

# Histoire du Syndrome de Li-Fraumeni

1969

- Deux épidémiologistes américains, Frederick Li et Joseph Fraumeni, grâce à une étude rétrospective de rhabdomyosarcomes pédiatriques, identifient des familles avec un 2ème enfant ayant développé un sarcome des tissus mous et avec des antécédents familiaux de cancer du sein et d'autres cancers. Ils décrivent ainsi un nouveau syndrome familial de cancers multiples chez les enfants et les jeunes adultes, à une époque où le rôle de la susceptibilité génétique dans le cancer commençait tout juste à être suspectée.

1978

- Henry Lynch propose l'acronyme SBLA (Sarcoma, Breast/Brain, Leukemia/Larynx/Lung, Adrenocortical carcinoma) pour ce syndrome décrit par F Li et J Fraumeni (sarcome, sein/cerveau, leucémie/larynx/poumon, corticosurréalome).

1979

- identification de la protéine p53 dans des cellules tumorales par plusieurs équipes

1981

- p53 est une protéine nucléaire.

1982

- Des chercheurs britanniques proposent le nom de « syndrome de Li-Fraumeni » (LFS).

1983

- clonage de l'ADN complémentaire de souris par Moshe Oren et Arnold Levine, puis de l'ADN complémentaire humain de TP53 par différentes équipes

- détermination d'une partie de la séquence protéique de p53
- clonage du gène murin
- p53 intervient dans le cycle cellulaire

1985

- clonage et caractérisation du gène TP53 humain, en particulier par l'équipe de Varda Rotter

1986

- Localisation du gène TP53 sur le chromosome 17 en 17p13 par différentes équipes dont celles de Carlo Croce et V Rotter

1988

- F Li, J Fraumeni et leur équipe proposent les premiers critères nosologiques pour reconnaître le LFS, ultérieurement appelés « critères stricts », d'après l'identification de 24 familles dont la présentation phénotypique de cancers précoces est compatible avec une transmission autosomique dominante. Ces jeunes patients présentent souvent avant 45 ans des ostéosarcomes, des sarcomes des tissus mous, des cancers du sein, mais aussi des tumeurs cérébrales, des leucémies et des corticosurréalomes, de plus de nombreux patients développent des tumeurs primitives multiples, certaines étant liées à un traitement par radiothérapie. D'autres familles sont alors identifiées dans de nombreux pays (Italie, Royaume-Uni...).

- p53 est une protéine oligomérique

- premiers indices concernant l'effet dominant-négatif de certaines protéines p53 mutantes

1989

- Identification de mutations somatiques et de délétions du gène TP53 dans les cancers par de nombreuses équipes, notamment par Curtis Harris et Bert Vogelstein. Le gène TP53 devient alors le gène le plus étudié.
- Initialement considéré comme un oncogène, TP53 est enfin reconnu comme un gène suppresseur de tumeurs, notamment grâce aux travaux d'A Levine (les travaux antérieurs avaient été menés sur des formes mutantes de p53). La transformation maligne nécessite l'inactivation des 2 allèles. On appelle perte d'hétérozygotie la délétion du 2ème allèle.
- Les souris transgéniques surexprimant des formes mutantes de p53 développent de nombreux cancers.

1990

- Les équipes de Stephen Friend dont David Malkin à Boston et d'Ester Chang et de William Blattner à Bethesda dont Shiv Srivastava, par une approche « gène candidat » (en effet, TP53 est le gène le plus fréquemment retrouvé altéré dans les cancers de la population générale), découvrent que les mutations constitutionnelles (« germline » en anglais) hétérozygotes du gène TP53 sont responsables du LFS, en identifiant des mutations du gène TP53 dans un total de 6 familles. Cela ouvre la porte aux tests moléculaires génétiques, à la fois diagnostiques et prédictifs dans le cadre du conseil génétique. Le syndrome de Li-Fraumeni se définit désormais sur des bases moléculaires, par la présence d'une altération du gène TP53.
- Les travaux des équipes de Sung Key Jang et Guillermina Lozano ont permis de montrer que p53 est un facteur de transcription.
  - p53 contrôle le cycle cellulaire.

1991

- Thierry Frébourg, dans l'équipe de S Friend, évoque l'existence de néomutations (mutations de novo) du gène TP53 chez certains patients, sans histoire familiale évocatrice d'une prédisposition au cancer.
  - p53 est impliquée dans la réponse aux lésions de l'ADN et dans l'induction de l'apoptose.

