

COLLECTION  
**COMPRENDRE  
ET AGIR**

# Cancer et hérédité

Fondation  
pour la **recherche**  
sur le **cancer**



## **Information pour les lecteurs**

*Ce document a pour objectif de répondre à certaines questions que vous vous posez sur lien entre le cancer et l'hérédité, sans remplacer pour autant les temps individuels et personnalisés que vous avez eus ou aurez avec le(s) médecin(s) et le personnel médical. Les paragraphes peuvent être lus indépendamment les uns des autres en fonction des préoccupations et des questions du moment. Ces informations vous aideront à mieux comprendre ce qui vous arrive et peuvent permettre de susciter de nouveaux échanges avec l'équipe médicale.*

*Une bonne compréhension des informations transmises par l'équipe médicale est donc indispensable pour vous approprier le choix du protocole thérapeutique. Cette brochure est un outil supplémentaire pour vous aider dans cette démarche.*

**La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer** édite des publications d'information médicale et scientifique, accessibles à tous. La collection « Comprendre et agir » s'adresse en priorité aux personnes concernées par la maladie et à tous les acteurs de la lutte contre le cancer.

Ce document participe à la protection de l'environnement. Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales et sur papier issu de forêts gérées durablement.

ÉDITION : OCTOBRE 2023 – RÉIMPRESSION : MARS 2025 – CENTR'IMPRIM


Création de la maquette intérieure **NOISE.FR** - Exécution Fondation ARC - Couverture Léa Avril





# La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

**Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.**  
**Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel  
de la recherche française en cancérologie.**  
**Notre objectif : parvenir un jour à guérir le cancer,  
tous les cancers !**



Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patients et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60 % des cancers. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**

# Cancer et hérédité

## REMERCIEMENTS

*Cette brochure  
a bénéficié  
du concours du  
Pr Pascal Pujol,  
CHU de Montpellier et  
3C Hauts de Seine.*

*Afin de ne pas  
alourdir le texte de  
ce guide, nous avons  
employé le masculin  
comme genre neutre,  
pour désigner aussi  
bien les femmes que  
les hommes.*

*Les mots soulignés  
en pointillé sont  
définis dans le lexique.*

Qu'est-ce qu'un cancer?

**2**

Les liens entre le cancer  
et l'hérédité

**7**

Connaître son risque héréditaire

**12**

Les espoirs de la recherche

**22**

Les contacts

**27**

# Qu'est-ce qu'un cancer ?

Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Chaque individu est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules organisées en sous-ensembles structurés pour assurer une fonction, appelés tissus (tissus conjonctif, épithélial, nerveux, musculaire, adipeux, etc.) qui forment eux-mêmes des organes (cœur, cerveau, poumon, peau, etc.).

Au sein de chaque organe, des milliards de cellules assument donc des fonctions très diverses, propres au tissu auquel elles appartiennent (production d'enzymes digestives, contraction musculaire, conduction de messages nerveux, etc.). D'autres se multiplient (par division cellulaire), et certaines meurent, de façon programmée. Cette répartition des tâches et ce renouvellement constant – mais maîtrisé – permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme.

Dans un tissu donné, les cellules se divisent, meurent, ou assurent leur fonction sans se diviser, parce qu'elles captent des signaux et expriment certains gènes qui les poussent dans une direction plus que dans une autre. Ce « choix » repose sur la position – l'équilibre – de nombreux curseurs. On sait aujourd'hui que cette position est régulée par des milliers de paramètres, dont certains ont un poids plus important que d'autres.

## Une orchestration précise qui se dérègle

Pour que la régulation très fine du processus de division cellulaire soit assurée, les cellules comptent sur la bonne fonctionnalité des protéines qu'elles produisent et qui sont les opératrices de ces processus.

En amont, c'est donc l'intégrité des gènes, qui sont les plans de fabrication des protéines, qui est cruciale. Or, sous l'effet du temps, d'agressions extérieures (alcool, tabac, soleil, virus, radiations, etc.), ou encore du fait de prédispositions génétiques, des altérations peuvent survenir sur l'ADN, molécule qui porte l'ensemble du patrimoine génétique. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.

