

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXXI - 2007
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2007*

La consultation d'oncogénétique

A. CHOMPRET ¹, C. NOGUÈS ², D. STOPPA-LYONNET ³
(Paris)

Estimer le risque pour une femme de développer un cancer du sein n'est pas toujours aisé bien que des modèles aient été établis à partir d'études de grandes populations, comme les modèles de Gail [10] et de Claus [3]. Néanmoins, il est une situation où les risques sont plus clairs, celle des femmes ayant une mutation constitutionnelle (MC) d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2*. L'identification de ces gènes, il y a une dizaine d'années, a été une avancée majeure dans l'estimation des risques de cancer du sein. La recherche de mutation constitutionnelle *BRCA* est maintenant de pratique médicale courante et permet de rassurer les sujets « non porteurs¹ » tandis qu'elle permet d'optimiser la prise en charge des femmes à très haut risque.

1 – Institut Gustave Roussy – 39 rue Camille Desmoulins - 94800 VILLEJUIF

2 – Centre René Huguenin – 35 rue Dailly - 92210 SAINT-CLOUD

3 – Institut Curie – 26 rue d'Ulm - 75248 PARIS cedex 05

Article publié par le Docteur Dominique Stoppa-Lyonnet dans la Presse Médicale, sous la référence : Chompret A, Noguès C, Stoppa-Lyonnet D. Consultation d'oncogénétique pour le cancer du sein. Presse Med 2007; 36 (2 Pt 2): 357-63. © Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

¹ L'absence d'une mutation *BRCA1/2* n'est informative que lorsqu'il s'agit d'un test chez un apparenté, test fondé sur l'identification d'une mutation dans la famille. Elle permet alors de rassurer la personne testée.

D'autres syndromes héréditaires comportent un excès de risque de cancers du sein mais sont exceptionnels : syndrome de Li-Fraumeni et mutation du gène TP53, maladie de Cowden et mutation du gène PTEN, syndrome de Peutz-Jeghers et mutation du gène STK11.

Des consultations d'oncogénétique sont réparties sur tout le territoire afin de permettre de répondre à la demande (www.fnclcc.fr, www.orphanet).

LES GÈNES BRCA1 ET BRCA2

Identification et caractérisation des gènes BRCA1 et BRCA2

À la suite d'observations de concentrations familiales de cancers du sein et d'études épidémiologiques classiques (qui ont montré un risque relatif significativement supérieur à 1 pour les apparentées du premier degré d'une femme atteinte), des analyses de ségrégation ont établi que 5 % des cancers du sein sont liés à une prédisposition génétique et héréditaire dont la transmission est autosomique dominante (d'origine aussi bien paternelle que maternelle).

Les études de liaison génétique entreprises dans des familles présentant de multiples cas de cancers du sein ont permis de localiser, puis d'identifier deux gènes « majeurs » de prédisposition, *BRCA1* et *BRCA2*, respectivement situés sur les chromosomes 17(q21) et 13(q12-13) [11, 17, 28]. Dès la localisation du locus *BRCA1*, il a été montré que non seulement les familles réunissant des cas de cancers du sein mais aussi des familles réunissant des cancers du sein et des cancers de l'ovaire lui étaient préférentiellement liées, montrant ainsi que les mutations de *BRCA1* sont également associées à un risque de cancer de l'ovaire [19].

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codent pour des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN. *BRCA1* est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures, cassures simple et double-brin, anomalies nucléotidiques, dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation ainsi que dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites. *BRCA2* apparaît avoir un rôle plus spécifique dans la recombinaison homologue. Bien que *BRCA1* et *BRCA2* aient une expression ubiquitaire, le risque tumoral, secondaire à l'inactivation complète de l'une ou l'autre de ces protéines, est principalement mammaire, et dans une moindre

mesure ovarien. L'hypothèse la plus communément admise pour expliquer ce paradoxe repose sur le rôle des œstrogènes qui, par leur effet mutagène direct et leur effet prolifératif indirect, favoriseraient l'émergence du processus tumoral [18].

