

3

Prédisposition génétique au cancer

Après avoir été successivement une maladie des humeurs mélancoliques, puis de la cellule, le cancer est désormais considéré comme une maladie des gènes, la première étape concrète de cette évolution ayant été l'identification des oncogènes (Vogelstein et Kinzler, 1998). Le cancer avait d'abord été perçu comme une maladie de l'environnement, ce qui a permis d'incriminer et d'identifier des carcinogènes endogènes ou exogènes. Mais en retour, cela a contribué à masquer durant de nombreuses années, la part qui revenait à l'hérédité comme facteur de risque, bien que l'implication d'un facteur génétique dans la genèse des cancers ait été connue de longue date, le plus ancien cas recensé d'une histoire familiale de cancer du sein a été rapporté en 1757 (Eisinger et coll., 1998a).

À plus d'un titre, les cancers à composante héréditaire ont joué le rôle de modèles pour une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérogenèse héréditaire mais également sporadique (Knudson, 1971 ; Weinberg, 1989 ; Marshall, 1991 ; Weinberg, 1991 ; Knudson, 1993). Ainsi dans les années 1980, des programmes de recherche visant à localiser puis cloner des gènes de prédisposition aux cancers rares tels que le rétinoblastome (Sparkes et coll., 1983), la polypose colique familiale (Bodmer et coll., 1987) ou le cancer médullaire de la thyroïde (Mathew et coll., 1987) se sont développés. Une fois cette approche validée par l'utilisation en pratique clinique de ces connaissances pour identifier les sujets à haut risque de cancer dans les familles, d'abord de manière indirecte par analyse de liaison génétique ou *linkage* (basée sur la localisation du gène) (Sobol et coll., 1989) puis par la recherche de mutation constitutionnelle délétère une fois les gènes isolés (Yandell et coll., 1989), il était désormais possible de s'atteler aux gènes prédisposant aux tumeurs fréquentes.

On considère généralement que 5 à 10 % des cancers se développent dans un contexte de prédisposition héréditaire et des formes familiales ont été décrites pour la plupart des localisations (Sobol, 1993 ; Guimbaud, 2005 ; Stoppa-Lyonnet et Lenoir, 2005 ; Turnbull et Hodgson, 2005). La majorité des cancers se développent a priori en l'absence d'une contribution héréditaire

identifiable et sont appelés cas sporadiques. Devant ces proportions apparemment faibles, on peut se demander pourquoi, la génétique a pris une telle place en cancérologie. Au moins trois raisons peuvent être avancées. Tout d'abord les populations concernées sont importantes. À titre d'exemple, près de 30 000 nouveaux cas de cancers du sein sont diagnostiqués chaque année en France (près d'une femme sur dix en sera atteinte), en conséquence, près de 2 000 cas sont imputables à un facteur génétique majeur et se transmettent sur un mode autosomique dominant. Ensuite, l'histoire naturelle de ces tumeurs et la connaissance du facteur de risque impliqué autorisent une prise en charge spécifique (prévention et dépistage) des sujets à haut risque génétique de cancer. Avec l'identification des gènes de prédisposition, une prise en charge médicale différentielle basée sur les résultats des tests génétiques peut être proposée. Enfin, les outils de la génétique ont permis d'aller au cœur des mécanismes de la cancérogenèse et de démontrer qu'il existait des étapes communes au développement des cancers à composante génétique majeure et aux cas sporadiques, ce qui a été un moteur très puissant pour généraliser cette approche et l'investissement de capitaux industriels et la perspective du « gène médicament ». Le paradigme de cette évolution en a été le rétinoblastome (Goodrich et Lee, 1990), tumeur oculaire rare de l'enfant qui a conduit à l'identification du premier gène de prédisposition génétique au cancer (gène *Rb*) et ce faisant définit une nouvelle catégorie de gènes : les gènes suppresseurs ou anti-oncogènes, dont l'inactivation représente une étape clé de la cancérogenèse tant sporadique qu'héréditaire. La différence essentielle entre les deux types de tumeurs réside dans le lieu de la première mutation du gène *Rb* : mutation germinale en cas de prédisposition et mutation somatique dans les formes sporadiques.