### La prédisposition génétique au cancer

Parfois, une mutation affectant un gène impliqué dans le développement des tumeurs est présente dans toutes les cellules d'une personne, dès sa naissance. Dans cette situation, une étape du processus tumoral étant franchie

d'entrée, le risque de cancer de cette personne est plus élevé que celui de la population générale. On parle alors de « prédisposition génétique » au cancer. Dans le cancer du sein, elle représente par exemple environ 5 % des cas.



POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA BROCHURE « CANCER ET HÉRÉDITÉ »

En temps normal, lorsque les mutations sont trop importantes ou nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit, par apoptose (un mécanisme de mort cellulaire programmée). Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule continue alors à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées.

Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement devenir

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

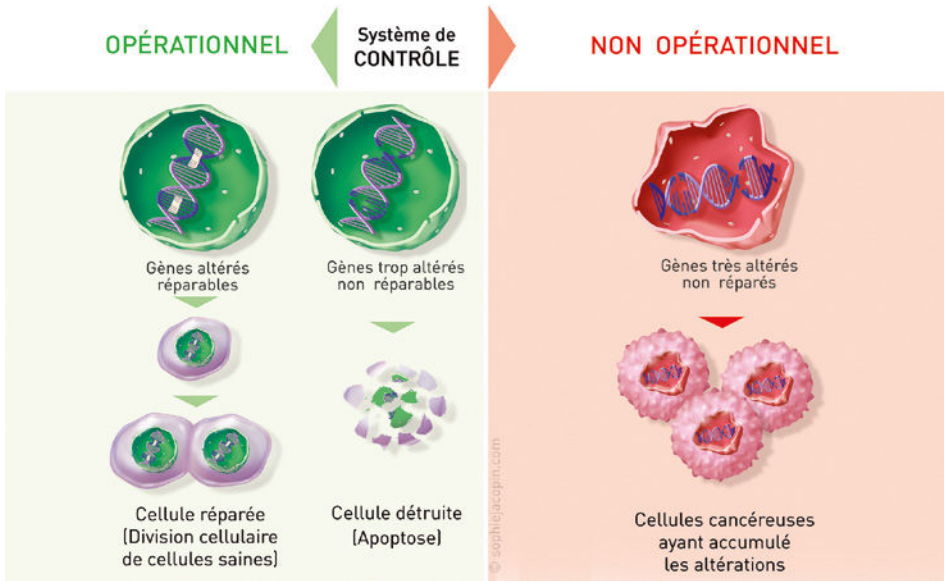
incontrôlable. Elle se multiplie et conduit à la formation d'une tumeur, maligne ou bénigne.

Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle n'a acquis qu'une ou deux anomalies génétiques. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui lui confère les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée ou l'intensité d'exposition à des agents mutagènes.

### **Quelle est la différence entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ?**

Qu'elles soient bénignes ou malignes (c'est-à-dire cancéreuses), les tumeurs sont formées de cellules qui se multiplient de façon très soutenue. La grande différence est le potentiel métastatique. Les cellules de tumeurs bénignes n'ont pas la capacité d'envahir d'autres organes. À l'inverse, les cellules cancéreuses ont la capacité d'influencer les cellules de leur environnement, par exemple en stimulant la production de vaisseaux sanguins, en modifiant la structure du tissu dans lequel elles se développent ou en

détournant les mécanismes de défenses immunitaires, par exemple. Les cellules cancéreuses peuvent donc donner des métastases. Les tumeurs bénignes sont donc généralement moins dangereuses. Toutefois, lorsqu'elles compriment un organe, certaines tumeurs bénignes doivent être traitées. D'autres peuvent évoluer en cancer : polypes intestinaux, condylome du col utérin, etc. Ces tumeurs bénignes sont dites précancéreuses. Elles doivent être retirées avant que les cellules ne deviennent malignes.



## Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

**Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :**

- **elles se multiplient activement**, sont insensibles aux signaux qui devraient entraîner leur mort ou leur quiescence ;
- **elles n'assurent pas les fonctions** des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles s'accumulent** pour former une tumeur ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales** : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néo-angiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires** de l'organisme de les attaquer.

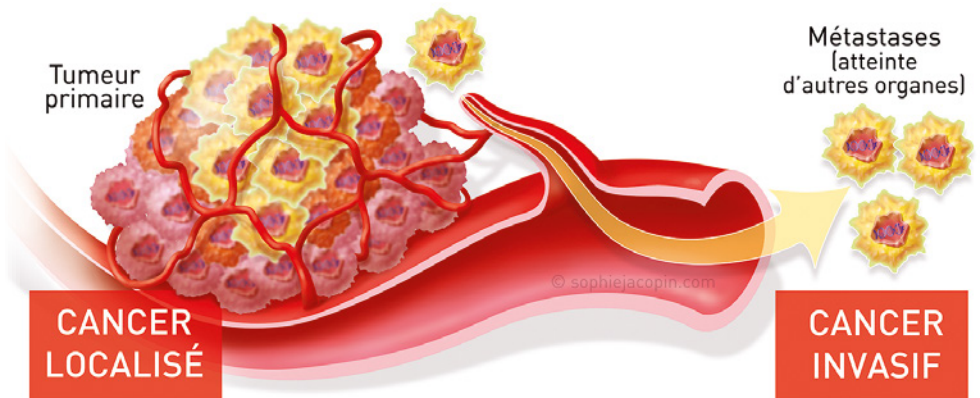
## L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés, dont certaines leur permettent de faire s'étendre la tumeur, localement puis plus largement. Les tumeurs finissent par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».

Par ailleurs, certaines cellules cancéreuses peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer, notamment à travers les systèmes sanguin ou lymphatique, pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase.

✚ POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES »

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



# Les liens entre cancer et hérédité

L'altération de certains gènes au sein des cellules favorise le développement de cancers. Dans certains cas, ces anomalies sont transmises de façon héréditaire, d'une génération à l'autre. Elles induisent un risque familial de cancer accru par rapport au reste de la population qui concernerait 2 à 5 % des cancers diagnostiqués en France<sup>1</sup>. L'identification de ce risque plus élevé permet de proposer des mesures de dépistage et de prévention dont le bénéfice médical est aujourd'hui largement validé.

## Prédisposition génétique au cancer

On sait que différents facteurs peuvent favoriser l'apparition d'altérations génétiques au sein des cellules normales : l'âge, les radiations, certains agents chimiques (comme l'alcool ou le benzène) ou biologiques (comme les papillomavirus humains), une alimentation déséquilibrée, la fumée du tabac, etc. L'altération génétique peut également être héritée de l'un et/ou l'autre des parents : le patrimoine génétique d'une personne est en effet le résultat d'une combinaison de celui de son père et de sa mère. Dans ce cas, la personne présente cette anomalie dans toutes les cellules de son corps, dès sa naissance (elle est constitutionnelle et non acquise) ; on parle alors de **prédisposition génétique au cancer**. Dans cette situation, une étape du processus tumoral (l'acquisition d'une mutation génétique favorisant le

---

1. INCa. Les cancers en France, édition 2013. INCa, 2014.

LES LIENS ENTRE **CANCER ET HÉRÉDITÉ**

© Inserm / Latron Patrice



La recherche a identifié plus de 400 gènes pour lesquels des mutations peuvent induire un risque de cancer. Parmi elles, certaines peuvent être transmises de façon héréditaire.

développement d'un cancer) est franchie d'entrée et le risque de cancer de cette personne est alors plus élevé que celui de la population générale, ce que confirment les données épidémiologiques.

