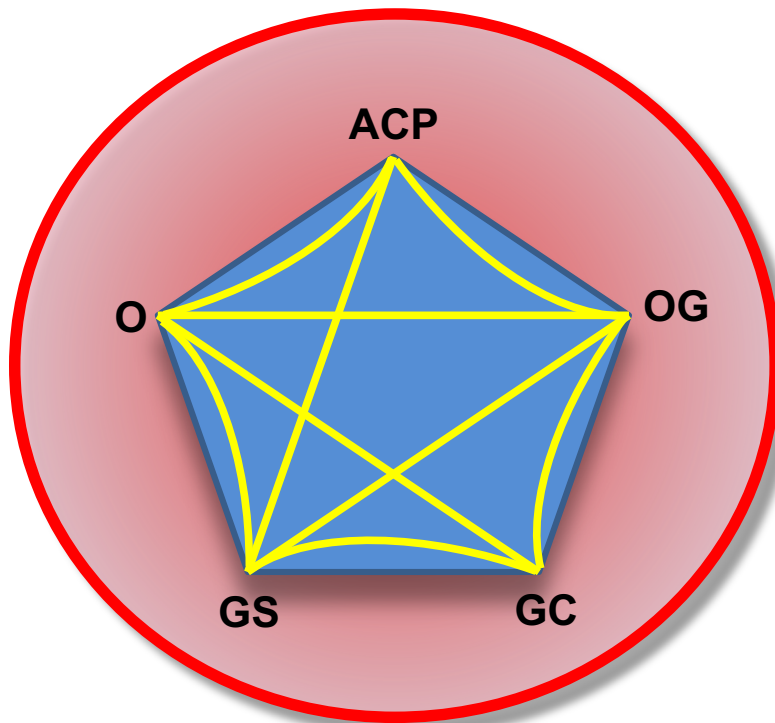
Les recommandations en France

Analyses tumorales :

- cancers de l'ovaire (thérapie avec inhibiteurs PARP) :
 - *BRCA1, BRCA2*
 - HRD – en cours de mise en place
- cancers de l'endomètre (grade I et II)
 - *POLE*
 - statut MMR +/- hyperméthylation du promoteur *MLH1*
 - *TP53*

Organisation des analyses en France

Les acteurs



Analyse constitutionnelle :

- risque individuel
- risque familial
- **consentement !**
- analyse d'un panel de 13 gènes (recommandation GGC)