Présentations cliniques

Un facteur héréditaire est le plus souvent soupçonné devant une agrégation familiale de cancers (plusieurs cas de cancers dans une même branche), le plus souvent d'apparition précoce, avec une multifocalité ou une bilatéralité des atteintes (ex. : cancer du sein bilatéral) ou l'existence de tumeurs primitives multiples chez un même sujet de manière synchrone ou successive sur une période plus ou moins grande (cancer du sein et de l'ovaire). Cette situation ne concerne en fait que les pathologies ayant un mode de transmission mendélien (dominant ou récessif). Il existe en outre, une fraction difficile à quantifier de sujets ayant seulement une susceptibilité génétique pouvant agir de concert avec l'environnement dans () 3 p]T]1t

Cancers rares et syndromes héréditaires se transmettant selon les lois de Mendel

Ces pathologies ont été les premières étudiées car une cause commune est le plus souvent à l'origine des agrégations familiales de ces pathologies peu fréquentes, et en l'occurrence un facteur génétique, ce qui n'est pas le cas du groupe suivant. Le cancer (ex. : rétinoblastome⁷) ou un stade précancéreux (ex. : polypose colique familiale), un ensemble tumoral (ex. : néoplasies endocriniennes multiples de type 1 ou 2) peuvent être au centre du tableau clinique, soit le problème tumoral peut compliquer une maladie héréditaire sous-jacente (neurofibromatose de Recklinghausen, maladie de Von Hippel Lindau, ataxie télangiectasie).

Agrégations familiales de tumeurs communes

Les atteintes peuvent être limitées à un seul site anatomique ou bien l'on peut trouver associées des tumeurs de localisations différentes chez un même sujet ou d'un membre à l'autre d'une famille. Il peut s'agir du syndrome du cancer du sein et de l'ovaire familial, du syndrome HNPCC (cancer du côlon non polyposique où l'on retrouve : cancers rectocoliques, cancer de l'endomètre, tumeurs des voies urinaires, tumeurs des voies biliaires et du grêle, essentiellement), syndrome de Li et Fraumeni (cancer du sein, sarcomes, hémopathies malignes, tumeurs cérébrales, corticosurrénalome, principalement).

Susceptibilité génétique au cancer en l'absence d'agrégation familiale évidente

Ici, il peut exister une composante héréditaire non perceptible par la généalogie qui interagit avec l'environnement dans la genèse du cancer. Ce serait le cas de certains cancers du poumon où interviendraient certains allèles des systèmes de détoxification des carcinogènes endogènes et exogènes (cytochrome p450). D'autres gènes peuvent non pas prédisposer au cancer, mais influencer l'histoire naturelle de la maladie en favorisant le phénomène métastatique par exemple, comme cela a été avancé pour certains allèles du gène codant pour le récepteur de la vitamine D dans les cancers du sein.

7. Database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
Rétinoblastome (OMIM 180200) ; polypose colique familiale (OMIM 175100) ; néoplasies endocriniennes multiples de type 1 ou 2 (OMIM 131100 et 171400) ; neurofibromatose de Recklinghausen (OMIM 162200) ; maladie de Von Hippel Lindau (OMIM 193300) ; ataxie télangiectasie (OMIM 208920) ; cancer du sein et de l'ovaire familial (114480) ; syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) (OMIM 120435) ; syndrome de Li et Fraumeni (OMIM 151623)

Syndromes avec anomalies de structure ou de nombre de chromosomes

Ces situations sont rares. Ici, le cancer est une complication de la maladie (trisomie 21 et leucémie, syndrome de Klinefelter et cancer du sein) soit fait partie intégrante du tableau clinique (syndrome de WAGR et tumeur de Wilms). Ces situations ont joué un rôle important dans la localisation des premiers gènes de prédisposition au cancer (rétinoblastome, polypose colique familiale), en donnant une indication potentielle sur leur localisation : le tableau clinique observé résultant des remaniements chromosomiques observés.

Mécanismes de la cancérogenèse

À l'origine du cancer, une réalité biologique complexe s'est désormais imposée intégrant gènes et environnement à des degrés divers dans la genèse de cette maladie multifactorielle et multi-étapes.

Gènes et cancer

Pour simplifier, on pourrait considérer qu'il s'agit d'une « maladie de l'ADN » où des altérations germinales et/ou acquises perturbent le fonctionnement normal de certains gènes. La prolifération anarchique de cellules ayant une propension à l'envahissement locorégional et métastatique résulte de l'accumulation dans un ou plusieurs clones cellulaires d'événements génétiques dus à l'intervention de facteurs environnementaux ou à la machinerie cellulaire elle-même (mutations ponctuelles, réarrangements de grande taille, altérations complexes du génome) ou d'événements épigénétiques (méthylation de promoteurs). Au moins cinq catégories de gènes sont impliquées. Ils interviennent dans le contrôle de la division, de la différenciation cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN, le phénotype cancéreux résultant le plus souvent de l'action conjointe de plusieurs gènes, c'est le phénomène de coopération.