La transmission de la mutation n'est pas systématique. En effet, chaque cellule comporte deux copies d'un même gène (une héritée du père, l'autre de la mère). Le plus souvent, la mutation concerne l'une des deux copies. Ainsi, le parent qui présente une anomalie génétique prédisposant au cancer a 50 % de probabilité de transmettre une mutation à son enfant.

Par ailleurs, même s'il hérite de la mutation, l'enfant ne développera pas systématiquement un cancer : **c'est le risque qui se transmet et non le cancer.**

## Situations héréditaires à risque

### LES FORMES FAMILIALES DE CANCERS FRÉQUENTS

Certaines formes de cancers du sein, de l'ovaire, du côlon, mais aussi des glandes endocrines, du rein, de l'utérus, de la rétine, de l'estomac, de la peau ou de la prostate sont connues pour être liées à une prédisposition génétique familiale. Celle-ci est suspectée lorsqu'un même type de tumeur est retrouvé chez plusieurs membres de la famille (fratrie, ascendance et descendance directe, parents germains), souvent à un âge précoce (40-50 ans).

- **Les cancers du sein et/ou de l'ovaire.** 5 à 10 % de ces tumeurs seraient liés à une prédisposition génétique. *BRCA1* et *BRCA2* sont les deux gènes le plus souvent impliqués. Lorsqu'une personne est porteuse d'une mutation sur un des deux gènes, le risque de développer un cancer du sein avant 70 ans est de 40 à 85 %, alors qu'il n'est que de 10 % dans la population générale. Concernant le cancer de l'ovaire, le risque est de 10 à 63 %, contre 1,4 % dans le reste de la population. Les formes familiales de cancers du sein ou de l'ovaire surviennent plus précocement : l'âge moyen au diagnostic chez ces personnes est respectivement de 43 et de 55 ans contre 63 ans et 65 ans pour les personnes sans prédisposition<sup>2</sup>.

- **Le cancer colorectal.** Environ 3 % des tumeurs du côlon et du rectum seraient liés à une prédisposition génétique. Il s'agit des cancers colorectaux héréditaires sans polypose (HNPCC) ou syndrome de Lynch. Dans la majorité des cas, les gènes impliqués sont des gènes de la famille *MMR* (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*). Les personnes présentant une mutation de l'un de ces gènes ont 40 à 70 % de risque de développer un cancer colorectal avant l'âge de 70 ans. Ces mutations augmentent également le risque des tumeurs de l'endomètre (près de 30 %) et, dans une moindre proportion, celui d'autres cancers (estomac, intestin grêle, voies biliaires et urinaires, ovaires).

- **Le cancer de la prostate.** 10 % des cancers de la prostate surviennent dans un contexte familial. Il existe pour cette prédisposition une grande hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que les gènes responsables sont multiples et encore assez peu connus.

- **Le mélanome.** Une prédisposition familiale est impliquée dans 10 % des cas de mélanome cutané. Les gènes qui ont été identifiés sont les gènes *CDKN2A* et *CDK4*.

## LES FORMES FAMILIALES DE CANCERS RARES

Plusieurs cancers rares peuvent avoir une origine héréditaire.

**Le rétinoblastome**, cancer de la rétine qui survient chez un enfant sur 20 000, avant l'âge de 5 ans est ainsi dû à la mutation du gène *RBI*. Cette maladie est généralement héréditaire, liée à la transmission du gène défectueux.

2. J Lotz et coll. Tumeurs malignes rares. Springer, 2010.

## Comment un gène muté favorise-t-il le développement de cancers ?

Les chercheurs ont identifié à ce jour plus de 400 gènes pour lesquels des mutations peuvent induire un risque de cancer<sup>3</sup>. Ils sont répartis en trois catégories :