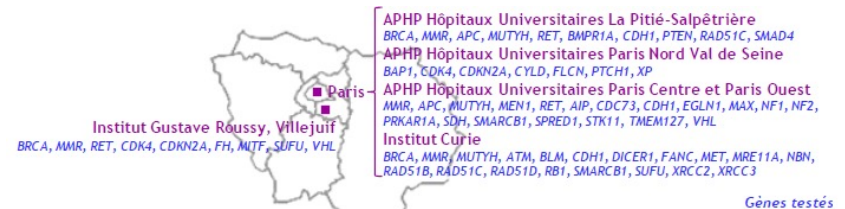
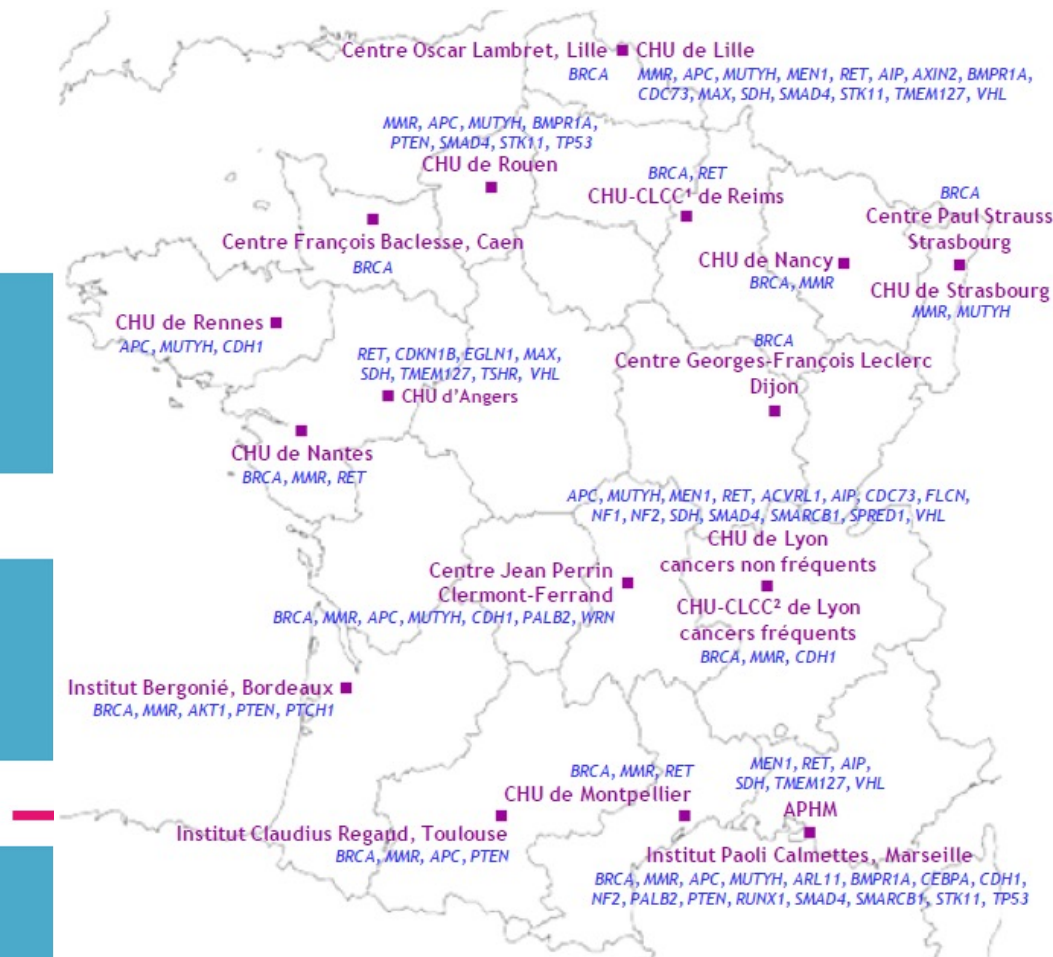
Analyse tumorale :

- analyse théranostique
- mutations constitutionnelles et somatiques
 - signature d'une **note d'information** (GGC)
- sensibilité et spécificité
 - détection des CNV (RGT)

Les laboratoires de génétique constitutionnelle et tumorale

- maillage du territoire (régions...) -> équité d'accès aux soins
- pas de facturation au patients
- assurer la qualité des tests
 - obligation d'accréditation (COFRAC)
 - participation aux programmes de contrôle de la qualité

Organisation des analyses moléculaires constitutionnelles



Le réseau national des laboratoires d'oncogénétique constitutionnelle (CHU/CLCC)

L'oncogénétique (constitutionnelle et somatique) est intégrée dans le parcours de santé du patient avec une pathologie tumorale

Des laboratoires privés

Acteurs spécifiques:

médecins onco-généticiens, conseillers en génétique, ingénieurs biologistes, techniciens de laboratoire, bio informaticiens