Pathologie moléculaire des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2

La majorité des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conduisent à une protéine tronquée ayant perdu sa fonction biologique : mutations stop, délétions ou insertions de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalies d'épissage² ou enfin réarrangements de grande taille. Des mutations faux-sens, substituant un acide aminé à un autre, et des variations introniques affectant potentiellement l'épissage des gènes sont régulièrement rapportées. Hormis les mutations siégeant dans des domaines fonctionnels très particuliers (cystéines du domaine RING de *BRCA1*, domaines BRCT de *BRCA1*) qui sont plus souvent délétères, la conséquence de ces faux-sens sur la fonction de la protéine reste inconnue en l'absence, à l'heure actuelle, de test fonctionnel *in vitro* ou d'arguments épidémiologiques suffisants.

En 2005, près de 1000 mutations délétères différentes des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont été enregistrées dans la base de données internationales du National Institute of Health (http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/) et près de 600 dans la base de données françaises (Lidereau *et al*, en préparation).

Cependant, certaines populations dont le nombre d'ancêtres communs est faible par isolement ou par culture montrent une faible diversité de mutations (effet fondateur). Il en est ainsi en Islande, ou dans la population ashkenaze qui concentre 3 mutations particulières.

Les techniques de recherche de mutations ont évolué dans les dernières années. Les méthodes de pré-criblage basées sur la détection d'hétéro-duplex (SSCP, DGGE, HA, DHPLC) sont le plus couramment utilisées et ont une sensibilité de l'ordre de 70 à 95 % selon les méthodes. Certains laboratoires ont déjà mis en place le séquençage direct, dont la sensibilité est de plus de 95 %. La recherche d'altérations complexes représentant environ 10 % des mutations *BRCA1* et *BRCA2* complète la recherche de mutations ponctuelles [9, 25].

² Anomalie d'épissage : anomalie de maturation des messagers.

Contribution au cancer

Différentes études ont estimé la contribution des altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire en tenant compte de l'histoire personnelle et/ou familiale. Retenons que d'après les études du Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC), *BRCA1* et *BRCA2* sont impliqués dans 95 % des familles réunissant au moins 4 cas de cancer du sein de moins de 60 ans et appartenant à la même branche parentale et des cas de cancer de l'ovaire, alors qu'ils ne le sont que dans 65 % de ces familles obéissant aux mêmes critères et ne réunissant que des cas de cancer du sein. Il doit donc exister d'autres gènes responsables des cas familiaux mais en dépit de nombreuses recherches, ils n'ont pas encore été identifiés, sans doute en raison de l'hétérogénéité des familles étudiées, chaque gène ne pouvant expliquer qu'une très faible proportion de familles. Deux nouveaux locus ont été décrits, l'un en 8p12-p22, mais qui n'a pas été confirmé, l'autre en 13q21 (près de *BRCA1*) qui fut réfuté. Par ailleurs, les analyses de ségrégation sont plutôt en faveur d'un modèle récessif ou polygénique, rendant l'identification des gènes responsables plus difficile.

Prévalence des mutations

Dans la population générale, un individu sur 500 environ a été estimé « porteur » d'un allèle muté de *BRCA1* ou de *BRCA2*, ce qui ferait de ce syndrome une des maladies génétiques les plus fréquentes. L'intervalle de confiance lié à cette estimation reste cependant large (1/200 à 1/900) [2]. La population d'origine ashkenaze présente une fréquence plus élevée avec un taux de 2,4 % en raison de la présence de trois mutations fréquentes du fait d'effets fondateurs [27].

Risques de cancers associés à une mutation BRCA

Les estimations du risque cumulé (pénétrance) de cancer pour les femmes ayant une MC de *BRCA1* et *BRCA2* sont variables suivant le type et la population d'étude. Les risques sont de l'ordre de 40 à 80 % de développer un cancer du sein à 70 ans pour *BRCA1* et *BRCA2* comparé à 8 % dans la population générale, de 20 à 60 % pour le cancer de l'ovaire et *BRCA1* et de 6 à 27 % pour *BRCA2* comparé à 1 % dans la population générale. Le tableau I résume ces données pour des

Tableau 1. Estimation des risques de cancer du sein et de l'ovaire suivant les types d'étude

	Risque cancer du sein à 50 ans	Risque cancer du sein à 70 ans	Risque cancer de l'ovaire à 50 ans	Risque cancer de l'ovaire à 70 ans
Étude de ségrégation [3]	38 %	67 %		
Études familiales BRCA1 [7]	73 % (49-87)	87 % (72-95)	29 % (16-40)	44 % (28-56)
Études familiales BRCA2 [8]	28 % (9-44)	84 % (43-95)	0,4 % (0-1)	27 % (0-47)
Méta-analyse BRCA1 [1]	38 % (30-50)	65 % (51-75)	13 % (8-18)	39 % (22-51)
Méta-analyse BRCA2 [1]	16 % (11-21)	45 % (33-54)	1 % (0-3)	11 % (4-18)

études familiales qui donnent les risques les plus élevés et les études en population qui donnent, comme attendu, des risques plus faibles. Le risque ovarien lié à *BRCA1* est nettement plus élevé avant 50 ans que celui associé à *BRCA2*.

