

UE Cancérologie - DFGSM3



Pr. Pierre Saintigny

Université Claude Bernard Lyon 1

Centre Léon Bérard

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

pierre.saintigny@lyon.unicancer.fr

CRCL CENTRE DE
RECHERCHE EN
CANCÉROLOGIE
DE LYON

CENTRE
DE LUTTE
CONTRE LE CANCER **LEON
BERARD**

Liens d'intérêt

❖ Financements de projets de recherche

- Astra-Zeneca
- Roche
- Fondation Bristol-Myers-Squibb
- Novartis
- Illumina
- Omicure/ArianaPharma
- Owkin

❖ Membre du Conseil scientifique

- HTG molecular diagnostics

UE CANCEROLOGIE

Responsables d'UE : P. SAINTIGNY, A. DUPRÉ

DATES ET HORAIRES	COURS	ITEM	ENSEIGNANTS	SALLE
COURS INTRODUCTIF : HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS				
Vendredi 29/08 15h - 17h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 1/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
EPIDEMIOLOGIE				
Mercredi 03/09 16h - 18h	Epidémiologie, facteurs de risque,	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
Lundi 8/09 15h - 17h	Prévention et dépistage des cancers	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
MODALITES DIAGNOSTIQUES				
Mardi 9/09 13h - 15h	Diagnostic des cancers, signes d'appel incluant les syndrômes paranéoplasiques, investigations paracliniques incluant les marqueurs tumoraux sériques, caractérisation du stade, pronostic [illustrer imagerie dans quelques situations]	Item 292	Isabelle Ray-Coquard	Amphi A
Vendredi 12/09 15h - 16h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 2/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 12/09 16h - 18h	Le médecin préleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'anatomie et cytologie pathologiques	Item 293	Pierre Saintigny	Amphi A
MODALITES THERAPEUTIQUES				
Mercredi 8/10 13h - 15h	Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie).	Item 294	13h Vincent Grégoire 14h Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 10/10 13h - 15h	La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade – Exemples pratiques	Item 294	Lucas de Crignis	Amphi A
PARCOURS : PRISE EN CHARGE GLOBALE				
Mercredi 05/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	13h Pierre Saintigny 13h30 Gisèle Chvetzoff	Amphi A
Mercredi 19/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	Guilhem Paillard Brunet Astrid Morel	Amphi A

Objectifs pédagogiques (item 291)

- Décrire l'histoire naturelle du cancer
- Connaître les implications cliniques des données d'**oncogénétique constitutionnelle** et somatique
- Décrire les principales **étiologies professionnelles des cancers** et expliquer les **principes de dépistage des cancers professionnels**

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaitre la distinction entre cancer sporadique, familial et syndrome génétique de prédisposition au cancer	Généralités sur les formes familiales ou individuelles
A	Définition	Définitions - généralités sur les cancers professionnels	Connaitre la définition des cancers professionnels
A	Étiologies	Principaux facteurs de risque des cancers professionnels	Lister les principaux facteurs de risque de cancers professionnels (cancer bronchique, mésothéliome, tumeurs malignes de vessie et des voies urinaires, leucémies aiguës, tumeurs malignes cutanées, cancers naso-sinusiens, cancers du nasopharynx)

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Définition	Généralités: approche constitutionnelle et tumorale	Définir et distinguer variations somatiques et constitutionnelles,

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Diagnostic positif	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome sein-ovaire	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome héréditaire sein-ovaire
B	Diagnostic positif	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome de Lynch	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome de Lynch - distinguer phénotype tumoral MSI et syndrome de Lynch
B	Définition	Polypose adénomateuse Familiale	Connaitre la définition du syndrome de Polypose Adénomateuse Familiale, les gènes à l'origine de ce syndrome
B	Éléments physiopathologiques	Principales anomalies génétiques	Définir et distinguer les principaux types d'anomalies génétiques observées dans les cellules cancéreuses - BRCA1-2 et Lynch
B	Prévalence, épidémiologie	Prévalence des cancers professionnels	Fréquence des expositions et part attribuable liée aux expositions professionnelles

Situations de départ (SDD) associé à l'item 291

Plan du cours

- 1. Maladie professionnelles**
- 2. Syndrome de prédisposition génétique**

En préambule

Classification des substances cancérogènes

- Le CIRC examine la cancérogénicité éventuelle de **produits chimiques**, de **mélanges complexes de substances**, d'**expositions professionnelles**, d'**agents physiques** et **biologiques** et de **facteurs comportementaux**
- Depuis 1971, 534/1000 agents ont été classés comme « cancérogènes » ou potentiellement cancérogènes
 - Groupe 1 : agent cancérogène (avéré ou certain)
 - Groupe 2A : agent probablement cancérogène
 - Groupe 2B : agent peut-être cancérogène (possible)
 - Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérogénicité

<https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>

Cancers professionnels

- Résultent d'une exposition professionnelle à certains **produits** ou **procédés** du **milieu de travail**
- **Fractions de risque attribuable** permet d'estimer la fraction de l'ensemble des cancers qui ne serait pas survenue en l'absence des expositions professionnelles
- **Globalement, 3,6% des cancers incidents en France sont attribuable à une origine professionnelle (INCa)**
 - 12000 à 15000 nouveaux cas/an
 - Variation importante d'un site de cancer à un autre et selon le sexe

Cancers professionnels

Localisation	Fraction attribuable (CIRC)
Poumon	14,6% (19,3% chez l'homme et 2,6% chez la femme)
Mésothéliome	71,1% (83,1% chez l'homme, 41,7% chez la femme)
Vessie	2,4% (2,9% chez l'homme, 0,2% chez la femme)
Cavité nasale	25% (32,9% chez l'homme et 7,9% chez la femme)

Cancers professionnels

- Environ 11% des travailleurs sont exposés à au moins un agent carcinogène en France (source: étude SUMER, Direction Générale du Travail, 2017)
- Reconnaissance en maladie professionnelle 2000 / an
 - Très majoritairement liée à l'amiante+++
- Sous-estimation : difficulté = imputabilité
 - Absence d'identification des expositions antérieures
 - Sous-déclaration par les patients
 - Refus de reconnaissance lié à l'absence de confirmation de l'exposition par la Sécurité Sociale (exposition très ancienne)

Cancers professionnels

- Long temps de latence : 10 à 40 ans selon le type de cancer
- Souvent diagnostiqués après la cessation de l'activité
- **Le rôle du médecin généraliste et des médecins prenant en charge le cancer est donc ESSENTIEL:**
 - Repérage des expositions antérieures
 - Adressage à un médecin spécialiste
 - Permettant au patient/famille de bénéficier des droits médico-sociaux auxquels ils peuvent prétendre
 - Reconnaissance en maladie professionnelle (indemnisation)
 - Indemnisation complémentaire : Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante



Cancers professionnels

Site cancer	FDR avérés	FDR suspectés
Poumon	<ul style="list-style-type: none">-Amiante (métiers du bâtiment+++)-Gaz et poussières radioactives (radon) (mines de Fer)-Certains métaux : arsenic, cadmium, chrome, nickel, cobalt (industrie des métaux lourds)-Silice-HAP*-Bischlorométhyléther, chlorométhylméthyléther (rare)	<ul style="list-style-type: none">-Béryllium-Fumées de moteurs diesel-Activité de peintre-Fumées de soudage-Industrie de production du caoutchouc
Séreuses (plèvre, péritoine, péricarde)	Amiante (métiers du bâtiment : isolation, plombier chauffagiste, emploi du fibrociment avant 1997...)	
Vessies et voies urinaires	<ul style="list-style-type: none">Amines aromatiques (synthèse des colorants, encres, peintures, industrie textile, imprimerie, industrie du cuir et papetière, caoutchouc)HAP* (production d'aluminium, travaux de cokerie, ramonage-entretien des chaudières/chauffages au charbon, goudrons routiers)	<ul style="list-style-type: none">Activité de peintreIndustrie de production du caoutchouc

*HAP: **Hydrocarbures aromatiques polycycliques** (goudrons, brais de houille, huiles minérales peu raffinées, huile de moteurs usagées, suies de combustion)

Cancers professionnels

Site cancer	FDR avérés	FDR suspectés
Naso-sinus	Poussières de bois (menuiseries, ébénistes) Dérivés du nickel (raffinage du nickel) Dérivés du chrome	Poussières de cuir
Naso-pharynx	Formaldéhyde	Poussières de bois
Leucémies aiguës	Radiations ionisantes (radiologie médicale, radiothérapie, radiographies industrielles, utilisation de radio-éléments) Benzène, butadiène	
Peau	Arsenic HAP* Radiations ionisantes	
Foie (angiosarcome)	Chlorure de vinyle (industrie du PVC, coiffeurs)	

*HAP: **Hydrocarbures aromatiques polycycliques** (goudrons, brais de houille, huiles minérales peu raffinées, huile de moteurs usagées, suies de combustion)

Pour aller plus loin

<https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancers-professionnels/>

Plan du cours

- 1. Maladie professionnelles**
- 2. Syndrome de prédisposition génétique**



Plan

■ Introduction

- Définitions
- Prédisposition / Susceptibilité
- Gènes de Prédisposition Héréditaire
- Principaux Syndromes Héréditaires

