► Les consultations médicales d'oncogénétique et les tests BRCA1/2 étant actuellement des processus couplés, l'identification des effets spécifiques des tests si ces derniers étaient directement accessibles par le public reste donc à faire. Il est important de noter que les attentes des patients varient avec leur statut de malade ou de non-malade au moment de la demande de tests. La prescription de tests génétiques BRCA1/2, chez les cas index et les apparentés, a plus que doublé en France entre 2003 et 2009. Il existe maintenant un consensus pour dire que les résultats des tests de prédisposition génétique au cancer du sein/ovaire améliorent de manière significative la connaissance des patients sur leur statut « à risque » génétique et modifient de manière significative la prise en charge médicale. L'évaluation des effets psychologiques de la communication des résultats des tests génétiques de cancers ne montre pas d'effets délétères majeurs dans le contexte de prise en charge globale par des équipes pluridisciplinaires. L'impact comportemental des résultats des tests génétiques qui commence à être bien documenté par des études longitudinales, notamment françaises, montre des divergences sociodémographiques, géographiques et psychologiques, notamment dans l'acceptabilité des pratiques de chirurgie prophylactique et le délai de recours les concernant. ◀

Accès aux tests de prédisposition génétique aux cancers en France

L'accès aux tests de prédisposition génétique aux cancers du sein et/ou de l'ovaire (tests d'oncogénétique) se fait en France par le biais de consultations spécialisées organisées en réseaux (107 lieux de consultation en 2009). Dans notre pays, ces consultations se sont développées à la fin des années 1990 grâce à des finan-

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire

Importance des résultats des tests

Claire Julian-Reynier

UMR 912, Inserm, IRD,
Université d'Aix-Marseille,
Institut Paoli-Calmettes,
232, boulevard Sainte
Marguerite,
13273 Marseille cedex 09, France.
claire.julian-reynier@inserm.fr

cements de recherche [1] et se sont structurées à partir de 2003 de manière formelle grâce aux deux premiers « plans cancer » [2]. On comptait en 2009 6 400 prescriptions de tests BRCA (*breast-cancer-associated gene*) pour « cas index » (désigne la première personne testée dans une famille) et 2 900 pour les apparentés [2].

Nous détaillerons dans ce texte essentiellement l'importance des tests génétiques BRCA1/2 réalisés chez les femmes. En ce qui concerne les hommes porteurs d'une mutation délétère d'un de ces deux gènes, si leur risque de développer un cancer du sein est élevé par rapport à celui d'un homme non porteur de cette mutation, surtout dans le cas de mutations de BRCA2, le risque absolu qui les concerne reste très faible [3]. Pour les hommes porteurs d'une de ces mutations, l'importance des résultats réside essentiellement dans la nécessité d'informer leur descendance dans la mesure où la mutation est transmise de manière autosomique dominante (donc la probabilité de transmission de cette mutation à leurs enfants est de 50 %).

Pour une personne ayant déjà développé un cancer du sein et/ou de l'ovaire, et dans un contexte le plus souvent d'histoire familiale, la réalisation d'un test génétique (que tous les médecins peuvent prescrire) est considérée comme un élément de diagnostic étiologique, qui donne maintenant aussi des éléments de pronostic et d'aide à la décision chirurgicale et médicale [3, 4]. Ainsi, la présence d'une mutation délétère d'un gène *BRCA1/2* est indicatrice, pour la personne déjà malade, d'une fréquence plus élevée de récidives ou de la survenue d'autres atteintes. L'absence de découverte de mutation *BRCA1/2* chez un cas index quand une mutation familiale n'était pas connue au préalable, situation de loin la plus fréquente (80 %) lorsque ces analyses sont faites pour la première fois dans de nouvelles familles, est

