➤ Les progrès du séquençage à haut débit permettent de rechercher simultanément des mutations sur plusieurs gènes pour explorer la prédisposition héréditaire au cancer du sein. Selon le gène, le niveau de risque et le spectre des cancers peuvent varier. Les dispositions spécifiques de prise en charge préconisées sont modulées en fonction des gènes, classés en : (1) très haut risque, tels les gènes *BRCA1/2* suivant les recommandations de l'INCa 2017 ; (2) risque élevé ; (3) augmentation modérée : dans ce dernier cas, les mesures de surveillance sont similaires à la population générale. En l'absence de mutation, d'autres facteurs de risque peuvent intervenir et des scores professionnels être calculés. Cependant, selon les recommandations de la HAS 2014, l'histoire familiale prévaut : sur cette base, le dispositif national d'oncogénétique de l'INCa a mis en place un maillage national de réseaux de suivi des personnes à haut risque, présentant ou non des mutations. Enfin, de nouvelles voies thérapeutiques spécifiques s'ouvrent pour les personnes porteuses de mutations. ◀

Conduite à tenir lorsqu'une mutation sur les gènes *BRCA1/2* est identifiée

Surveillance à haut risque génétique *BRCA*

En cas de mutation délétère, responsable d'un haut risque de développer un cancer, il est nécessaire de mettre en place chez les sujets porteurs de la mutation des modalités de prise en charge et de surveillance spécifiques radicalement différentes de celles appliquées pour la population générale. Elles sont proposées sous forme d'un programme personnalisé de suivi (PPS) à l'occasion d'une réunion de concertation pluridiscipli-

Prédisposition héréditaire au cancer du sein (2)

Risques et prise en charge

Odile Cohen-Haguenauer^{1,2}

¹ Unité d'Oncogénétique, Service d'oncologie médicale, pôle HI-3R0 et faculté de Médecine, Université Paris 7 Denis Diderot, Paris-Université, France.

² Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.

odile.cohen-haguenauer@aphp.fr

naire d'oncogénétique (ou RCP) où sont éventuellement discutées les interventions de réduction du risque. On pourra se référer utilement au référentiel de l'Institut national du cancer (INCa) de 2017¹ qui prend en considération deux situations distinctes : les personnes porteuses de mutation et asymptomatiques et les personnes porteuses déjà affectées par un cancer. Pour les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le diagnostic de syndrome sein/ovaire implique une surveillance clinique et radiologique spécifique du risque génétique. Chez les femmes, cette surveillance comporte un examen clinique des seins bisannuel dès l'âge de 20 ans par un médecin référent, une imagerie mammaire annuelle par IRM (imagerie par résonance magnétique), 5 à 10 ans avant l'âge au diagnostic de cancer du sein le plus précoce dans la famille, et pas plus tard que 30 ans (jusqu'à 65 ans). Elle sera complétée par une mammographie, une surveillance gynécologique annuelle (dès l'âge de 35 ans) avec, au moindre doute, une échographie pelvienne et endovaginale (mais sa fiabilité reste médiocre). Pour les mutations affectant *BRCA1* (dès 40-41 ans) et *BRCA2* (dès 45-47 ans), une annexectomie bilatérale est préconisée à titre de chirurgie de réduction du risque. Chez les hommes porteurs, les risques et la surveillance sont plus limités ; chez les porteurs d'une mutation du gène *BRCA2*, une surveillance attentive de la prostate est désormais recommandée dès l'âge de 45 ans, avec une imagerie par IRM de diffusion tous les 2 ans, le dosage du PSA (*prostate specific antigen*) étant souvent en défaut.

L'inclusion du patient dans la base de données spécifique d'un centre de suivi des personnes à haut risque de cancers du sein, sera systématiquement proposée. Un consentement éclairé est alors remis au patient,

La partie 1 (prédisposition héréditaire au cancer du sein : génétique) a été publiée dans le numéro 2 (février 2019) de *médecine/sciences* (pages 138 à 151).

Vignette (Photo © Inserm - Henri Rochefort).

¹ Institut national du cancer (INCa) : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>, mai 2017.

mentionnant notamment l'informatisation des données nécessaires au suivi et à titre confidentiel. Grâce à ce dispositif mis en place avec le soutien de l'INCa, des relances annuelles seront adressées à la patiente et à son médecin juste avant la date anniversaire du bilan préconisé². Un accompagnement psychologique est aussi systématiquement recommandé. À noter que les examens annuels d'imagerie chez les femmes à haut risque génétique ou à risque élevé de cancer du sein (avec ou sans mutation identifiée) sont exonérés du ticket modérateur³. Également, le médecin oncogénéticien doit communiquer au patient la liste des apparentés susceptibles de bénéficier d'un test génétique constitutionnel à la recherche de la mutation familiale, dit « test ciblé » ou « test présymptomatique » et, à défaut, des mesures de surveillance du niveau de haut risque génétique. La transmission de ces informations est obligatoire sur le plan légal.

Chirurgie de réduction du risque

Selon les recommandations de l'INCa, une mastectomie bilatérale prophylactique de réduction du risque peut être proposée aux patientes présentant une mutation, dès l'âge de 30 ans et après un délai de réflexion au minimum de 4 mois. Elle constitue le moyen le plus efficace de réduire le risque de cancer du sein, entre 85 et 100 %. Néanmoins, les études publiées n'ont pas prouvé une amélioration significative de la survie globale des patientes après cette mastectomie prophylactique [1-3]. Dans leur récente étude, Copson *et al.* [4] recommandent cette chirurgie pour réduire les risques d'un second cancer après prise en considération du pronostic du premier. Les plasticiens disposent d'une large palette de techniques. Ils personnalisent les interventions selon le souhait et la morphologie de la patiente. En pratique, deux types d'approche sont proposés : une mastectomie dite « sous-cutanée » avec conservation de la peau et de la plaque aréolo-mamelonnaire. Le risque résiduel de cancer, notamment sur la portion des canaux galactophores, ne restera pas nul mais sera inférieur au risque de cancer du sein dans la population générale et sa détection serait relativement aisée ; ou une mastectomie radicale, avec un risque résiduel qui sera alors réduit au minimum. Dans tous les cas, l'utilisation de prothèses ou les reconstructions utilisant des lambeaux musculo-gras, de la graisse (injections autologues appelées « *lipofilling* ») ou des fragments de peau prélevés sur la patientes (donc sans risque de rejet) seront discutées et une surveillance clinique systématique annuelle, voire radiologique (à discuter au cas par cas), restera recommandée.

Sur le plan ovarien, une annexectomie bilatérale de réduction du risque est fortement recommandée dès l'âge de 40 ans pour les patientes présentant une mutation du gène *BRCA1* et entre 45 et 47 ans, pour celles présentant une mutation du gène *BRCA2*. Chez ces femmes, l'âge auquel est pratiquée l'intervention pourrait être retardé à 50 ans en

l'absence d'antécédent familial de cancer de l'ovaire ou en fonction de la localisation de la mutation délétère, sur la base de l'existence d'une corrélation entre génotype et phénotype. Le risque varie en effet selon la localisation de la mutation sur le gène *BRCA2* : il est majeur pour celles présentes dans la région OCCR (*ovarian cancer cluster region*) [5]. Cette chirurgie prophylactique réduirait de 80 % le risque de cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine [6]. Elle réduirait également le risque de cancer du sein de 37 % chez les patientes présentant une mutation du gène *BRCA1*, et de 64 % chez celles présentant une mutation de *BRCA2* [7].

