



# Femmes à risques : évolution de l'oncogénétique en pratique quotidienne

## Comment définir une femme à risque en 2006 ?

*How to define a woman at high risk of breast cancer?*

**Mots-clés :** *BRCA1 - BRCA2 - Cancer du sein - Cancer de l'ovaire - Risque - Recommandations - Dépistage - Chirurgie prophylactique.*

**Keywords:** *BRCA1 - BRCA1 - Breast cancer - Ovary cancer - Risk - Guidelines - Screening - Prophylactic surgery.*

C. Noguès\*

Estimer le risque pour une femme de développer un cancer du sein n'est pas toujours aisé, bien que des modèles aient été établis à partir d'études de grandes populations, comme les modèles de Gail [1] et de Claus [2]. Néanmoins, il est une situation où les risques sont plus clairs : celle des femmes ayant une mutation constitutionnelle (MC) d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2*. L'identification de ces gènes, il y a une dizaine d'années, a été une avancée majeure dans l'estimation des risques de cancer du sein. La recherche de mutation constitutionnelle *BRCA* est maintenant de pratique médicale courante. Quand une mutation est identifiée dans une famille, il est possible de proposer une prise en charge spécifique, en fonction du niveau de risque (c'est-à-dire de la présence ou de l'absence d'une mutation constitutionnelle). Les tests présymptomatiques de prédisposition ont donc pour ambition d'optimiser la prise en charge des personnes à haut risque et de rassurer celles qui ne s'avèrent pas prédisposées. S'il existe à l'heure actuelle des lignes directrices pour la prise en charge de ces personnes prédisposées, chaque cas reste particulier. Les retombées individuelles et familiales, médicales et psychosociales de la connaissance d'un statut génétique et du risque de cancer doivent être appréciées [3, 4].

---

\* Service d'oncogénétique, Inserm U735, centre de lutte contre le cancer René-Huguenin, Saint-Cloud.

## Un cadre législatif précis

---

C'est à la fois pour pouvoir répondre aux patients qui, compte tenu de leur histoire familiale, s'interrogent sur le risque qu'ils ont de développer à leur tour un cancer et les informer des modalités de prévention et de dépistage adaptées que des consultations d'oncogénétique se sont développées dans les pays occidentaux. En France, les consultations d'oncogénétique sont réparties sur tout le territoire afin de permettre de répondre à la demande ([www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr), [www.orphanet](http://www.orphanet)).

Les analyses moléculaires des gènes impliqués sont réalisées dans un cadre diagnostique défini. Il faut en effet souligner que l'examen des caractéristiques génétiques des personnes à des fins médicales est encadré par la législation française, notamment les lois dites de bioéthique du 29 juillet 1994 (94-653, 94-654), complétées par la loi du 4 février 1995 (95-116), puis le décret du 23 juin 2000 (2000-570) et ses arrêtés : *“Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole de prise en charge et être déclarée au ministre chargé de la Santé. La personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement.”* Le Comité consultatif national d'éthique français avait souligné, dès 1995, les problèmes spécifiques concernant les règles d'information, de confidentialité et de consentement des personnes se soumettant à ces tests. Ce cadre est mis en place dans les consultations d'oncogénétique [3].

Pour réaliser ces analyses, les oncogénéticiens font appel à des laboratoires spécialisés dans la recherche d'altérations génétiques. Le cadre légal est, là aussi, celui des lois et du décret précédemment cités fixant les conditions d'autorisation des laboratoires et d'agrément des praticiens biologistes.

## Les risques de cancers associés à une mutation constitutionnelle de BRCA

---

Les risques principaux concernent la survenue d'un cancer du sein et/ou des ovaires. Ces risques restent variables selon le type et la population des études, mais, en tout état de cause, sont très supérieurs au risque de la population générale [5, 6].