1992

- T Frébourg, dans l'équipe de S Friend, développe les premiers tests fonctionnels montrant que les mutations délétères de TP53 inactivent la protéine p53 dans le syndrome de Li-Fraumeni.
- Discussion de l'impact des analyses génétiques, notamment des tests prédictifs, en particulier dans le cadre de la prédisposition au cancer chez les mineurs, dans le respect des règles éthiques (libre arbitre, impact psychosocial, aspect financier, importance clinique), ainsi que de la difficulté de surveillance vue l'étendue du spectre tumoral, avec différentes propositions allant de protocoles lourds de surveillance à la non-réalisation de tests génétiques.
  - modèle murin du LFS (souris déficientes en p53) développé par Lawrence Donehower et l'équipe d'Allan Bradley : les souris KO (knock-out) pour TP53, présentant une délétion hétérozygote (1 allèle) ou homozygote (2 allèles) développent toutes des cancers très précocement.

1993

- publication des premières familles françaises porteuses de mutations constitutionnelles du gène TP53 par l'équipe de Jean Feunteun dont Laurence Brugières à l'Institut Gustave Roussy et proposition de critères nosologiques pour le LFS moins stricts (appelés Li-Fraumeni like)
- 1ère version du test fonctionnel p53 FASAY dans la levure par Chikashi Ishioka et T Frébourg à Boston
  - p53 est un tétramère, 4 monomères p53 sont nécessaires pour former une protéine p53 active

1994

- Deux équipes françaises, de l'institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy, décrivent des familles porteuses de petites délétions du gène TP53, entraînant un codon stop prématuré et prédites pour être associées à des protéines tronquées. Ce type de variation est en réalité associé à une dégradation de l'allèle muté. La présentation phénotypique est identique à celle des familles avec des mutations ponctuelles entraînant le changement d'un seul acide-aminé.
- proposition de critères nosologiques pour le LFS moins stricts (appelés Li-Fraumeni like) par Jillian Birch au Royaume-Uni

1995

- développement à Rouen en France dans l'équipe de T Frébourg du test fonctionnel FASAY dans la levure, en version rouge/blanc, pour détecter et interpréter les mutations de TP53. Ce test sera ensuite transféré à de nombreuses équipes dans le monde entier.
- proposition de critères nosologiques pour le LFS moins stricts (appelés Li-Fraumeni incomplete) par Rosalind Eeles au Royaume-Uni

2000

- description de 17 familles françaises analysées à l'Institut Gustave Roussy et ayant bénéficié d'un test fonctionnel à Rouen

2001

- identification d'une mutation récurrente de TP53 (Arg337His) chez les enfants brésiliens avec un corticosurrénaome, appelée « mutation brésilienne ».
- Description de 11 nouvelles familles françaises (en plus des 17 en 2020) par l'équipe de Rouen
  - Le groupe français de travail pluridisciplinaire sur le syndrome de Li-Fraumeni publie les recommandations nationales de prise en charge et propose de nouveaux critères nosologiques pour le LFS basés sur l'expérience française, ces critères sont désormais connus sous le terme « critères de Chompret » (en hommage à Agnès Chompret, oncogénéticienne spécialisée en épidémiologie génétique) sont internationalement reconnus et utilisés et sont améliorés au fur et à mesure de l'évolution des connaissances sur le LFS

2003

- développement d'une technique de détection des grands réarrangements par Gaëlle Bougeard dans l'équipe de T Frébourg et description de la première famille avec une délétion hétérozygote complète du gène TP53, cette grande famille permettant de pointer la grande variabilité d'âge de survenue des cancers dans le syndrome de Li-Fraumeni
- développement d'un nouveau test fonctionnel p53 à haut débit dans la levure par l'équipe de Chikashi Ishioka au Japon, appelé « test de Kato ». Ce test permet de classer toutes les mutations faux-sens possibles du gène TP53 (changement d'un acide aminé par un autre). Ce test est toujours aujourd'hui une référence pour la classification des mutations de TP53.

2004

- Les équipes de G Lozano et de Tyler Jacks développent de nouveaux modèles murins (Knockin) du syndrome de Li-Fraumeni, en insérant des mutations faux-sens (changement d'un acide-aminé) afin de mieux comprendre comment les cancers se développent et progressent.

2005

La mutation brésilienne TP53 Arg337His est une mutation à effet fondateur qui a pu se fixer dans la population grâce à une pénétrance moindre dans l'enfance.

2009  
actualisation des critères de Chompret

2010

- Les travaux collaboratifs de Pierre Hainaut à Lyon et de Maria Isabel Achatz au Brésil démontrent que la mutation brésilienne à effet fondateur TP53 Arg337His se distribue le long de la route historique des tropeiros au sud-est du Brésil, utilisée par les marchands portugais au XVIII et XIXème siècle.
- Congrès international organisé à l'institut national du cancer de Bethesda aux USA, rassemblant pour la première fois les professionnels de santé et les patients et leurs familles. La rencontre des familles a permis de créer l'association du syndrome de Li-Fraumeni américaine (LFSA, Li-Fraumeni Syndrome Association) ayant pour but de faire avancer les connaissances sur le syndrome de Li-Fraumeni et de soutenir la recherche et les familles en créant des liens étroits dans la communauté LFS. L'association organise différents congrès pour les familles et pour les professionnels et a des ramifications dans plusieurs pays.

