HAL
open science

[Cancer genetics: estimation of the needs of the population in France for the next ten years]

Catherine Bonaïti-Pellié, Nadine Andrieu, Patrick Arveux, Valérie Bonadona, Bruno Buecher, Marc Delpech, Damien Jolly, Claire Julian-Reynier, Elisabeth Luporsi, Catherine Noguès, et al.

To cite this version:

Catherine Bonaïti-Pellié, Nadine Andrieu, Patrick Arveux, Valérie Bonadona, Bruno Buecher, et al.. [Cancer genetics: estimation of the needs of the population in France for the next ten years]. Bulletin du Cancer, 2009, 96 (9), pp.875-900. 10.1684/bdc.2009.0943 . inserm-00419527

HAL Id: inserm-00419527

https://inserm.hal.science/inserm-00419527

Submitted on 24 Sep 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Oncogénétique : estimation des besoins de la population en France pour les 10 ans à venir

Cancer genetics: estimation of the needs of the population in France for the next ten years

Catherine Bonaïti-Pellié[1,2], Nadine Andrieu[3,4,5], Patrick Arveux[6], Valérie Bonadona[7,8,9], Bruno Buecher[4,10] , Marc Delpech[11,12,13], Damien Jolly[14], Claire Julian-Reynier[15,16,17], Elisabeth Luporsi[18], Catherine Noguès[19,20], Frédérique Nowak[21], Sylviane Olschwang[22,17], Fabienne Orsi[23,24,25], Pascal Pujol[26,27,28], Jean-Christophe Saurin[29], Olga Sinilnikova[7,9,30,31] , Dominique Stoppa-Lyonnet[4,11], François Thépot[32]

[1]INSERM, U535, Villejuif, France ; [2]Univ Paris-Sud, Villejuif, France ; [3]INSERM, U900, Paris, France ; [4]Institut Curie, Paris, France ; [5]Ecole des Mines de Paris, ParisTech, Fontainebleau, France ; [6]Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France ; [7]Université de Lyon, France ; [8]CNRS, UMR5558, Lyon, France ; [9]Centre Léon Bérard, Lyon, France ; [10]Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France ; [11]Université Paris Descartes, France ; [12]Hôpital Cochin, APHP, France ; [13]INSERM, U567, Institut Cochin, France ; [14]CHU de Reims, France ; [15]INSERM, UMR 912, Marseille, France ; [16]Université d'Aix-Marseille, France ; [17]Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France ; [18]Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-les-Nancy, France ; [19]Centre René Huguenin, Saint-Cloud, France ; [20]INSERM, U735, Saint-Cloud, France ; [21]Institut National du Cancer, France ; [22]INSERM, U891, Marseille, France ; [23]CEPN-IIDE, France ; [24]CNRS, UMR7115, France ; [25]Université Paris 13, France ; [26]CHU Montpellier, France ; [27]INSERM, U896, Montpellier, France ; [28]CRCM Val d'Aurelle, Montpellier, France ; [29]Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite, France ; [30]Hospices Civils de Lyon, France ; [31]CNRS, UMR5201, Lyon, France ; [32]Agence de la Biomédecine, Saint-Denis La Plaine, France

Titre court : Estimation des besoins en oncogénétique

Correspondance : Catherine Bonaïti-Pellié, INSERM U535, BP 1000, 94817 Villejuif France - catherine.bonaiti@inserm.fr

Résumé

L'oncogénétique est une discipline qui s'est organisée dans les années 90, et a été renforcée depuis 2003 en France, grâce au Plan Cancer qui a permis une amélioration de l'accès aux consultations et aux tests génétiques. L'objectif de cette synthèse, réalisée dans le cadre d'une mission confiée à un groupe d'experts par l'Institut National du Cancer, est de présenter une réactualisation de l'estimation des besoins de la population dans le domaine des prédispositions héréditaires majeures aux cancers pour les 10 ans à venir.

L'identification et la prise en charge de ces prédispositions ont des bénéfices importants en termes de réduction de mortalité et d'incidence. Dans les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire, la sensibilité actuelle des critères de prescription des tests est trop faible et pourrait être améliorée par l'élargissement des indications aux cancers de l'ovaire isolés survenus avant 70 ans. Dans les prédispositions aux cancers colorectaux (syndrome de Lynch), l'efficacité des critères est avérée et il est proposé d'améliorer leur diffusion en recherchant plus largement une instabilité des microsatellites (MSI) au niveau tumoral.

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 étroitement encadrée au sein des structures d'oncogénétique, même chez les personnes atteintes.

L'élargissement des critères de test et l'amélioration de leur diffusion 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 important de mettre en place des expertises spécifiques sur des questions telles que l'analyse des freins à l'application effective des recommandations pour la recherche de mutations des gènes de mismatch repair (MMR) basées sur le

phénotype MSI, les indications de recherche de mutations de *MYH* ou la valeur des caractéristiques tumorales pour l'indication de recherche de mutations de *BRCA1/2*.

L'augmentation prévisible d'activité nécessitera une optimisation de l'organisation et une augmentation de la capacité d'absorption tant au niveau des consultations que des laboratoires. Ces mesures permettront de faire face aux nouvelles prédispositions qui seront très probablement identifiées dans les cancers fréquents.

Mots-clé : prédisposition héréditaire, cancer, mutation, gènes *BRCA1* et *BRCA2*, gènes MMR, gène *MYH*, prise en charge, oncogénétique

Abstract

Organised since 1990 in France, cancer genetics has been strengthened since 2003 by the programme “Plan Cancer” which resulted in an improvement of the organisation of activities. The aim of this review is to present an update of the estimation of the needs of the population in this field for the next ten years, provided by a group of experts mandated by the French National Cancer Institute.

Identification and management of major hereditary predispositions to cancer have a major impact on decrease in mortality and incidence. Sensitivity of criteria for the detection of *BRCA1/2* mutations could be substantially improved by enlarging the indication for genetic testing to isolated cases of ovarian cancer occurring before 70 years and to familial cases occurring after this age limit. In the Lynch syndrome, the present criteria would have an excellent sensitivity for the detection of mutations in the mismatch repair (MMR) genes if the pre-screening of tumours on microsatellite instability (MSI) phenotype was effective, but these criteria are actually poorly applied.

However, genetic testing should not be proposed to all the patients affected by tumours belonging to the spectrum of major predispositions and *a fortiori* to unaffected persons unless an affected relative has been identified as a carrier. The prescription of tests should continue to be strictly controlled and organised, in patients as well as in at-risk relatives.

The enlargement of criteria and the improvement in the spreading of recommendations should result in an increase of genetic counselling activity and of the prescriptions of tests by a factor 2 to 4, and to a lesser extent in the clinical management of at risk persons.

In a near future, it appears important to mandate experts on specific issues such as the determinants of the lack of effective application of tumour screening for MSI phenotype, the recommendations for the identification and the management of *MYH*-associated polyposis, or the predictive value of tumour characteristics for the identification of *BRCA1/2* mutations.

The expected increase in cancer genetics activity will need an optimal organisation to increase the throughput. Such measures will help in facing up to new predispositions that will probably be identified in common cancers.

Key-words: hereditary predisposition, cancer, mutation, *BRCA1*, *BRCA2*, MMR genes, *MYH*, management, cancer genetics

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) qui s'est créé en 1991 au sein de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

A partir de 2003, le Plan Cancer a permis de 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. La synthèse présentée ici résulte du travail qui a été confié à un groupe d'experts par l'Institut National du Cancer dans cet objectif. Ce groupe de travail pluridisciplinaire était constitué d'experts en santé publique, en épidémiologie, en génétique, des cliniciens et des représentants des sciences sociales. 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.

Les sources d'information 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 GGC ; 4) les données des registres de cancers regroupés dans le réseau FRANCIM (FRANce-Cancer-Incidence et Mortalité).

Cette synthèse est structurée 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 préciser certaines indications des tests génétiques et évaluer l'impact des recommandations.

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

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 proportion 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

porteuses de mutations 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 porteuses de mutations 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 porteuses de la mutation identifiée dans leur famille , car elles seront affranchies d'une surveillance étroite ou de chirurgie prophylactique et pourront être rassurées. L'utilité chez les personnes porteuses d'une mutation 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 terme de survie et de qualité de vie, 4) l'impact psycho-social de la consultation et des tests.

Prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire

- ***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 [1]. Nous retiendrons ici les estimations de la méta-analyse de Chen et Parmigiani [2] 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.

A l'heure actuelle, il est encore difficile de déterminer la source de ces variations dans l'estimation des risques, mais il est maintenant clair 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 démontrée pour les porteuses de mutations du gène *BRCA2* [3-4].

- ***Efficacité des recommandations pour l'identification des personnes prédisposées***

L'expertise de 2003 [5] a proposé un certain nombre de critères évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein dans une famille :

- le nombre de cas de cancer du sein chez des personnes apparentées au 1er ou au 2ème 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

des mutations en dehors de critères bien définis. Pour parvenir à une estimation, 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 dans la population du Rhône [6] et à l'Institut Curie [7]. Le calcul théorique (exposé en annexe) donne une sensibilité de 55%. 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 porteuses de mutations, ce qui est cohérent avec la littérature [8]. Quant à la valeur prédictive positive, si tous les cas incidents répondant aux critères étaient testés, elle serait de l'ordre de 11%.

- ***Bénéfice des mesures de prévention pour les personnes prédisposées***

Le dépistage des femmes ayant un risque élevé de cancer du sein ou de l'ovaire fait aujourd'hui l'objet de recommandations nationales [5,9] ou anglo-saxonnes (NICE clinical guidelines (www.nice.org.uk/guidance) ; NCCN update (www.Nccn.org), [10]).

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 d'au moins 90% [11]. 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% [12]. 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 [13] 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 [14]. 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 [14-15].

Un travail de modélisation des courbes de survie des femmes porteuses de mutations *BRCA1/2* a montré que la chirurgie prophylactique, associée ou non à la chimioprévention,

donnerait le meilleur résultat par rapport à la surveillance seule, suivie de la chimioprévention par tamoxifène [16]. 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 psychologique, pour les femmes à risque, l'annexectomie 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. Quatre-vingt six pour cent des personnes ayant subi une ovariectomie déclarent cependant ne pas le regretter [17]. Les rares études sur la qualité de vie après mammectomie prophylactique ne mettent pas en évidence d'altération de la qualité de vie générale mais rapportent une perturbation de l'image du corps et de la sexualité [18-20].

- ***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 consultations n'entraînent pas de dépression ni d'anxiété [21]. En revanche, la perception des risques de cancer, élément déterminant des comportements de santé chez les apparentés indemnes, n'est modifiée que par les résultats biologiques, mais pas par la simple information sur les risques évalués par l'histoire familiale [21-22]. Cette perception du risque est stable pour les personnes porteuses de mutations après une forte augmentation au départ, et diminue pour les personnes non porteuses.

En ce qui concerne l'impact psychologique, il existe deux études de suivi à 3 ans [23-24] 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 [18]. Après les résultats des tests, les indicateurs psychologiques non spécifiques (dépression et anxiété) sont stables ou en augmentation très légère pour les personnes porteuses de mutations, et diminuent pour les

personnes non porteuses. Les résultats de la cohorte GENEPSO sont très attendus pour préciser ces observations dans la population française.

Prédispositions aux cancers colorectaux

- ***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). Les gènes impliqués sont essentiellement *MLH1*, *MSH2* et *MSH6*. 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 de localisations, 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 [25-28], 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 [29]. 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 [30].

Le spectre des tumeurs associées aux mutations des gènes MMR ne se résume donc pas aux seuls cancers colorectaux et justifie, pour la majorité des auteurs, de revenir à l'appellation initiale de "syndrome de Lynch". Nous utiliserons le terme de syndrome "HNPCC/Lynch", appellation qui 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 [31].

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* , affection dont la description est plus récente [32] et dont le mode de transmission semble récessif [33], 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 [34]. L'expression clinique des mutations bialléliques de *MYH* est décrite le plus souvent comme une polypose adenomateuse 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, leurs 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.

- ***Efficacité des recommandations pour l'identification des personnes prédisposées***

A l'issue de l'expertise de 2003 [35], 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 recherche de mutation constitutionnelle des gènes MMR : on parle de « pré-criblage » somatique [36]. En pratique, la recommandation est de rechercher ce phénotype pour tous les cas de cancer du spectre large diagnostiqués avant 60 ans ou avec antécédent personnel ou familial au 1er degré de cancer du spectre large. En effet, le phénotype MSI n'est pas spécifique du syndrome de Lynch et peut être lié à un défaut d'expression de la protéine MLH1 par hyperméthylation du promoteur de ce gène liée à la sénescence. Un tel mécanisme peut être suggéré s'il existe une mutation du gène *BRAF* [37]. Si le phénotype est de type MSI, et qu'une recherche éventuelle de mutation de *BRAF* s'est avérée négative, l'étude immuno-histochimique permet de déterminer la protéine 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 [38-40], c'est-à-dire au moins deux personnes apparentées au 1er degré atteintes d'un cancer du spectre étroit, dont l'une avant 50 ans [35].

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 toutes manières, 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 [41]. 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). 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 différentes avec une sensibilité de 41% et une VPP de 58% (annexe).

- ***Bénéfice des mesures de prévention pour les personnes prédisposées***

Il existe plusieurs recommandations émises par des groupes d'experts américains, européens et français sur la prise en charge des personnes porteuses d'une mutation d'un des gènes MMR dans le syndrome HNPCC/Lynch [35,42-43].

En ce qui concerne le CCR, la surveillance par coloscopie des personnes prédisposées s'avère très efficace, permettant 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 [44]. 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 [45]. 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 de cancer 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 HNPCC/Lynch. On dispose actuellement de peu de données pour évaluer l'intérêt de son dépistage 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 méno-métrorragies 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 porteuses de mutations 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 [46].

- ***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 aux cancers du sein et de l'ovaire. Elles suggèrent cependant que celui-ci est modéré [47-50].

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 [48,50-51]. Une seule étude a évalué l'impact à 3 ans, montrant une stabilité des indicateurs dans le temps [49].

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 [47-48,50].

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).

Evolution 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), comme le montre la figure 1. La figure 2 révèle que 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.

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 8343 cas index et 3639 apparentés (figure 3). La figure 4 indique l'évolution entre 2003 et 2007 du taux de détection de mutations chez les cas index dans les deux grands syndromes.

Evaluation de la diffusion des recommandations

Malgré cette augmentation manifeste du nombre des 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. Nous avons évalué cette diffusion aux différents niveaux évoqués plus haut.

- ***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, 4574 cas index ont eu un test prescrit en 2007 alors que nous avions estimé à 3024 (annexe) 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 porteuses de mutations 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 4), 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 avions estimé à 3396 (annexe) 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 bénéficie 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 que l'expertise de 2003 avait recommandé. 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 ici à une sur-sélection des cas comme dans les cancers du sein et de l'ovaire, mais plus probablement 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 proposés 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).

- ***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 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 seulement de très nombreuses études descriptives à court terme. Une étude récente française sur des familles avec mutations *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 [52].

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 [23]. 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* [53]. 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 [24].

Dans le syndrome HNPCC, une étude 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 [49]. 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 porteuses de mutations *BRCA1/2*, ce qui est nettement au-dessous des chiffres internationaux (Pays Bas : 55%, UK : 57%-34% avec une hétérogénéité selon les centres, Australie : 10-11%, USA : 11%, Pologne : 5%) [23,54-59] et 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'annexectomie 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 [56]. 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 [60-61].

Il faut rappeler que les tests ne détectent aucune mutation dans la très grande majorité des cas (de l'ordre de 85%), 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 porteuses de la mutation identifiée dans leur famille, et qu'il n'existe pas globalement de « fausse » réassurance chez les premières [62-64]. 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 [65]. Par ailleurs, dans le cas où l'on trouve un variant de signification inconnue, une proportion 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 [66]. De l'expérience des oncogénéticiens, il ne semble pas cependant que cette pratique soit observée en France.

Elargissement 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 porteuses de mutations de la population. Compte tenu des nouvelles connaissances dont nous disposons et du constat sur le manque d'efficacité des critères actuels, nous proposons ici 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.

Recherche de mutations *BRCA1/2* dans les cancers de l'ovaire isolés

La littérature nous apprend que la proportion de femmes porteuses de mutations *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 [67-71]. Nous avons envisagé plusieurs scenarii 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 différents critères en ajoutant aux critères familiaux actuels (au moins une apparentée au 1er 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 (annexe).

Cette extension des recommandations permettrait d'améliorer substantiellement la sensibilité globale. En effet, les quelques 2700 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 porteuses de mutations atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire, sans beaucoup modifier la valeur prédictive positive qui serait alors de 7,7% (annexe).

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* [72]. 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 [73] indiquent que la proportion des tumeurs médullaires associées à une mutation de *BRCA1* doit être probablement revue à la baisse [74-75].

Une forte proportion (de l'ordre de 70%) des tumeurs chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1* serait de type « triple négatif » (tumeur n'exprimant pas les récepteurs aux estrogènes ERα, à la progestérone PgR et HER-2) contre seulement 20% des témoins [76-77]. 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 [78]. 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.

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 porteuses de mutations 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 1529) et ce nombre est supérieur à celui des mutations délétères identifiées pour *BRCA2* (1218 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 sur-utiliser les moyens de dépistage. Ce problème deviendrait insoluble si l'on envisageait de tester directement des personnes indemnes. 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 son 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 mesures que nous proposons fassent l'objet d'une évaluation économique ultérieure.

Impact quantitatif des recommandations

Le tableau I présente un récapitulatif de l'efficacité des recommandations actuelles et élargies, avec le nombre de personnes porteuses de mutations 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 proposer 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.

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 (porteuses de mutations 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 qui supposent atteint l'état d'équilibre (voir détails en annexe). 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. supra) dont 40% sont trouvées porteuses de mutations. 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 qu'environ 3000 femmes seraient testées, dont 330 seraient trouvées porteuses de mutations. Ces femmes génèreraient la prescription d'un test chez 1000

apparentées dont 400 seraient trouvées porteuses de mutations. En admettant que les femmes testées nécessitent au minimum 2 consultations d'oncogénétique, le nombre de consultations nécessaires serait de 8000 et le nombre total de tests serait d'environ 4000. Le nombre de femmes à prendre médicalement en charge peut s'obtenir en sommant le nombre de femmes index porteuses de mutations, de leurs apparentées également porteuses et des apparentées des cas index sans mutation identifiée, aboutissant à environ 8800 dont la grande majorité serait des femmes à risque sans mutation identifiée.

A 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, 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 lorsque aucune mutation n'est trouvée (tableau I).

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 apparentées) continuent de bénéficier d'une prise en charge médicale avec tous les examens que cela implique. Les nombres de femmes porteuses de mutations identifiées entre 2003 et 2007 (index et apparentées) sont indiqués dans le tableau II. Comme on peut le voir, le nombre de femmes porteuses de mutations identifiées en 2007 (591 index et 660 apparentées) est supérieur aux estimations données dans le tableau I 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 3792 en 2007. Il devrait être à l'équilibre de 2726 par an avec les critères actuels et de 5330 avec ceux que nous proposons.

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, où tous les cas index seraient incidents et les tumeurs toujours disponibles pour un phénotypage (estimations détaillées dans l'annexe). Ces critères impliqueraient de phénotyper 15.000 tumeurs par an dont près de 3500 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 1000 cas et à tester quelques 4200 apparentés dont 1680 seront mutés. Le nombre de tests serait donc au total de 5200 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 que les cas de syndrome X se situent parmi les quelques 250 cas incidents de CCR présentant les critères familiaux mais non mutés MMR. 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. Le nombre de

personnes à prendre en charge médicalement peut être alors estimé à 3700 par an. Les chiffres sont repris dans le tableau I. 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 1er degré).

Dans la situation actuelle, les critères de recherche de mutation essentiellement familiaux amèneraient à tester 690 personnes par an dont 400 seraient trouvées porteuses de mutations ce qui conduirait à tester 1680 apparentés dont 672 seraient trouvés mutés. Le nombre de consultations serait d'environ 4800 par an et le nombre de personnes à prendre en charge d'environ 2300 par an. 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 porteuses de mutations identifiées en 2007 (tableau II) 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 2355 avec les critères basés sur les caractéristiques tumorales. La raison en 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 terme 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 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% [79-81]. 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* était négative [82]. 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*, 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.

Proposition d'optimisation de l'organisation de l'oncogénétique

La question qui se pose immédiatement à la suite des recommandations en faveur d'un élargissement des critères d'accès aux consultations et aux tests et d'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 2003 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).

Il faut préserver 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 entre 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 4 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.

Il faut optimiser l'organisation et augmenter la capacité d'absorption

En terme 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 améliorer 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.

Conclusions et perspectives

Dans ce travail 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 diagnostic et 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. 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 (cf.supra), 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 faible recours en France. En ce qui concerne les gènes de susceptibilité à très faible pénétrance récemment mis en évidence [83-84], il serait important de participer à des recherches internationales pour savoir si des combinaisons particulières de ces polymorphismes, qui ont individuellement un effet 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 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.

Remerciements

Les conclusions et les recommandations décrites dans cette synthèse engagent la responsabilité exclusive des auteurs. Nous remercions Monsieur le Professeur Dominique Maraninchi et Madame le Docteur Christine Bara de l'Institut National du Cancer, pour nous avoir fait confiance et nous avoir soutenus dans la conduite de ce travail. Nous remercions également les sociétés savantes qui nous ont adressé des représentants : la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (représentée par Elisabeth Luporsi et Pascal Pujol) et la Société nationale française de gastro-entérologie (représentée par Jean-Christophe Saurin). Nous apprécions tout particulièrement l'intérêt que l'Agence de la biomédecine a porté à ce travail et son soutien qui s'est manifesté par la participation active de François Thépot. Nous remercions également Christine Bouchardy-Magnin, Rosette Lidereau et Jean Faivre pour les informations précieuses qu'ils ont bien voulu nous communiquer.

Références

1. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, *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.

2. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329-33.
3. Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Léoné M, Dumont M, Neuhausen SL, *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.
4. Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK, *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.
5. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, *et al*. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219-37.
6. Bonadona V, Sinilnikova OM, Chopin S, Antoniou AC, Mignotte H, Mathevet P, *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.
7. Alarcon F, Bourgain C, Gauthier-Villars M, Planté-Bordeneuve V, Stoppa-Lyonnet D, Bonaïti-Pellié C. PEL: An unbiased method for estimating age dependent genetic disease risk from pedigree data unselected for family history. *Genet Epidemiol* 2009; 33: 379-85.
8. Møller P, Hagen AI, Apold J, Maehle L, Clark N, Fiane B, *et al*. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1713-7.
9. Recommandations pour la pratique Clinique de Saint Paul de Vence. *Oncologie* 2007; 593–644.
10. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 154-62.

11. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, *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.
12. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, *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: 1331-7.
13. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 53-60.
14. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, *et al*. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-25.
15. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, Daniel BL, Ikeda DM, Stockdale FE, *et al*. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 2006; 295: 2374-84.
16. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hershman D, Heitjan DF, Neugut AI. 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: 2520-9.
17. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, *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: 6890-8.
18. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, Duivenvoorden HJ, van Gool AR, Seynaeve C, *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.
19. Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM, DeMarco T, Pennanen MF, Willey SC, *et al*. Quality of life after controlateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk

breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol* 2007; 25: 285-91.

20. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, Jurell G, Liljegren A, Lindblom A, *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.
21. Meiser B, Butow P, Friedlander M, Barratt A, Schnieden V, Watson M, *et al*. Psychological impact of genetic testing in women from high-risk breast-cancer families. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2024-31.
22. 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.
23. Foster C, Watson M, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R, *et al*. Predictive genetic testing for *BRCA1/2* in a UK clinical cohort: three-year follow-up. *Br J Cancer* 2007; 96: 718-24.
24. Dawson SJ, Price MA, Jenkins MA, McKinley JM, Butow PN, McLachlan SA, *et al*. Cancer risk management practices of noncarriers within BRCA1/2 mutation positive families in the Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 225-32.
25. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, *et al*. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 105-10.
26. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. 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.
27. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, *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.

28. Alarcon F, Lasset C, Carayol J, Bonadona V, Perdry H, Desseigne F, *et al*. Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method. *Eur J Hum Genet* 2007;15:831-6
29. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, *et al*. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-9.
30. Bonadona V, Yhuel E, Olschwang S, Lasset C, Grandjouan S, Manouvrier-Hanu S *et al*. Estimation des risques tumoraux dans le syndrome HNPCC : l'étude ERISCAM. *Med Sci* 2008 24(HSn°1) : 18.
31. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, *et al*. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293: 1979-85.
32. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, *et al*. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-32.
33. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, *et al*. Autosomal recessive colorectal adematous polyposis due to inherited mutations of *MYH*. *Lancet* 2003; 362: 39-41.
34. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, *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.
35. Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, *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.
36. Olschwang S. Germline mutation and genome instability. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: S33-7.

37. Olschwang S, Paraf F, Laurent-Puig P, Wang Q, Lecuru F, Hamelin R, et al. Contributions récentes pour l'identification et le dépistage du syndrome de Lynch. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 136-40.

38. Vasen H, Mecklin JP, Meera-Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-5.

39. Rodrigues-Bigas M, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, *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.

40. Vasen H, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-8.

41. Bonaïti-Pellié C, Eisinger F, Feingold J, Frébourg, Grandjouan S, Lasset C, *et al*. Prédispositions héréditaires au cancer colorectal. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 701-10.

42. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, *et al*. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1507-17.

43. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Berntein I, Bertario L, Blanco I, *et al*. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-62.

44. Mecklin JP, AArnio M, Läärä E, Kairaluoma MV, Pylvänäinen K, Peltomäki P, *et al*. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133: 1093-8.

45. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P *et al*. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.

46. Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120: 821-4
47. Aktan-Collan K, Haukkala A, Mecklin JP, Uutela A, Kääriäinen H. 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.
48. Gritz ER, Peterson SK, Vernon SW, Marani SK, Baile WF, Watts BG, *et al*. Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1902-10.
49. Collins VR, Meiser B, Ukoumunne OC, Gaff C, St John DJ, Halliday JL. The impact of predictive genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: three years after testing. *Genet Med* 2007; 9: 290-7.
50. Meiser B, Collins V, Warren R, Gaff C, St John DJ, Young MA, *et al*. Psychological impact of genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Clin Genet* 2004; 66:502-511.
51. Shiloh S, Koehly L, Jenkins J, Martin J, Hadley D. Monitoring coping style moderates emotional reactions to genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a longitudinal study. *Psychooncology* 2008; 17: 746-55.
52. Christophe V, Leroy T, Adenis C, Reich M, Vennin P. 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.
53. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco T, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. J Clin Oncol 2004; 22: 1823-9.
54. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Duivenvoorden HJ, *et al*. Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result. *Am J Med Genet* 2001; 98: 15-24.

55. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C, *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.
56. Lodder L, Frets PG, Trijsburg RW, Klijn JG, Seynaeve C, Tilanus MM, *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.
57. Phillips KA, Jenkins MA, Lindeman GJ, McLachlan SA, McKinley JM, Weideman PC, *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.
58. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Stawicka M, Szwiec M, *et al*. A survey of preventive measures among *BRCA1* mutation carriers from Poland. *Clin Genet* 2007; 71: 153-7.
59. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Møller P, *et al*. International variation in rates of uptake of preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 2: 2017-22.
60. Julian-Reynier C, Bouchard LJ, Evans DG, Eisinger FA, Foulkes WD, Kerr B, *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.
61. Julian-Reynier C, Eisinger F, Moatti JP, Sobol H. Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 204-8.
62. Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A, Hodgson S. No news is (not necessarily) good news: impact of preliminary results for BRCA1 mutation searches. *Genet Med* 2002; 4: 353-8.

63. Hallowell N, Foster C, Ardern-Jones A, Eeles R, Murday V, Watson M. 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.

64. Dorval M, Gauthier G, Maunsell E, Dugas MJ, Rouleau I, Chiquette J, *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.

65. Cypowyj C, Eisinger F, Huiart L, Sobol H, Morin M, Julian-Reynier C. Subjective interpretation of inconclusive BRCA1/2 cancer genetic test results and transmission of information to the relatives. *Psychooncology* 2009; 18: 209-15.

66. Vos J, Otten W, van Asperen C, Jansen A, Menko F, Tibben A. The counsellees' view of an unclassified variant in BRCA1/2: recall, interpretation, and impact on life. *Psychooncology* 2008; 17: 822-30.

67. Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, *et al*. *BRCA1* and *BRCA2* mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1259-72.

68. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Kwan E, *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.

69. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, *et al*. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005 ; 104 : 2807-16.

70. Jacobi CE, van Ierland Y, van Asperen CJ, Hallensleben E, Devilee P, Jan Fleuren G, *et al*. Prediction of *BRCA1/2* mutation status in patients with ovarian cancer from a hospital-based cohort. *Genet Med* 2007; 9: 173-9.

71. Brozek I, Ochman K, Debniak J, Morzuch L, Ratajska M, Stepnowska M, *et al*. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol*. 2008; 108: 433-7.

72. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de-Paillerets B, Peyrat JP, *et al*. Mutations at *BRCA1*: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res* 1998; 58: 1588-92.

73. 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.

74. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, *et al*. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 943-9.

75. Antoniou A, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BODICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1580-90.

76. Lahkani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, *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.

77. Litwiniuk MM, Roznowski K, Filas V, Godlewski DD, Stawicka M, Kaleta R, *et al*. Expression of estrogen receptor beta in breast carcinoma of *BRCA1* mutation carriers. *BMC Cancer* 2008; 8: 100.

78. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, *et al*. Clinical and pathologic characteristics of patients with *BRCA*-positive and *BRCA*-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4282-8.

79. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 239-43.

80. Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H, Santos J, Garbowski GC, Forde KA, *et al*. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 402-8.

81. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000; 343: 162-8.

82. Sampson JR, Jones S, Dolwani S, Cheadle JP. *MutYH (MYH)* and colorectal cancer. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 679-83.

83. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, *et al*. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-93.

84. Gold B, Kirchhoff T, Stefanov S, Lautenberger J, Viale A, Garber J, *et al*. Genome-wide association study provides evidence for a breast cancer locus at 6q22.33. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4340-5.

Figure 1. Evolution du nombre de consultations entre 2003 et 2007 (source : INCa : Evolution de l'activité d'oncogénétique 2003-2007)

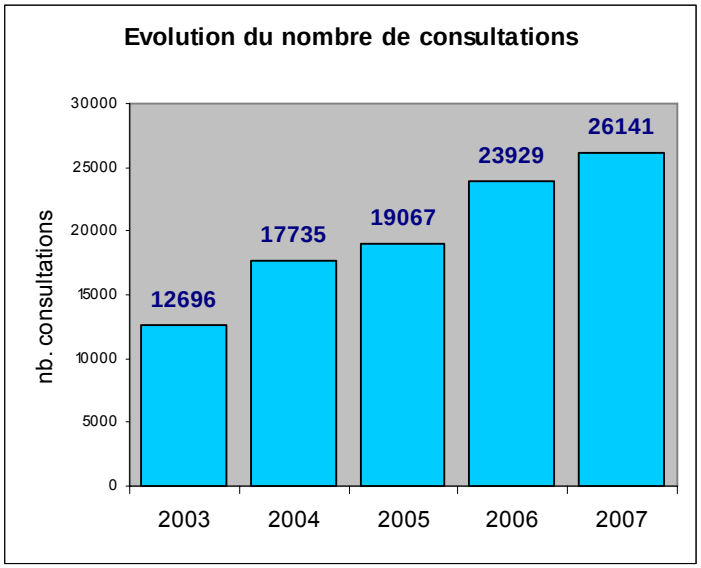


Figure 2. Répartition des consultations par pathologie en 2007 (Source : INCa : rapport d'activité d'oncogénétique 2007)

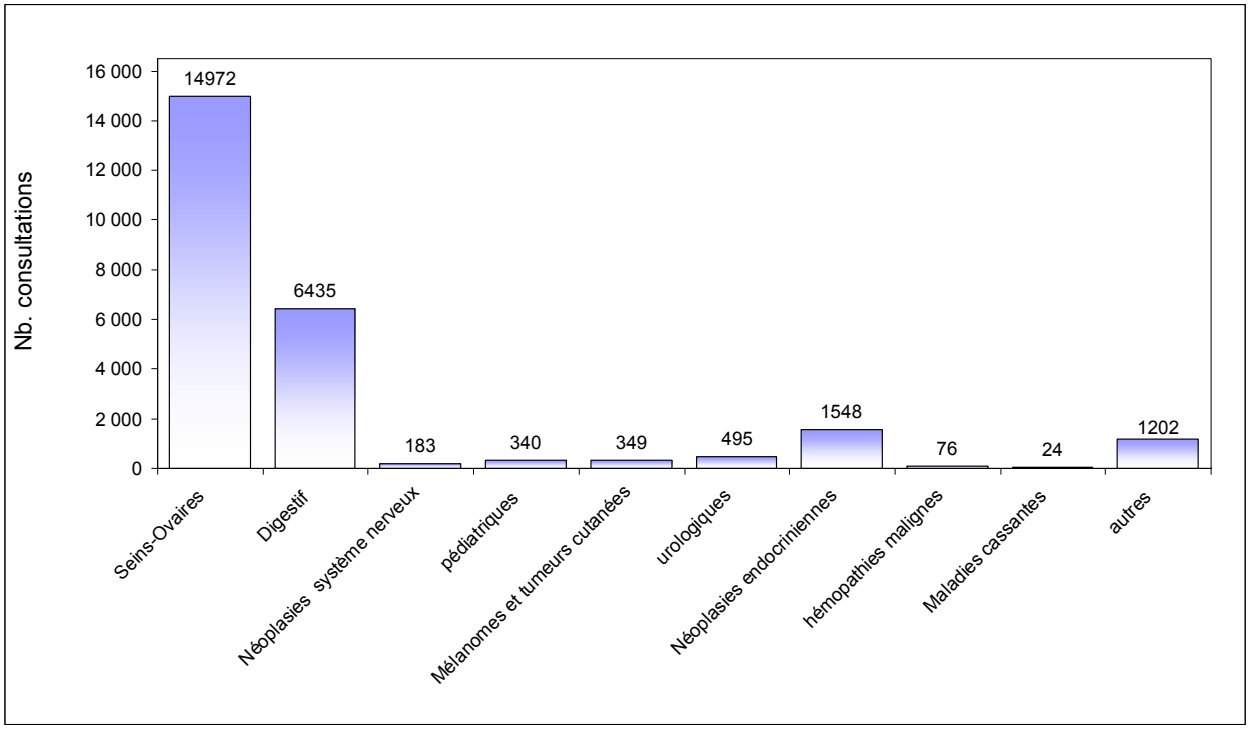
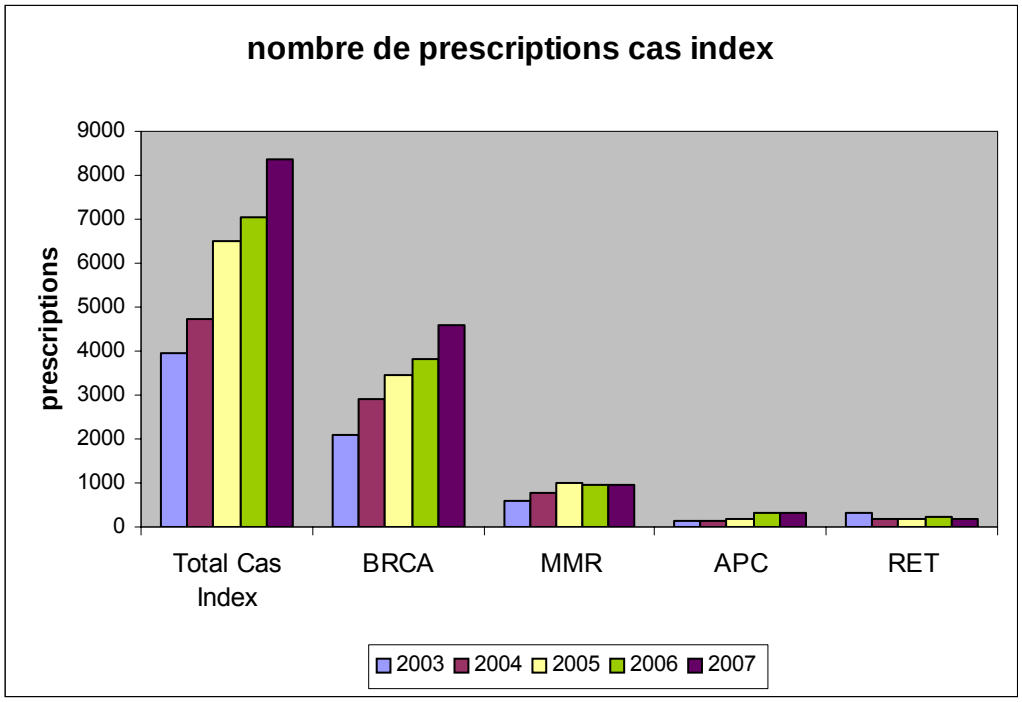


Figure 3. Nombre de prescriptions établies pour les cas index et les apparentés entre 2003 et 2007 (source : INCa : Evolution de l'activité d'oncogénétique 2003-2007)



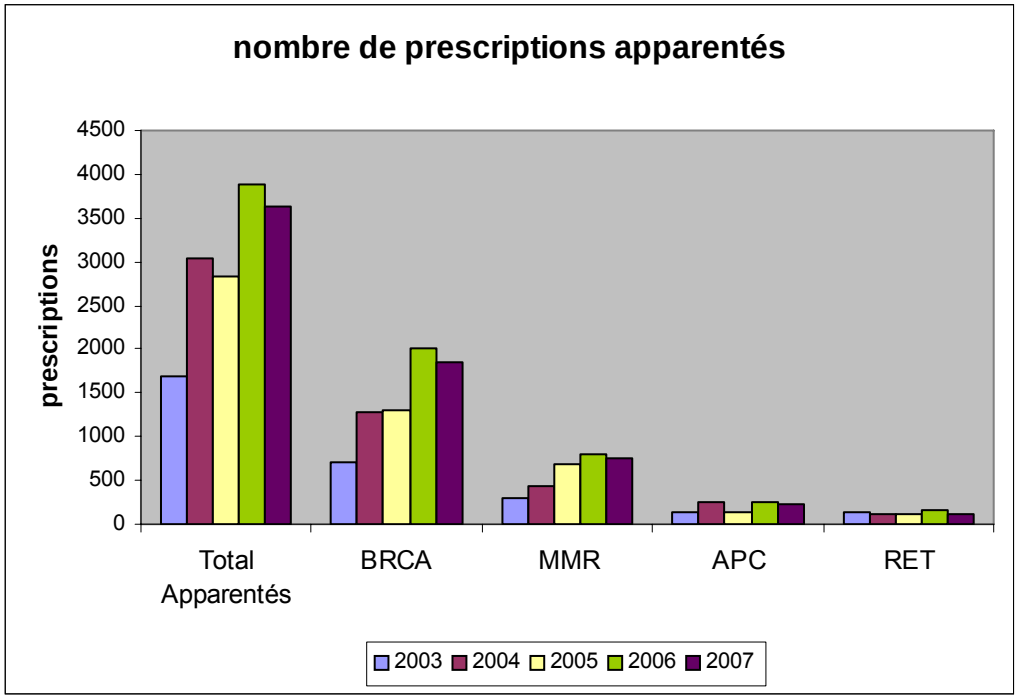


Figure 4. Evolution des taux de mutations identifiées par syndrome entre 2003 et 2007 (source : INCa : Evolution de l'activité d'oncogénétique 2003-2007)

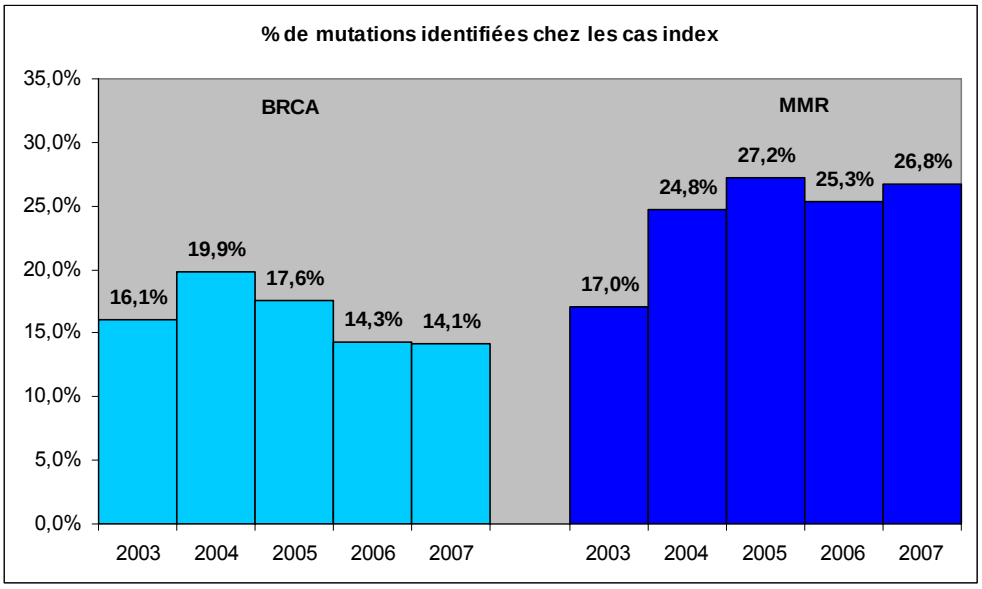


Tableau I- Estimations des besoins annuels en consultations et en tests génétiques en fonction des recommandations, et conséquences en terme de prises en charge médicales, dans les prédispositions majeures aux cancers*

Recommandations	Efficacité			Nombres** de		
	sensibilité	VPP	Nbre mutés identifiés**	Consultations	Tests	Suivi médical
Cancers du sein et de l'ovaire						
Actuelles (critères essentiellement familiaux)	55%	11%	660 *(1251)§*	8000	4000	8800
Elargies aux cancers de l'ovaire isolés avant 70 ans	70%	8%	979	14.160	7080	9200
Cancers colorectaux (HNPCC/Lynch)						
Critères essentiellement familiaux***	41%	58%	1075 *(573)§*	4800	2400	2300
Actuelles effectivement appliquées (phénotype MSI)	95%	31%	2790	10.600	5200	3700

* 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)

§ nombre de personnes identifiées en 2007

Tableau II- Nombre de personnes porteuses d'une mutation BRCA1/2 ou MMR identifiées entre 2003 et 2007 (source: INCa : Evolution de l'activité d'oncogénétique 2003-2007)

BRCA1/2	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**Total 2003-2007**
Cas index porteurs d'une mutation	337	512	544	539	591	2523
Apparentés porteurs d'une mutation	*318**	*447**	*514**	661	660	*2600**
Total personnes porteuses d'une mutation	*655**	*959**	*1058**	1200	1251	***5123****

MMR	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**Total 2003-2007**
Cas index porteurs d'une mutation	195	251	190	269	241	1146
Apparentés porteurs d'une mutation	*238**	*229**	*235**	290	332	*1324**
Total personnes porteuses d'une mutation	*433**	*480**	*425**	559	573	***2470****

** les nombres en italique sont des estimations, le nombre d'apparentés porteurs d'une mutation n'ayant été répertorié qu'à partir de 2006*

Annexe : estimation de l'efficacité des recommandations pour la recherche de mutations dans les prédispositions majeures aux cancers

Rappel des définitions

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 personnes présentant les critères familiaux parmi l'ensemble des personnes porteuses de mutations atteintes et non parmi l'ensemble des personnes porteuses de mutations 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 porteuses de mutations en population générale, paramètre généralement estimé avec un large degré d'incertitude.

Pour déterminer les paramètres d'efficacité, il est nécessaire d'évaluer le nombre de personnes qui vérifient les critères de recherche de mutation parmi les personnes porteuses de mutations et parmi les personnes non porteuses.

Prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire

- ***Nombre de femmes porteuses de mutations BRCA1/2***

Les estimations de fréquence en population les plus fiables sont britanniques [85] et indiquent une fréquence des porteurs de l'ordre de 2 pour 1000 pour l'ensemble des mutations de chacun des deux gènes. Les cancers associés aux mutations *BRCA* survenant essentiellement chez des femmes de moins de 70 ans, nous nous intéresserons à la tranche d'âge 20-70 ans, et négligeons dans un premier temps le nombre de cas (en particulier de cancers de l'ovaire) qui apparaissent après 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 de mutations. Compte tenu de la structure d'âge des femmes en population et des risques associés au statut de porteuse, on peut estimer à 596 le nombre de cas incidents par année.

- ***Nombre de femmes porteuses de mutations présentant les critères actuels 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 mais on peut réaliser un calcul de probabilité à partir des critères de l'expertise publiée en 1998 [86] dont les indications actuelles ne sont pas très éloignées:

- Au moins 2 cas de cancer du sein chez des femmes, dont au moins un avant 40 ans, chez des apparentées du 1er degré
- Au moins un cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire chez des apparentées du 1er 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 1er degré
- Au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez des apparentés du 1er degré ou du 2ème degré.

Le calcul exact de la probabilité de ces différents événements est formellement impossible et nous avons effectué 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 [87], tout en sachant que cette distribution ne tient pas compte de la censure due à la mortalité éventuelle. Nous avons alors pu en déduire la distribution du nombre de sœurs d'une femme.

Pour calculer la probabilité des différents événements, il faut tenir compte de l'âge au diagnostic de l'index, d'une part pour évaluer la distribution d'âge des apparentés, qui conditionne leur probabilité d'être atteints, mais aussi parce que les critères sont dépendants

de l'âge. Sans entrer dans le détail des calculs, leur complexité peut être appréhendée par les schémas 1 et 2 en fin de cette annexe.

- ***Nombre de femmes présentant les critères actuels 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, 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 [88], on devrait attendre 3240 cas incidents (54.000 x 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 x 0,08 = 3024.

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

		critères		
		présents	absents	total
mutation	présente	328	268	596
	absente	2696	34508	37204
	total	3024	34776	37800

On peut en déduire que la sensibilité est de 55%, (elle serait inférieure s'il était possible de tenir compte de la censure), la VPP de 10,8% et la spécificité de 93%.

- ***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 1er degré s'ils surviennent à ou après 70 ans. Les cas incidents de cancer de l'ovaire sont en France de 4400 dont 2948 avant et 1452 à partir de 70 ans [88].

Chez les femmes porteuses de mutations, on sait d'après les séries américaine et canadienne (voir texte) que 10% environ des cancers de l'ovaire sont mutées *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 porteuses de mutations 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 cette annexe, 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 porteuses de mutations atteintes après 70 ans, nous n'avons 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 porteuses de mutations, 20%, soit 80 cas, n'entraient pas dans les critères et seront détectées avec les nouveaux. Parmi les 44 femmes porteuses de mutations atteintes après 70 ans, on attend que 84% soit 37 femmes présentent les critères.

L'élargissement des critères conduirait donc à trouver 117 mutations supplémentaires.

En population générale, il y a 2948 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 2948 cas, 2358 ne présentaient pas les critères d'accès au test. A cela, il faut ajouter les cas de cancer de l'ovaire survenus à partir de 70 ans et présentant une histoire familiale, dont la probabilité est de l'ordre de 25%, c'est-à-dire 363 des 1452 cas de cancers de l'ovaire diagnostiqués à partir de 70 ans.

L'élargissement des critères amènerait donc à tester 2721 cas supplémentaires.

Par rapport au tableau précédent, on détecte 117 femmes porteuses de mutations supplémentaires, soit 445 femmes sur un total de 633 femmes porteuses (596 + un nombre inconnu de femmes atteintes à partir de 70 ans dont 37 porteuses), et on teste 2721 femmes supplémentaires, conduisant à un total de 5745 femmes sur les 39.252 (37.800 cas de cancer du sein ou de l'ovaire avant 70 ans et 1452 cancers de l'ovaire à partir de 70 ans). On a alors les chiffres suivants:

		critères		
		présents	absents	total
mutation	présente	445	188	633
	absente	5300	33.419	38.619
	total	5745	33.507	39.252

La sensibilité passerait donc à 70%, la VPP à 7,7% et la spécificité à 87%.

Syndrome HNPCC/Lynch

- ***Nombre de personnes porteuses de mutations MMR***

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 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% [41]. Par ailleurs, une proportion significative de ces cas n'est pas associée à une mutation MMR [89]. 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% [90]. 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. Cette proportion correspond à une fréquence des porteurs de mutations en population de l'ordre de 2 pour 1000, permettant d'estimer à environ 127.000 le nombre de personnes porteuses de mutations dans la population, générant 1090 cas incidents annuels d'un des cancers du spectre large, dont 597 survenus avant 60 ans et 493 à 60 ans ou plus, et 979 du spectre étroit.

- ***Nombre de personnes porteuses de mutations 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 devraient être de phénotype MSI. Pour celles qui sont atteintes à 60 ans ou plus, ne présentent les critères retenus pour l'indication d'une étude du phénotype tumoral que celles qui ont un antécédent personnel ou familial au 1er degré. En utilisant la distribution du nombre d'enfants pour les femmes nées entre 1900 et 1919 [87], on trouve que cette probabilité est de 90%.

Au total, parmi les 1090 cas de tumeurs du spectre large qui surviennent chaque année chez des porteurs d'une mutation d'un gène, on attend que 1041 fassent l'objet d'une recherche de phénotype MSI et que leur mutation soit identifiée.

- ***Nombre de personnes présentant les critères en population générale***

Dans la population générale, le nombre annuel de cancers du spectre large est d'environ 54000 dont 15% avant 60 ans [88]. Parmi les 8100 cas diagnostiqués avant 60 ans, on attend que 16% soient de phénotype MSI, situation justifiant la mise en œuvre d'une

recherche de mutation constitutionnelle des gènes MMR [35]. Parmi les individus atteints après 60 ans (45.900), on attend que 15% environ aient une histoire personnelle ou familiale au 1er degré, 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 2100 recherches de mutation supplémentaires. Il est important de noter que le nombre total de phénotypes MSI recherchés serait de 15.000.

		critères		
		présents	absents	total
mutation	présente	1041	49	1090
	absente	2355	50555	52910
	total	3396	50604	54000

Au total, la sensibilité peut être estimée à 95%, la VPP à 31% et la spécificité à 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 1er degré atteint d'une tumeur du spectre étroit, l'un des deux étant atteint avant 50 ans). En utilisant la même méthode que précédemment, on trouve que la probabilité de remplir les critères est de 41%.

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 1er cas et 1% dans le 2ème, ce qui donne une probabilité globale de 1,6%, soit 688 cas.

		critères		
		présents	absents	total
mutation	présente	401	578	979
	absente	287	41.734	47.021
	total	688	42.312	43.000

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.

Références

85. Antoniou AC, Pharoah PDP, McMullan G, Day N, Stratton MS, Peto J, *et al*. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating *BRCA1, BRCA2* and other genes. *Br J Cancer* 2002; 86: 76-83.
86. Inserm-FNCLCC. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelles prises en charge ? Paris : Inserm, 1998.
87. Pennec S. La place des familles à quatre générations en France. *Population* 1996 ; 1 : 31-60.
88. Bélot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, *et al*. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56: 159-75.
89. Llor X, Pons E, Xicola RM, Castells A, Alenda C, Piñol V, *et al*. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway, *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7304–10.
90. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kääriäinen H, Ahtola H, Eskelinen M, *et al*. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2193-200.

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

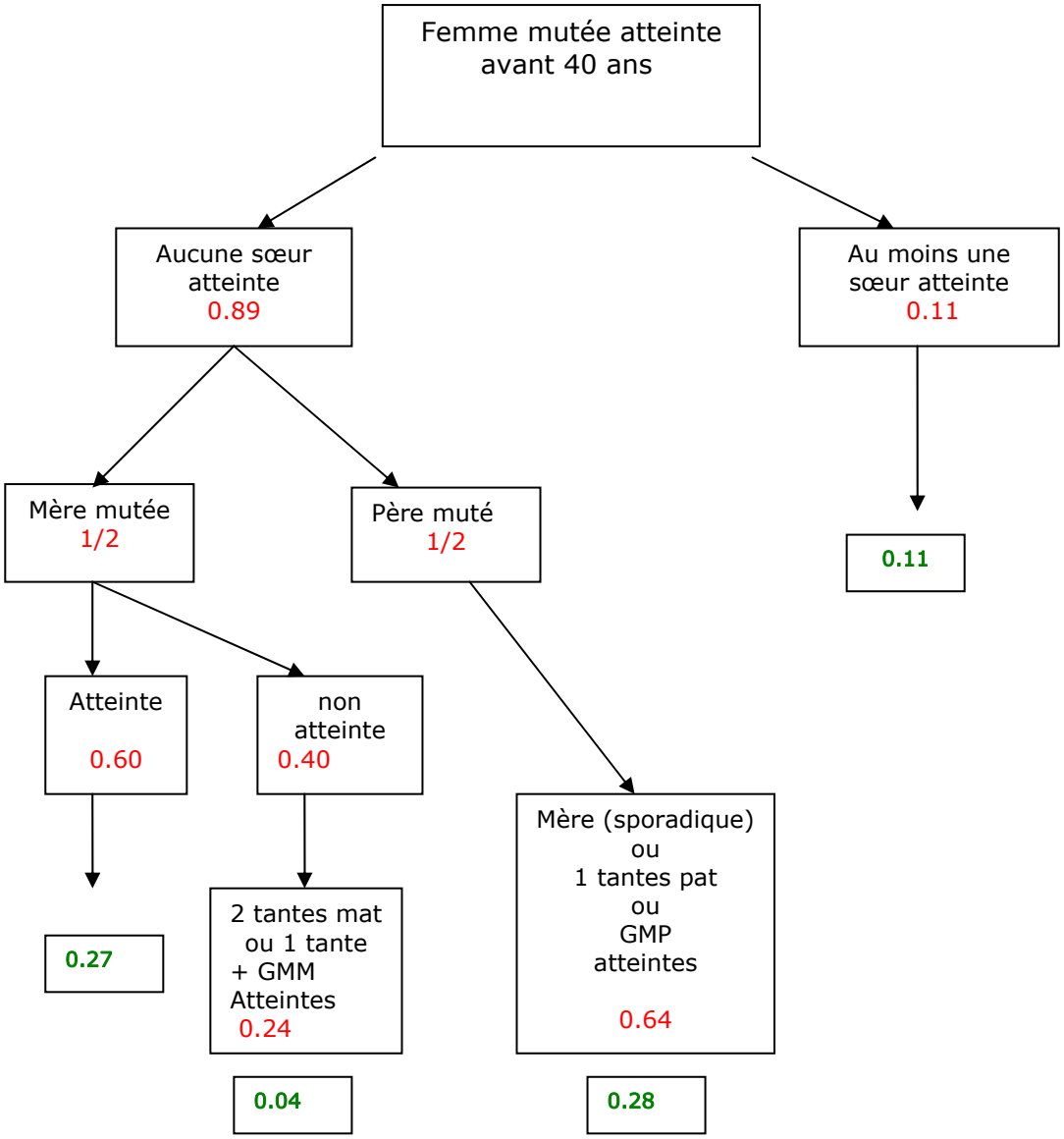
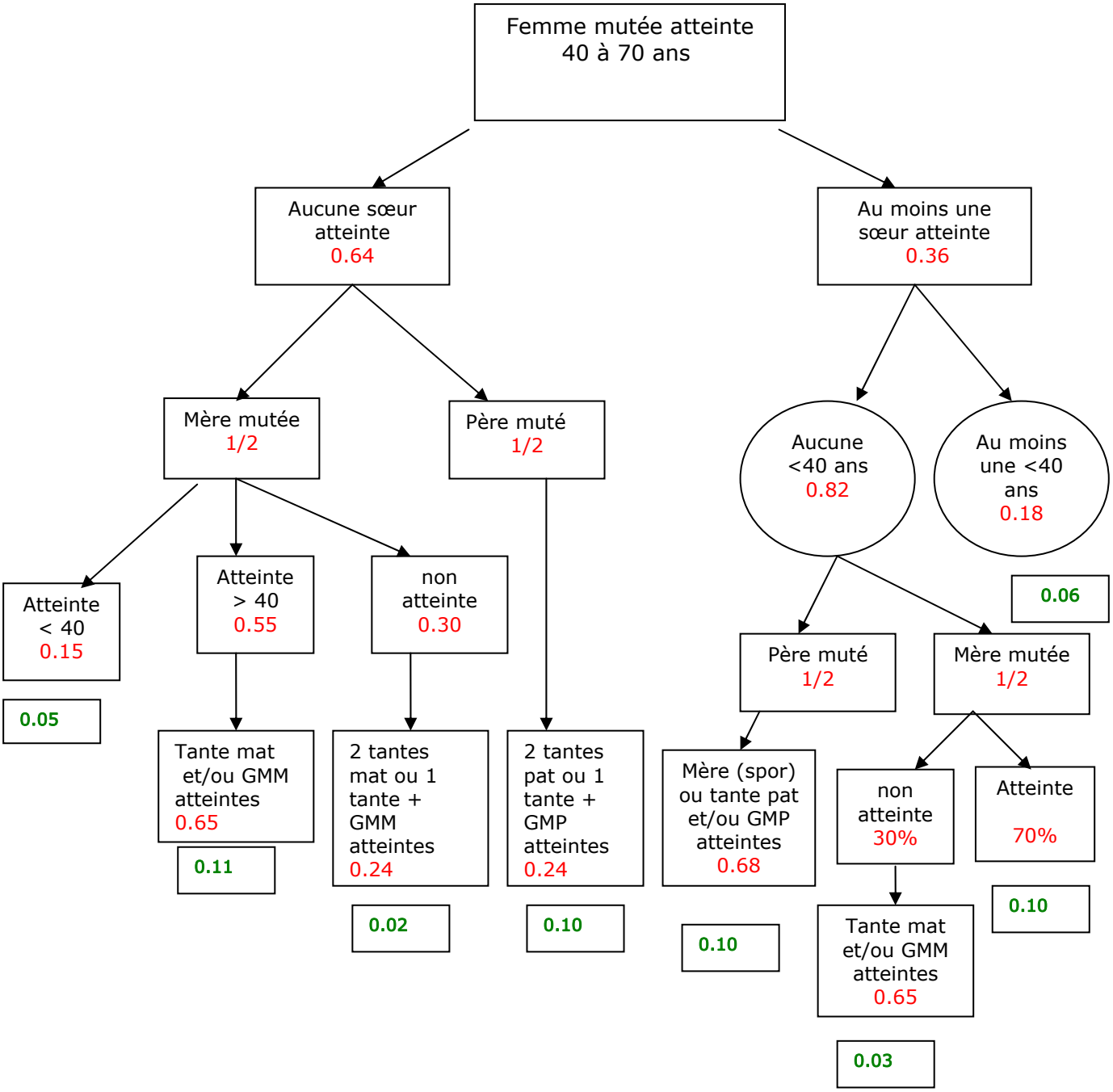



Schéma 2 : possibilités qu'une femme porteuse atteinte de cancer du sein ou de l'ovaire après 40 ans présente les critères de recherche de mutation BRCA1/2