Proto-onco ènes et onco ènes

Physiologiquement, les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire, mais leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire. Ils sont susceptibles d'être activés en oncogènes lorsqu'ils subissent des altérations somatiques (mutation ponctuelle, translocation ou amplification) ou plus rarement constitutionnelles (les mutations constitutionnelles du gène *RET* prédisposent au cancer médullaire de la thyroïde qui est l'élément clinique central des néoplasies endocriniennes multiples de type 2).

Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-onco ènes

Ces gènes ont été identifiés grâce aux formes héréditaires de cancer. À l'état normal, les gènes suppresseurs se comportent comme des inhibiteurs de la division cellulaire. Leur mode de fonctionnement est récessif au niveau cellulaire : c'est-à-dire que, pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés.

Gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l'ADN

Il existe dans nos cellules, des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques soit induites par les carcinogènes, soit survenant lors de la réplication normale de l'ADN. Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Gènes du métabolisme des carcino ènes endo ènes et exo ènes

Il existe une susceptibilité individuelle différente de la prédisposition génétique qui est liée à l'action de gènes majeurs comme nous l'avons vu dans les exemples précédents. Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques (ou formes alléliques) de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques et aux mutagènes carcinogènes et non le résultat de mutations délétères.

Patrimoine énéétique

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population intervient vraisemblablement dans le développement ou la résistance au cancer. Par exemple, certains cancers sont rares dans des groupes ethniques, tel le sarcome d'Ewing dans les populations africaines et afro-américaines, ce dernier point excluant une participation majeure de l'environnement.

Prédisposition génétique

Pour qu'il y ait prédisposition ou susceptibilité génétique au cancer, il suffit qu'une des étapes, c'est-à-dire une des altérations, se produise au niveau germinale et qu'elle ne soit pas incompatible avec la vie. Le cancer lui-même résultera alors de l'acquisition d'altérations supplémentaires successives dans un ou plusieurs clones cellulaires d'un tissu particulier. Plusieurs dizaines de gènes impliqués dans la prédisposition au cancer ont été isolés, notamment ceux dont les mutations prédisposent aux cancers les plus fréquents tels le cancer du sein, le cancer du côlon ou le mélanome malin. Ce modèle multi-étapes du cancer présenté dans les années 1970 par Knudson dans sa forme

la plus simple ne faisant intervenir que deux événements mutationnels a récemment été actualisé et développé par Kinzler et Vogelstein (1997). Ils généralisent ce système qui n'est plus limité à deux étapes et substituent à la fonction physiologique d'oncogène ou de gène suppresseur la notion générique de « *gatekeeper* » et de « *caretaker* ».

Prise en charge des sujets à haut risque de cancer

La prise en charge des sujets à haut risque de cancers est un enjeu de l'oncogénétique.

Critère de reconnaissance des formes de cancer se développant dans un contexte héréditaire

Un facteur héréditaire est le plus souvent reconnu sur l'existence de plusieurs cas de cancers dans une même branche familiale. Cependant, il ne s'agit pas d'un critère absolu. En effet, si l'on peut raisonnablement retenir une prédisposition génétique sur les seuls arguments généalogiques pour des tumeurs rares (rétinoblastome, cancer médullaire de la thyroïde), cela est plus délicat pour les tumeurs communes. En effet, il n'est pas rare de retrouver, liées à la seule incidence élevée en population générale, des agrégations familiales de cancers du sein ou rectocoliques sporadiques, chez des apparentés proches, sans qu'un gène majeur de susceptibilité soit impliqué. Pour affiner le diagnostic de prédisposition, on a alors recours à des paramètres individuels tels que l'âge précoce d'apparition, la bilatéralité des atteintes ou l'existence de tumeurs primitives multiples chez un même sujet (Eisinger et coll., 1998b ; Eisinger et coll., 1999 ; Frebourg et coll., 2001 ; Eccles, 2004 ; Eisinger et coll., 2004 ; Olschwang et coll., 2004). Tous ces éléments résultent du fait qu'un sujet prédisposé possède déjà de manière constitutionnelle une mutation (mutation germinale apportée par l'un au moins des parents en cas d'histoire familiale ou une mutation *de novo*) dans toutes ses cellules, ce qui lui confère l'état de prédisposition génétique. Le cancer n'apparaît qu'après accumulation de mutations supplémentaires dans un ou plusieurs clones cellulaires au sein du même organe (ex. : cancer du sein multifocal ou bilatéral) ou d'organes différents (ex. : cancer du sein et de l'ovaire). Ces éléments peuvent être modélisés et ainsi aider au diagnostic en donnant une traduction chiffrée du risque (probabilité qu'un gène de prédisposition ségrège dans la famille). En particulier, différents logiciels d'aide à la décision ont été conçus pour le cancer du sein, en tenant compte de plusieurs modèles de risque sous-jacent (BRCAPRO) (Berry et coll., 2002 ; Euhus et coll., 2002), ce travail reste encore à faire pour les cancers rectocoliques.