2011

- publication du « protocole de Toronto » par David Malkin et son équipe au Canada visant à proposer un programme complet de surveillance aux porteurs d'une mutation de TP53 : examens cliniques, biochimiques et d'imagerie, y compris des IRM corps entier, pour la détection précoce des cancers
- lancement du programme Lifscreen en France, supervisé par Olivier Caron à l'Institut Gustave Roussy, visant à évaluer l'intérêt de l'IRM corps entier pour la détection précoce des cancers dans le LFS (essai clinique NCT01464086)

2013

- développement par l'équipe de T Frébourg d'un test fonctionnel p53, dans le contexte génétique des patients, dans des lignées lymphoblastoïdes immortalisées à partir d'une prise de sang

2015

- étude de la cohorte française portant sur 415 porteurs d'une mutation de TP53 appartenant à 214 familles, publiée par G Bougeard et T Frébourg, permet d'affiner les critères de Chompret, d'identifier un gradient de sévérité clinique selon le type de mutation et un risque important de tumeurs multiples
- P Hainaut pointe une différence notable dans la localisation géographique des patients : les patients Li-Fraumeni asiatiques présentent également un risque de développement de cancer gastrique.

2017

- L'association LFSA organise un premier atelier pour les jeunes patients du monde entier.
- Publication de la modification du « protocole de Toronto » suite à la réunion de travail des experts internationaux organisée par l'AACR (American Association for Cancer Research) organisé en oct 2016

2018

- l'équipe de G Bougeard et T Frébourg met en évidence un taux important de néomutations du gène TP53 chez les patients LFS, pré-zygotiques (survenues chez les parents mais non détectables dans leur sang) ou post-zygotiques (= mosaïques, survenues au cours de l'embryogenèse)
- démonstration, par l'équipe de G Bougeard et T Frébourg, de l'effet génotoxique des principales chimiothérapies et de la radiothérapie dans le modèle murin KO TP53 : les traitements anticancéreux participent au développement de tumeurs primitives multiples chez les patients LFS
- organisation du 1er symposium LFS français à Rouen réunissant professionnels de santé et patients.

2019

- création d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) nationale mensuelle dédiée au syndrome de Li-Fraumeni, organisée par Nadège Corradini à Lyon, qui regroupe les professionnels français et belges, pour optimiser la prise en charge médicale des patients avec un syndrome de Li-Fraumeni

2020

- développement d'un test fonctionnel p53 rapide, dans le contexte génétique du patient, directement sur sang frais, par l'équipe de T Frébourg à Rouen  
- publication des recommandations européennes pour le syndrome de Li-Fraumeni par le groupe de travail ERN GENTURIS (European Reference Networks, Genetic Tumor Risk Syndromes) sous l'impulsion de T Frébourg

2021

- Une équipe de Beijing en Chine confirme qu'il n'y a pas d'avantage au traitement par radiothérapie pour les patients avec un carcinome des plexus choroïdes.

2022

- Gustave Roussy, l'Institut Curie et le CHU de Rouen s'associent dans un consortium national pour créer l'observatoire national PREDCAP - Observatoire des syndromes de prédisposition génétique au cancer des enfants et des adolescents, une base pérenne de données unique en France avec un suivi annuel des patients avec pour objectifs d'améliorer la compréhension du LFS et de faciliter les programmes de recherche.

2023

- La mutation brésilienne est originaire de la péninsule ibérique.

- Une étude collaborative internationale montre que le recours à la radiothérapie est essentiel à la survie des enfants avec un médulloblastome.

- consortium européen : projet « PREVENTABLE\_Cancer Prevention vs Cancer Treatment: the rare tumour risk syndromes battle) visant à démontrer le rapport coût-efficacité des mesures préventives dans les syndromes rares de prédisposition au cancer par rapport au traitement d'un cancer déjà développé. Le service de génétique de Rouen a en charge le volet « syndrome de Li-Fraumeni » de ce projet européen

- réunion de travail des experts internationaux organisée par l'AACR (American Association for Cancer Research), visant à mettre à jour le « protocole de Toronto » d'après l'évolution des connaissances (publication en cours)

- L'équipe de Toronto propose d'inclure la biopsie liquide (une simple prise de sang) dans le protocole de détection précoce des tumeurs, pour détecter les fragments d'ADN tumoral laissés par les cellules tumorales dans le sang, avant même que la tumeur ne devienne visible

- naissance officielle de l'association loi 1901 LFS France, association française du syndrome de Li-Fraumeni, présidente Émilie Leheux, secrétaire Isabelle Tripoteau

<https://www.association-lfsfrance.org/>