

**30^{èmes} Journées de la Société Française
de Sénologie et Pathologie Mammaire**

« Comment prendre en compte le risque génétique ? »

**La consultation d'oncologie génétique :
qui, pourquoi, comment ?**

Dr Catherine Noguès (Centre René Huguenin, Saint-Cloud)

Palais des Congrès Atlantia – La Baule – 6 novembre 2008



Contexte, cadre et dispositifs ...



DEVELOPPEMENT DE L'ONCOGENETIQUE

- Discipline médicale récente, orientée vers la prise en charge du risque familial de cancer
- Possibilité d'identification des personnes à haut risque sur leur statut génétique
- En corollaire : la définition et la mise en oeuvre de la prise en charge

CADRE DES ANALYSES MOLECULAIRES

- **Le cadre diagnostique des lois dites de bioéthique du 29 juillet 1994 (94-653, 94-654, 95-116) complété par le décret du 23 juin 2000 (2000-570) et l'arrêté du 2 mai 2001**
 - ⇒ l'autorisation des laboratoires
 - ⇒ l'agrément des praticiens biologistes
 - ⇒ la déclaration des équipes pluridisciplinaires (prescription des tests chez les asymptomatiques)

Décret n°2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification - Lois de Bioéthique

«Chez une personne asymptomatique mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole de prise en charge et être déclarée au ministre chargé de la santé. La personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement.»

L'examen des caractéristiques génétiques d'un individu peut avoir, quel que soit son résultat, de profondes répercussions sur la vie du sujet qui s'y prête. Le respect de son autonomie exige qu'il ait une compréhension aussi complète que possible des conséquences de sa décision de se soumettre ou non à cet examen.

(Avis du Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé du 30 octobre 1995)

Recommandations de bonnes pratiques professionnelles à la demande du Ministre de la Santé

- Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire

Mise à jour 2004 de l'expertise collective INSERM-FNCLCC
1998

- Eisinger et al, Bull Cancer 2004; 91:219-37
- rapport complet (Editions John Libbey 2005)

- Prédisposition génétique aux cancers : questions psychologiques et débats de société

- Editions John Libbey 2005

Rapports 2008 à la demande de l'INCa

- Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers (ABM / INCa)
- Recommandations pour la chirurgie prophylactique dans le cadre des prédispositions héréditaires au cancer
- Estimations des besoins de la population pour les 10 prochaines années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests génétiques

Plan Cancer: thème : dépistage

Mesure 22 : Prédiposition génétique

- **Conforter l'accès aux tests de prédiposition génétique des cancers.**
- Conforter l'accès aux tests de prédiposition génétique des cancers du sein (BRCA1 et 2), du cancer du colon et des maladies rares par la mise en place d'un réseau de laboratoires d'analyse qualifiés

Mesure 23 : Consultations d'oncogénétique

- **Renforcer le réseau des consultations d'oncogénétique.**
- Renforcer le réseau des consultations d'oncogénétique, afin d'offrir un accès équitable à l'ensemble de la population.

Indications et déroulement des consultations....

L'identification des familles concernées

Les critères :

- le nombre de cas de cancers du sein chez des parents de 1^{er} ou de 2^{ème} degré dans la même branche parentale
- la précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins)
- la bilatéralité de l'atteinte mammaire (notamment avant 70 ans)
- la présence de cancer de l'ovaire
- l'existence de tumeurs primitives multiples sein-ovaire
- l'observation de cancer du sein chez l'homme
- l'observation de cancer du sein médullaire

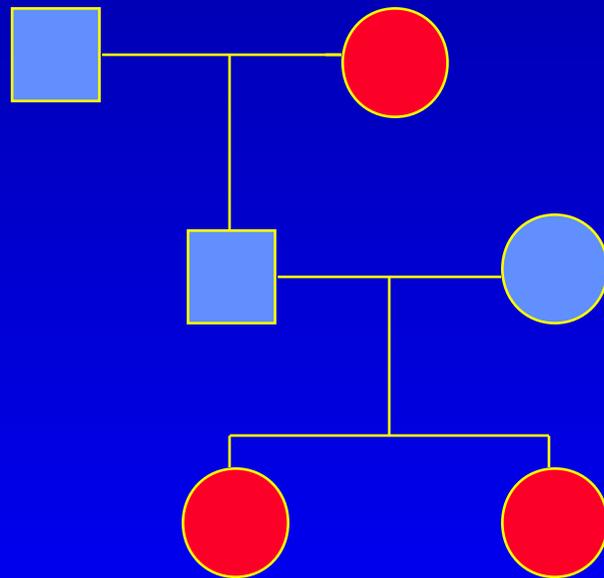
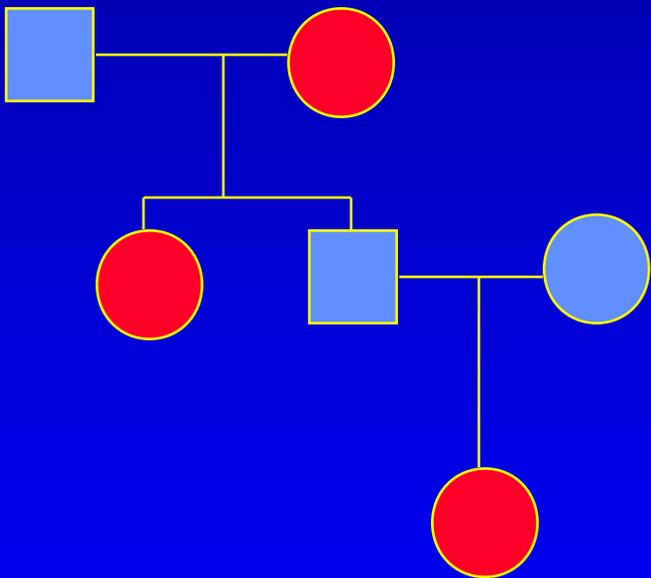
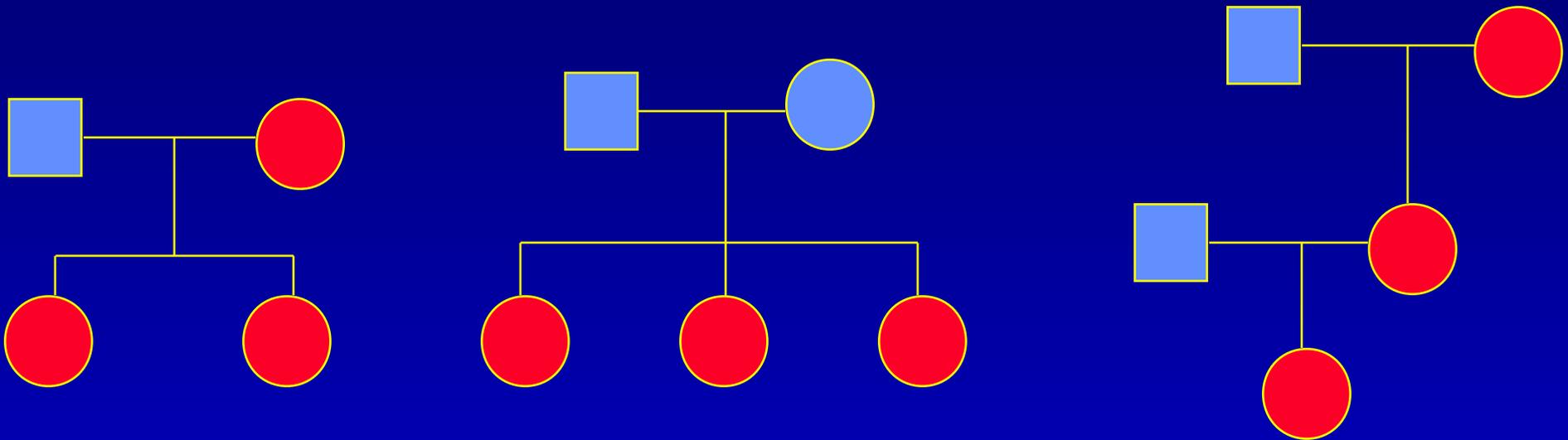
Score permettant d'orienter vers une consultation d'oncogénétique

Situation	Poids
• Mutation BRCA dans la famille	• 5
• K Sein femme avant 30 ans	• 4
• K Sein femme 30 ans-40 ans	• 3
• K Sein femme 40 ans-50 ans	• 2
• K Sein femme 50 ans-70 ans	• 1
• K Sein homme	• 4
• K Ovaire	• 3

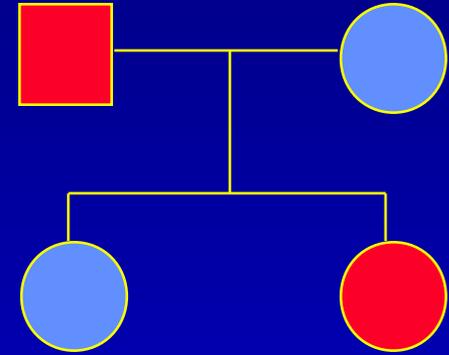
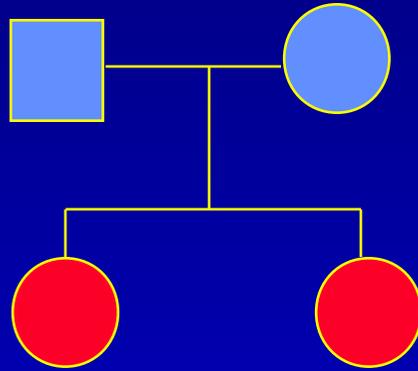
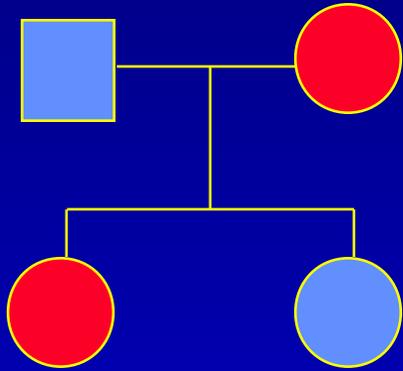
Indication consultation oncogénétique

5 et plus : excellente, 3-4 : possible

2 et moins : utilité médicale faible



 Cas de cancers du sein, quel que soit l'âge au diagnostic



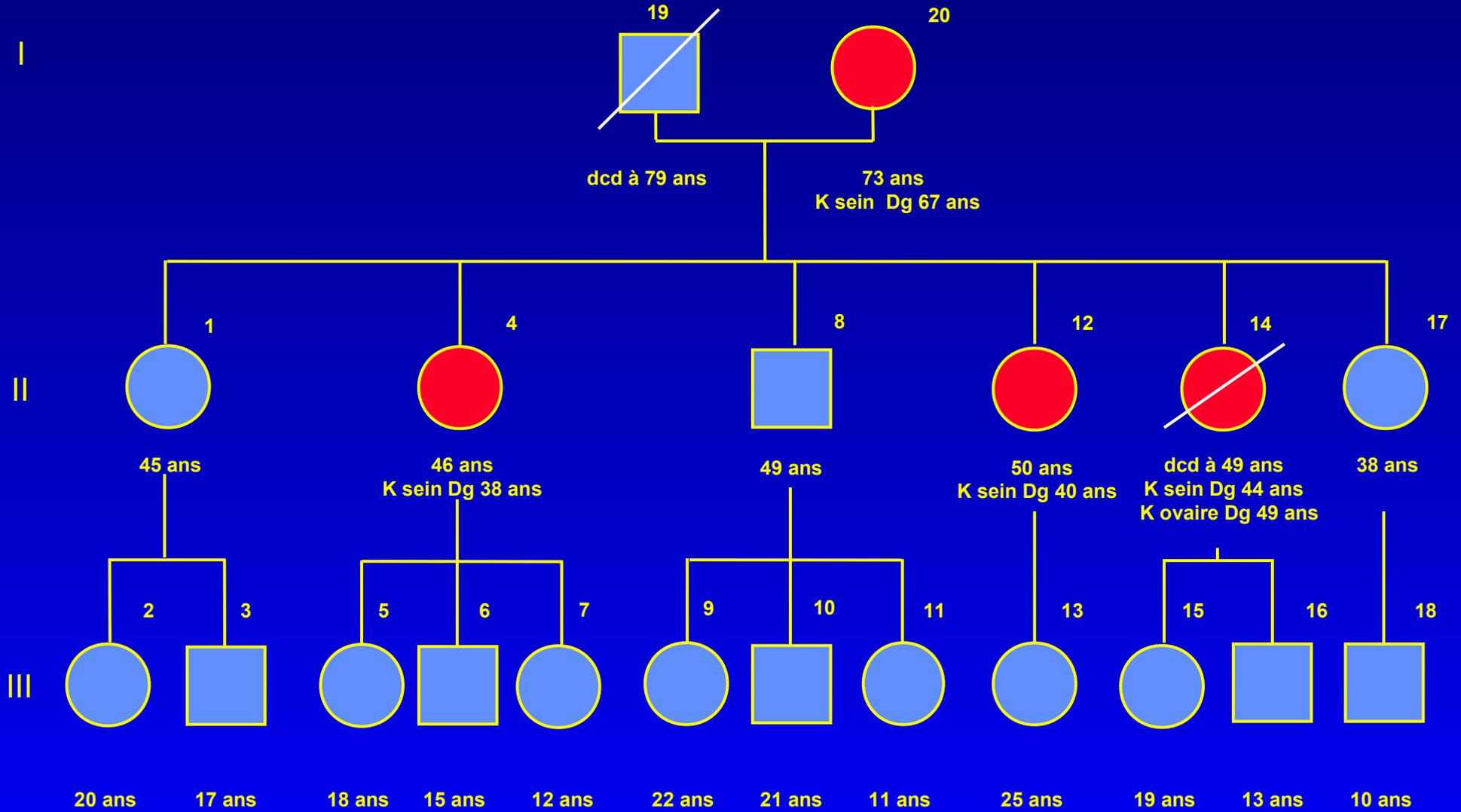
Cas de cancers du sein ou de l'ovaire, dont l'âge au diagnostic dans un cas de cancer du sein est < 40 ans