aussi porteuse de difficultés de compréhension pour les patients dans la mesure où ce résultat est considéré comme étant peu informatif. C'est pour des raisons de complexité technique et de limites de connaissances biologiques que ce pourcentage est aussi élevé. Il y a deux possibilités : soit la technique utilisée n'a pas permis d'identifier une mutation des gènes *BRCA1/2*, soit une mutation existe mais sur un autre gène connu (mais plus rare et analysé sur des indications plus spécifiques) ou sur un autre gène non connu. Soit, effectivement, nous sommes en présence d'un vrai négatif. En fonction de l'histoire clinique individuelle et familiale, les recommandations de suivi de ces patientes seront alors différentes. Si le contexte est considéré comme évocateur d'un risque suffisamment élevé, et malgré l'absence de mutation retrouvée, il justifiera toujours une surveillance médicale intensive. Si le contexte est considéré comme évocateur d'un risque modéré, la surveillance sera moins stricte, soit, de manière beaucoup plus rare, il sera considéré suffisamment rassurant pour que la patiente bénéficie d'une surveillance médicale identique à celle de la population générale des femmes du même âge. Ces résultats amènent les patientes à s'ajuster de manière différente à leur niveau de risque et ce en fonction non seulement de leur histoire personnelle et familiale de cancer, mais aussi en fonction de leurs convictions par rapport au risque et de leurs capacités à gérer les incertitudes [5-7]. On voit bien que les informations médicales ne réduisent en rien les incertitudes et qu'elles opèrent par ailleurs un lien direct avec les activités de recherche puisque, dans ce cas, le médecin pourra proposer au patient de faire partie de protocoles spécifiques visant à rechercher de nouveaux gènes de prédisposition au cancer.

Pour des personnes non malades, nous sommes dans le contexte juridique de tests génétiques prédictifs pour lesquels la prescription ne peut être faite en France que par des médecins habilités à prescrire ces tests et dans un contexte d'équipe multidisciplinaire (lois de bioéthique, décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 [8]). Ceci amène alors les patientes à avoir une information détaillée avant les tests génétiques afin que ces derniers soient réalisés dans un contexte informé, notamment de la prise en charge médicale particulière qui pourra être proposée en aval des résultats si la mutation familiale identifiée au préalable était retrouvée. Cette prise en charge fait appel à une surveillance précoce et régulière, clinique et par imagerie, instaurée souvent à partir de 30 ans et, à un âge plus avancé, à la chirurgie prophylactique mammaire et/ou ovarienne [3]. Si la mutation familiale n'est pas retrouvée, la personne retrouve le suivi de la population générale du même âge.

Demande de tests génétiques

La demande de tests génétiques dans un contexte de cancer familial est spontanément élevée [8]. Dans les consultations d'oncogénétique interviennent en France des médecins oncogénéticiens, des conseillers génétiques, des psychologues, en lien avec d'autres professionnels de l'oncologie, médicale ou chirurgicale [9]. Un processus d'information ciblée est en principe mis en place pour adapter cette demande aux indications médicales, aux capacités d'ajustement cognitif des patients et aux possibilités d'intervention. Il est important de noter

que les attentes des personnes varient de manière majeure selon leur statut de malade ou de non-malade au moment de la demande de tests. Souvent mal informées au départ, les personnes malades veulent un test pour aider leur descendance à prévenir la survenue de la maladie ; elles se sentent peu concernées elles-mêmes par le risque génétique que l'on va identifier chez elles dans la mesure où ce risque n'était pas perçu jusqu'à maintenant comme pouvant modifier leur prise en charge médicale. Elles sont ainsi souvent déstabilisées lorsque les personnes pour qui elles font la demande de tests ne souhaitent pas elles-mêmes se faire tester, ou ne veulent pas leur transmettre les résultats de leurs examens biologiques. Les non-malades, eux, sont principalement intéressées par leur statut biologique et leur risque individuel qui détermine leur évolution ou non vers une pathologie.

Communication des résultats des tests *BRCA1/2*

En raison de la nécessité de transmission de nombreuses informations de nature probabiliste, la communication des risques de cancer du sein/ovaire est particulièrement complexe [10]. Des risques de plusieurs natures vont être évoqués : les risques les plus élevés sont les risques de cancer du sein et de cancer de l'ovaire (*Encadré*), mais il existe aussi un risque plus élevé de cancer de la prostate (pour les hommes porteurs de mutations) ou du pancréas. Chacun de ces risques est en lui-même composite : risque de premier cancer, risque de récurrence ou de deuxième cancer. Pour chacun des cancers évoqués, il existe différents facteurs de risque parmi lesquels le risque familial et le risque génétique peuvent ne pas être ceux ayant l'influence la plus importante sur l'ensemble des risques de maladie à un âge donné [11]. Le risque de référence étant celui de la population générale, il est aussi essentiel de le présenter dans la mesure où il n'est jamais nul. Par ailleurs, l'efficacité des mesures de prévention (dépistage, chirurgie prophylactique) intervient sur le niveau de risque ou de pronostic du cancer dépisté. Les risques génétiques se déclinent en différentes composantes : la probabilité d'identifier une mutation d'un gène prédisposant au cancer du sein et/ou de l'ovaire dans une famille (*BRCA1*, *BRCA2*, autres...), la probabilité d'être porteur d'une mutation lorsque celle-ci est présente chez un apparenté, la probabilité de la transmettre à sa descendance.

