

Génétique



GÉNÉTIQUE¹

Cette section est inspirée du : Programme de formation en ligne pour les infirmières pivots en oncologie de la DQC et Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., **OTTO**, Shirley E. ***Oncology Nursing***.

Survol de la génétique

Un syndrome de cancer héréditaire est une prédisposition génétique transmise de génération en génération à développer un cancer ou à avoir un risque plus élevé que la population en général de développer certains types de cancers. Ces mutations héréditaires surviennent sur le plan des cellules germinales, soit les cellules qui produisent les gamètes. **Moins de 10 à 15% des tumeurs malignes sont en lien avec une susceptibilité héréditaire.**

Les chromosomes déterminent les caractéristiques humaines (ADN + gènes).

46 chromosomes (23 paires) et 1 chromosome de chaque pair sont hérités de chaque parent.

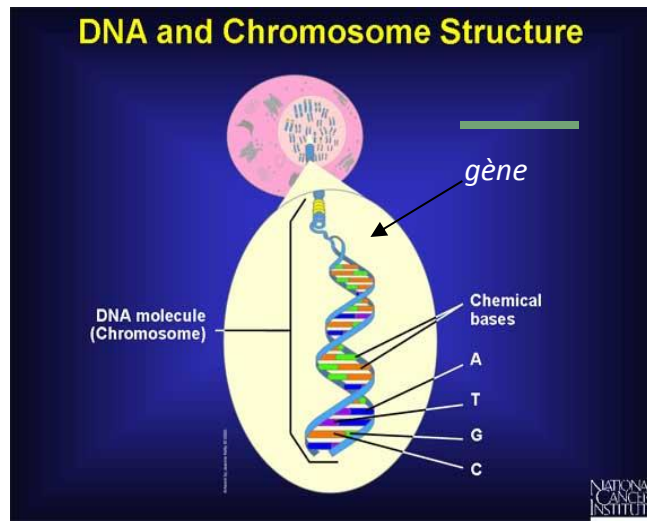
Le 23^e chromosome est celui qui détermine le genre (chromosome sexuel).

Chaque chromosome contient des centaines de milliers de gènes qui commandent l'ADN. Les gènes contiennent les instructions pour coder les protéines (coding gène/exon).

Nous avons déjà vu que la mutation est une altération de la séquence génétique qui se produit durant la synthèse de l'ADN ou la réplication. Cette altération peut être héréditaire ou induite par des facteurs environnementaux comme la cigarette par exemple. En temps normal, la cellule a la capacité de corriger les erreurs ou de programmer la mort cellulaire (apoptose). Toutefois, cette mutation peut être héritée (durant la conception) et à ce moment, la mutation se retrouve dans toutes les cellules. Si elle n'est pas héritée, elle peut être acquise après la naissance par l'exposition à des agents carcinogènes. La mutation est alors dans l'organe touché.

Toutefois, la plupart des cancers proviennent de mutation acquise et non héréditaire.

¹ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., **OTTO**, Shirley E. ***Oncology Nursing***, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., Chapitre 2, Genetics, pp.17-32, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages et Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse ; Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, pp.23-24



La mutation héritée peut être :

1) Hérité autosomale dominante : seulement **1 parent** donne **une copie du gène muté** pour que la maladie s'exprime. La maladie peut toucher le sexe féminin autant que masculin. Il y a 50% de chance ($1/2$) que chaque descendant soit un porteur de la mutation.

2) Hérité autosomale récessive : **2 gènes mutés** sont nécessaires pour développer la maladie. Les deux parents doivent porter la mutation et les **deux parents** peuvent le transmettre. Donc, 50% de chance ou malchance qu'un descendant porte la mutation d'un parent et 25% de chance ou malchance d'hériter des 2 gènes mutés. Toutefois, il existe aussi 25% de chance de n'avoir aucun gène muté.

3) Hérité attribuée au X : c'est une mutation génétique du chromosome X. Cette mutation passe obligatoirement par la mère (dominante ou récessive). Si elle est dominante, il y a 50% de chance que les deux enfants des deux sexes expriment la maladie. Si elle est récessive, il y a 50% de chance ou de malchance qu'elle donne la mutation à son garçon (exprime la maladie) ou à sa fille (porteuse).