On a cherché à expliquer la variabilité inter-familiale observée (certaines familles ne présentent que des cas de cancer du sein, d'autres que des cancers de l'ovaire, d'autres enfin les deux types de cancer) par une corrélation génotype/phénotype (influence de la nature et de la localisation de la mutation sur le gène). On ne peut rejeter cette corrélation pour *BRCA2*. En effet, le risque ovarien apparaît multiplié par 2 quand la mutation siège dans la région moyenne du gène (appelée OCCR pour Ovarian Cancer Cluster Region) comparé à une mutation située en dehors de cette région. Cette observation est aujourd'hui peu prise en compte dans la prise en charge.

La variabilité intra-familiale du type de cancer développé et de l'âge au diagnostic pourrait être expliquée par des polymorphismes dans des gènes « modificateurs » qui peuvent moduler le risque de cancer du sein et de l'ovaire mais les résultats des études ne sont pas encore très probants [21]. En plus de ces facteurs modificateurs génétiques, les facteurs non génétiques jouent sûrement un grand rôle. Le fait que les femmes ayant une MC de *BRCA1* ont un risque multiplié par 2,5 si elles sont nées après 1930 en comparaison à celles qui sont nées avant cette date, plaide en faveur de l'influence de facteurs environnementaux [20].

Le risque relatif d'autres cancers que le sein et l'ovaire est faible, hormis le cancer de la trompe dont le risque est multiplié par 100. Pour un homme porteur d'une mutation *BRCA2*, le risque cumulé de cancer du sein à 70 ans a été estimé à 5 %. Un sur-risque de cancer de la prostate est possible. Dans l'étude internationale du BCLC, le risque relatif de cancer de la prostate est multiplié par 4 en cas d'altération de *BRCA2* [24].

LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Les objectifs de la consultation sont, d'une part d'évaluer la probabilité de l'existence d'une prédisposition héréditaire que les tests génétiques peuvent permettre d'objectiver, et d'autre part d'évaluer les risques de cancer et d'y adapter la prise en charge.

Test diagnostique pour confirmer la prédisposition héréditaire familiale

Il est réalisé une première fois dans la famille et a pour objectif de repérer l'altération génétique qui y ségrège, chaque famille ayant en quelque sorte sa mutation « privée ».

Il n'y a pas de caractéristique individuelle ou tumorale spécifique des cancers du sein survenant dans un cadre de prédisposition. On retient seulement des éléments d'orientation : l'âge jeune au diagnostic (la moitié des cancers du sein surviennent avant 50 ans), l'atteinte bilatérale, l'association à un cancer de l'ovaire (ou à une carcinose péritonéale primitive), la présence d'un cancer très rare comme un cancer de la trompe ou du sein chez un homme. Cependant, on retiendra que le type médullaire de cancer du sein est 10 fois plus souvent rencontré dans un contexte *BRCA1* que dans un contexte sporadique, que les tumeurs de grade III, négatives pour les récepteurs hormonaux et l'amplification de *HER2* sont également fréquentes dans ce cadre [14].

La reconstitution de l'histoire familiale est donc primordiale impliquant la connaissance précise des diagnostics des tumeurs des apparentés tant dans la branche paternelle que maternelle. Des critères de sélection de recherche de MC ont été proposés en France par l'expertise collective INSERM-FNLCC en 1998 [5] puis revus en

Tableau II. 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

2004 [6]. Il est licite de proposer une analyse moléculaire *BRCA* si la probabilité de prédisposition héréditaire est de 25 %, ce qui correspond à un taux de détection d'une mutation de 10 à 15 %. Des exemples de situations familiales correspondantes à l'expertise de 1998 sont décrits dans le tableau II. La mise à jour de 2004 a préféré l'établissement d'un score initialement utilisé comme base d'orientation d'une personne vers une consultation d'oncogénétique, mais qui peut également servir de base d'indication d'une recherche de mutation (tableau III).