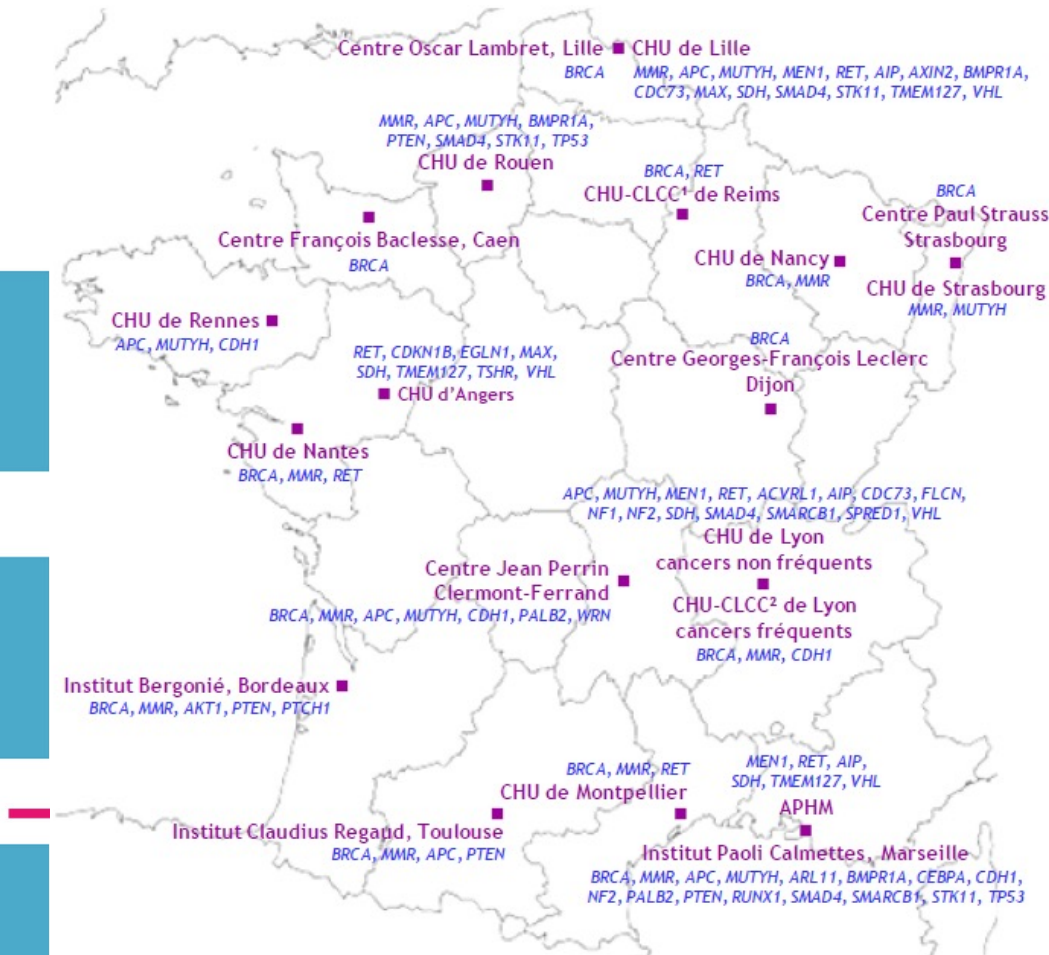
Organisation des analyses moléculaires constitutionnelles

Evolution de la législation

Code de la santé publique Article L1130-4

- I. – Par dérogation à l'article 16-10 du code civil, lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté ou lorsqu'elle est décédée, l'examen peut être entrepris à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés dès lors qu'un médecin suspecte une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins.
- Lorsque la personne est décédée, l'examen est réalisé à partir d'échantillons de cette personne déjà conservés ou prélevés dans le cadre d'une autopsie à des fins médicales. [...]

 **agence de la
biomédecine**
Du don à la vie.



 **INSTITUT PAOLI-CALMETTES**

 **UNICANCER**

 **CRCCM**
Centre de Recherche
en Cancérologie de Marseille

 **Aix-Marseille
université**

Organisation des analyses moléculaires tumorales



Les plateformes hospitalières de génétique somatique

28 plateformes soutenues INCa/DGOS : CHU et CLCC
Multidisciplinarité: biologistes, généticiens, pathologistes