- **les gènes dits « supresseurs de tumeurs »** (appelés parfois « anti-oncogènes ») sont des gènes dont le rôle est de contrôler la prolifération cellulaire. Lorsqu'ils sont altérés, ils perdent leur fonction et la prolifération cellulaire devient alors anarchique (ex : le gène *Rb* impliqué dans le rétinoblastome, une tumeur de la rétine) ;
- **les proto-oncogènes** sont des gènes qui stimulent la multiplication des cellules. Une fois mutés, ils deviennent hyperactifs et sont alors appelés oncogènes. Ils entraînent une multiplication incontrôlée des cellules, favorisant ainsi l'apparition d'une tumeur. Ils sont rarement en cause dans les prédispositions héréditaires aux cancers (ex : le gène *RET* dans les cancers de la thyroïde) ;
- **les gènes de réparation** sont impliqués dans la réparation des autres gènes. Lorsqu'ils ne sont plus fonctionnels, les mutations qui surviennent sur d'autres gènes (ex : les gènes supresseurs de tumeurs ou proto-oncogènes) ne peuvent plus être réparées. (ex : le gène *BRCA1* impliqué dans les cancers du sein, les gènes *MMR* dans les cancers du côlon).

---

3. D. Stoppa-Lyonnet et coll. *Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010*. *Pathologie Biologie*. 2010 ; 58 : 324-30.

D'autres anomalies génétiques exposent à un risque de tumeurs héréditaires rares : la mutation du gène *WT-1* est responsable de **cancers du rein** (tumeur de Wilms), celle du gène *P53* entraîne diverses tumeurs (syndrome de Li-Fraumeni), celle des gènes *NEM1* ou *RET* est associée à des **néoplasies endocriniennes**.

### LES MALADIES HÉRÉDITAIRES À RISQUE D'ÉVOLUTION CANCÉREUSE

Il existe également des prédispositions génétiques qui augmentent le risque de développer d'autres maladies que le cancer. Certaines d'entre elles peuvent être un état précancéreux ou une maladie qui peut dégénérer vers un cancer.

**La polypose colique familiale** est une maladie héréditaire (mutation du gène *APC*) responsable de la prolifération de polypes dans les intestins. Les polypes sont des excroissances sans gravité mais qui peuvent évoluer vers un cancer s'ils ne sont pas retirés par chirurgie.

**L'ataxie télangiectasie** est une maladie héréditaire qui cause des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements. Liée à une mutation du gène *ATM*, elle est aussi associée à un risque accru de cancers (leucémies, cancers du cerveau, etc.).

D'autres maladies héréditaires évoluent aussi vers des pathologies tumorales, comme la trisomie 21 (qui peut être associée à des leucémies), ou la maladie de von Hippel-Lindau qui se manifeste par le développement de kystes et de tumeurs au niveau du système nerveux central, de la rétine, des reins, des glandes surrénales, du pancréas et de l'oreille interne.

### Prédisposition et pénétrance

Une personne présentant une prédisposition génétique ne développera pas obligatoirement un cancer. Tout dépend de la pénétrance de la mutation en cause, c'est-à-dire de la probabilité que cette mutation « s'exprime ». La pénétrance des mutations impliquées dans les rétinoblastomes ou la polypose colique familiale est très élevée : elle rend quasi certaine la survenue d'un cancer si aucune mesure préventive (voir « Après le test génétique », page 19) n'est proposée au porteur de la mutation. Les mutations de gènes comme *BRCA1*, *BRCA2*, *hMSH2* ou *hMLH1*, impliqués dans les cancers du sein, de l'ovaire ou du côlon ont une pénétrance moins importante, mais celle-ci reste élevée, de l'ordre de 50 à 70 %.

# Connaître son risque héréditaire

Lorsque la fréquence des cancers dans une même famille est forte, a fortiori lorsqu'il s'agit toujours du même type de tumeur, des consultations d'oncogénétique permettent d'évaluer le risque familial. Lorsque ce risque est avéré, ces consultations permettent de réaliser une analyse génétique et de conseiller une prise en charge adaptée, non seulement pour la personne atteinte mais aussi pour ses apparentés.

## Quand consulter ?

C'est souvent le cancérologue ou un autre médecin spécialiste (gynécologue, gastroentérologue, etc.) qui propose la consultation d'oncogénétique à son patient, lorsque l'histoire familiale paraît évocatrice d'un risque génétique. Dans le cas où une personne non malade pense qu'il existe un risque accru dans sa famille, elle peut en parler à son médecin traitant qui l'orientera si besoin vers une consultation spécialisée.

Certaines situations motivent particulièrement le recours à un conseil génétique spécialisé :

- **lorsque trois cas de cancers de même localisation** (sein, côlon, etc.) sont retrouvés chez des personnes apparentées dans une même branche parentale ;

- **lorsque deux cas de cancers sont retrouvés chez des personnes apparentées au premier degré** avant 50 ans, ou dès que l'un d'eux s'est produit à un âge précoce (avant 40 ans) ou encore dès que l'un d'eux était un cancer du sein ayant touché les deux seins à la fois (bilatéral) ou ayant pris une forme multifocale (plusieurs tumeurs) ;
- **lorsqu'un seul cas de cancer existe mais qu'il est survenu précocement**, même sans autres antécédents familiaux : cancer du sein avant 40 ans, cancer du côlon avant 50 ans, cancer de l'ovaire avant 70 ans ;
- **lorsque plusieurs cas de cancers sont apparus chez une même personne** (syndromes de tumeurs primitives multiples) de la famille ;
- **lorsque le cancer est d'emblée bilatéral** dans les organes doubles ou lorsque plusieurs tumeurs apparaissent simultanément au sein du même organe (sein, rein) ;
- **lorsqu'un cancer associé à une maladie prédisposante** (polypose rectocolique familiale, ataxie téléangiectasie, etc.) existe dans la famille.

## ● Pourquoi consulter ?

L'accumulation de plusieurs cancers dans une même famille n'est pas obligatoirement liée à une origine génétique. Et même lorsqu'une mutation qui augmente le risque de cancer est présente dans une famille, elle n'est pas systématiquement portée par tous les membres de cette famille.

Les consultations d'oncogénétique permettent aux personnes concernées de faire le point sur ce risque. Ce sont des consultations spécialisées assurées par des médecins spécialistes (les oncogénéticiens). Elles ont pour but d'accompagner les personnes dont l'histoire familiale suggère un risque génétique en apportant de l'information, une prise en charge, de l'écoute et du soutien. Elles mettent en œuvre une investigation médicale et la réalisation de tests génétiques dont l'objectif est de faire un bilan des éventuelles prédispositions familiales.

Ces consultations se déroulent principalement dans les centres de lutte contre le cancer et les centres hospitalo-universitaires. Au total, elles sont accessibles dans plus de 80 villes en France (voir encadré page suivante).

Lorsque l'origine génétique du cancer peut être écartée, cela permet souvent au patient et à sa famille d'être rassurés sur l'existence d'un déterminisme génétique majeur. Dans le cas contraire, les personnes effectivement prédisposées génétiquement se voient proposer une prise en charge prophylactique ou surveillance adaptée, plus étroite. Celle-ci permettra, si un cancer se développe, de le prendre en charge plus précocement, et donc d'avoir de meilleures chances de guérison.

## La première consultation d'oncogénétique

La première consultation est l'occasion pour le patient d'exposer les motivations de sa démarche et ses interrogations quant à son histoire familiale. Ensuite, tous les éléments qui permettent d'évaluer le risque réel sont recueillis par l'équipe médicale.

### Les consultations d'oncogénétique en France<sup>4</sup>

Les consultations d'oncogénétique sont proposées depuis 2003. Aujourd'hui, elles sont dispensées dans 122 sites en France, réparties dans 83 villes.

Les tests prescrits à l'occasion de ces consultations sont réalisés au sein de 25 laboratoires experts en analyse génétique. En 2012, plus de 43 000 consultations ont été dispensées. Elles ont abouti à la réalisation de plus de

58 800 tests génétiques concernant près de 20 000 personnes.