Les caractéristiques cliniques qui soulèvent la suspicion d'une prédisposition héréditaire (ou génétique transmise de génération en génération) au cancer sont² :

- 1) Le cancer se développe à un âge inhabituellement jeune comparativement à sa présentation habituelle;
- 2) Le même cancer est présent chez plusieurs membres de la famille;
- 3) Il y a un taux élevé de cancer dans la famille, tout type de cancer confondu;
- 4) Les tumeurs peuvent être présentes bilatéralement dans les organes pairs tels les deux reins ou les deux seins;
- 5) Il y a développement de multiples tumeurs primaires au sein d'un seul organe;
- 6) Il y a présence de plus d'une tumeur primaire parmi tous les organes confondus (exemple : cancer du sein et cancer ovarien ou cancer colorectal et cancer endométrial);
- 7) Le cancer survient chez des individus ou des familles ayant des anomalies ou des malformations congénitales;
- 8) Lorsqu'il y a apparition d'un cancer quelconque chez un individu étant connu pour un syndrome de cancer héréditaire;
- 9) Lorsque le cancer survient plus fréquemment au sein d'une même famille malgré l'absence de facteurs de risque.

Évaluation du risque

Voir génogramme page suivante

La première chose à comprendre pour évaluer le risque génétique est de connaître l'histoire familiale (date de naissance, mort, type de cancer, âge du diagnostic, facteurs de risque, ethnicité, etc.). Les informations obtenues détermineront la **PROBABILITÉ** que la personne soit atteinte d'un cancer génétique.

Le génogramme de l'histoire familiale se détermine par 3 générations :

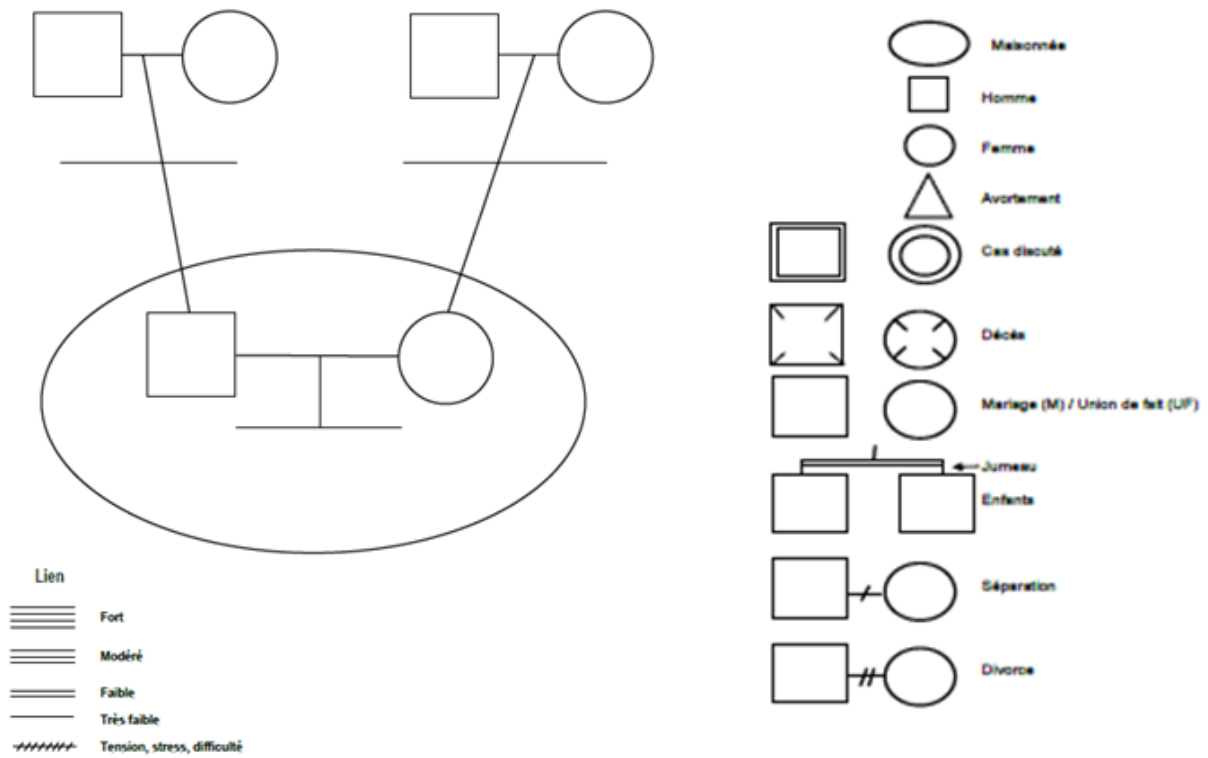
PREMIER DEGRÉ : Frère, sœur, enfants, parents