Pour des femmes réticentes pour accepter la ménopause précoce et l'infertilité qui résulteront de l'annexectomie prophylactique bilatérale, Leblanc *et al.* [8] a développé une méthode de fimbriectomie radicale⁴ qui réduit le risque de cancer pelvien séreux de haut grade tout en préservant la fonction hormonale ovarienne. La procédure consiste à l'excision de tout le tube et de la jonction fimbrio-ovarienne, ce qui permet de surseoir à l'oophorectomie⁵ totale qui pourra être réalisée dans un second temps.

Prévention hormonale

L'efficacité d'une hormonothérapie en prévention primaire du cancer du sein dans la population générale avait été prouvée dans une méta-analyse regroupant 83 399 femmes, publiée en 2013 [9]. Il avait été montré une réduction significative du risque de cancer du sein pour le tamoxifène, le raloxifène, l'exemestane et l'anastrozole (respectivement de 33 %, 34 %, 65 % et 53 %). Ces résultats ont initié une réflexion sur les possibilités d'hormonoprévention chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Celle-ci avait déjà été proposée en 2013 dans les recommandations britanniques (*National Institute for Health and Care Excellence*) [10] et américaines [11]. Il n'existe en revanche que très peu de données publiées susceptibles de démontrer l'efficacité de cette hormonoprévention chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA*. Un essai prospectif⁶ a été conduit en France jusqu'en 2013 (avec suivi sur 5 ans, après un traitement sur 5 ans) pour tester l'efficacité du létrozole dans la réduction de l'incidence des cancers du sein invasifs chez des femmes ménopausées porteuses

² S'agissant du « Réseau SAR-APHP », la base est gérée sur *MediFirst-Genetics*, d'accès confidentiel sécurisé, depuis l'hôpital Saint-Louis.

³ Le décret n° 2016-1185 du 30 août 2016 relatif à la participation des assurés pour les frais liés au dépistage spécifique du cancer du sein en cas de risque élevé met en place l'exonération du ticket modérateur pour les examens annuels d'imagerie chez les femmes à haut risque génétique ou à risque élevé de cancer du sein (avec ou sans mutation identifiée). Le certificat médical confidentiel utile à l'obtention de prise en charge à 100 % est établi par l'oncogénéticien et adressé par le patient au médecin de la caisse d'assurance maladie dont il dépend, sous pli confidentiel.

⁴ Cela consiste à retirer la trompe et son extrémité (le pavillon ou fimbria), ainsi que la partie de l'ovaire qui adhère à ce pavillon. Une grande partie des ovaires reste en place.

⁵ Ablation des ovaires.

⁶ Essai LIBER (Letrozole for invasive *BRCA1/2* breast epithelioma incidence reduction).

d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* [12]. L'analyse des résultats obtenus est actuellement en cours. En attendant, une hormonoprévention a été envisagée par le groupe de travail de l'INCa en charge de l'actualisation des recommandations chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA* comme une alternative préventive à la chirurgie, mais celle-ci n'a pas été retenue par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en 2017 [13].

Contraception, traitement de l'infertilité et préservation de la fertilité

Les recommandations de l'INCa de 2017¹ ne préconisent pas de disposition particulière s'agissant de l'utilisation d'une contraception ou du traitement de l'infertilité pour les femmes porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1/2* mais indemnes de cancer. L'utilisation d'une contraception œstro-progestative ou progestative peut leur être proposée. Les règles de prescription sont en fait les mêmes que pour les femmes de la population générale. Pour le traitement de l'infertilité ou le recours à la fécondation *in vitro*, les règles de prise en charge sont également identiques à celles préconisées pour les femmes de la population générale¹. Appuyant ces préconisations, Derks-Smeets *et al.* [14] ont rapporté une expérience de stimulations ovariennes en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) conduite chez 76 patientes, issues d'une cohorte de 2 514 femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1/2*, parmi lesquelles 938, soit 37,3 %, ont développé des cancers. Aucune association n'a pu être trouvée entre développement de cancer et stimulation ovarienne chez les femmes traitées.

Concernant le traitement hormonal de la ménopause (THM), il est par contre contre-indiqué chez les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein. Le THM peut néanmoins être proposé chez les femmes porteuses de mutations de *BRCA*, mais indemnes de cancer et symptomatiques après une annexeomie bilatérale, qu'elles aient eu ou non une mastectomie pour la réduction du risque. Le THM peut se discuter pour les femmes indemnes sans symptôme climactérique mais ayant eu une annexeomie avant l'âge de 45 ans. Chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1/2* et atteintes d'un cancer du sein, avant chimiothérapie, la greffe du cortex ovarien après cryoconservation n'est pas indiquée pour la préservation de leur fertilité en raison du principe de précaution sur la base du risque de cancer ovarien ; les autres techniques de préservation de la fertilité peuvent cependant être proposées en informant des limites des connaissances scientifiques et de l'efficacité présomptive des tentatives éventuelles¹.

Prise en charge clinique après identification d'une mutation en panel multigène

Des critères spécifiques ont été retenus par l'INCa pour proposer, dans le cadre d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire (en anglais HBOC, *hereditary breast and ovarian cancer*), un test génétique sur la base d'une histoire familiale ou personnelle⁷ [15] (→).

(→) Voir la Synthèse de O. Cohen-Haguenauer, *m/s* n° 2, février 2019, page 138

Jusqu'à une période récente, les mutations constitutionnelles causales touchant les gènes *BRCA1* et *BRCA2* concernaient moins de 10 % des cas-index analysés. La recherche d'autres gènes susceptibles d'intervenir dans le syndrome HBOC et les progrès technologiques (séquençage à haut débit) permettent désormais de rechercher des mutations sur plusieurs gènes de façon simultanée.

Selon le gène concerné, le niveau de risque et le spectre des cancers peuvent varier [16-25] et le groupe génétique et cancer d'UNICANCER⁸ a constaté que l'utilité clinique de la recherche de mutations sur ces nouveaux gènes restait à préciser.

En 2017, un groupe de travail avait entrepris une analyse systématique et critique de la littérature afin de définir le panel de gènes à analyser dans la prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire et d'établir des recommandations spécifiques pour chaque gène expertisé pour la prise en charge des personnes porteuses de ces mutations et pour leurs apparentés [26]^{9,10}. Les gènes ont été reconnus d'utilité clinique lorsque le sur-risque de cancer du sein (ou de l'ovaire) était au moins 4 fois supérieur au risque en population générale. Il s'agit du différentiel de risque permettant de proposer des tests constitutionnels pré-symptomatiques chez les apparentés d'une personne ayant été identifiée comme porteuse d'une mutation [27]. Parmi les 18 gènes étudiés, 13 ont été retenus (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) (voir [15]) pour une analyse en panel multigènes (Figure 1). Ce contexte général est à distinguer de celui dans lequel l'analyse syndromologique évocatrice a, en elle-même, conduit à rechercher une mutation sur un gène particulier. Signalons cependant que le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) américain a émis des conclusions différentes. Elles concernent en particulier les gènes *ATM*, *CHEK2* et *NBN*.

Gènes de forte pénétrance avec une fréquence allélique rare (Tableau I A,B)

Le gène *PALB2*

Le gène *PALB2* étant identifié comme un gène de risque majeur pour le cancer du sein [22, 28, 29], la prise en charge des femmes reconnues porteuses d'une muta-

⁷ <https://www.e-cancer.fr>

⁸ Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

⁹ Communiqué de presse UNICANCER, Groupe Génétique et Cancer (GGC) : quels gènes analyser face à un risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire ? <http://www.unicancer.fr/actualites/groupe/quels-genes-analyser-risque-cancer-hereditaire-du-sein-ovaire#.WgRfamrs0Q4.twitter>

¹⁰ Cohen-Haguenauer O, Benkorte R, Toledano D, *et al.* (en préparation).