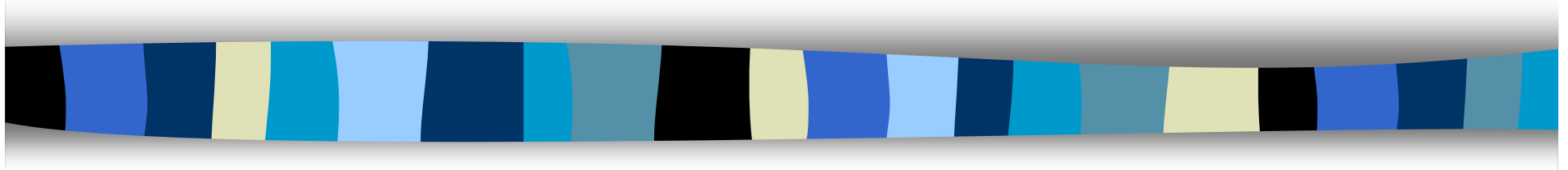
■ Consultation Oncogénétique

- Législation
- Evaluation initiale
- Tests prédictifs

■ Grands Syndromes de Prédisposition au Cancer

- Cancers du côlon
- Cancers du sein et de l'ovaire

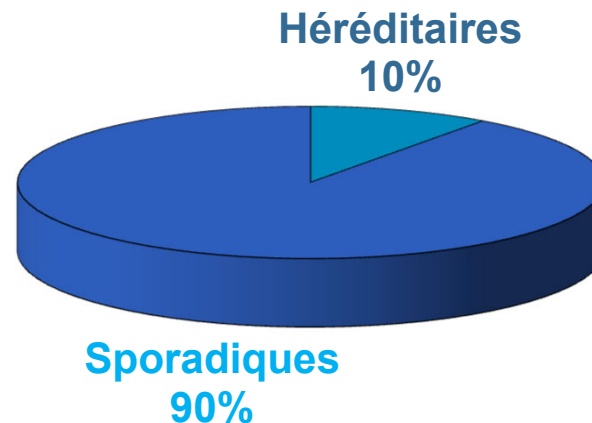
Introduction





Définitions

- Altérations génétique héritées = **constitutionnelles**
- Altération acquises = **sporadiques**



Pourcentage
plus élevé
lorsque le
diagnostic est
fait **avant l'âge**
de 40 ans

Facteurs environnementaux
(chimiques, physiques, viraux)
Dans 10-20%, il y a une agrégation familiale
(susceptibilité familiale)



Définitions (2)

- **Génotype** : C'est l'ensemble des déterminants génétiques portés par une cellule.
- **Phénotype** : C'est l'ensemble des caractéristiques observables d'un individu qui dépend de l'interaction avec le milieu dans lequel il vit.
- **Mutation germinale** : c'est une mutation qui survient dans une cellule germinale, il s'agit d'une cellule sexuelle portant le matériel génétique transmis à la descendance.
- **Mutation constitutionnelle** : C'est une mutation présente dans le génome, qui a été transmise à la descendance
- **Mutation somatique** : C'est une mutation qui survient dans une cellule somatique, donc une cellule qui n'est pas destinée à la reproduction.
- **Mutation de novo, néo-mutation** : C'est une mutation qui survient dans un gamète parental en aval de la formation de l'embryon, qui est acquise au cours de la vie.



Définitions (3)

- **Cas sporadiques** : Un cas de cancer sporadique correspond à la définition simple du cancer, que l'on voit majoritairement. C'est un cas issu d'un évènement *de novo*. Cela ne veut pas dire que ce ne sera pas une mutation/un évènement qui ne sera pas transmis à la descendance
- Une **prédisposition génétique ou héréditaire** au cancer suppose un lien familial et génétique commun entre des cancers d'une même famille. Les formes familiales de prédisposition au cancer sont définies génétiquement, on peut donc suivre leur propagation dans la famille selon une génétique mendélienne
- **Gènes de forte pénétrance / faible pénétrance** : C'est la potentialité d'un allèle de donner un phénotype. C'est la probabilité de présenter la maladie lorsqu'on porte la mutation



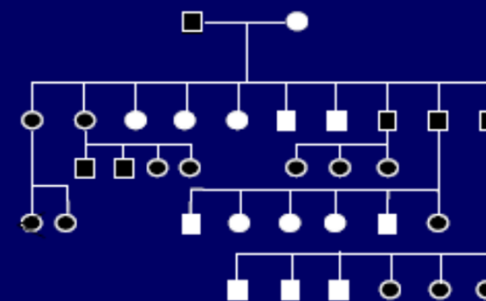
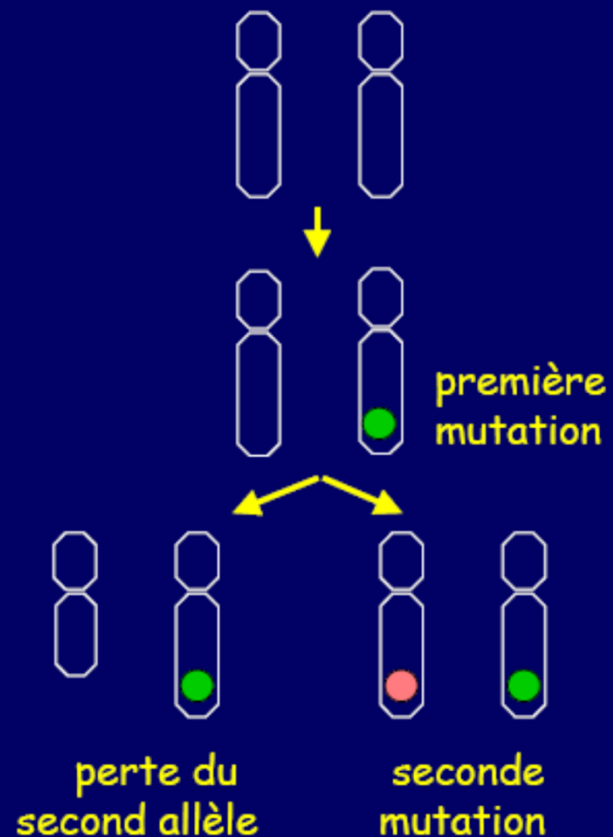
Gènes associés à la prédisposition au cancer



- Gènes suppresseurs de tumeurs : perte de fonction des 2 gènes
- Gènes de réparation de l'ADN : perte de fonction des 2 gènes, c'est un ex. de gène suppresseur
- Oncogènes : gain de fonction d'un des deux gènes

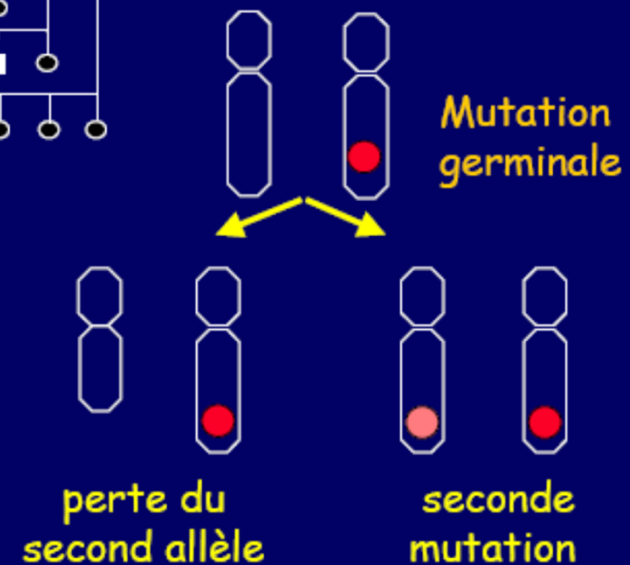
Prédisposition héréditaire aux cancers et inactivation des gènes suppresseurs de tumeur

TUMEUR SPORADIQUE



PREDISPOSITION HEREDITAIRE

Constitutionnel



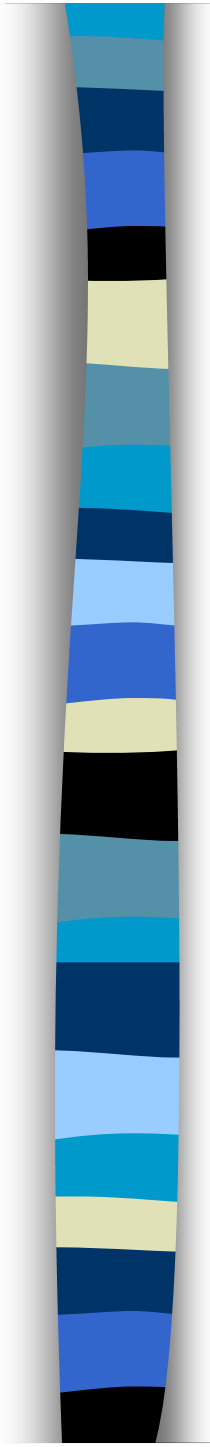
Evénements somatiques
(affectent une cellule à l'origine du cancer)