D'autres éléments individuels peuvent être utilisés tels que la recherche d'instabilité des microsatellites (traduisant des erreurs de la réplication) dans les tumeurs rectocoliques ou son équivalent immunohistochimique (extinction du signal) reflétant l'altération d'un gène de la réparation de l'ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) prédisposant aux syndromes HNPCC (Dietmaier et coll., 1997 ; Olschwang et coll., 2004). Des éléments morphologiques qui n'ont rien d'absolu peuvent également être considérés pour le cancer du sein, comme le phénotype médullaire (Eisinger et coll., 1998c) ou l'absence de récepteur aux œstrogènes et la faible différenciation des tumeurs (Lidereau et coll., 2000) fréquemment retrouvées pour les cancers liés au gène *BRCA1*⁸, ou l'existence de cancer du sein chez l'homme qui oriente vers *BRCA2*. Ces éléments individuels sont d'une aide précieuse en cas d'histoire familiale mal documentée et/ou pour orienter vers tel ou tel gène à analyser.

Prise en charge médicale spécifique

Le cancer est une maladie pour laquelle il existe des stratégies thérapeutiques bien définies qui varient selon le type de cancer, la localisation, l'extension et l'âge. Si, à l'heure actuelle, la prise en compte de la nature héréditaire ou non de l'affection ne modifie pas de manière significative le traitement du cancer lui-même, l'identification d'une population à très haut risque permet de proposer des stratégies de dépistage spécifiques (prise en charge de la maladie à un stade précoce) voire de prévention (éviter que la maladie apparaisse avec, par exemple, la chirurgie prophylactique). Ces approches se distinguent nettement de ce qui est proposé en population générale car les formes se développant dans un contexte de prédisposition présentent des caractéristiques qui, sans être exclusives, leur sont propres (comme nous l'avons vu précédemment). Si l'on considère les formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire liées aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le risque d'une femme porteuse d'une mutation constitutionnelle délétère de développer un cancer du sein est de l'ordre de 45 % à 85 % avant 70 ans, comparé à 10 % dans la population générale, et le risque de développer un cancer de l'ovaire varie entre 10 % et 63 % alors qu'il n'est que de 1 % en population (Struewing et coll., 1997 ; Ford et coll., 1998 ; Thorlacius et coll., 1998 ; King et coll., 2003 ; Easton et coll., 2004). Il s'agit le plus souvent de tumeurs à prolifération rapide, indifférenciées et le risque de cancer controlatéral est très élevé, entre 2 et 6,5 % par an pour les cancers du sein. En conséquence, en France des recommandations ont été rédigées par des experts à la demande du ministère de la Santé (Eisinger et coll.,

8. Database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
BRCA1 (OMIM 113705) ; *BRCA2* (OMIM 600185)

2006 ; Olschwang et coll., 2006). L'imagerie (mammographie, IRM) est conseillée à partir de l'âge de 30 ans jusqu'à 70 ans, ainsi que la mastectomie prophylactique bilatérale de 35 à 65 ans et l'ovariectomie de 40 à 70 ans. Des recommandations ont été rédigées pour d'autres cancers (cancer du côlon) que ce soit en France (Olschwang et coll., 2006) ou dans d'autres pays (Burke et coll., 1997) afin de définir des standards partagés et homogénéiser les pratiques. Si une prise en charge des prédispositions héréditaires pour des tumeurs fréquentes comme le cancer du sein et du côlon peut être définie de manière claire avec un impact mesurable, à l'inverse il est des situations plus complexes. Ainsi, pour les tumeurs cutanées telles le mélanome⁹, de nombreux systèmes géniques associés à l'exposition solaire peuvent concourir à un même phénotype : les gènes majeurs (transmission autosomique dominante), les gènes mineurs (susceptibilité) et le phototype. Dans ce contexte, la prise en charge sera moins influencée par le génotype que par le phototype (Chaudru et coll., 2004 ; Czajkowski et coll., 2004 ; Fisher et coll., 2005). Dans d'autres situations, comme dans le syndrome de Li-Fraumeni (Frebouret et coll., 2001), où le spectre tumoral attendu est très large, les âges de diagnostic pouvant aller de la classe d'âge pédiatrique à l'âge adulte, et en l'absence de moyens efficaces, il n'est pas possible de définir des stratégies simples, efficaces et opérationnelles de prévention et de dépistage.