Figure 1. Analyse constitutionnelle en panel multigènes pour les cancers du sein et de l'ovaire. Une étape unique pour explorer la prédisposition au cancer du sein. **A.** Est ici schématisé le panel de gènes sélectionné par le GGC d'UNICANCER : il s'agit des gènes pour lesquels des recommandations spécifiques de surveillance sont préconisées chez les sujets porteurs d'une mutation significative. Parmi ces gènes, le risque majeur connu concerne en priorité le cancer du sein (gènes entourés d'un cercle rose), le cancer des ovaires (cercle couleur aubergine) et le cancer colo-rectal (cercle vert). **B.** Sont représentés dans la cartouche, les gènes qui ne sont pas associés à un très haut risque de cancers du sein ou pour lesquels les données actuelles sont insuffisantes pour l'affirmer (chaque livre représente un gène particulier avec une fonction spécifique).

tion de ce gène suit les préconisations du référentiel de la Haute autorité de santé (HAS) de 2014 relatives au haut risque génétique¹¹ et les recommandations INCa 2017 relatives à la surveillance mammaire¹ : la mastectomie bilatérale de réduction du risque est une alternative au dépistage.

Le gène *PTEN*

La prise en charge mammaire des femmes porteuses d'une mutation du gène *PTEN* s'appuie entre autres sur les recommandations du NCCN et sur les avis d'experts [30]. Deux cas de figure sont à distinguer. En présence d'une mastopathie majeure chez une fille jeune, avant l'âge de 20 ans, un suivi doit être mis en place à partir de l'âge de constitution des lésions mammaires par IRM et échographie mammaire selon une périodicité annuelle avec discussion d'une mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire entre 25 et 30 ans. En l'absence de mastopathie majeure, la prise en charge mammaire doit suivre les préconisations des référentiels INCa 2017¹ et HAS 2014¹¹.

Le gène *TP53*

La prise en charge des femmes reconnues porteuses d'une mutation du gène *TP53* doit comporter une IRM mammaire annuelle dès l'âge de 20 ans et une échographie mammaire. En raison de la radiosensibilité conférée par la mutation de ce gène suppresseur de tumeurs, la mammographie systématique n'est pas recommandée. La mastectomie prophylactique bilatérale est une alternative au dépistage. Devant le risque de tumeurs de localisations multiples, la mise en œuvre d'IRM corps entier a été proposée, dans un but de diagnostic précoce. Ceci concerne en particulier les familles où sont apparus des cancers pédiatriques ou de l'adulte jeune. Frebourg *et al.* ont montré que, passé un certain âge, et vraisemblablement selon une corrélation entre certains génotypes et phénotypes, dans certaines familles, le risque majoritaire, après 30 ans, est celui de cancer du sein [31].

Le gène *CDH1*

La prise en charge des femmes porteuses d'une mutation du gène *CDH1* doit suivre les préconisations rela-

¹¹ Haute autorité de santé (HAS), http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage, mai 2014

	Recommandation pour une IRM mammaire	Discussion de l'option de mastectomie de réduction du risque	Recommandation pour une annexeomie de réduction du risque
A. Groupe génétique et cancer			
Intervention justifiée par le niveau de risque	BRCA1/2 CDH1 PALB2 PTEN TP53	BRCA1/2 CDH1 PALB2 PTEN TP53	BRCA1/2 Sd de Lynch RAD51C/D
Niveau de preuve insuffisant pour une intervention	ATM BARD1 BRIP1 CHEK2 NBN RAD51B STK11	ATM BARD1 BRIP1 CHEK2 NBN RAD51B STK11	ATM BARD1 BRIP1 CHEK2 NBN PALB2 RAD51B STK11
B. National Comprehensive Cancer Network			
Intervention justifiée par le niveau de risque	ATM BRCA1/2 CDH1 CHEK2 PALB2 PTEN STK11 TP53	BRCA1/2 CDH1 PALB2 PTEN TP53	BRCA1/2 BRIP1 Sd de Lynch RAD51C/D
Niveau de preuve insuffisant pour une intervention	BRIP1	ATM CHEK2 STK11	PALB2

Tableau I. Analyse constitutionnelle en panel multigènes pour les cancers du sein et de l'ovaire. Recommandations de surveillance et de prise en charge selon le gène pour lequel une mutation causale a été identifiée : **(A)** selon le groupe Génétique et Cancer d'UNICANCER ; **(B)** selon le NCCN américain. Les données actuelles sont destinées à évoluer : en effet, les groupes d'experts internationaux sont conduits à donner des préconisations différentes, selon le principe de précaution, s'agissant d'une part des modalités d'imagerie mammaire et d'autre part de l'indication à une chirurgie de réduction du risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire.

tives au haut risque génétique^{1,11}. La mastectomie bilatérale de réduction du risque est une alternative au dépistage.

Les études estimant le risque de cancer de l'estomac chez les personnes porteuses de mutations de ce gène rapportent un risque élevé, s'il y a des antécédents familiaux de cancers gastriques diffus (CGD) [32]. Dans ce cas, la gastrectomie totale est recommandée à titre prophylactique à partir de 20-30 ans [33, 34]. En revanche, en l'absence d'antécédent familial de CGD, le risque de cancer de l'estomac n'est pas connu car jamais rapporté : le bénéfice de la gastrectomie totale préventive n'est donc pas évaluable.

Le gène *STK11*

Il faut d'emblée mentionner le fait que les mutations délétères du gène *STK11* sont très exceptionnellement identifiées dans les ana-

lyses en panel HBOC. Le Groupe Génétique et cancer a conclu qu'en l'état actuel des connaissances, en 2017, le niveau de risque de cancer du sein ne pouvait être défini avec certitude dans un contexte HBOC. L'analyse du gène *STK11* reste donc restreinte aux indications habituelles en rapport avec une symptomatologie évocatrice d'un syndrome de Peutz-Jeghers (PJS) [15]. Dans ce contexte, la prise en charge mammaire et ovarienne s'appuie sur le référentiel spécifique de la pathologie qui recommande la pratique d'une IRM mammaire annuelle dès l'âge de 30 ans et envisage l'éventualité de chirurgie de réduction du risque. La prise en charge des autres risques de cancers s'effectue également selon le référentiel spécifique de la maladie

Facteurs de risque	Importance du facteur de risque	Commentaires
Âge ≥ 50 vs < 50	6,5	Le facteur de risque le plus élevé
Nombre d'apparentés au 1 ^{er} degré avec cancer du sein	1,4–13,6	L'histoire familiale est le second facteur de risque en importance derrière l'âge
Âge de la puberté (< 12 vs ≥ 14)	1,2–1,5	Un âge ménarque à 12–13 ans a un effet mineur sur le risque de cancer du sein et n'est pas mentionné
Âge de la ménopause (≥ 55 vs < 55)	1,5–2,0	Le nombre d'années depuis la puberté rend compte de l'exposition à long terme aux œstrogènes
Âge au premier accouchement (> 30 vs < 20)	1,3–2,2	Un premier accouchement entre 20 et 30 ans a un effet mineur et n'est pas mentionné
Antécédent de biopsie du sein sans préjuger du résultat	1,5–1,8	
Carcinome lobulaire <i>in situ</i>	5,4–11 (18 % après 20 ans)	Un facteur de risque et un préalable optionnel pour un carcinome invasif ou intracanaulaire
Au moins une biopsie avec hyperplasie atypique	4,0–4,4	
Traitement hormonal substitutif	1,5	Non confirmé en France
Irradiation thoracique	Augmentation jusqu'à vingt fois à l'âge de 32 ans	Données des survivants à l'exposition à la bombe A (Hiroshima). Risque majoré dans le cas d'une irradiation pour lymphome de Hodgkin
Haute densité mammaire à la mammographie	Risque multiplié par 1,8 à 6	Peut être héréditaire. Un calcul de risque utilisant les modèles de Claus, BRCAPRO, IBIS ou BOADICEA peut donner une indication
Consommation d'alcool supérieure à 15 g/jour	2,5	
Un verre et demi d'alcool par jour	1,3	
Indice de masse corporelle (IMC) post-ménopausique	Un facteur multiplicatif de 1,19 pour chaque tranche de 5 kg/m ² d'augmentation de l'IMC	Pourrait être attribuable à une augmentation contingente en œstrogènes, notamment celle de la biodisponibilité de l'œstradiol

Tableau II. Facteurs de risque avérés pour le cancer du sein et leur importance relative (d'après [40]).

et la mise en œuvre de tests génétiques ciblés reste possible dans la famille [35,36]¹².

Les mutations des gènes *RAD51 C* et *RAD51 D* à haut risque de cancer de l'ovaire

La prise en charge mammaire doit être indexée selon l'histoire familiale de cancer du sein dans le cadre du référentiel HAS 2014¹¹. S'agissant de la prise en charge ovarienne des femmes identifiées porteuses de la mutation familiale des gènes *RAD51C* ou *RAD51D*, l'annexectomie

prophylactique bilatérale est recommandée à partir de 45 ans, l'âge étant adapté à l'histoire familiale de cancer de l'ovaire en cas de cancer précoce. Chez les femmes non porteuses de la mutation, il n'y a pas d'indication à pratiquer cette intervention.

Les gènes de pénétrance modérée avec une fréquence allélique fréquente ou rare

Le gène *CHEK2*

Selon l'expertise d'UNICANCER⁸ [26], et en l'état des connaissances et des données actuellement dispo-

¹² NCCN clinical practice guidelines in oncology — genetic/familial high-risk assessment : Colorectal : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#genetics_colon

nibles, chez une femme porteuse d'une mutation hétérozygote du gène *CHEK2*, une information de la patiente doit porter sur les incertitudes concernant l'impact clinique de la mutation du gène *CHEK2* identifiée. La prise en charge mammaire est déclinée selon l'histoire familiale de cancer du sein dans le cadre du référentiel HAS 2014¹¹. Il semble cependant prudent de prendre en considération le niveau de haut risque génétique dans le cas de la mutation c.1036 C>T [22]. Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer¹³.

Le gène *ATM*

Selon UNICANCER⁸ [26], et en l'état des connaissances et des données actuellement disponibles, chez une femme porteuse d'une mutation du gène *ATM* identifiée avant la publication des recommandations (projet pilote d'analyse en panel de gènes de HBOC ou autre), une information de la patiente doit porter sur l'absence d'utilité clinique de la détection de la mutation du gène. La prise en charge mammaire est déclinée selon l'histoire familiale dans le cadre du référentiel HAS 2014. Le groupe d'UNICANCER n'a conclu à aucune recommandation de prise en charge ovarienne, qui reste à adapter à l'histoire familiale éventuelle de cancer ovarien. À noter, et en raison de la radiosensibilité susceptible d'être associée à la mutation, le NCCN américain recommande la pratique d'IRM mammaires et d'éviter l'exposition aux radiations ionisantes liées à la mammographie [37].

Le gène *BRIP1*

Selon UNICANCER⁸ [28], les modalités de prise en charge mammaire des patientes présentant cette mutation relèvent de l'histoire familiale. La prise en charge ovarienne dépend de l'histoire familiale de cancer ovarien.

Des préconisations de dépistage, de prévention et de conseil génétique pour les familles ont donc été déterminées pour chaque gène expertisé. À ce titre et compte-tenu de la rapidité de l'évolution des connaissances, une mise à jour annuelle des données est programmée pour faire évoluer le panel de gènes à examiner avec une attention particulière pour les gènes *ATM*, *CHEK2*, *STK11*. L'adhésion des personnes aux tests constitutionnels en panel multigènes contribuera naturellement à faire progresser nos connaissances. L'étude TUMOSPEC promue par UNICANCER¹⁴ est destinée à établir une estimation plus précise des risques de cancer associés aux gènes retenus et non retenus dans le panel.

Quantification des risques

Dans les cas où l'histoire familiale est chargée, avec une recherche de mutation négative sans indication de tests constitutionnels complémentaires, notamment avec des cancers de diagnostic précoce,

les recommandations de prise en charge et de suivi des personnes concernées ont été définies par la HAS en 2014, en tenant compte de l'histoire familiale. Lorsque celle-ci est marquée par plusieurs cas de cancers du sein précoces, le niveau de surveillance est assimilé à un haut risque génétique. La consultation d'oncogénétique contribue à évaluer le risque individuel pour en tirer les conséquences éventuelles. La conduite pratique tient compte de multiples facteurs tant familiaux (types de cancer, âge de survenue, gravité, etc.) qu'individuels (âge, situation familiale, préférences personnelles, antécédents, etc.). Le médecin préconisera le maintien des mesures de surveillance adaptées¹¹. Chez la jeune femme à haut risque de développer un cancer du sein, l'IRM à haute résolution est devenue l'examen de référence. Cependant, il ne saurait être question de la proposer à toutes les femmes jeunes, compte tenu de son coût et des compétences que son interprétation requiert.

Quels sont les éléments susceptibles de contribuer à positionner le meilleur dépistage afin d'assurer une surveillance efficace et contribuer à un diagnostic précoce puis à la meilleure des prises en charge possibles et garantir un meilleur pronostic ?

L'idée de mettre à profit des méthodes statistiques pour calculer des scores de risque de cancer du sein est apparue avec pour objectif de mieux évaluer les risques individuels, certes au cas par cas, mais à partir de caractéristiques communes à des tranches de population chez lesquelles des mesures spécifiques pourraient être avantageusement préconisées. Différents facteurs de risque ont été identifiés pour le cancer du sein chez la femme et leurs contributions relatives ont été établies de manière plus ou moins précise selon les études (*Tableau II*) [38-40]. Si dans la population générale, le facteur de risque le plus important reste l'âge (risque de 6,5 après 50 ans), l'histoire familiale représente le facteur de risque prépondérant chez la femme jeune. Dans le cas d'une prédisposition héréditaire avérée chez une femme porteuse d'une mutation identifiée dans un des gènes majeurs de susceptibilité, comme *BRCA1* et *BRCA2*, le risque relatif est supérieur à 10 [41].

Le premier score de risque proposé : le modèle de Gail-NCI

C'est à partir de différents facteurs, tels que ceux consignés dans la *Figure 2*, que Gail *et al.* ont, les premiers, proposé un score de risque [42]. Il faut relever la non-pertinence de ce modèle pour les femmes de moins de 35 ans. Aux États-Unis, l'Institut national du cancer (NCI) s'est associé à cette initiative en propo-

¹³ NCCN clinical practice guidelines in oncology — genetic/familial high-risk assessment : breast and ovarian : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

¹⁴ L'étude familiale TUMOSPEC est une étude nationale sur les nouveaux gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire mise en place par le groupe génétique et cancer d'UNICANCER. L'objectif est de déterminer le spectre tumoral, les risques associés à ces gènes et par conséquent l'utilité clinique de la détection de mutations dans ces gènes, dans les années à venir.

Facteurs de risque	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS modifié BCPCG
Individuels						
Âge de la patiente						
Âge aux premières règles						
Âge à la ménopause						
Parité						
Âge à la première naissance						
Indice de masse corporelle (IMC)						
Biopsie mammaire						
Antécédent d'hyperplasie atypique						
Antécédent de carcinome lobulaire <i>in situ</i>						
Densité mammaire à la mammographie						
Taux circulants d'œstrogènes et d'androgènes						
Antécédent de fracture						
Diminution de taille						
Rapport entre tour de taille et tour de hanches						
Densité osseuse de la hanche						
Familiaux						
Cancer du sein, âge au diagnostic						
Nombre d'apparentés atteints de cancer du sein						
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic						
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic						
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic						
Âges des apparentés indemnes						
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic						
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic						
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic						
Cancers multiples (sein et ovaire chez le même cas index)						
Cancer de la prostate, âge au diagnostic						
Cancer du pancréas, âge au diagnostic						
Effet cohorte (année de naissance)						
Origine ashkénaze						
Mutation du gène <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>						

Figure 2. Principaux scores de risque pour le cancer du sein. Les différents facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans chacun des principaux scores sont précisés.

sant un test BRCAT (Gail-NCI) directement accessible et disponible pour un calcul en ligne¹⁵. Ce modèle est d'utilisation très simple et immédiate, ce qui en fait tout autant l'intérêt que les limites. S'il y a concordance dans les faits entre le nombre de cancers prédits par rapport au nombre d'incidents réellement observés, cette adéquation reste d'ordre statistique et n'a pas de traduction fiable au niveau individuel. Le score de Gail n'est, de plus, pas adapté aux situations familiales : ne sont pris en considération que des données schématiques qui concernent exclusivement les apparentés au premier degré.

Modèles prenant en compte la transmission de facteurs génétiques

Les modèles plus récents intègrent les connaissances sur la transmission des facteurs génétiques [39, 43]. Ils nécessitent de déterminer le mode de transmission génétique (autosomique, dominant ou récessif, polygénique) puis d'estimer des paramètres-clé (la fréquence des individus porteurs, la pénétrance¹⁶). Un outil mathématique, qui intègre le principe des probabilités conditionnelles permet ensuite de calculer un

¹⁵ <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>

¹⁶ C'est-à-dire l'expression phénotypique du trait héréditaire. Ici, la fréquence du développement effectif de tumeurs chez les individus porteurs.

risque tumoral pour une situation familiale donnée. L'utilisation de ce type de modèle est plus complexe et plus longue. Elle nécessite la reconstitution la plus complète possible de l'histoire familiale avec en pratique, la mise en place d'un arbre généalogique. La *Figure 2* résume les différents facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte par les modèles de Gail, de Claus, BRCAPRO, BOADICEA (*breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm*), IBIS (*international breast cancer intervention study*), et IBIS modifié selon Santen et le *Breast Cancer Prevention Collaborative Group* [44].

Le premier modèle génétique a été développé par Claus *et al.* [45] au début des années 1990, avant même l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Il s'avère d'une perspicacité modeste, en particulier chez les femmes jeunes. En raison de sa simplicité d'utilisation, il est cependant utilisé en routine dans certains centres. L'idée forte qui sous-tend l'utilisation de ces calculs de score est la prise de décision quant à l'indication d'un test génétique.

BRCAPRO est un modèle statistique qui a été initialement développé par Berry et Parmigiani entre 1995 et 1998. Il a ensuite bénéficié d'ajustements [46]. Le modèle génétique sur lequel il repose correspond à la transmission autosomique dominante des seuls gènes *BRCA1* et *BRCA2*, supposés expliquer en totalité les histoires familiales de cancer du sein et de l'ovaire. Il s'agit donc d'une limite importante de ce modèle. Les modèles IBIS et BOADICEA apparaissent plus pertinents.

Le modèle IBIS

Le modèle IBIS a été développé par Tyrer *et al.* [47] pour les études d'hormonoprévention. D'une part, il a l'avantage d'une exhaustivité puisqu'il tient compte d'une part des facteurs de risque individuels qui confèrent un risque en population générale, et, d'autre part, des données génétiques de manière originale, non-restrictive (*Figure 2*). Le modèle génétique sous-jacent suppose l'effet de deux locus distincts : le premier comprend les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ; le second représente un troisième gène putatif susceptible d'intervenir selon un mode de transmission autosomique dominante dont la fréquence de mutations serait très élevée (11 %), mais avec une faible pénétrance (24 % à 70 ans).

Le modèle BOADICEA

Le modèle BOADICEA a été développé à Cambridge (Royaume-Uni) et a fait l'objet d'améliorations successives [48] afin d'affiner les indications pour les recherches de mutations sur les gènes de prédisposition aux cancers du sein et /ou de l'ovaire. Le modèle génétique inclut les effets de *BRCA1* et de *BRCA2*. Les effets d'une composante polygénique hypothétique prennent en compte des facteurs non expliqués par les mutations de ces deux gènes. Ce modèle permet de calculer le risque de second cancer du sein ou de l'ovaire après un premier cancer du sein et prend en compte la sévérité de l'histoire familiale, avec le nombre de cas de cancers du sein et leur bilatéralité éventuelle, de cancers de l'ovaire et d'autres localisations comme la prostate ou le pancréas, leur répartition sur les deux branches parentales, les âges au diagnostic, les âges aux dernières nouvelles des femmes indemnes, l'effet cohorte. Il

prend également en compte les gènes de susceptibilité nouvellement identifiés [49]. Il ne prend pas en compte les facteurs de risque individuels, contrairement au modèle IBIS [50,51].

De Pauw *et al.* [43] ont comparé les quatre modèles (Claus, BRCAPRO, BOADICEA et IBIS) avant toute étude moléculaire, en choisissant quatre cas de figures de gravité croissante sur la base de données familiales intuitivement évocatrices. Les trois modèles les plus récents donnent les estimations les plus concordantes, celles données par IBIS étant légèrement supérieures à celles de BOADICEA, elles-mêmes supérieures à celles de BRCAPRO. Le modèle de Claus se démarque des trois autres. Comparés aux facteurs de risque familiaux, la plupart des facteurs individuels pris en compte par IBIS (l'âge précoce des premières règles, l'indice de masse corporelle élevé et la nulliparité) ont un faible impact sur le score final, à l'exception des anomalies histologiques de type hyperplasie atypique ou carcinome lobulaire *in situ*, qui augmentent le risque de façon significative.

De l'évaluation statistique au cas individuel

Dans un contexte d'agrégation familiale, l'utilisation des modèles de calcul de risque pour des familles à risque faible, légèrement supérieur à celui de la population générale, n'est probablement pas nécessaire. Elle ne l'est probablement pas non plus pour les familles à risque très élevé, proche des risques des familles dans lesquelles ségrègent des mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Quelle que soit la situation, l'aide éventuelle d'un outil mathématique demande une connaissance éclairée de la nature et du sens des données prises en compte et des limites du modèle par le clinicien lui-même sous peine d'être confronté à des situations aberrantes, par exemple lorsqu'une généalogie comporte plusieurs générations de naissances exclusivement masculines, masquant ainsi l'expression phénotypique majeure du trait héréditaire pourtant transmis sans discontinuité. Dans un contexte familial/héréditaire, un résultat de test négatif pour la recherche de mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* peut être perçu comme faussement rassurant alors que l'agrégation familiale suggère vivement une prédisposition héréditaire. Dans ce cas, un modèle, tel que BOADICEA ou IBIS, peut aider à mettre en place les mesures les mieux adaptées. En pratique, le modèle BOADICEA est couramment utilisé dans les consultations d'oncogénétique. S'agissant de la communication éventuelle du résultat d'un calcul statistique à l'intéressé(e), la plus grande prudence s'impose. À titre individuel, le calcul n'a pas de valeur booléenne « oui/non » et les chiffres peuvent être perçus de façon paradoxale.

La portée de l'oncogénétique étendue au champ thérapeutique dit « théranostique »

Les enjeux thérapeutiques de l'oncogénétique sont médicaux, notamment en rapport avec les médicaments dits de thérapie ciblée, et chirurgicaux. À côté des conséquences en termes de stratégie de réduction de risque, la connaissance du statut de porteur de mutation sur un gène majeur de prédisposition est parfois déterminante pour la prise en charge d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Ainsi, l'oncogénétique et l'identification d'une mutation constitutionnelle, qui conditionne les choix thérapeutiques, sont entrées dans le domaine de l'urgence, en particulier au bénéfice des patientes métastatiques. Il est donc primordial pour les équipes concernées d'établir un rang de priorité dans les indications d'analyse. À noter que la plupart des essais cliniques actuellement en développement pour le traitement des cancers du sein et/ou de l'ovaire prend en compte le statut mutationnel comme critère soit d'inclusion soit de stratification de l'interprétation.

Les traitements médicaux

Les sels de platine

Plusieurs études ont examiné l'efficacité de l'ajout de sels de platine aux chimiothérapies néoadjuvantes sur les taux de réponse histologique complète (ou pCR) et le pronostic des patients. Ces agents sont de puissants inducteurs de cassures de l'ADN qui, en l'absence de réparation, conduisent les cellules vers l'apoptose¹⁷ [52-54]. Les recommandations concernant leur utilisation sont controversées : certains experts [55] recommandent l'ajout de carboplatine uniquement chez les patients porteurs d'une mutation des gènes *BRCA* ; d'autres essais (GeparSixto) montrent de très bons résultats dans le traitement de toutes les tumeurs triple-négatives, indépendamment du statut *BRCA* [53]. Rappelons aussi les résultats encourageants récemment rapportés par Copson *et al.* [4]. Les résultats des études en cours pourront aider à déterminer les indications optimales de ces sels de platine.

Létalité synthétique et anti-PARP

Les protéines *BRCA1* et *BRCA2* sont essentielles pour la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue. Chez une personne porteuse d'une mutation des gènes *BRCA*, notamment, lorsqu'une cassure de l'ADN survient dans les cellules tumorales, la réparation ne pourra être réalisée que par des mécanismes alternatifs : la NHEJ (*nonhomologous end joining*) et le SSA (*single-strand annealing*) [56,57]. Ces mécanismes alternatifs réparent la cassure en accolant les extrémités des brins sans restaurer le code génétique à l'identique, provoquant ainsi de nombreuses erreurs qui se soldent par une instabilité génétique favorisant la carcinogenèse [56, 58].

Les PARP (poly-ADP-ribose polymérases) sont des enzymes impliquées dans les mécanismes de réparation de cassures simple-brin de l'ADN. Cette famille de protéines compte 18 membres, dont les PARP 1, 2 et 3, identifiés dans les cellules mammaires. Leur fonction peut être inhibée, empêchant ainsi la réparation des cassures simple-brin qui se transforment en cassures double-brin au cours de la réplication de l'ADN. Dans une cellule normale, en présence d'inhibiteurs de PARP et de cassures double-brin, le mécanisme de recombinaison homologue est activé. Il aboutit à une réparation *ad integrum* après réplication. En cas de déficit de la protéine *BRCA*, la voie de la recombinaison homologue est inopérante et conduit à un arrêt du cycle cellulaire, en G2/M, et à l'apoptose de la cellule par le mécanisme binaire de « létalité synthétique » (Figure 3). Dès 2005, les inhibiteurs de PARP ont démontré leur efficacité sur les cellules tumorales déficitaires en protéines *BRCA* [59], établissant le concept de létalité synthétique, repris par Rehman *et al.* [60]. Les résultats des premiers essais cliniques pilotes de ces anti-PARP se sont montrés encourageants chez les sujets porteurs de mutation des gènes *BRCA*, qu'il s'agisse de personnes affectées par un cancer de l'ovaire, du sein ou de la prostate, qui avaient reçu de multiples lignes de traitement au préalable [61-63], avec le taux de réponse le plus faible pour le cancer du pancréas [64]. C'est dans le traitement du cancer de l'ovaire séreux de haut grade platine-sensible en rechute que les anti-PARP se sont imposés avec succès sur de larges cohortes dans des essais de phase III, conduisant à la première autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis et en Europe pour l'olaparib chez les porteurs de mutation des gènes *BRCA* [65,66] et aux États-Unis pour le niraparib, indépendamment du statut mutationnel [67]. Dans les essais cliniques des traitements anti-PARP dans le cancer du sein, l'inclusion est aujourd'hui conditionnée par la présence d'une mutation des gènes *BRCA*. Il existe 4 ou 5 molécules actuellement en cours de développement dont l'olaparib, le niraparib ou le talazoparib (BMN 673) [68]. En février 2017, Robson *et al.* [69] ont révélé des résultats intermédiaires de premier intérêt pour l'essai OlympiAD conduit dans le cancer du sein métastatique chez des patientes présentant une mutation des gènes *BRCA* : avec des taux de réponse de plus de 59 % dans le bras olaparib comparé à 28 % dans le groupe chimiothérapie conventionnelle, et une survie sans progression de 7 *versus* 4,2 mois, ouvrant des perspectives thérapeutiques importantes pour ces nouvelles thérapies. Plus récemment, Litton *et al.* ont rapporté des résultats tout aussi encourageants y

¹⁷ A Phase III Trial Comparing Two Dose-dense, Dose-intensified Approaches (ETC and PM(Cb)) for Neoadjuvant Treatment of Patients With High-risk Early Breast Cancer (GeparOcto) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125344>

Figure 3. Mécanisme dual de « létalité synthétique ». Est ici précisé le mécanisme de mort cellulaire (à droite) induit pour une cellule affectée à la fois par une déficience de la recombinaison homologue (HR) – par exemple à travers l’absence de fonctionnalité des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* – et par le blocage de la voie de secours de la réparation de l’ADN par le système BER. BER : base excision repair ; HR : homologous recombination.

compris en première ligne métastatique avec le talazoparib [70]. Cependant, les effets indésirables des inhibiteurs de PARP (nausées, asthénie, thrombocytopénie et anémie, diarrhées, dysgueusie, essentiellement de grade 2, ainsi que de rares cas de syndrome myélodysplasique, leucémies aiguës myéloïdes et pneumonies), empêchent d’envisager leur développement en prévention primaire du cancer du sein chez les patientes présentant une mutation des gènes *BRCA*, malgré leur efficacité prouvée chez la souris [71].

La révolution de l’immunothérapie

L’immunothérapie anticancéreuse qui utilise des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (anti-PD-1 [*programmed cell death-1*] et/ou anti-CTLA-4 [*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*]) représente une révolution thérapeutique. Toutes les tumeurs malignes comportent des mutations génétiques à l’origine de protéines mutantes susceptibles de se présenter comme des « néo-antigènes » reconnus par le système immunitaire. Est ainsi défini le concept de « charge mutationnelle » des tumeurs qui conditionnerait en grande partie la susceptibilité de ces dernières à l’immunothérapie, avec en tête, les tumeurs au profil MSI (instabilité des microsatellites) plus fréquemment identifiées dans les cancers du tube digestif et/ou de l’endomètre [72]. Parmi les cancers du sein, les tumeurs triple-négatives ou médullaires, très souvent

environnées par un infiltrat lymphocytaire sont les plus susceptibles d’être concernées [73]. Zacharakis *et al.* [74] ont ainsi décrit récemment une nouvelle approche d’immunothérapie fondée sur l’utilisation d’une régression complète d’un cancer du sein métastaté résistant aux traitements classiques. En revanche, à l’heure actuelle, l’approche reposant sur les cellules CAR-T ne connaît pas encore de développement fructueux dans le traitement du cancer du sein.

Les traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical spécifique du haut risque génétique concerne d’abord la situation dans laquelle le risque de cancer doit être réduit. Une chirurgie radicale peut également être indiquée chez une femme affectée par un cancer du sein porteuse d’une mutation. La mastectomie d’emblée peut être l’option choisie au lieu d’une simple tumorectomie, par exemple lorsqu’il n’y a pas d’indication à une radiothérapie en première ligne thérapeutique. Il s’agit alors d’une situation d’urgence pour l’obtention du résultat d’un test génétique.

Dispositif national d'oncogénétique et réseaux de suivi des personnes à risque très élevé de cancer

Dispositif national d'oncogénétique

Le dispositif national d'oncogénétique s'organise actuellement autour de 48 établissements de santé pour un total, en 2016, de 148 sites de consultations dans 104 villes, certains établissements ayant mis en place des consultations délocalisées (actualisation 2017, parue en février 2019). Le dispositif se compose, par ailleurs, de 25 laboratoires d'oncogénétique pour la réalisation des examens prescrits. Cette structuration a pour objectif de créer les meilleures conditions pour identifier les personnes prédisposées aux cancers sur une base héréditaire¹⁸. Ces personnes doivent se voir proposer une stratégie de prise en charge spécifique, fondée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Cette prise en charge spécifique tout au long de la vie de la personne est nécessairement pluridisciplinaire et rend indispensable la formalisation de liens structurés entre l'ensemble des acteurs impliqués, à l'échelon tant des établissements que régional.

Les programmes de suivi multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer

Dix-sept programmes ont été déployés à l'échelle nationale dans le cadre d'un appel à projets lancé par la direction générale de l'offre de soins et l'INCa en 2009, suivi d'un second en 2012, visant à favoriser le suivi et la prise en charge globale, médicale et chirurgicale des personnes prédisposées héréditairement au cancer, identifiées par le dispositif national d'oncogénétique. Ces programmes avaient pour mission : d'assurer un maillage national, avec comme objectifs de mettre en place le suivi individualisé des personnes à haut risque génétique de développer un cancer à travers un programme spécifique et personnalisé de suivi adapté à l'évolution des connaissances et/ou selon le parcours du patient ; de coordonner au niveau régional voire inter-régional, la prise en charge spécifique tout au long de la vie et susceptible d'évoluer en fonction de l'âge ; de favoriser l'accès aux compétences multidisciplinaires soit en interne, au sein des établissements porteurs du projet, soit en collaboration au sein d'établissements en interne ou à l'extérieur, selon le souhait de la personne prise en charge ou selon la logique d'organisation régionale ; enfin, d'assurer une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles. Le réseau sein à risque de l'AP-HP¹⁹ fédère ainsi 8 centres experts pour la prise en charge des personnes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire soit en raison d'une prédisposition génétique sur la base d'une mutation familiale avérée, soit sur la base d'une histoire familiale marquée. Ce réseau est labellisé par l'INCa depuis 2013. Les huit centres du réseau fonctionnent en collaboration pour assurer la prise

en charge diagnostique, thérapeutique et préventive des personnes à risque, à partir d'un référentiel commun. Les prises en charge sont coordonnées par des réunions de concertation pluridisciplinaires avec un accompagnement global et spécialisé au cours des différentes étapes de la vie des femmes et hommes à risque (contraception, désir de grossesse et assistance médicale à la procréation si nécessaire, suivi des grossesses, gestion de la ménopause). La reconstruction mammaire et la chirurgie de réduction du risque sont accessibles sans reste à charge pour la patiente concernée. Le réseau organise également régulièrement des colloques avec pour objectifs l'actualisation des connaissances et le partage des pratiques recommandées²⁰.

Conclusion

Les recommandations de surveillance mammaire spécifique des femmes à haut risque s'appliquent soit sur la base d'une mutation familiale identifiée, soit sur la sévérité de l'histoire familiale évocatrice de prédisposition au cancer du sein^{1,11}. La réalisation d'une analyse génétique à la recherche de prédisposition au cancer comporte de nombreux enjeux chez la personne testée : personnel, tant sur le plan médical que psycho-social ; et familial, avec désormais l'obligation légale d'information aux apparentés, en préservant l'anonymat. L'étape limitante reste l'identification d'une anomalie génétique constitutionnelle imputable à l'histoire personnelle et familiale du cas index. Les nouvelles technologies de séquençage permettent l'analyse simultanée de plusieurs gènes : un panel de 13 gènes, reconnu d'utilité clinique, est préconisé lors d'une suspicion de prédisposition au cancer du sein.

Le déploiement des technologies de séquençage promu par le Plan France Médecine Génomique 2025²¹ permettra, à travers l'analyse d'exomes et/ou l'analyse pan-génome, la mise en évidence de nouvelles mutations sur des gènes de prédisposition déjà connus, la découverte de nouveaux gènes de prédisposition et la recherche de nouveaux modèles (polygéniques) de prédisposition. L'oncogénétique fait face à trois défis majeurs pour le futur : prioriser les consultations - notamment celles avec enjeu thérapeutique - devant l'augmentation considérable de la demande de consultations d'oncogénétique et la saturation des services liée au manque de moyens humains indispensables à une prise

¹⁸ Oncogénétique en 2016/ consultations, laboratoires et suivi. Rapport INCa : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Oncogenetique-en-2016-Consultations-laboratoires-et-suivi> ; INCa ed, ADONCOG17, Collection appui à la décision/soins, décembre 2017. Actualisation 2017, parue en février 2019.

¹⁹ <http://seinarisque.aphp.fr>

²⁰ <http://seinarisque.aphp.fr/colloque-reseaux-de-suivi-sar-aphp-pred-idf-labellises-linca-20-mai-2017/>

²¹ Plan Médecine France génomique 2025 - <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>.

en charge optimale des individus à haut risque de cancer du sein ; former de jeunes professionnels spécialisés, qu'il s'agisse de médecins oncogénéticiens, de conseillers en génétique, de psychologues, de radiologues, de chirurgiens plasticiens, ou de biologistes moléculaires et d'ingénieurs en bio-informatique. Enfin, l'éventualité doit être discutée d'élargir l'indication des tests génétiques constitutionnels à la majorité des cancers du sein, comme ceci est désormais le cas pour les cancers de l'ovaire de haut grade [75, 76]. Les analyses pan-génomes pourraient ne révéler aucun gène d'un intérêt aussi saillant que ceux déjà connus. Étant donné que des mutations sont identifiées chez des sujets en dehors de toute histoire familiale⁹, il pourrait être opportun de rechercher ces gènes de façon systématique. ♦

SUMMARY

Inherited predisposition to breast cancer (2) : risks and surveillance

Recent progress in massive deep sequencing have paved the way to routine exploration of the current panorama of inherited predisposition to breast cancer, through multigene panel analysis. Cancer risks and spectrum vary according to the gene at stake. Surveillance modalities are thus adapted to the risk-level : (1) very high, which follow specific recommendations from french NCI (INCa) ; (2) high and (3) moderate ; in the latter case, patients' follow-up compares to women of the general population. In the absence of causal mutation, other risk factors may be considered and professional scores be calculated. Of note and according to french HAS recommendations issued in 2014, the family history prevails ; on this basis, INCa has set up a national coverage of follow-up networks which specifically address high risk individuals, with or without mutation. Finally, an innovative path of specific targeted-therapies is currently opening for mutation carriers. ♦

REMERCIEMENTS

L'auteure remercie Myriam Rôle.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Ramaswami R, Morrow M, Jagsi R. Contralateral prophylactic mastectomy. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1289-91.
- Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, et al. Society of surgical oncology breast disease working group statement on prophylactic (risk-reducing) mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2017 ; 24 : 375-97.
- Jagsi R, Hawley ST, Griffith KA, et al. Contralateral prophylactic mastectomy decisions in a population-based sample of patients with early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2017 ; 152 : 274-82.
- Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH) : a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 169-80.
- Rebbeck TR, Mitra N, Wan F et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015 ; 313 : 1347-61.
- Finch APM, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1547-53.
- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010 ; 304 : 967-75.
- Leblanc E, Narducci F, Farre I, et al. Radical fimbriectomy : a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes ? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 2011 ; 121 : 472-6.
- Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer : an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013 ; 381 : 1827-34.
- Evans DG, Graham J, O'Connell S, et al. Familial breast cancer : summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2013 ; 346 : f3829.
- Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction : American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 2942-62.
- Pujol P, Lasset C, Berthet P, et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutation carriers : the LIBER trial. *Fam Cancer* 2012 ; 11 : 77-84.
- Sénéchal C, Rey F, Callet N, et al. Hormonotherapy for breast cancer prevention : What about women with genetic predisposition to breast cancer ? *Bull Cancer* 2016 ; 103 : 273-81.
- Derks-Smeets IAP, Schrijver LH, et al. Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2018 ; 119 : 357-63.
- Cohen-Haguenauer O. Prédisposition héréditaire au cancer du sein (1) : génétique. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 138-51.
- Thompson ER, Rowley SM, Li N, et al. Panel testing for familial breast cancer : calibrating the tension between research and clinical care. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 1455-9.
- Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1190-6.
- Buyss SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017 ; 123 : 1721-30.
- Tung N, Battelli C, Allen B, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015 ; 121 : 25-33.
- Castéra L, Krieger S, Rousselin A, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2014 ; 22 : 1305-13.
- Southey MC, Teo ZL, Dowty JG, et al. A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010 ; 12 : R109.
- Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk : data from COGS. *J Med Genet* 2016 ; 53 : 800-11.
- Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015 ; 107 : pii : djv214.
- Rosenthal ET, Bernhisel R, Brown K, et al. Clinical testing with a panel of 25 genes associated with increased cancer risk results in a significant increase in clinically significant findings across a broad range of cancer histories. *Cancer Genet* 2017 ; 218-9 : 58-68.
- Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, et al. Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 1066-1072.
- Moretta-Serra J, Berthet P, Bonadona V, et al. Recommandation française pour l'analyse en panel de gènes dans la cadre de la prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire. Quels gènes analyser ? Pour quelle utilité clinique ? *Bull Cancer* 2018 ; 105 : 907-17.
- Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2243-57.
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 497-506.
- Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation : a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 638-44.
- Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2013 ; 50 : 255-63.
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 2345-52.
- Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. International gastric cancer linkage consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 1348-53.
- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer : updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 436-44.
- Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome : a multicentre study. *J Med Genet* 2013 ; 50 : 486-89.

RÉFÉRENCES

35. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome : a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 ; 59 : 975-86.
36. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome : a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 1258-64.
37. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, et al. WECARE study collaborative group. Radiation exposure, the ATM gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 475-83.
38. Cohen-Haguenauer O. Quantification du risque individuel de cancer du sein chez la femme jeune. In : *La femme jeune face au cancer du sein*. Anne Lesur, Bruno Cutuli, Jean-Pierre Bellocq, Béatrice Gairard (eds). Actes de la 32^e Journée de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Strasbourg. Paris : Edimark, 2010 : 92-107.
39. Cohen-Haguenauer O, Espié M. Les scores de risque du cancer du sein : estimation du risque incident en population générale et dans le contexte d'une prédisposition héréditaire. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique* 2009 ; 141 : 8-15.
40. Friedenson B. Assessing and managing breast cancer risk : clinical tools for advising patients. *Med GenMed* 2004 ; 6 : 8.
41. 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.
42. 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 ; 81 : 1879-86.
43. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, et al. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 1-10.
44. Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, et al. Breast cancer prevention collaborative group. Critical assessment of new risk factors for breast cancer : considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007 ; 14 : 169-87.
45. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994 ; 73 : 643-51.
46. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, et al. BRCAPro validation, sensitivity of geenting testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 2701-12.
47. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004 ; 23 : 1111-30.
48. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers : updates and extensions. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 1457-66.
49. Lee AJ, Cunningham AP, Tischkowitz M, et al. Incorporating truncating variants in PALB2, CHEK2, and ATM into the BOADICEA breast cancer risk model. *Genet Med* 2016 ; 18 : 1190-8.
50. Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, et al. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res* 2010 ; 12 : R28.
51. Mavaddat N, Pharoah PD, Blows F, et al. Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype : a population-based cohort study. *Breast Cancer Res* 2010 ; 12 : R10.
52. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 375-9.
53. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto ; GBG 66) : a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 747-56.
54. Golshan M, Cirincione CT, Sikov WM, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates : surgical results from CALGB 40603 (Alliance). *Ann Surg* 2015 ; 262 : 434-439.
55. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer : St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 1533-46.
56. Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea AD. Repair pathway choices and consequences at the Double-Strand break. *Trends Cell Biol* 2016 ; 26 : 52-64.
57. Kais Z, Rondinelli B, Holmes A, et al. FANCD1 maintains fork stability in BRCA1/2-deficient tumors and promotes alternative end-joining DNA repair. *Cell Rep* 2016 ; 15 : 2488-99.
58. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997 ; 386 : 761-763.
59. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005 ; 434 : 917-21.
60. Rehman FL, Lord CJ, Ashworth A. Synthetic lethal approaches to breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 ; 7 : 718-24.
61. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 123-34.
62. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor Olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer : a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 235-44.
63. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer : a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 852-61.
64. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler R K, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 244-50.
65. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer : a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 852-61.
66. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy : an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 1579-89.
67. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. ENGOT-OV16/NOVA investigators. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 2154-64.
68. Shen Y, Rehman FL, Feng Y, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 5003-15.
69. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 523-33.
70. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 753-63.
71. To C, Kim EH, Royce DB, et al. The PARP inhibitors, veliparib and olaparib, are effective chemopreventive agents for delaying mammary tumor development in BRCA1-deficient mice. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2014 ; 7 : 698-707.
72. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013 ; 499 : 214-8.
73. Katz H, Alsharedi M. Immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 2017 ; 35 : 13.
74. Zacharakis N, Chinassamy H, Black M et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* 2018 ; 24 : 724-30.
75. King MC, Levy-Lahad E, Lahad A. Population-based screening for BRCA1 and BRCA2 : 2014 Lasker Award. *JAMA* 2014 ; 312 : 1091-2.
76. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet* 2018 ; 50 : 1212-8.

TIRÉS À PART

O. Cohen-Haguenauer

Tarifs d'abonnement m/s - 2019

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 390 dans ce numéro de m/s