La première caractérisation de la mutation familiale repose sur la personne qui a la plus forte probabilité de prédisposition en fonction de son histoire personnelle et de sa position sur l'arbre généalogique : par exemple, le cas diagnostiqué le plus jeune, un cas de cancer de l'ovaire, un cas de cancer du sein chez un homme. C'est le cas index.

Tableau III. Indication de consultation de génétique [6]

Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3
Additionnez chaque cas de la même branche parentale. 5 : excellente indication 4 ou 3 : indication possible 2 ou 1 : utilité médicale faible.	

Le test chez une personne indemne de cancer, en l'absence de personne atteinte disponible, peut être discuté pourvu que le seuil de 25 % évoqué plus haut soit atteint. Dans ce cas, seul un résultat positif, c'est-à-dire l'identification d'une MC est informatif. En effet, un résultat négatif réalisé chez un cas index peut être lié à des limites techniques ou à l'implication d'un gène encore non identifié et n'élimine pas l'existence d'une prédisposition génétique sous-jacente (voir § "signification d'un résultat négatif").

Un prélèvement sanguin permet l'extraction d'ADN à partir des globules blancs et l'étude de la séquence des gènes. Un consentement éclairé écrit avec attestation du médecin que toutes les informations ont été données et expliquées est un préalable à cette analyse. Un accompagnement psychologique est recommandé, en raison des enjeux non seulement personnels mais aussi familiaux.

Comme on l'a vu plus haut, la diversité, la distribution des mutations germinales tout le long de très grands gènes, l'absence de mutations récurrentes (hormis les quelques mutations de la population ashkenaze ou islandaise) compliquent la première recherche de mutation dans une famille donnée. Le délai d'obtention des résultats est encore de plusieurs mois.

Les résultats ne sont transmis qu'à la personne concernée, sauf mention contraire de celle-ci, à charge pour elle d'en informer ses apparentés.

SIGNIFICATION D'UN RÉSULTAT NÉGATIF

Presque 80 % des analyses initiées chez un cas index aboutissent à la non identification d'une mutation. Mais ce résultat n'est pas toujours synonyme d'absence de prédisposition héréditaire. Le cas index étudié est peut-être un cas sporadique (phénocopie). La prédisposition peut être due à un autre gène, connu comme le gène TP53, dont l'étude peut être proposée devant un tableau familial évocateur et en particulier si le cancer du sein a été développé par une très jeune femme. L'intérêt de ce test reste discuté du fait d'une prise en charge limitée en cas de résultat positif. La prédisposition peut également être due à un gène encore inconnu. Enfin, l'altération n'a pu être identifiée par un manque de sensibilité des techniques utilisées.

Le risque résiduel de prédisposition est à évaluer en fonction de la nature histoire familiale et de sa fiabilité. Celle-ci est liée au nombre

de dossiers médicaux des apparentés qui auront été réunis. La nature de l'histoire familiale guide la prise en charge. A titre d'exemple, si un cas de cancer de l'ovaire a été diagnostiqué chez une apparentée proche, on discutera l'annexectomie prophylactique. En revanche, l'estimation du risque ovarien chez une femme s'inscrivant dans une histoire familiale très sévère de cancer du sein seul, et dans la famille de laquelle aucune mutation d'un gène *BRCA1/2* n'a été identifiée, est difficile. Pour certains, mais cela est discutable, le risque de cancer de l'ovaire n'est pas plus élevé que dans la population générale [12].

Les mutations faux-sens, dont le caractère délétère doit être confirmé par des tests fonctionnels *in vitro* qui n'existent pas aujourd'hui ou des études épidémiologiques solides, ne peuvent être retenues pour un diagnostic génétique chez les apparentés. À notre sens, le consultant doit être néanmoins informé de la présence de ces variants dont la preuve du caractère délétère pourra être apportée ultérieurement.

SIGNIFICATION D'UN RÉSULTAT POSITIF

La découverte d'une MC signe la prédisposition génétique dans la famille.

En général, l'annonce d'un premier résultat positif dans la famille concerne une femme déjà atteinte d'un cancer du sein et/ou de l'ovaire qui est donc exposée à d'autres risques dont il faudra tenir compte.