Théorie de Knudson

Cancers plus précoces+++



Syndromes de Prédiposition	Gènes
Sein / Ovaire	BRCA1, BRCA2, TP53
Côlon	MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6, hMSH3
Prostate	HPC1, PCAP, RNASEL
Mélanome	CDKN2A, CDK4, P14 ^{ARF}
Estomac	CDH1
Rein	MET, VHL
Li-Fraumeni	TP53
Rétinoblastome	RB1
Neuroblastome familial	PHOX2B, ALK
Néphroblastome familial	WT1
Pancréas familial	CDKN2A, BRCA2



Syndromes héréditaires	Transmission	Gènes
Syndrome de Gorlin	AD	PTCH
Syndrome de Cowden	AD	PTEN
NEM type I	AD	MEN1
NEM type II (CMT isolé)	AD	RET
NF type I	AD	NF1
NF type II	AD	NF2
Polypose colique familiale	AD, AR	APC, MYH
Exostoses multiples	AD	EXT1, EXT2, EXT3
Sclérose tubéreuse de Bourneville	AD	TSC1, TSC2
Maladie de von Hippel-Lindau	AD	VHL
Anémie de Fanconi	AR	FA-A, B,C, D1(=BRCA2), D2, E
Ataxie télangiectasie	AR	ATM
Xeroderma pigmentosum	AR	XPA, B,C, D, E, F, G, XP-variant
Syndrome de Bloom	AR	BLM





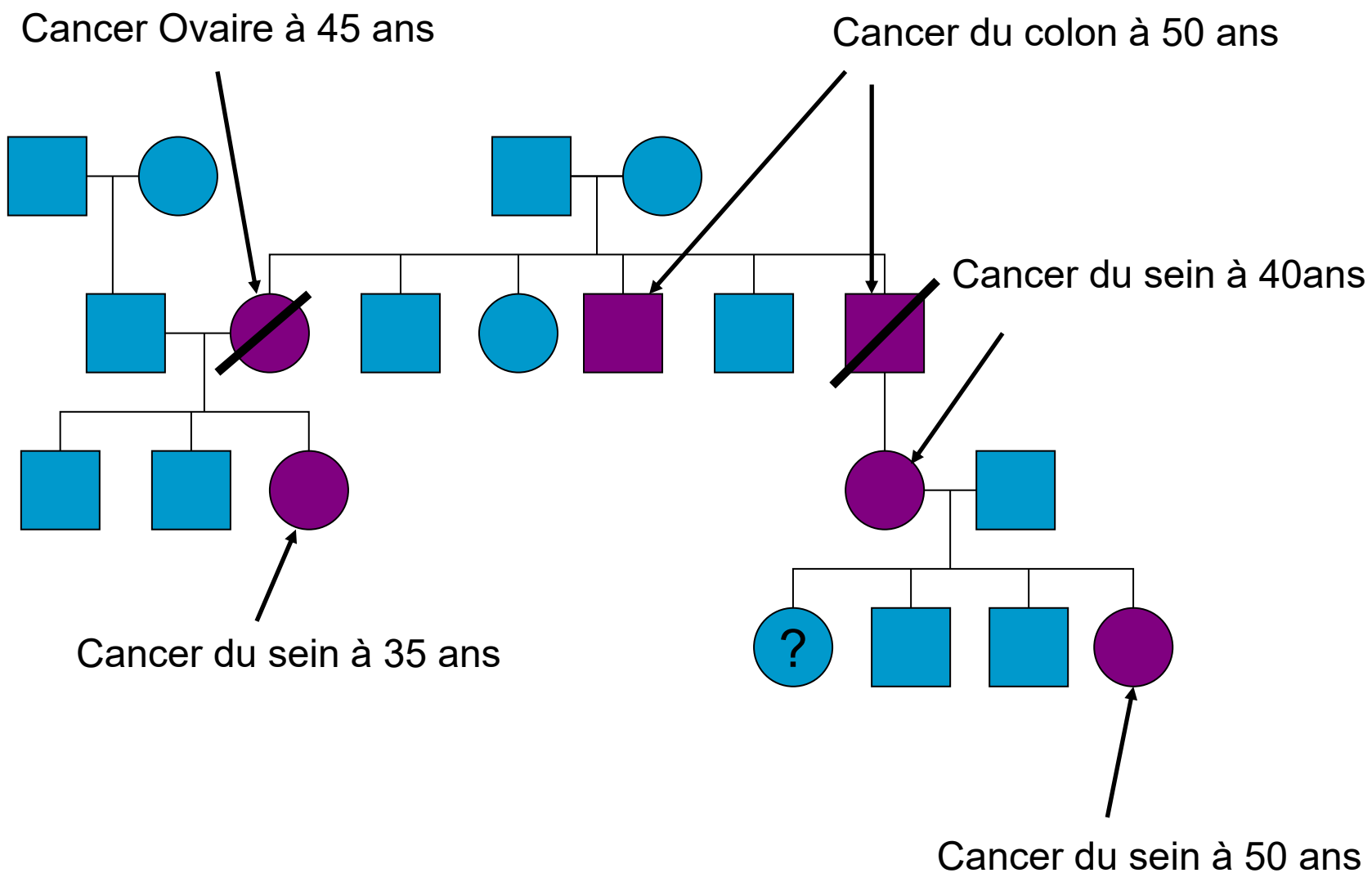
Suspicion de cancer « héréditaire »

- Agrégation de cas de cancer (de même type ou de type différent suivant les syndromes) dans la même branche familiale (transmission AD)
- Age précoce au diagnostic
- Tumeurs primitives multiples chez un même individu
- Bilatéralité / multifocalité
- Caractéristiques histologiques

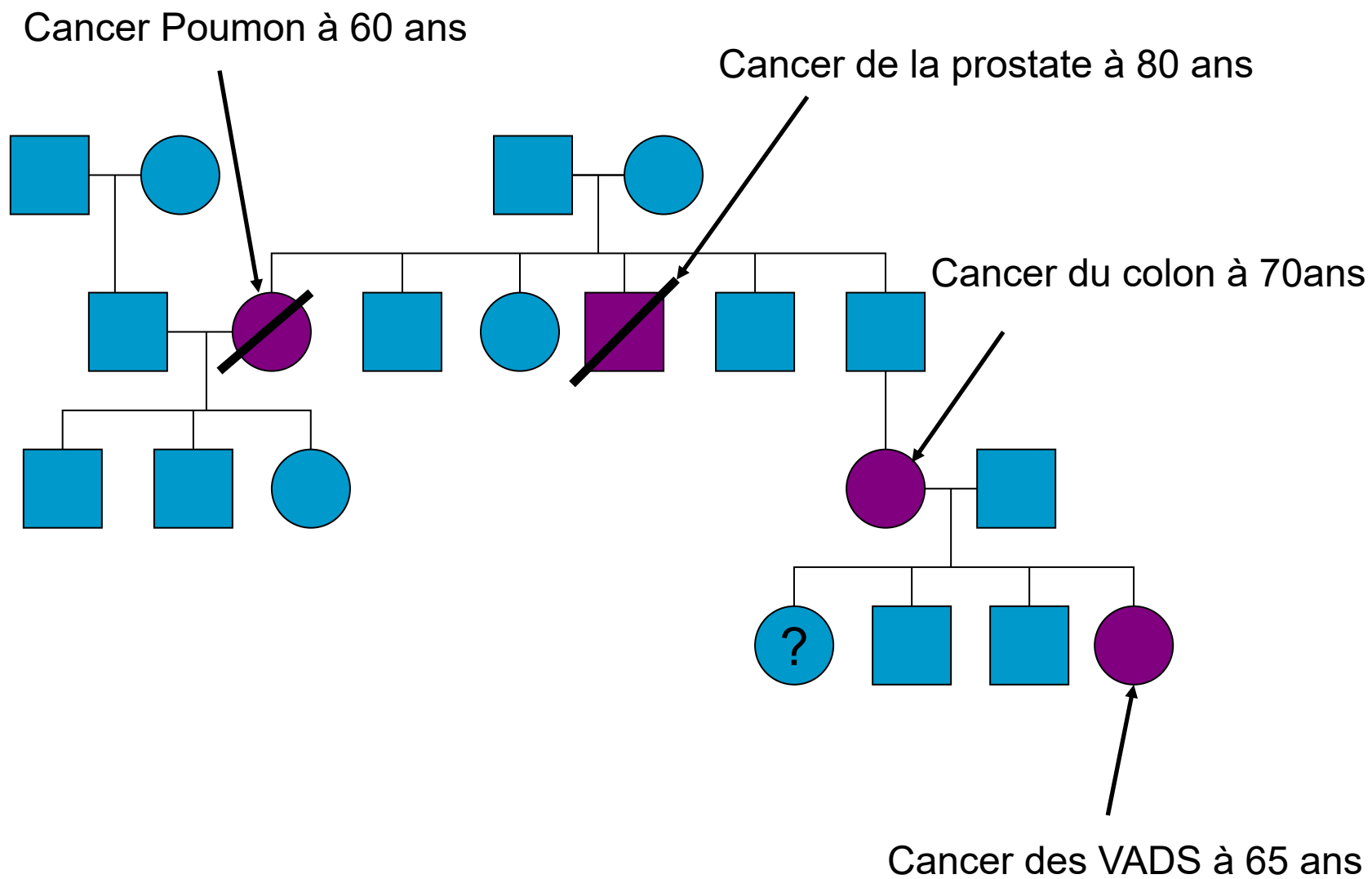
Prédisposition vs. Susceptibilité



	Prédisposition	Susceptibilité
Gènes	Mutations délétères	Variants polymorphiques
Transmission	AD	Non mendélienne
Histoire familiale	Forte	Faible T primitives multiples
Pénétrance	Forte	Faible
Fréquence	Faible	Forte