Les estimations du risque cumulé (pénétrance) de cancer pour les femmes ayant une MC de *BRCA1* et *BRCA2* sont de l'ordre de 40 à 80 % de développer un cancer du sein à 70 ans pour *BRCA1* et *BRCA2* comparé à 8 % dans la population générale, de 20 à 60 % pour le cancer de l'ovaire et *BRCA1* et de 6 à 27 % pour *BRCA2* comparé à 1 % dans la population générale. Les études familiales donnent les risques les plus élevés et les études en population donnent, comme attendu, des risques plus faibles. Le risque ovarien lié à *BRCA1* est nettement plus élevé avant 50 ans que celui associé à *BRCA2*.

Il est important de retenir, d'après les données d'Antoniou et al. [7], que le risque de développer un cancer précocement, avant l'âge de 45 ans, est de 25 % pour le sein et de 10 % pour les ovaires, en cas d'implication du gène *BRCA1*. Pour le gène *BRCA2*, ce risque est estimé à 7 % pour le cancer du sein et à 1 % pour le cancer des ovaires.

Il faut retenir également qu'il existe un risque très important de cancer des trompes de Fallope associé à ce risque de cancer ovarien.

Il n'y a actuellement pas de données utilisables sur l'existence de corrélations génotype-phénotype, en dehors des risques différents liés à l'implication de *BRCA1* et *BRCA2*.

Il n'est donc pas possible, aujourd'hui, d'établir de lien entre telle mutation et la survenue de tel type de cancer (sein, ovaire, etc.), ni d'estimer les risques en fonction de la lourdeur de l'histoire familiale, notamment par rapport à l'âge de survenue.

**Quels sont les autres risques ?** Le risque relatif d'autres cancers que ceux du sein et de l'ovaire est faible, hormis le cancer de la trompe. Il est très probable qu'il existe un excès de risque de cancer de la prostate chez les hommes porteurs d'une mutation. Par ailleurs, pour un homme porteur d'une mutation *BRCA2*, le risque cumulé de cancer du sein à 70 ans a été estimé à 5 %.

## Les indications pour une consultation d'oncogénétique

Les objectifs de la consultation sont d'une part, d'évaluer la probabilité de l'existence d'une prédisposition héréditaire que les tests génétiques peuvent permettre d'objectiver, et d'autre part, d'évaluer les risques de cancer et d'y adapter la prise en charge.

L'indication d'une consultation d'oncogénétique repose sur l'identification des formes familiales de cancer du sein et des ovaires.

Il n'y a pas de caractéristique individuelle ou tumorale spécifique des cancers du sein survenant dans un cadre de prédisposition. On retient seulement des éléments d'orientation : l'âge jeune au diagnostic (la moitié des cancers du sein surviennent avant 50 ans), l'atteinte bilatérale, l'association à un cancer de l'ovaire (ou à une carcinose péritonéale primitive), la présence d'un cancer très rare comme un cancer de la trompe ou du sein chez un homme. Cependant, on retiendra que le type médullaire de cancer du sein est rencontré dix fois plus souvent dans un contexte *BRCA1* que dans un contexte sporadique, et que les tumeurs de grade III, négatives pour les récepteurs hormonaux et l'amplification de Her2, sont également fréquentes dans ce cadre [8].

La reconstitution de l'histoire familiale est donc primordiale, impliquant la connaissance précise des diagnostics des tumeurs des apparentés tant dans la branche paternelle que maternelle. Des critères de sélection de recherche de MC ont été proposés en France par l'expertise collective INSERM-FNLCC en 1998 [9], puis revus en 2004 [5]. Il est licite de proposer une analyse moléculaire *BRCA* si la probabilité de prédisposition héréditaire est de 25 %, ce qui correspond à un taux de détection d'une mutation de 10 à 15 %.

## En pratique, quels patients adresser en consultation ?

Des exemples de situations familiales correspondant à l'expertise de 1998 sont décrits dans le **tableau I**.

**TABLEAU I.** Exemples de situations familiales ayant une probabilité d'au moins 10 % de détection d'une mutation.

Au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes apparentées au premier ou au second degré, si transmission par un homme.
Deux cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans.
Deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est masculin.
Deux cas chez des apparentées du premier degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire.
Association d'un cancer du sein et d'un cancer primitif de l'ovaire.
Cancer du sein chez un homme.
Cancer du sein diagnostiqué à moins de 35 ans.