Il existe maintenant un consensus sur le fait que les consultations de génétique associées aux tests génétiques améliorent significativement les connaissances sur les risques génétiques de maladie [12-15]. La question de l'influence de ces connaissances sur les croyances et

Risques de cancer liés aux mutations *BRCA1/2* [3, 17]

Les estimations des risques de développer un cancer pour les femmes ayant une mutation constitutionnelle délétère d'un des gènes *BRCA1/2* sont très variables selon les études. Elles diffèrent aussi pour les deux gènes en cause. On peut globalement estimer que les femmes porteuses d'une mutation délétère constitutionnelle ont de l'ordre de 40 à 85 % de risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans, alors que ce risque est de l'ordre de 10 % dans la population générale. Elles ont entre 10 % et 63 % de risque de développer un cancer de l'ovaire avant l'âge de 70 ans, alors que ce risque est de 1 % dans la population générale. Nous renvoyons le lecteur aux références citées pour plus de précision concernant les risques spécifiques aux mutations de chacun de ces gènes ainsi que ceux concernant les autres organes.

notamment sur la perception des risques individuels et familiaux est cependant plus complexe [16]. La perception du risque est un des facteurs sociocognitifs clés de la prédiction des comportements de santé bien qu'il existe une circularité entre perception des risques et pratiques préventives : les personnes ayant un comportement particulier interprètent et réinterprètent leur risque en fonction de ce comportement. L'évaluation des effets psychologiques de la communication des résultats des tests génétiques pour les personnes non malades n'ayant pas la mutation délétère familiale d'un des gènes *BRCA1/2* montre une diminution du niveau de détresse générale (dépression/anxiété) et du niveau de détresse plus spécifiquement liée à la maladie dans les suites des résultats [17, 18]. Lodder a souligné la présence de niveaux de dépression élevés pour les femmes n'ayant pas de mutation et dont une sœur était positive pour cette même mutation [19].

Pour les personnes non malades porteuses d'une mutation délétère, une augmentation de ces symptômes était observée après le rendu des résultats avec retour vers des seuils plus faibles pendant le suivi au long cours [20]. L'impact des résultats des tests génétiques sur la perception des risques est significatif avec une diminution pour les personnes négatives et une augmentation à court terme pour les personnes positives ; à plus long terme, il évolue en fonction des pratiques de surveillance et de chirurgie prophylactique, notamment pour les femmes de la cohorte française Genepso [21]. Les personnes ayant opté pour une ovariectomie prophylactique ont une diminution de leur perception des risques de cancer de l'ovaire mais leur perception de risque de cancer du sein ne diminue pas, bien que le niveau de risque de cancer du sein soit de fait diminué de moitié lorsqu'une ovariectomie a été réalisée. On a, en revanche, pour les personnes porteuses d'une mutation et n'ayant pas opté pour la chirurgie prophylactique, une augmentation régulière de la perception des risques de cancer sein/ovaire au cours du suivi des cinq années après l'annonce des résultats des tests [21].

Modifications des comportements de surveillance et de prévention

Les premières études prospectives à moyen (3 ans) ou plus long terme (5 ans, cohorte Genepso) réalisées sur l'impact des résultats des tests sur les comportements de santé des femmes indemnes de cancer montrent une augmentation de la surveillance et de la chirurgie prophylactique après la mise en évidence d'une mutation [13, 20, 21].

Des résultats concordants sont retrouvés pour les femmes ayant déjà développé un cancer du sein et à qui une chirurgie contralatérale avait été proposée au moment de la chirurgie initiale en raison de l'identification antérieure d'une mutation *BRCA1/2* [22].

Il est cependant difficile de comparer les données de pays différents dans la mesure où l'adhésion aux mesures de surveillance et de prévention dépend aussi des modalités antérieures de suivi et du taux de couverture sociale de ces interventions de santé. Par ailleurs, l'acceptabilité théorique et réelle de ces mesures de prévention, lorsqu'elles sont estimées efficaces, est essentielle à prendre en compte, notamment celle des mesures de chirurgie prophylactique. Ainsi, plus de la moitié des femmes néerlandaises optent pour une mastectomie prophylactique, les femmes américaines et françaises sont plus réticentes et les britanniques ont une position intermédiaire [20, 21, 23-26]. Nous avons montré récemment que les délais de recours à la chirurgie prophylactique étaient très dépendants de l'âge des patientes et de leurs caractéristiques familiales, mais aussi de leurs intentions préalablement à l'annonce du résultat et de l'impact psychologique de ces résultats [16]. L'observation de ces comportements confirme les différences selon les pays observées préalablement à la mise en place des tests par le biais d'enquêtes sur les attitudes théoriques de ces populations [27]. Ces recommandations de chirurgie prophylactique soulèvent une question difficile pour les médecins quant à leur devoir d'informer sur des pratiques qu'ils estimaient jusqu'à il y a très peu de temps difficilement recommandables, notamment en France [28].

Pour les femmes appartenant à une famille dans laquelle une mutation *BRCA1/2* a déjà été identifiée et qui se révèlent elles-mêmes non porteuses de cette mutation et devant donc avoir un suivi médical comparable à celui d'une femme de la population générale de même âge, on observe une surutilisation persistante des moyens de surveillance et de dépistage deux à trois ans après la communication des résultats pour des cohortes australienne, française et québécoise [29, 30].

Quelle évolution en perspective ?

Les tests de prédisposition génétique aux cancers du sein et/ou de l'ovaire permettant d'identifier des mutations délétères des gènes *BRCA1/2* sont pratiqués couramment dans les pays industrialisés depuis le milieu des années 2000 dans un contexte relativement prudent et organisé, contrôlé pour l'instant majoritairement

par une offre régulée par le milieu médical pour les systèmes de santé socialisés. Dans ce contexte, les informations que ces tests apportent, pour les formes génétiques peu fréquentes de cancers liés à ces mutations, sont devenues des éléments majeurs de décision quant à la prise en charge préventive optimale définie sur la base du risque biologique individualisé.

L'accès direct aux tests de prédisposition génétique à toutes sortes de maladies et à des caractéristiques génétiques constitutionnelles est devenu possible par le biais d'un accès internet posant des problèmes de nature nouvelle [31, 32]. Même si les brevets détenus sur les gènes *BRCA1* par Myriad Genetics ont limité pour un temps leur diffusion, celle-ci va se libéraliser progressivement, que ce soit par l'identification directe de mutations [33] ou de manière plus radicale par une révision probable de leur régulation législative [34] (→).

(→) Voir l'article de M. Cassier et D. Stoppa-Lyonnet, page 662 de ce numéro

Aux États-Unis, si l'accès à des kits délivrés dans des pharmacies sans encadrement médical obligatoire a pour l'instant été arrêté par la FD A (*Food and drug administration*) [35, 36], l'anonymat de ces analyses par rapport à un accès direct aux mêmes tests sur internet présente un intérêt certain dans un contexte de système de santé libéralisé. Les inconvénients de cet accès résident essentiellement dans la genèse d'attentes irréalistes par la population, dans la possibilité de faire ces tests sur des enfants mineurs, dans la difficulté d'interprétation des résultats obtenus pour les médecins praticiens et pour le grand public, et dans la non-maîtrise des indications médicales de ces tests, laissant anticiper une surcharge secondaire majeure des acteurs du système de santé liée à des demandes d'explication ou d'examen complémentaires non justifiés médicalement [34-37].

Dans le grand public, la demande spontanée de tests génétiques pour des motivations de santé avait été estimée peu importante jusqu'à une période récente [38]. Dans la littérature, la question de la commercialisation des tests génétiques est dépendante de l'organisation des systèmes de santé et des principes fondateurs de ces systèmes. L'influence du marketing direct sur le niveau d'alerte des femmes dans le contexte des tests de prédisposition génétique au cancer du sein (gènes *BRCA1/2*) a été montrée comme générant dans un deuxième temps une augmentation de la demande auprès des médecins [39]. Dans une enquête internationale auprès de généticiens cliniciens et de patients se rendant à des consultations de génétique [40], 36 % des cliniciens américains se prononçaient en faveur d'un accès à n'importe quel service de santé à partir du moment où les patients accepteraient d'en supporter personnellement les coûts, alors que seulement 8 % de leurs homologues français partageaient cette opinion. Les patients américains et français avaient cependant des positions comparables puisque ces mêmes pourcentages étaient de 59 % aux États-Unis et de 54 % en France. La stimulation de cette demande par le biais des producteurs de tests et par les évolutions technologiques récentes permettant un accès à des coûts très raisonnables, peut cependant tout à fait avoir lieu comme pour n'importe quel autre produit commercial si ces tests sont accessibles librement sur le marché et leur publicité autorisée [39]. La dynamique actuelle, extrêmement rapide,