Si le risque de récurrence homolatérale chez les femmes atteintes de cancer du sein et ayant une MC *BRCA1/2* ne semble pas différent d'une femme équivalente sans MC *BRCA1/2* [13], en revanche le risque de cancer du sein contralatéral apparaît en général plus élevé, multiplié par un facteur 3 à 5, ce qui représente jusqu'à 40 % à 10 ans [15]. Le pronostic des tumeurs du sein dans un contexte *BRCA1/2* par rapport aux cancers sporadiques est diversement apprécié, identique, meilleur ou moins bon pour d'autres. En revanche, le pronostic du cancer de l'ovaire semble meilleur, sans doute en raison d'une meilleure chimiosensibilité.

Dès lors que l'altération génétique familiale est identifiée, tout apparenté peut savoir s'il en est porteur ou non.

Test chez les apparentés (ou test pré-symptomatique)

Le test pré-symptomatique (encadré par les décrets de loi de Bioéthique du 23 juin 2000) permet de rassurer et d'écartier de la surveillance intensive les femmes qui ne présentent pas la mutation identifiée dans leur famille (leur risque est celui de la population générale) et de proposer aux autres une prise en charge optimale. Du fait de la complexité des informations, la prescription du test est effectuée par un « médecin œuvrant au sein d'une équipe multidisciplinaire rassemblant des compétences génétiques et cliniques. L'équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au Ministère de la Santé ». La pluridisciplinarité de l'équipe permet d'intégrer une prise en charge médicale, psychologique, et éventuellement chirurgicale. Le test étant ciblé sur l'altération identifiée ne demande que quelques semaines.

Une personne qui ne présente pas la MC familiale est considérée comme ayant le même risque de développer un cancer que la population générale et sa descendance peut être exclue des tests. En revanche, un résultat positif nécessitera une prise en charge adaptée et la descendance pourra à son tour bénéficier des analyses génétiques.

PRISE EN CHARGE

Elle a été largement discutée en France mais du fait du caractère récent et du manque de recul de cette activité, les positions peuvent encore évoluer rapidement [6].

Les mesures proposées pour la prévention et le dépistage sont résumées dans le tableau IV. La surveillance repose sur un examen clinique des seins dès l'âge de 20 ans puis sur des examens annuels d'imagerie dès 30 ans, voire dès 25 ans dans certaines familles. L'IRM, dont le bénéfice est bien démontré et malgré une spécificité moyenne qui s'améliore avec le temps, est l'avancée majeure des dernières années [16]. Elle permet une base de discussion plus équilibrée entre les propositions de surveillance et de prévention chirurgicale.

L'alternative chirurgicale, seule méthode aujourd'hui pour diminuer drastiquement le risque de cancer du sein [22], est adoptée par un petit nombre de femmes en France, mais grandissant. Les préjudices douloureux, esthétiques, psychologiques, sexuels sont cependant

Tableau IV. Mesures de prévention et dépistage des cancers du sein et de l'ovaire dans le cadre d'une mutation germinale BRCA1/2

Prévention	Mammectomie bilatérale Annexectomie bilatérale Pas d'AMM pour le Tamoxifène en France
Dépistage sein	Examen clinique 2 à 3 fois par an dès 20 ans Mammographie annuelle dès 30 ans Échographie mammaire annuelle dès 30 ans IRM mammaire annuelle (dans le cadre d'un STIC en France) (en évaluation au moment de l'expertise)
Dépistage ovaire	Échographie pelvienne endovaginale et Doppler couleur 1 par an dès 35 ans

très mal évalués. Toute décision de ce geste doit être largement discutée et accompagnée par les différents intervenants.

L'annexectomie prophylactique (l'ovariectomie seule ne peut être conseillée en raison du risque de cancer des trompes) est recommandée dès l'âge de 40 ans, voire 35 si le projet parental est accompli. Mais, en cas de MC *BRCA2*, étant donné le faible risque avant 50 ans, elle pourrait sans doute être effectuée plus tardivement. Comme dans la population générale, ce geste chirurgical diminue de 50 % le risque de cancer du sein, ce d'autant qu'elle est pratiquée jeune (avant 45 ans) [4]. Le principal problème posé est la ménopause induite précocement et qui ne peut être « substituée » en cas d'antécédent de cancer du sein. Chez une personne indemne, différentes solutions se discutent : du classique traitement substitutif, à faible dose durant une période courte, qui ne semble pas éliminer le bénéfice de l'annexectomie prophylactique [23], à ses alternatives de traitement symptomatique des effets de la ménopause dont la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Quelle que soit la décision prise au cas par cas, l'information claire de la patiente est essentielle.

L'utilisation du tamoxifène pour la prévention des cancers du sein chez les femmes à risque reste controversée. Quoi qu'il en soit, cette molécule n'a reçu aucune AMM en France dans cette situation.

La stratégie optimale de prise en charge des femmes « à haut risque » reste à définir. Une analyse décisionnelle, étudiant les effets des différentes stratégies isolées ou combinées en termes de gain d'années de vie, en tenant compte de la qualité de vie, selon un modèle de Markov, conclut au meilleur gain pour la procédure mammectomie et ovariectomie. Cependant, si l'on tient compte des avis des patientes interrogées dans une étude hollandaise, c'est la sur-

veillance des seins couplée à une ovariectomie avant 40 ans qui a leur préférence [26].

CONCLUSION

Les enjeux principaux de la consultation et des tests en oncogénétique sont d'adapter la prise en charge des femmes à leur risque évalué en fonction de leur statut génétique et de leur histoire familiale. En une dizaine d'années, un grand chemin a été accompli. Cependant, la pénétrance incomplète, l'existence d'une variabilité inter et intra-familiale suggèrent l'action d'autres facteurs et compliquent le conseil génétique. Par ailleurs, l'identification de nouveaux gènes de prédisposition reste encore un défi à relever nécessitant vraisemblablement d'autres types d'études que les classiques analyses de liaison génétiques paramétriques. Les avancées dans ces domaines devraient permettre de préciser les risques de cancer du sein d'un plus grand nombre de femmes.

Il reste également beaucoup à faire concernant les méthodes de dépistage et la possibilité d'alternative préventive à la mammectomie. La connaissance de l'histoire naturelle et des facteurs hormonaux pouvant modifier la carcinogenèse génétiquement déterminée est un enjeu important pour développer de nouvelles stratégies de prévention.

Bibliographie

1. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et coll. 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; 5(72): 1117-1130.
2. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G et coll. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002; 1(86): 76-83.
3. Claus EB, Risch N and Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 2(48): 232-242.
4. Eisen A, Lubinski J, Klijn J et coll. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 30(23): 7491-7496.
5. Eisinger F, Alby N, Bremond A et coll. [Insert ad hoc committee: Recommendations for the management of women with a genetic risk for developing cancer of the breast and/or the ovary]. *Bull Cancer* 1999; 3(86): 307-313.
6. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et coll. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer* 2004; 3(91): 219-237.
7. Ford D, Easton DF, Bishop DT et coll. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 8899(343): 692-695.
8. Ford D, Easton DF, Stratton M et coll. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 3(62): 676-689.
9. Gad S, Caux-Moncoutier V, Pages-Berhouet S et coll. Significant contribution of large BRCA1 gene rearrangements in 120 French breast and ovarian cancer families. *Oncogene* 2002; 44(21): 6841-6847.
10. Gail MH, Brinton LA, Byar DP et coll. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 24(81): 1879-1886.
11. Hall JM, Lee MK, Newman B et coll. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 4988(250): 1684-1689.
12. Kauff ND, Mitra N, Robson ME et coll. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005; 18(97): 1382-1384.
13. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A et coll. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 15(41): 2304-2311.
14. Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH et coll. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000; 5(60): 1206-1210.
15. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et coll. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 12(22): 2328-2335.
16. Meunier M and Stoppa-Lyonnet D. [MRI for breast-cancer screening in women with predisposition: an advance in detection?]. *Med Sci (Paris)* 2005; 1(21): 26-27.
17. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et coll. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 5182(266): 66-71.
18. Monteiro AN. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet* 2003; 6(19): 312-315.
19. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT et coll. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 8759(338): 82-83.
20. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L et coll. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995; 6(64): 394-398.
21. Rebbeck TR. Inherited predisposition and breast cancer: modifiers of BRCA1/2-associated breast cancer risk. *Environ Mol Mutagen* 2002; 2-3(39): 228-234.
22. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et coll. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 6(22): 1055-1062.

23. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et coll. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 31(23): 7804-7810.
24. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 15(91): 1310-1316.
25. Tournier I, Paillerets BB, Sobol H et coll. Significant contribution of germline BRCA2 rearrangements in male breast cancer families. *Cancer Res* 2004; 22(64): 8143-8147.
26. Van Roosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF et coll. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002; 8(20): 2092-2100.
27. Warner E, Foulkes W, Goodwin P et coll. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 14(91): 1241-1247.
28. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et coll. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 5181(265): 2088-2090.