

## Cancer du sein et de l'ovaire : Diagnostic des gènes BRCA1 et BRCA2

Le 07 janvier 2019

### LE CANCER DU SEIN

C'est le cancer le plus fréquent chez la femme avec 59 000 cas détectés en France en 2017. Environ une femme sur 8 (12%) développera un cancer du sein au cours de sa vie.

### LE CANCER DE L'OVAIRE

Souvent diagnostiqué à un stade avancé, le cancer de l'ovaire concerne environ 4 500 femmes par an en France et touche environ 1 femme sur 70.

**Les mutations héréditaires des gènes BRCA1 et BRCA2 peuvent être en relation avec une augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire. Elles peuvent être aussi acquises dans la tumeur et peuvent servir à choisir le meilleur traitement.**

### BRCA1 ET BRCA2, GÈNES GARDIENS DE L'INTÉGRITÉ DU GÉNOME

Découvert en 1990, **BRCA1** est un gène suppresseur de tumeurs localisé sur le chromosome 13 en 13q12-13 et est impliqué dans le processus de réparation de l'ADN. La phosphoprotéine nucléaire pour laquelle il code joue un rôle dans la transcription, la réparation des cassures double brin de l'ADN ainsi que dans la recombinaison. Le gène BRCA2 est localisé sur le chromosome 17 en 17q12-21. La protéine pour laquelle il code est capable de se lier à une autre protéine, la recombinaise RAD51, impliquée dans la réparation de l'ADN.

Ces 2 gènes participent ainsi à la stabilité du génome. Les mutations de ces gènes sont les causes majeures des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire.

# Pourquoi rechercher les anomalies génétiques *BRCA1* et *BRCA2*?

Les mutations héréditaires des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont en relation avec un risque accru de cancer de l'ovaire et du sein dans l'ensemble des membres d'une même famille atteints par ces mutations. C'est ce que l'on appelle le syndrome sein-ovaire.

Cette recherche est particulièrement importante chez les femmes atteintes d'un cancer ovarien. Selon l'INCa (Institut National du Cancer), 19 à 35% des patientes atteintes d'un cancer ovarien présentent des mutations génétiques ou acquises (somatiques) touchant les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Elles seraient ainsi «potentiellement éligibles» à un traitement anti-cancéreux ciblé basé sur l'utilisation d'un «inhibiteur de PARP», une molécule agissant sur les dysfonctionnements cellulaires générés spécifiquement par ces mutations génétiques.

Il est désormais recommandé devant tout cancer ovarien sérieux de haut grade de faire pratiquer une recherche d'anomalies génétiques des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sur la tumeur et de proposer à la patiente une consultation de génétique afin de déterminer le risque de syndrome sein-ovaire.

## Qu'est ce qu'un inhibiteur de PARP?

Un inhibiteur de PARP est un composé chimique agissant comme inhibiteur enzymatique d'un poly(ADP-ribose) polymérase (PARP).

Cette classe de médicament est active sur les cancers présentant un déficit dans les mécanismes de la réparation double brin de l'ADN, comme les cancers présentant des altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Les inhibiteurs de PARP améliorent le taux de survie des patientes atteintes de cancer de l'ovaire récidivant sensible aux chimiothérapies à base de platine.

L'olaparib est le premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu un AMM européenne. Il est destiné aux patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses d'une mutation *BRCA* constitutionnelle ou somatique.

## Pourquoi rechercher ces anomalies somatiques et constitutionnelles ?

La recherche sur les tumeurs permet de détecter des anomalies purement somatiques. 25% des mutations *BRCA1/BRCA2* sont des mutations somatiques. Ainsi, **8% des femmes ayant un cancer sérieux de haut grade présentent une mutation strictement somatique** et peut ainsi avoir accès à un traitement par un inhibiteur de PARP.

Quelque soit le résultat de ce test (positif ou négatif), une recherche constitutionnelle doit être demandée en complément pour préciser la nature héréditaire ou acquise de la pathologie.

## En pratique

### RECHERCHE GÉNÉTIQUE

La recherche constitutionnelle du statut des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est un acte soumis à agrément nécessitant l'accord du patient (consentement éclairé). Une consultation préalable de génétique est fortement recommandée avant toute demande de test.

L'analyse est réalisée à partir d'un simple échantillon de sang total prélevé sur tube EDTA. Après Séquençage Massif Parallèle (NGS), un double pipeline d'analyse bio-informatique permet d'obtenir un test très exhaustif dans la recherche des mutations.

### RECHERCHE SOMATIQUE

Elle est prescrite par l'oncologue pour toute patiente atteinte de cancer de l'ovaire séreux de haut grade ou toutes autres formes de cancers en fonction des données cliniques. Elle est réalisée sur le tissu tumoral qui doit être complétée par une recherche constitutionnelle selon les recommandations en vigueur.

Dr LAMY  
Biologiste Moléculaire



Tél. : 04 30 05 31 00

Fax : 04 30 05 31 01

imagenome@labosud.fr

6 rue Fontenille, 34000 Montpellier



MEMBRE DU GROUPE INOVIE