

Les prédispositions généétiques aux cancers

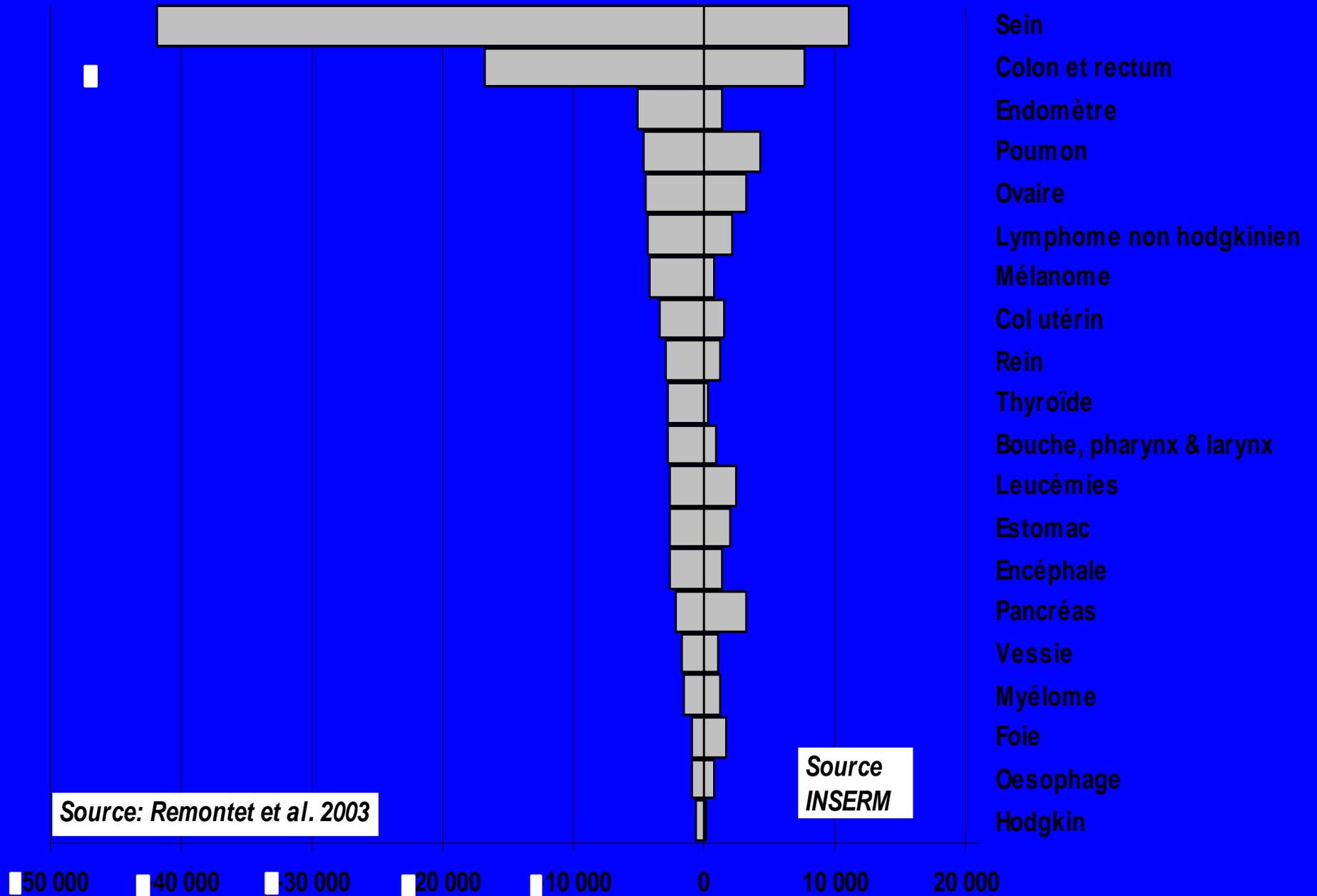
Pr Laurent ZELEK

Service d'oncologie médicale, CHU Avicenne

Fréquence des cancers, France, femmes

Nombre de nouveaux cas (2000)

Nombre de décès (2000)



Source: Remontet et al. 2003

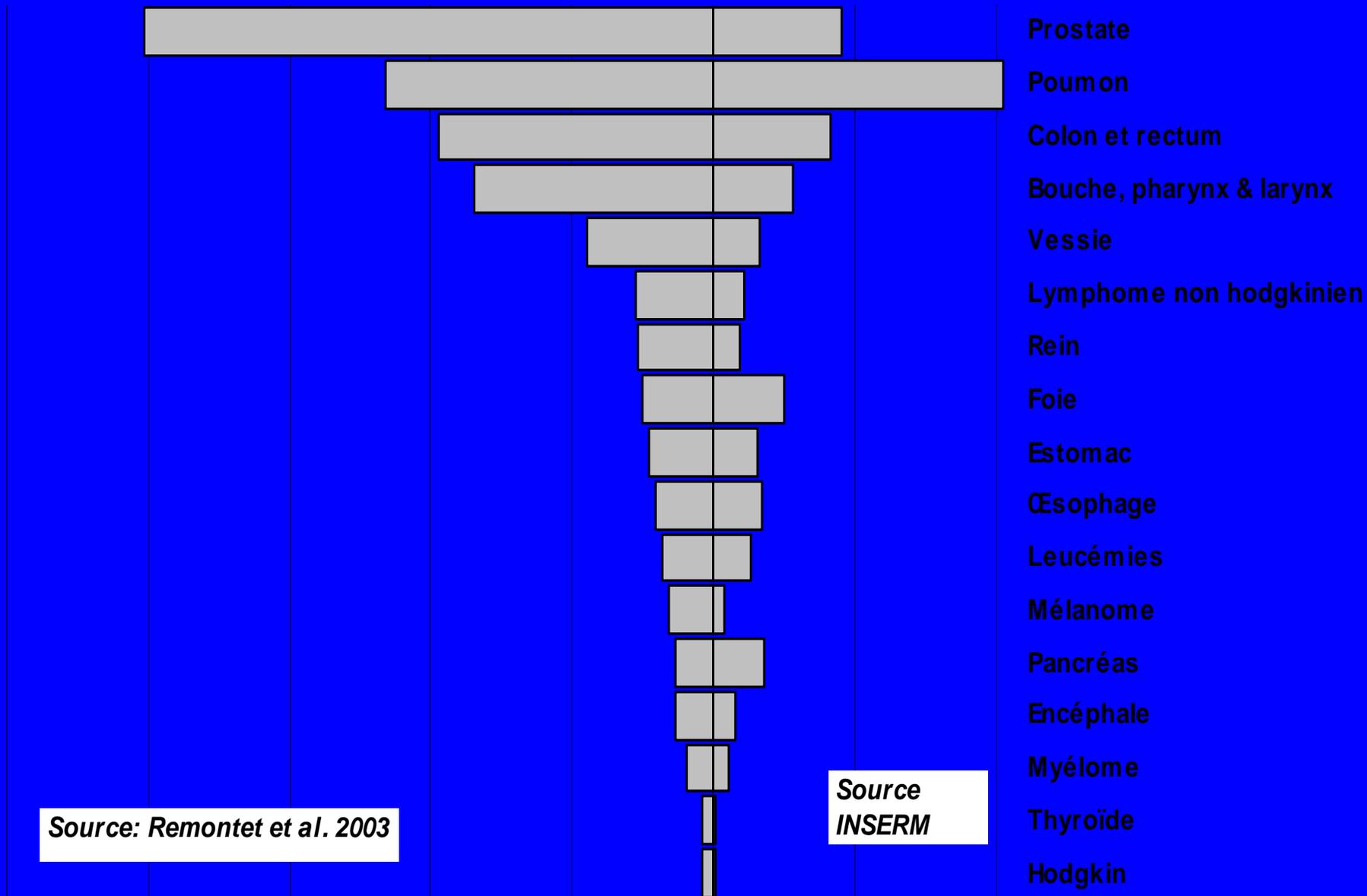
Source
INSERM

50 000 40 000 30 000 20 000 10 000 0 10 000 20 000

Fréquence des cancers, France, hommes

Nombre de nouveaux cas (2000)

Nombre de décès (2000)



Source: Remontet et al. 2003

Source
INSERM

50 000 40 000 30 000 20 000 10 000 0 10 000 20 000

Facteurs risque CRC

- Augmentation du risque avec âge
- Diète (fibres protègent, viande bœuf augmenterait le risque controversé !)
- Type d'activité physique
- AP de cancer (↑ risque 2 à 3 x p.r. population générale)
- AF premier degré (↑ risque de 3 x si 1 parent atteint, de 8 x si 2 parents sont atteints)
- Maladies inflammatoires (↑ risque jusqu'à 30 x)
- Génétique
- environ 10 % des CRC sont lié à des prédispositions génétiques (selon les critères utilisés pour le diagnostique des cancers génétiques)

Etapes de la carcinogénèse

- 60 à 80 % des CRC se développent à partir de lésions précancéreuses (polypes)
- Multiples altérations génétiques apparaissent au cours de la carcinogénèse
- La transformation progressive polype → cancer invasif est un accumulation successives de plusieurs mutations différentes
- Modèle intéressant pour étudier la carcinogénèse (accès facile par colonoscopie aux différentes étapes de la carcinogénèse)

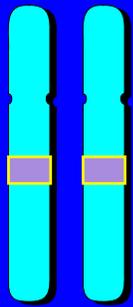
Séquence carcinogénèse

- Prolifération cellulaire → hyperplasie
(augmentation prolifération ⇒ crypte aberrantes)
→ polypes → dysplasie → carcinome in situ →
adénocarcinome invasif → métastase
- Tous ces stades histologiques sont
accompagnés de mutations génétiques
différentes à chaque étape

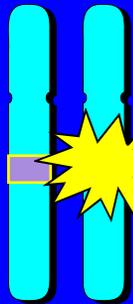
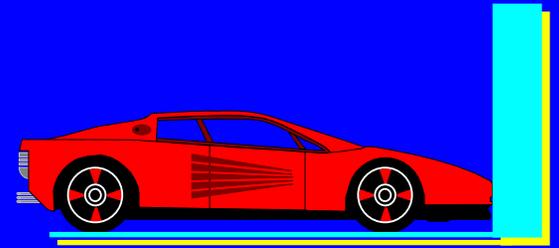
Oncogènes

- Sont activé par mutations ponctuelles ou translocations
- Codent pour des protéines activant la division cellulaire
 - Facteurs de croissance
 - Récepteur de Facteurs de croissance
 - Transmission du signal de mitose
- Altération un seul allèle suffisant pour provoquer un cancer (mécanisme dominant):
 - Théorie de Knudsen (one hit)

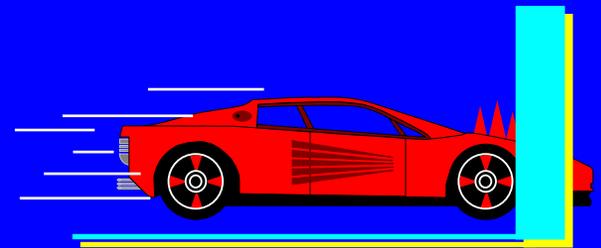
•Oncogènes



Proto-oncogène: Gène normal (régule la croissance cellulaire)



1ère mutation: oncogène (conduit à une accélération de la division cellulaire)

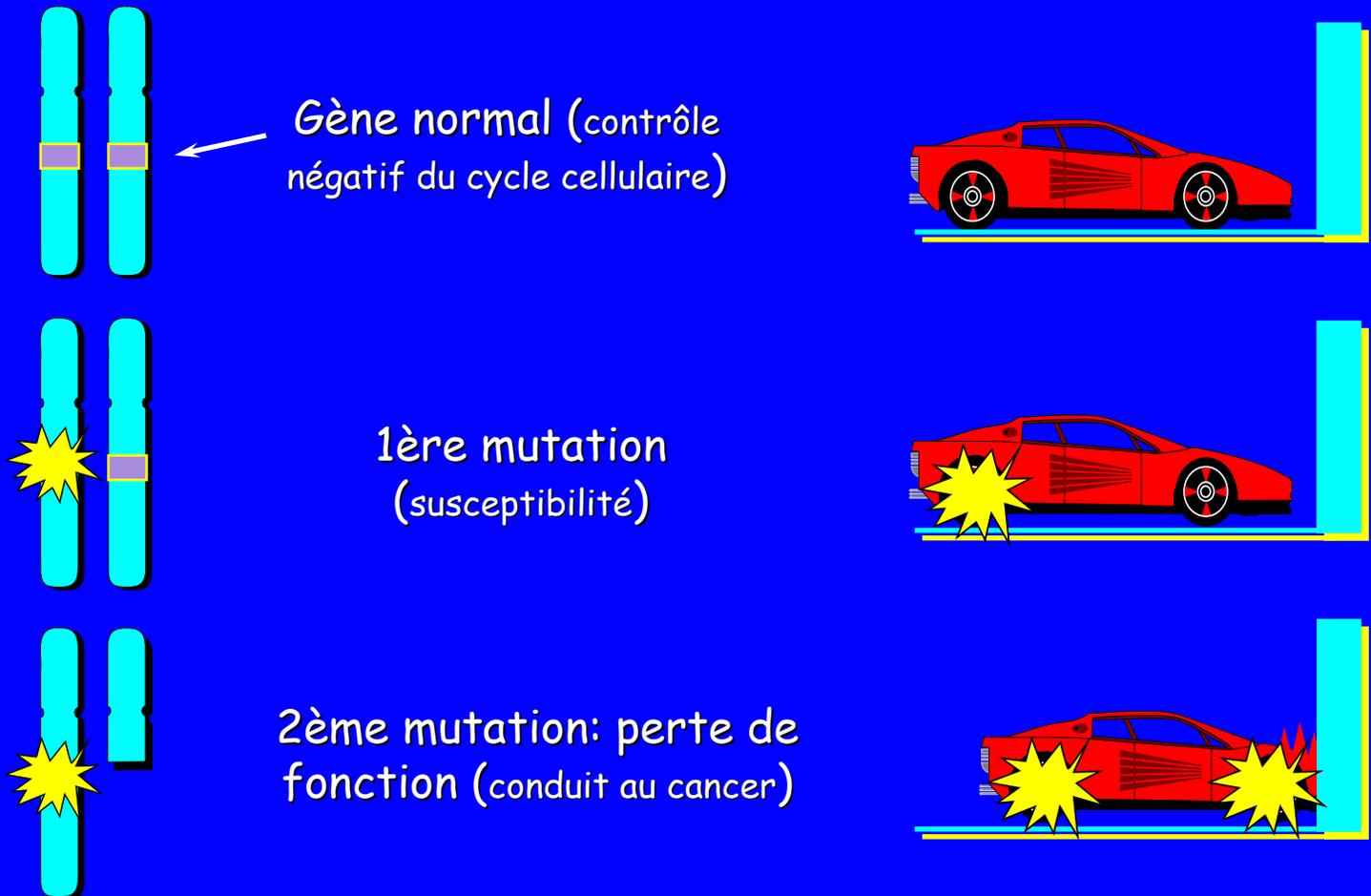


➡ Une seule mutation activatrice est suffisante.

Gènes suppresseurs

- Sont des anti-oncogènes
- Inactivés par mutations ponctuelles ou translocations
- Codent pour des protéines inhibant la croissance cellulaire (gènes gardiens ex: Rb) ou protégeant la cellule contre agressions (gènes réparateurs ex: p53)
- Altération des deux allèles nécessaires pour provoquer un cancer (mécanisme récessif):
 - Théorie de Knudson (two hits)

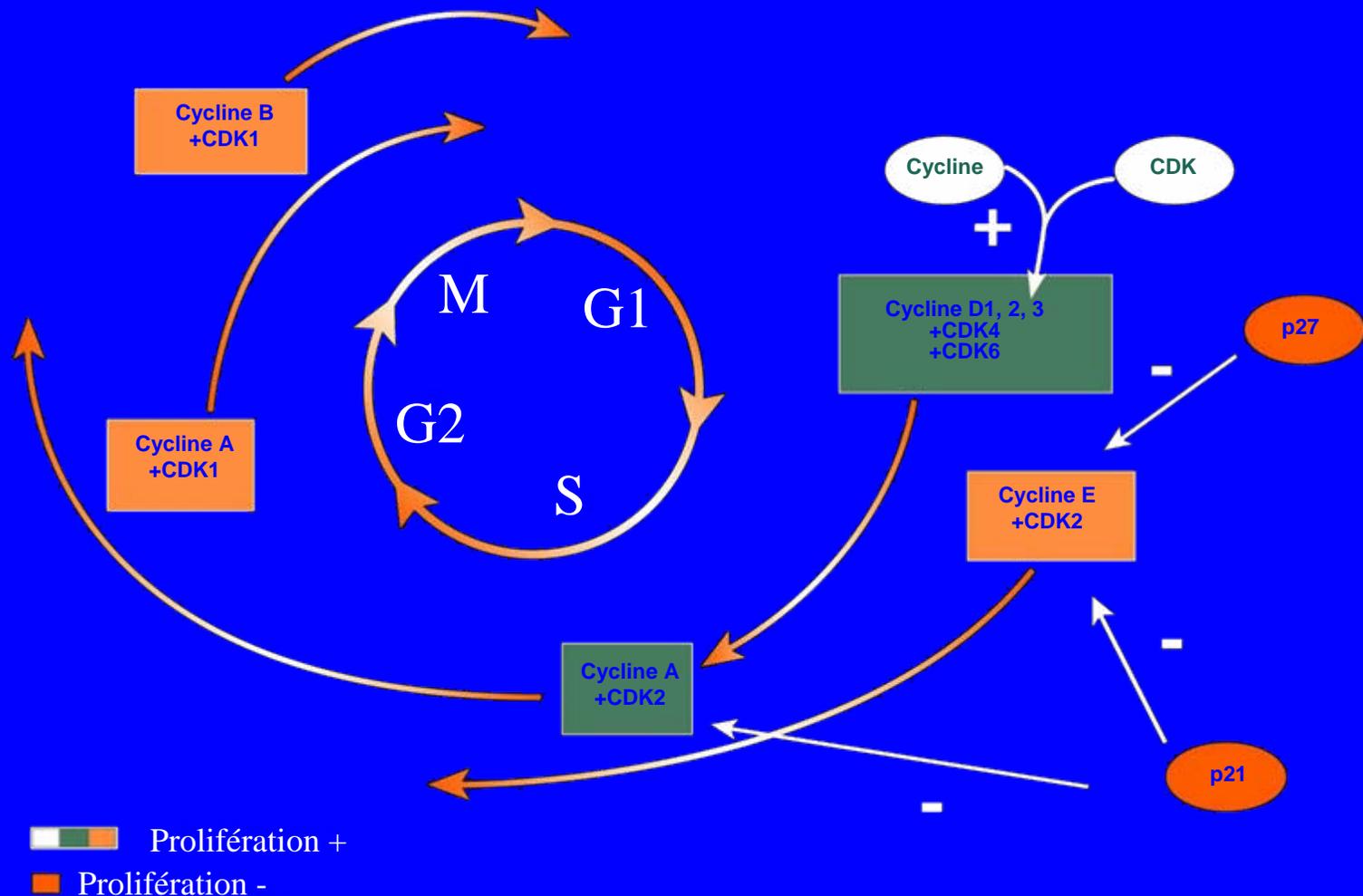
GÈNES SUPPRESSEURS DE TUMEUR

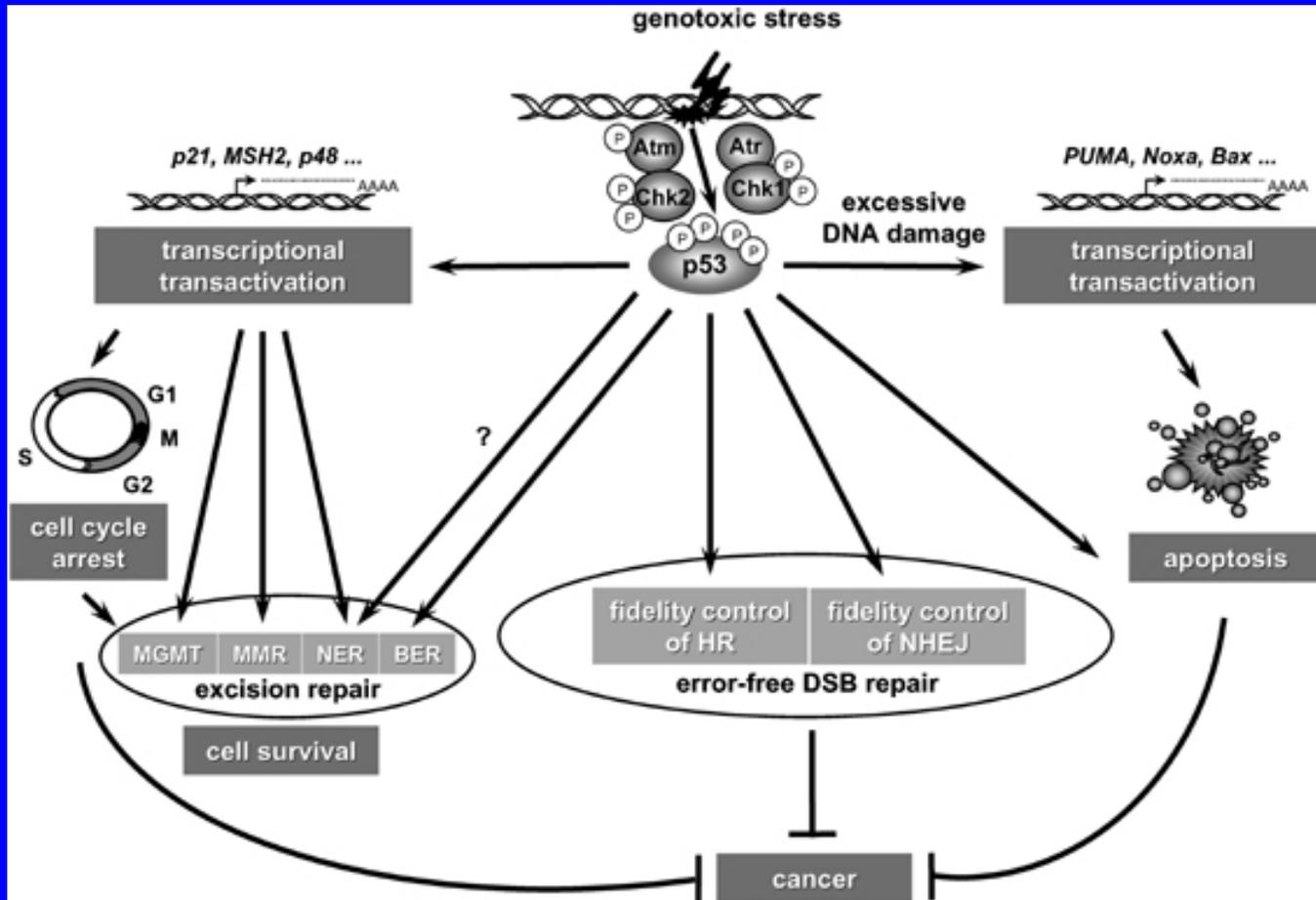


Equilibre Proto-oncogènes/Suppresseurs

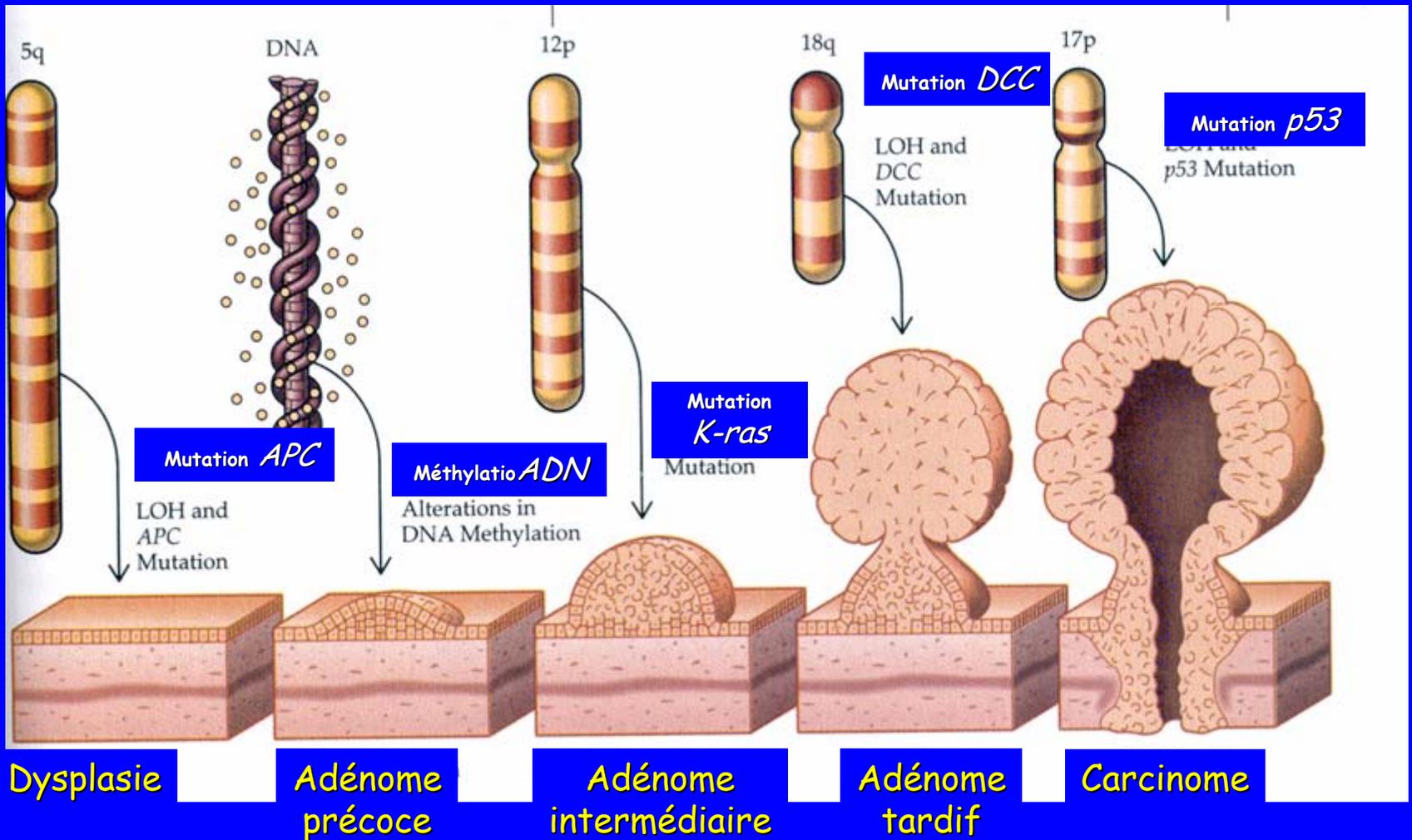


Contrôle de la progression du cycle cellulaire





• LES ÉTAPES DE LA PROGRESSION TUMORALE



Altérations génétiques mises en évidence dans CRC sporadique

- APC:
 - cf Polypose colique familiale (FAP: familial adenomatous polyposis)
 - Mutation somatique dans > 80 % des CRC sporadiques
- DCC:
 - Code pour une glycoprotéine de membrane participant à l'adhésion cellulaire
 - Inactivé dans 50 % des adénomes et 70 % des CRC

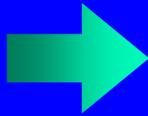
Altérations génétiques mises en évidence dans CRC sporadique

- P 53: Gate keeper
 - Code pour protéine p 53 qui permet le blocage du cycle cellulaire pour permettre soit la réparation de l'ADN, soit l'apoptose si la réparation n'est pas possible
 - Le gène est inactivé dans 50 à 70 % des CRC et 100 % des CRC métastatique

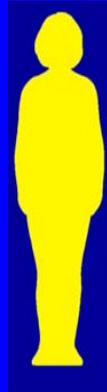
ANOMALIES GENETIQUES

Mutation Germinale

Parent



Enfant



Toutes cellules affectées dans la descendance

- présente dans les cellules germinales
- peut être transmise aux enfants
- responsable des cancers héréditaires (~5 %)

Mutation Somatique



- survient dans les tissus non-germinaux
- non transmissible
- responsable des cancers sporadiques (> 90 %)

Théorie de Knudson

- Deux copies alléliques disparaissent
- Première mutation
 - ancienne et transmise
 - ou
 - nouvelle et transmise
 - prézygotique
 - présence dans les cellules germinales
- Deuxième mutation
 - postzygotique
 - présente au niveau des cellules somatiques

Rétinoblastome

- Forme héréditaires : 40 %
- Survenance avant 7 ans, souvent bilatérales
- Transmission autosomique dominante
- Délétion constitutionnelle du gène Rb situé sur le chromosome 13
- Risque de transmission à la descendance 40 à 50 %
 - 1 mutation germinale, 1 mutation somatique
- Formes sporadiques
 - 2 mutations somatiques



Principales prédispositions héréditaires des cancers à transmission dominante

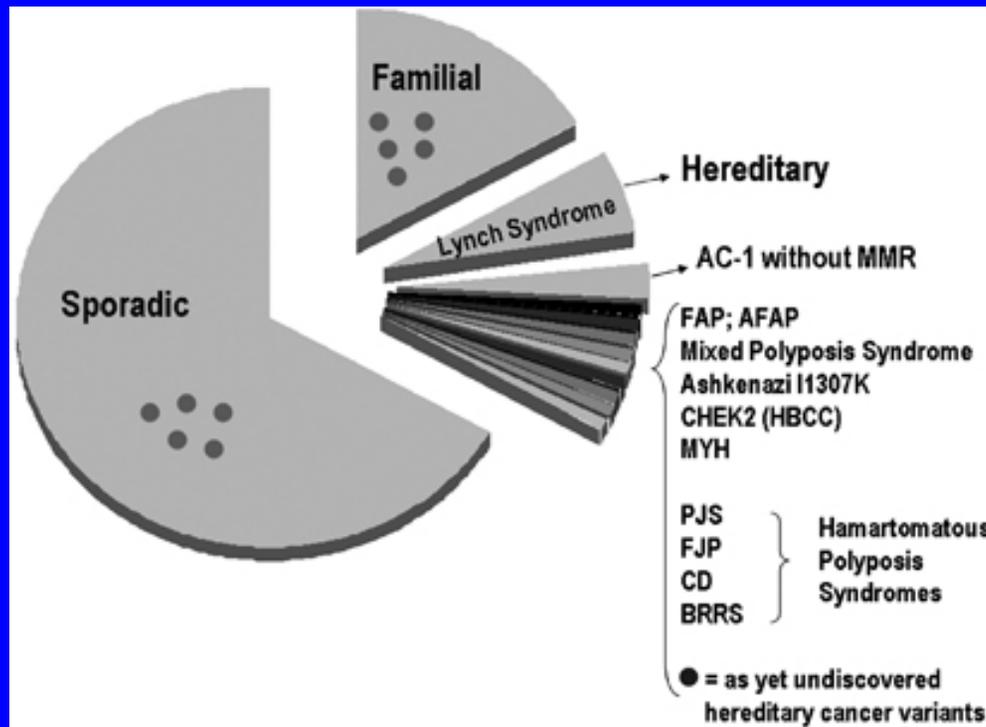
Maladie	Sites	Gènes	Chromosome
Von Hippel-Lindau	Rein, Système nerveux	VHL	3q
Cancer médullaire héréditaire (MEN II)	Thyroïde, parathyroïde, surrénales	RET	10q
MEN I	Parathyroïde, surrénales, pancréas	MEN 1	11q
Neurofibromatose de Recklinghausen	Système nerveux, sites variés	NF 1	17q
Mélanome héréditaire	Peau	MTS	9q1 1q
Syndrome de Li-Fraumeni	Sein	P53	17q

Principales prédispositions héréditaires des cancers à transmission dominante (2)

Maladie	Sites	Gènes	Chromosome
Rétinoblastome héréditaire	Rétine, os	Rb	2p
Polypose adénomateuse familiale	Côlon gauche, rectum	APC	5q
Syndrome de lynch (HNPCC)	Côlon droit	MLH1 MSH2	2q
Cancers du sein spécifique de site	Sein	BRCA 1	17q
Cancers du sein et de l'ovaire	Sein et ovaire	BRCA2	13q

CRC familiaux

- Polypose colique familiale (FAP: Familial Adenomatous Polyposis)
 - Représente env. 1 % des CCR
 - Mutation du gène APC, gène suppresseur, délétion chromosomique 5q (90 % cas)
- Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) ou syndrome de Lynch I
 - Représente env. 1 à 5 % des CCR
 - Mutation du gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR)
 - Mutation sur gènes hMSH2, hMLH1, PMS1, PMS 2



**Polypose Colique
Familiale ou
FAP (Familial
Adenomatous
Polyposis)**



Polypose Colique Familiale (FAP)

- Multiples polypes au niveau colorectal (>100) avec risque de transformation maligne majeure
- Autosomique dominant, pénétrance complète (100% des porteurs du gène développe la maladie)
 - Pénétrance : Pourcentage d'individus avec un gène altéré qui développent la maladie
- Avant 50 ans presque 100 % des gens développent un ou plusieurs carcinomes
- 20 % FAP n'ont pas d'histoire familiale, et sont des mutations de novo
- Age entre 10 et 40 ans

Polypose Colique Familiale (FAP)

- 90 % patients aussi polypes duodénaux ou gastriques
- 15 à 30 % patients ont des localisations tumorales extra coliques:
 - Tumeur desmoïde et sous-cutanée, Thyroïde, Ostéomes, Hyperpigmentation rétinienne
- Sd. Turcot: FAP associé à des tumeurs cérébrales
- Existe formes atténuées FAP (< 100 polypes)

Génétique FAP

- Anomalie constitutionnelle incriminée: mutation d'un allèle du gène APC
- Gène suppresseur situé sur 5q
- Théorie de Knudson (2 hits)
- → Mutation germinale APC (1st hit) suivie par une mutation sur autre allèle (2nd hit)
→ Transformation maligne

Génétique FAP

- Existe plusieurs mutations différentes d'APC
- Analyse des mutations a montré une corrélation entre génotype (type de mutation) et le phénotype (âge des lésions, nombre d 'adénomes, présence d 'autres tumeurs)
- Selon le niveau de mutation d 'APC → différents phénotypes sont produits:
 - mutation entre codons 413 et 1387 → lésions rétiniennes
 - mutation entre codons 1403 et 1578 → tumeurs desmoides, ostéomes mandibulaires
 - mutation entre portion amino-terminale et codon 157 → FAP atténué

Fonctions d'APC

- Protéine APC a de multiples fonctions:
- APC code pour une protéine jouant un rôle dans la signalisation intracellulaire liée à la régulation du cycle cellulaire
 - Bloque la prolifération cellulaire en collaborant avec GSK3 β (une protéine kinase) \rightarrow inhiber l'activité transcriptionnelle induite par β caténine
 - Perte de fonction d'APC \rightarrow \uparrow activité de prolifération
 - APC = gardien (gatekeeper) de la prolifération des cellules épithéliales dans la muqueuse colique
- Joue un rôle régulation dans l'adhésion cellulaire en bloquant l'interaction cadhérine-caténine
- Induit l'apoptose

Diagnostique

- Le diagnostique moléculaire des mutations du gène APC est possible sur l'ADN de lymphocyte circulant permettant un diagnostique de certitude du syndrome de polypose familiale (FAP)
- Effectué chez sujets atteints et famille

- Mutations APC sont aussi retrouvées dans la majorité des CCR sporadiques
- Importance du gène APC dans carcinogénèse colorectale et les possibilités diagnostiques par génétique moléculaire

Thérapeutique

- Prévention d'un CRC chez patient porteur d'une mutation d'APC
- Colectomie totale (+ rectum si possible) prophylactique avec une anastomose iléoanale ou iléorectale dès l'âge de 10 ans
- Surveillance par rectoscopie si rectum en place tous les 6 à 12 mois avec exérèse des polypes
- Parents du 1er degré: coloscopie de dépistage dès 10 ans

Thérapeutique

Rôle des Cyclooxygenases

- COX-2 sont impliqués danss carcinogénèse colique via
 - Ac. Arachidonic → PG E2 → division, prolifération, adhesion cellulaire et angiogénèse

Stack and Dubois 2001, Dubois FASEB 1998: 1063
 - COX-2:
 - ↑ angiogénèse, ↑ invasion tumorale, ↑ resistance à apoptose
 - ↓ surveillance immune de l'hôte
 - Adénomes et cancers coliques → ↑ taux COX-2
 - COX-2 knock out souris APC → ↑ résistance à la formation d'adenomes
- Oshima, Cell 87 1996: 803-9

Thérapeutique

Rôle des Cyclooxygenases

- Etudes épidémiologiques

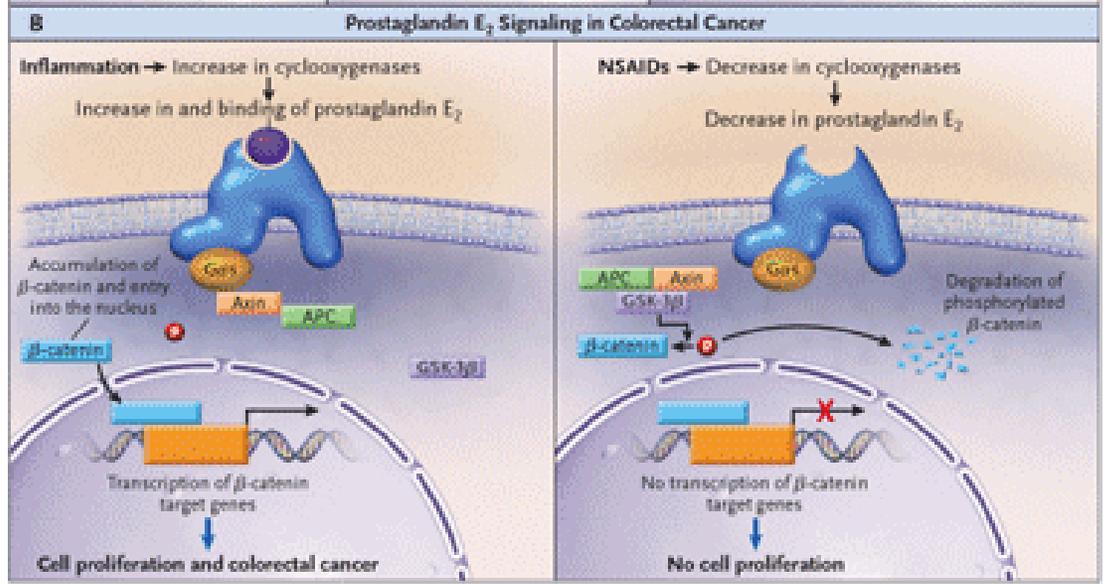
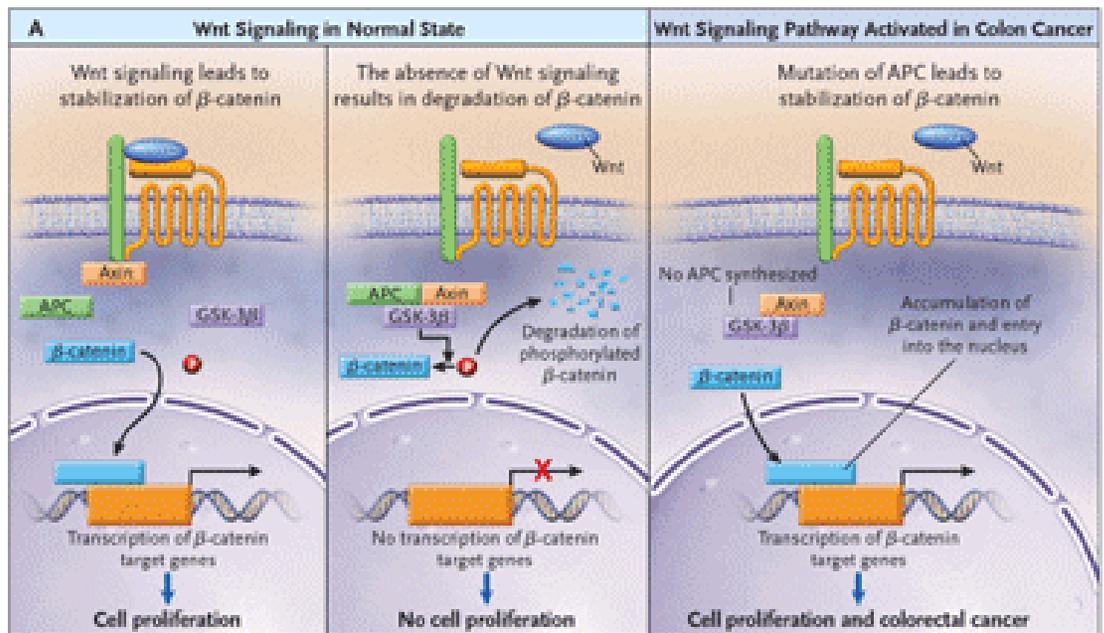
Aspirine ou AINS

- ↓ adénomes
- ↓ 40-50 % risque de CRC

Marnett L J, Prev Med 1995: 103

- Inhibiteur COX-2 (Celecoxib[®]) → ↓ de manière significative le nombre de polypes dans FAP comparé au placebo (28 % vs 4.5 %, $p = 0.003$)

Steinback NEJM 2000:1948



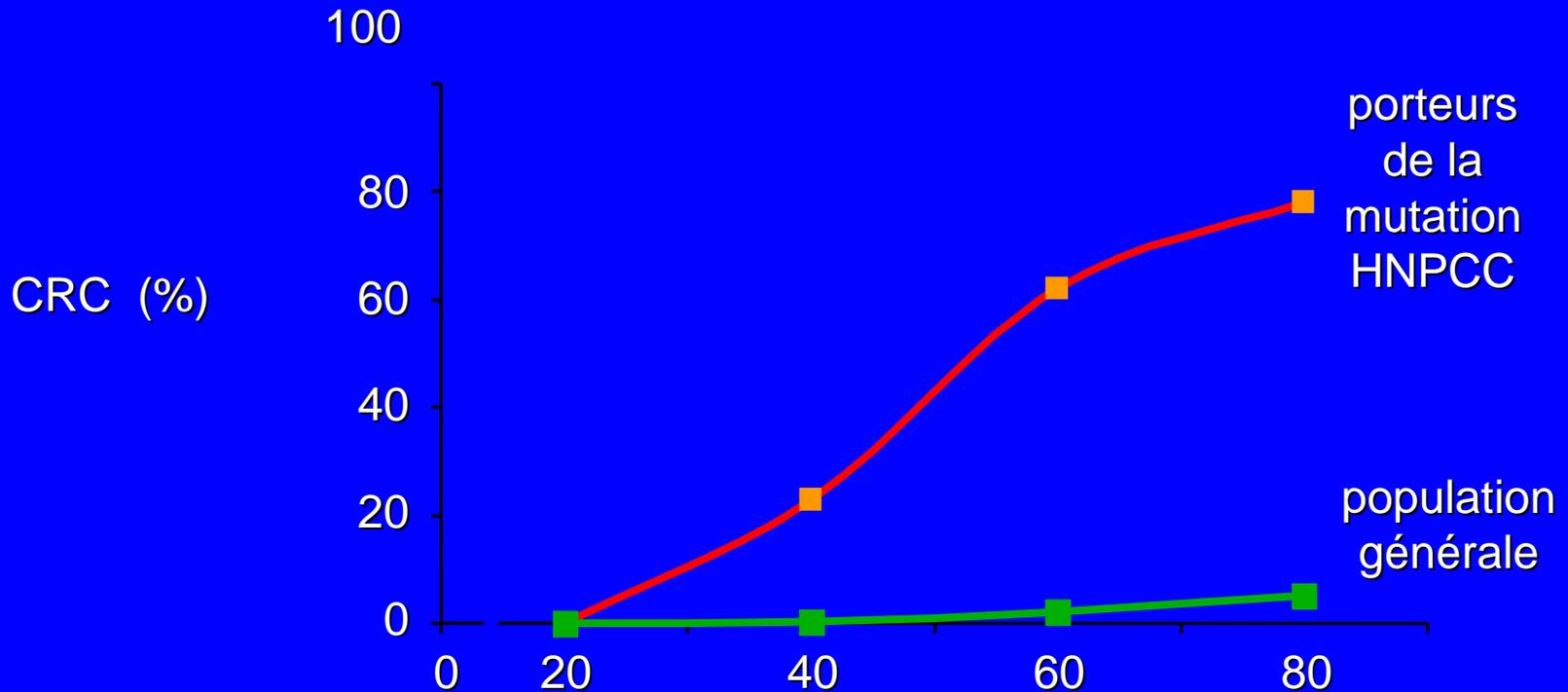
**Syndrome de Lynch ou HNPCC
(Hereditary Non Polyposis
Colon Cancer)**

HNPCC (Sd. Lynch)

- Forme familiale de CRC sans polypose
- Lynch I: CRC proximaux (caecum et colon ascendant)
- Lynch II: CRC associé à d'autres cancers (utérus, ovaire, rein, vessie, uretère, vésicule, voie biliaire, grêle....)
- Critères diagnostiques d'Amsterdam:
 - Au moins 3 sujets atteint d'un cancer appartenant au spectre HNPCC (colon, utérus...)
 - Unis par lien de parenté au 1er degré
 - Un des cancers s'étant révélé < 50 ans
- Pénétrance syndrome 80-90 %
- Syndrome de prédisposition au cancer le plus fréquent dans monde occidental

- LA PÉNÉTRANCE DE LA MALADIE EST LIÉE À L'ÂGE

Pénétrance : Pourcentage d'individus avec un gène altéré qui développent la maladie



Génétique HNPCC

- Mutations des gènes impliqués dans le «mismatch repair» du DNA (MMR): mutation des gènes responsables de la réparation des misappariement des brins de DNA au moment de la réplication → erreur de réplication (RER)
- 4 gènes ont été identifiés:
- hMSH2 (sur chromosome 2p)
- hMLH1 (sur chromosome 3p)
- PMS1 (sur chromosome 2q)
- PMS 2 (sur chromosome 7q)

Fonction MMR

- Gènes codant pour des protéines impliquées dans la réparation des erreurs d'appariement lors de la réplication de l'ADN
- 3 étapes:
 - Reconnaissance du misappariement
 - Excision du misappariement
 - Resynthèse d'un bout d 'ADN correctement apparié