DEUXIÈME DEGRÉ : Grands-parents, tante, oncle, nièce, neveu

TROISIÈME DEGRÉ : Arrière grands-parents, grande tante et oncle

² Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse ; Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, pp.23-24

GÉNOGRAMME ET ÉCOCARTE



Référence image : http://iucpq.qc.ca/sites/default/files/santecom_hiver2015.pdf

Suivi génétique

Il est important de faire la promotion de la santé, l'éducation, de donner l'information sur le consentement et impliquer un support individuel et familial.

Le suivi psychosocial est primordial pour contrôler la réduction de l'anxiété, le suivi de la peur, la bonne décision à prendre, l'information sur le risque, le bénéfice et les limitations des tests génétiques.

Les tests génétiques

Sont offerts aux gens qui portent probablement une susceptibilité héréditaire.

C'est l'analyse (The GOLD METHOD) de l'ADN d'un spécimen de sang. La séquence de l'ADN est la meilleure méthode pour identifier les mutations.

- 1) **Bénéfice du test génétique** :
 - Identifier la personne pour qu'elle puisse avoir un suivi plus intensif et les options de prévention;
 - Identifier la personne qui ne porte pas la mutation pour éviter un suivi inutile;
 - Éliminer le doute;
 - Déterminer un statut de risque individuel et familial.
- 2) **Risque du test génétique** :
 - Réaction psychologique sévère;
 - Interpréter un résultat négatif comme n'ayant aucun risque de développer un cancer;
 - Discrimination au travail ou par les assurances;
 - Perturbation familiale.
- 3) **Limitations du test génétique** :
 - Exactitude du test. Une mutation peut être présente, mais non identifiée par la technologie);
 - Appliquer l'information obtenue. La personne diagnostiquée est la première personne à faire le test et doit décider d'en aviser les autres membres de la famille;
 - Disponibilité des stratégies de gestion. Pourquoi tester s'il n'y a pas de moyen de prévention.

Héritage génétique associé au cancer

Voici quelques exemples de syndrome génétique héréditaire pouvant favoriser l'apparition d'un cancer.

Cancer du sein et ovarien héréditaire / Hereditary Breast and ovarian cancer (HBOC)

Environ 5 à 10% de tous les cancers du sein et de l'ovaire est dû à une mutation du gène **BRCA1** et **BRCA2**. Ils sont surtout des **gènes suppresseurs de tumeur**, mais ils ont peut-être aussi un rôle dans la réparation de l'ADN.

Ils sont donc nettement associés au risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire chez la femme. Le risque à vie de développer un cancer du sein est estimé à 50% lorsqu'il y a des modifications génétiques du BRCA1 et BRCA2. (Peshkin, B.N., Isaac, C.2012)

Ces mutations sont également associées au risque de développer un second cancer du sein. Le risque de développer un cancer de l'Ovaire chez les femmes de 70 ans et plus est de 40 à 50% lorsqu'il y a des mutations de BRCA2. (Peshkin, B.N., Isaac, C.2012)

Par ailleurs, les mutations du gène BRCA1 et BRCA2 sont aussi associées à une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate ainsi qu'un cancer du sein chez l'homme. Les mutations du gène BRCA1 et BRCA2 sont autant associées au risque de développer un cancer du pancréas chez l'homme que chez la femme.

Ce qui indique qu'il y a peut-être la présence du gène familial est lorsque : le cancer apparaît **avant la ménopause**, un cancer **ovarien**, un cancer **du sein bilatéral**, un cancer **du sein chez l'homme**, un cancer du **sein et ovarien sur la même personne, juif Ashkenazi** (population juive 1/40 femmes aux Pays-Bas, Suède, Islande) ou encore, **une mutation connue du gène dans la famille**.

BRCA1	BRCA2
Identifié en 1990	Identifié en 1995
Localisé sur le chromosome 17 , spécifiquement sur 17q12-21	Localisé sur le long bras du chromosome 13 (13q).
Peut être responsable de 90% des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire.	Hérédité autosomale dominante.
Une personne qui porte cette mutation génétique a 85% plus de risque de développer un cancer du sein en comparaison à 12% dans la population en général.	Une personne qui porte cette mutation a 35% plus de risque de développer un cancer du sein héréditaire.
Une personne qui porte cette mutation génétique a 40% plus de risque de développer un cancer ovarien en comparaison à 1 à 2% dans la population en général.	Une personne qui porte cette mutation a un risque à vie entre 50-85% de développer un cancer du sein et entre 10-20% de risque de développer un cancer ovarien .
Une personne qui porte cette mutation a également un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate .	La mutation BRCA2 est aussi associée au cancer du sein chez l'homme, au cancer du pancréas, estomac et mélanome
Sein, ovaire et prostate(?).	Sein (femme et homme), ovaire, prostate, pancréas, estomac, mélanome.

Réf.: Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 2**, pp.22-23, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, Résumé en [Traduction libre]

Plusieurs modèles de prédiction du risque héréditaire sont utilisés pour prédire le risque d'avoir une mutation et de développer un cancer. Pour connaître ces modèles, se référer à : Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 2**, GENETICS, **pp.24-25**, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages

Test génétique de la mutation BRCA1 et BRCA2 :

Ce test a été commercialisé en 1996;
 Le résultat est disponible en 3-4 semaines;
 C'est la première personne diagnostiquée qui subit le test;
 Les juifs Ashkenazi peuvent également passer un test semblable;
Le test génétique sera recommandé seulement si le résultat peut changer le traitement;
 Finalement, il faut se rappeler qu'un test génétique négatif n'élimine pas tous les risques d'avoir un jour un cancer du sein ou de l'ovaire.

La gestion clinique des patients ayant une mutation BRCA positifs

1) La « chemoprevention » :

Pour le **sein**, le TAMOXIPHEN diminue le risque de 49%.

Pour l'**ovaire**, la pilule contraceptive est suffisante.

2) La chirurgie prophylactique :

La **MASTECTOMIE** diminue le risque de 90% (rappelons-nous Angelina Jolie);

L'**OVARIECTOMIE**.

3) Le plus important de tous les conseils :

AUGMENTER LA SURVEILLANCE; auto-examen des seins chaque mois, examen clinique annuel pendant la période de 25-35 ans, la mammographie annuellement aussi pour les 25-35 ans, IRM, Échographie trans-vaginal (pour bien visualiser les ovaires, prise de sang et vérification des marqueurs tumoraux comme le CA 125 (ovaire), CA 15-3 (Sein).

Il existe plusieurs autres syndromes génétiques héréditaires

Nous vous ferons ici la nomenclature de quelques-uns de ces syndromes, mais pour en connaître plus sur ces sujets, **vous référer au volet CARCINOGENÈSE de la DQC et au volume de Langhorne, Fulton et OTTO au chapitre 2 « GENETICS », que vous trouverez en référence à la bibliographie.**

1) Syndrome héréditaire de cancer colorectal :

⇒ **Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) ou Syndrome de Lynch.**

Est le plus commun cancer colorectal héréditaire.

5% des cancers colorectaux

Gènes impliqués : MSH2 (90%), MLH1 (90%), PMS1, PMS2

⇒ **Familial adenomatous polyposis (FAP) ou Polypos multiple**

1% de tous les cancers colorectaux

Test génétique si plus de 100 polypes.

Gène impliqué : APC (adenomatous polyposis coli) qui est un gène suppresseur de tumeur.

2) Néoplasie endocrine multiple (MEN) :

Tumeurs des glandes endocrines

MEN1 : hérédité autosomale dominante : tumeur de l'Hypophyse, des glandes parathyroïdes, cellules des îlots pancréatiques, surrénales.

MEN2 : hérédité autosomale dominante : mutation du **gène RET**.

Les porteurs d'une mutation RET ont 100% de chance de développer un carcinome médullaire de la thyroïde.

3) Autres syndromes de cancer héréditaire :

Cancer de la prostate : Gène pas encore identifié, mais plusieurs seraient impliqués incluant les gènes sur les chromosomes 1, 8, 17, 20 et X et ceux associés au syndrome héréditaire avec BRCA1 et BRCA2.

Tumeur de Wilms (WTI) : La tumeur de Wilms est la plus courante des tumeurs malignes rénales chez les enfants. Elle est associée à la mutation et à la perte de fonction de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs.