

# **Génétique Oncologique Ou Oncogénétique**

**Prise en charge de la prédisposition  
héréditaire au cancer**

**Dr Odile Cohen-Haguenauer**

Centre des Maladies du sein, Hôpital St-Louis

Tel Rendez-vous : 01 42 49 42 62

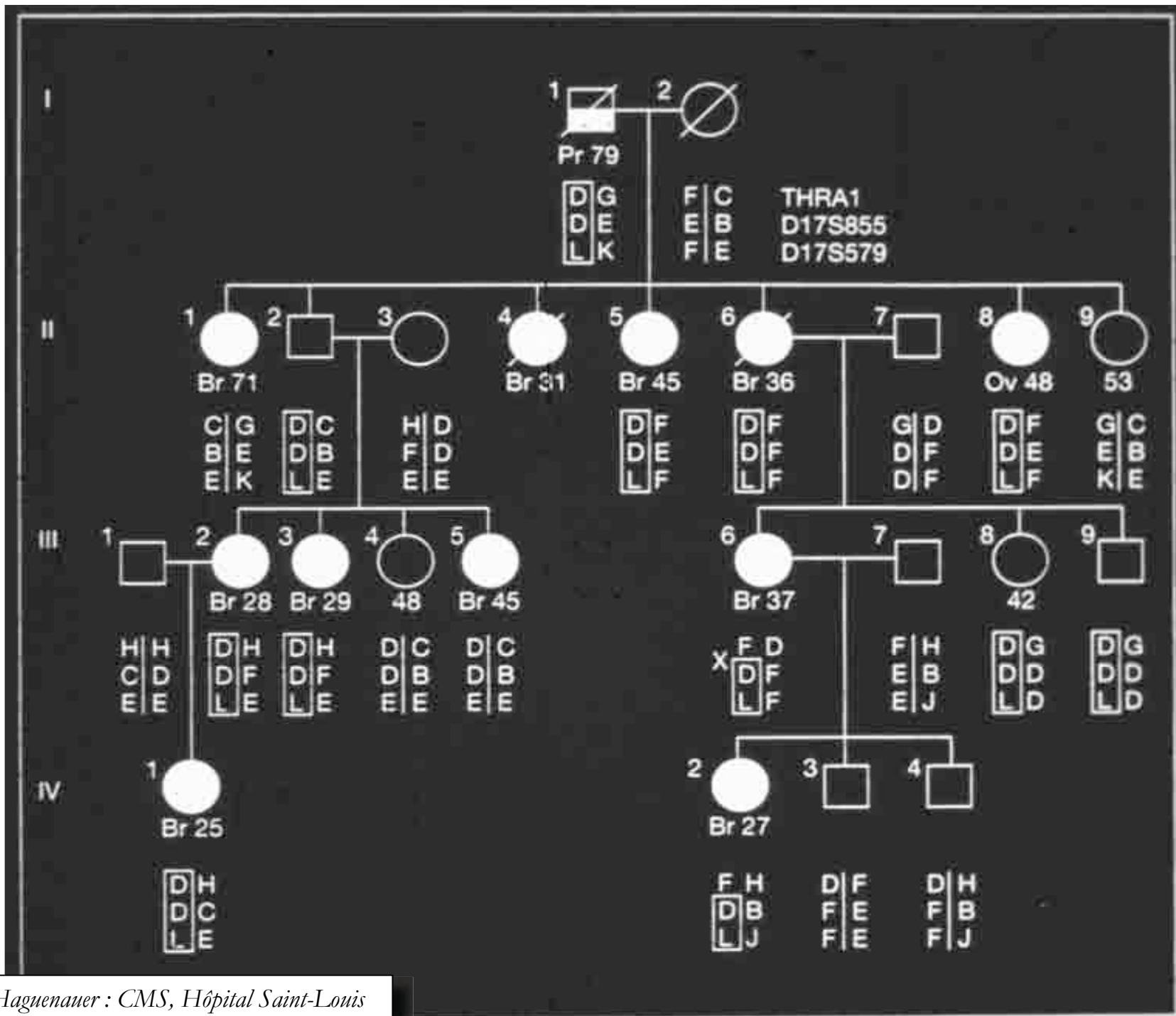
Tel Secrétariat : 01 42 49 47 98

Email: [odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr](mailto:odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr)

# Génétique Oncologique Ou Oncogénétique

De quoi s'agit-il ?

*Exemple d'arbre généalogique :*  
Mutation du gène BRCA1



Odile Cohen-Haguenauer : CMS, Hôpital Saint-Louis

# **Distinction Fondamentale**

**Prédisposition Génétique/  
héréditaire au cancer  
Lignée germinale**

**Et Anomalies moléculaires somatiques**

**Mutations au niveau Tumeurs**

# **Recouvrement des concepts**

- **au niveau Tumeur, ex Retinoblastome**  
**Mutations/Deletions sur les deux Allèles**
  
- **Lignée germinale hypothèse Knudson**  
**Mutation Héritaire:**  
**Anomalie moléculaire**  
**Constitutionnelle = un seul allèle**  
**Site tumoral = Mutation Second Allèle**

(a)



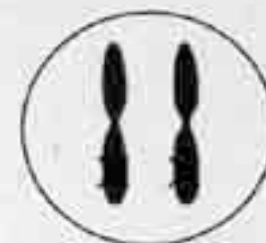
All cells contain two normal *RB* genes

Mutational event



Rare cell now contains only one functional *RB* gene

Second mutational event



Loss of all *RB* gene function  
Tumor develops

(b)



Parent's chromosome 13 with defective *RB* gene

Offspring obtains defective gene from one parent



All cells contain one functional *RB* gene and one nonfunctional *RB* gene

Mutational event



Loss of all *RB* gene function  
Tumor develops

# **Prédisposition Héréditaire cancer**

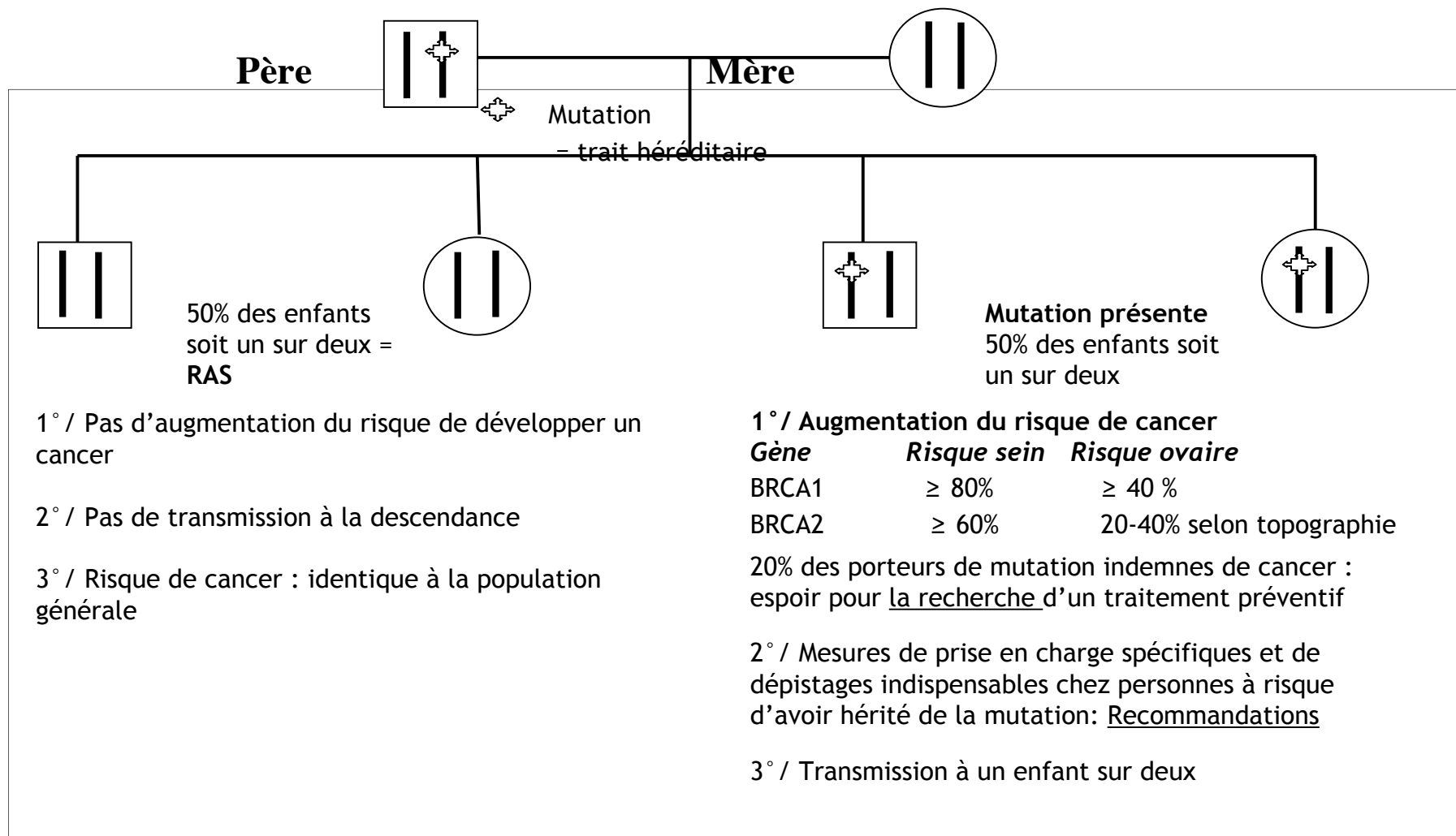
**Autosomique Dominant**

**Distribution Aléatoire Allèle muté :  
un Enfant sur deux PORTEUR**

**Pénétrance incomplète**

**Variable selon le Gène en cause  
5-20% Porteurs asymptomatiques**

# HEREDITE AU CANCER SEIN/OVAIRE = AUTOSOMIQUE DOMINANTE





# **Génétique Oncologique Ou Oncogénétique**

## **Définitions et Eléments d'orientation**

# PREDISPOSITION HÉRÉDITAIRE AU CANCER

- Agrégation Familiale de Cancers : 5 à 10% des cancers
- Age 25-40 ans/ facteurs génétiques > 1/3 cas
- Hérité autosomique dominante à pénétrance variable
- Gènes impliqués :
  - gènes 'suppresseurs de tumeurs'
  - gènes de réparation de l' ADN
  - métabolisme des toxiques

# **PREDISPOSITION HÉRÉDITAIRE AU CANCER**

## **SCHEMATIQUEMENT QUATRE GROUPES**

- **1) Les syndrômes héréditaires rares**
  - Caractère familial facilement identifiable
- **2) Agrégations familiales de tumeurs communes**
  - arguments indirects
  - Fréquence/ Santé publique
- **3) Prédisposition sans agrég. familiale évidente**
  - composante héréditaire difficile à démontrer
  - influence de l'interaction avec l'environnement
- **4) Sd dysmorphiques/ aberrations chromosom.**

# **Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes**

- **ARGUMENTS INDIRECTS**

- 1) Au moins trois sujets atteints : parenté de premier ou de deuxième degré
- 2) Age précoce par rapport à la population générale ex : préménopausique pour le sein
- 3) excès de cas bilatéraux ou multifocaux
- 4) multiplicité de cancers primitifs chez un même individu
- 5) rareté de la tumeur ou de son type histo
- 6) localisation inhabituelle

# **Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes**

- **ARGUMENTS INDIRECTS**

- **1) Au moins trois sujets atteints : parenté de premier ou de deuxième degré**
  - **Analyse de l'arbre généalogique (Pedigree)**
    - relevé initial le plus complet possible
  - **UNE branche familiale unique (sur les quatre)**
    - indifféremment maternelle ou paternelle
  - **Présence de Cancers sur plusieurs générations**
  - **Un enfant sur deux (ou trois) en moyenne**
    - Si cancer pelvien : tenir compte du sexe

# Predisposition Génétique Cancer

## Agrégation Familiale de tumeurs communes

- ARGUMENTS INDIRECTS

- 2) Age précoce par rapport à la population générale
  - Predisposition héréditaire favorise la survenue de tumeurs plus tôt
    - exemples : cancer du sein préménopausique
    - colon dès 35 ans pour polypose familiale recto-colique (FAP/ APC)
  - Rajeunissement de l'âge au diagnostic au fur et à mesure des générations (non-obligatoire)
  - Précocité de survenue = motif majeur justifiant prise en charge médicale des familles à risque

# **Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes**

- **ARGUMENTS INDIRECTS**

- **3) excès de cas bilatéraux ou multifocaux**
  - Cancers du sein ou de l'ovaire bilatéraux
  - Polypes coliques carcinomateux multiples étagés (--> 250)
- **4) multiplicité de cancers primitifs chez un même individu**
  - Un seul gène peut favoriser la survenue de cancers de localisations multiples
- **La surveillance (dépistage précoce) ne s'arrête pas à la détection d'un premier cancer**

# **Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes**

- **ARGUMENTS INDIRECTS**

- **5) rareté de la tumeur ou de son type histo**
- **6) localisation inhabituelle**
  - **particularités évocatrices si retrouvées pour certaines tumeurs de la famille considérée**



# Predisposition Génétique Cancer : Agrégation Familiale de tumeurs communes

## DANS TOUS LES CAS : ELEMENT -CLÉ :

- Identification d'un syndrome évocateur de prédisposition héréditaire
  - Cancer du sein/ovaire
  - Cancer du colon : APC, HNPCC, MYH
  - tumeurs multiples : P53/ MTS/ PTEN
  - syndromes rares : rétinoblastome (Rb) néoplasies endocriniennes multiples (MEN) cancers papillaires du rein

# **Génétique Oncologique / Oncogénétique**

## **Cancer du sein héréditaire**

# CANCER du SEIN

## Syndromes/Sites

- 1. Site/ Sphère spécifique spécifique
  - Syndrome Sein / Ovaires : fréquence ++++
  - tumeur prédominante voire exclusive dans une famille donnée
  - atteintes Bilatérales / Préménopausiques
  - BRCA 1 / BRCA 2
  - autosomique dominante
  - pénétrance incomplète
    - » Majorée pour BRCA1 (risque sein = 80%)
    - » Minorée pour BRCA2 (risque sein = 60%)

# Syndromes prédisposition SEIN

Syndrome (gène)	Race	Prévalence	Localisation	Aggravation génétique	Âge de début de la maladie
Maladie de Liou	Asiatique	10-20%	10-20%	1-20% des cas	50-60% dès l'âge de 20 ans
Maladie de Cowden	Asiatique	10-20%	10-20%	-	50% dès l'âge de 20 ans
Maladie de Pezom	Asiatique	10-20%	10-20%	1-20% des cas	50-60% dès l'âge de 20 ans
Maladie de Cowden	Asiatique	10-20%	10-20%	1-20% des cas	50% dès l'âge de 20 ans
Maladie de Pezom	Asiatique	10-20%	10-20%	1-20% des cas	50% dès l'âge de 20 ans
Maladie de Pezom	Asiatique	10-20%	10-20%	1-20% des cas	50% dès l'âge de 20 ans
Maladie de Pezom	Asiatique	10-20%	10-20%	1-20% des cas	50% dès l'âge de 20 ans

SEIN: cancer du sein; MIB: maladie inflammatoire intestinale.

# Gènes de prédisposition au cancer du Sein ou Sein/Ovaire (2)

- Analyse de l'expression du gène BRCA1
  - exprimé dans les cellules proliférant rapidement en cours de différenciation
  - Induite dans la glande mammaire (Epithelium) :
    - » pendant la puberté et la grossesse
    - » expression supérieure / controles lorsque involution post - lactation
    - » après traitement par les hormones ovariennes chez animaux ovariectomisés
  - Expression dans l'ovaire :
    - » tissu folliculaire (granulosa des follicules en développement)
    - » pas épithélium de surface de l'ovaire d'où les tumeurs se développent classiquement

# Gènes de prédisposition au cancer du Sein ou Sein/Ovaire (3)

- Liaison génétique locus *BRCA1*
  - » 30-40% sein/ovaire
  - » ovaire site-spécifique aussi
- Mutations du gène *BRCA1*
  - Familles où nombreux cancers sein et/ou ovaire associés
    - » Augmentation fréquence de cancers du colon ou prostate
  - Correlation/déséquilibre liaison population close
  - pas muté familles cancers du sein chez l'homme
  - Tumeurs sporadiques : sein = 0 ; ovaire = oui ?

# Gènes de prédisposition au cancer du Sein ou Sein/Ovaire (4)

- **Domaine fxnel carboxy-terminal : transactivation**
  - » minimum 1760-1863 / Entier 1528-1863
  - » 11 derniers résidus indispensables à la fonction
- **Domaine de liaison à Rad51 co-précipitation/**
  - » localisation nucléaire appariement chromatides
- **Ring protein binding : BARD1**
- **Frontière Gatekeeper (prolifération) et caretaker (controle intégrité de la recombinaison et du génome)**
- **Knockout non viable**
  - » létalité embryonnaire 9.5 jours
  - » partial rescue with p53 or P21 null mutations

# Gènes de prédisposition au cancer du Sein ou Sein/Ovaire (5)

- Gène *BRCA2*
  - 13q12-13
  - Cancer du sein précoce < 50 ans
  - Risque associé de cancer de l'ovaire
    - » moindre que pour *BRCA1*
  - Risque cancer du sein chez l'homme
  - Associations : pancréas, mélanome oculaire, prostate
  - Gène suppresseur de tumeur potentiel
    - » LOH allèle sauvage systématiquement dans tumeurs familiales



## Gènes de prédisposition au cancer du Sein ou Sein/Ovaire (6)

- Gène *BRCA2*

- inclus dans un fragment de 0.3 Mb encadré par sondes D13S1444 et D13S310
- structure génomique : 27 exons sur 70kb
  - exon 11 majeur (5kb) : large exon 10
- ARN messenger : 11-12 kb
- ORF de 10 385 bp (queue polyA exclue)
  - traduction start nt 229
  - protéine de 3 418 AAs

## Gènes de prédisposition au cancer du Sein ou Sein/Ovaire (7)

- Gène *BRCA2*
  - Fonction comme BRCA2 transactivation et intégrité génome (Rad51)
  - Knockout : conséquences comparables KO-*BRCA1*
    - létalité embryonnaire précoce
  - Coopérativité probable voies *BRCA1/2*
  - Mutation homozygote = anémie de Fanconi

# CANCER du SEIN

## Syndromes/Sites

- **2. Sd de Li-Fraumeni : rare ++++**
  - Associations tumeurs multiples :
  - autosomique dom / pénétrance incomplète
  - notion de cancers pédiatriques
  - cancer du sein chez la femme jeune : risque majeur
    - pénétrance quasi-complète
  - Nosologie
    - Syndrome de Li-Fraumeni classique (LFS)
    - Syndrome de Li-Fraumeni variant (LFSI)

# CANCER du SEIN

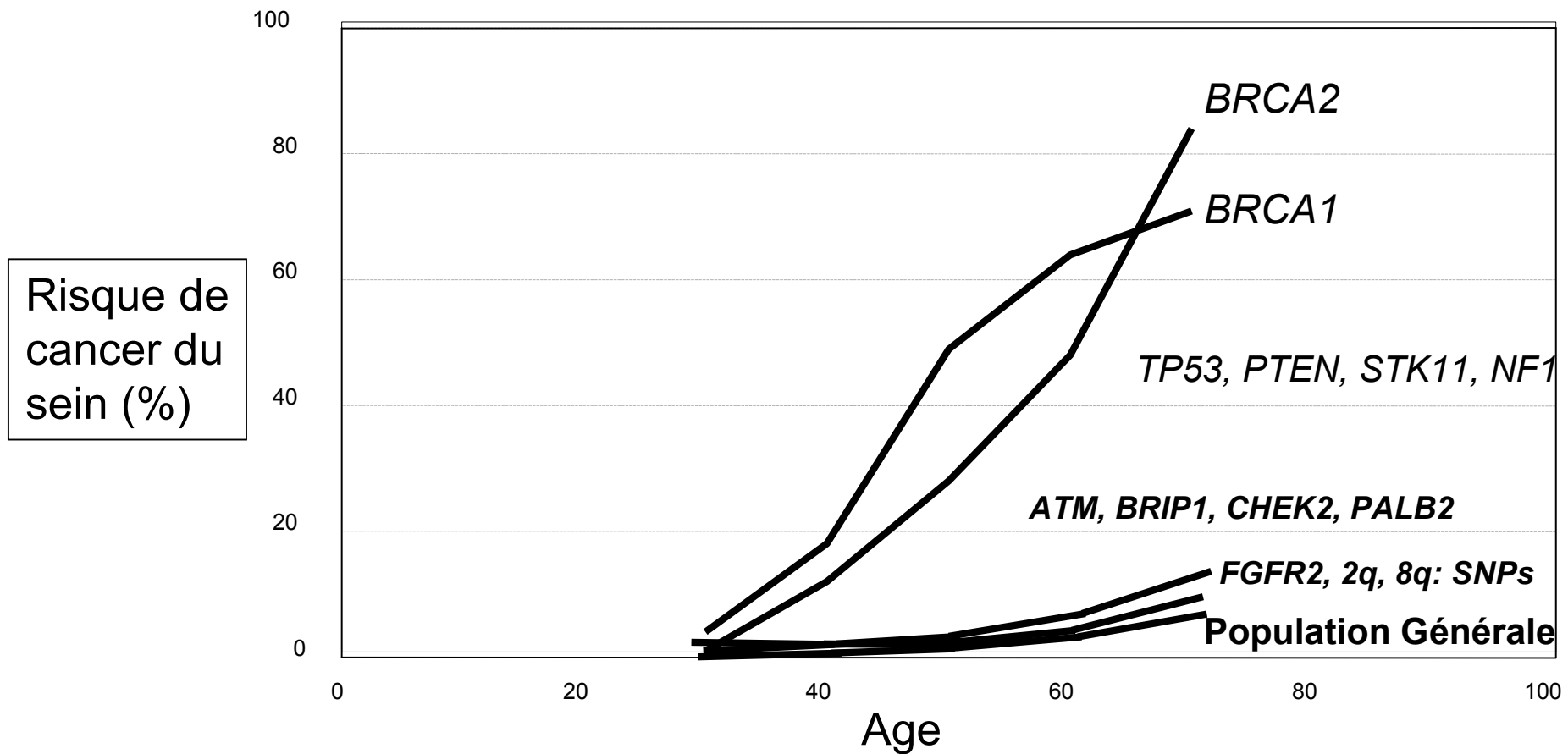
## Syndrome de Li-Fraumeni (suite)