Génétique HNPCC

- L'inactivation des gènes du MMR est reconnu comme des instabilités des microsatellites (MSI) due à des accumulation d'erreur de réplication (RER)
- Microsatellites: séquences courtes répétées dans tout le génome
- Phénotype RER est identifié chez env 92 % des patients HNPCC avec CRC
- Phénotype RER est également identifié chez 12 % des CRC sporadiques

Génétique HNPCC

- Prévalence de MMR
 - HNPCC > 90 %
 - CRC sporadiques 65 %
- Dépistage:
- Amplification de l'ADN par polymorphisme mettant en évidence instabilité des microsatellites (MSI)
- Dans CRC sporadiques → MSI meilleur pronostic et ne bénéficie pas de chimiothérapie adjuvante

HNPC

caractéristiques biologiques

- Transmission autosomique dominante
- Gènes : fonction réparation erreurs de la polymérase
 - Dans les régions répétitives codons AAAA, ou dinucléotides CACA
 - Séquences fragiles lors de la réplication
- Instabilité des microsatellites
- L'altération des gènes MMR entraîne une instabilité du génome dans les cellules tumorales. Cette instabilité est visible dans la région des microsatellites avec mise en évidence d'un phénotype RER+ (*Replication Error*) dans 92 % des tumeurs. La probabilité de trouver une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes MMR est proche de 10 % dans les familles où les critères d'Amsterdam ne sont pas au complet.
- Cellules accumulent les mutations (déjà au stade adénome)

Diagnostic clinique : 3 critères d'Amsterdam (1991)

La réunion des trois critères est nécessaire à l'établissement du diagnostic d'HNPPC sur une base clinique.

- Nombre : au minimum 3 sujets atteints
- Parenté : 1^{er} degré, sur 2 générations
- Age : au moins un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans

Critères d'Amsterdam 2

- Au moins 2 apparentés avec un cancer du spectre HNPCC (cancers du côlon, endomètre, voies urinaires(urètres), grêle)
- Au moins un des cas est apparenté des 2 autres
- Au moins 2 générations affectées
- Au moins un des cas est diagnostiqué avant 50 ans
- Diagnostic de polypose exclu
- Diagnostic confirmé par histologie

Thérapeutique

- Chez porteurs d'une mutation des gènes du MMR et les apparentés:
- Colonoscopie tous les 2 ans dès âge de 20 ans
- Colectomie totale prophylactique semble pas recommandé
- AINS (anti-COX 2 et aspirine) ont un effet protecteur démontré sur les adénomes (cf ci dessus)
- → 2 études sont en cours explorant le rôle protecteur des AINS dans HNPCC

Le conseil génétique (1)

- Une analyse moléculaire est proposée aux sujets cliniquement atteints afin de caractériser la nature des anomalies génétiques associées à leur pathologie.
- Dans les familles des sujets atteints, la stratégie de dépistage s'appuie sur le diagnostic génétique afin de restreindre la surveillance aux sujets porteurs de la mutation.

Une mutation constitutionnelle de l'un des gènes MMR est observée dans 50 à 70 % des cas d'HNPCC répondant aux critères d'Amsterdam.

L'instabilité est visible dans la région des microsatellites avec mise en évidence d'un phénotype RER+ (*Replication Error*) dans 92 % des tumeurs.

Le conseil génétique (2)

- La probabilité de trouver une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes MMR est proche de 10 % dans les familles où les critères d'Amsterdam ne sont pas au complet. Dans cette situation, l'établissement du statut RER des cellules tumorales (adénome ou cancer) est un examen complémentaire utile, qui peut être proposé dès que le critère d'âge ou les deux critères de nombre et de parenté, sont présents.
- L'existence d'un phénotype RER+ pourra conduire à une recherche d'altération génétique constitutionnelle chez ces malades au même titre que ceux issus des familles où les 3 critères d'Amsterdam sont présents.

Dépistage des Groupes à Risque

<i>POPULATION</i>	<i>FACTEURS DE RISQUE</i>	<i>DEPISTAGE</i>
Risque moyen	Age > 45 ans	Evaluation de l'hémocult systématique
Risque élevé	Parent du 1 ^{er} degré	Coloscopie tous les 5 ans à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge de diagnostic chez le parent atteint
	ATCD de cancer	Coloscopie tous les 3 à 5 ans
Risque très élevé	Syndrome HNPCC**	Consultation génétique Coloscopie / 2 ans dès 25 ans ou 5 ans av. l'âge de diagnostic le plus précoce
	Polypose recto-colique	Consultation génétique Rectosigmoidoscopie

* Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin - ** Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

Fréquence des cancers du sein liés à une prédisposition génétique

I

● EPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN EN FRANCE⁽¹⁾

- 42 000 nouveaux cas en 2000
- 11 000 décès annuels

● CANCERS DU SEIN ASSOCIÉS À UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

- ➔ 5 à 10 % des cancers du sein⁽²⁾

Soit - 2 100 à 4 200 nouveaux cas en 2000
- 550 à 1 100 décès annuels

(1) Ancelle-Park et al. Dépistage organisé du cancer du sein. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 2003; 4: 13-16.

(2) Expertise collective INSERM-FNCLCC Recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ann Genet, 1999, 42, n°1, 51-64.

Critères évoquant une prédisposition génétique au cancer du sein

I

Il n'existe aucun critère pathognomonique permettant d'évoquer avec certitude l'implication d'un gène chez une patiente atteinte d'un cancer du sein mais plutôt des arguments d'orientation^(1,2) :

- **DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN À UN JEUNE ÂGE**
moyenne d'âge au diagnostic 43 ans pour les formes familiales *versus* 60 ans pour les formes non héritées
- **UNE HISTOIRE FAMILIALE DE CANCERS DU SEIN**
2 ou 3 cas (ou plus) au premier degré dans une branche familiale
- **UNE ATTEINTE TUMORALE BILATÉRALE**
- **UN CANCER DE L'OVAIRE ASSOCIÉ AU CANCER DU SEIN**
- **UN CANCER DU SEIN DE TYPE HISTOLOGIQUE MÉDULLAIRE**

(1) Bignon JY in Oncogénétique, vers une médecine de présomption/prédiction. Ed médicales internationales et Lavoisier, 1997.

(2) Expertise collective INSERM-FNCLCC Recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ann Genet, 1999, 42, n°1, 51-64.

I

● **UNE SITUATION FRÉQUENTE : LE DIAGNOSTIC DE CANCERS DU SEIN FAMILIAUX SANS MALADIE GÉNÉTIQUE EXPRIMÉE**

- Formes familiales de cancers de type sein/ovaires
- Formes familiales de cancers avec au moins un cas de sexe masculin
- Formes familiales liées au syndrome de Li-Fraumeni (formes familiales de sarcomes et tumeurs cérébrales et mammaires avant 45 ans)

● **UNE SITUATION BEAUCOUP PLUS RARE : LE DIAGNOSTIC DE CANCERS DU SEIN DANS LE CADRE DE MALADIES GÉNÉTIQUES CONNUES**

- Syndrome de Reifestein (ambiguïté sexuelle chez un homme)
- Maladie de Cowden (lésions cutanées, thyroïdiennes, mammaires)
- Ataxie- télangiectasie (hypersensibilité aux radiations ionisantes, risque élevé de pathologies cancéreuses)

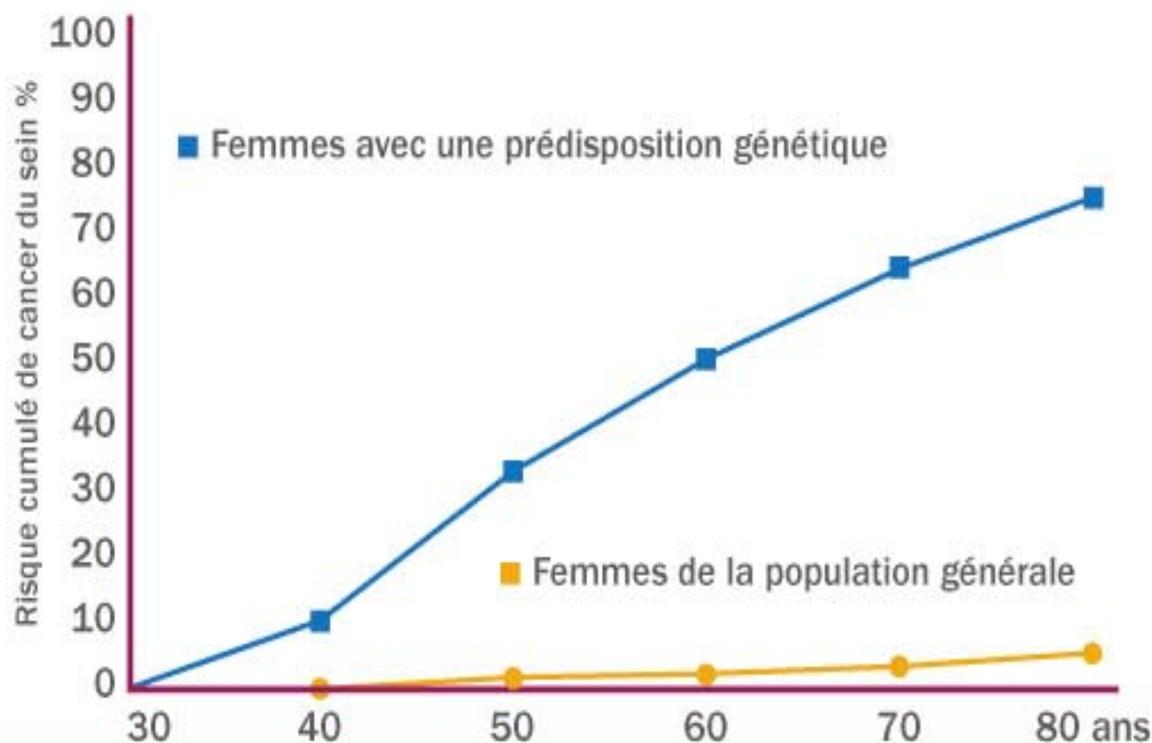
(1) Bignon JY in Oncogénétique, vers une médecine de présomption/prédiction. Ed médicales internationales et Lavoisier, 1997.

Risque de cancer du sein chez les femmes génétiquement prédisposées

I

Comparaison avec la population générale⁽¹⁾

- ➔ Risque cumulé à 80 ans de 80% pour les femmes prédisposées
- ➔ Risque cumulé à 80 ans de 10% pour les femmes non prédisposées



(1) Gauthier-Villars et al. Genetic testing for breast cancer predisposition. Surg Clin North Am. 1999, 79(5) :1171-87.

Cancers familiaux : mode de transmission

I

- **SEULEMENT DES SITUATIONS À TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANTE RAPPORTÉES⁽¹⁾ :**

- Transmission par le biais des autosomes (non liée au sexe)
- Une seule copie de l'anomalie génétique expose à un risque de cancer



1 risque sur 2 d'hériter de l'anomalie génétique responsable du cancer

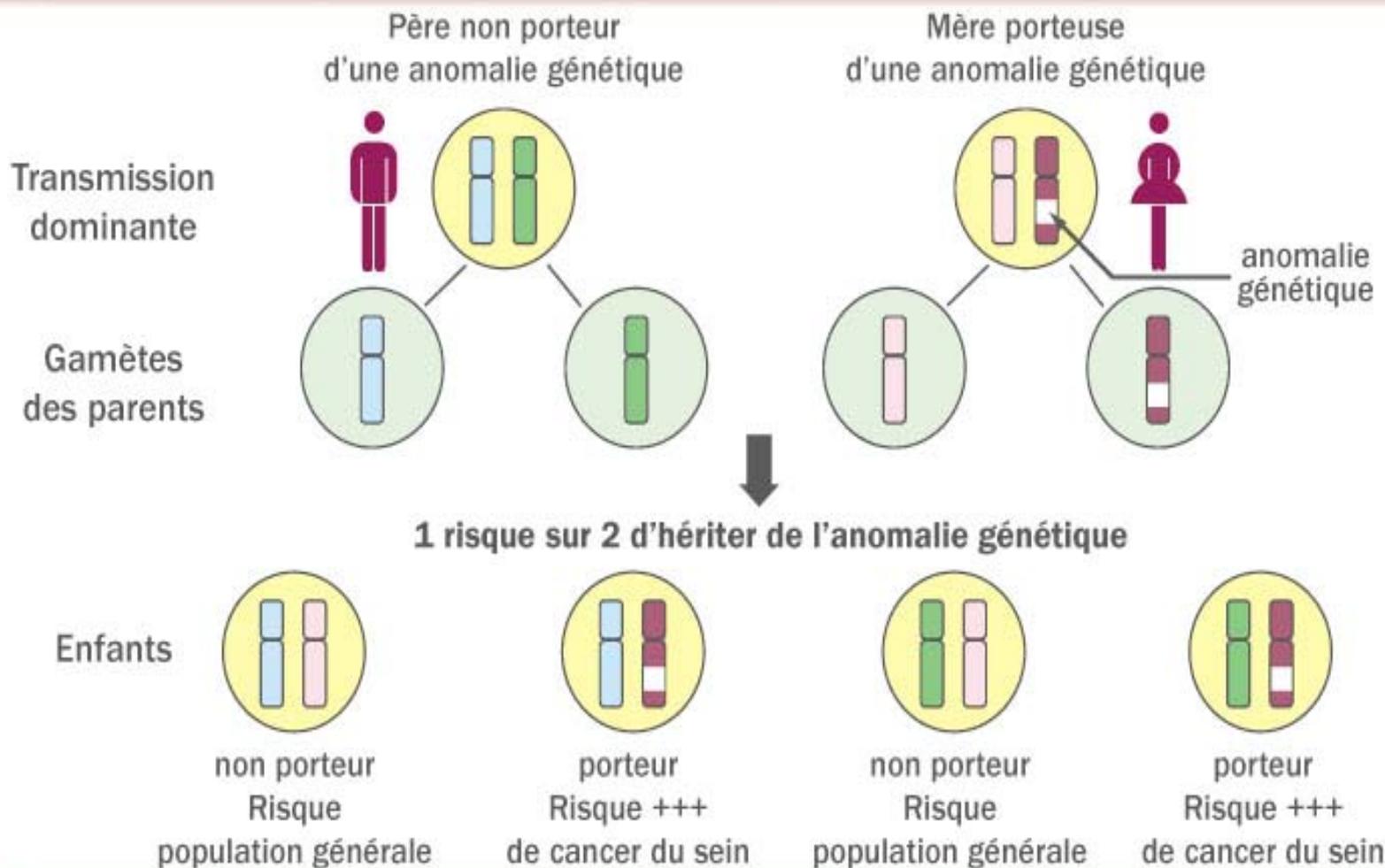


1 risque élevé (80% dans certaines études) de développer le cancer pour le porteur de l'anomalie (pénétrance incomplète)

(1) Bignon JY in Oncogénétique, vers une médecine de présomption/prédiction. Ed médicales internationales et Lavoisier, 1997, p118.

Illustration du mode de transmission autosomique dominant⁽¹⁾

I



(1) FNCLCC-SOR Savoir - Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Juin 2002.

Gènes impliqués dans les prédispositions génétiques au cancer du sein

I

- **TOUS LES GÈNES IMPLIQUÉS NE SONT PAS ENCORE CONNUS**
- **CANCERS DU SEIN FAMILIAUX SANS MALADIE GÉNÉTIQUE EXPRIMÉE :
2 GÈNES IDENTIFIÉS EN 1994 ET 1995^(1,2)**
 - *BRCA1* (pour BReast CAncer 1) sur le chromosome 17
 - *BRCA2* (pour BReast CAncer 2) sur le chromosome 13
 - ➔ Rôles dans la réparation de l'ADN, le contrôle de la division cellulaire, l'inhibition de la voie de signalisation du récepteur à l'œstrogène (*BRCA1*)⁽³⁾

(1) Miki et al. A strong candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. Science, 1994; 266: 66-71.

(2) Wooster et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature, 1995; 378(6559): 789-792.

(3) Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell, 2002; 108:171-182.

CANCERS DU SEIN LIÉS AUX MUTATIONS BRCA1 ET BRCA2

Données statistiques

● FRÉQUENCE DES MUTATIONS DANS LA POPULATION GÉNÉRALE⁽¹⁾

- BRCA1 : 1/1960 (ou 0,051%)
- BRCA2 : 1/1470 (ou 0,068%)

● IMPLICATION DE BRCA1 ET/OU BRCA2 DANS LES CANCERS FAMILIAUX DÉFINIS PAR LA PRÉSENCE D'AU MOINS 4 CAS PAR FAMILLE DE CANCER DU SEIN AVANT 60 ANS⁽²⁾

- Retrouvés mutés dans 95% des cas de cancers familiaux de type sein/ovaires
- Dans 65% des cas de cancers familiaux n'impliquant que le sein
 - ➔ 35% des cancers familiaux du sein seul ne sont pas associés à BRCA1 et/ou BRCA2 mais à des gènes non identifiés.

(1) Antoniou et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. Br J Cancer, 2002, 86(1): 76-83.

(2) Ford et al. Genetic Heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Am J Hum Genet, 1998, 62: 676-689.

Risque de cancer du sein chez les femmes BRCA1 ou BRCA2

● RISQUES RAPPORTÉS PAR DIFFÉRENTES ÉTUDES^(1 à 5)

	BRCA1 Ford et al., 1994	BRCA2 Ford et al., 1998	BRCA1/BRCA2 Struewing et al., 1997	BRCA2 Thorlacijs et al., 1998	Antoniou et al., 2002
					BRCA1 BRCA2
Risque cumulé à 50 ans	73% (IC 49-87)	28% (IC 9-44)	33% (IC 23-44)	17% (IC 9,1-25,9)	26,2% 20,6%
Risque cumulé à 70 ans	87% (IC 72-95)	84% (IC 43-95)	56% (IC 40-73)	37,2% (IC 22,4-53,9)	35,3% 50,3%

IC : intervalle de confiance à 95%

(1) Ford et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet, 1994; 343 (8899): 692-695.

(2) Ford et al. Genetic Heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Am J Hum Genet, 1998, 62: 676-689.

(3) Struewing et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenasi Jews. N Engl J Med, 1997; 336 (20): 1401-1408.

(4) Thorlacijs et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. Lancet, 1998, 352: 1337-1339.

(5) Antoniou et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. Br J Cancer, 2002, 86(1): 76-83.

Risque d'autres cancers chez les porteurs BRCA1 ou BRCA2

SUR-RISQUE DE DÉVELOPPER D'AUTRES TYPES DE CANCERS^(1 à 4) RISQUES CUMULÉS À 70 ANS

II

BRCA1

- Cancer de l'ovaire : 40%
- Cancer du pancréas :
 - ➔ 1,16% sexe masculin
 - ➔ 1,26% sexe féminin
- Cancer col utérin : 3,57%
- Cancer du corps utérin : 2,47%
- Cancer de la prostate : 2,64%
(en Europe)

BRCA2

- Cancer de l'ovaire : 20%
- Cancer du pancréas :
 - ➔ 2,1% sexe masculin
 - ➔ 1,5% sexe féminin
- Cancer de la prostate : 7,5%

(1) Ford et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet, 1994; 343 (8899): 692-695.

(2) Ford et al. Genetic Heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. Am J Hum Genet, 1998, 62: 676-689.

(3) Thompson et al. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2002, 94 (18): 1358-1365.

(4) Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 1999, 91 (15): 1310-1316.

Caractéristiques histopronostiques des cancers du sein BRCA1/BRCA2

● TUMEURS BRCA1 : FRÉQUENCE ÉLEVÉE DE FORMES À MAUVAIS PRONOSTIC^(1 à 4)

- Prépondérance de grade III : 66% vs 36% pour les témoins
- Index mitotique élevé
- Récepteurs hormonaux positifs : 10% RE vs 65% et 21% RP vs 69%
- Carcinomes médullaires : 13% vs 2%
- Marquage de la protéine p53

● TUMEURS BRCA2^(1,2)

- Caractéristiques plus proches des tumeurs apparues en dehors d'une prédisposition génétique

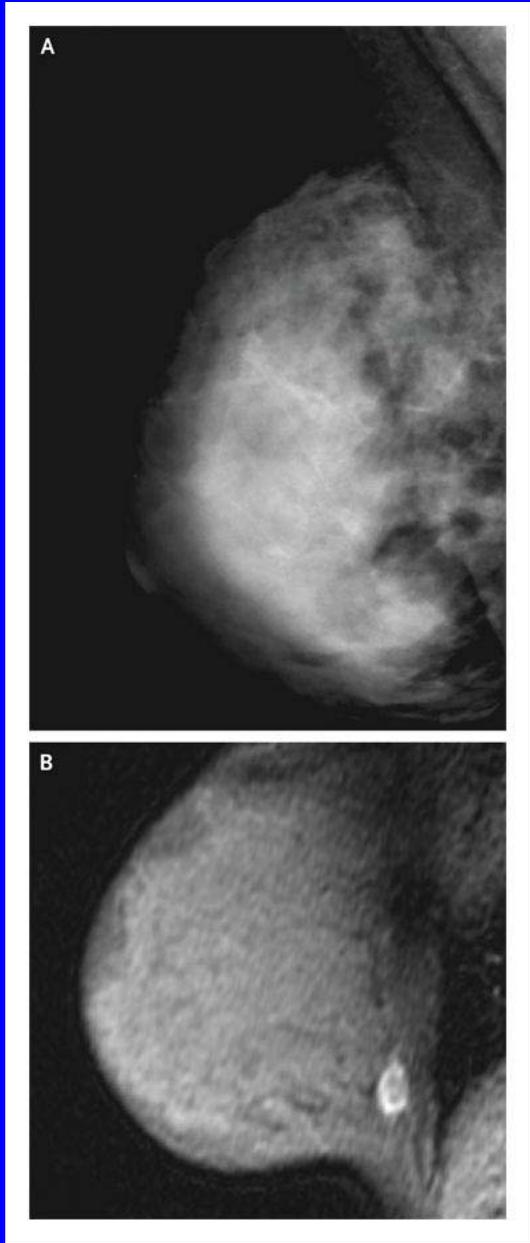
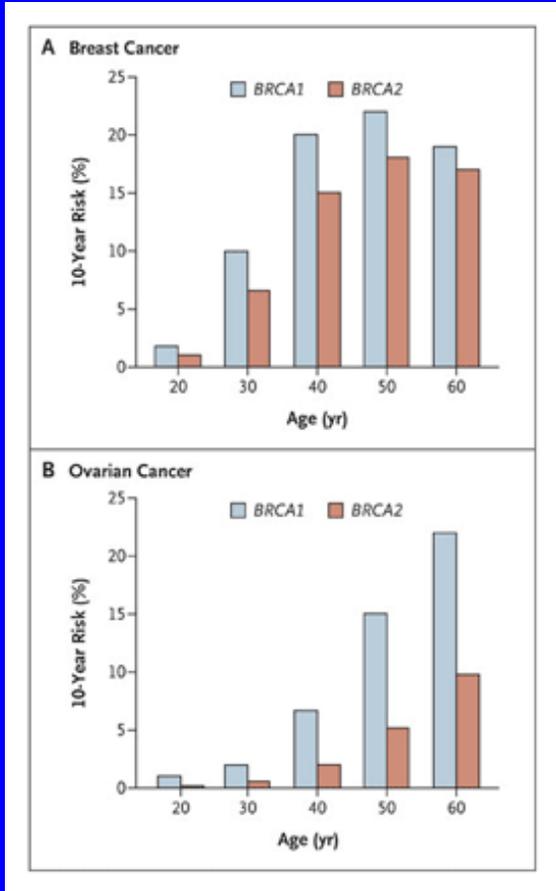
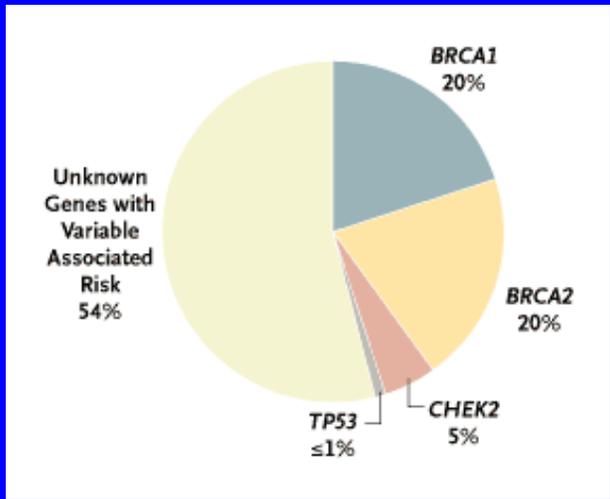
RE : récepteur à l'œstradiol / RP : récepteur à la progestérone

(1) 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 (9064): 1505-1510.

(2) Lynch et al. Pathobiologic characteristics of hereditary breast cancer. *Hum Pathol*, 1998; 29 (10): 1140-1144.

(3) Marcus et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer*, 1996; 77(4): 697-709.

(4) Lakhani 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*. 2002; 20(9): 2310-2318.



La consultation d'oncogénétique

● INDICATIONS

- Femmes ayant une histoire familiale manifeste de cancer du sein
- Non justifiée dans la population générale
- Mais toute femme le désirant peut avoir accès à la consultation

● OBJECTIFS

- Déterminer le risque de cancer héréditaire
- Proposer un diagnostic moléculaire de susceptibilité héréditaire en cas de risque avéré

III

Diagnostic moléculaire⁽¹⁾

● INDICATIONS

Chez la personne d'une famille à cas multiples de cancer du sein ayant une probabilité de prédisposition génétique > 25% ce qui correspond à titre indicatif à :

- La présence de 3 cas de cancers du sein déclarés dans la famille au 1^{er} degré
- La présence de 2 cas de cancers du sein chez des apparentés au 1^{er} degré avec :
 - 1 des cancers diagnostiqué avant 40 ans
 - 1 des cancers diagnostiqué chez un homme
- La présence d'un cas de cancer du sein et d'un cas de cancer de l'ovaire

● VALEUR DU TEST

- Un résultat négatif lors d'une première recherche a une valeur non définitive à cause de l'hétérogénéité génétique et des limites du test
- Un résultat négatif a une valeur formelle chez un apparenté dans une famille où une mutation a été identifiée

(1) Expertise collective INSERM-FNCLCC Recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ann Genet, 1999, 42, n°1, 51-64.

Dépistage du cancer du sein⁽¹⁾

● POPULATION CONCERNÉE

Femmes indemnes porteuses d'une anomalie génétique ou ayant plus de 20% de risque de développer un cancer

● SURVEILLANCE MAMMAIRE PRÉCOCE À UN RYTHME RAPPROCHÉ

- Examen clinique

- 2 ou 3 fois par an dès 20 ans
- à la première visite de grossesse

- Mammographie

- dès 30 ans (voire plus tôt selon les cas)
- annuelle couplée à un examen clinique
- avant une grossesse et dans les 6 mois du post-partum

- Echographie en fonction des résultats des examens précédents

(1) Expertise collective INSERM-FNCLCC Recommandations portant sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ann Genet, 1999, 42, n°1, 51-64.

Indications de la cs génétique

D'une façon générale, les familles pour lesquelles est indiquée une consultation d'oncogénétique présentent un des tableaux cliniques suivants :

1. Présence d'au moins trois cas de cancers (exemple : sein, côlon), chez des personnes apparentées entre elles au 1er ou au 2ème degré, dans la même branche parentale ;
2. Présence de deux cas de cancers chez des personnes apparentées entre elles au 1er degré, associée à l'un au moins des critères suivants :

3. Survenue précoce d'un des cas de cancers, par rapport à l'âge habituel (par exemple : cancer du sein avant 40 ans ou cancer du côlon avant 50 ans) ;
4. Bilatéralité de l'atteinte (pour les organes pairs, le sein par exemple) ;
5. Multifocalité de l'atteinte ;
6. Survenue de plusieurs cas de cancers chez la même personne (syndrome de tumeurs primitives multiples), en dehors d'un contexte iatrogène évident ;
7. Cancer associé à une maladie prédisposante (polypose rectocolique familiale, maladie de Recklinghausen, etc.) ou à un syndrome dysmorphique