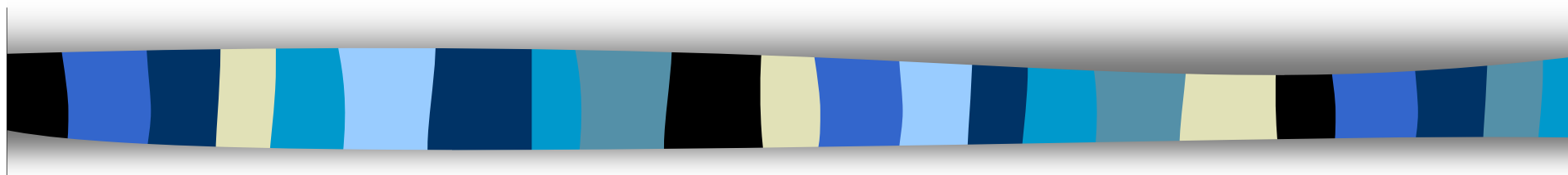
Evoque une **prédisposition héréditaire**



Evoque une **susceptibilité familiale**



Consultation d'Oncogénétique





Législation

La pratique des consultations et des tests d'oncogénétique est encadrée par les Lois de Bioéthique (n°94-654 du 29 juillet 1994 puis n°2004-800 du 6 août 2004) et leurs décrets d'application (Décrets n°2000-570 du 23 juin 2000 puis n°2008-321 du 4 avril 2008)

- Obligation d'information sur les caractéristiques de la maladie recherchée, moyens de la détecter, degré de fiabilité des analyses, possibilités de prévention et de traitement
- Consentement libre et éclairé du patient
- Confidentialité des résultats



Consultation d'oncogénétique

Evaluation initiale cas index



- Etude de l'histoire familiale du cancer = constitution de l'arbre généalogique
 - Causes de décès et maladies des membres de la famille
 - Age au moment du diagnostic
 - Dates et lieux de PEC afin de **récupérer les CR anatomopathologiques**
- Décrire les possibilités d'infirmier ou de confirmer le caractère génétique
 - Génétique moléculaire sur le sang ou la tumeur
 - Immunohistochimie sur la tumeur
- Définir :
 - Risque de cancer chez la personne qui consulte
 - Disposition à prendre en matière de dépistage ou de prévention / stratégies adaptées en fonction du risque

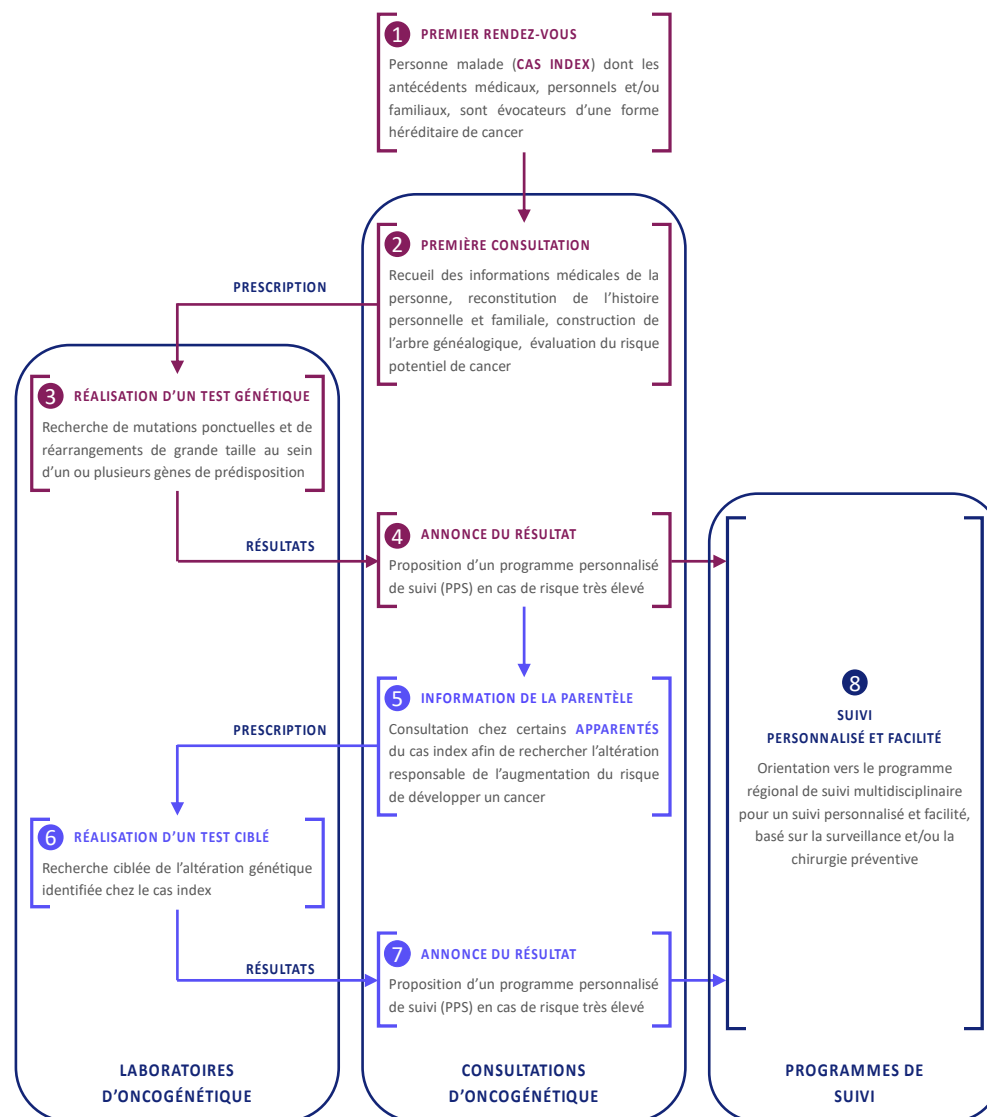
La Consultation d'Oncogénétique

Evaluation Initiale



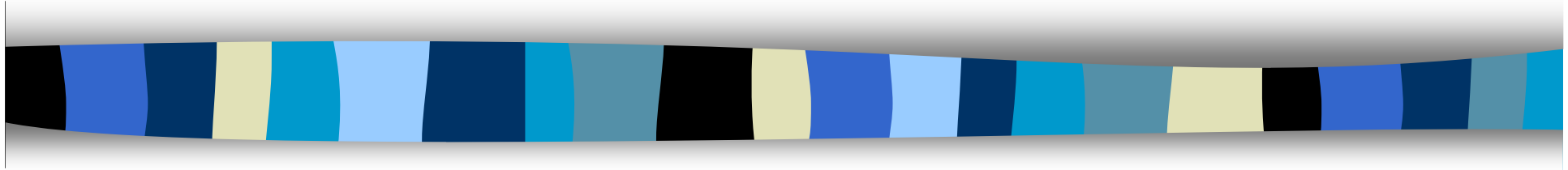
- Prélèvements des personnes atteintes (**sang, ADN**)
 - Après information au cours d'une consultation et obligation de recueil du **consentement écrit** de participation
- Délai de plusieurs mois
- Résultats remis à la personne concernée au cours d'une nouvelle consultation obligatoire
 - Résultat significatif = identification d'une mutation
 - **Prélèvement de contrôle, obligatoire** (ex. un frottis jugal)
 - **Test prédictif** pour les apparentés
 - Information des **cas-index** qui **devront transmettre l'information à leurs apparentés**
 - Mise en place surveillance et prévention des personnes prédisposées
 - Résultat non significatif = pas de mutation détectée = pas de test prédictif MAIS surveillance selon recommandation de l'HAS

Parcours global des cas index et apparentés en oncogénétique





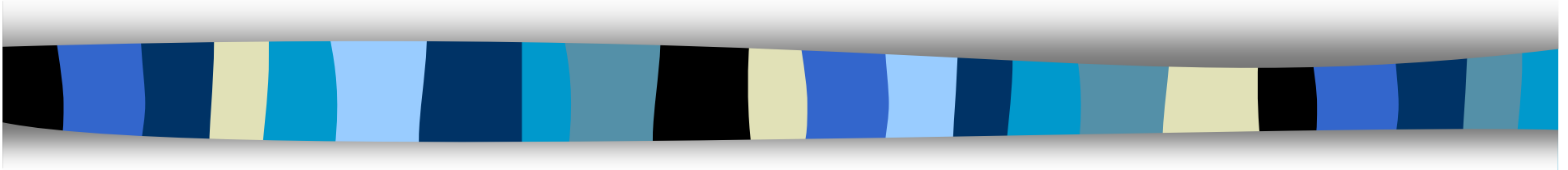
Principaux Syndromes de Prédisposition au Cancer