La mise à jour de 2004 a préféré l'établissement d'un score initialement utilisé comme base d'orientation d'une personne vers une consultation d'oncogénétique, mais qui peut également servir de base d'indication d'une recherche de mutation (**tableau II**).

**TABLEAU II.** Indication de consultation de génétique [5, 6].

Mutation de BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

**Additionnez chaque cas de la même branche parentale.**

**5 : excellente indication – 4 ou 3 : indication possible – 2 ou 1 : utilité médicale faible.**

Calculer ce score familial peut permettre de poser l'indication d'une consultation sur des critères volontairement simples pour être facilement utilisables en pratique. Diverses situations personnelles et familiales sont envisagées ; à chaque situation correspond un poids, coté de 1 à 5. Il faut additionner les poids respectifs de chaque situation pour obtenir le score, en comptabilisant uniquement les situations de personnes ayant des gènes

en commun. Cela veut dire qu'il faut bien séparer chaque branche d'hérédité et ne pas comptabiliser, dans le même score, par exemple un cas de cancer du sein chez une tante paternelle et chez une tante maternelle. Si une personne est atteinte de plusieurs cancers primitifs différents, les poids de chaque situation s'ajoutent en tenant compte de l'âge de survenue. Des scores différents peuvent être obtenus s'il existe des cas de cancers du sein et des ovaires dans les deux branches d'hérédité. Le score le plus élevé sera retenu. Selon le score familial obtenu, l'indication d'une consultation d'oncogénétique est excellente, possible ou d'utilité médicale faible.

Il faut néanmoins souligner que toutes les indications retenues par le calcul de ce score ne correspondront pas à une prédisposition héréditaire et que de bonnes indications ne seront pas repérées par ce calcul.

De plus, la demande de la personne doit être considérée en premier lieu, aussi bien dans une indication un peu limite si la demande est nettement formulée, que si, *a contrario*, la consultante est réticente vis-à-vis de cette démarche, même si le risque familial est très élevé.

Lorsque l'indication d'une consultation est posée, il n'est pas nécessaire, dans un premier temps, que plusieurs membres de la famille se rendent à la consultation.

Dans la mesure du possible, il est souhaitable que ce soit la personne atteinte le plus précocement d'un cancer du sein ou de l'ovaire qui vienne en consultation en premier, sous réserve, bien évidemment, de son accord, dans la mesure où c'est elle qui a le risque le plus élevé d'être porteuse d'une anomalie génétique constitutionnelle.

## Les tests génétiques

---

Les analyses moléculaires sont proposées actuellement lorsque l'histoire d'une famille est compatible avec la transmission autosomique dominante d'un gène de prédisposition. Elles permettent dans un certain nombre de cas de préciser le risque.

Ces examens sont réalisés en général à partir d'une prise de sang par étude de l'ADN génomique lymphocytaire.

### ***Le test diagnostique pour confirmer la prédisposition héréditaire familiale***

C'est la recherche de la mutation en cause dans la famille. Son but est de caractériser la mutation germinale responsable de l'agrégation familiale de cancers (chaque famille ayant en quelque sorte sa mutation "privée").

Pour des raisons d'organisation, les prélèvements sont traités par série. Le délai d'obtention des résultats est encore à l'heure actuelle de plusieurs mois.

### **Une éthique bien codifiée**

La première analyse est réalisée chez la personne dont l'histoire clinique est la plus évocatrice de l'existence d'une prédisposition héréditaire. Si ce n'est pas le proposant, l'information lui est transmise par ce dernier ; cette personne vient à son tour en consul-

tation pour recevoir une information précise. On doit insister sur les limites des tests, les enjeux personnels et sociaux (risque tumoral, prise en charge médicale, problème de la diffusion de l'information dans la famille). Il est aussi souhaitable de préciser les délais de réalisation. Les analyses ne sont effectivement débutées qu'après un délai de réflexion et l'obtention d'un consentement éclairé.