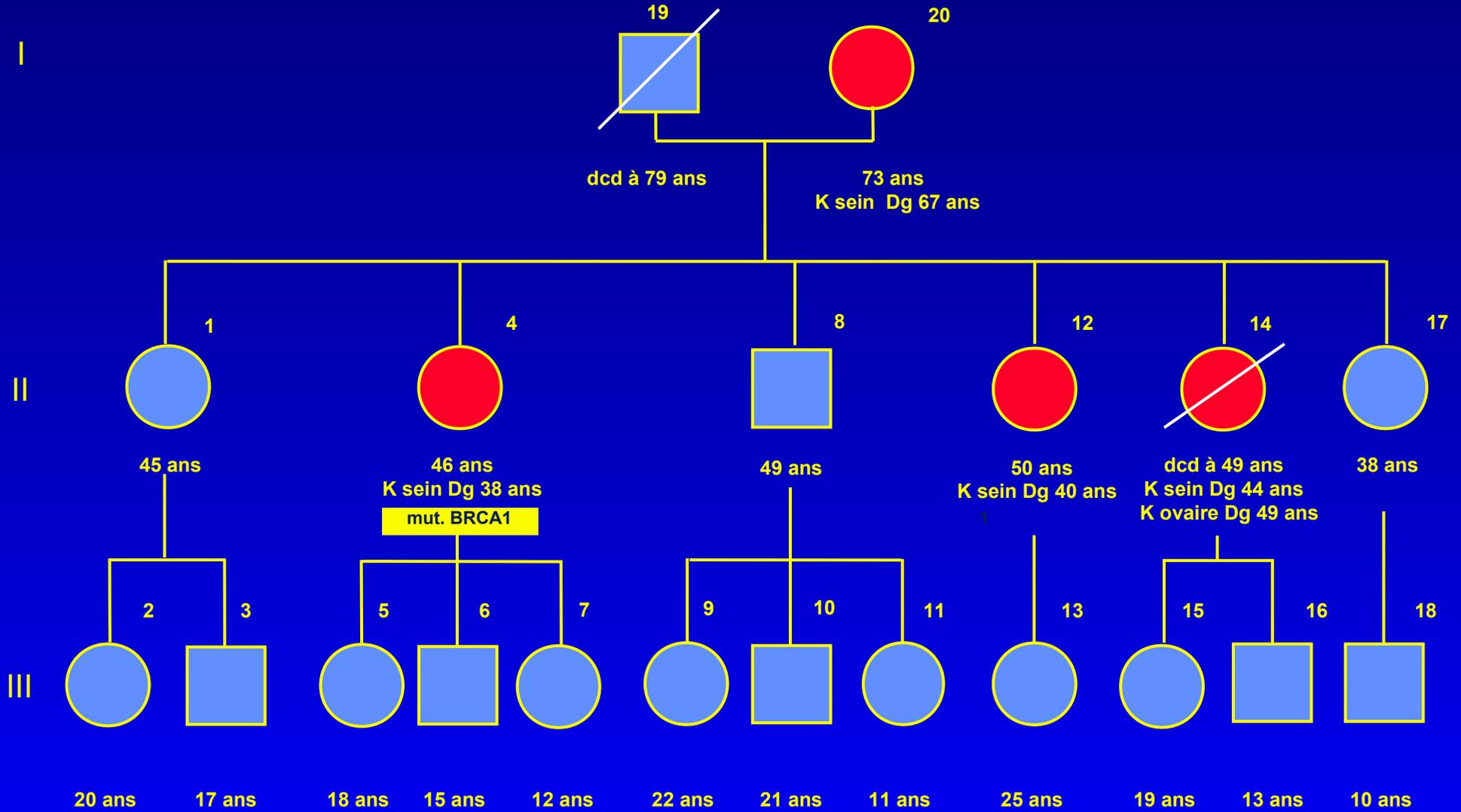


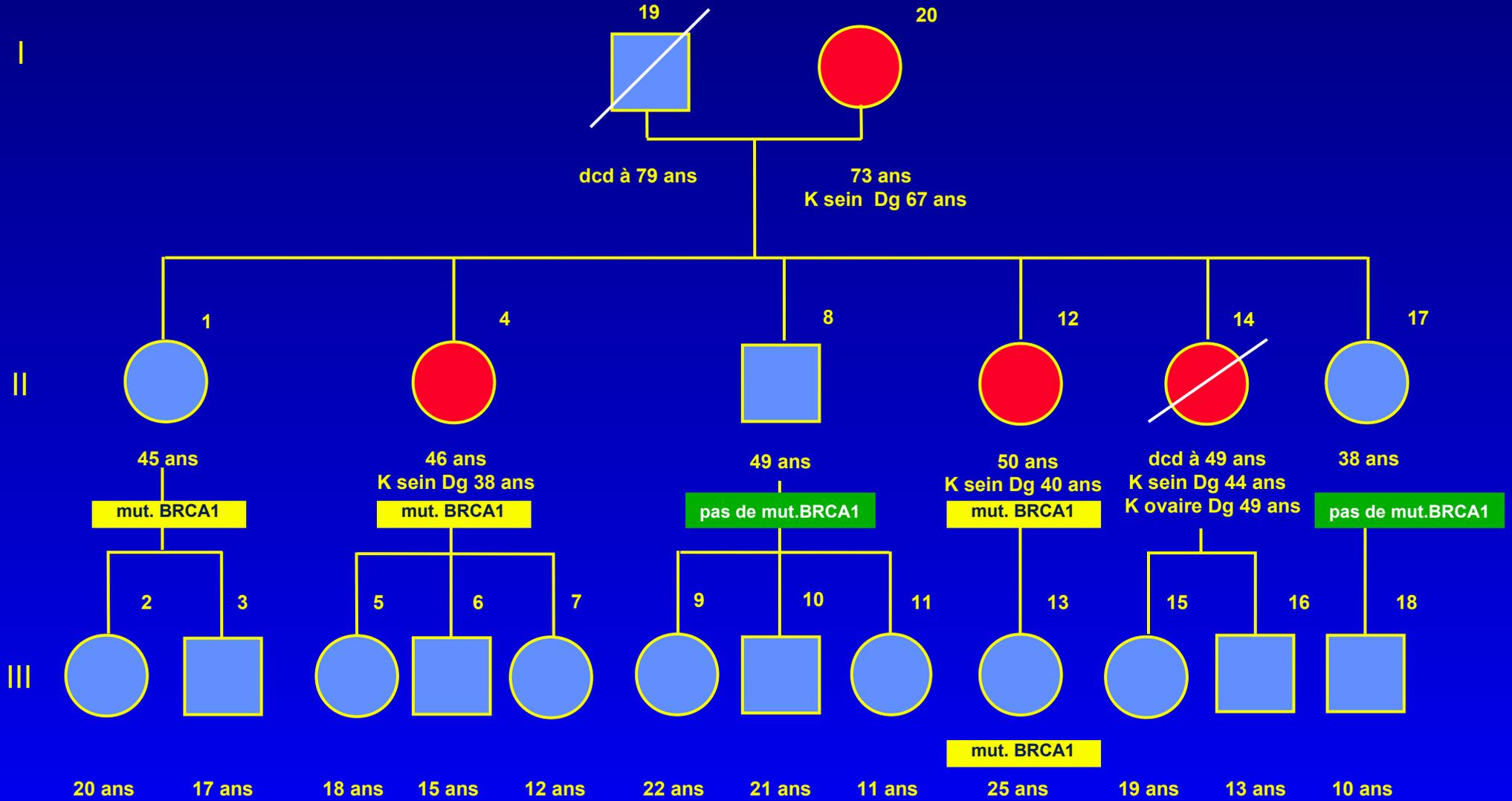
Un cas masculin de cancer du sein

Exemples de situations familiales ayant une probabilité d'au moins 10 % de détection d'une mutation

- au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes apparentées au premier ou au second degré, si transmission par un homme
- deux cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans
- deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est masculin.
- deux cas chez des apparentées du premier degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire.
- association d'un cancer du sein et d'un cancer primitif de l'ovaire
- Cancer du sein chez un homme
- Cancer du sein diagnostiqué à moins de 35 ans







I

II

III

dcd à 79 ans

73 ans
K sein Dg 67 ans

45 ans

mut. BRCA1

46 ans
K sein Dg 38 ans

mut. BRCA1

49 ans

pas de mut. BRCA1

50 ans
K sein Dg 40 ans

mut. BRCA1

dcd à 49 ans
K sein Dg 44 ans
K ovaire Dg 49 ans

38 ans

pas de mut. BRCA1

20 ans

17 ans

18 ans

15 ans

12 ans

22 ans

21 ans

11 ans

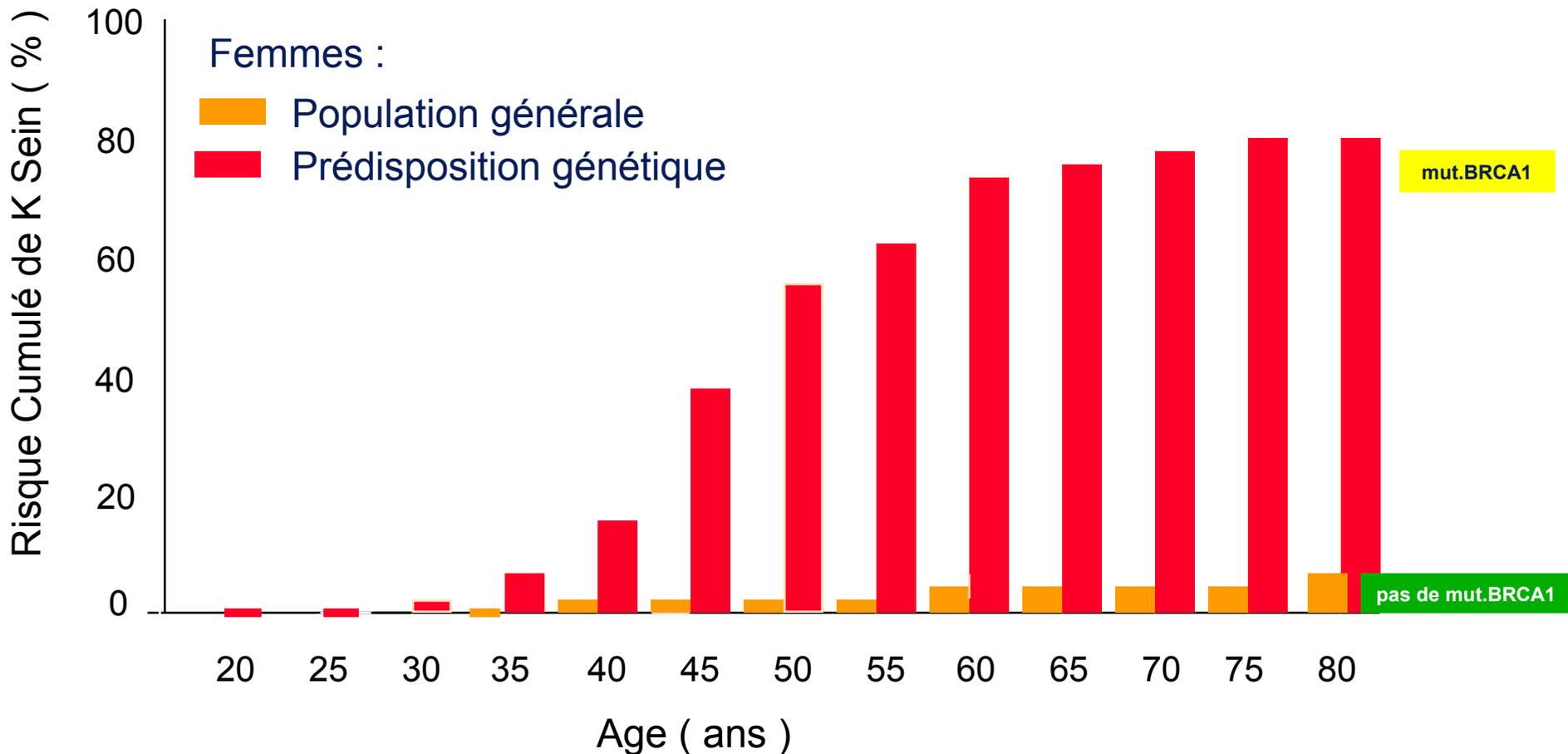
mut. BRCA1

25 ans

19 ans

13 ans

10 ans



Une prise en charge médicale
différenciée....

Un dépistage du cancer du sein adapté, en milieu spécialisé

surveillance clinique des seins 2 à 3 fois par an
(dès 20-25 ans)

mammographie une fois par an à partir de 30 ans
+ échographie mammaire

+ IRM des seins annuelle couplée à mammo/écho

Des indications possibles de chirurgie prophylactique



Etat des différents projets d'étude en 2008

Essai LIBER « prévention du cancer du sein par le létrozole chez des femmes ménopausées porteuse d'une mutation BRCA1/2 » (Promotion : FNCLCC, Coord : P Pujol, CHU Val d'Aurelle, Montpellier)
ouvert aux inclusions (2ème trimestre 2008) ONCO 03/0701

Essai thérapeutique randomisé de phase III, létrozole vs placebo





Etat des différents projets d'étude en 2008



Cohorte nationale GENEPSO « Prédilections génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire : Etude prospective de sujets portant une mutation des gènes BRCA »

(Promotion : GGC FNCLCC, Coord : C Noguès, Centre René Huguenin, St Cloud)



Etude de cohorte, prospective, multicentrique
Participation cohorte internationale (IBCCS, GEN RAD RISK)
Début en novembre 1999 (*inclusions en cours*)
Suivi épidémiologique sur 10 ans



Cohorte Nationale GENEPSO

- 29 centres investigateurs, 38 oncogénéticiens
- Recul médian 3 ans (maxi : 8,7 ans)

- 1563 porteurs mutation BRCA inclus
 - 1335 femmes (85,4%), 228 hommes
 - 1007 BRCA1 (64,4%), 556 BRCA2
 - 1021 familles différentes, 452 mutations différentes

- Etat de santé au moment de l'inclusion dans la cohorte (femme)
 - 583 femmes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire (44%)
 - 752 femmes indemnes de pathologie cancéreuse mammaire et/ou ovarienne (56%)



RECAPITULATIF DES 1563 SUJETS INCLUS DANS LA COHORTE GENEPSO (Recul maxi: 8,7 ans)

	Sujets atteints	Sujets indemnes
Nb de sujets	647	916
Age à l'inclusion	27 – 87 ans moyenne = 50 ans	18 – 98 ans moy = 41 ans

	Cancer sein	Cancer ovaire	Cancer sein + ovaire
Nb de sujets	512	73	62
Age à l'apparition de la maladie	24 – 79 ans moy = 42,5 ans	30 – 74 ans moy = 52 ans	26 – 72 ans moy = 46,é ans

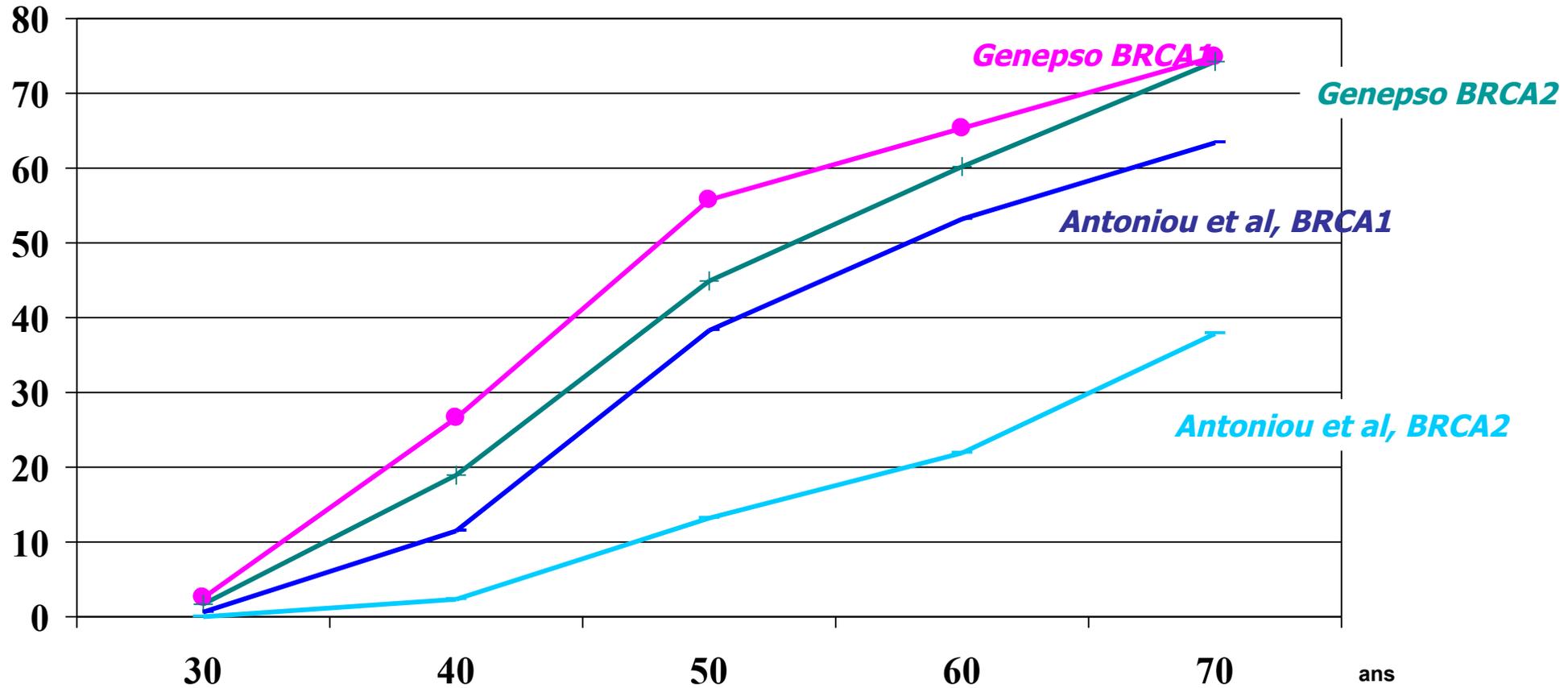
GENEPSO: étude de incidence des cancers du sein et de l'ovaire

- Données
 - Femmes indemnes à l'inclusion
 - Point en septembre 2008
 - Suivi : date d'inclusion à
 - Date du diagnostic de cancer, du décès
 - Date de chirurgie prophylactique ovarienne
 - Date de dernières nouvelles
- Méthode
 - Comparaison du nombre de cas observés au nombre de cas attendus, et calcul du SIR (RR) avec IC95%.
 - Utilisation du logiciel PYears (Peto, 1989)
 - Taux d'incidence de référence spécifique par tranches d'âge de 5 ans appliqués à la structure d'âge de la cohorte (estimations nationales FRANCIM/ InVS, 2005)

Risques de cancer du sein pour les femmes de la cohorte par rapport à la population générale féminine française

		PA	Nb observés	Nb attendus	SIR	IC95%
Totalité de la cohorte	N=545	1533	44	2,16	20,3	[14,8-27,4]
Statut BRCA						
BRCA1	N=346	1048	31	1,42	21,8	[14,8-30,9]
BRCA2	N=199	485	13	0,74	17,6	[9,3-30]
Age * BRCA1						
< 40 ans		525	11	0,20	55	[27,4-98,4]
40-44		198	6	0,28	21,4	[7,8-46,6]
45-49		130	9	0,30	30,2	[13,7-56,9]
≥ 50		195	5	0,63	7,9	[2,5-18,5]
Age * BRCA2						
< 40 ans		211	3	0,08	37,5	[7,5-109,6]
40-44		94	3	0,13	22,3	[4,6-67,4]
45-49		67	3	0,16	19,3	[3,8-54,8]
≥ 50		113	4	0,38	10,5	[2,8-26,9]

Risque cumulé (pénétrance) de cancer du sein pour les femmes de la cohorte GENEPSO en fonction du type de mutation



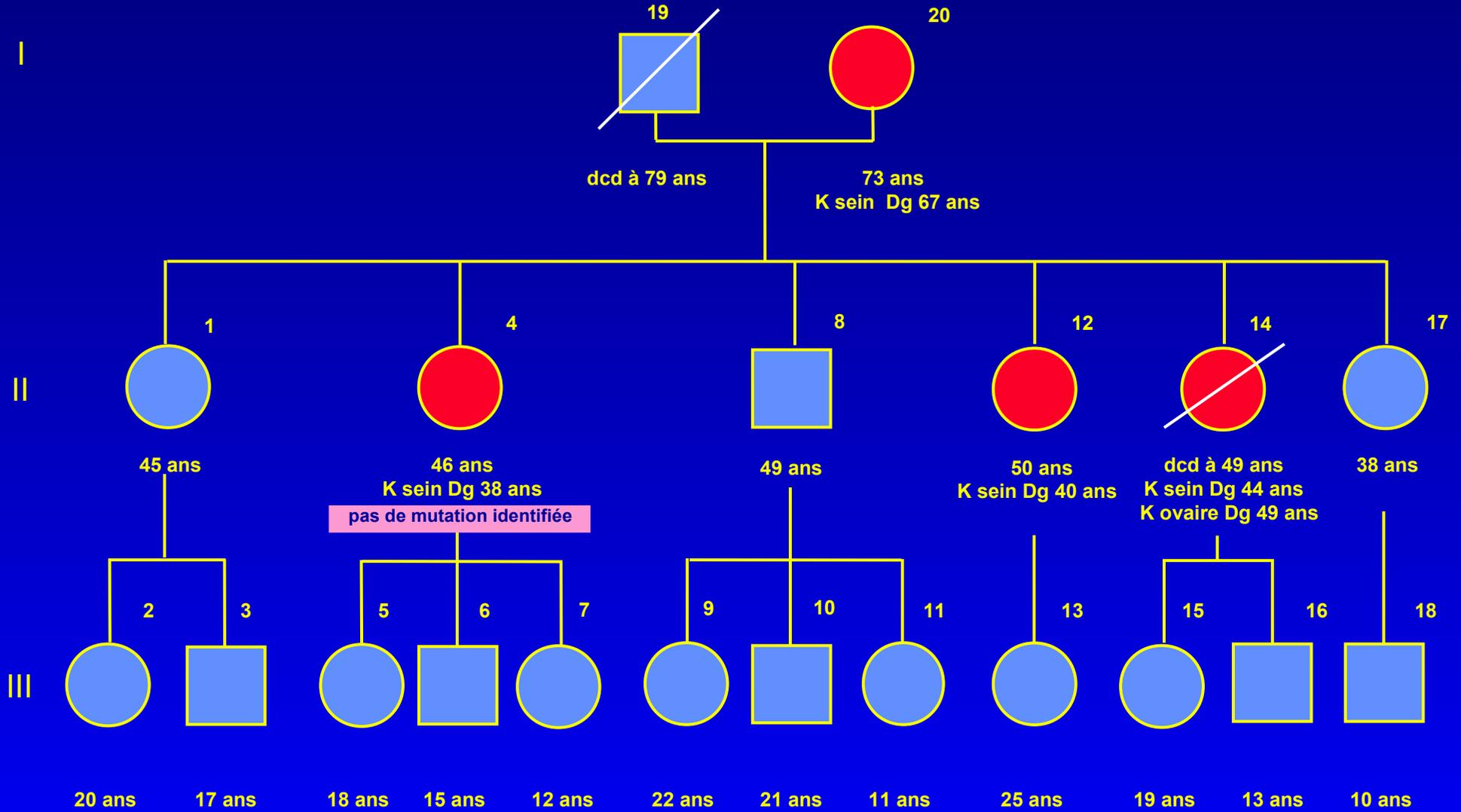
Antoniou et al, Am J Hum Genet, 2003

Cohorte GENEPSO : Chirurgie prophylactique

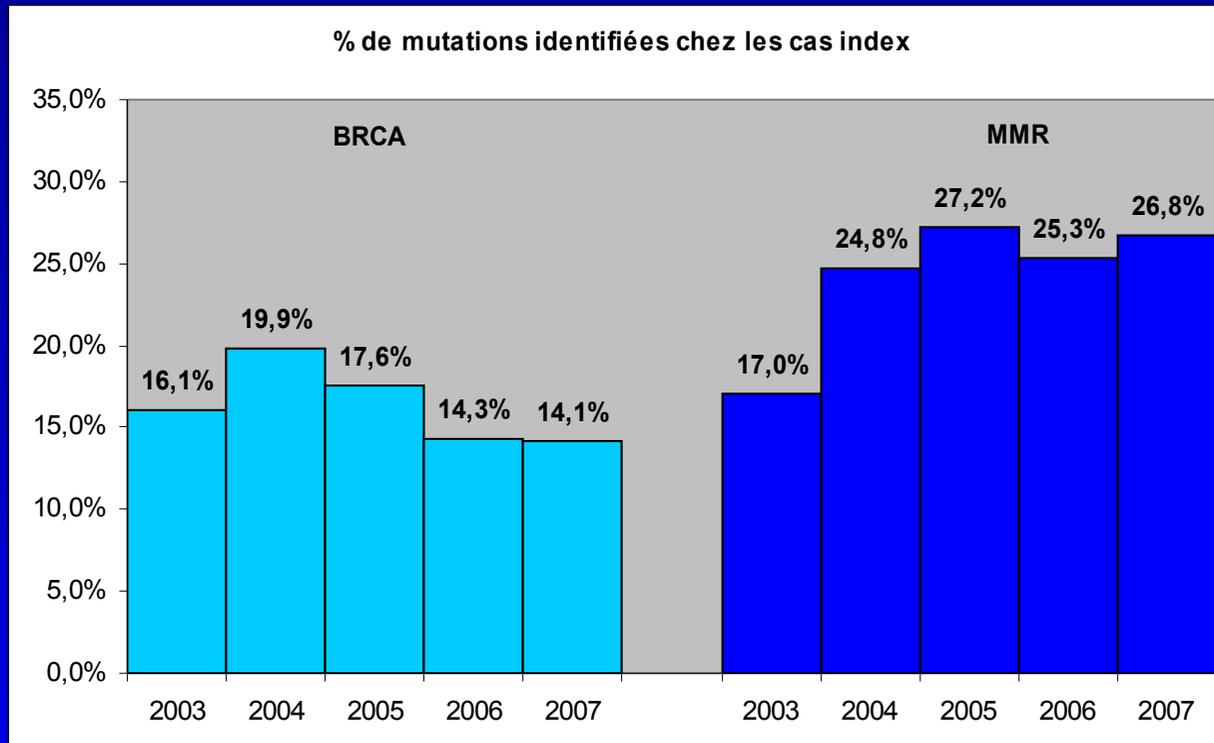
Les tendances

- **Pour les femmes indemnes** au moment de l'analyse (n=752)
 - 5,2% mastectomies bilatérales prophylactiques (n=39) dont la moitié associée à une annexectomie
 - 28,5% annexectomies prophylactiques (n= 215) mais à moduler en fonction de l'âge (50% après 40 ans, 58% après 50 ans)
- **Pour les femmes atteintes** au moment de l'analyse
 - 15% mastectomies controlatérales (n=86 sur 560) dont 63% d'entre elles associées à une annexectomie:
 - 58% annexectomies prophylactiques (n= 263 sur 454) mais à moduler en fonction de l'âge (58% après 40 ans, 64% après 50 ans)

Trop souvent encore....



Mutations identifiées par syndrome chez les cas index





Etat des différents projets d'étude en 2008



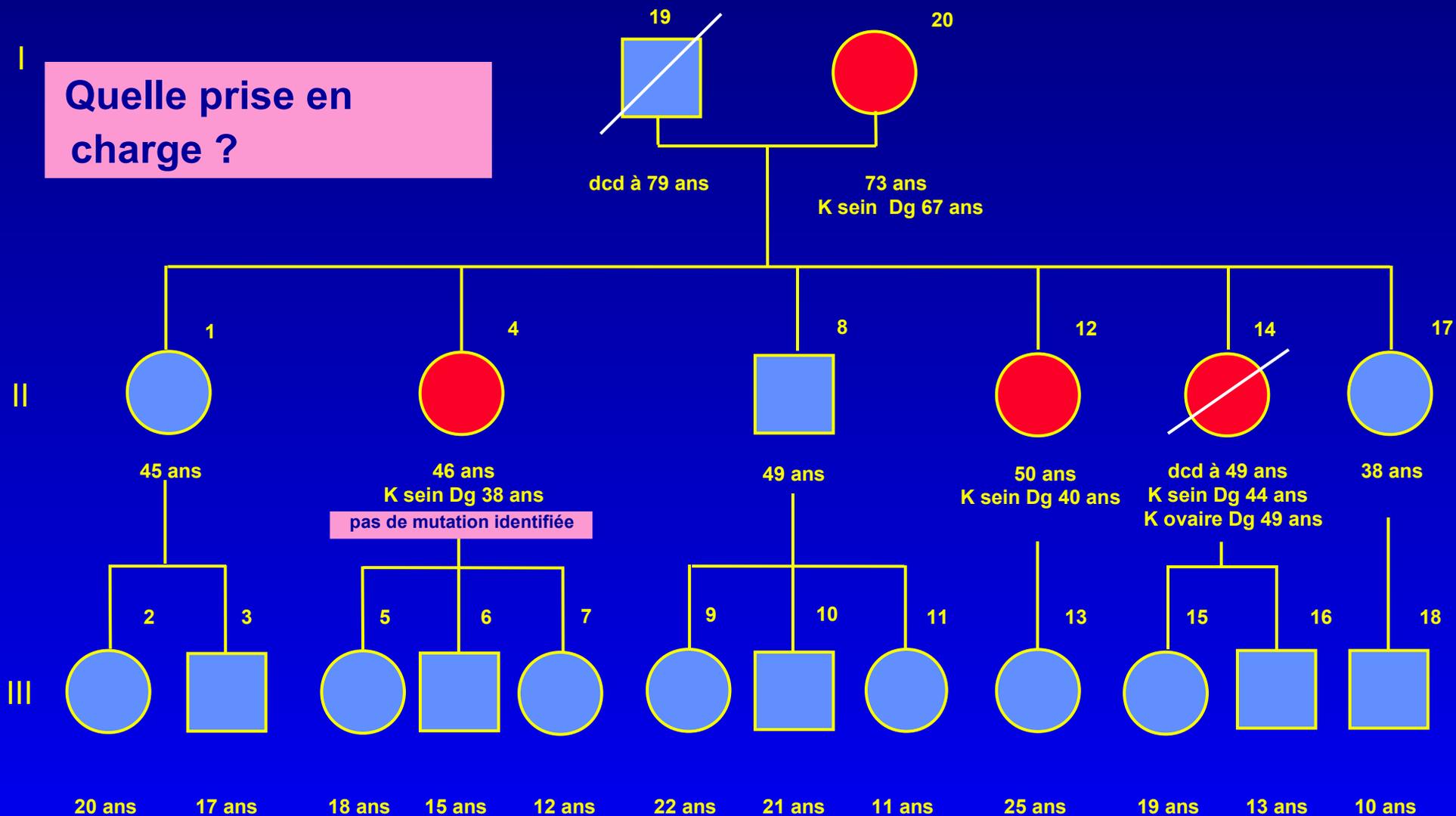
Etude GENESIS « identification de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers du sein : étude de paires de sœurs atteintes de cancer du sein et de leurs témoins apparentés et non-apparentés » (Promotion : FNCLCC, Coord : D. Stoppa-Lyonnet, Institut Curie, Paris, N. Andrieu, U794 Inserm)

début inclusions 2^e trimestre 2007

Objectif : 1000 paires de sœurs atteintes, 1000 proches non apparentés, fin 2010

A ce jour : 600 cas index recrutés

Quelle prise en charge ?



Le dispositif d'oncogénétique en 2007

Déroulement de base d'un test BRCA

- Consultation(s), *temps 1*: motif de la démarche et attentes, reconstitution de l'histoire familiale, +/- indication test, information individuelle / familiale, support écrit
- Période de réflexion, accompagnement psychologique proposé
- Consultation, *temps 2*: information bis, consentement
- Analyse laboratoire : 7 mois cas index, 1 mois test ciblé
- Consultation(s), *temps 3* : résultat, organisation suivi éventuel, RCP, accompagnement psychologique, diffusion familiale information



L'équipe d'Oncogénétique

- **Consultation Oncogénétique**

Dr C. Noguès, Dr L. Demange, M A. Damette (conseiller en génétique), Mmes B. Vendramini et V. Kerbellec (assistantes médicales)

- **Laboratoire Oncogénétique**

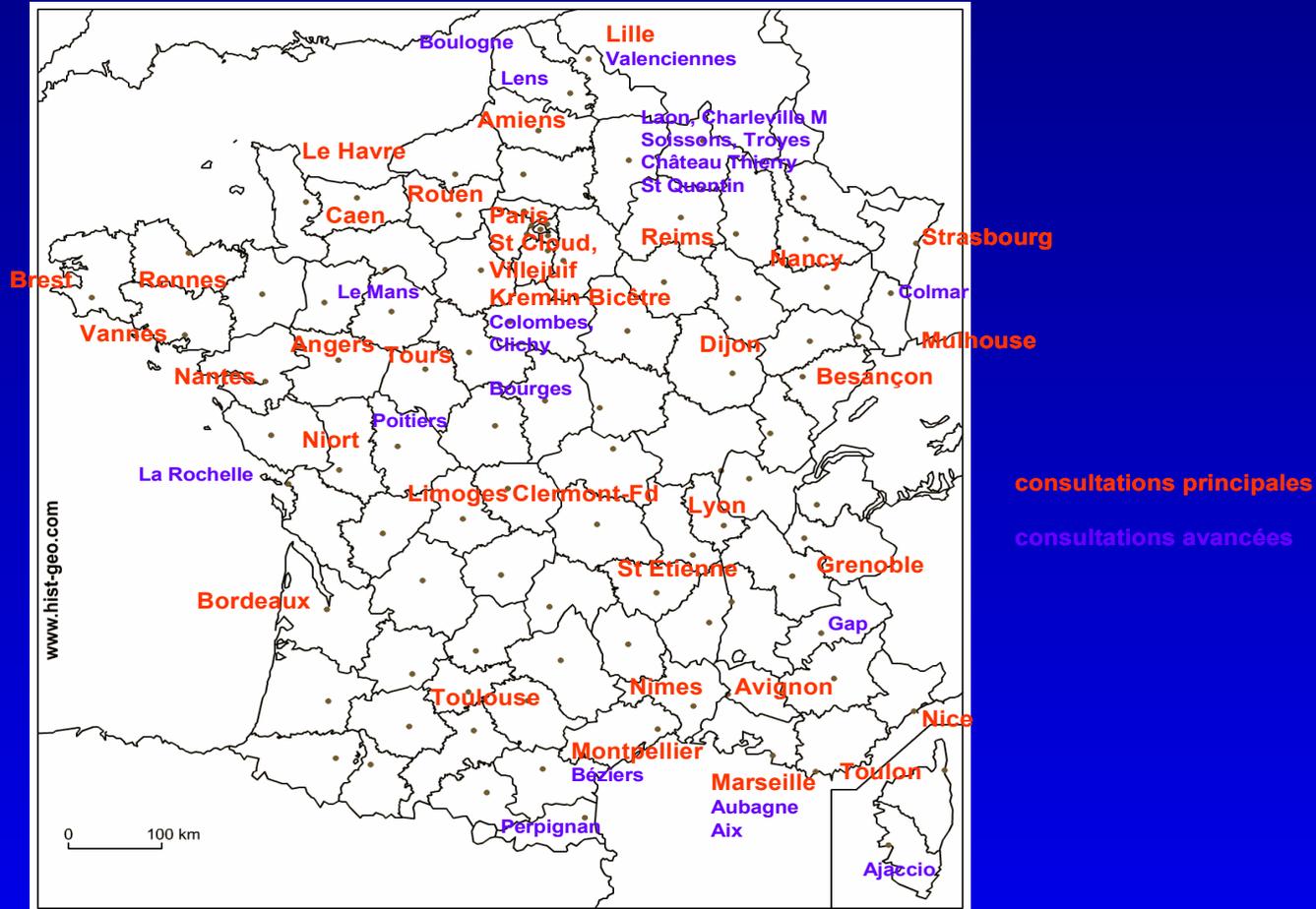
Dr R. Lidereau, Dr I. Bièche, Dr E. Rouleau

- **RCP oncogénétique** Dr C. Bélichard, Dr N. Callet, Dr F. Lerebours, Dr C. Noguès,

- **Acompagnement psycho-oncologique**

Dr G. Marx, Mme C. Dallot

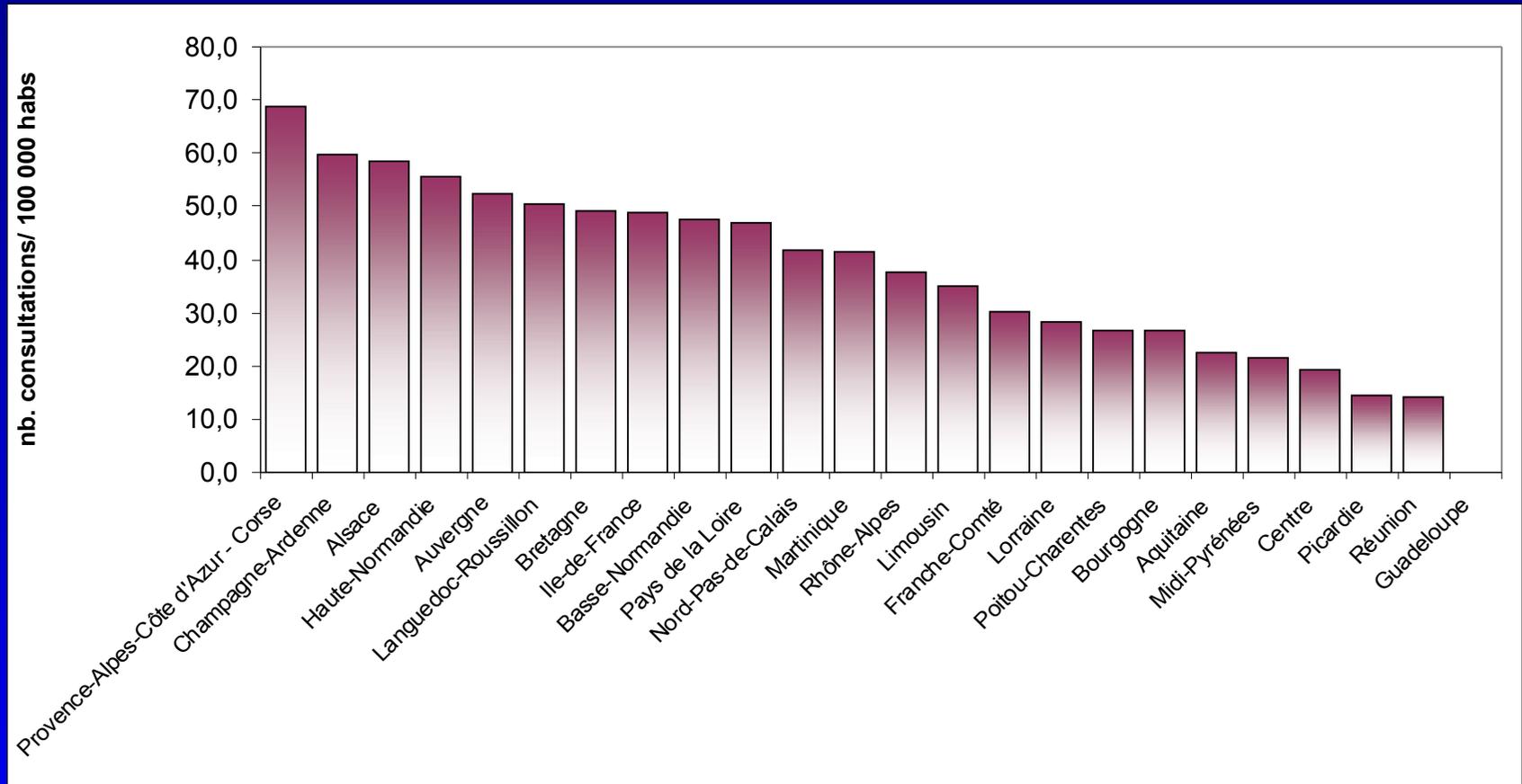
Répartition géographique des consultations



Les consultations d'oncogénétique en 2007 se déroulent dans :

- 48 établissements (ou regroupements) de santé (102 sites)
- 66 villes en France métropolitaine et Corse

Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants



Les enjeux des prises en charge

Sur la période 2003 - 2007

- Près de 5000 femmes identifiées comme porteuses d'une mutation BRCA1/2 (50% d'entre elles ont déjà eu un premier cancer)
- Près de 13 000 femmes cas index pour laquelle l'analyse BRCA1/2 cas index n'a pas permis d'identifier de mutation délétère.

On considère que pour au moins la moitié d'entre elles, le risque résiduel familial reste très élevé.