

## Les cancers du sein d'origine héréditaire

### L'Institut Curie, pionnier en oncogénétique, dans la recherche et dans la prise en charge des femmes prédisposées

*« Entre 5 et 10% des cancers du sein et de l'ovaire sont héréditaires. Ces cancers concernent un grand nombre de familles et nous devons mieux informer les femmes de l'existence de ces prédispositions pour améliorer le suivi des personnes à risque partout en France », rappelle la **Pré Dominique Stoppa-Lyonnet**, cheffe du service de génétique à l'Institut Curie et professeure à l'Université Paris-Cité. Depuis plus de 30 ans qu'existent les consultations dédiées aux prédispositions aux cancers du sein à l'Institut Curie, notre équipe a accompagné des centaines de familles. Grâce à nos échanges avec elles, à nos travaux et aux avancées de la recherche, nous observons clairement l'amélioration de la prise en charge des femmes à haut risque ».*

L'existence de formes familiales de cancer du sein est connue depuis longtemps et a conduit à s'interroger sur l'existence de gènes de prédisposition. La recherche a mis en évidence progressivement à partir des années 90, plusieurs gènes dont les altérations (ou mutations) sont associées à un risque très élevé de cancers du sein et aussi de cancer de l'ovaire. Ces altérations sont, dans la très grande majorité des cas, héritées d'un des deux parents que ce soit la mère ou le père. On a tendance à oublier que les hommes peuvent être porteurs. C'est d'ailleurs quand il y a une transmission paternelle qu'il peut ne pas y avoir d'histoire familiale de cancer du sein. Les altérations de ces gènes confèrent un risque important de développer un cancer du sein aux femmes qui en sont porteuses pouvant aller jusqu'à 70% de risque à l'âge de 70 ans, soit multiplié par 5 par rapport à la population générale.

Ce sont 5 à 10% des cancers du sein qui sont diagnostiqués dans un contexte de prédisposition génétique. **Les altérations les plus fréquentes touchent les gènes BRCA1 et BRCA2. D'autres gènes de prédispositions aux cancers du sein ont été identifiés (PALB2, TP53, RAD51C, RAD51D,) mais la fréquence de leur altération est plus faible.** Si le surrisque de cancer du sein demeure, il est néanmoins variable selon le gène et est associé à un surrisque d'autres atteintes tumorales, là encore dépendant du gène.

Si la pathogénicité des altérations BRCA1 et BRCA2 confère un risque important de développer un cancer du sein, toutes les variations de séquences, ou variants, ne sont pas pathogènes. Il y a de nombreux variants de signification incertaine ou VSI. Ils rendent difficile l'estimation des risques. De nombreux efforts, nationaux et internationaux, visent à les classer en variant pathogène ou bénin.

Lorsque l'histoire individuelle ou familiale est évocatrice d'une prédisposition, il est primordial d'adresser ces femmes vers une consultation spécialisée, appelée **consultation d'oncogénétique**. Si au vu de l'histoire médicale familiale l'existence d'une prédisposition est probable, la **réalisation d'un test génétique pour rechercher l'altération familiale** est proposé. Il s'agit d'une étape indispensable qui fait appel à des technologies de séquençage de pointe, les altérations (ou variants pathogènes) étant différentes d'une famille à l'autre et les altérations possibles se comptant par centaines.

Ces tests reposent actuellement sur l'**analyse d'un panel de 13 gènes de prédisposition** (BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM) dont les altérations sont associées à un risque de cancer du sein, de l'ovaire ou pour certains de cancers de l'ovaire et du côlon. Pour autant, il faut savoir que tous les gènes de prédisposition n'ont pas encore été mis en évidence. Il arrive parfois que la fréquence des cas familiaux indique l'existence d'une prédisposition mais qu'aucun des gènes actuellement identifiés ne soit altéré dans la famille.

Si une altération d'un des gènes de prédisposition est identifiée dans la famille, le test peut alors être proposé aux autres membres (apparentés). Dans le cas où le test est positif (identification de l'altération familiale), un **suivi adapté** est alors mis en place, sous forme de surveillance précoce (qui peut commencer dès l'âge de 20 ans) et rapprochée par imagerie (IRM), afin de détecter le plus tôt possible la survenue éventuelle d'un cancer ou de proposer des chirurgies préventives (mammectomies prophylactiques).