- Spectre étroit
  - Sarcomes des tissus mous
  - Ostéosarcomes
  - Tumeurs du système nerveux central
  - Cortico-surrénalome
  - Cancer du sein précoce (sauf si seul type de cancer)
- Spectre étendu
  - Leucémies
  - Lymphomes
  - Adénocarcinomes gastriques
  - Tumeurs germinales
  - (Mélanomes ; cancers du rein et du pancréas)

# Panorama actuel prédisposition génétique KS : 3 classes de gènes

1. Rare (~1:1000), et RR élevé 5-20 diagnostics précoces : BRCA1/2, TP53, PTEN, STK11, NF1;
2. Rares (~1:1000 population) RR modéré : 2-3 : diagnostics précoces, mutations inactivatrices : BRIP1, ATM, PALB2, CHEK2
3. Etudes d'association genome entier : SNPs communs (1:10-8:10 popul), RR faible: 1-1.3 age diagnostic= popul gale, variants activateurs, ex :
  - FGFR2, LSP1, TGFB1, TOX3, MAP3K1, TNP1/IGFBP5 (2q), 8q ....
  - Intérêt : modificateurs risque cancer chez BRCA1/2 mutés

# Risque de cancer du sein selon le gène de prédisposition muté



# CANCER du SEIN

## Syndromes / Sites

### 4. Ataxie Téléangiectasie

- maladie autosomique récessive
- notion d'hémopathies malignes pédiatriques
- cancer du sein chez la femme hétérozygote

# CANCER du SEIN

## Syndromes / Sites

### 5. Maladie de Cowden

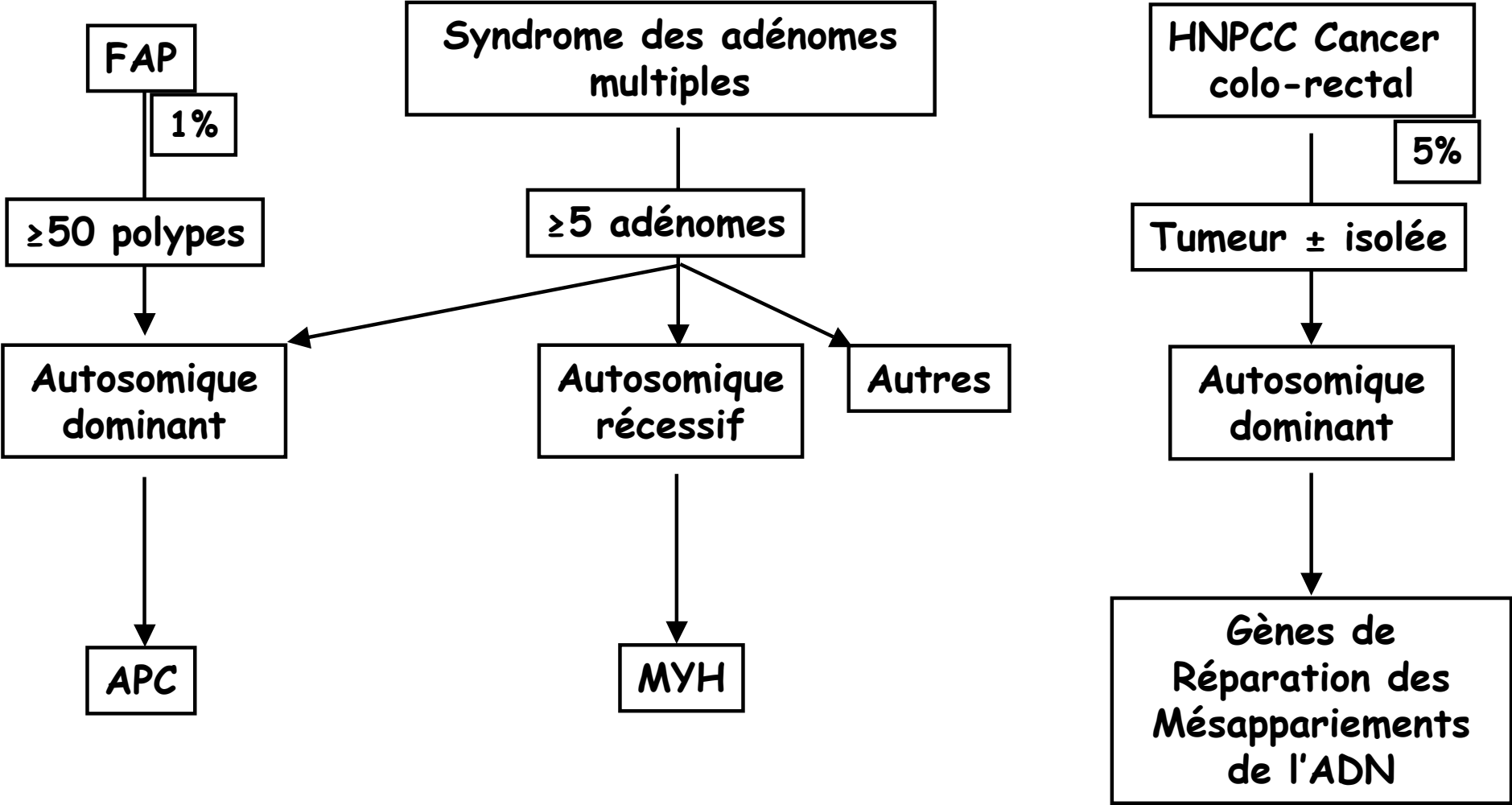
- Cancer du sein (voire ultra-précoce)
- Cancer de l'endomètre
- Patho thyroïdienne; cancer <10%
- Signes cutanés (hamart); risque mélanome
- Malformations cérébrales et tumeurs
- Rein et voies urinaires (malfor et cancer)
- Dégénérescence maligne polypes gastro-intestinaux



# **Génétique Oncologique / Oncogénétique**

## **Cancers du colon héréditaires**

# Cancer colo-rectal et hérédité



# Prédisposition cancer du Colon

## KC héréditaire trois grands syndromes

- 1° / APC polypose rectocolique familiale rare +++
  - représente 1 à 2% des cancers du colon
  - dominante : pénétrance quasi-complète
  - polypes très nombreux / sessiles ou pédiculés
    - adénomes initiaux / transformation secondaire
    - conséquences diagnostiques et thérapeutiques
  - possibilité de polypes gastro-duodénaux associés
  - sévérité : atteinte colon droit (mutations définies)
  - Lésions ophtalmologiques : mutation > Exon 9
  - Associations : tumeurs tissus mous/ desmoides

# Prédisposition cancer Colon (2)

## 2° / Cancer colon non-polyposique : HNPCC

- Syndrome de LYNCH 2

  - AdénoK autres localisations associées

    - » Cancers de l'endomètre : fréquence +++

    - » Gastriques / Biliaires / Intestin Grêle

    - » Urinaires (voies excrétrices)

    - » Ovariens

- 8-15% des cancers du colon (sujet jeune)

- Phénotype RER tumoral (profil MSI)

- Tumeurs planes

  - Dépistage : colonoscopies + colorant indigo-carmin

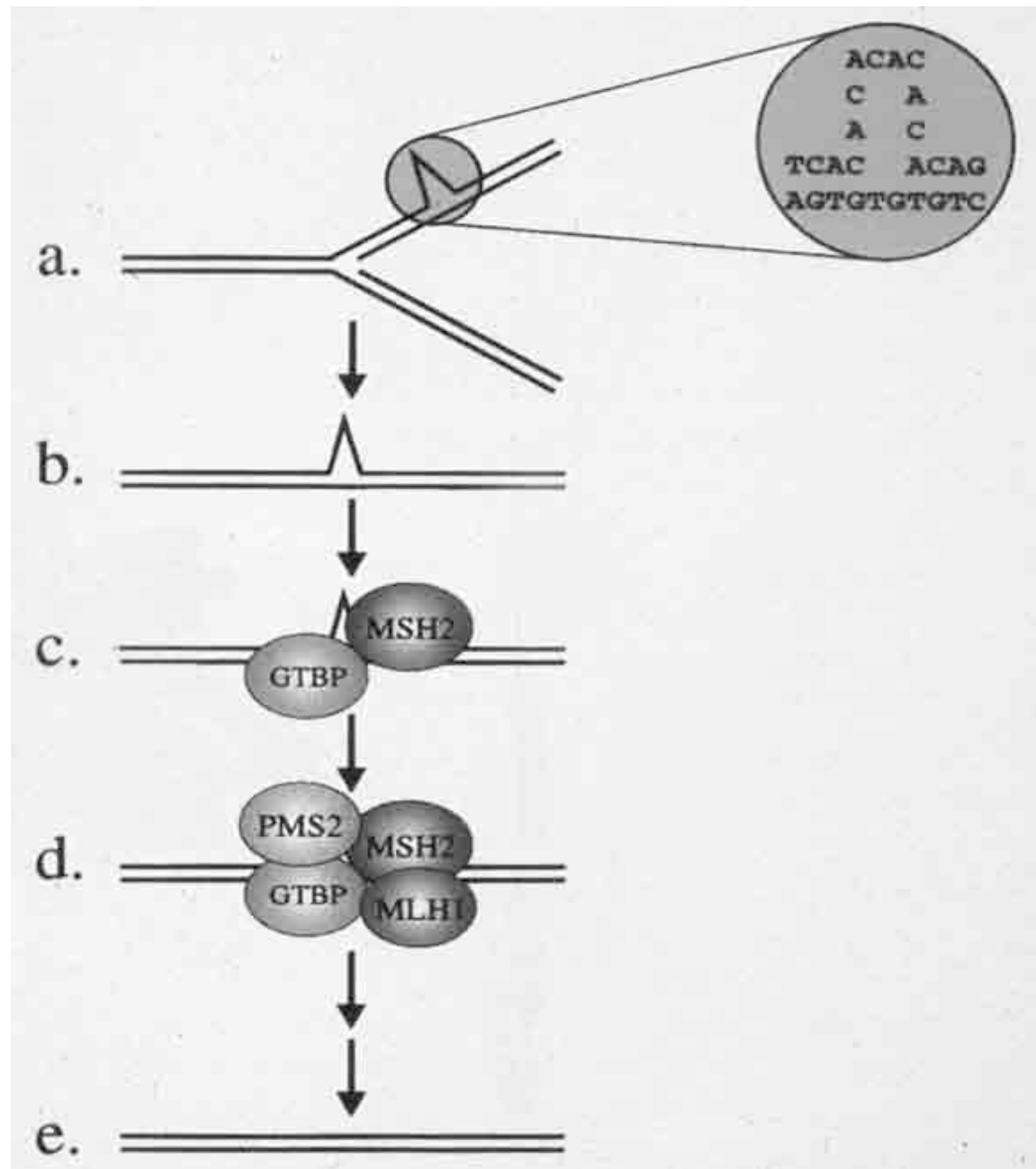
# Pour le cancer du colon

## Critères Bethesda (*syndrome Lynch2-HNPCC*)

- 3 cas au moins de cancer associé au syndrome HNPCC (CCR, endomètre, estomac, intestin grêle, rein, voies biliaires) chez des apparentés dont au moins un au premier degré
- CCR touchant des sujets sur au moins deux générations
- Un ou plus des CCR diagnostiqués avant 50 ans
- Exclusion du diagnostic de FAP
- **ATTENTION** : *relativiser critères si arbre étroit/famille restreinte*

# Gènes de prédisposition au KC HNPCC : mismatch repair

- **Instabilité génétique retrouvée au niveau des tumeurs**
  - » instabilité de courtes séquences répétées
  - » analogie avec anomalies chez la levure porteuse de mutations
  - » clonage des homologues humains
- **Utilisation diagnostique : orientation**
  - » phénotype MSI (*Micro-Satellite Instability*): 100%
  - » VPP 20%: Valeur Prédictive Positive *limitée*



# Gènes de prédisposition au cancer du Colon (4) : HNPCC

- Gènes de réparation de l'ADN : « MMR »
  - » *MLH1*
  - » *MSH2*
  - » *MSH6*
  - » *PMS1*
  - » *PMS2*
- Test MSI ou RER (phénotype) : 100%



# Mutations bialléliques de MYH

## présentation clinique

### ➤ Atteinte colique

- Polypose :
  - Pénétrance : 100%
  - 15 à >100 adénomes coliques
- Cancer Colique :
  - Risque estimé 60-70% sur la vie
  - Age moyen : 47 ans (rare avant 30 ans)
  - 50% des cas découvert en même temps que la polypose

### ➤ Polypose duodénale

- Plusieurs cas décrits (dès 30 ans)
- Prévalence réelle ?? *1/3 des patients*
- 2 cancers gastriques décrits (17 ans et 48 ans)

*Sampson et al. Lancet 2003*

*Aretz et al Int J Cancer 2006*

# Mutations bialléliques de MYH

## Diagnostiques différentiels

### ➤ PAF

- Signes extra-digestifs
- Mode de transmission dominant
- Âge de survenue et nombre de polypes

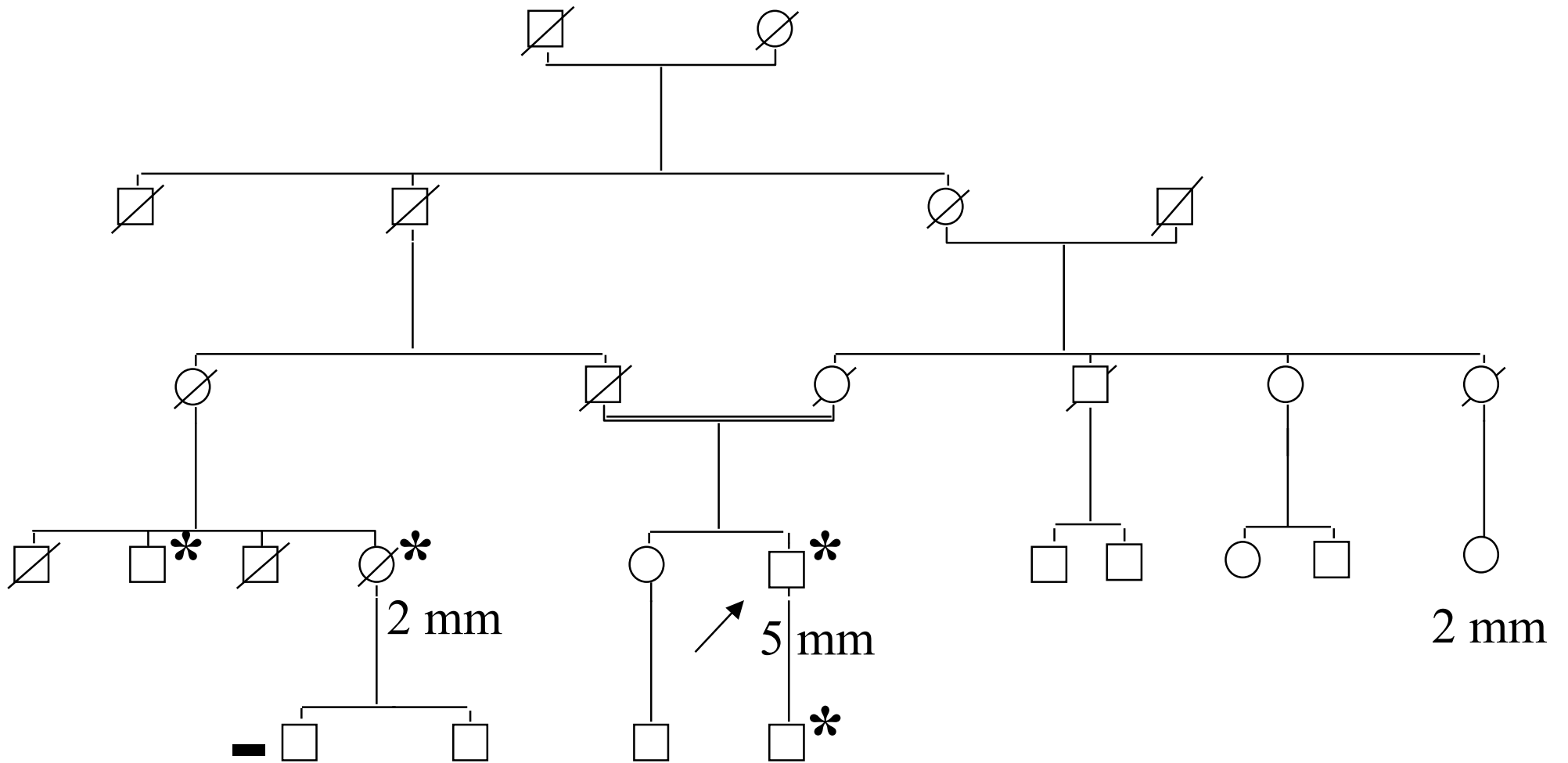
### ➤ HNPCC

- Autres tumeurs du spectre
- Mode de transmission dominant
- Instabilité des microsatellites (pas avec MYH)

Intérêt de l'IHC avec anticorps MYH sur les tumeurs coliques/adénomes ?

*Di Gregorio et al. Gastroenterology. 2006*

# Prédisposition génétique au mélanome



# Gènes suppresseurs de tumeur

- **MTS1 : p16 : Mélanome familial**
  - » **9p13-p22**
  - » **p16 INK4 impliquée [et non p19 ARF ou p15]**
  - » **Fonction : inhibiteur des cyclines CDK-IN (cycle cellulaire)**
  - » **Cancers Associés : Pancréas (tête et cou ?)**
- **mutations somatiques dans multiples tumeurs**

# Tumeurs rares, Gènes suppresseurs de tumeurs : Rétinoblastome

- **Tumeur maligne rare de l'enfant**
  - 1 cas sur 20 000 dans la population générale
  - 40% de cas héréditaires
    - » Autosomale dominante / pénétrance 90%
    - » Majorité MUTATIONS DE NOVO : familles sans contexte antérieur
  - 60% non-héréd. : remaniements somatiques
- **Gène suppresseur de tumeur de référence**
  - fonction : régulation du cycle cellulaire
    - » phosphorylation / déphosphorylation protéine

# Génétique Oncologique / Oncogénétique

**Prise en charge et orientation:  
La consultation d'Oncogénétique**

***Interface entre  
Clinique, dépistage et recherche***

# Objectifs des Consultations d'Oncogénétique

- 1° - Evaluer la probabilité de prédisposition héréditaire
- 2° - identifier des sujets à risque
- 3° - préciser des probabilités de prédisposition par des données moléculaires
- 4° - Définir les modalités de prise en charge médicale et psychologique des sujets à risque
- 5° - Prévention

# Stratégie pour ces objectifs

- 1° - Consultations sous responsabilité Généticien
- 2° - Recrutement des familles à risque
  - » Information et sensibilisation de médecins spécialistes d'organe ou de cancérologues : réseau
  - Information et sensibilisation du public
- 3° - liaison consultation de génétique/ laboratoire/médecin traitant
  - » choix des gènes à analyser conditionné par expertise du dossier
- 4° - Expertise médicale locale et nationale
  - » prise en charge du suivi des individus à risque



# Modalités Opérationnelles (1)

- **Organisation de consultations spécialisées sous la responsabilité d'un Généticien**
  - **Relevé in extenso et expertise du pédigrée**
  - **Enquête étendue et argumentée (comptes rendus )**
  - **Confirmation histologique des diagnostics de cancers**
- **Evaluer probabilité de prédisposition héréditaire**
  - **Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires responsables**

# Modalités Opérationnelles (2)

- **Mettre en place un dispositif de veille et d'information destiné au suivi des sujets définis à risque**
  - **Sujets à risque désignés lors enquête familiale**
  - **Patient consultant = ambassadeur auprès des membres de la famille**
    - » transmet une information : conseil
    - » encourage prise en charge médicale spécialisée
  - **Pas d'approche directe de patients non vus en consultation**
- **Risque tumoral initialement défini de façon collective puis individuelle**

# Modalités Opérationnelles (3)

## Définir modalités prise en charge sujets à risque

---

- 1° -Moyens d'approche des sujets à risque (indirecte)
- 2° -Méthodes de DEPISTAGE les plus appropriées
- 3° -Optimiser le rythme des examens
- 4° -Facteurs de compliance pour un suivi à long terme
- 5° -Retentissement psychologique

# Modalités Opérationnelles (4)

- **Convertir les probabilités de prédisposition en données objectives : tests moléculaires**
    - **Le choix des gènes à analyser exclusivement conditionné par l'expertise du pédigrée**
    - **Prélèvement d'abord à titre individuel**
      - » Recherche INITIALE chez « CAS INDEX » = AFFECTÉ
      - » Recherche SECONDAIRE chez personnes INDEMNES
    - **Information apparentés & campagne prélèvements**
      - » à l'exclusion des mineurs sauf exception
- Sujet communiquant prélèvement reçoit une note d'information et doit signer consentement éclairé**

# Modalités Opérationnelles (5)

- Réseau expertise locale et nationale
  - pour la prise en charge du suivi des individus à risque et l'évaluation de la pertinence des démarches
  - Groupes d'experts multidisciplinaires
    - » exemple cancer du sein, équipe pluridisciplinaire Gynécologues, Oncologues, Chirurgiens, Biologistes, Radiologues, Psychologues
    - » nécessité d'une activité performante de diagnostic ultraprécoce, en particulier chez les sujets jeunes
  - Groupe "Génétique et Cancer" FNCLCC
  - Protocoles nationaux "dépistage du Cancer du sein chez les femmes avec un risque familial"

# Limites Bénéfice Consultations

## 1° Sujet consultant souvent atteint

- difficultés inhérentes à son propre état de santé : éviter enquête génétique pendant période de traitement
  - » Vulnérabilité et efficacité dans contacts apparentés

## 2° Impossibilité prévention véritable

- dépistages itératifs : compliance à terme

## 3° Tests moléculaires

- Mode d'emploi tests
- Echec sur fraction familles = RECHERCHE

# **Génétique Oncologique / Oncogénétique**

## **Le diagnostic moléculaire : Tests génétiques**

*Encadrés par les Lois de Bioéthique*

# Quand proposer recherche mutation

- **Les critères tiennent compte :**
  - De la probabilité de retrouver une mutation en fonction des critères d'inclusion.
  - De la difficulté technique et du coût de la recherche de mutation.
  - Des possibilités de prise en charge/dépistage
  - Intérêt: Précision du risque lorsqu'une recherche de mutation est possible
    - » Risque de cancer = risque d'avoir l'allèle de prédisposition x pénétrance



# Intérêt et limites du diagnostic moléculaire chez un apparenté

Si mutation identifiée chez un sujet atteint

- Signification d'un résultat négatif :
  - risque comparable à la population générale
- Signification d'un résultat positif :
  - risque de cancer élevé
  - estimé au cas par cas en tenant compte de la pénétrance en fonction de l'âge

En l'absence mutation identifiée cas index

- Estimation des risques des apparentés

# HNPCC : démarche par étapes pour identifier la mutation

## Cancer du colon HNPCC :

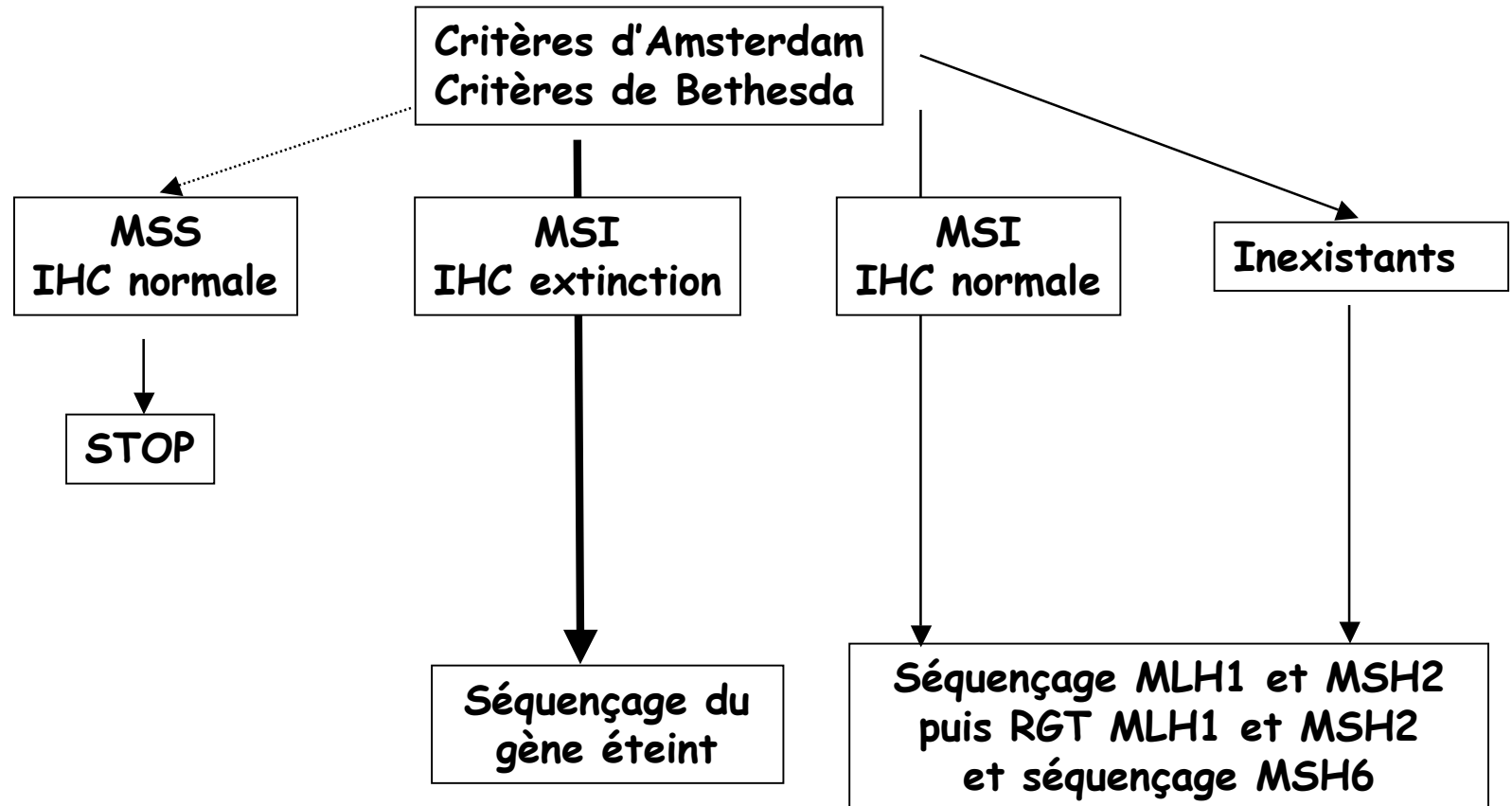
1. Recherche du phénotype MSI sur les TUMEURS
  - Rarement absent
  - Attention MSI sujets âgés (méthyl promoteur)
2. Analyse de sections histologiques des tumeurs par immuno-histochimie
  - Anticorps spécifiques : recherche extinction expression produits des principaux gènes oriente vers gène muté
3. Etapes (1) et (2) orientent tests moléculaires
  - mutL analog : hMLH1 : 3p21-23    environ 60 %
  - mutS homol : hMSH2 : 2p22-21    environ 30 %
  - Autres : MSH6, PMS1, PMS2 environ 10%

# Stratégie diagnostique d'une famille HNPCC

*Clinique*

*Critères  
Somatiques*

*Analyse  
Génétique  
Constitutionnelle*



Même bien appliqué, cet arbre décisionnel laisse passer 20% des familles HNPCC (NEJM, 2005, 352 : 1851-60)

## **HNPCC : Prise en charge des sujets à risque à l'issue du diagnostic présymptomatique**

- **Dépistage du cancer colo-rectal à partir de 20-25 ans chez les sujets à haut risque (60%) par colonoscopie (Chromo-endoscopie) tous les deux-trois ans**  
**ATTENTION : adénomes plans, colonoscopie avec colorants Indigo/carmin ; acide acétique**
- **Dépistage extracolique : Endomètre utérin 40% à partir de 30 ans**  
**échographie pelvienne/endo annuelle et cytologie hystéroscopie souple tous les 2 ans**
- **Intestin grêle, voies urinaires (hautes), estomac, voies biliaires, ovaires : < 10% (BOGUE)**

# Polyposes par mutations de MUTYH

## Indication au test génétique

- 1. Nb cumulé d'adénomes (preuve histo.)  $\geq 15$  (pas d'âge)
- 2. Nb cumulé d'adénomes entre 10 et 14 avant 60 ans.
- 3. Nb cumulé d'adénomes (preuve histo.) entre 5-9, si au moins un des critères additionnels suivants rempli ET analyses somatiques pas en faveur sd de Lynch :
  - Tous adénomes survenus avant 40 ans.
  - Associés à cancer colorectal avant 60 ans.
  - Au moins 5 avancés : taille  $\geq 10$  mm et/ou d'architecture tubulo-villeuse ou villose exclusive et/ou associés à lésions de dysplasie de haut grade.
  - Association : 1 ou +sieurs adénomes ou carcinomes sébacés ou lésions d'hyperplasies sébacées multiples et/ou de grande taille avant 50 ans.
  - Association à adénomes duodénaux

# Polyposes par mutations de MUTYH

## Quelle Prise en Charge ?

- Sujets porteurs de mutations bialléliques
  - Chromo-coloscopie / 2 ans à partir de 20-25 ans
  - Duodénoscopies avec coloration / 1 à 5 ans à partir de 25 ans
  - Chirurgie selon présentation clinique
- Sujets porteurs de mutations monoalléliques
  - Pas de recommandations « officielles »
  - Chromo-coloscopie / 5 ans à partir de 25 ans

# Cancer(s) sein/ovaire

## Critères pondérés (sujets sexe féminin)

- Au moins 3 cas de cancer su sein ou de l'ovaire, chez des apparentés au 1 ou 2 degré, avant 50 ans
- Ou 2 cas de cancer du sein du sein ou de l'ovaire chez des apparentés au 1 degré si :
  - 1 cancer du sein avant 40 ans
  - 1 cancer du sein chez un homme
  - 1 cancer de l'ovaire
  - 1 cancer du sein bilatéral

# 1. Quel risque pathologique ?

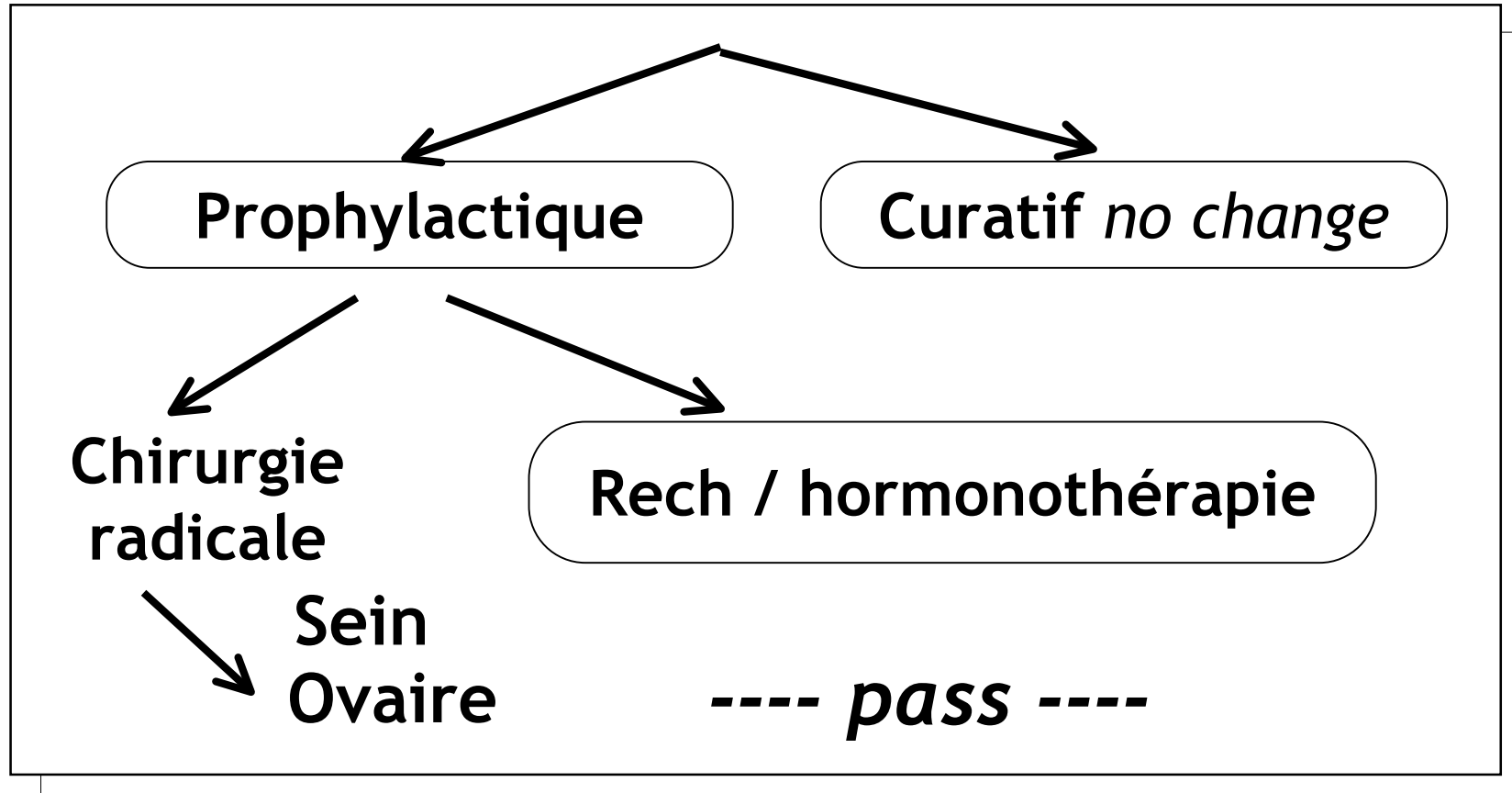
- Statistiquement un enfant sur 2
- Sujet de sexe féminin
  - Sein : 60-80% versus 8%
  - Ovaire : → 40% versus 0,9%
- Précocité de survenue
  - 17 à 18 ans < Pop. générale
  - à 50 ans → 60% cancer +



## 2. Quel dépistage : annuel

- Dès 30 ans ou 5 a < K le + précoce
- Femme jeune IRM hte résolution
- Classique Mammographie double incidence et Echographie (sd tumoral) après examen clinique → *Pb : défaut sensibilité*
- Ovaires : écho-endovaginale (rentabilité ?)

# 3. Quels traitements ?



# 4. Quel suivi ?

- Réseau multidisciplinaire
  - Cancéro / Séno / Gynécologue
  - Radiologue
  - Chirurgien et Anapath
  - Psychologue

Evaluation +++

- Prise en charge APPARENTES

# Recommandations prise en charge

- Eisinger et al, Bull Cancer 2004 91(3): 219-37
  - Actualisation recommandations expertise INSERM/FNCLCC 1998
  - Place importante chirurgie prophylactique
- Réactualisation : valeur de l'IRM
  - Recommandations Saint-Paul de Vence 2007 & 2009
  - INCa: novembre 2009 (pour le Cancer colique aussi)
- Essai LIBER FNCLCC/Novartis Letrozole)
  - Prévention du cancer du sein par le letrozole chez la femme ménopausée porteuse d'une mutation BRCA1/2)

# Perspectives : recherche

- Progrès significatifs attendus
  - CLONAGE de nouveaux gènes là où test négatif
  - définition OBJECTIVE du risque ou de son absence
  - Présence/absence corrélation  
Génotype/Phénotype
  - FONCTION des gènes impliqués : identification  
des Mécanismes physiopathologiques et  
perspectives thérapeutiques voire de prévention
- Question ouverte : recherche traitement(s)  
préventif(s) chez sujet où mutation identifiée

# Centre des Maladies du Sein, Hôpital Saint-Louis

## Coordination

- **Générale et cancéro** Marc ESPIÉ
- **Gynécologie / Sénologie** Idem
- **Génétique** Odile COHEN-HAGUENAUER
- **Chirurgie** L. Cahen-Doidy J. Masson
- **Anatomo-pathologie** A. de ROQUANCOURT
- **Psychologue** N Girard K Mebrak
- **Radiologie** C de Bazelaire, M. Albiter