Deux prélèvements indépendants sont nécessaires. Quels que soient les résultats, ils seront rendus à la personne concernée lors d'une nouvelle consultation d'oncogénétique et non par courrier ou directement à un médecin. Les résultats ne sont transmis qu'à la personne concernée, sauf mention contraire de celle-ci, à charge pour elle d'en informer ses apparentés.

Cette consultation est aussi l'occasion de reparler de l'histoire familiale et des risques tumoraux, des possibilités de prise en charge dans un contexte multidisciplinaire. En cas de résultat positif, on invite la personne à diffuser cette information dans sa famille.

### **Résultat positif : le seul valable**

L'interprétation des résultats est difficile dans certains cas, notamment pour faire la part entre un polymorphisme génétique sans conséquence fonctionnelle et une mutation délétère. Seul un résultat positif de prédisposition est informatif et peut être retenu pour la prise en charge de la famille.

Si une mutation délétère a été mise en évidence, on dispose alors d'un test biologique facile à mettre en œuvre chez les autres membres de la famille. Les analyses suivantes recherchent cette altération spécifique chez les autres sujets testés. Outre une rapidité beaucoup plus grande (quelques semaines au plus), le fait de ne pas retrouver cette mutation chez la personne testée signifie qu'elle n'a pas hérité de l'anomalie familiale et donc que son risque tumoral rejoint celui de la population générale. Un résultat négatif à ce stade prend donc toute sa valeur.

### **Résultat négatif : le doute persiste**

En revanche, si aucune mutation n'est retrouvée après la toute première analyse des gènes impliqués, il n'est pas possible pour autant d'éliminer l'existence d'une prédisposition héréditaire, soit par manque de sensibilité des techniques utilisées, soit par implication d'un autre gène non encore identifié. Le risque résiduel de prédisposition est à évaluer en fonction de la nature de l'histoire familiale et de sa fiabilité.

### **Le test chez les apparentés**

Si une anomalie est retrouvée dans une famille, la recherche de cette anomalie peut être proposée aux apparentés. Il s'agit là de diagnostic présymptomatique. Les tests de prédisposition chez les apparentés se déroulent maintenant de façon assez codifiée : consultation d'information générale et centrée sur l'histoire familiale, déroulement du test et enjeux, délai de réflexion, choix éclairé authentifié par la signature d'un consentement lors d'une nouvelle consultation, test avec deux prélèvements sanguins indé-

pendants, résultat rapide (le test étant ciblé sur l'altération identifiée ne demande que quelques semaines) en consultation, prise en charge multidisciplinaire. Un soutien psychologique doit pouvoir être proposé à tout moment.

Ce test permet de rassurer et d'écarter de la surveillance intensive les femmes qui ne présentent pas la mutation identifiée dans leur famille (leur risque est celui de la population générale) et de proposer aux autres femmes une prise en charge optimale.

## **Prise en charge individuelle envisageable**

Les mesures qui permettent de prendre en charge de façon optimale les risques de cancer sont largement discutées et pas encore toujours consensuelles, bien que leur importance ne soit plus remise en question. Dans tous les cas, la connaissance du risque héréditaire de tel ou tel type de cancer modifie la prise en charge médicale des membres d'une famille à risque.

Dans les familles où un risque héréditaire de cancer du sein et/ou de l'ovaire est identifié, les mesures de dépistage du cancer du sein habituellement préconisées dans la population générale ne sont plus adaptées compte tenu de l'importance du risque (80 % à 80 ans contre 8 % en population générale), en particulier avant la ménopause (> 50 %). Une expertise INSERM-FNCLCC a permis, à l'échelle nationale, de faire le point sur les différentes options possibles et a abouti à des recommandations en matière de prise en charge dès 1998 [9]. Une mise à jour de cette expertise a abouti, en 2004, à des recommandations de bonnes pratiques professionnelles à la demande du ministre de la Santé [5, 6].

En général, l'annonce d'un premier résultat positif dans la famille concerne une femme déjà atteinte d'un cancer du sein et/ou de l'ovaire qui est donc exposée à d'autres risques dont il faudra tenir compte.