Des laboratoires privés

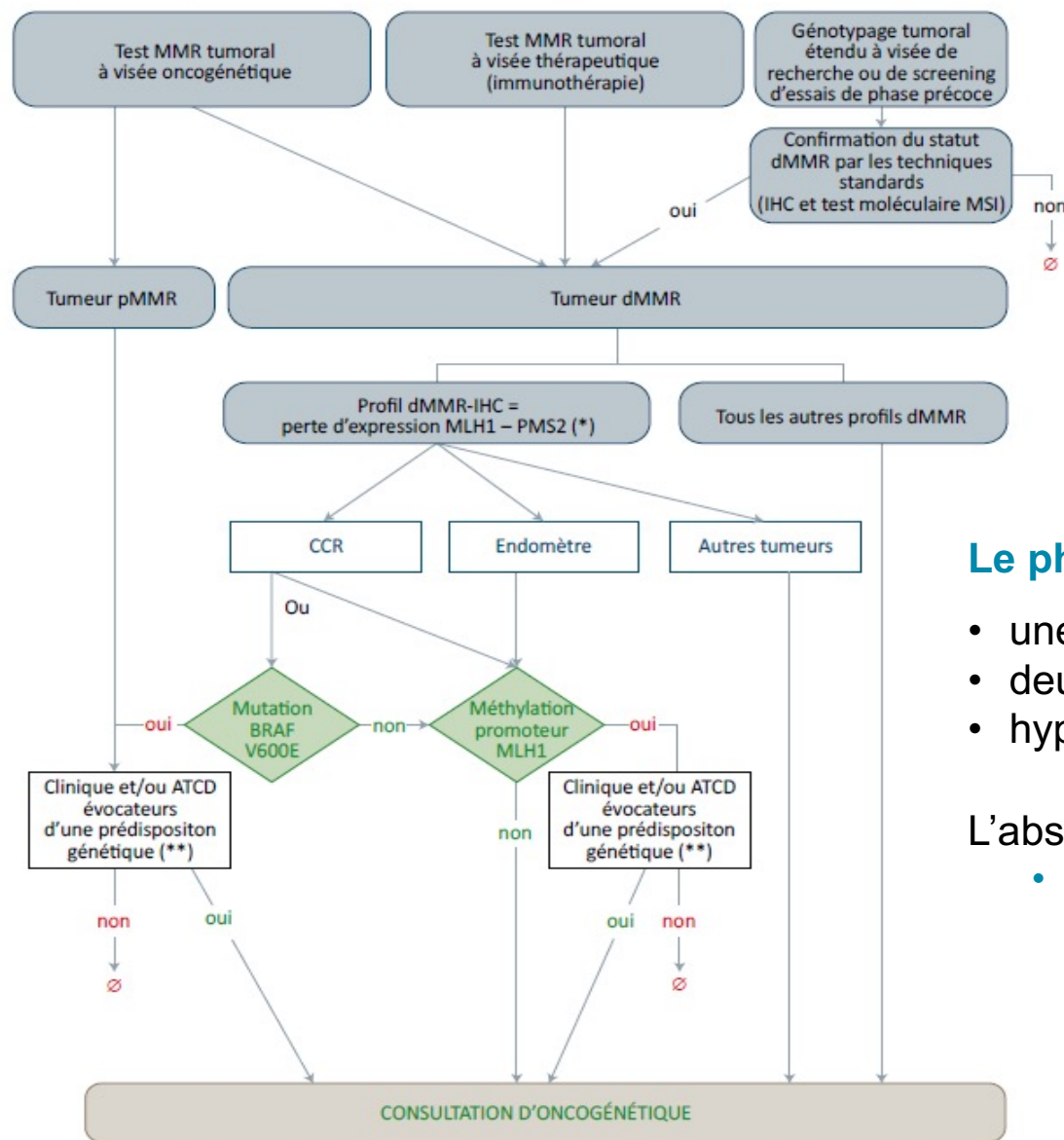
Organisation des consultations d'oncogénétique



La consultation d'oncogénétique :

- recommandée par le médecin généraliste / spécialiste
- à la demande directe du patient

Figure 11 : Algorithme de décision d'orientation d'un patient vers une consultation d'oncogénétique



Organisation des consultations d'oncogénétique

Le phénotype tumoral MMRd :

- une mutation germinale + une somatique
- deux mutations somatiques
- hyperméthylation du promoteur *MLH1*

L'absence d'hyperméthylation du promoteur *MLH1*

- **indication de consultation d'oncogénétique**

Organisation des consultations d'oncogénétique



Indication d'une consultation d'oncogénétique pour suspicion de prédisposition sein-ovaire

Toute patiente avec COSHG

Le score d'Eisinger

Antécédents familiaux	Cotation
Mutation BRCA1 ou 2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3
Additionner les cotations de la même branche parentale (paternelle ou maternelle)	
Score = 5 ou plus : excellente indication de consultation	
Score = 3 ou 4 : indication possible	
Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible	

(Bull Cancer 2004;91(4):219-37)

Organisation des consultations d'oncogénétique



Evolution de la législation

Code de la santé publique Article L1130-4

- I. – Par dérogation à l'article 16-10 du code civil, lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté ou lorsqu'elle est décédée, l'examen peut être entrepris à des fins médicales dans l'intérêt des membres de sa famille potentiellement concernés dès lors qu'un médecin suspecte une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins.
- Lorsque la personne est décédée, l'examen est réalisé à partir d'échantillons de cette personne déjà conservés ou prélevés dans le cadre d'une autopsie à des fins médicales. [...]

Merci !