Cancers du colon

Cancers du sein et de l'ovaire

Cancer du colon



Epidémiologie

Facteurs de risque

Polypose adénomateuse familiale (PAF)

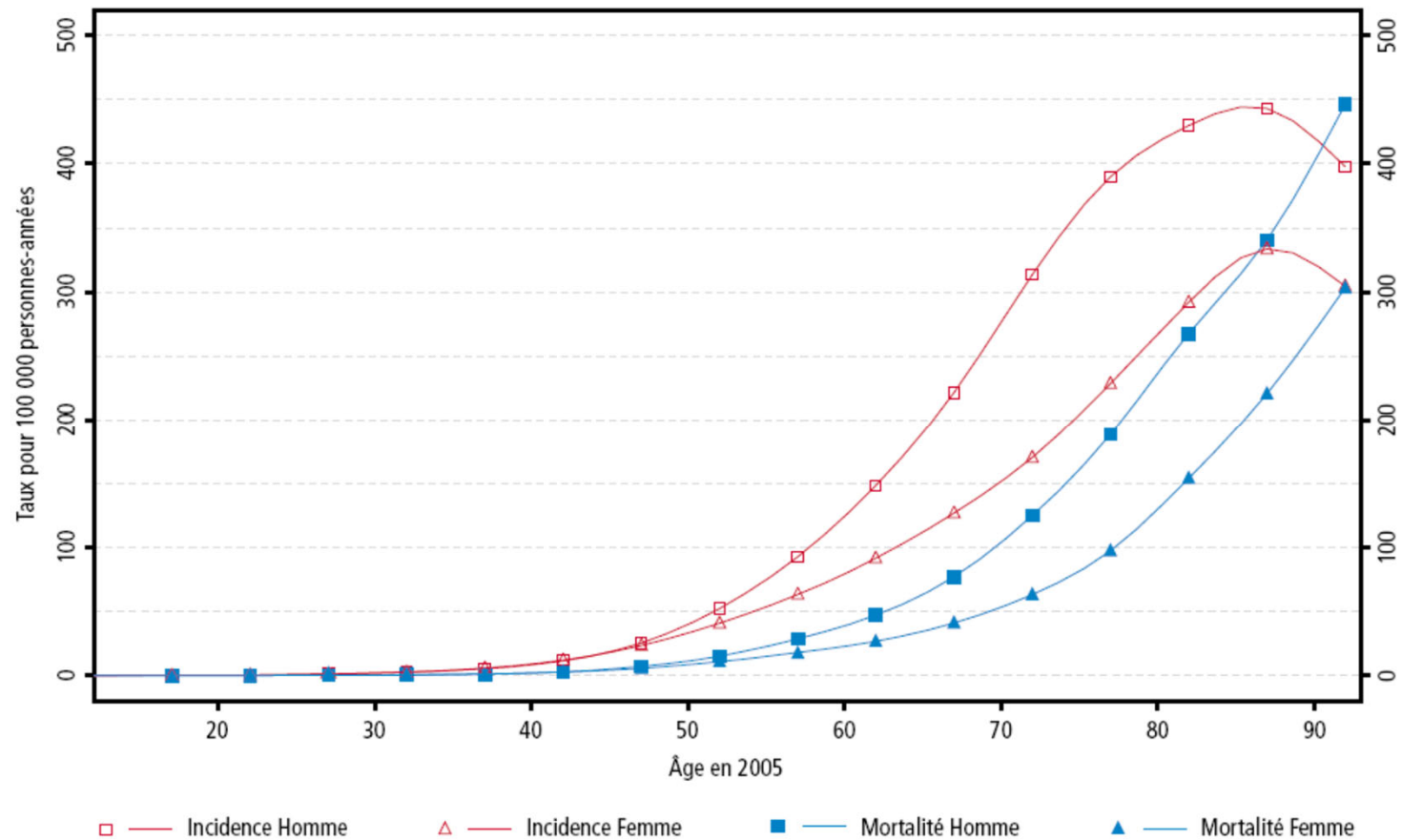
Syndrome de Lynch (HNPCC)

Epidémiologie



■ Cancer colorectal :

- 3^{ème} cancer en incidence ; 2^{ème} cancer en mortalité
- Touche 1/20 personnes



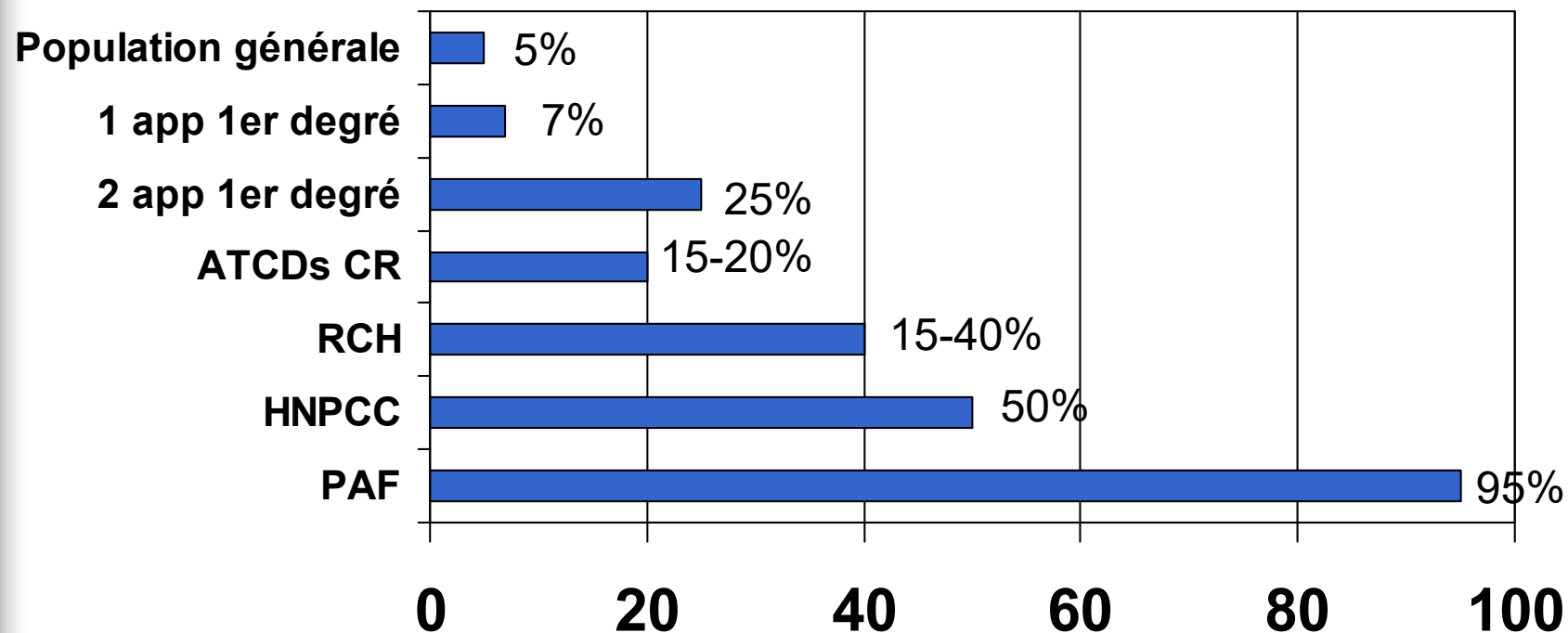
Facteurs de risque du cancer colorectal



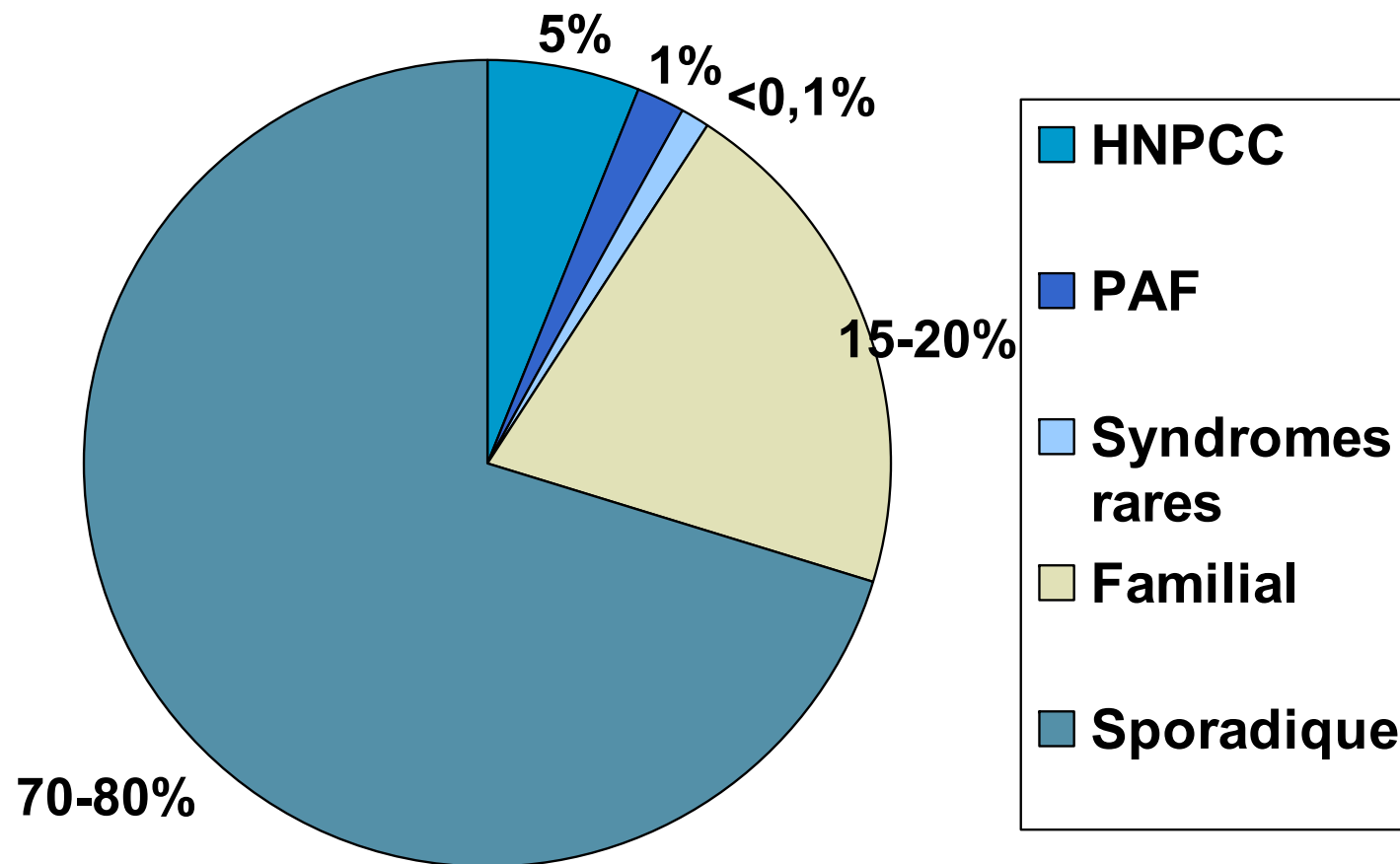
- Age > 50 ans
- ATCD personnel de cancer colorectal ou de polypes adénomateux
- ATCD familiaux
 - En fonction du nombre d'apparentés au 1er degré atteints et/ou âge au diagnostic
 - Prédispositions génétiques : PAF et Syndrome HNPCC
- Maladies inflammatoires chroniques : rectocolite hémorragique et maladie de Crohn
- Facteurs environnementaux : alimentation, sédentarité, surpoids, alcool



Risque cumulé de cancer colorectal à 70 ans



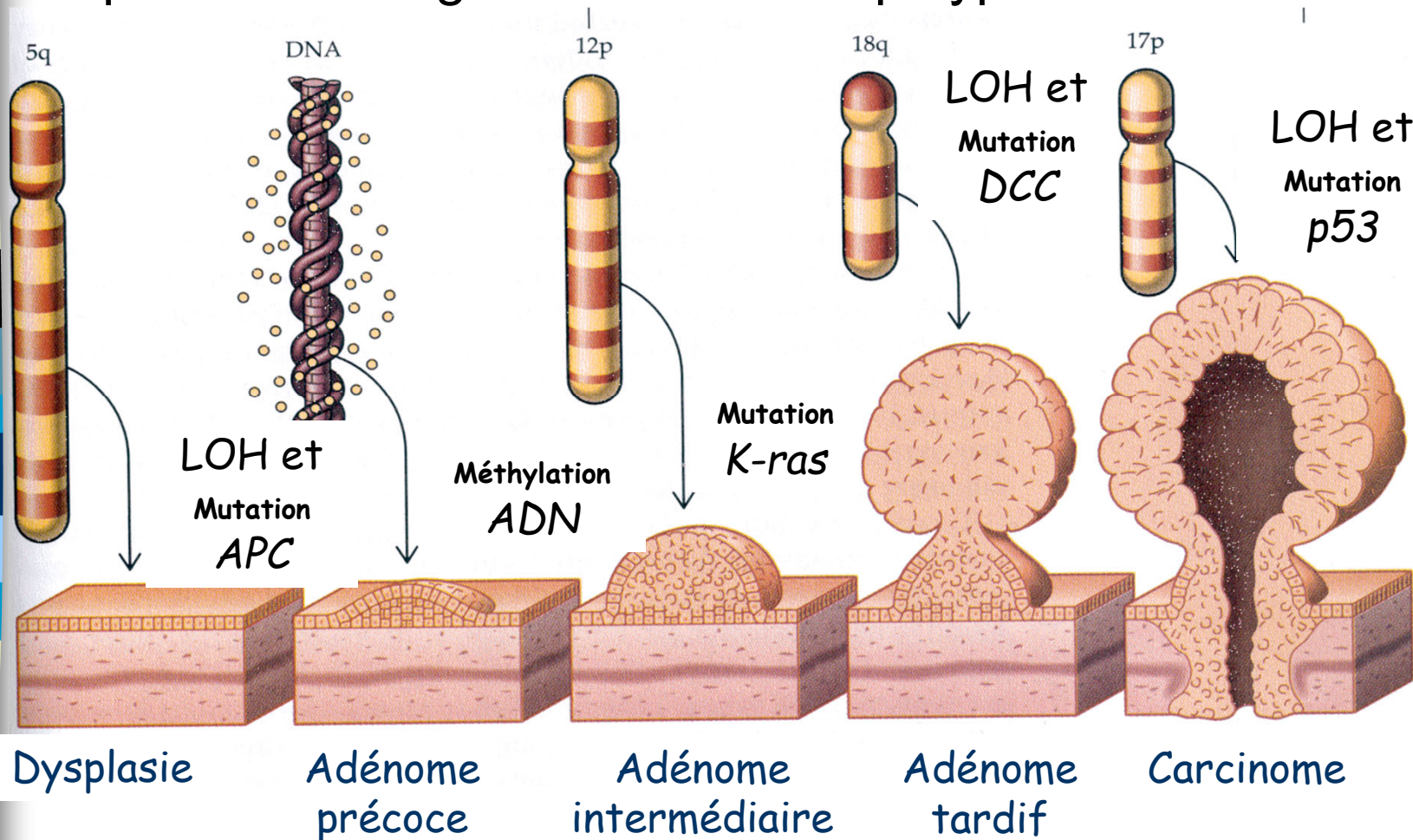
Prédisposition génétique au cancer colorectal



Polypose adénomateuse familiale

(ou Syndrome de Gardner)

- **Mutation constitutionnelle du gène APC** = Apparition précoce d'un grand nombre de polypes adénomateux





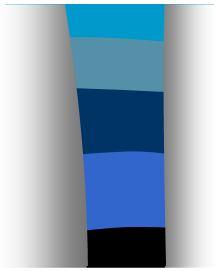
Caractéristiques cliniques

- **Polypes adénomateux colorectaux**
 - Plusieurs **centaines**
 - Entre **20 et 30 ans**, **cancer colorectal < 40 ans**
- **Manifestations extra-coliques**
 - Rétinite pigmentaire
 - Polypes gastriques glandulo-kystiques
 - **Adénomes duodénaux et iléon proximal**
 - Tumeurs desmoïdes et fibromateuses
 - Tumeurs osseuses
 - Hépatoblastome
 - Plus rarement : Tumeurs cérébrales, Cancers thyroïdiens papillaires multifocaux < 35 ans, Cancer pancréas



PEC familiale

- Présence d'une mutation du gène APC chez un cas-index (90%) = recherche de la mutation chez les apparentés au 1er degré
 - Si mutation absente = pas de surveillance
 - Si mutation présente = cf infra
- Absence de mutation du gène APC détectée (10%)
 - Surveillance annuelle par recto-sigmoïdoscopie des apparentés au 1er degré à partir de 10-12 ans jusqu'à 40 ans



PEC en cas de prédisposition

Recommandations (HAS)



1. Un dépistage endoscopique annuel des polypes colorectaux doit être proposé à partir de l'âge de 10 à 12 ans (Grade C).
2. L'âge auquel la chirurgie prophylactique doit être proposée dépend du phénotype colorectal (Grade C) :
 - vers l'âge de 20 ans, ce qui est le plus fréquent ;
 - avant l'âge de 20 ans, si le risque de dégénérescence apparaît élevé ;
 - vers 25-30 ans uniquement si le nombre de polypes reste très limité, que ces polypes sont petits (< 5 mm) et de dysplasie de bas grade, en sachant que le risque de transformation maligne devient significatif après 25 ans.
3. Le choix entre anastomose iléoanale et anastomose iléorectale doit reposer essentiellement sur la sévérité de l'atteinte colique et rectale (nombre d'adénomes, degré dysplasique, possibilité de suivi) :
4. Le suivi endoscopique des adénomes duodénaux de la polypose adénomateuse familiale requiert l'utilisation d'un duodénoscope et d'un appareil à vision axiale et de chromoscopie à l'indigo-carmin à une fréquence d'au moins tous les 3 ans (Grade B).
5. Pour les stades IV avec dysplasie sévère confirmée, un traitement endoscopique ou chirurgical doit être discuté (Grade C).
6. Un traitement endoscopique à visée prophylactique ne doit être envisagé que pour les lésions superficielles sans cancer invasif.

Syndrome HNPCC

ou Syndrome de Lynch



- Mutation constitutionnelle délétère de gènes impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN consécutifs à des erreurs de la réplication : gènes MMR (*Mismatch Repair*)
- Hétérogénéité génétique :
 - **MSH2 +++ (40-60%)**
 - **MLH1 ++ (30%)**
 - MSH6
 - PMS2
 - MLH3, MSH3, PMS1,
- Une mutation n'est retrouvée que dans 70% des cas



Caractéristiques cliniques

- Age moyen de survenue = 44 ans, **Colon proximal (droit)**
 - Histologie : **indifférencié, mucineux**
 - Spectre tumoral :
 - **Colon, rectum (50%)**
 - **Endomètre (36%)**
 - Intestin grêle (0,6%)
 - Voies excrétrices urinaires (1,9%)
 - Ovaire (9%)
 - Estomac (0,7%)
 - Voies biliaires (0,6%)
 - Tumeurs cutanées
 - Tumeurs cérébrales
- } Spectre étroit
- } Spectre élargi



Critères d'Amsterdam

- Critère du nombre : au moins 3 cas de cancer colorectal, endomètre, voies urinaires ou intestin grêle (spectre étroit)
- Critère de parenté : chez des apparentés du 1er degré entre eux sur 2 générations
- Critère de l'âge : un cas avant 50 ans

Analyse constitutionnelle des gènes MMR



■ Indications :

- Critères Familiaux :
= critères d'Amsterdam élargis
- Critères tumoraux :
 - Altération des gènes MMR = Instabilité génétique = **phénotype tumoral MSI (instabilité des microsatellites)**
 - 15% des cas sporadiques
 - Recherche d'une **perte de l'expression tumorale des protéines MMR (IHC)**

■ Résultats :

- Identification d'une mutation dans 70% des familles avec critères d'Amsterdam et 30-40% dans autres situations
- Absence de détection de mutation \neq Absence de prédisposition héréditaire au cancer



PEC familiale

- Présence d'une mutation des gènes MMR chez un cas-index = recherche de la mutation chez les apparentés au 1er degré
 - Si mutation absente = pas de surveillance
 - Si mutation présente = cf infra
- Absence de mutation des gènes MMR détectée chez un cas index :
 - Surveillance adaptée en fonction du risque de cancer

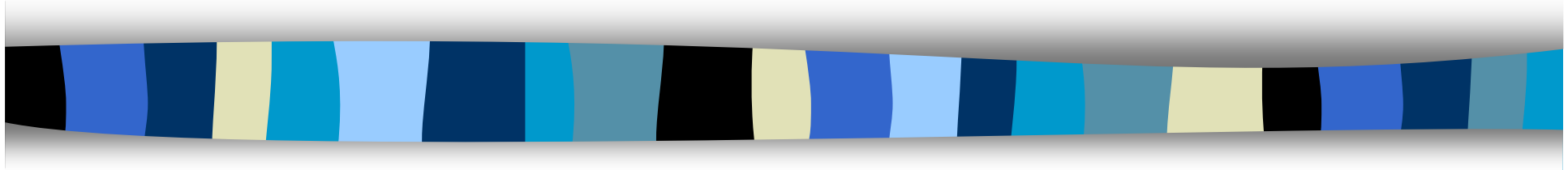


PEC en cas de prédisposition



- Dépistage par coloscopie totale (coloration indigo carmin):
 - A partir de 20/25 ans
 - Tous les 2 ans
 - Pas de chirurgie prophylactique recommandée
- Dépistage par échographie endovaginale et curetage :
 - A partir de 30 ans
 - Tous les ans
- Autres : pas de consensus
 - FOGD avec la 1ère coloscopie
 - Echographie / Cytologie urinaire annuelles à partir de 30 ans

Cancers du Sein et de l'Ovaire

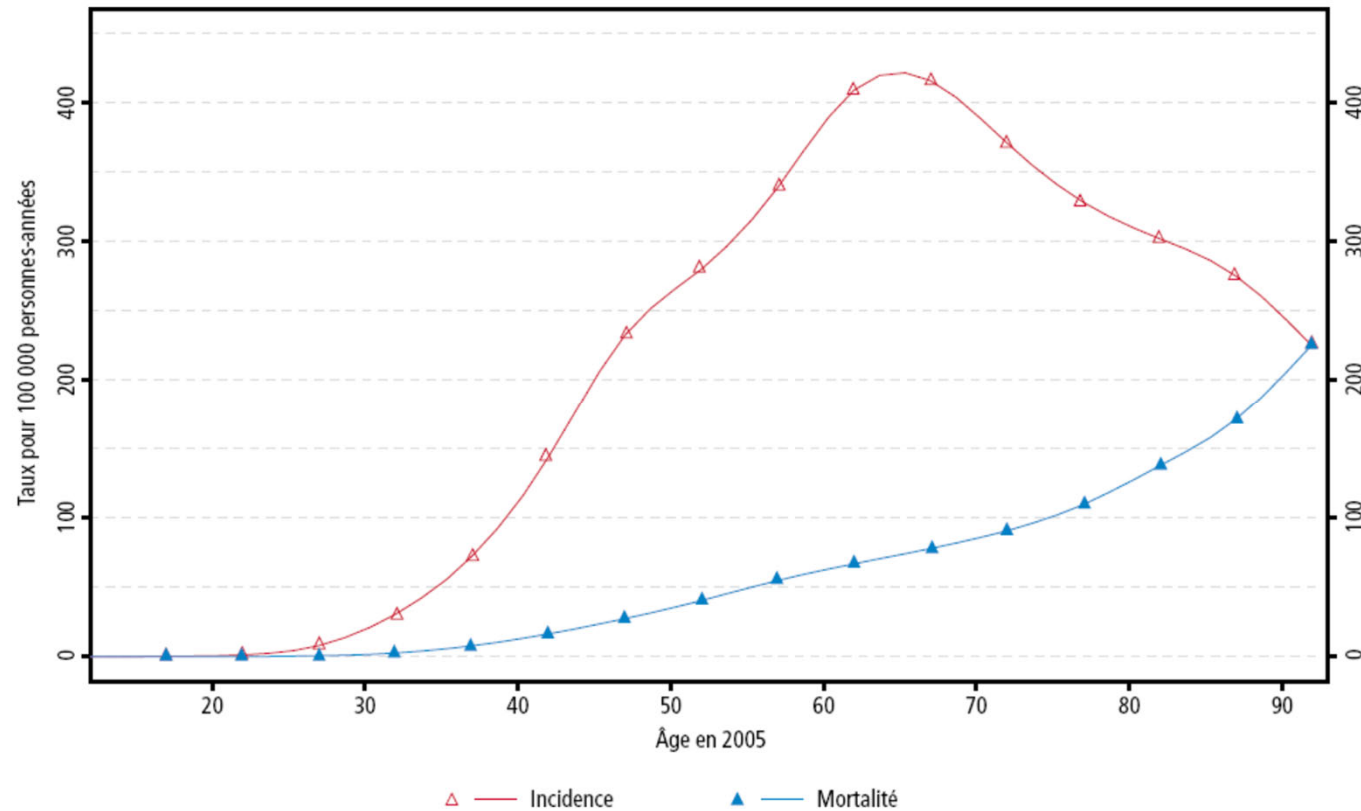


Epidémiologie
Facteurs de risque
BRCA1 et BRCA2

Epidémiologie

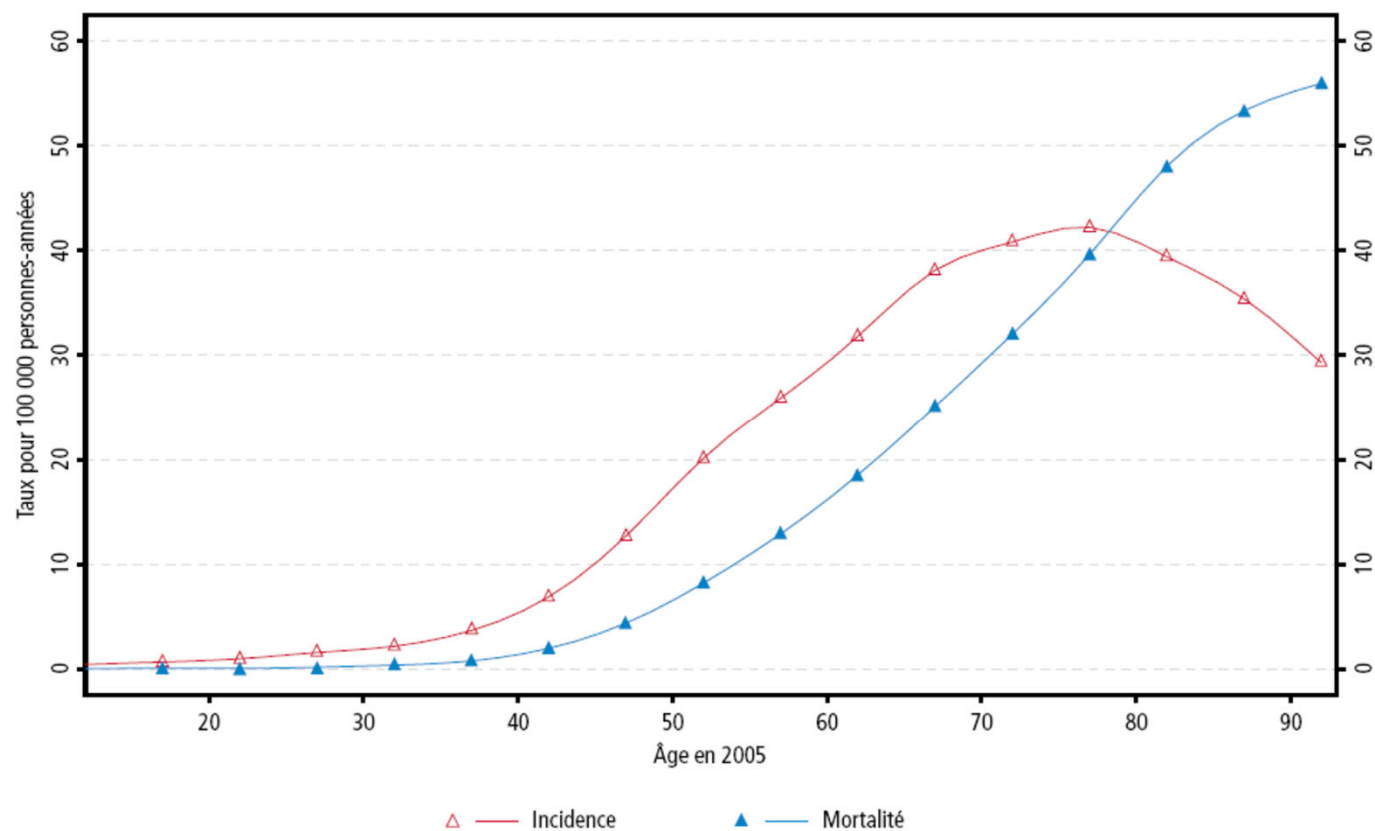
■ Cancer du sein :

- 2^{ème} cancer en incidence ; 3^{ème} cancer en mortalité
- Touche 1/8 femmes



■ Cancer de l'ovaire :

- 7^{ème} cancer en incidence ; 13^{ème} cancer en mortalité



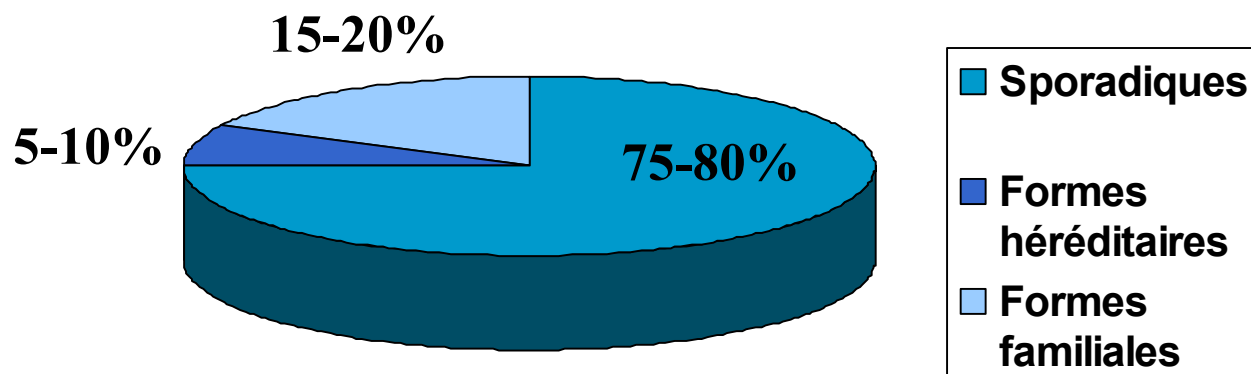
FDR du cancer du sein

- Age > 40 ans
- ATCD personnels de cancer du sein
- ATCD familiaux de cancer du sein :
 - En fonction du nombre d'apparentés au 1er degré atteints et/ou âge au diagnostic
 - Prédispositions génétiques : BRCA1 et BRCA2
- Facteurs hormonaux (terrain « hyperoestrogénie ») :
 - Puberté précoce, Ménopause tardive
 - Nulliparité, 1ère grossesse tardive, Absence d'allaitement
 - Cycles anovulatoires, THS, Obésité
- Autres : niveau socio-économique, HCA

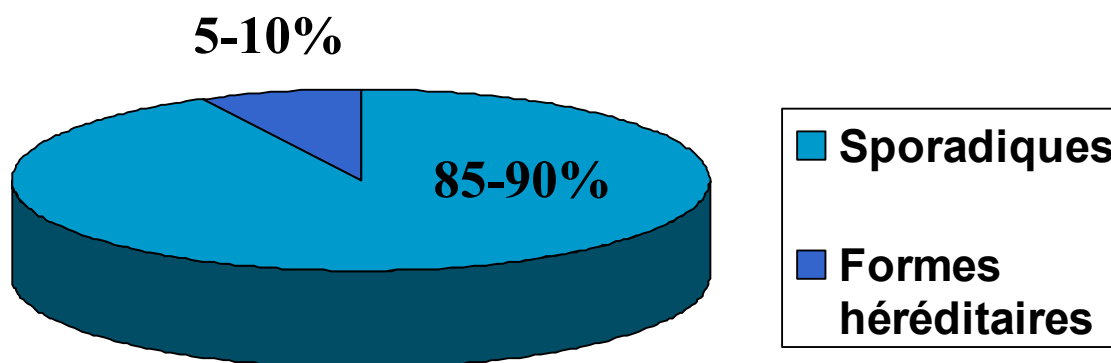


FDR cancer de l'ovaire

- Age > 50 ans
- ATCD personnels ou familiaux de cancer du sein, ovaire, endomètre, côlon
- Prédispositions génétiques :
 - Syndrome sein-ovaire (BRCA1/2)
 - HNPCC
 - Li-Fraumeni
 - Formes familiales cancer du sein ou ovaire
- Facteurs hormonaux :
 - Nulliparité, Infertilité
 - 1ère grossesse tardive
 - Action protectrice des facteurs diminuant l'ovulation (contraception orale, allaitement, multiparité, ...)



Cancer du Sein



Cancer de l'Ovaire



Syndrome Sein-Ovaire : **BRCA1/BRCA2**

- Mutation constitutionnelle délétère BRCA1 ou de BRCA2, gènes suppresseurs de tumeurs intervenant dans les processus de réparation de l'ADN
- 1 à 3% des cancers du sein

Caractéristiques cliniques



Risque cumulé de cancer à 70 ans		
	BRCA1	BRCA2
Sein	40-87%	40-84%
Ovaire	16-68%	11-27%

Augmentation de risque d'autres cancers	
BRCA1	BRCA2
Col	Prostate
Endomètre	Pancréas
Colon	Mélanome
Pancréas	Estomac
Foie	Foie
	Voies biliaires
	VADS
Tous cancers : RR=2,30	Tous cancers : RR=2,45



Recherche de mutations BRCA1/BRCA2

■ Indications :

- 3 cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez des apparentés de 1er ou 2nd degré dans la même branche parentale
- Un cas de cancer du sein ou de l'ovaire associé chez un apparenté de 1er degré à :
 - Cancer du sein avant 40 ans
 - Cancer du sein chez l'homme
 - Cancer du sein bilatéral avant 65 ans
 - Cancer de l'ovaire

■ Résultats :

- Mutations de BRCA1 ou BRCA2 chez 15-20% de ces familles
- Absence de détection de mutation # Absence de prédisposition héréditaire au cancer



PEC familiale

- Présence d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 chez un cas-index = recherche de la mutation chez les apparentés au 1er degré
 - Si mutation absente = pas de surveillance particulière
 - Si mutation présente = Rythme de surveillance rapprochée + indication de chirurgies prophylactiques
- Absence de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 détectée chez un cas index :
 - Risque élevé de cancer = Rythme de surveillance adapté au risque de cancer



PEC en cas de prédisposition

- PEC risque de cancer du sein :
 - Examen clinique 2 fois/an à partir de 20-25 ans
 - Mammographie + échographie annuelle à partir de 30 ans
 - OU IRM mammaire + échographie annuelle
 - Mastectomie totale prophylactique +/- reconstruction immédiate :
 - RCP
 - Jamais avant 30 ans
 - Information complète de la patiente sur les avantages, risques et alternatives possibles
 - Consultation psychologue



PEC en cas de prédisposition

- PEC risque de cancer de l'ovaire :
 - Echographie annuelle à partir de 30 ans : faible efficacité
 - Annexectomie bilatérale prophylactique (ovaires + trompes) :
 - RCP
 - Recommandé après 40 ans, non justifié avant 35 ans (choix de la patiente)
 - Information complète de la patiente sur les avantages, risques et alternatives possibles
 - Consultation psychologue

Des questions?

Pierre Saintigny

pierre.saintigny@lyon.unicancer.fr