Place des tests génétiques dans la prise en charge médicale des sujets à haut risque de cancer

Les arguments généalogiques et individuels permettent de retenir avec plus ou moins de certitude une prédisposition génétique, voire de la chiffrer et ainsi de proposer aux apparentés proches (en priorité aux apparentés de premier degré) d'un sujet atteint de cancer, une prise en charge médicale si elle existe. Mais dans cette démarche, la prise en charge est offerte indistinctement à ceux des apparentés qui ont hérité effectivement de la mutation constitutionnelle délétère et à ceux qui ont un risque standard (Eisinger et coll., 1998d). Les tests génétiques, en précisant les risques individuels (porteurs ou non-porteurs de la mutation ségrégeant dans la famille), permettent ainsi de proposer une prise en charge différentielle en fonction du génotype : suivi spécifique ou absence de modification des standards de prise en charge. Ce faisant et au-delà de l'aspect diagnostique (confirmation d'une prédisposition et des syndromes impliqués), ce qui est attendu par la mise en œuvre d'une stratégie médicale adaptée et précoce, c'est de modifier l'histoire naturelle de la maladie (Eisinger et Moatti, 2007).

9. Database OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
Mélanome (OMIM 155600)

Organisation de l'oncogénétique en France

Les nouvelles connaissances sur les nombreux gènes prédisposant au cancer ont généré de manière concomitante des attentes concrètes de la part des patients et des médecins. Il devenait impératif de traduire ces avancées en termes diagnostiques, de prévention et dépistage et de favoriser la diffusion de leur application dans la pratique clinique. Dans les balbutiements de ce champ nouveau de la médecine prédictive en cancérologie, les laboratoires qui étaient appelés à réaliser les premiers tests génétiques étaient souvent ceux qui étaient impliqués dans les programmes de recherche. La structuration de ces laboratoires ainsi que les financements mobilisés pour cette activité étaient loin de permettre une activité régulière et le traitement de gros volumes, comme le font de nos jours les laboratoires de production. Progressivement, une organisation pluridisciplinaire *ad hoc* s'est mise en place, à partir du moment où les gènes prédisposant aux tumeurs les plus fréquentes ont été identifiés ou sur le point de l'être. La première consultation d'oncogénétique française a été officiellement créée en 1988¹⁰, puis progressivement d'autres ont vu le jour, le plus souvent adossées à un laboratoire de recherche et se sont organisées dans un cadre fédératif national (Eisinger et coll., 1995). Des procédures réglementaires, des décrets et des appels d'offre ouvrant droit à des financements gagés sur l'activité ont complété et renforcé ce dispositif (Plan Cancer).

Groupe *énétique et cancer*

Un groupe national, le Groupe génétique et cancer (GGC) sous l'égide de la FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer), fédère les activités d'oncogénétique tant cliniques que biologiques. Ce groupe, créé par le conseil scientifique de la FNCLCC en 1991, a un souci d'ouverture puisqu'il intègre, en plus des 20 Centres régionaux de lutte contre le cancer (CLCC), toute structure publique (CHU, CHG, laboratoires des EPST) ou privée (à but non lucratif ou lucratif) participant aux activités d'oncogénétique médicale et de recherche, et qu'il est en relation avec les sociétés savantes tant en cancérologie qu'en génétique. Les quatre missions fondamentales du Groupe génétique et cancer sont les suivantes : favoriser la mise en place des consultations d'oncogénétique (Eisinger et coll., 1998b) ; implémenter les tests génétiques en lien avec les consultations (Cypowyj et coll., 2003) ; participer à la définition des recommandations de prise en charge des sujets à haut risque de cancer ; informer les patients venant en consultation (Mancini et coll., 2006) ; développer des projets de recherche à vocation nationale.

10. Anonyme. Mise en fonctionnement d'une section d'oncologie génétique en novembre 1988. *Centres 1989*, 28 : 4

Consultations d'onco génétique

En 2001, les consultations étaient ouvertes dans 55 lieux différents : 20 CLCC, 33 CHU-CHG et 2 structures privées. Depuis, d'autres projets sont en cours de développement. Ces consultations sont assurées par 60 médecins consultants (45 oncogénéticiens généralistes et 15 spécialisés dans certaines pathologies). Cette organisation permet un maillage assez serré, avec des consultations *intra muros* et des consultations dites avancées. On estime à près de 10 000 le nombre annuel de consultations réalisées en France en oncogénétique.

Les consultations sont réalisées par des médecins ayant en général une double formation en génétique et en cancérologie, car au-delà de l'aspect généalogique et la reconnaissance des modes de transmission, les aspects de prise en charge sont déterminants (soit à but diagnostique pour interpréter les données anamnestiques, soit pour le suivi) (Julian-Reynier et coll., 1999a et 2001). Elles ont lieu soit dans des centres hospitaliers, dans la majorité des cas dans des CHU, des Centre régionaux de lutte contre le cancer, des CHG, mais également des instituts privés à but non lucratif participant au service public et des cliniques privées et plus rarement dans des centres d'examen de santé ou des dispensaires. Un même médecin peut être attaché à plusieurs structures. Cette mobilité des médecins permet de faire bénéficier aux patients éloignés géographiquement, d'une spécialité habituellement réservée à des centres hospitalo-universitaires.