d'innovations technologiques de plus en plus accessibles et de plus en plus attractives, car couvrant tous les secteurs de la santé, de la maladie et de la vie au sens large, renforce la nécessité, très bien argumentée par de nombreuses réflexions actuelles [31, 41, 42] d'une clarté et d'une régulation renforcées entre médecine utile et validée, et prédictions illusionnistes. ♦

SUMMARY

Genetic predisposition to breast and ovarian cancer: importance of test results

Oncogenetic consultations and predictive *BRCA1/2* testing are intertwined processes and the specific impact of these genetic tests if performed alone through direct-to-consumer offers remains unknown. Noteworthy, the expectations of patients vary with their own status, whether they are affected or not by breast cancer at the time genetic testing is performed. The prescription of genetic tests for *BCRA* mutations has doubled in France between 2003 and 2009. There is a consensus on the fact that genetic results disclosure led to a significant increase in the knowledge and understanding that the patients have of the genetic risk and also changed the medical follow-up of these patients. Evaluating the psychological burden of tests disclosure did not reveal any major distress in patients who are followed by high-quality multidisciplinary teams. Longitudinal cohorts studies have now evaluated the perception and behaviour of these patients, and observed sociodemographic as well as geographic and psychosocial differences both in the acceptance of prophylactic strategies such as surgery, and time to surgery. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Ces recherches ont bénéficié du soutien de l'INCa (contrat n° R08097AA).

RÉFÉRENCES

1. Sevilla C, Bourret P, Noguès C, et al. L'offre de tests de prédisposition génétique au cancer du sein ou de l'ovaire en France. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 788-92.
2. Inca. *Rapport d'activité d'oncogénétique 2009-2010*. Paris. Institut National du Cancer, 2010 : 54.
3. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219-37.
4. Bast RC Jr, Mills GB. Personalizing therapy for ovarian cancer : *BRCAness* and beyond. *J Clin Oncol* 2011 ; 28 : 3545-8.
5. Van Dijk S, Otten W, Timmermans DR, et al. What's the message? Interpretation of an uninformative *BRCA1/2* test result for women at risk of familial breast cancer. *Genet Med* 2005 ; 7 : 239-45.

RÉFÉRENCES

6. Cypowyj C, Eisinger F, Huiart L, et al. Subjective interpretation of inconclusive BRCA1/2 cancer genetic test results and transmission of information to the relatives. *Psychooncology* 2009 ; 18 : 209-15.
7. Hallowell N, Foster C, Arden-Jones A, et al. Genetic testing for women previously diagnosed with breast/ovarian cancer : examining the impact of BRCA1 and BRCA2 mutation searching. *Genet Test* 2002 ; 6 : 79-87.
8. Inserm. *Test génétiques : questions scientifiques, médicales et sociétales*. Collection Expertises collectives. Paris : Inserm, 2008 : 352 p.
9. Julian-Reynier C, Pierret J, Eisinger F. *Prédisposition génétique au cancer : questions psychologiques et débats de société*. Paris : John Libbey Eurotext, 2005.
10. Julian-Reynier C, Welkenhuysen M, Hagoel L, et al. Risk communication strategies : state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *Eur J Hum Genet* 2003 ; 11 : 725-36.
11. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. Risk charts : putting cancer in context. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 799-804.
12. Braithwaite D, Emery J, Walter F, et al. Psychological impact of genetic counseling for familial cancer : a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 122-33.
13. Heshka JT, Palleschi C, Howley H, et al. A systematic review of perceived risks, psychological and behavioral impacts of genetic testing. *Genet Med* 2008 ; 10 : 19-32.
14. Hopwood P. Psychosocial aspects of risk communication and mutation testing in familial breast-ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2005 ; 17 : 340-4.
15. Meiser B, Halliday JL. What is the impact of genetic counselling in women at increased risk of developing hereditary breast cancer? A meta-analytic review. *Soc Sci Med* 2002 ; 54 : 1463-70.
16. Julian-Reynier C, Bouhnik AD, Mouret-Fourme E, et al. Time to prophylactic surgery in BRCA1/2 carriers depends on psychological and other characteristics. *Genet Med* 2010 ; 12 : 801-7.
17. Bonaiti-Pelli C, Andrieu N, Arveux P, et al. Cancer genetics : estimation of the needs of the population in France for the next ten years. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 875-900.
18. Bouhnik A. Psychological follow-up after disclosure of cancer genetic test results in BRCA1/2 mutated families. *Eur J Hum Genet* 2010 ; 18S1 : 387.
19. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, et al. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet* 2001 ; 98 : 15-24.
20. Foster C, Watson M, Eeles R, et al. Predictive genetic testing for BRCA1/2 in a UK clinical cohort : three-year follow-up. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 718-24.
21. Julian-Reynier C, Mancini J, Mouret-Fourme E, et al. Cancer risk management strategies and perceptions of unaffected women 5 years after predictive genetic testing for BRCA1/2 mutations. *Eur J Hum Genet* 2011 ; 19 : 500-6.
22. Schwartz MD. Contralateral prophylactic mastectomy : efficacy, satisfaction, and regret. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 7777-9.
23. Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2 : emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002 ; 73 : 97-112.
24. Metcalfe KA, Ghadirian P, Rosen B, et al. Variation in rates of uptake of preventive options by Canadian women carrying the BRCA1 or BRCA2 genetic mutation. *Open Med* 2007 ; 1 : e92-8.
25. Evans DG, Lalloo F, Ashcroft L, et al. Uptake of risk-reducing surgery in unaffected women at high risk of breast and ovarian cancer is risk, age, and time dependent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18 : 2318-24.
26. Skytte AB, Gerdes AM, Andersen MK, et al. Risk-reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy in unaffected BRCA mutation carriers : uptake and timing. *Clin Genet* 2010 ; 77 : 342-9.
27. Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another : differences among English, French, and Canadian women. *Cancer* 2001 ; 92 : 959-68.
28. Julian-Reynier C, Eisinger F, Moatti JP, Sobol H. Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet* 2000 ; 8 : 204-8.
29. Dawson SJ, Price MA, Jenkins MA, et al. Cancer risk management practices of noncarriers within BRCA1/2 mutation positive families in the Kathleen Cunningham Foundation Consortium for research into familial breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 225-32.
30. Dorval M, Noguès C, Berthet P, et al. Breast and ovarian cancer screening of non-carriers from BRCA1/2 mutation-positive families : 2-year follow-up of cohorts from France and Quebec. *Eur J Hum Genet* 2011 ; 19 : 494-9.
31. Jordan B. Les tests génétiques grand public en « caméra cachée ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 103-6.
32. Ducournau P, Gourraud PA, Rial-Sebbag E, et al. Tests génétiques en accès libre sur Internet - Stratégies commerciales et enjeux éthiques et sociétaux. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 95-102.
33. Matloff ET, Brierley KL. The double-helix derailed : the story of the BRCA patent. *Lancet* 2010 ; 376 : 314-5.
34. Cassier M, Stoppa-Lyonnet D. Un juge fédéral et le gouvernement des États-Unis interviennent contre la brevetabilité des gènes. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 662-666.
35. Annes J, Giovanni M, Murray M. Risk of presymptomatic direct-to-consumer genetic testing. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1100-1.
36. Evans J, Dale D, Fomous C. Preparing for a consumer-driven genomic age. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1099-103.
37. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 166-76.
38. Human Genetics Commission. *Genes direct : ensuring the effective oversight of genetic tests supplied directly to the public*. London : Department of Health, 2003 : 78. <http://www.hgc.gov.uk/Client/document.asp?DocId=34>
39. Genetic testing for breast and ovarian cancer susceptibility : evaluating direct to consumer marketing. Atlanta, Denver, Raleigh-Durham, and Seattle 2003. *MMWR* 2004 ; 53 : 603-6.
40. Wertz D, Fletcher J. *Genetics and ethics in global perspective*. Amsterdam : Kluwer Academic Publishers, 2004.
41. Jordan B. Séquence personnelle et tests génétiques : le pavé dans la mare. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 999-1001.
42. Becker F, van El CG, Ibarreta D, et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework : how to assess relevance and possibilities. Background document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet* 2011 ; 19 (suppl 1) : S6-44.

TIRÉS À PART

C. Julian-Reynier

Bon de commande

ISBN : 978-2-8425-4138-5 438 pages

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'éducation à la santé et à la sécurité routière** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **E D K**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |