

OCTOBRE 2008

Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique

COLLECTION
Études & expertises

COMMENT DOIT ÉVOLUER
LE DISPOSITIF ACTUEL
D'ONCOGÉNÉTIQUE ?

Cette publication fait partie de la collection :

Études & expertises

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire
et scientifique chargée de coordonner la politique
de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

www.e-cancer.fr

GROUPE DE TRAVAIL :

Nadine ANDRIEU, Patrick ARVEUX, Valérie BONADONA, Catherine BONAÏTI-PELLIÉ (coordinatrice),
Bruno BUECHER, Marc DELPECH, Damien JOLLY, Claire JULIAN-REYNIER, Elisabeth LUPORSI,
Catherine NOGUÈS, Frédérique NOWAK, Sylviane OLSCHWANG, Fabienne ORSI, Pascal PUJOL,
Jean-Christophe SAURIN, Olga SINILNIKOVA, Dominique STOPPA-LYONNET, François THÉPOT.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour
tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du
présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Confor-
mément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part,
les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation
collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information
de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en janvier 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

diffusion@institutcancer.fr

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
I. UTILITÉ CLINIQUE DES CONSULTATIONS ET DES TESTS	7
A- Prédpositions aux cancers du sein et de l'ovaire	7
1) Importance du risque chez les personnes prédisposées	7
2) Efficacité des recommandations pour l'identification de ces personnes	8
3) Bénéfice des mesures de prévention	8
4) Impact psycho-social des consultations et des tests	9
Encadré : conclusion I-A	9
B- Prédpositions aux cancers colorectaux	10
1) Importance du risque chez les personnes prédisposées	10
2) Efficacité des recommandations pour l'identification de ces personnes	11
3) Bénéfice des mesures de prévention	11
4) Impact psycho-social des consultations et des tests	12
Encadré : conclusion I-B	12
II. DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR L'IDENTIFICATION ET LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES PRÉDISPOSÉES	13
A- Évolution du nombre de consultations et de tests génétiques	13
B- Évaluation de la diffusion des recommandations	13
1) Estimation du taux de couverture des besoins en consultations et en tests chez les personnes atteintes de cancer	13
2) Diffusion de l'information et comportement de santé chez les personnes indemnes dans les familles	14
Encadré : conclusion II	16
III. ÉLARGISSEMENT DES CRITÈRES D'ACCÈS AUX CONSULTATIONS ET AUX TESTS	17
A- Recherche de mutations BRCA1/2 dans les cancers de l'ovaire isolés	17
B- Utilisation de caractéristiques tumorales pour la recherche de mutations dans les cancers du sein	17
C- Faut-il envisager un dépistage beaucoup plus large ?	17
Encadré : conclusion III	19
IV. IMPACT DES RECOMMANDATIONS SUR LE NOMBRE DE TESTS ET DE CONSULTATIONS ET SUR LE NOMBRE DE PERSONNES PRÉDISPOSÉES À PRENDRE EN CHARGE MÉDICALEMENT	20
A- Prédpositions aux cancers du sein et de l'ovaire	20
B- Prédpositions aux cancers colorectaux	21
Encadré : conclusion IV	23

SOMMAIRE

V. PROPOSITION D'OPTIMISATION DE L'ORGANISATION DE L'ONCOGÉNÉTIQUE	24
1) Il faut garder et renforcer la qualité du dispositif	24
2) Il faut optimiser l'organisation et augmenter la capacité d'absorption	24
Encadré : conclusion V	25
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	26
RÉSUMÉ	28
RÉFÉRENCES	29
FIGURES ET TABLEAUX	33
Figure 1 : Évolution du nombre de consultations entre 2003 et 2007	33
Figure 2 : Répartition des consultations par pathologie en 2007	33
Figure 3 : Nombre de prescriptions établies pour les cas index et les apparentés entre 2003 et 2007	34
Figure 4 : Évolution des taux de mutations identifiées par syndrome entre 2003 et 2007	35
Tableau I : Analyses effectuées par gène entre 2003 et 2007	36
Tableau II : Estimations théoriques des besoins en consultations et en tests génétiques en fonction des recommandations, et conséquences en termes de prises en charge médicales, dans les prédispositions majeures aux cancers	40
Tableau III : Nombre de personnes porteuses d'une mutation BRCA1/2 ou MMR identifiées entre 2003 et 2007	40
ANNEXES	41
Annexe 1 : Lettre de mission du Président de l'Institut National du Cancer	41
Annexe 2 : Membres du groupe de travail	42
Annexe 3 : Efficacité des recommandations actuelles pour la recherche de mutations prédisposantes	43
Annexe 4 : Recommandations actuelles pour la prise en charge médicale des personnes porteuses d'une prédisposition	49
Annexe 5 : Conséquences de l'élargissement des critères d'accès aux consultations et aux tests aux cancers de l'ovaire isolés	52
Annexe 6 : Problèmes posés par le dépistage génétique en population : l'exemple du dépistage néonatal de la mucoviscidose	54
Annexe 7 : Propositions en vue de l'amélioration de la diffusion des recommandations pour l'identification des mutations de gènes MMR	56

INTRODUCTION

L'oncogénétique est une discipline récente qui s'est organisée dans les années quatre-vingt-dix, avec la mise en évidence de formes héréditaires de cancers communs, d'abord par analyse de données familiales, puis par la localisation et l'identification de gènes dont les mutations sont à l'origine d'une forte prédisposition aux cancers colorectaux et de l'endomètre (gènes MMR) et aux cancers du sein et de l'ovaire (gènes BRCA1 et BRCA2). Les premières consultations de génétique se sont organisées en France sous l'impulsion du Groupe « Génétique et Cancer » (GGC) créé en 1991 au sein de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

Le Plan Cancer a permis de lancer quatre appels à projets en 2003, 2004, 2005 et 2007 qui ont injecté un montant global annuel de 13 millions d'euros pour renforcer, développer et structurer l'oncogénétique au plan national. Après cette phase de structuration et de renforcement du dispositif d'oncogénétique, il est apparu souhaitable de procéder à une réactualisation de l'estimation des besoins de la population dans ce domaine.

L'objectif de la mission qui nous a été confiée par l'Institut National du Cancer est d'établir un rapport concernant l'évaluation des besoins de la population pour les dix prochaines années en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique (lettre de mission en annexe 1).

Pour atteindre cet objectif, un groupe de travail a été constitué avec des experts en santé publique, en épidémiologie, en génétique, des cliniciens et des représentants des sciences sociales (annexe 2). Sept réunions ont eu lieu entre septembre 2007 et septembre 2008. Il a fallu dans un premier temps définir le cadre de travail. Il est apparu clairement que les prédispositions à

l'origine de formes héréditaires de cancers rares, dont la prise en charge est organisée en réseau spécifique, présentent actuellement une certaine stabilité, mais que l'on pouvait attendre une évolution importante dans les prédispositions à l'origine de formes héréditaires de cancers communs pour lesquels des gènes sont identifiés, c'est-à-dire essentiellement les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire et les prédispositions aux cancers colorectaux, faisant l'objet de ce rapport.

Les sources d'informations ont été :

- 1) les rapports d'activité des consultations et des laboratoires pratiquant des tests en 2003, 2004, 2005, 2006 et 2007 (<http://www.e-cancer.fr>) ;
- 2) la littérature sur le sujet concernant la prise en charge des prédispositions génétiques (conseil génétique, prescription des tests, suivi clinique, dépistage, prophylaxie...), les risques estimés chez les porteurs de mutations et les facteurs modificateurs de ce risque, les bénéfices apportés par le suivi des personnes porteuses ou susceptibles de l'être ;
- 3) l'expérience personnelle des experts et les premiers résultats d'études en cours entreprises sous l'égide du Groupe génétique et cancer ;
- 4) les données des registres de cancers regroupés dans le réseau FRANCIM (FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité).

Le rapport a été structuré en cinq parties qui correspondent aux questions qui ont paru fondamentales au groupe de travail. Quelle est l'utilité clinique des consultations et des tests ? Les recommandations actuelles sur l'identification et la prise en charge des personnes prédisposées ont-elles bien diffusé ? Doit-on modifier les critères d'accès aux consultations et aux tests ? Quel serait l'impact de telles modifications ? Faut-il modifier l'organisation de l'oncogénétique ? Le rapport se termine par une série >>>

de recommandations en termes de prise en charge, mais également en termes de recherches à mener pour mieux évaluer les conséquences des recommandations.

Dans ces différents chapitres, les deux types de prédisposition majeure sont traités séparément lorsqu'ils ont des spécificités importantes.

I. UTILITÉ CLINIQUE DES CONSULTATIONS ET DES TESTS

La spécificité de l'oncogénétique est de s'intéresser à des prédispositions héréditaires qui, pour la plupart, ne sont responsables que d'une faible fraction des cas dans des affections très communes. L'objectif est d'identifier et de prendre en charge des personnes prédisposées, c'est-à-dire porteuses d'une mutation génétique, identifiée ou non, conférant un risque très accru de cancer par rapport à la population générale. En pratique, la consultation de génétique cherche à évaluer la probabilité qu'une personne atteinte d'un cancer donné soit porteuse d'une prédisposition et, s'il y a lieu, de prescrire une recherche de mutation. Le résultat de cette recherche de mutation peut modifier le schéma thérapeutique et préventif de la personne atteinte de cancer (le cas index). Il aura surtout une influence majeure sur la prise en charge de ses apparentés. En effet, si une mutation est trouvée, il est alors possible d'identifier, parmi les apparentés indemnes, des personnes mutées à qui l'on proposera des mesures de prévention primaire (chirurgie prophylactique essentiellement) ou secondaire telles qu'un dépistage à des fins de diagnostic précoce ; les personnes non mutées bénéficieront des mesures de prévention préconisées en population générale. Si aucune mutation n'est trouvée chez le cas index, cela n'élimine pas la possibilité que la personne soit prédisposée et l'on propose alors, selon l'importance de l'histoire familiale, une surveillance adaptée à tous les apparentés proches.

L'utilité clinique des consultations et des tests est évidente pour les personnes reconnues non mutées qui seront affranchies d'une surveillance étroite ou de la chirurgie prophylactique et qui pourront être rassurées.

L'utilité chez les personnes mutées peut être évaluée par :

- 1) l'importance des risques chez les personnes prédisposées ;

- 2) l'efficacité des recommandations pour l'identification de ces personnes ;
- 3) le bénéfice des mesures de prévention en termes de survie et de qualité de vie ;
- 4) l'impact psycho-social de la consultation et des tests.

A. PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE

1) Importance des risques chez les personnes prédisposées

Il existe un risque très élevé de cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses de mutations BRCA1 ou BRCA2, avec un risque plus important de cancer du sein, et surtout de l'ovaire pour les porteuses de mutations de BRCA1. Il existe également une grande variabilité des estimations selon les études. D'une façon générale, les estimations sont plus élevées lorsque les femmes atteintes ont été recrutées sur des critères familiaux. Pour exemple, les deux études françaises (non encore publiées) réalisées au sein du GGC, l'étude GENECAN portant sur des données rétrospectives (200 familles) et la cohorte prospective GENEPSO portant sur plus de 700 femmes porteuses indemnes au moment de l'inclusion, indiquent des risques plus élevés que ceux obtenus à partir de séries non recensées sur l'histoire familiale (Antoniou *et al.*, 2003). Nous retiendrons ici les estimations de la méta-analyse de Chen et Parmigiani (2007) à partir d'échantillons recrutés sur des critères très variés, avec des risques cumulés de cancer du sein ou de l'ovaire pour une femme porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 d'environ 5% à 30 ans, 15% à 40 ans, 35% à 50 ans, 60% à 60 ans et 70% à 70 ans. À l'heure actuelle, il est encore difficile de déter- >>>

miner la source de ces variations dans l'estimation des risques, mais il est de plus en plus probable que le risque tumoral n'est pas constant entre porteuses de mutations. Si l'on sait peu de choses sur l'impact des facteurs de risque connus en population sur les risques chez les femmes prédisposées, l'effet de facteurs génétiques modificateurs, correspondant à des polymorphismes présents dans la population générale est hautement probable et a déjà été démontré pour les porteuses de mutations du gène BRCA2 (Antoniou *et al.*, 2007 ; Antoniou *et al.*, 2008).

2) Efficacité des recommandations pour l'identification des personnes prédisposées

L'expertise de 2003 (Eisinger *et al.*, 2004) a proposé un certain nombre de critères évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein dans une famille :

- le nombre de cas de cancers du sein chez des parents de 1^{er} ou de 2^e degré dans la même branche parentale ;
- la précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins) ;
- la bilatéralité du cancer du sein ;
- la présence de cancer de l'ovaire ;
- l'existence de tumeurs primitives multiples sein-ovaire ;
- la présence de cancer du sein chez l'homme.

La combinaison de ces critères sert à poser les indications de conseil génétique et de recherche de mutations BRCA1/2.

L'efficacité pour l'identification de mutations peut se mesurer grâce aux paramètres classiques de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN). Ces paramètres sont difficiles à établir à partir de la littérature, car pratiquement aucune étude, en dehors de populations particulières présentant des mutations fondatrices, ne recherche de mutation en dehors de critères bien définis. Pour parvenir à une esti-

mation nécessaire à sa mission, deux approches ont été utilisées dans le groupe de travail : un calcul théorique et une analyse de 2 études de recherche systématique des mutations BRCA1 et BRCA2 réalisées sur des femmes atteintes jeunes respectivement à l'Institut Curie (Alarcon *et al.*, 2008) et dans la population du Rhône (Bonadona *et al.*, 2005). Le calcul théorique donne une sensibilité de 55% (détail des calculs dans l'annexe 3). Les études sur les femmes jeunes indiquent une sensibilité comprise entre 35 et 60% selon les critères familiaux de recherche de mutation. On peut en conclure que la sensibilité des critères actuels n'est pas très élevée puisqu'ils permettraient de détecter à peine plus de 50% des femmes atteintes mutées, ce qui est cohérent avec la littérature (Møller *et al.*, 2007). Quant à la valeur prédictive positive, si tous les cas incidents répondant aux critères étaient testés, elle serait de l'ordre de 11%.

3) Bénéfice des mesures de prévention pour les personnes prédisposées

Ces mesures sont indiquées dans l'annexe 4. En termes de réduction d'incidence, les mesures de prévention primaire s'avèrent efficaces. La mammectomie prophylactique bilatérale diminue le risque de cancer du sein de 90% (Rebbeck *et al.*, 2004). L'annexectomie chez les femmes indemnes réduit le risque de cancer de l'ovaire de 88% et le risque de cancer du sein de 47% (Kauff *et al.*, 2008). En ce qui concerne le dépistage par imagerie, l'efficacité sur la réduction de la mortalité n'a pas encore été démontrée mais les tumeurs sont de meilleur pronostic (Tilanus-Lindhorst, 2000) et l'acceptabilité de cette surveillance est très supérieure à celle de la chirurgie prophylactique. La plus grande sensibilité de l'IRM par rapport à la mammographie a clairement été démontrée (annexe 4). Le taux de cancer du sein d'intervalle est de 50% avec une surveillance par mammographie seule, il est de 10% avec une surveillance combinant IRM et mam-

mographie (Warner *et al.*, 2004 ; Plevritis *et al.*, 2006) (voir annexe 4).

Un travail de modélisation des courbes de survie des femmes mutées BRCA1/2 a montré que la chirurgie prophylactique, associée ou non à la chimio-prévention, donnerait le meilleur résultat par rapport à la surveillance seule, suivie de la chimio-prévention par tamoxifène (Grann *et al.*, 2002). Il est à noter qu'il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché pour la prescription de tamoxifène en prévention en France. En revanche, un essai est en cours pour des inhibiteurs d'aromatase. En termes de qualité de vie mesurée par des indicateurs génériques, pour les femmes à risque, l'ovariectomie prophylactique est associée à une diminution de la perception des risques de cancer et de l'inquiétude spécifiquement liée à ces cancers, mais elle entraîne une symptomatologie endocrinienne et une altération de la sexualité. 86% des personnes ovariectomisées déclarent cependant ne pas le regretter (Madalinska *et al.*, 2005). Les rares études sur la qualité de vie après mammectomie prophylactique ne mettent pas en évidence d'altération de la qualité de vie mais rapportent une perturbation de l'image du corps et de la sexualité (van Oostrom *et al.*, 2003 ; Tercyak *et al.*, 2007 ; Brandberg *et al.*, 2008).

4) Impact psycho-social des consultations et des tests

Les connaissances des femmes sur les risques de développer un cancer ou les risques de transmission à la descendance sont améliorées par les consultations de génétique. Ces consulta-

tions n'entraînent pas de dépression ni d'anxiété (Meiser *et al.*, 2002). En revanche, la perception des risques de cancer, élément déterminant des comportements de santé chez les apparentés indemnes, n'est pas modifiée par la seule information sur les risques évalués par l'histoire familiale, mais seulement par les résultats biologiques (Meiser *et al.*, 2002 ; Julian-Reynier *et al.*, 2006). Cette perception du risque est stable pour les personnes mutées après une forte augmentation au départ, et diminue pour les personnes non mutées.

En ce qui concerne l'impact psychologique, il existe deux études de suivi à 3 ans (Foster *et al.*, 2007 ; Dawson *et al.*, 2008) et une seule de suivi à 5 ans sur une trentaine de femmes très sélectionnées car ayant eu, en très grande majorité, une chirurgie prophylactique (van Oostrom *et al.*, 2003). Après les résultats des tests, les indicateurs psychologiques non spécifiques (dépression et anxiété) sont stables ou en augmentation très légère après le test pour les personnes mutées, et diminuent pour les personnes non mutées. Les résultats de la cohorte GENEPSO sont très attendus pour préciser ces observations dans la population française. >>>

CONCLUSION : UTILITÉ CLINIQUE DES CONSULTATIONS ET DES TESTS DANS LES PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE

L'identification et la prise en charge par chirurgie prophylactique de personnes prédisposées aux cancers du sein et de l'ovaire permet de diminuer l'incidence des cancers et d'améliorer la survie. On observe par ailleurs une réduction de l'anxiété spécifiquement liée à la survenue potentielle d'un cancer chez les femmes opérées mais ces interventions chirurgicales ont des effets délétères sur l'image du corps et la vie sexuelle des femmes concernées. En ce qui concerne le dépistage par imagerie, l'efficacité sur la réduction de la mortalité n'a pas encore été démontrée mais l'acceptabilité de cette surveillance est très supérieure à celle de la chirurgie prophylactique. Les consultations d'oncogénétique permettent une meilleure information des personnes sur les risques encourus sans entraîner à terme de surcroît d'anxiété secondaire.

L'identification des personnes prédisposées n'est cependant pas optimale, la sensibilité des critères de recherche de mutations reste peu élevée, ceux-ci ne permettant de détecter que 55% des femmes mutées atteintes.

B. PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS COLORECTAUX

1) Importance des risques chez les personnes prédisposées

Les mutations des gènes MMR (*mismatch repair*) sont responsables d'une forte proportion des prédispositions héréditaires au cancer colorectal (HNPCC). L'évaluation des risques induits par ces mutations est beaucoup moins bien documentée que pour les mutations BRCA1/2. Elle concerne par ailleurs un plus grand nombre d'organes, les mutations des gènes MMR prédisposant à toute une série d'autres cancers : ceux pour lesquels la valeur prédictive de l'existence d'une mutation prédisposante est très importante sont dits appartenir au spectre étroit (endomètre, intestin grêle, urothélium), et ceux pour lesquels la valeur prédictive est plus modeste (estomac, ovaire, voies biliaires) constituent, avec les localisations précédentes, le spectre dit large. Grâce aux quelques études dont l'approche méthodologique est satisfaisante (Dunlop *et al.*, 1997 ; Quehenberger *et al.*, 2005 ; Jenkins *et al.*, 2006 ; Alarcon *et al.*, 2007), et aux premiers résultats d'une étude nationale française (ERISCAM) en cours, on peut estimer que le risque de cancer colorectal (CCR) est de l'ordre de 10 % à 50 ans et de 40 % à 70 ans. Le risque des autres localisations tumorales est moins bien connu. Le risque de cancer de l'endomètre est estimé à des valeurs extrêmement variables selon les études (de 13 % à 40 % à 70 ans). Une étude internationale récente indique des risques cumulés de 8 % pour l'urothélium, 7 % pour l'ovaire, 6 % pour l'estomac, 4 % pour l'intestin grêle et 4 % pour les voies biliaires (Watson *et al.*, 2008). Globalement, les premières estimations d'ERISCAM évaluent le risque de l'ensemble des tumeurs appartenant au spectre large à 19 % à 50 ans et 55 % à 70 ans, plutôt plus élevé chez la femme (65 %) que chez l'homme (42 %), très probablement en raison des localisations spécifiques à la femme. En

ce qui concerne les localisations du spectre étroit, les risques sont estimés respectivement à 16 % à 50 ans, et 49 % à 70 ans (Bonadona *et al.*, 2008).

Le spectre d'expression de la maladie, qui ne se résume donc pas aux cancers colorectaux, justifie, pour la majorité des auteurs, de revenir à l'appellation initiale de « syndrome de Lynch ». Nous l'appellerons donc dans la suite de ce document syndrome « HNPCC/Lynch ». Cette appellation a également l'avantage de le distinguer des formes héréditaires non polyposiques des cancers colorectaux non liées à une altération des gènes du système MMR, entité probablement hétérogène, parfois appelée syndrome X ou familial colorectal cancer type X. Notons qu'il n'y a aucune estimation fiable des risques tumoraux chez les personnes atteintes d'un tel syndrome. Les données actuellement disponibles suggèrent néanmoins une augmentation moindre du risque de cancer colorectal et des âges au diagnostic plus tardifs que dans le syndrome HNPCC/Lynch (Lindor *et al.*, 2005).

En ce qui concerne les polyposes adénomateuses colorectales, plus ou moins profuses, non associées à une mutation constitutionnelle du gène APC (la polypose adénomateuse familiale associée à APC peut être intégrée au groupe des syndromes rares dont la prise en charge est bien codifiée), elles doivent faire évoquer la possibilité d'une « polypose associée à MYH » (*MYH-associated polyposis*), affection dont la description est plus récente (Al-Tassan *et al.*, 2002) et dont le mode de transmission semble récessif (Sampson *et al.*, 2003), avec néanmoins une augmentation possible mais modérée du risque de lésions néoplasiques colorectales (polypes adénomateux et/ou cancers) chez les individus porteurs d'une mutation de ce gène à l'état mono-allélique (Jenkins *et al.*, 2006). L'expression clinique des mutations bialléliques de MUTYH est décrite le plus souvent comme une polypose adénomateuse atténuée (nombre de polypes compris

entre 15 et 100), plus rarement profuse (nombre de polypes supérieur à 100) se révélant à l'âge adulte. Il n'existe cependant pas, à l'heure actuelle, de recommandations consensuelles concernant les indications de recherche de mutations du gène MYH (nombre de polypes en prenant en compte l'âge au diagnostic, leur taille, leurs caractéristiques histologiques – architecture, degré de dysplasie épithéliale – et l'histoire familiale) pas plus que sur les modalités de prise en charge des individus atteints. Bien que non encore évalué, le risque apparaît suffisamment élevé chez les porteurs de mutations bialléliques pour justifier une surveillance par coloscopie.

2) Efficacité des recommandations

pour l'identification des personnes prédisposées

À l'issue de l'expertise de 2003 (Olschwang *et al.*, 2004), les critères adoptés pour recommander la recherche d'une mutation des gènes MMR, sont essentiellement basés sur la présence d'une caractéristique génétique de la tumeur dite MSI pour MicroSatellite Instability (par opposition, si cette caractéristique est absente, on dit que la tumeur est MSS). Les tumeurs des personnes porteuses d'une mutation d'un gène MMR étant quasiment toujours de type MSI, la recherche de ce phénotype tumoral, est une étape importante dans la sélection des individus candidats à une étude constitutionnelle des gènes MMR : on parle de « pré-criblage » somatique (Olschwang *et al.*, 1999). En pratique, la recommandation est de rechercher ce phénotype pour tous les cas de cancer du spectre large diagnostiqués avant 60 ans (en effet, après cet âge, le phénotype MSI est le plus souvent lié à un défaut d'expression de la protéine MLH1 par hyperméthylation du promoteur de ce gène liée à la sénescence), ou avec antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré de cancer du spectre large. Si le phénotype est de type MSI, l'étude immuno-histochimique permet de déterminer la pro-

téine de réparation des mésappariements de l'ADN dont l'expression est défectueuse au niveau tumoral et d'orienter l'étude moléculaire constitutionnelle.

Lorsque la détermination du phénotype MSI n'est pas possible, la recherche de mutation est alors basée sur des caractéristiques familiales élargissant les classiques critères d'Amsterdam (Vasen *et al.*, 1991 ; Rodriguez-Bigas *et al.*, 1997 ; Vasen *et al.*, 1999), c'est-à-dire au moins deux personnes apparentées au 1^{er} degré atteintes d'un cancer du spectre étroit, dont l'une avant 50 ans (Olschwang *et al.*, 2004).

Comme dans les cancers du sein et de l'ovaire, très peu d'études permettent d'estimer les paramètres d'efficacité, si ce n'est pour des mutations fondatrices, et de toute manière, jamais avec les critères énoncés ci-dessus. On sait seulement que les critères d'Amsterdam 1 ou 2 (au moins 3 cas de cancer colorectal ou de cancer du spectre étroit chez des apparentés proches dont un avant 50 ans), initialement utilisés, sont peu sensibles puisqu'ils privilégient *a priori* la spécificité pour la mise en évidence d'un gène de prédisposition (Bonaïti-Pellié *et al.*, 2005). On peut estimer ces paramètres de façon théorique comme dans le cas précédent, en se situant dans la situation à l'équilibre dans laquelle tous les cas de cancers sont incidents et donc de statut MSI connu (annexe 3). Avec les hypothèses retenues, la sensibilité devrait être globalement de 95 %, avec une VPP théorique de 31 %. Ajoutons que la recherche de mutations sur la base des critères familiaux en l'absence de criblage somatique donne des estimations d'efficacité différents avec une sensibilité de 41 % et une VPP de 58 % (annexe 3)

3) Bénéfice des mesures de prévention pour les personnes prédisposées

Ces mesures sont rappelées dans l'annexe 4. En ce qui concerne le CCR, la surveillance par coloscopie des personnes prédisposées s'avère très efficace, per- >>>

mettant à la fois le diagnostic des cancers à un stade précoce et leur prévention grâce à l'identification et à l'exérèse endoscopique des polypes adénomateux (Mecklin *et al.*, 2007). Les études de suivi coloscopique des personnes asymptomatiques porteuses d'une mutation révèlent une réduction très importante (> 60%) du risque et de la mortalité par CCR (Järvinen *et al.*, 2000). C'est la raison principale pour laquelle la chirurgie prophylactique « vraie », c'est-à-dire chez une personne indemne, n'est pas recommandée.

En ce qui concerne les autres localisations cancéreuses associées aux mutations des gènes MMR, les recommandations pour la prise en charge ne concernent pratiquement que le cancer de l'endomètre qui correspond, en dehors du cancer colorectal, au risque tumoral majeur dans le syndrome de Lynch. L'on dispose actuellement de peu de données pour évaluer son intérêt qui est de toute façon nettement moins évident que pour le CCR, en particulier en raison d'un diagnostic généralement précoce de ce cancer responsable de ménorragies et d'un pronostic beaucoup plus favorable que celui du cancer colorectal. Une étude finlandaise indique cependant que la surveillance pelvienne clinique et échographique systématique des femmes atteintes permet de dépister à un stade précoce un certain nombre de cancers de l'endomètre asymptomatiques et démontre l'intérêt de l'association à l'échographie de la biopsie endométriale (Renkonen-Sinisalo *et al.*, 2006).

4) Impact psycho-social des consultations et des tests

Les données relatives à l'impact psychologique des tests prédictifs réalisés chez les apparentés d'individus atteints de syndrome HNPCC/Lynch sont moins nombreuses que dans le contexte des prédispositions génétiques majeures aux cancers du sein et de l'ovaire. Elles suggèrent cependant que celui-ci est modéré (Aktan-Collan *et al.*, 2001 ; Gritz *et al.*, 2005 ; Collins *et al.*, 2007 ; Shiloh *et al.*, 2008).

Un résultat positif ne génère pas de conséquences psychologiques négatives à moyen terme : les différentes études rapportent des niveaux de détresse et de dépression identiques ou inférieurs aux niveaux pré-test, 6 mois et 12 mois après la connaissance du résultat (Gritz *et al.*, 2005 ; Meiser *et al.*, 2004 ; Shiloh *et al.*, 2008). Une seule étude a évalué l'impact à 3 ans, montrant une stabilité des indicateurs dans le temps (Collins *et al.*, 2007).

Néanmoins, il pourrait exister une période de vulnérabilité à très court terme, au moins pour certains individus.

Plusieurs auteurs ont ainsi mis en évidence une augmentation transitoire des niveaux d'anxiété ou de détresse dans les 15 jours suivant l'annonce d'un résultat positif alors qu'une diminution est observée chez les sujets reconnus non porteurs (Aktan-Collan *et al.*, 2001 ; Meiser *et al.*, 2004 ; Gritz *et al.*, 2005).

CONCLUSION : UTILITÉ CLINIQUE DES CONSULTATIONS ET DES TESTS DANS LES PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS COLORECTAUX

L'utilité clinique de l'identification et de la prise en charge des personnes prédisposées aux cancers colorectaux est très importante. L'amélioration de la survie chez les personnes dépistées est considérable pour le côlon et le rectum, mais n'est pas encore évaluée pour les autres localisations tumorales liées au syndrome HNPCC/Lynch. La sensibilité théorique des critères de recherche de mutations des gènes MMR basés sur le phénotype MSI des tumeurs est très bonne et permet de détecter plus de 90% des personnes mutées atteintes. En revanche, la sensibilité des critères familiaux seuls est nettement plus faible, de l'ordre de 40%.

II. DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR L'IDENTIFICATION ET LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES PRÉDISPOSÉES

Nous avons vu que la population cible des personnes indemnes au sein de laquelle on cherche à identifier des personnes prédisposées n'est pas directement accessible, mais qu'elle est repérée à partir de personnes atteintes présentant des critères définis. La conséquence est que cette population cible peut ne pas être touchée pour plusieurs raisons :

- a) les personnes atteintes répondant aux critères ne sont pas vues en consultation (manque d'information du corps médical, difficulté d'accès, peur de la génétique...) et ne bénéficient alors pas du test ;
- b) les personnes à risque dans une famille où une prédisposition a été identifiée ne sont pas nécessairement vues (manque de communication entre membres d'une même famille, difficulté d'accès...), et si elles le sont, ne rentrent pas nécessairement dans le processus de prise en charge (refus du test ou de son résultat, résistance aux mesures de surveillance ou de chirurgie prophylactique, anxiété).

A. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CONSULTATIONS ET DE TESTS GÉNÉTIQUES

Le soutien de l'oncogénétique à partir de 2003 a provoqué une augmentation forte et régulière du nombre de consultations (+ 106% entre 2003 et 2007) (figure 1). Plus de 80% de ces consultations concernent les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire, d'une part, et les prédispositions aux cancers digestifs, d'autre part (figure 2).

Les prescriptions d'examens génétiques ont augmenté dans les mêmes proportions que les consultations entre 2003 et 2007. En 2007, une analyse génétique

a été prescrite pour 8 343 cas index et 3 639 apparentés (figure 3). En ce qui concerne le nombre de tests, le tableau I donne les nombres d'analyses effectuées par gène avec leur évolution entre 2003 et 2007 et la figure 4 le taux de détection de mutations chez les cas index dans les deux grands syndromes.

B. ÉVALUATION DE LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS

Malgré cette augmentation manifeste du nombre de consultations et de tests, en particulier pour les cancers du sein et de l'ovaire, on peut se demander quelle est, parmi les cas de cancers répondant aux critères recommandés, la proportion de ceux qui en bénéficient réellement. L'évaluation peut se situer à plusieurs niveaux. On peut d'abord se demander si les personnes atteintes présentant les critères sont bien adressées en consultation, puis si les personnes indemnes à risque dans les familles sont bien informées, enfin si les personnes informées se prêtent réellement aux examens et aux interventions qui leur sont recommandées.

1) Estimation du taux de couverture des besoins en consultations et en tests chez les personnes atteintes de cancer

Si l'on admet qu'il y a une forte homogénéité dans les indications de prescription de tests au sein de la communauté des oncogénéticiens, on peut théoriquement évaluer ce taux par la comparaison entre le nombre annuel de tests génétiques réalisés et le nombre théorique de tests induits par les recommandations.

Dans les prédispositions aux cancers du sein et >>>

de l'ovaire, 4 574 cas index ont eu un test prescrit en 2007 alors que nous avons estimé à 3 024 (annexe 3) le nombre de tests nécessaires. On pourrait alors penser que la demande est parfaitement satisfaite et que les critères sont bien appliqués. Néanmoins, il faut rappeler que nos chiffres théoriques sont très sensibles à des paramètres que nous contrôlons mal (fréquence des personnes mutées en population) et surtout que nous avons basé nos calculs sur les cas incidents alors que nous savons, par ailleurs, que beaucoup de cas sont en fait prévalents, mais nous n'en connaissons pas la proportion. Un indicateur doit nous faire penser qu'une proportion non négligeable de cas ne bénéficie pas d'une consultation : le taux de détection de mutation est actuellement de 14,1% (figure 5), alors que la VPP théorique n'est que de 10,8%. Même si cette dernière est estimée avec une marge d'erreur, il est possible que cette différence traduise une « sur-sélection » des cas bénéficiant d'une consultation, soit par les cliniciens qui sont alors plus incitatifs pour les cas présentant une histoire familiale forte, soit par les personnes elles-mêmes qui sont plus motivées dans un tel contexte familial.

En ce qui concerne les prédispositions aux cancers colorectaux, 955 cas index ont eu un test prescrit en 2007 alors que nous avons estimé à 3 396 (annexe 3) le nombre de tests nécessaires. Compte tenu du fait que ce dernier chiffre ne comprend là encore que les cas incidents, il est certain qu'un grand nombre de personnes atteintes répondant aux critères d'éligibilité des tests n'en bénéficient pas. Il faut d'ailleurs noter que le nombre de prescriptions a peu varié entre 2003 et 2007 (figure 3) alors qu'il aurait dû beaucoup augmenter compte tenu de l'élargissement des critères. Le taux de détection de mutation est de 26,8% (figure 4) ce qui est inférieur à la VPP théorique de 31%. Cette différence ne peut être attribuée à une sur-sélection des cas comme dans les cancers du sein et de l'ovaire, mais plus pro-

bablement à une application inadéquate des critères. En effet, un sondage, effectué en 2007 auprès d'une partie des laboratoires d'oncogénétique, a montré une diminution progressive du respect des critères d'indications proposées en 2003 (de 52 à 24%). Le non respect concerne la plupart du temps le critère d'âge (aucune personne atteinte avant 50 ans), et un trop faible nombre de prescriptions basées sur le critère MSI de la tumeur, alors que celles-ci devraient être théoriquement les plus nombreuses (annexe 3).

2) Diffusion de l'information et comportement de santé chez les personnes indemnes dans les familles

En raison du délai entre le diagnostic de mutation chez un cas index et la proposition de test chez ses apparentés, nous avons estimé le nombre moyen d'apparentés par famille par le rapport du nombre d'apparentés testés en 2006 au nombre de cas index identifiés en 2005. Celui-ci est de 3.0 pour les mutations BRCA1/2 et de 4.2 pour les mutations MMR. Ces chiffres ne sont néanmoins qu'un ordre de grandeur car nous ne possédons pas la date d'identification du cas index pour les apparentés testés en 2006 et que les délais moyens de tests chez les apparentés sont probablement supérieurs à un an.

Il y a peu de données sur la dynamique de la diffusion de l'information dans les familles sur le long terme, et de très nombreuses études descriptives à court terme seulement. Une étude récente française sur des familles mutées BRCA1/2 indique que 73% des apparentés concernés sont bien informés (80% des femmes) mais que seulement 40% des femmes supposées informées (recul moyen de 25 mois) vont en consultation d'oncogénétique (Christophe *et al.*, 2008).

En ce qui concerne les comportements de santé, nous disposons d'informations essentiellement dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire. Les

premières études prospectives à moyen terme (3 ans), réalisées sur l'impact des résultats des tests sur les comportements de santé des femmes indemnes de cancer dans la cohorte britannique, montrent une augmentation de la surveillance et de la chirurgie prophylactique après la mise en évidence d'une mutation (Foster *et al.*, 2007). Des résultats concordants sont retrouvés pour les femmes ayant déjà développé un cancer du sein et à qui une chirurgie controlatérale avait été proposée au moment de la chirurgie initiale en raison de l'identification d'une mutation BRCA1/2 (Schwartz *et al.*, 2004). Dans une étude australienne sur des familles pour lesquelles une mutation avait été mise en évidence, une sur-utilisation persistante des moyens de surveillance et de dépistage a été retrouvée chez les personnes non porteuses de cette mutation (Dawson *et al.*, 2008).

Dans le syndrome HNPCC, une étude (Collins *et al.*, 2007) sur un suivi à 3 ans d'un petit effectif de 19 personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR, trouve que 100% des personnes ont un suivi par coloscopie et 69% des femmes un dépistage gynécologique. Il faut cependant noter que la période de suivi est relativement courte et que les données rapportées ne permettent pas d'appréhender l'adhésion au programme de dépistage proposé à moyen et à long terme. Dans cette étude, on note aussi une sur-utilisation des moyens de dépistage chez les 54 personnes non porteuses de la mutation puisque 7% d'entre elles avaient eu au moins une exploration endoscopique.

Les premiers résultats de la cohorte GENEPSO nous apportent des informations précieuses sur les comportements des femmes en matière de chirurgie prophylactique en France. Des mastectomies prophylactiques bilatérales ont été réalisées pour 5% des femmes mutées BRCA1/2, ce qui est nettement au-dessous des chiffres internationaux (Pays Bas : 55%, Royaume-Uni : 57%-34% avec une hétérogénéité selon les cen-

tres, Australie : 10-11%, États-Unis : 11%, Pologne : 5%) (Lodder *et al.*, 2001; Lodder *et al.*, 2002; Lodder *et al.*, 2003; Phillips *et al.*, 2006; Foster *et al.*, 2007; Gronwald *et al.*, 2007; Metcalfe *et al.*, 2008) ce qui souligne la nécessité d'accompagner les femmes au cours du temps dans leur réflexion. Par ailleurs, seulement 48% des femmes de 40 ans et plus, indemnes à l'inclusion, ont eu recours à l'ovariectomie prophylactique. Ce chiffre monte à 57% pour les femmes de plus de 50 ans, mais c'est encore un chiffre faible par rapport aux recommandations. Même si l'on observe une augmentation entre 2004 et 2007, cette augmentation reste insuffisante compte tenu du bénéfice global qu'elles en tirent. Aux Pays-Bas, cette proportion est de 64% pour les femmes de plus de 50 ans (Lodder *et al.*, 2003) et pour certains centres aux États-Unis de 44% (Schwartz *et al.*, 2004). Les facteurs explicatifs de ces différences sont liés à la fois aux attitudes professionnelles et à celles des femmes, mais aussi à la structuration de l'offre de soins telle qu'elle est réalisée en France (Julian-Reynier *et al.*, 2000; Julian-Reynier *et al.*, 2001).

Il faut rappeler que les tests ne détectent aucune mutation dans la très grande majorité des cas, et que le risque chez les apparentés est alors évalué en fonction de l'importance de l'histoire familiale. Les quelques études de la littérature portent sur les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire et montrent qu'il existe une différence significative de perception du risque de cancer entre les femmes à risque sans mutation identifiée et les femmes non mutées vraies, et qu'il n'existe pas globalement de « fausse » réassurance chez les premières (Bish *et al.*, 2002 ; Hallowell *et al.*, 2002 ; Dorval *et al.*, 2005). Néanmoins, ces études suggèrent également que certaines femmes n'interprètent pas correctement les implications de leur résultat et ne perçoivent pas la persistance du risque (Cypowj *et al.*, sous presse). Par ailleurs, >>>

dans le cas où l'on trouve un variant de signification inconnue, un pourcentage non négligeable de femmes l'interprète malgré tout comme une prédisposition génétique au cancer et certaines d'entre elles ont

recours à une chirurgie prophylactique (Vos *et al.*, 2008). De l'expérience des oncogénéticiens, il ne semble pas cependant que cette pratique soit observée en France.

CONCLUSION : DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES SUR L'IDENTIFICATION ET LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES PRÉDISPOSÉES

La diffusion des recommandations en matière de consultations et de tests génétiques pour l'identification des prédispositions n'est pas encore optimale. Elle peut être améliorée dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire mais surtout dans les cancers colorectaux où l'on constate un déficit très important de consultations et de tests. Ce déficit est particulièrement important pour les indications basées sur le phénotype MSI des tumeurs.

Chez les apparentés indemnes, il y a encore relativement peu d'information sur la dynamique de l'information. Les études sur les comportements de santé des personnes prédisposées sont encore peu nombreuses et restreintes aux prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire dans lesquelles on observe en France un faible taux de chirurgie prophylactique en comparaison avec les autres pays.

III. ÉLARGISSEMENT DES CRITÈRES D'ACCÈS AUX CONSULTATIONS ET AUX TESTS

Nous avons vu que la sensibilité des critères était assez médiocre dans les cancers du sein et de l'ovaire pour lesquels ils ne permettraient de détecter que 55% des cas mutés incidents. Avec une moyenne approximative de 3 femmes indemnes, dont 40% sont trouvées mutées, par cas index, on n'identifierait finalement qu'une faible proportion des femmes mutées de la population. Compte tenu des nouvelles connaissances dont nous disposons et du constat sur le manque d'efficacité des critères actuels, nous proposons des modifications de ces critères dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire.

En revanche, nous ne proposons pas de modification des critères qui sont efficaces dans les prédispositions aux cancers colorectaux, dans lesquelles le problème principal est celui de la diffusion des recommandations en matière de consultations et de tests.

A. RECHERCHE DE MUTATIONS BRCA1/2 DANS LES CANCERS DE L'OVAIRE ISOLÉS

La littérature nous apprend que le pourcentage de femmes mutées BRCA1/2 dans les cancers de l'ovaire isolés est loin d'être négligeable. Il est en effet de 23 à 42% dans les populations comportant des mutations fondatrices et de 8 à 15% dans les populations qui, comme la France, n'en comportent pas (Moslehi *et al.*, 2000 ; Risch *et al.*, 2001 ; Pal *et al.*, 2005 ; Jacobi *et al.*, 2007 ; Brozek *et al.*, 2007). Nous avons envisagé plusieurs scénarios dans lesquels nous proposons de tester les femmes atteintes de cancer de l'ovaire, quelle que soit l'histoire familiale, en incluant un critère d'âge et/ou un critère histologique. Le scénario qui donne la meilleure efficacité est celui où l'on combine ces diffé-

rents critères en ajoutant aux critères familiaux actuels (au moins une apparentée au 1^{er} degré atteinte de cancer du sein ou de l'ovaire) les cancers de l'ovaire isolés ayant un âge au diagnostic inférieur à 70 ans, avec exclusion des tumeurs *borderline*, des cancers mucineux et des cancers non épithéliaux qui ne font pas partie du spectre de l'affection. Cette extension des recommandations aurait l'avantage de détecter une grande proportion (> 90%) des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 parmi les femmes ayant développé un cancer de l'ovaire.

Cette extension des recommandations permettrait d'améliorer substantiellement la sensibilité globale. En effet, les quelques 2 700 cas incidents supplémentaires de cancer de l'ovaire permettraient de détecter près de 450 mutations dont 26% n'auraient pas été détectées par les critères actuels. Cette extension ferait passer la sensibilité globale à 70% des femmes mutées atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire, sans beaucoup modifier la valeur prédictive positive qui serait alors de 7,7% (annexe 5).

B. UTILISATION DE CARACTÉRISTIQUES TUMORALES POUR LA RECHERCHE DE MUTATIONS DANS LES CANCERS DU SEIN

Le cancer médullaire est rare (2%), mais environ 10% des tumeurs de ce type seraient associées à une mutation constitutionnelle de BRCA1 (Eisinger *et al.*, 1998). Cette caractéristique tumorale a été retenue comme indication d'analyse génétique constitutionnelle, quels que soient l'âge et l'histoire familiale. Il semble que cette recommandation soit peu suivie en dehors d'une histoire familiale. De plus, les estimations du Breast Cancer Linkage Consortium (1997) indiquent que la >>>

proportion des tumeurs médullaires associées à une mutation de BRCA1 doit être probablement revue à la baisse (Peto *et al.*, 1999 ; Antoniou *et al.*, 2004). Une forte proportion (de l'ordre de 70%) des tumeurs chez les femmes mutées BRCA1 serait de type « triple négatif » (tumeur n'exprimant pas les récepteurs aux estrogènes ER, à la progestérone PgR, et à l'herceptine HER-2) contre seulement 20% des témoins (Lakhani *et al.*, 2005 ; Litwiniuk *et al.*, 2008). Une étude récente rapporte une haute fréquence de mutations BRCA1, et plus faible de BRCA2, chez des femmes dont la tumeur était triple négative, mais il s'agissait de femmes recrutées par des consultations d'oncogénétique (Atchley *et al.*, 2008). Il paraît difficile, pour l'instant, de proposer cette caractéristique tumorale comme indication de test vu sa fréquence en population générale car cela impliquerait un très grand nombre de tests avec, en corollaire, une très faible VPP, sauf peut-être si elle était croisée avec d'autres critères comme l'âge au diagnostic. Les données actuelles sur les caractéristiques tumorales dans les tumeurs du sein ne sont pas suffisantes pour proposer un élargissement des indications de consultation et de test mais cette question mériterait d'être soigneusement étudiée dans l'avenir.

C. FAUT-IL ENVISAGER UN DÉPISTAGE BEAUCOUP PLUS LARGE ?

L'organisation de l'oncogénétique est basée actuellement sur l'identification des personnes prédisposées pouvant bénéficier d'une prévention par l'intermédiaire de personnes atteintes présentant des critères bien définis. Malgré l'élargissement des critères que nous proposons, il faut être conscient que cette approche ne permet pas de repérer toutes les personnes mutées car un nombre non négligeable d'entre elles n'ont aucun apparenté présentant les critères. Les raisons pour lesquelles, malgré tout, le groupe ne préconise pas de sortir de ce schéma sont de plusieurs ordres.

En premier lieu, nous avons vu qu'il y avait de bonnes raisons de penser qu'il existe une hétérogénéité des risques parmi les personnes porteuses de mutations et que les personnes détectées en dehors d'un contexte familial ont des risques de cancer moins élevés. Une des façons de s'en assurer sera de mettre en place un suivi des personnes prédisposées recensées par l'intermédiaire d'un seul apparenté atteint. Il serait prématuré d'envisager un élargissement à une population encore plus large avant d'avoir évalué la mise en place de ces nouveaux critères.

Par ailleurs, un élargissement à une population nettement plus importante de personnes atteintes, outre le problème du nombre croissant de tests, aurait l'inconvénient de rendre encore plus difficile l'interprétation des mutations trouvées, en particulier des variants de signification inconnue. Avec les indications actuelles, le nombre de variants de signification inconnue détectés par les laboratoires représente environ la moitié des mutations délétères identifiées pour BRCA1 (722 pour 1 529) et ce nombre est supérieur à celui des mutations délétères identifiées pour BRCA2 (1 218 pour 944) (R. Lidereau, communication personnelle). Par ailleurs, nous avons vu que certaines personnes trouvées porteuses d'un variant de signification inconnue avaient tendance à interpréter ce résultat comme une prédisposition génétique majeure, et pourraient être alors tentées de surutiliser les moyens de dépistage. Ce problème deviendrait insoluble si l'on envisageait de tester directement des personnes indemnes. Nous donnons en annexe 6 l'exemple des problèmes rencontrés lors de la mise en place du dépistage systématique de la mucoviscidose. Compte tenu des connaissances actuelles, une telle attitude nous semblerait irresponsable pour les prédispositions majeures aux cancers.

L'aspect technique de la recherche de mutation peut apparaître actuellement comme un frein possible à

l'élargissement des recommandations en raison de leur coût, dû en particulier à la grande taille des gènes et à la très grande variété des mutations délétères observées en France. Compte tenu de la rapidité d'évolution dans le domaine technique, il est probable que cet aspect se situera au second plan dans

l'avenir et il a semblé au groupe de travail que la dimension qui doit être prise en compte avant tout est celle de l'efficacité et de la qualité de la prise en charge des personnes à risque. Quoiqu'il en soit, il sera indispensable que les propositions de ce rapport fassent l'objet d'une évaluation économique ultérieure.

CONCLUSION : ÉLARGISSEMENT DES CRITÈRES D'ACCÈS AUX CONSULTATIONS ET AUX TESTS

Il semble souhaitable d'élargir les indications de consultations et de tests pour les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire pour augmenter leur efficacité en incluant certains cancers de l'ovaire isolés. Cet élargissement permettrait de détecter la grande majorité (70 %) des femmes mutées atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Aucun élargissement n'est préconisé dans les cancers colorectaux où les critères, s'ils étaient appliqués, auraient une très bonne efficacité.

Il n'est pas envisagé d'élargir les critères à l'ensemble des personnes atteintes d'un cancer appartenant au spectre d'une prédisposition majeure et encore moins à une population de personnes indemnes en l'absence de mutation identifiée chez un cas index.

IV. IMPACT DES RECOMMANDATIONS SUR LE NOMBRE DE TESTS ET DE CONSULTATIONS ET SUR LE NOMBRE DE PERSONNES PRÉDISPOSÉES À PRENDRE EN CHARGE MÉDICALEMENT

Le tableau II présente un récapitulatif de l'efficacité des recommandations actuelles et élargies, avec le nombre de personnes mutées identifiées par année attendu à l'équilibre, c'est-à-dire lorsque seuls les cas incidents répondant aux critères seront vus en consultation et se verront prescrire un test génétique, dans les deux types de prédisposition majeure aux cancers. Le tableau indique également les estimations des besoins en consultations et en tests génétiques, que ces recommandations génèrent, ainsi que leurs conséquences en termes de nombre de personnes prises en charge médicalement.

A. PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE

Même en l'absence d'élargissement des critères, on peut s'attendre à ce qu'une meilleure diffusion des recommandations augmente le nombre de consultations et de tests ainsi que de personnes à risque (mutées ou non) à prendre en charge. Cette augmentation est difficile à chiffrer dans la mesure où nous ne pouvons évaluer avec précision le taux de diffusion des recommandations. On peut seulement remarquer que les figures 1 et 4 n'indiquent pas de plateau pour l'instant, ce qui traduit probablement le fait que le « rattrapage » des cas prévalents n'est pas terminé, sans qu'il soit possible de déterminer le moment où l'équilibre sera atteint. Nous avons établi nos estimations à partir des chiffres théoriques de l'annexe 3 qui supposent atteint l'état d'équilibre. Pour les femmes apparentées, nous nous sommes basés sur l'estimation des rapports d'activité qui indiquent que chaque cas index muté amène à la

consultation environ 3 femmes (cf. plus haut II-B-2)) dont 40 % sont trouvées mutées. Nous avons fait l'hypothèse que les cas index sans mutation identifiée dans un contexte familial génèrent le même nombre de femmes apparentées devant faire l'objet d'une prise en charge puisqu'elles font partie de familles à risque. Les modalités de ces prises en charge doivent être alors adaptées à l'importance de l'histoire familiale.

Dans l'hypothèse où tous les cas incidents répondant aux critères actuels seraient testés, on peut estimer (annexe 3) qu'environ 3 000 femmes seraient testées, dont 330 seraient trouvées mutées. Les femmes mutées généreraient la prescription d'un test chez 1 000 apparentées dont 400 seraient trouvées mutées. En admettant que les femmes testées nécessitent au minimum 2 consultations d'oncogénétique, le nombre de consultations nécessaires serait de 8 000 ($3\,000 \times 2 + 1\,000 \times 2$) et le nombre total de tests serait d'environ 4 000 ($3\,000 + 1\,000$). Le nombre de femmes à prendre médicalement en charge peut s'obtenir en sommant le nombre de femmes mutées index (330), de leurs apparentées mutées (400) et des apparentées des cas index sans mutation identifiée ($2\,670 \times 3 = 8\,010$) donc environ 8 800 dont la plupart seraient des femmes à risque sans mutation identifiée.

À ces consultations, il faut ajouter celles qui se situent en dehors des critères recommandés, et dont le nombre est difficilement chiffrable. Après avoir constaté l'absence d'indication de test génétique, l'oncogénéticien apprécie, en fonction de l'histoire personnelle et familiale des patients, s'il y a lieu de proposer une surveillance particulière.

Avec l'élargissement des critères d'indication de test aux

cancers de l'ovaire décrit ci-dessus (annexe 5), on peut estimer que le nombre de tests et de consultations serait multiplié par un facteur proche de 2, mais que le nombre de femmes à prendre en charge ne serait augmenté que de 5% puisque les cas isolés de cancers de l'ovaire ne génèrent pas d'apparentés à prendre en charge lorsqu'aucune mutation n'est trouvée (tableau II).

Il faut être conscient que ces chiffres sont des estimations qui seront valables à terme lorsque le processus aura atteint un équilibre où tous les cas incidents remplissant les critères d'éligibilité bénéficieront d'un test génétique. Il faut tenir compte de la situation actuelle dans laquelle l'équilibre n'est pas atteint et où tous les cas prévalents (et leurs apparentés) continuent de bénéficier d'une prise en charge médicale avec tous les examens que cela implique. Le nombre de femmes mutées identifiées entre 2003 et 2007 (index et apparentées) sont indiqués dans le tableau III. Comme on peut le constater, le nombre de femmes mutées identifiées en 2007 (591 index et 660 apparentées) est supérieur aux estimations données dans le tableau II avec les critères actuels, et reste encore supérieur à ces estimations après élargissement des critères. Le nombre de femmes à surveiller en l'absence de mutation identifiée est très important dans tous les cas de figure. D'après le rapport d'activité, le nombre de cas index sans mutation identifiée était de 3 792 en 2007. Il devrait être à l'équilibre de 2 726 par an avec les critères actuels et de 5 330 avec ceux que nous proposons.

B. PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS COLORECTAUX

Dans la mesure où nous ne proposons pas de modifier les critères tels qu'ils sont définis dans les recommandations de 2003, nous avons estimé les besoins si ces critères étaient parfaitement appliqués et si la diffusion était efficace, c'est-à-dire la situation à

l'équilibre telle que décrite dans l'annexe 3, où tous les cas index seraient incidents et les tumeurs toujours disponibles pour un phénotypage. Ces critères impliqueraient de phénotyper 15 000 tumeurs par an dont près de 3 500 seraient de phénotype MSI et amèneraient à retenir l'indication d'une consultation de génétique oncologique et d'une étude moléculaire constitutionnelle. Celle-ci conduirait à l'identification d'une mutation dans près de 1 000 cas et à tester quelques 4 200 apparentés dont 1 680 seront mutés. Le nombre de tests serait donc au total de 5 200 par an. Il faut également considérer les agrégations familiales de cancers colorectaux et/ou les données coloscopiques (cancer colique ou rectal associé à un nombre restreint de polypes adénomateux, synchrones ou non) pouvant justifier une consultation de génétique oncologique, en dehors des cas présentant un phénotype MSI. Il faut effectivement envisager dans ces situations la possibilité d'un autre type de prédisposition génétique aux polypes et cancers colorectaux telles qu'une forme atténuée de polypose adénomateuse ou une forme héréditaire non polyposique non associée à une mutation constitutionnelle du gène MMR (syndrome X)... situations qui peuvent donc conduire à proposer un autre type d'étude constitutionnelle et justifient l'établissement de recommandations spécifiques pour le dépistage endoscopique. On peut estimer le nombre de cas de syndrome X en considérant les quelques 250 cas incidents de CCR présentant les critères familiaux mais non mutés MMR (appendice 3). Si l'on admet que deux consultations au moins sont nécessaires en cas de prescription d'une recherche de mutation MMR et au moins une pour les cas familiaux sans MSI, on aboutit à 10 600 consultations par an ($5\,200 \times 2 + 250$). Le nombre de personnes à prendre en charge médicalement peut être alors estimé à 3 700 par an ($1\,000 + 1\,680 + 250 \times 4,2$). Les chiffres sont repris dans le tableau II. Nous >>>

ne comptons pas dans ces estimations les cas de CCR présentant des caractéristiques justifiant une surveillance particulière des apparentés (âge au diagnostic avant 50 ans ou histoire familiale au 1^{er} degré).

Dans la situation actuelle, les critères de recherche de mutation essentiellement familiaux amèneraient à tester 690 personnes par an dont 400 seraient trouvées mutées (fin annexe 3) ce qui conduirait à tester 1 680 apparentés dont 672 seraient trouvés mutés. Le nombre de consultations serait d'environ 4 800 par an $((690+1\ 680) \times 2)$ et le nombre de personnes à prendre en charge d'environ 2 300 par an $(400 + 672 + 290 \times 4,2)$. L'adéquation aux recommandations actuelles se solderait par une augmentation du nombre de consultations d'un facteur 2,2 et du nombre de tests d'un facteur 3,2. Le nombre de personnes à prendre en charge ne serait augmenté que d'un facteur 1,6.

Le nombre réel de personnes mutées identifiées en 2007 (tableau III) est inférieur à ces estimations (241 index et 332 apparentées), quels que soient les critères utilisés. Quant au nombre de personnes à surveiller en l'absence de mutation identifiée, il est très dépendant de la stratégie utilisée. Le nombre de cas index sans mutation identifiée était de 659 en 2007. Il devrait être à l'équilibre de 287 avec les critères familiaux actuels et de 2 355 avec les critères basés sur les caractéristiques tumorales. La raison est que les critères familiaux comportent également un critère d'âge strict qui diminue le nombre de faux positifs, alors que les critères basés sur les caractéristiques tumorales génèrent des faux positifs en plus grand nombre. Les conséquences de ces derniers critères en termes de personnes à surveiller sont beaucoup moins importantes puisque beaucoup de patients mutés ne se situent pas dans un contexte familial.

La situation est encore plus complexe dans les polyposes multiples non dues à APC qui présentent un risque important de cancer colorectal. Avec la mise

en place au plan national du dépistage de masse du cancer colorectal (par la recherche d'un saignement occulte dans les selles suivie, en cas de positivité, d'une coloscopie) et la multiplication du nombre de coloscopies qui en découlera, on peut penser qu'un certain nombre de ces polyposes seront découvertes de manière fortuite. Parmi les 15 millions de personnes concernées par le dépistage de masse du CCR, la proportion de personnes portant au moins 1 adénome serait de l'ordre de 35% (Jørgensen *et al.*, 1993 ; Neugut *et al.*, 1995 ; Lieberman *et al.*, 2000). Le registre des polypes de Côte d'Or, qui comprend l'ensemble des patients chez qui un polype adénomateux a été diagnostiqué pour la première fois, donne un taux de patients porteurs d'au moins 15 polypes adénomateux de l'ordre de 3 pour 10 000 (Jean Faivre, communication personnelle). On attend à terme que 3 millions de personnes se prêtent au dépistage chaque année et permettent de détecter environ 300 polyposes. Certaines de ces polyposes pourraient être dues à des mutations généralement bi-alléliques du gène MYH dans une proportion non négligeable, les études rapportant un taux de l'ordre de 25% dans les polyposes où la recherche de mutation du gène APC s'était avérée négative (Sampson *et al.*, 2005). Le rapport d'activité indique que le nombre de tests visant à rechercher des mutations constitutionnelles de ce gène a augmenté ces derniers temps. Il faut noter cependant que la réflexion sur les critères de prescription de ce test est en cours et qu'il existe, en particulier, des incertitudes concernant les risques tumoraux associés à la présence des mutations mono-alléliques du gène MYH, ainsi que l'opportunité et les modalités du suivi endoscopique des individus hétérozygotes et donc la nécessité de les identifier. Il nous est évidemment impossible de donner une évaluation des besoins avant qu'une expertise spécifique soit organisée sur le sujet.

CONCLUSION : IMPACT DES RECOMMANDATIONS SUR LE NOMBRE DE TESTS ET DE CONSULTATIONS ET SUR LE NOMBRE DE PERSONNES PRÉDISPOSÉES À PRENDRE EN CHARGE MÉDICALEMENT

On peut s'attendre à une augmentation importante des besoins en matière de consultations d'oncogénétique et de tests dans les prédispositions majeures aux cancers. Dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire, cette augmentation sera la conséquence d'une meilleure diffusion des recommandations et de l'information dans les familles, mais surtout d'un élargissement des indications que nous proposons pour les critères de recherche de mutations BRCA1/2. Cet élargissement aurait pour conséquence une augmentation substantielle (d'un facteur proche de 2) du nombre des consultations et des tests génétiques, mais une faible augmentation (5%) des prises en charge de personnes à risque, donc des examens médicaux et des actes de chirurgie prophylactique. Dans les prédisposition aux cancers colorectaux, la simple adéquation aux recommandations actuelles devrait prédire une très forte augmentation (d'un facteur supérieur à 3) du nombre de tests génétiques et de consultations d'oncogénétique par rapport à la pratique actuelle, et dans une moindre mesure (60%) du nombre de personnes à surveiller médicalement. Le nombre de consultations risque également de s'accroître du fait du dépistage de masse du cancer colorectal qui va entraîner la découverte d'un certain nombre de polyposes multiples justifiant une consultation de génétique et éventuellement la recherche d'une mutation du gène MYH dont les indications sont à clarifier.

V. PROPOSITION D'OPTIMISATION DE L'ORGANISATION DE L'ONCOGÉNÉTIQUE

La question qui se pose, immédiatement à la suite des recommandations pour un élargissement des critères d'accès et aux consultations et aux tests et pour une meilleure diffusion de ces recommandations, est celle de l'organisation de l'oncogénétique et de sa capacité d'absorption des consultations et des tests qui seront nécessaires dans l'avenir.

Le dispositif a bénéficié du Plan Cancer dès 2002 avec plusieurs soutiens financiers successifs permettant aujourd'hui un large accès dans un cadre garantissant éthique, confidentialité, qualité et gratuité des tests. En 2007, au niveau national, 102 sites de consultations d'oncogénétique sont répartis sur tout le territoire dans 66 villes. Toutes les régions sont couvertes. La liste des consultations est disponible sur les sites de l'INCa, de la FNCLCC ainsi que sur les sites d'Orphanet (www.orpha.net, site des maladies rares), de la Ligue nationale contre le cancer et de différentes associations de patients. L'accès aux tests de prédisposition génétique des cancers repose sur la consultation d'oncogénétique où ces tests sont prescrits, selon le risque évalué par l'oncogénéticien. Ces tests sont réalisés par un réseau de laboratoires référents (16 pour les gènes BRCA1/2, 15 pour les gènes MMR).

1) IL FAUT GARDER ET RENFORCER LA QUALITÉ DU DISPOSITIF

En premier lieu, nous souhaitons insister sur l'importance que la prescription des tests soit effectuée au sein d'une consultation de génétique. Chez la personne asymptomatique, elle rentre dans le cadre du décret récent sur les examens génétiques à fins médicales (décret no 2008-321 du 4 avril 2008) et ne peut être réalisée en dehors

d'une équipe pluridisciplinaire déclarée. Cependant, même dans un cadre diagnostique chez une personne atteinte où ce test pourrait être théoriquement prescrit par tout médecin, l'encadrement de la démarche par une équipe pluridisciplinaire paraît hautement souhaitable en oncogénétique. En effet, la recherche d'une mutation constitutionnelle n'est jamais anodine. La découverte d'une prédisposition peut avoir des répercussions importantes sur l'intégrité psychologique mais aussi physique (chirurgie prophylactique). La démarche, qui doit rester volontaire, nécessite que la personne en ait parfaitement compris l'implication, en particulier la nécessité de diffuser l'information aux membres de sa famille. L'oncogénéticien est le mieux placé pour effectuer cette prise en charge et garantir que les étapes qui suivront le résultat du test, la diffusion aux membres de la famille et le suivi clinique, seront bien réalisées. L'encadrement prévu pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales par le décret du 6 avril 2008 va parfaitement dans ce sens puisqu'il impose que la personne soit « ... informée des modalités de transmission de la maladie génétique recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille ». L'interprétation du résultat de l'étude moléculaire constitutionnelle (signification des altérations génétiques identifiées, en particulier pour les altérations n'introduisant pas un codon stop prématuré) est parfois complexe et elle est du ressort des oncogénéticiens.

2) IL FAUT OPTIMISER L'ORGANISATION ET AUGMENTER LA CAPACITÉ D'ABSORPTION

En termes d'organisation, l'effort doit être concentré sur la qualité et l'efficacité de l'identification et de la

prise en charge des personnes réellement à risque, d'une part par un travail d'information des spécialistes qui sont amenés à prendre en charge les patients, d'autre part par la mise en place d'une organisation qui permettrait d'harmoniser toutes les étapes allant de la consultation d'oncogénétique jusqu'à la prise en charge clinique et psychologique des personnes prédisposées. Dans les syndromes HNPCC/Lynch, il serait dommage que l'atout représenté par le phénotype caractéristique que représente MSI pour les prédispositions aux cancers digestifs ne soit pas mieux exploité, mais il faut être conscient qu'il existe une difficulté organisationnelle pour la détermination du statut des microsatellites et l'étude de l'expression des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN. Le programme de structuration de plates-formes de génétique moléculaire somatique récemment mis en place par l'INCa devrait amé-

liorer l'organisation des tests génétiques sur les tumeurs et on peut espérer qu'il aide à obtenir progressivement une adéquation aux recommandations actuelles. De façon plus générale, cette prise en charge globale, allant du diagnostic de prédisposition à la prise en charge médicale et chirurgicale des personnes à risque, pourrait être favorisée par le développement de centres pluridisciplinaires spécialisés. Il faudrait également organiser la formation de personnes compétentes dans les disciplines concernées et prévoir les postes nécessaires à cette prise en charge. L'évaluation des ressources nécessaires à la structuration de tels centres devrait faire l'objet d'études spécifiques réunissant tous les acteurs concernés. La mise en place d'une organisation encore plus efficace permettra par ailleurs dans l'avenir de faire face aux nouvelles prédispositions qui seront très probablement identifiées dans les cancers fréquents.

CONCLUSION : PROPOSITION D'OPTIMISATION DE L'ORGANISATION DE L'ONCOGÉNÉTIQUE

L'élargissement et la diffusion des recommandations pour l'accès aux consultations et aux tests génétiques laissent prévoir une augmentation importante de l'activité d'oncogénétique qui doit cependant continuer d'être étroitement encadrée, en particulier pour la prescription de tests génétiques. L'augmentation d'activité nécessitera une optimisation de l'organisation et une augmentation de la capacité d'absorption. Les ressources nécessaires à cette optimisation de l'organisation devront faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. Elles permettront de faire face aux nouvelles prédispositions qui seront très probablement identifiées dans les cancers fréquents.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Dans ce rapport nous avons évalué l'utilité clinique des consultations et des tests en oncogénétique avec les recommandations actuelles pour l'identification et la prise en charge des deux prédispositions majeures et tenté d'évaluer la diffusion de ces recommandations en pratique réelle. Nous avons proposé de modifier ces recommandations pour la recherche de mutations pour en améliorer l'efficacité. Nous avons tenté de chiffrer les besoins en consultations et en tests génétiques que les recommandations actuelles nécessiteraient si elles étaient suivies et l'augmentation des besoins que les nouvelles recommandations induiraient. Nous avons également proposé des pistes pour améliorer ces recommandations dans l'avenir et souligné l'importance de mettre en place rapidement des expertises spécifiques.

Dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire, il semble urgent de se pencher sur l'intérêt des caractéristiques tumorales pour la recherche de mutations, mais aussi sur l'analyse des résistances aux moyens de prévention aussi bien du côté du personnel soignant que des patients. Il conviendrait également de réfléchir à la prise en compte des facteurs modificateurs des risques récemment mis en évidence. Dans le domaine des cancers colorectaux, il serait indispensable de mieux analyser les freins à la diffusion des recommandations pour l'identification des mutations MMR et de trouver des mesures pour la promouvoir. Nous donnons en annexe 7 quelques propositions qui permettraient d'améliorer la diffusion des recommandations pour l'identification des mutations des gènes MMR. Une expertise spécifique sur les mutations du gène MYH devrait être organisée très rapidement car des recherches de mutations sont déjà engagées dans

les familles, alors que la réflexion est encore en cours. La publication de recommandations dans ce domaine est une priorité d'autant que la généralisation du dépistage du CCR conduit à diagnostiquer de plus en plus de polyposes dont certaines sont probablement des indications à la recherche de telles mutations.

Il est important de rappeler que les estimations données dans ce rapport sont basées sur des hypothèses simplificatrices qu'il n'est pas possible de vérifier, et sur des estimations qui sont assez imprécises. Il faut donc les prendre comme des ordres de grandeur qui guideront la réflexion sur les mesures à prendre mais qui devront être régulièrement réévalués en fonction des nouvelles connaissances.

Pour améliorer les connaissances qui alimenteront les futures expertises, un certain nombre de recherches pourraient être encouragées et soutenues, telles que la poursuite du suivi des femmes dans la cohorte GENEPSO, que nous avons mentionnée (I-A-1), et son extension aux femmes identifiées comme porteuses de mutation en dehors de critères familiaux. Parallèlement, la mise en place d'une cohorte de personnes trouvées porteuses d'une mutation d'un gène MMR, voire de MYH, semble nécessaire. Par ailleurs, l'expérience des consultations pourrait être mise à profit pour une mise en commun de données ayant pour objectif l'étude de la diffusion de l'information parmi les apparentés des cas index et en étudier les déterminants, sur un petit nombre de centres volontaires. Enfin, une étude sur les facteurs incitant ou non les femmes à la chirurgie prophylactique pourrait nous aider à mieux comprendre les raisons du retard de la France dans ce domaine. En ce qui concerne les gènes de susceptibilité à très faible pénétrance récemment mis en évidence (Easton *et al.*, 2007, Gold *et al.*, 2008), il pourrait éga-

lement être intéressant de participer à des recherches internationales pour savoir si des combinaisons particulières de ces polymorphismes, qui ont un effet marginal faible et ne peuvent être pris en considération en oncogénétique, ne pourraient pas atteindre des niveaux de risque comparables à ceux que l'on observe pour les mutations des gènes majeurs. Ceci conforte la nécessité d'organiser une veille permanente pour évaluer les résultats scientifiques et définir les modalités de leur application dans la pratique médicale. Cette veille pourrait également permettre d'anticiper les problèmes qui se poseront si d'éventuels gènes de prédisposition à

des cancers très communs, tel que le poumon et la prostate, étaient mis en évidence. Pour conclure, l'application effective des indications de consultations et de tests et leur élargissement proposé dans ce rapport permettront de faire bénéficier un plus grand nombre de personnes d'une prévention avérée efficace. Pour que ce bénéfice soit effectif, il faut que ces recommandations soient accompagnées d'une organisation optimale des différents circuits nécessaires à leur réalisation, mais aussi d'un encadrement très strict des modalités d'identification, de prise en charge et de suivi des prédispositions héréditaires.

RÉSUMÉ

L'identification et la prise en charge des prédispositions majeures aux cancers ont des bénéfices importants en termes de réduction de mortalité et d'incidence. La sensibilité des critères de prescription des tests pour la détection d'une mutation pourrait être améliorée. Dans les cancers du sein et de l'ovaire, il est proposé d'élargir les indications aux cancers de l'ovaire isolés apparus avant 70 ans. Dans les cancers colorectaux (syndrome HNPCC/Lynch), il est proposé d'améliorer la diffusion des recommandations actuelles en utilisant plus largement le phénotype MSI des tumeurs. Cependant, il n'est pas envisagé d'élargir les critères à l'ensemble des personnes atteintes d'un cancer appartenant au spectre d'une prédisposition majeure et encore moins à une population de personnes indemnes en l'absence de mutation identifiée chez un cas index. Par ailleurs, cet élargissement ne doit pas se faire au détriment d'une perte de contrôle de la prescription des tests qui doit être soigneusement encadrée au sein des struc-

tures d'oncogénétique, même chez les personnes atteintes. L'élargissement des critères de test et l'amélioration de la diffusion des recommandations se traduiront à terme par une augmentation du nombre de consultations et de tests génétiques d'un facteur 2 à 4, et dans une moindre mesure du nombre de personnes à prendre en charge médicalement.

Dans l'immédiat, il apparaît nécessaire de mettre en place des expertises spécifiques sur des questions telles que les indications de recherche MYH ou la valeur des caractéristiques tumorales pour l'indication de recherche de mutations BRCA1/2.

L'augmentation prévisible d'activité nécessitera une optimisation de l'organisation et une augmentation de la capacité d'absorption. Les ressources nécessaires à cette optimisation de l'organisation devront faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. De plus l'optimisation de l'organisation permettra de faire face aux nouvelles prédispositions qui seront très probablement identifiées dans les cancers fréquents.

RÉFÉRENCES

- **Aktan-Collan K, et al.** Psychological consequences of predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): a prospective follow-up study. *Int J Cancer* 2001; 93: 608-11.
- **Alarcon F, et al.** Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method. *Eur J Hum Genet* 2007;15:831-6
- **Alarcon F, et al.** PEL : An unbiased method for estimating genetic disease risk from pedigree data unselected for family history. *Genet Epidemiol* (en cours de révision).
- **Al-Tassan N, et al.** Inherited variants of MYH associated with somatic G:C T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-32.
- **Andrieu N, et al.** Familial risk of breast cancer in a French case-control study. *Cancer Detect Prev* 1994; 18: 163-9.
- **Antoniou A, et al.** A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002; 86: 76-83.
- **Antoniou A, 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.
- **Antoniou A, et al.** The BODICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1580-90.
- **Antoniou A, et al.** RAD51 135G-->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. *Am J Hum Genet.* 2007;81:1186-200.
- **Antoniou AC et al.** Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 937-48.
- **Atchley DP, et al.** Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4282-8.
- **Bish A, et al.** No news is (not necessarily) good news: impact of preliminary results for BRCA1 mutation searches. *Genet Med.* 2002; 4: 353-8.
- **Bonadona V, et al.** Contribution of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations to the incidence of breast cancer in young women: results from a prospective population-based study in France. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 43: 404-13.
- **Bonadona V, et al.** Estimation des risques tumoraux dans le syndrome HNPCC : l'étude ERISCAM. *Med Sci* 2008 24(HSn°1) : 18.
- **Bonaiti-Pellié C, et al.** Prédispositions héréditaires au cancer colorectal. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 701-10.
- **Brandberg Y, et al.** Psychological reactions, quality of life and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3943-9.
- **Breast Cancer Linkage Consortium.** Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349: 1505-10.
- **Brozek I, et al.** High frequency of BRCA1/2 germ-line mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol.* 2008; 108: 433-7.
- **Chen S, Parmigiani G.** Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.
- **Christophe V, et al.** Information spreading about hereditary carriage of a BRCA1/2 mutation and ovarian cancer and rate of consultation of the concerned relatives. *Bull Cancer* 2008; 95: 395-402. >>>

- **Collins VR, et al.** The impact of predictive genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: three years after testing. *Genet Med* 2007; 9: 290-7.
- **Cypowyj C, et al.** Subjective interpretation of inconclusive BRCA1/2 cancer genetic test results and transmission of information to the relatives. *Psychooncology* (in press).
- **Dawson SJ, et al.** Cancer risk management practices of noncarriers within BRCA1/2 mutation positive families in the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 225-32.
- **Domchek SM, et al.** Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 223-9.
- **Dorval M, et al.** No evidence of false reassurance among women with an inconclusive BRCA1/2 genetic test result. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2862-7.
- **Dunlop MG, et al.** Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 105-10.
- **Easton DF, et al.** Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-93.
- **Eisinger F, et al.** Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res* 1998; 58: 1588-92.
- **Eisinger F, et al.** Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219-37.
- **Foster C, et al.** Predictive genetic testing for BRCA1/2 in a UK clinical cohort: three-year follow-up. *Br J Cancer* 2007; 96: 718-24.
- **Gold B, et al.** Genome-wide association study provides evidence for a breast cancer locus at 6q22.33. *PNAS* 2008; 105: 4340-5.
- **Grann VR, et al.** Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations : an updated decision analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2520-29.
- **Gritz ER, et al.** Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1902-10.
- **Gronwald J, et al.** A survey of preventive measures among BRCA1 mutation carriers from Poland. *Clin Genet* 2007; 71: 153-7.
- **Hallowell N, 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.
- **Inserm-FNCLCC.** Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelles prises en charge ? Paris : Inserm, 1998.
- **Jacobi CE, et al.** Prediction of BRCA1/2 mutation status in patients with ovarian cancer from a hospital-based cohort. *Genet Med.* 2007; 9: 173-9.
- **Järvinen HJ, et al.** Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
- **Jenkins MA, et al.** Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 312-4.
- **Jenkins MA, et al.** Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 489-98.
- **Jørgensen OD et al.** The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 239-43.
- **Julian-Reynier C, et al.** Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for heredi-

- tary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 204-8.
- **Julian-Reynier C, 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.
 - **Julian-Reynier C.** Communication des risques en oncogénétique: impact sur les croyances et comportements de santé. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie* 2006 ; 5 : 9-13.
 - **Kauff ND, et al.** Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1-and BRCA2- associated breast and gynecologic cancer : a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331-37.
 - **Lahkani SR et al.** The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 2005; 20: 2310-8.
 - **Lieberman DA et al.** Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 162-8.
 - **Lindor et al.** Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293: 1979-85.
 - **Litwiniuk MM et al.** Expression of estrogen receptor beta in breast carcinoma of BRCA1 mutation carriers. *BMC Cancer* 2008; 8: 100.
 - **Lodder L, et al.** Attitudes and distress levels in women at risk to carry a BRCA1/BRCA2 gene mutation who decline genetic testing. *Am J Med Genet A* 2003; 119: 266-72.
 - **Lodder L, et al.** Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet* 2001; 98: 15-24.
 - **Lodder L, 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.
 - **Madalinska JB, et al.** Quality of life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6890-98.
 - **Mecklin JP, et al.** Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133: 1093-8.
 - **Meiser B, et al.** Psychological impact of genetic testing in women from high-risk breast-cancer families. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2024-31.
 - **Meiser B, et al.** Psychological impact of genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Clin Genet* 2004; 66:502-511.
 - **Metcalf KA, et al.** International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 2: 2017-22.
 - **Møller P, et al.** Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1713-7.
 - **Moslehi R, et al.** BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 1259-72.
 - **Neugut AI et al.** Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 402-8.
 - **Olschwang S.** Germline mutation and genome instability. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: S33-7.
 - **Olschwang S, et al.** Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (Hereditary NonPolyposis Colon Cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bull Cancer* 2004; 91 : 303-15.

>>>

- **Pal T, et al.** BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005 ; 104 : 2807-16.
- **Peto J, et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 943-9.
- **Phillips KA, et al.** Risk-reducing surgery, screening and chemoprevention practices of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Clin Genet* 2006; 70: 98-206.
- **Plevritis SK, et al.** Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 2006; 295: 2374-84.
- **Quehenberger F, et al.** Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005; 42: 491-6.
- **Rebbeck TR, et al.** Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1055-62.
- **Renkonen-Sinisalo L, et al.** Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2006; 120: 821-4
- **Risch HA, et al.** Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 700-10.
- **Risch HA, et al.** Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:1694-706.
- **Rodriguez-Bigas M, et al.** A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1758-62.
- **Sampson JR, et al.** Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362: 39-41.
- **Sampson JR, et al.** MutYH (MYH) and colorectal cancer. *Biochemical Society Transactions* 2005; 33: 679-83.
- **Schwartz MD, et al.** Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1823-9.
- **Shiloh S, et al.** Monitoring coping style moderates emotional reactions to genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a longitudinal study. *Psychooncology* 2008; 17: 746-55.
- **Tercyak KP, et al.** Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol* 2007; 25: 285-291.
- **Tilanus-Linthorst MM et al.** First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 53-60.
- **Van Oostrom I, et al.** Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3867-74.
- **Vasen H, et al.** The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- **Vasen H, et al.** New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-8.
- **Vos J, et al.** The counselees' view of an unclassified variant in BRCA1/2: recall, interpretation, and impact on life. *Psychooncology* 2008; 17: 822-30.
- **Warner E, et al.** Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-25.
- **Watson P, et al.** The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-9.

FIGURES ET TABLEAUX

FIGURE 1. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CONSULTATIONS
D'ONCOGÉNÉTIQUE ENTRE 2003 ET 2007

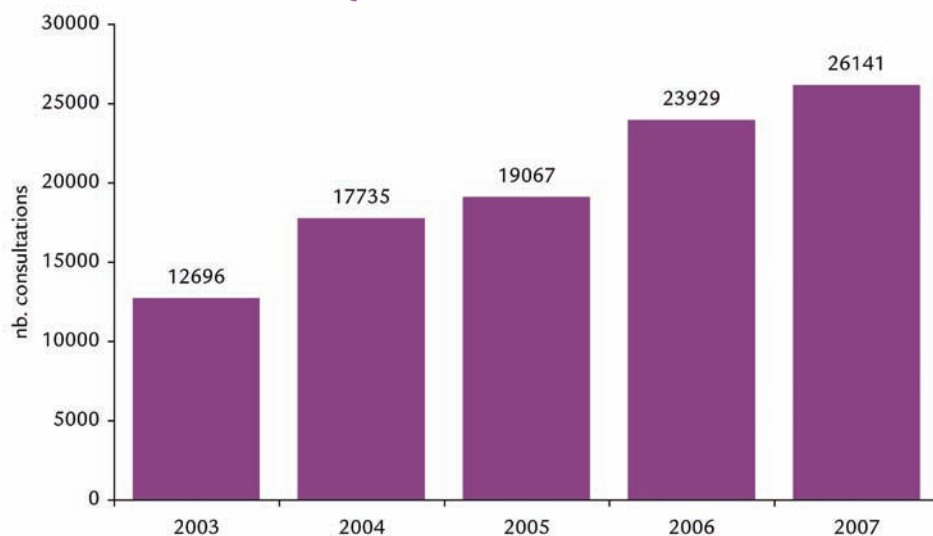


FIGURE 2. RÉPARTITION DES CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE
PAR PATHOLOGIE EN 2007

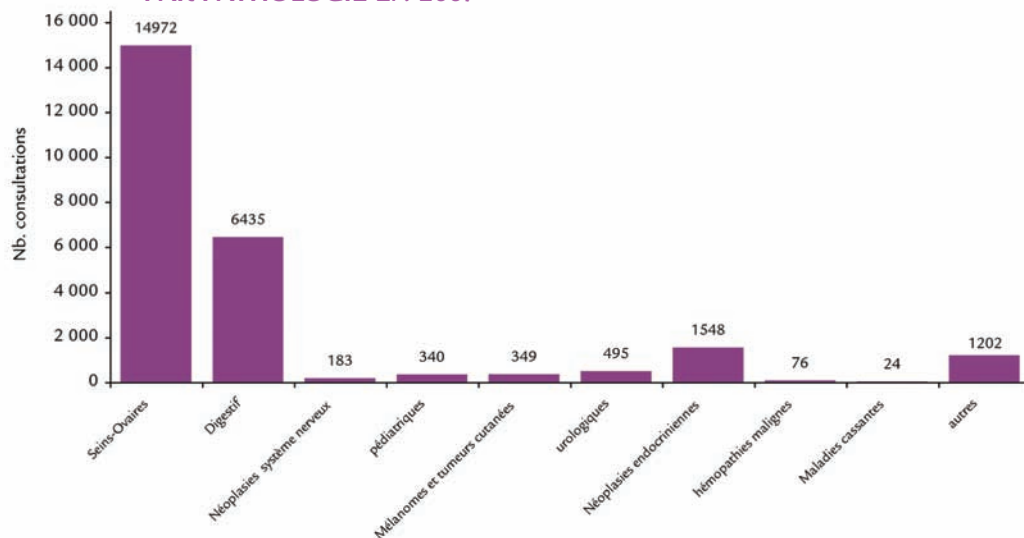


FIGURE 3. NOMBRE DE PRESCRIPTIONS ÉTABLIES POUR LES CAS INDEX ET LES APPARENTÉS ENTRE 2003 ET 2007

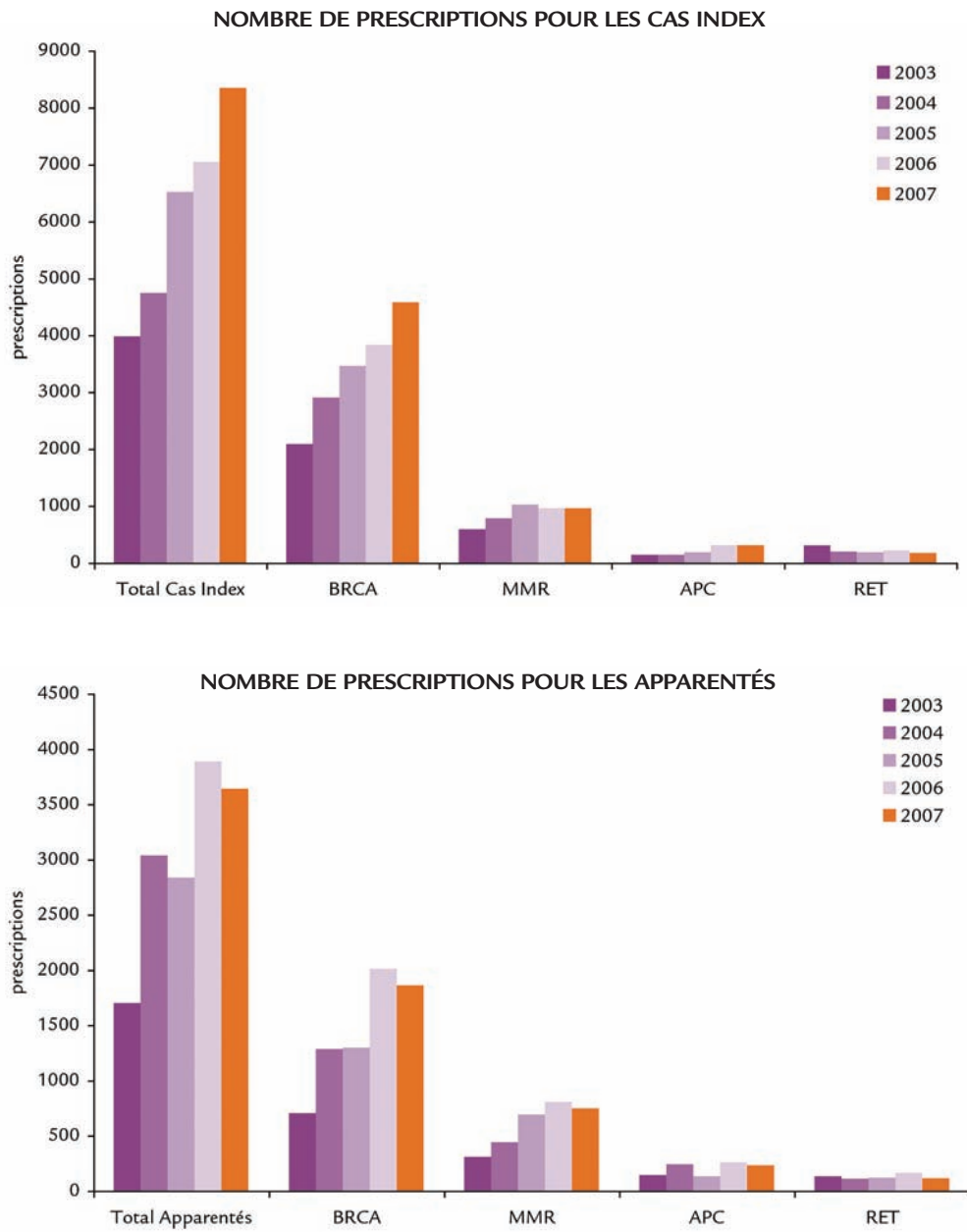


FIGURE 4. ÉVOLUTION DES TAUX DE MUTATIONS IDENTIFIÉES
PAR SYNDROME ENTRE 2003 ET 2007

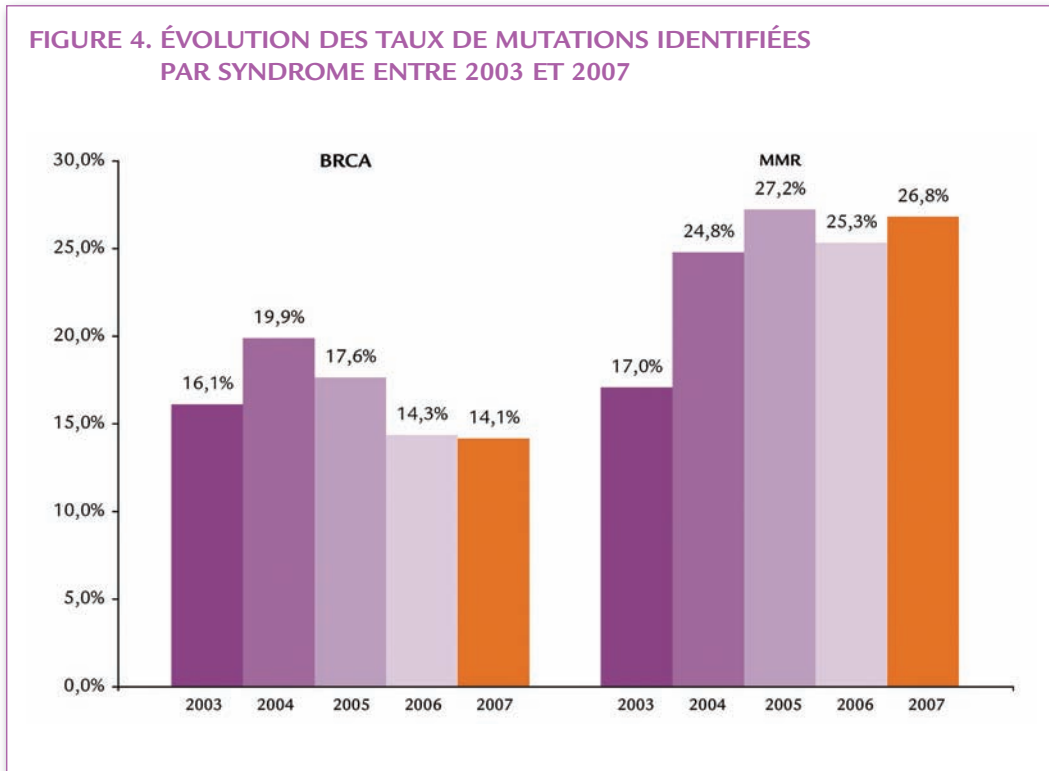


TABLEAU 1 : ANALYSES EFFECTUÉES PAR GÈNE ENTRE 2003 ET 2007

RECHERCHE MUTATIONS PONCTUELLES

	2003	2004	2005	2006	2007	2003-2007
BRCA1	2095	2560	3089	3548	4183	99,7 %
BRCA2	2084	2579	2996	3760	4114	97,4 %
MSH2	1144	1014	698	1033	948	-17,1 %
MLH1	1072	999	699	1058	900	-16,0 %
MYH		10	121	584	671	
RET	894	454	386	383	449	-49,8 %
MSH6	239	414	318	398	437	82,8 %
MEN1	382	418	302	428	408	6,8 %
APC	166	155	140	274	389	134,3 %
VHL	133	368	308	314	386	190,2 %
SDHB	37	188	249	316	342	824,3 %
SDHD	34	170	249	297	319	838,2 %
CDK4	172	370	236	271	262	52,3 %
P16	172	370	236	271	262	52,3 %
NF1	201	157	312	256	258	28,4 %
SDHC	33	113	138	131	169	412,1 %
P53	34	61	68	127	165	385,3 %
PATCHED	57	32	54	19	156	173,7 %
RB	124	120	120	98	116	-6,5 %
PTEN	67	74	63	89	106	58,2 %
NF2	55	41	31	124	96	74,5 %
HRPT2	26	72	30	21	80	207,7 %
BHD	12	20	32	46	79	558,3 %
FANCA				22	74	
AIP				160	69	
PMS2				22	64	
MC1R	80	50		47	55	
CDH1	12	24	1	49	53	341,7 %
XPC			7	8	50	
STK11	22	20	10	59	47	113,6 %
TSHR *	18	35	48	49	46	155,6 %
CASR *		9	14	8	45	

RECHERCHE RÉARRANGEMENTS COMPLEXES

2003	2004	2005	2006	2007	2003-2007	2004-2007
934	2559	2116	3774	4336	364,2%	69,4%
	92	595	2729	3780		
255	645	590	461	771	202,4%	19,5%
40	192	505	423	693	1 632,5%	260,9%
				8		
		5	7	3		
	14	28	55	152		985,7 %
	148	25	30	166		12,2 %
			80	192		
	292	127	202	294		0,7 %
			98	135		
			101	149		
	53	32	113	196		269,8 %
	3	151	161	257		8466,7 %
			55	57		
	10	52	80	158		1480,0 %
	15	19	10	6		-60,0 %
124	120	120	98	116	-6,5 %	-3,3 %
		1		94		
	20	30	96	65		225,0 %
				3		
			3	68		
	2	9	20	28		1300,0 %

TABLEAU 1 : ANALYSES EFFECTUÉS PAR GÈNE ENTRE 2003 ET 2007 (SUITE)

RECHERCHE MUTATIONS PONCTUELLES						
	2003	2004	2005	2006	2007	2003-2007
P27/KIP					44	
PRKAR1A	38	24	45	33	42	10,5 %
XPA			6	8	37	
ATM	10	51	40	52	35	250,0 %
ARLTS11				79	25	
SMAD4	31	29	5	25	25	-19,4 %
CEBPa				92	23	
FH				22	19	
INI1			8	4	19	
CHK2 *	139	334	26	66	16	-88,5 %
MET	21	2	3	15	16	-23,8 %
BMPR1A	31	29	2	24	15	-51,6 %
WRN	2	5	6		13	550,0 %
AML1 (RUNX1)				77	12	
JAK2 *				65	12	
FANCG					9	
NBS1 *				1	6	
CYLD *			4	6	5	
MRE11				11	4	
XPD			7	8	4	
BLM				5	2	
AXIN2			30		0	
SUFU				5	0	
LMNA	6	2				
PDGFRA	7					
	9 650	11 373	11 137	14 868	16 181	

* Certaines analyses déclarées relèvent plus de la recherche que d'un réel test diagnostique ayant une utilité clinique et pouvant être utilisé comme un test prédictif.

RECHERCHE RÉARRANGEMENTS COMPLEXES

2003	2004	2005	2006	2007	2003-2007	2004-2007
				0		
			8	15		
	21	0				
	192	23				
1353	4378	4428	8604	11742		

TABLEAU II. ESTIMATIONS DES BESOINS ANNUELS EN CONSULTATIONS ET EN TESTS GÉNÉTIQUES EN FONCTION DES RECOMMANDATIONS, ET CONSÉQUENCES EN TERMES DE PRISES EN CHARGE MÉDICALES, DANS LES PRÉDISPOSITIONS MAJEURES AUX CANCERS*

Recommandations	Efficacité			Nombre**		
	Sensibilité	VPP	Nbr mutés identifiés**	Consultations	Tests	Suivi médical
Cancers du sein et de l'ovaire						
Actuelles (critères essentiellement familiaux)	55 %	11 %	660 (1 251)	8 000	4 000	8 800
Élargies aux cancers de l'ovaire isolés avant 70 ans	70 %	8 %	979	14 160	7 080	9 200
Cancers colorectaux (HNPCC/Lynch)						
Critères essentiellement familiaux***	41 %	58 %	1 075 (573)	4 800	2 400	2 300
Actuelles effectivement appliquées (phénotype MSI)	95 %	31 %	2 790	10 600	5 200	3 700

* les estimations sont réalisées dans l'hypothèse où les cas index sont tous incidents et où toutes les personnes atteintes répondant aux critères bénéficieraient d'un test génétique
 ** cas index et apparentés
 *** proches des critères utilisés dans la pratique actuelle (voir fin de l'annexe 3)
 § nombre de personnes identifiées en 2007

TABLEAU III. NOMBRE DE PERSONNES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 OU MMR IDENTIFIÉES ENTRE 2003 ET 2007

BRCA1/2	2003	2004	2005	2006	2007	Total 2003-2007
Cas index porteurs d'une mutation	337	512	544	539	591	2 523
Apparentés porteurs d'une mutation	318*	447*	514*	661	660	2 600*
Total personnes porteuses d'une mutation	655*	959*	1 058*	1 200	1 251	5 123*
MMR	2003	2004	2005	2006	2007	Total 2003-2007
Cas index porteurs d'une mutation	195	251	190	269	241	1 146
Apparentés porteurs d'une mutation	238*	229*	235*	290	332	1 324*
Total personnes porteuses d'une mutation	433*	480*	425*	559	573	2 470*

* Estimations, d'apparentés porteurs d'une mutation n'ayant été répertorié qu'en 2006

ANNEXE 1 : LETTRE DE MISSION DU PRÉSIDENT DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER DU 22 FÉVRIER 2007

Objet : Mission confiée au Dr Bonaïti-Pellié par l'Institut National du Cancer.

Madame,

Le développement du diagnostic des prédispositions aux formes héréditaires de cancer et le renforcement des consultations d'oncogénétique ont été intégrés dans le Plan Cancer élaboré en 2003. Trois appels à projets ont été lancés en 2003, 2004 et 2005 pour renforcer l'oncogénétique et ont injecté un montant global de 12 millions d'euros pour renforcer les consultations et les laboratoires d'oncogénétique. Avec 19 000 consultations d'oncogénétique et 9 500 prescriptions de tests génétiques de prédisposition au cancer effectuées en 2005, les objectifs du plan cancer, basés sur des estimations établies par un groupe d'experts et regroupées dans un rapport établi par le Pr Eisinger en 2002 pour le Ministre de la Santé, sont maintenant dépassés.

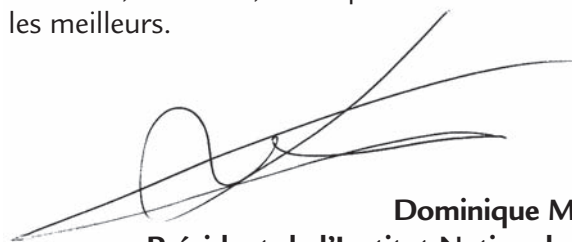
Cinq ans plus tard, après la phase de structuration et de renforcement du dispositif d'oncogénétique, il est souhaitable de procéder à une réactualisation de l'estimation des besoins de la population dans ce domaine. Votre notoriété, votre position au sein de la communauté scientifique et la reconnaissance de votre travail par vos pairs nous conduisent à souhaiter vous confier une mission d'expertise sur ce sujet.

L'objectif de ce travail est d'établir un rapport concernant l'évaluation des besoins de la population pour les

10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique. Il devra fournir des données quantifiées sur le nombre annuel de consultations et de tests d'oncogénétique nécessaires et expliciter les critères sur lesquels le groupe de travail a basé ses conclusions. Le rapport devra comprendre une réflexion sur l'évolution souhaitable du dispositif d'oncogénétique en termes d'offre de soins et d'accessibilité aux tests. Il devra aussi comprendre une réflexion sur l'évolution des ressources nécessaires au suivi d'un plus grand nombre de personnes identifiées comme étant à haut risque de cancer, suite à l'élargissement éventuel de l'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique. Ce rapport, dont la finalisation serait souhaitable d'ici le début de l'année 2008, sera présenté au board d'oncogénétique et a vocation à être rendu public.

Pour mener à bien vos travaux, vous vous appuyerez sur un groupe de travail composé d'experts en santé publique, d'oncogénéticiens, de biologistes, de cliniciens et de représentants des sciences humaines. Au sein de l'INCa, votre correspondant sera Frédérique Nowak, chargée de mission en oncogénétique et biologie moléculaire.

Espérant pouvoir compter sur votre collaboration, veuillez croire, Madame, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.



Dominique Maraninchi
Président de l'Institut National du Cancer

ANNEXE 2 : MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

- Santé publique : Patrick ARVEUX, Damien JOLLY
 - Épidémiologie génétique : Nadine ANDRIEU, Catherine BONAÏTI-PELLIÉ (coordinatrice)
 - Oncogénétique clinique : Valérie BONADONA, Bruno BUECHER, Catherine NOGUÈS
 - Oncogénétique biologique: Sylviane OLSCHWANG, Olga SINILNIKOVA, Dominique STOPPA-LYONNET
 - Génétique moléculaire : Marc DELPECH
 - Sciences économiques et sociales : Claire JULIAN-REYNIER, Fabienne ORSI
 - Cliniciens représentant les sociétés savantes :
 - Société française de sénologie et de pathologie mammaire : Elisabeth LUPORSI, Pascal PUJOL
 - Société nationale française de gastroentérologie : Jean-Christophe SAURIN
 - Représentant de l'Agence de la biomédecine : François THÉPOT
 - Correspondante à l'INCa : Frédérique NOWAK
-

ANNEXE 3 : EFFICACITÉ DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES POUR LA RECHERCHE DE MUTATIONS DANS LES PRÉDISPOSITIONS MAJEURES AUX CANCERS

RAPPEL DES DÉFINITIONS

On rappelle que la sensibilité est la probabilité que le sujet vérifie les critères sachant qu'il est porteur d'une mutation, la spécificité est la probabilité que le sujet ne vérifie pas les critères sachant qu'il est non muté, la valeur prédictive positive est la probabilité qu'un sujet soit porteur d'une mutation sachant qu'il vérifie les critères et la valeur prédictive négative la probabilité qu'un sujet soit non porteur sachant qu'il ne les vérifie pas. Rappelons également que ces paramètres, en particulier la sensibilité, sont hautement dépendants de la population dans laquelle les mutations sont recherchées. Ici, la sensibilité est définie comme le pourcentage de femmes présentant les critères familiaux parmi l'ensemble des personnes mutées atteintes et non parmi l'ensemble des personnes mutées de la population (elle serait dans ce dernier cas très inférieure). Certains des paramètres, en particulier la VPP, sont sensibles à la fréquence des personnes mutées en population générale, paramètre généralement estimé avec un large degré d'incertitude. Pour déterminer les paramètres d'efficacité, il est nécessaire de connaître le nombre de personnes qui vérifient les critères de recherche de mutation parmi les personnes mutées et parmi les personnes non mutées.

1) PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE

A. Nombre de femmes porteuses de mutations BRCA1/2

Les estimations de fréquence en population les plus fiables sont britanniques (Antoniou *et al.*, 2002) et indiquent une fréquence des porteurs de l'ordre de 2 pour

1 000 pour l'ensemble des mutations de chacun des deux gènes. Les cancers associés aux mutations BRCA surviennent essentiellement chez des femmes de moins de 70 ans, nous nous intéresserons à la tranche d'âge 20-70 ans. D'après l'INSEE, il y a en France environ 33 millions de femmes dont 20 millions sont âgées de 20 à 70 ans parmi lesquelles environ 40 000 femmes porteuses. Dans la population 26% des femmes ont entre 20 et 39 ans, 27% entre 40 et 59 ans, 10% entre 60 et 70 ans et on admettra que cette proportion est la même chez les porteuses. Compte tenu des risques associés au statut de porteuse, indiqués page 7 du rapport, on attend les nombres suivants de cas incidents par année chez des femmes porteuses dans chaque groupe d'âge :

- 43 atteintes entre 20 et 29 ans,
 - 86 atteintes entre 30 et 39 ans,
 - 178 atteintes entre 40 et 49 ans,
 - 223 atteintes entre 50 et 59 ans,
 - 66 atteintes entre 60 et 70 ans,
- soit un total de 596 cas incidents sur les 40 000 femmes porteuses ayant entre 20 à 70 ans. Nous négligeons ici le nombre de cas (en particulier de cancers de l'ovaire) qui apparaissent après 70 ans.

B. PROPORTION DE FEMMES MUTÉES QUI PRÉSENTENT LES CRITÈRES DE RECHERCHE DE MUTATIONS

On ne peut réaliser un calcul théorique à partir des critères de 2003 car il n'est pas possible d'estimer la probabilité de chacune des combinaisons de scores mais on peut remarquer que les indications actuelles ne sont pas très éloignées des critères de l'expertise publiée en 1998 (Inserm-FNCLCC, 1998). Un >>>

calcul approximatif peut être effectué avec ces critères qui étaient basés essentiellement sur des caractéristiques familiales :

- au moins 2 cas de cancer du sein chez des femmes, dont au moins un avant 40 ans, chez des apparentées du 1^{er} degré ;
- au moins un cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire chez des apparentées du 1^{er} degré ;
- au moins un cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez une femme et un cas de cancer du sein chez l'homme chez des apparentés du 1^{er} degré ;
- au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez des apparentés du 1^{er} degré ou du 2^e degré.

Le calcul exact de la probabilité de ces différents événements est formellement impossible et nous en donnons un calcul approché. Nous avons utilisé la distribution du nombre de filles dans une famille calculée à partir de la distribution du nombre d'enfants d'une femme née entre 1920 et 1939 (Pennec, 1996), tout en sachant que cette distribution ne tient pas compte de la censure due à la mortalité éventuelle.

Sachant que la distribution du nombre de filles est :

0	1	2	3	4	5	6
33%	34%	20%	8%	3%	1%	1%

On peut en déduire la distribution du nombre de sœurs d'une femme :

0	1	2	3	4	5
28%	33%	20%	10%	4%	5%

Pour calculer la probabilité des différents événements, il faut tenir compte de l'âge au diagnostic de l'index (en particulier pour calculer la probabilité qu'une sœur soit atteinte à un âge donné). Sans tenir compte de la localisation, si la femme est atteinte d'un cancer avant 40 ans, il suffit que sa mère ou une de ses sœurs soit atteinte, quel que soit leur âge, pour remplir les critères. Si aucune apparentée au 1^{er} degré

n'est atteinte, il faut qu'au moins 2 apparentés au 2^e degré soient atteints du côté maternel ou une seule du côté paternel. Les différentes possibilités pour qu'elles remplissent les critères sont figurées dans le schéma 1 à la fin de cette annexe. Si la femme est atteinte avant 40 ans, on admettra que ses sœurs éventuelles ont moins de 40 ans, et qu'elles ont donc *a priori* un risque de 8% d'être atteintes (sachant que leur probabilité est négligeable si elles ne sont pas mutées et de l'ordre de 15% si elles sont mutées). On peut estimer que la mère a environ 60 ans et son risque cumulé est alors de 60% si elle est mutée et de 6% si elle n'est pas mutée. La probabilité qu'aucune des sœurs ne soit atteinte est alors :

$$0,28 + 0,33 \times 0,92 + 0,20 \times 0,92^2 + 0,10 \times 0,92^3 + 0,04 \times 0,92^4 + 0,05 \times 0,92^5 = 0,89$$

La probabilité que les apparentés au 2^e degré soient atteints peut être calculée selon le même principe. En considérant les différentes possibilités, on trouve que la probabilité que la femme présente les critères est de 70%. Si la femme est atteinte entre 40 et 70 ans, on calcule les probabilités en suivant les différentes possibilités du schéma 2 à la fin de cette annexe. L'estimation finale est de 58%. Sachant qu'une femme atteinte a 25% de chance d'être atteinte avant 40 ans et 75% après, la probabilité globale qu'une femme atteinte présente les critères familiaux est de 61%. Sachant que nous avons négligé la censure, il est vraisemblable que cette probabilité soit sensiblement inférieure, de l'ordre de 55%.

C. PROPORTION DE FEMMES PRÉSENTANT LES CRITÈRES EN POPULATION GÉNÉRALE

Il y a peu de données publiées sur le nombre de femmes atteintes en **population générale** présentent les critères et donc susceptibles d'avoir un test prescrit. Une estimation provient d'une étude familiale réalisée sur une population hospitalière (Nadine Andrieu, 1994

et communication personnelle) : cette proportion serait de l'ordre de 6% pour le cancer du sein (on va admettre que c'est la même pour le cancer de l'ovaire). Sachant que l'on enregistre chaque année environ 54 000 cas incidents de cancer du sein ou de l'ovaire (Bélot et al., 2008), on devrait attendre 3 240 cas incidents ($54\,000 \times 0,06$) présentant les critères. Notons que ce pourcentage est assez proche de l'estimation donnée par le registre suisse des cancers du sein familiaux (Christine Bourchardy-Magnin, communication personnelle) qui est de 8%. Nous retiendrons ce dernier chiffre qui est estimé à partir de données de population. En admettant que 70% des femmes ayant un cancer du sein ou de l'ovaire sont atteintes avant 70 ans (âge au-delà duquel le pourcentage de porteuses parmi les femmes atteintes est négligeable), soit 37 800 cas, le nombre de femmes de moins de 70 ans présentant les critères en population, est de $37\,800 \times 0,08 = 3\,024$.

Pour les femmes non mutées, les nombres sont obtenus par différence. Au total, on obtient le tableau suivant pour les femmes atteintes entre 20 et 70 ans (cas incidents) :

		critères		total
		oui	non	
mutation	oui	328	268	596
	non	2 696	34 508	37 204
	total	3 024	34 776	37 800

On a alors les valeurs suivantes :
 Sensibilité = 55% - VPP = 10,8% - Spécificité = 93%

2) SYNDROME HNPCC/LYNCH

A. Nombre de personnes porteuses de mutations MMR

L'évaluation des risques tumoraux chez les porteurs d'une mutation d'un gène MMR est basée sur les résultats de l'analyse faite sur les 201 premières familles

de l'étude ERISCAM (analyse finale probablement disponible fin 2008) qui donne un risque toutes tumeurs associées au syndrome HNPCC/Lynch (CCR, endomètre, estomac, intestin grêle, ovaires, voies biliaires, urothélium) de l'ordre de 0,3% à 20 ans, 7,5% à 40 ans, 20% à 50 ans, 36% à 60 ans, 55% à 70 ans et 70% à 80 ans. Pour le spectre étroit, les risques sont respectivement de 0,3%, 6%, 16%, 31%, 49% et 63%. Pour le CCR seul, le risque est d'environ 40% à 60 ans et 60% à 80 ans.

La fréquence des porteurs de mutations des gènes MMR en population n'est pas encore vraiment connue. La seule donnée que l'on possède actuellement est la proportion d'individus porteurs de CCR qui répondent aux critères d'Amsterdam parmi les patients atteints d'un CCR, et encore est-elle très imprécise puisqu'elle varie de 0,3% à 4,4% selon les études, avec une moyenne de l'ordre de 1% (Bonaïti-Pellié *et al.*, 2005). Par ailleurs, une proportion significative de ces cas n'est pas associée à une mutation MMR (Lior *et al.*, 2005). La seule estimation de la proportion de patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR parmi les cas de CCR, réalisée à partir d'une recherche systématique en population, est de 2,7% (Salovaara, 2000). Cette étude a cependant été réalisée en Finlande où il existe deux mutations fondatrices et les chiffres ne sont pas nécessairement extrapolables à la population française, mais ce sont les seuls dont nous disposons. Avec une telle proportion, on attendrait en France environ 1 000 cas incidents de CCR porteurs d'une mutation MMR, ce qui correspondrait à un nombre de porteurs en population de l'ordre de 130 000 ($1\,000 \times 80/0,60$) et est à peu près ce que l'on attend si la fréquence des porteurs en population est de l'ordre de 2 pour 1 000, comme l'indique le tableau suivant. En effet, avec une telle fréquence, on peut estimer à environ 127 000 le nombre de porteurs dans la population, et parmi >>>

eux les nombres suivants d'atteints d'un des cancers du spectre large dans chaque tranche d'âge :

Âge	Nbre mutés	Spectre large	Spectre étroit
0-19	30 000	5	5
20-39	34 000	122	99
40-59	33 000	470	411
60 et +	30 000	493	464
total	127 000	1 090	979

B. Proportion de personnes mutées présentant les critères de recherche de mutation

Toutes les personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle MMR atteintes d'une tumeur du spectre large avant 60 ans (597 cas) devraient être de **phénotype MSI**. Pour celles qui sont atteintes à 60 ans ou plus (493 cas), ne présentent les critères retenus pour l'indication d'une étude du phénotype tumoral que celles qui ont un antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré. Sachant qu'une personne porteuse a un parent porteur et que chacun de ses frères et sœurs a une chance sur deux d'être porteur, on peut calculer la probabilité qu'une personne porteuse atteinte présente les critères en utilisant la distribution du nombre d'enfants pour les femmes nées entre 1900 et 1919 (Pennec, 1996). On trouve que cette probabilité est de 90%, soit 444 cas.

Au total, parmi les 1 090 cas de tumeurs du spectre large qui surviennent chaque année chez des porteurs d'une mutation d'un gène, on attend que 1 041 fassent l'objet d'une recherche de phénotype MSI et que leur mutation soit identifiée.

C. Proportion de personnes présentant les critères en population générale

Dans la population générale, le nombre annuel de cancers du spectre large est d'environ 54 000 dont 15%

(soit 8 100) avant 60 ans (Bélot *et al.*, 2008). Parmi les 8 100 cas diagnostiqués avant 60 ans, on attend que 16% (1 296) soient de phénotype MSI, situation justifiant la mise en œuvre d'une recherche de mutation constitutionnelle des gènes MMR (Olschwang *et al.* 2004). Parmi les individus atteints après 60 ans (45 900), on attend que 15% environ aient une histoire personnelle ou familiale au 1^{er} degré, soit 6 900 cas, avec une proportion de tumeurs de phénotype MSI actuellement inconnue. En admettant qu'elle soit aussi forte que pour l'ensemble des tumeurs (30%), cela ferait environ 2 100 recherches de mutation supplémentaires. Il est important de noter que le nombre total de phénotypes MSI recherchés serait de 15 000.

		critères		
		oui	non	total
mutation	oui	1041	49	1090
	non	2355	50555	52910
	total	3396	50604	54000

Au total, les paramètres selon les critères sont les suivants :
Sensibilité = 95% - VPP = 31% - Spécificité = 96%

Sachant qu'un nombre non négligeable de prescriptions est basé, en dehors de toute recherche du phénotype MSI, sur des critères essentiellement familiaux, nous avons également estimé les paramètres d'efficacité basés sur ces critères seuls en les simplifiant (cancer du spectre étroit et au moins un parent du 1^{er} degré atteint d'une tumeur du spectre étroit, l'un des deux étant atteint avant 50 ans). Les risques de cancer du spectre étroit ont été estimés à 16% à 50 ans, et 49% à 70 ans. On attend au total 979 personnes atteintes chaque année parmi les porteurs de mutations. Si l'index est atteint avant 50 ans (probabilité 25%), il suffit que celui de ses parents qui est porteur soit atteint ou que l'un de ses germains soit porteur et atteint à n'importe quel âge pour qu'il présente les critères familiaux. Si l'index

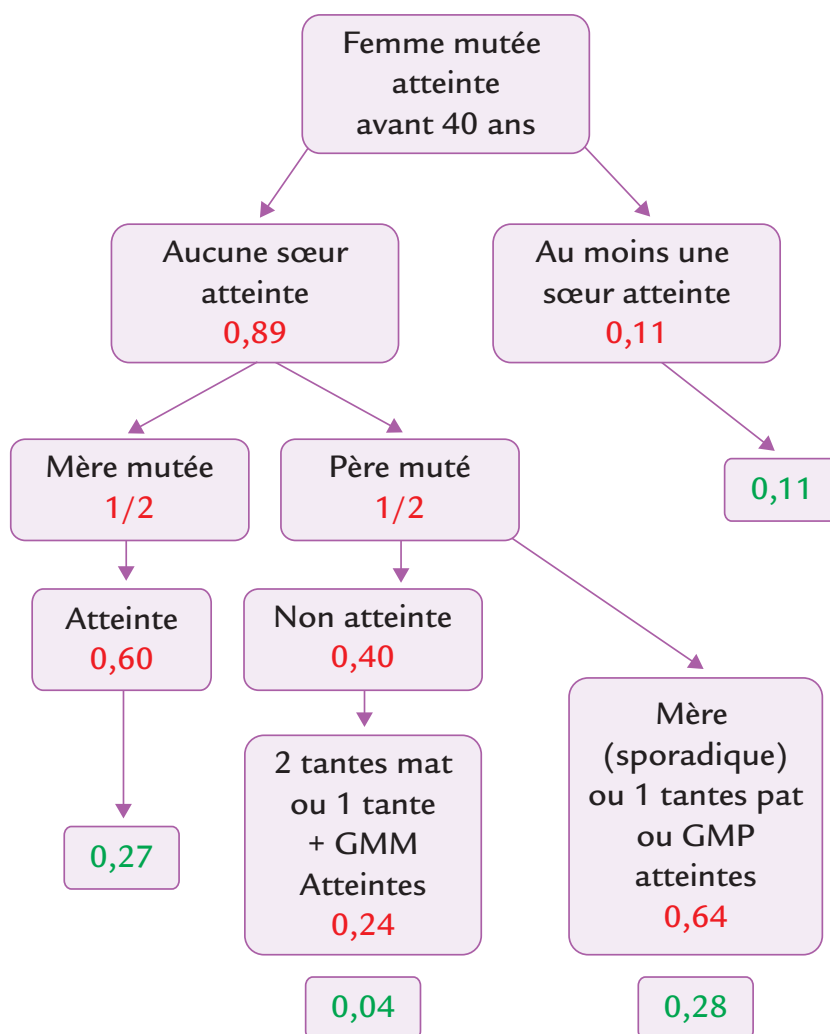
est atteint après 50 ans (probabilité 75%) la condition pour remplir les critères est que son parent porteur ou l'un de ses germains soit atteint avant 50 ans. En utilisant la distribution du nombre d'enfants pour les femmes nées entre 1900 et 1919 (Pennec, 1996), on trouve que la probabilité de remplir les critères est de 61% si l'index est atteint avant 50 ans, et de 34% sinon, ce qui donne une probabilité globale de 41% pour que la personne atteinte remplisse les critères.

Parmi les individus de la population générale atteints d'un cancer du spectre étroit (43 000), 5% d'entre eux environ sont atteints avant 50 ans. Si l'on calcule la probabilité qu'ils remplissent les critères selon qu'ils sont atteints avant ou après 50 ans, on trouve 13% dans le 1^{er} cas et 1% dans le 2^e, ce qui donne une probabilité globale de 1,6%, soit 688 cas.

		critères		
		oui	non	total
mutation	oui	401	578	979
	non	287	41734	47021
	total	688	42312	43000

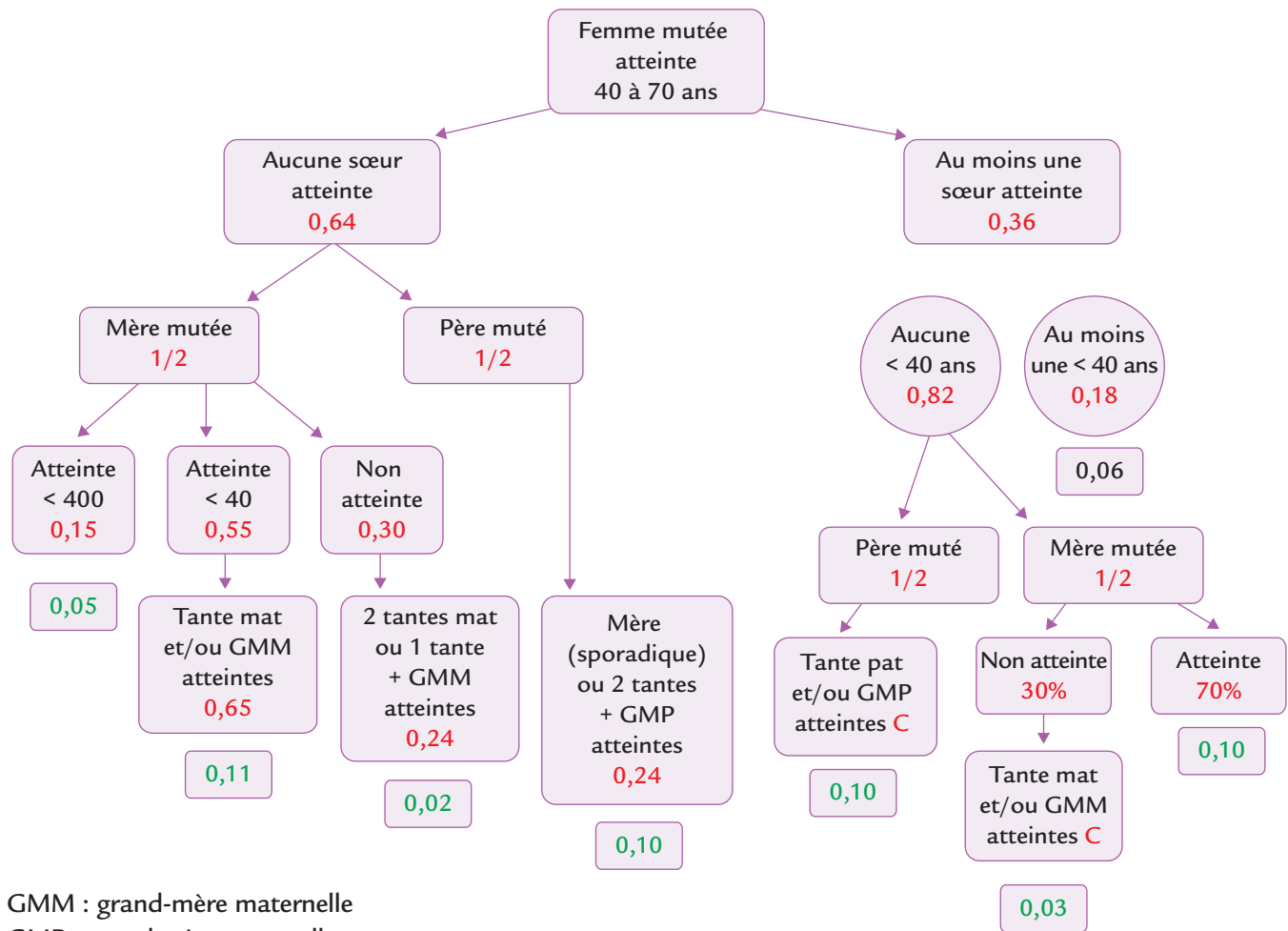
Si on appliquait uniquement les critères familiaux, la sensibilité serait donc de 41%, la spécificité de 99% et la VPP de 58%. Si l'on restreint les critères familiaux aux CCR seuls, le nombre de cas présentant les critères en population générale peut être estimé à 590 dont 340 sont mutés MMR et 250 ne le sont pas ; ces derniers présentent pour la plupart un phénotype MSS.

SCHÉMA 1 : POSSIBILITÉS QU'UNE FEMME PORTEUSE ATTEINTE DE CANCER DU SEIN OU DE L'OVAIRE AVANT 40 ANS PRÉSENTE LES CRITÈRES DE RECHERCHE DE MUTATION BRCA1/2



GMM : grand-mère maternelle
 GMP : grand-mère paternelle

>>>

SCHÉMA 2 : POSSIBILITÉS QU'UNE FEMME PORTEUSE ATTEINTE DE CANCER DU SEIN OU DE L'OVAIRE
 APRÈS 40 ANS PRÉSENTE LES CRITÈRES DE RECHERCHE DE MUTATION BRCA1/2


RÉFÉRENCES

- **Bélot A, et al.** Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 Jun 9. [Epub ahead of print].
- **Llor X, et al.** Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway, Clin Cancer Res 2005; 11: 7304-10.
- **Pennec S.** La place des familles à quatre générations en France. Population 1996 ; 1 : 31-60.
- **Salovaara R, et al.** Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 2193-200.

ANNEXE 4 : RECOMMANDATIONS ACTUELLES POUR LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES PORTEUSES D'UNE PRÉDISPOSITION

1) PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE

Le dépistage des femmes ayant un risque élevé de cancer du sein ou de l'ovaire fait aujourd'hui l'objet de recommandations nationales (Eisinger *et al.*, 2004 ; recommandations de Saint Paul de Vence 2007) ou anglo-saxonnes (NICE 2006, NCCN 2007, Robson *et al.*, 2007).

En ce qui concerne la surveillance mammaire des femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, le dépistage radiologique est recommandé à partir de l'âge de 30 ans avec une périodicité annuelle, en association avec un examen clinique tous les 4 à 6 mois. L'IRM doit être l'examen de base, avec une sensibilité de 69% et une spécificité de 90%, mais doit être associée à une mammographie et une échographie en cas de forte densité mammaire. De nombreux essais prospectifs (pour revue, Warner *et al.*, 2008), ont permis de valider l'important bénéfice de l'IRM par rapport au couple mammographie-échographie. Dans des populations BRCA1/2 ou à très haut risque familial, la sensibilité de l'IRM varie de 71% à 100%, alors que celle de la mammographie est de 13% à 40%. La spécificité des deux examens est comparable (81-95% pour l'IRM *versus* 93-98% pour la mammographie). Bien que l'efficacité sur la réduction de la mortalité n'ait pas encore été démontrée, il faut noter que la plus grande sensibilité de l'IRM par rapport à la mammographie a clairement été démontrée. Le taux de cancer du sein d'intervalle est de 50% avec une surveillance par mammographie seule ; il est de 10% avec une surveillance combinant IRM et mammographie (Warner *et al.*, 2004 ; Plevritis *et al.*, 2006). Enfin, l'acceptabilité de cette sur-

veillance est très supérieure à celle de la chirurgie prophylactique. Il faut cependant noter que la faible spécificité de l'IRM conduit à la détection d'images d'interprétation difficile et qui nécessitent des investigations complémentaires invasives : ponction sous échographie, biopsie guidée sous mammographie et enfin biopsie sous IRM. Ces examens doivent être faits dans des centres spécialisés en sénologie interventionnelle.

La prévention chirurgicale du cancer de l'ovaire est maintenant largement recommandée, avec une très forte incitation à l'ovariectomie prophylactique qui réduit considérablement le risque de cancer de l'ovaire, mais aussi sensiblement celui de cancer du sein, chez toutes les femmes à risque. La mastectomie prophylactique est recommandée pour l'instant essentiellement pour les femmes mutées mais peut être envisagée pour les femmes à risque sans mutation identifiée en fonction du niveau de risque.

Enfin, la prévention médicale par tamoxifène n'a pas d'AMM en France, mais un essai par inhibiteurs de l'aromatase est actuellement en cours.

Dans les situations à haut risque familial sans mutation délétère des gènes BRCA1/2, l'estimation de la probabilité peut s'avérer utile. Lorsque le calcul de probabilité de mutation (modèle de Claus, BRCA-PRO ou Manchester) est supérieur à 30 %, le même protocole de dépistage que pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 peut être proposé.

2) PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS COLORECTAUX

Il existe plusieurs recommandations émises par des groupes d'experts américains, européens et fran- >>>

çais sur la prise en charge des personnes porteuses d'une mutation d'un des gènes MMR dans le syndrome HNPCC/Lynch (Olschwang *et al.*, 2004 ; Lindor *et al.*, 2006 ; Vasen *et al.*, 2007).

Pour la surveillance colorectale, les recommandations sont relativement consensuelles : coloscopie tous les 1 à 2 ans à partir de 20-25 ans en utilisant un colorant (chromoendoscopie), généralement l'indigo carmin, qui permet de repérer des polypes plans qui sont parfois difficilement détectables par la coloscopie « conventionnelle ». Il faut souligner que la coloscopie est un examen de dépistage mais également un examen thérapeutique puisqu'elle permet de réaliser l'exérèse de la grande majorité des polypes identifiés. En parallèle, l'amélioration des performances de l'endoscopie interventionnelle et le développement de la technique de mucosectomie ont permis d'augmenter sensiblement le nombre de lésions accessibles à une exérèse endoscopique.

En ce qui concerne la chirurgie prophylactique, les sociétés savantes ne recommandent pas la colectomie prophylactique « vraie », c'est-à-dire chez un sujet indemne. La question se discute surtout pour l'étendue de la colectomie chez des patients atteints de cancer colorectal ou de volumineux polypes non accessibles à une exérèse endoscopique (colectomie segmentaire *versus* colectomie sub-totale avec anastomose iléo-rectale). Elle est abordée entre autres au sein du groupe de travail sur la chirurgie prophylactique mis en place par l'INCa.

En ce qui concerne les cancers gynécologiques associés au syndrome HNPCC, le dépistage du cancer de l'endomètre peut se faire par échographie endovaginale associée à un prélèvement endométrial en privilégiant la pipelle de Cornier. Il doit être réalisé sur un rythme annuel à partir de l'âge de 25-35 ans. Au niveau de la surveillance, les recommandations européennes et américaines préconisent le prélèvement

endométrial mais on ne connaît pas la compliance des femmes à cette surveillance. Les femmes doivent être averties que la survenue de ménorragies doit conduire à une consultation spécialisée dans les meilleurs délais. Les données actuellement disponibles suggèrent qu'il n'existe pas de bénéfice à la pratique de l'hystéroscopie ambulatoire systématique pour le dépistage des lésions endométriales. L'évaluation de l'intérêt de cet examen est cependant toujours en cours (Lécuru *et al.*, 2007 ; 2008).

L'hystérectomie et l'ovariectomie prophylactique peuvent être envisagées pour les femmes porteuses d'une mutation MMR, à partir de 35 ans ou une fois qu'elles n'ont plus de projet parental. L'âge auquel cette chirurgie doit être pratiquée fait également l'objet de discussions au sein du groupe de travail sur la chirurgie prophylactique dans les syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers.

Pour ce qui est des autres cancers associés aux mutations des gènes MMR, la surveillance gastrique n'est préconisée actuellement qu'en cas d'antécédent familial ou dans les pays à forte incidence. Certains préconisent de détecter l'infection par *H. Pylori*, le facteur de risque principal. Le dépistage des cancers des voies excrétrices urinaires par échographie et examen cytopathologique des urines n'est actuellement recommandé qu'en cas d'antécédent familial de carcinome urothélial.

Enfin, il n'existe aucune recommandation vis-à-vis du dépistage systématique des lésions de l'intestin grêle. L'opportunité de la mise en place d'un tel dépistage ainsi que ses modalités font l'objet des travaux de recherche clinique.

Dans les situations avec histoire familiale suggérant une prédisposition héréditaire sans mutation d'un gène MMR (syndrome X), une surveillance coloscopique est proposée aux apparentés du premier degré des personnes atteintes.

RÉFÉRENCES

- **Lécuru F, et al.** Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer* 2007; 6: 295-9.
 - **Lécuru F, et al.** Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colorectal cancer: a prospective study. *Int J of Gynecol Cancer* 2008; Published online: 23 Jan.
 - **Lindor NM, et al.** Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1507-17.
 - **Robson M, Offit K.** Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154-62.
 - **Vasen HFA, et al.** Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-62.
 - **Warner E, et al.** Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Int Med* 2008; 148: 671-9.
-

ANNEXE 5 : CONSÉQUENCES DE L'ÉLARGISSEMENT DES CRITÈRES D'ACCÈS AUX CONSULTATIONS ET AUX TESTS AUX CANCERS DE L'OVAIRE ISOLÉS

La proposition est d'ajouter aux critères actuels les cancers de l'ovaire isolés s'ils surviennent avant 70 ans et les cancers de l'ovaire avec histoire familiale au 1^{er} degré s'ils surviennent après 70 ans. Cas incidents de cancer de l'ovaire en France : 4 400 cas dont 2 948 avant 70 ans et 1 452 après.

Chez les femmes mutées, on sait d'après les séries américaine et canadienne (cf. p. 17) que 10% environ des femmes avec des cancers de l'ovaire sont mutés BRCA1 ou BRCA2, soit 440 cas par an, dont environ 10% ont été diagnostiquées après 70 ans, soit 44 cas >70 ans et 396 <70 ans.

Certaines des femmes mutées atteintes avant 70 ans entraient déjà dans les critères de sélection et nous avons estimé le nombre de cas supplémentaires induits par l'élargissement des indications. En utilisant les principes indiqués dans l'annexe 3, on trouve que la probabilité qu'une femme mutée atteinte de cancer de l'ovaire présente les critères est de 80% si elle est atteinte avant 70 ans et de 84% si elle est atteinte après 70 ans. On peut remarquer que ces proportions sont nettement plus importantes que dans le cancer du sein, d'une part parce que le diagnostic est plus tardif et que les femmes apparentées sont plus âgées, d'autre part parce que les critères sont moins contraignants, en particulier sur l'âge au diagnostic. En ce qui concerne les femmes mutées atteintes après 70 ans, nous ne les avons pas considérées dans notre estimation et nous avons noté que nous n'avions pas de données pour estimer leur nombre en population d'après les risques qui sont trop imprécis dans cette tranche d'âge.

D'après les probabilités calculées ci-dessus, on peut estimer que parmi les 396 cas de cancer survenus avant 70 ans chez des femmes mutées, 20%, soit 80 cas n'entraient pas dans les critères et seront détectés avec les nouveaux. Parmi les 44 femmes mutées atteintes après 70 ans, on attend que 84% soit 37 femmes présentent les critères.

L'élargissement des critères conduirait donc à trouver 117 (80 + 37) mutations supplémentaires.

- En population générale, il y a 2 948 cas de cancers de l'ovaire qui surviennent avant 70 ans. Certains d'entre eux étaient déjà sélectionnés par l'histoire familiale. Si on admet que, grossièrement, la probabilité que la mère et ses apparentées soient atteintes est de l'ordre de 10% et que cette probabilité pour une sœur est de 5%, on peut calculer la probabilité que la femme atteinte de cancer de l'ovaire n'ait aucun antécédent familial qui est de l'ordre de 80%. Donc sur ces 2 948 cas, 2 358 ne présentaient pas les critères d'accès au test. A cela, il faut ajouter les cas de cancer de l'ovaire survenus après 70 ans et présentant une histoire familiale, dont la probabilité est de l'ordre de 25%, c'est-à-dire 363 des 1 452 cas de cancers de l'ovaire diagnostiqués après 70 ans.

L'élargissement des critères amènerait donc à tester 2 721 (2 358 + 363) cas supplémentaires.

- Au total : par rapport au tableau de l'annexe 3, on repère 117 femmes mutées supplémentaires, soit 445 femmes sur un total de 633 femmes mutées (596 + un nombre inconnu de femmes atteintes après 70 ans dont 37 mutées), et on teste 2 721 femmes supplémentaires, conduisant à un total de 5 745 (3 024

+ 2721) femmes sur les 39 252 (37 800 cancers du sein ou de l'ovaire avant 70 ans et 1 452 cancers de l'ovaire après 70 ans). On a alors les chiffres suivants :

		critères		
		oui	non	total
mutation	oui	445	188	633
	non	5300	33419	38619
	total	5745	33507	39252

Ce qui donne en termes d'efficacité
 Sensibilité 70% - VPP 7,7% - Spécificité 87%

ANNEXE 6 : PROBLÈMES POSÉS PAR LE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE EN POPULATION : L'EXEMPLE DU DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE

Les critères de l'OMS (1), qui sont habituellement retenus pour justifier l'organisation d'un dépistage néonatal en population, font référence à des obligations épidémiologiques, économiques et éthiques rappelés récemment par l'Académie de Médecine (2), avec notamment les exigences suivantes :

- La maladie doit représenter un problème important de santé publique ;
- Elle doit être détectable à un stade précoce, avant ou tout au début de l'apparition de symptômes cliniques ;
- Son évolution doit être connue ;
- Il doit exister un traitement efficace préventif ou curatif de la maladie ;
- On doit disposer d'un test de détection fiable au stade pré-clinique ;
- Ce test doit être acceptable par la population en général et recueillir l'assentiment du sujet testé ou, si c'est un enfant, de ses parents, qui doivent bénéficier d'une information claire sur la nature du test, la signification des résultats et les possibilités thérapeutiques ;
- Le programme de dépistage doit pouvoir être pérenne ;
- Le coût du dépistage doit être modéré et ne pas excéder celui de la prise en charge du malade.

Si ces critères ne sont pas contestés, par exemple pour l'institution du dépistage néonatal de l'hyperphenylalaninémie (autre maladie génétique autosomique récessive dépistée par le test de Guthrie avec succès par l'AFDPHE), il n'en est pas de même pour celui de la mucoviscidose en l'état actuel des possibilités tech-

niques qui accompagnent sa mise en œuvre.

Ainsi les résultats présentés lors de la réunion organisée en 2008 par la Société française de mucoviscidose et la Fédération des centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) portant sur près de 3,5 millions de nouveaux-nés testés de 2002 à 2005. Le protocole associe schématiquement plusieurs étapes : un dosage biochimique, puis, à partir d'un certain seuil de ce dosage, une analyse génétique des 30 mutations les plus fréquentes (couvrant 80 % des mutations), et, si ce test n'est pas suffisamment concluant, l'enfant est convoqué pour un test de la sueur, qui peut conduire à la recherche des mutations plus rares. Au final, 808 enfants atteints de mucoviscidose ont été observés : 610 avec 2 mutations ; 177 avec 1 mutation. Ces enfants ont pu bénéficié d'une prise en charge précoce de leur maladie dans un CRCM. Le problème est que dans le même temps 23 150 enfants avaient un test biochimique au-dessus du seuil qui a nécessité une analyse génétique ; parmi eux, 1 937 enfants avaient une mutation, la très grande majorité d'entre eux parce qu'ils étaient de simples hétérozygotes (porteurs sains). Par ailleurs, on note que 10 % des hétérozygotes ont présenté un test à la sueur positif.

Parmi les interrogations (3) qui alimentent la remise en cause de ce dépistage en population, les arguments suivants sont cités :

- a) La finalité du dépistage, en particulier les difficultés à gérer les faux positifs et le fait que « les techniques de détection des mutations génétiques recherchées entraînent obligatoirement la détection de porteurs sains », sans que ce dépistage des

porteurs sains soit exhaustif, et, sans que le diagnostic génétique des enfants dépistés semble apporter un bénéfice réel aux dépistés.

- b) La nature de l'information et les limites du consentement qui peuvent être recueilli. Par exemple, la cascade d'examens qui permettent de fixer le statut définitif de l'enfant, examens faits en urgence le plus souvent, d'abord biochimiques, et s'il y a un doute génétiques, puis à nouveau biochimiques pour en revenir finalement à la clinique, est responsable d'une angoisse non négligeable. Le CCNE remarque d'ailleurs que « plus de 95 % des enfants qui subissent de telles séquences de tests se révèlent en fait non atteints », ce qui souligne encore le contraste entre les conséquences délétères et le bénéfice réel. Quant à la forme du consentement, faut-il le gérer comme un consentement présumé en matière de soins, en référence au test biochimique (implicite après information) ou faut-il le considérer d'emblée en référence aux études de génétique moléculaire et mettre en œuvre celui qui encadre les affections héréditaires (explicite et écrit notamment)?
- c) La question de l'intérêt de la connaissance du statut d'hétérozygote dans une maladie récessive, pour lesquels les moyens et les formes de prises en charge personnelle (nature de l'information, capacité à en faire un usage positif, etc.) et familiale (qui fait l'information ? limites familiales ? à quel moment ? etc.) ne sont pas résolues. On note que cette question n'est pas spécifique à la mucoviscidose d'une part, et d'autre part n'est pas limitée par le contexte du dépistage néonatal. S'y ajoute aussi, au cas où ce dépistage des hétérozygotes pourrait paraître positif, la question, dans le cas propre du dépistage néonatal de la mucoviscidose, de la ségrégation dans la population entre les personnes connaissant leur statut et celles qui n'auraient pas été en

situation d'être dépistées (ce qui serait la situation majoritaire dans l'application du protocole actuel). Ceci repose le problème général, non résolu actuellement, du dépistage systématique en population des hétérozygotes pour une maladie génétique particulière.

Au total, l'expérience du dépistage néonatal généralisé de la mucoviscidose illustre les difficultés qu'il y a à proposer un dépistage en population d'une affection pour laquelle la corrélation phénotype/génotype n'est pas clairement établie, dont le dépistage phénotypique ou phénotype n'a pas une bonne balance sensibilité/spécificité, et pour laquelle les mesures de prévention ne sont pas consensuelles et efficaces. Compte tenu des conséquences et en particulier des coûts psychosociaux et économiques de ce type d'action, il est nécessaire de bien peser la balance bénéfice risque et l'impact de la bienfaisance, mais surtout de la non malfaisance avant de lancer des programmes de dépistage en population.

RÉFÉRENCES

- (1) Organisation Mondiale de la Santé, Wilson et Jungner, Principles and practice of screening for disease, WHO, Genève, 1968. (Ces critères ont été revus en 1998 pour s'adapter au contexte des maladies génétiques. En effet, beaucoup de maladies susceptibles d'être dépistées sont des maladies héréditaires).
- (2) Information de l'Académie de Médecine sur « le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique » par Raymond Ardaillou et Jean-Yves Le Gall, Bulletin de l'Académie de Médecine.
- (3) Avis du CCNE n° 97 de janvier 2007 sur les questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques [exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose].

ANNEXE 7 : PROPOSITIONS EN VUE DE L'AMÉLIORATION DE LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS POUR L'IDENTIFICATION DES MUTATIONS DE GÈNES MMR

Il existe manifestement un problème dans l'application de ces recommandations. Il semble qu'il y ait à la fois un recours insuffisant à la consultation d'oncogénétique et une mauvaise sélection des individus candidats à une analyse moléculaire constitutionnelle.

On constate que la connaissance du syndrome HNPCC/Lynch n'a pas également diffusé au sein des spécialités concernées : il existe manifestement une meilleure connaissance du syndrome dans la communauté des gastroentérologues qu'au sein des autres spécialités concernées comme les urologues et les gynécologues. Il existe aussi une méconnaissance des modalités du diagnostic, en particulier pour les formes sans agrégation familiale importante. La stratégie diagnostique est complexe et intègre des données somatiques (« pré-criblage somatique ») : il y a à la fois des problèmes de compréhension du concept et de modalités pratiques de mise en œuvre.

Un certain nombre de mesures pourrait être proposé :

- Poursuivre l'information des spécialistes qui sont en première ligne pour le diagnostic du syndrome : gastro-entérologues, mais aussi gynécologues, oncologues et urologues ;
- Soutenir les réseaux de patients et de médecins spécialistes qui sont une source importante d'amélioration de l'information ;
- Introduire un item spécifique dans les réunions de concertation pluridisciplinaires : « nécessité

d'un conseil génétique » ou « indication d'une étude du phénotype tumoral » ;

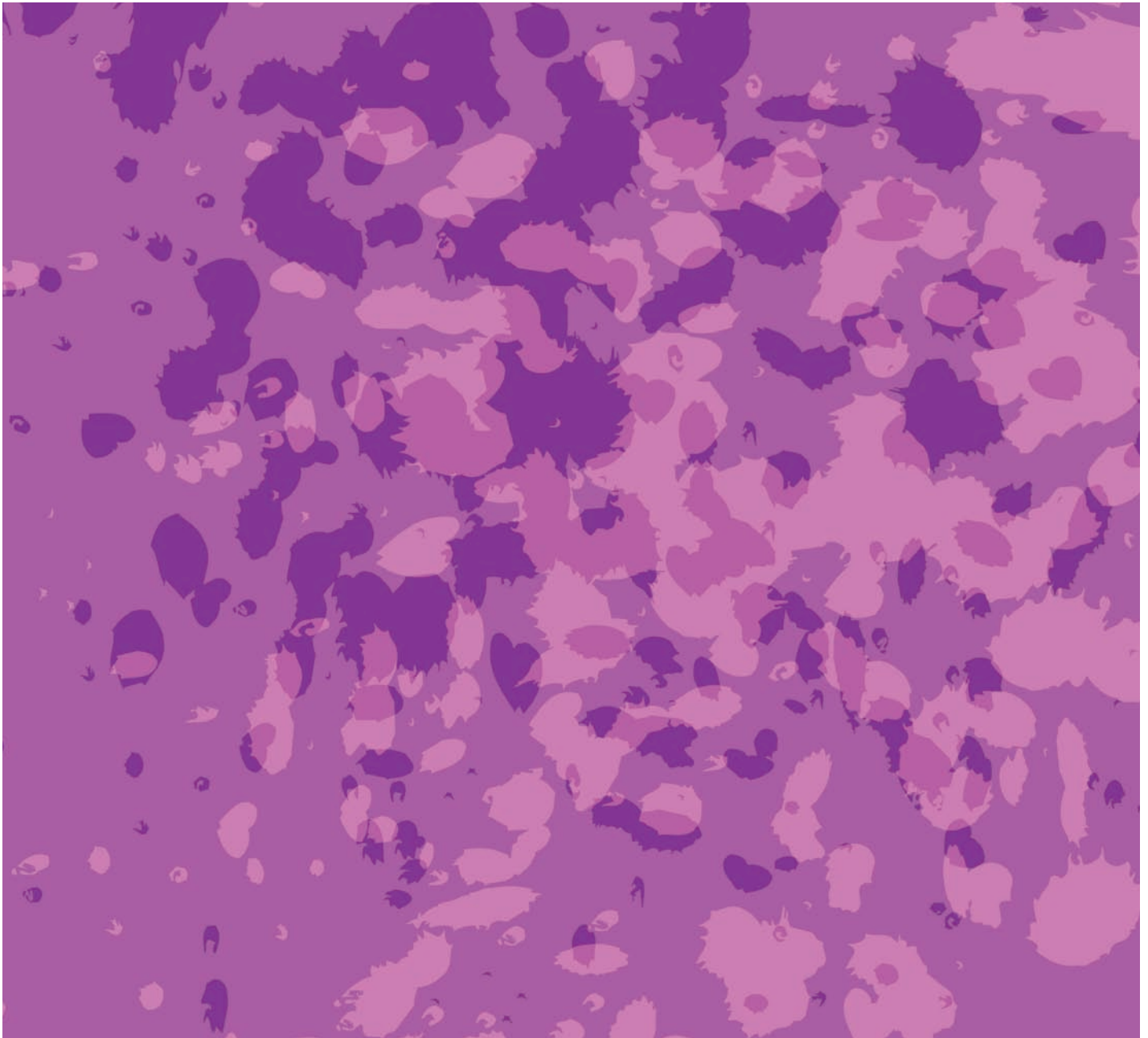
- Faciliter l'accès à la liste des consultations d'oncogénétique et des référents régionaux, mais aussi des laboratoires d'anatomopathologie et de biologie moléculaire impliqués.

Il serait dommage que l'atout représenté par le phénotype caractéristique que représente MSI ne soit pas mieux valorisé, mais il faut être conscient qu'il existe une difficulté organisationnelle pour la détermination du statut des microsatellites et l'étude de l'expression des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN. Il faudrait également prévoir une information systématique des personnes chez lesquelles il existe une indication d'étude somatique, mentionnant en particulier les conséquences qu'aurait la découverte d'un statut MSI (indication de consultation de génétique oncologique et d'étude germinale).

Le programme de structuration de plates-formes de génétique moléculaire somatique récemment mis en place par l'INCa permet d'avoir des chiffres partiels avec 4 380 tests MSI par génotypage effectués entre juin 2006 et juin 2007 sur 14 régions. Ce programme permettra à l'avenir d'avoir des chiffres au niveau national. Il devrait améliorer l'organisation des tests génétiques sur les tumeurs et on peut espérer qu'il aide à obtenir progressivement une adéquation aux recommandations actuelles.



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 5000
Fax: +33 (1) 41 10 5020
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation: Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren: 185 512 777
Impression: Comelli

Site Internet de l'Institut National du Cancer
www.e-cancer.fr