Plusieurs types de consultations sont réalisés (Julian-Reynier et coll., 1996a et b ; Eisinger et coll., 1998b ; Julian-Reynier et coll., 1998a et b ; Julian-Reynier et coll., 1999b ; Julian-Reynier et coll., 2000a et b ; Huiart et coll., 2002 ; Cypowyj et coll., 2003) :

- les consultations initiales (durant près de 50 minutes en moyenne), où l'on dresse principalement l'arbre généalogique, on évalue le risque de cancer, on propose une prise en charge médicale adaptée et l'on présente la possibilité de réaliser des tests génétiques ;
- les consultations de suivi (en général de courte durée) ou de prétest durant lesquelles on récapitule les éléments principaux de la prise en charge et les résultats théoriques attendus des tests génétiques ;
- enfin, les consultations d'information sur le statut biologique ou consultations portant sur les tests génétiques (de durée variable en fonction de l'assimilation des informations précédentes, des résultats et de la proposition ou non d'une chirurgie prophylactique).

Il faut souligner également que près de 50 % des patients vus en consultation sont indemnes de toute pathologie cancéreuse et sont demandeurs d'informations sur le risque génétique, le dépistage et la prévention. Pour la majorité des familles, une prédisposition génétique est retenue, car très souvent les patients sont adressés par un médecin ou un apparenté. Il faut

ajouter que, dans le cadre de la médecine prédictive (tests génétiques) ou dans le cadre d'une chirurgie prophylactique, une consultation avec un psycho-oncologue est recommandée. En plus de ces dispositifs et pour orienter la prise en charge des patients, des consultations pluridisciplinaires sont organisées mettant en contact des oncologues, des spécialistes d'organe, de l'imagerie, des anatomopathologistes, des chirurgiens, des biologistes en plus des généticiens.

Concernant les laboratoires d'oncogénétique moléculaire (Hopwood et coll., 2003 ; Sevilla et coll., 2004), 25 laboratoires ayant un agrément pour la réalisation des analyses des caractéristiques génétiques des personnes étaient recensés entre 2001 et 2003, et assuraient plus de 9 000 tests génétiques annuels, tous gènes confondus. Les principaux gènes analysés sont impliqués dans les cancers suivants : cancers du sein et de l'ovaire (*BRCA1* et *BRCA2*), cancers du côlon et de l'endomètre, syndromes HNPCC (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*), polyposes coliques (*APC*, *SMAD4*, *STK11*, *PTEN*, *BMPRI1A*, *MYH*), cancer de l'estomac (*CDH1*), néoplasies endocriniennes multiples et paragangliomes (*RET*, *MEN1*, *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*), rétinoblastome (*Rb*), syndrome de Li-Fraumeni (*p53*), cancers du rein (*VHL*, *MET*), cancers cutanés et syndromes à composante dermatologique (*CDKN2A-p16*, *CDK4*, *PTEN*, *PATCH1*), tumeurs neurologiques (*NF2*).

En conclusion, si une mutation est identifiée au sein d'une famille, un suivi différentiel peut être proposé aux membres de la famille en fonction de leur risque. Ceux qui n'ont pas hérité de cette mutation seront rassurés et n'auront pas de suivi particulier car ils ont le même risque que la population générale. En revanche, les sujets porteurs de la mutation se verront proposer un suivi adapté à leur niveau de risque voire une chirurgie prophylactique. Un autre cas de figure est celui où aucune mutation n'est identifiée mais la famille présente néanmoins un risque. Cette situation est fréquente car les techniques d'analyse n'ont pas une sensibilité de 100 % (toutes les mutations existantes ne sont pas mises en évidence). On ne connaît pas la valeur délétère de toutes les variations de séquence identifiées (considérées ainsi comme des variants de signification inconnue) et on ne peut pas trancher de manière formelle. Cela peut également résulter de l'existence d'autres gènes de prédisposition non encore connus. On ne peut pas distinguer les porteurs de l'anomalie des non-porteurs. En conséquence, tous les apparentés proches d'un sujet ayant développé un cancer entrant dans le spectre d'expression tumorale du syndrome auront une prise en charge de type haut risque génétique.