Chez les femmes asymptomatiques porteuses d'une mutation *BRCA*, la mise en place d'une surveillance précoce clinique (dès 20 ans, 2 à 3 fois par an) et mammographique (dès 30 ans, annuelle, avec au moins deux incidences par sein et double lecture comparative des clichés) est recommandée. L'efficacité du dépistage par imagerie du sein est probable et pourrait bénéficier de protocoles fondés sur l'IRM [10-12]. La chirurgie prophylactique (mastectomie bilatérale prophylactique complète) peut être envisagée en respectant une liste de critères définis et sous réserve d'une qualité de vie postintervention compatible avec le niveau de protection attendu. Une reconstitution mammaire immédiate doit être systématiquement proposée.

Le risque de cancer de l'ovaire des femmes prédisposées est moindre que le risque mammaire mais est de l'ordre de 40 % à 80 ans, et bien supérieur à celui d'une femme de la population générale (0,9 %). Il pose le problème de la prise en charge spécifique à proposer compte tenu de l'efficacité médiocre des mesures existantes de surveillance clinique et échographique et de la gravité de cette maladie. Le suivi ovarien annuel par échographie pelvienne endovaginale débute en général à l'âge de 35 ans, mais l'impact du dépistage

ovarien est discutable. L'efficacité de la chirurgie prophylactique (annexectomie bilatérale) a été confirmée et quantifiée. L'annexectomie est recommandée pour les femmes de plus de 40 ans, si le projet parental est complet. La réduction de fréquence du cancer du sein en cas d'ovariectomie augmente encore l'impact de cette intervention [13].

L'utilisation du tamoxifène pour la prévention des cancers du sein chez les femmes à risque reste controversée. Quoiqu'il en soit, cette molécule n'a reçu aucune AMM en France dans cette situation.

Ces décisions (en particulier chirurgie prophylactique) sont naturellement difficiles pour les personnes concernées. Un groupe multidisciplinaire est à leur disposition pour guider leur choix.

## Conclusion

---

Ainsi, il est maintenant possible, dans un nombre croissant de cas, d'identifier au sein des familles les individus porteurs de mutations les prédisposant à développer tel ou tel cancer. Le diagnostic moléculaire reste encore difficile. Lorsqu'il est possible, il permet de proposer une prise en charge spécifique, en fonction du niveau de risque (c'est-à-dire de la présence ou de l'absence d'une mutation constitutionnelle). S'il existe, à l'heure actuelle, des lignes directrices pour la prise en charge de ces personnes, chaque cas reste particulier.

La prise en charge doit encore être améliorée par la résolution de certaines questions concernant les risques tumoraux et les facteurs qui pourraient les modifier : le pronostic des cancers associés à ces mutations, l'impact psychologique et social d'une information sur une prédisposition génétique au cancer. La définition d'une prise en charge efficace passe aussi par des essais cliniques portant sur différents types de surveillance pouvant comporter des interventions innovantes en imagerie médicale, et par la recherche de moyens de prévention primaire.

## Références bibliographiques

---

- [1] Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;24(81):1879-86.
- [2] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;2(48):232-42.
- [3] Eisinger F, Thouvenin D, Bignon YJ et al. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995;82:865-78.
- [4] Prédisposition génétique aux cancers: questions psychologiques et débats de société, coordonné par C Julian-Reynier, J Pierret, F Eisinger, 116 p. Paris, Ed John Libbey, 2005.
- [5] Identification et prise en charge des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire. Coordonné par Eisinger F, Lefranc JP. Paris, Ed John Libbey, 2005, 172 p.
- [6] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004;91:219-37.



[7] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *AM J Hum Genet* 2003;72:1117-30.

[8] Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000;5(60):1206-10.

[9] Expertise collective FNCLCC-INSERM. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Expertise collective INSERM, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Paris : Ed INSERM, 1998:635 p.

[10] Warner E, Plewes DB, Hill KA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292(11):1368-70.

[11] Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.

[12] MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-78.

[13] Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;30(23):7491-6.