

Prédisposition liée à une mutation constitutionnelle du gène CHEK2

1. Etat des connaissances

1. 1. Risque de cancer du sein (CS) associé au gène CHEK2

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de la mutation tronquante fondatrice d'Europe du Nord / Nord-Est du gène CHEK2 (= 1100delC) rapportent un risque élevé selon le référentiel HAS 2014.

Trois méta-analyses de référence (*Consortium CHEK2 - AJHG 2004* ; *Weischer JCO 2008* ; *Weischer JCO 2012*) ont estimé, à partir de cas de population, un odd ratio OR compris entre 2 et 3 : respectivement de **2,34** [IC 95% 1,72-3,20], **2,7** [2,1-3,4] et **3,01** [2,53-3,58]. Dans un contexte d'antécédents familiaux important de CS, ce risque est majoré : OR stratifié de **3,12** [1,9-5,15] et **4,17** [1,26-13,75], selon le nombre de cas observé chez les apparentés au 1^{er} degré (respectivement, un cas, et au moins 2 cas de CS) (*Consortium CHEK2 - AJHG 2004*) ; OR estimé à partir de cas familiaux de CS, de **4,8** [3,3-7,2] (*Weischer JCO 2008*).

Il est admis par la plupart des auteurs que le risque de CS associé à d'autres mutations tronquantes de CHEK2 est similaire au risque de la mutation fondatrice 1100delC, suggéré par quelques études (*Cybulski JCO 2011*, *Le Calvez-Kelm Breast Cancer Research 2011*, *Aloraifi Cancer Genetics 2015*).

Ces études ont été réalisées selon une méthodologie adaptée et sont de puissance suffisante (méta-analyses d'études cas-témoins) pour considérer le niveau de risque rapporté comme informatif. Néanmoins, on ne dispose pas – pour la seule mutation 1100delC – d'estimations non biaisées calculées à partir d'études familiales (population d'étude constituée de familles issues des consultations d'oncogénétique, avec prise en compte du biais de recensement), plus représentatives du contexte « HBOC ».

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de la mutation faux sens fondatrice du gène CHEK2 (= I157T) rapportent un risque modéré avec un OR estimé à **1,58** [1,42-1,75] (méta-analyse de 8 études cas-témoins, *Han DNA and Cell Biology 2013*). Les variants faux sens rares étudiés par le consortium ICOGS sont associés à des risques faibles de CS, hormis la mutation c.1036C>T, dont l'OR est estimé à 5,06 [1,09-23,5] (*Southey J Med Genetics 2016*). Une confirmation est nécessaire devant un IC 95% large ; une veille scientifique sera essentielle.

1. 2. Risque de cancer de l'ovaire (CO) associé au gène CHEK2

Très peu d'études sont disponibles et la majorité ne retrouve pas d'association significative avec le risque de CO chez les femmes porteuses de mutations du gène CHEK2 (*Baysal Gynecol Oncol 2004*, *Szymanska-Pasternak Gynecol Oncol 2006*, *Krylova Hered Cancer Clin Practice 2007*, *Southey J Med Genetics 2016*).

En conséquence en l'état des connaissances et des données actuellement disponibles, il est établi que :

- le niveau de risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de la mutation 1100delC du gène CHEK2, et par extrapolation toute mutation tronquante, est considéré comme « élevé » selon la

terminologie du référentiel HAS 2014, et probablement majoré par une histoire familiale importante de CS.

- Il n'y a pas de données en faveur d'un sur risque de cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *CHEK2*.

2. Avis concernant l'inclusion du gène *CHEK2* dans le panel HBOC

En l'état actuel des connaissances, concernant les femmes chez lesquelles serait identifiée une mutation du gène *CHEK2* dans le cadre d'une analyse génétique pour un syndrome HBOC, il existe un risque élevé de CS selon la terminologie du référentiel HAS 2014 ; ce risque pourrait même être très élevé dans un contexte d'antécédents familiaux importants de CS. En revanche il n'existe aucun argument en faveur d'une majoration du risque de CO.

Le gène *CHEK2* pourrait avoir une utilité clinique notamment dans un contexte d'antécédents familiaux importants de CS. Cependant, en raison des incertitudes qui pèsent sur la part attribuable d'une mutation de *CHEK2* dans une histoire familiale de CS et la surveillance à adopter pour les femmes non porteuses de la mutation familiale, il serait prématuré de l'inclure dans le panel de gènes HBOC. Une veille scientifique et une réévaluation régulière sont indispensables, le gène *CHEK2* étant potentiellement un bon candidat.

Le gène *CHEK2* n'est pas inclus à ce jour dans le panel de gènes HBOC.

3. Conduite à tenir chez une femme porteuse d'une mutation du gène *CHEK2* identifiée avant la publication des recommandations (projet pilote d'analyse en panel de gènes de HBOC ou autre) :

- * Information de la patiente sur les incertitudes actuelles concernant l'utilité clinique de la mutation du gène *CHEK2* identifiée.
- * Prise en charge mammaire selon l'histoire familiale de CS dans le cadre du référentiel HAS 2014
- * Aucune recommandation de prise en charge ovarienne, à adapter à l'histoire familiale éventuelle de CO et, dans ce cas-là, après avis RCP.
- * Non réalisation ou arrêt des tests génétiques ciblés dans la famille

4. Autres préconisations et perspectives

- * Pas de test constitutionnel chez les patients chez qui aurait été identifiée une mutation somatique du gène *CHEK2*.
- * Inclusion dans le programme de recherche « Tumospéc » pour préciser les risques de cancer dans les familles HBOC et déterminer le spectre mutationnel en population française.
- * Importance de la veille bibliographique particulièrement soutenue pour ce gène et réévaluation à court terme (horizon 2018) de l'utilité clinique voire une inclusion dans panel HBOC.