BIBLIOGRAPHIE

BERRY DA, IVERSEN ES, GUDBJARTSSON DF, HILLER EH, GARBER JE, et coll. BRCA1/BRCA2 validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002, **20** : 2701-2712

BODMER WF, BAILEY CJ, BODMER J, BUSSEY HJ, ELLIS A, et coll. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987, **328** : 614-616

BURKE W, PETERSEN G, LYNCH P, BOTKIN J, DALY M, et coll. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997, **277** : 915-919

CHAUDRU V, CHOMPRET A, BRESSAC-DE PAILLERETS B, SPATZ A, AVRIL MF, DEMENAI F. Influence of genes, nevi, and sun sensitivity on melanoma risk in a family sample unselected by family history and in melanoma-prone families. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 785-795

CYPOWYJ C, EISINGER F, MORIN M, MOGOUTOV A, SOBOL H, JULIAN-REYNIER C. Information-seeking behaviour and psycho-social interactions during the genetic testing process. *Community Genet* 2003, **6** : 224-234

CZAJKOWSKI R, PLACEK W, DREWA G, CZAJKOWSKA A, UCHANSKA G. FAMMM syndrome: pathogenesis and management. *Dermatol Surg* 2004, **30** : 291-296

DIETMAIER W, WALLINGER S, BOCKER T, KULLMANN F, FISHEL R, RUSCHOFF J. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 1997, **57** : 4749-4756

EASTON DF, HOPPER JL, THOMAS DC, ANTONIOU A, PHAROAH PD, et coll. Breast cancer risks for BRCA1/2 carriers. *Science* 2004, **306** : 2187-2191

ECCLES DM. Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Breast and ovarian cancer genetics. *Ann Oncol* 2004, **15** : iv133-138

EISINGER F, MOATTI JP. LA DIFFUSION DES TESTS GÉNÉTIQUES. *Médecine/Sciences* 2007, **23** : 327-332

EISINGER F, THOUVENIN D, BIGNON YJ, CUISENIER J, FEINGOLD J, et coll. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique : première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques. *Bull Cancer* 1995, **82** : 865-878

EISINGER F, SOBOL H, SERIN D, WHORTON J. Hereditary breast cancer, circa 1750. *Lancet* 1998a, **351** : 1366

EISINGER F, ALBY N, BREMOND A, DAUPLAT J, ESPIÉ M, et coll. Recommendations for medical management of hereditary breast ovarian cancer: The French national Ad Hoc committee. *Ann Oncol* 1998b, **9** : 939-950

EISINGER F, JACQUEMIER J, CHARPIN C, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC-DE PAILLERETS B, et coll. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res* 1998c, **58** : 1588-1592

EISINGER F, ALBY N, BREMOND A, DAUPLAT J, ESPIÉ M, et coll. Expertise collective INSERM-FNCLCC : Recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. *An Endoc* 1998d, **59** : 470-484

EISINGER F, JULIAN-REYNIER C, CHABAL F, AURRAN Y, SOBOL H. Cancer genetic clinics: characteristics of 522 consultees attending a South East of France center. In : Proceedings of the UICC Symposium Familial Cancer and Prevention - Molecular Epidemiology. UTSUNOMIYA J (ed). John Wiley & sons, New York, 1999 : 65-70

EISINGER F, BRESSAC B, CASTAIGNE D, COTTU PH, LANSAC J, et coll. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004, **91** : 219-237

EISINGER F, BRESSAC B, CASTAIGNE D, COTTU PH, LANSAC J, et coll. Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers (2004 update). *Pathol Biol (Paris)* 2006, **54** : 230-250

EUHUS DM, SMITH KC, ROBINSON L, STUCKY A, OLOPADE OI, et coll. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRC-APRO. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 844-851

FISHER NM, SCHAFFER JV, BERWICK M, BOLOGNIA JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005, **53** : 393-406

FORD D, EASTON D, STRATTON M, NAROD S, GOLDGAR D, et coll. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998, **62** : 679-689

FREBOURG T, ABEL A, BONAITI-PELLIE C, BRUGIERES L, BERTHET P, et coll. Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management. *Bull Cancer* 2001, **88** : 581-587

GOODRICH DW, LEE WH. The molecular genetics of retinoblastoma. *Cancer Surv* 1990, **9** : 529-554

GUIMBAUD R. Indications and role of genetic counselling for cancer predisposition. *Gastroenterol Clin Biol* 2005, **29** : 711-714

HOPWOOD P, VAN ASPEREN CJ, BORREANI G, BOURRET P, DECRUYENAERE M, et coll. Cancer genetics service provision: a comparison of seven European centres. *Community Genet* 2003, **6** : 192-205

HUIART L, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LASSET C, NOGUES C, et coll. Effect of genetic consultation on perception of a family risk of breast/ovarian cancer and determinants of inaccurate perception after consultation. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002, **55** : 665-675

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, et coll. Cancer genetics clinics: target population and consultees' expectations. *Eur J Cancer* 1996a, **32A** : 398-403

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, VENNIN F, CHABAL F, AURRAN Y, et coll. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996b, **33** : 731-736

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON Y-J, et coll. Time elapsing from cancer diagnosis and anxiety in women attending cancer genetic clinics. *Oncol Reports* 1998a, **5** : 885-888

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON Y-J, et coll. Cancer genetic clinics: why do women who already have cancer attend? *Eur J Cancer* 1998b, **34** : 1549-1553

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, MOATTI J-P, SOBOL H. French physicians' knowledge about hereditary breast/ovarian cancer: the need for continuous vocational training in genetics. *Community Genet* 1999a, **2** : 165-172

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, BIGNON Y-J, et coll. Cancer genetic consultation and anxiety in healthy consultees. *Psychology Health* 1999b, **14** : 379-390

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, LASSET C, NOGUES C, et coll. Disclosure to the family of breast/ovarian cancer genetic testing test results: patients willingness and associated factors. *Am J Med Genet* 2000a, **94** : 13-18

JULIAN-REYNIER C, SOBOL H, SEVILLA C, NOGUES C, BOURRET P, FRENCH CANCER GENETIC NETWORK. Uptake of hereditary breast/ovarian cancer genetic testing in French national sample of BRCA1 families. *Psycho-Oncol* 2000b, **9** : 504-510

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, MOATTI J-P, SOBOL H. Re: Randomized trial of a specialist genetic assessment service for familial breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, **93** : 158-159

KING MC, MARKS JH, MANDELL JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003, **302** : 643-646

KINZLER K, VOGELSTEIN B. Gatekeepers and Caretakers. *Nature* 1997, **386** : 761-763

KNUDSON AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971, **68** : 820-823

KNUDSON AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 10914-10921

LIDEREAU R, EISINGER F, CHAMPÈME MH, NOGUÈS C, BIÈCHE I, et coll. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000, **60** : 1206-1210

MANCINI J, NOGUES C, ADENIS C, BERTHET P, BONADONA V, et coll. Impact of an information booklet on satisfaction and decision-making about BRCA genetic testing. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 871-881

MARSHALL J. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991, **64** : 313-326

MATHEW CG, CHIN KS, EASTON DF, THORPE K, CARTER C, et coll. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987, **328** : 527-528

OLSCHWANG S, BONAÏTI C, FEINGOLD J, FREBOURG T, GRANDJOUAN S, et coll. Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis

colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Bull Cancer* 2004, **91** : 303-315

OLSCHWANG S, BONAITI-PELLIE C, FEINGOLD J, FREBOURG T, GRANDJOUAN S, et coll. Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Pathol Biol (Paris)* 2006, **54** : 215-229

SEVILLA C, BOURRET P, NOGUES C, MOATTI JP, SOBOL H, JULIAN-REYNIER C. The supply of breast/ovarian cancer genetic susceptibility tests in France. *Med Sci (Paris)* 2004, **20** : 788-792

SOBOL H. Hérité et cancers. *Rev Prat* 1993, **43** : 480-486

SOBOL H, NAROD S, NAKAMURA Y, BONEU A, CALMETTES C, et coll. Screening for multiple endocrine neoplasia type 2a with DNA-polymorphism analysis. *N Engl J Med* 1989, **321** : 996-1001

SPARKES RS, MURPHREE AL, LINGUA RW, SPARKES MC, FIELD LL, et coll. Gene for hereditary retinoblastoma assigned to human chromosome 13 by linkage to esterase D. *Science* 1983, **219** : 971-973

STOPPA-LYONNET D, LENOIR G. Cancer genetic predisposition: current events and perspectives 2005. *Med Sci (Paris)* 2005, **21** : 962-968

STRUEWING J, HARTGE P, WACHOLDER S, BAKER S, BERLIN M, et coll. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1401-1408

THORLACIUS S, STRUEWING J, HARTGE P, OLAFSDOTTIE G, SIGVALDASON H, et coll. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998, **352** : 1337-1339

TURNBULL C, HODGSON S. Genetic predisposition to cancer. *Clin Med* 2005, **5** : 491-498

VOGELSTEIN B, KINZLER K. The genetic basis of human cancer. VOGELSTEIN B, KINZLER K (eds). McGraw-Hill, New York, 1998

WEINBERG RA. Oncogenes, anti-oncogenes and the molecular bases of carcinogenesis. *Cancer Res* 1989, **43** : 3713-3721

WEINBERG RA. Tumor Suppressor Genes. *Science* 1991, **254** : 1138-1146

YANDELL DW, CAMPBELL TA, DAYTON SH, PETERSEN R, WALTON D, et coll. Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to genetic counseling. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1689-1695