Parmi elles, environ 5 000 personnes ont été identifiées comme porteuses d'une mutation génétique à risque tumoral. Les gènes les plus fréquemment identifiés sont les mutations des gènes *BRCA* (lié au cancer du sein et des ovaires) et *MMR* (lié au cancer colorectal).

4. INCa. Synthèse de l'activité oncogénétique, 2012.



© Burger / Phanie



**Les consultations d'oncogénétique sont assurées par des médecins spécialisés : les oncogénéticiens.**

Pour cela, l'oncogénéticien établit l'arbre généalogique du patient : il retrace l'histoire familiale en recueillant toutes les données concernant sa famille du premier degré (enfants, parents, frères et sœurs) et du deuxième degré (petits-enfants, grands-parents, oncles et tantes). Sont repérées les personnes qui ont déjà eu un cancer en détaillant l'âge de survenue, la nature de la maladie... Pour faciliter ce travail, il est recommandé de préparer l'entretien et d'apporter des données aussi précises que possible au généticien.

Il est parfois nécessaire de vérifier ou de préciser les données médicales de certains membres de la famille. Dans ce cas, un accord doit être demandé à chacun d'entre eux (ou à leurs ayants droit). Enfin, l'oncogénéticien dresse la liste des facteurs de risque de cancer auxquels le sujet est exposé dans sa vie quotidienne. L'ensemble de ces éléments permet d'évaluer le risque potentiel de cancer du patient qui vient consulter. Une prise en charge est alors proposée. Elle comporte principalement une surveillance médicale dont le rythme est adapté au risque encouru.

Dans certaines situations, la possibilité de réaliser un test génétique pourra être évoquée à l'issue de cette première consultation. Réaliser un test génétique n'est pas une démarche anodine. Avant de s'y engager, le patient doit

Dès la 1<sup>ère</sup> consultation, la rencontre avec un **psycho-oncologue peut être proposée.**

être en mesure de prendre une décision réfléchie et éclairée. Il bénéficie pour cela des conseils et de l'information du médecin qui expose alors les modalités et les limites du test envisagé. Le patient n'est pas tenu de se prononcer immédiatement sur son souhait de réaliser l'examen : un délai de réflexion doit être respecté. Au terme de l'échange avec le médecin, le patient disposera de toutes les informations nécessaires pour réfléchir et se décider, ainsi que l'exige la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique et les décrets qui en découlent.

### Un retentissement psychologique important

Dès la première consultation d'oncogénétique, la rencontre avec un psycho-oncologue peut être proposée au demandeur.

Elle est systématiquement proposée lors de tests présymptomatiques, c'est-à-dire lorsque la mutation est déjà connue dans la famille.

En effet, la recherche de gènes de prédisposition au cancer est une démarche longue et qui peut avoir un impact psychologique.

Ce spécialiste peut être consulté à tout moment dans le parcours. En le rencontrant et en dialoguant avec lui, il peut être

plus facile pour le demandeur de mûrir ses décisions et de faire le point sur les enjeux liés au test génétique : quelles sont ses véritables attentes ? Quelles conséquences pourraient avoir chez lui un résultat positif, en particulier si une chirurgie prophylactique devait être discutée ? Doit-il informer les membres de sa famille ? etc.

Le psycho-oncologue est aussi là pour accompagner l'annonce du résultat. Qu'il soit positif ou négatif, il peut avoir un retentissement sur le demandeur.

## Le test génétique

Le principe du test génétique consiste à rechercher chez un individu les gènes dont les mutations sont connues pour augmenter le risque de cancer.

Ce test est envisagé lorsque le risque de cancer d'origine génétique est particulièrement élevé. Il permet d'identifier les personnes porteuses d'une mutation et d'évaluer leur risque de développer un cancer. Selon le résultat de l'analyse, une surveillance adaptée est proposée. En fonction des situations familiales, un suivi spécifique peut être conseillé même si une mutation n'est pas retrouvée. Au total, il existe des tests pour 70 gènes de prédisposition<sup>5</sup>.

### LE DÉROULEMENT

Le test génétique repose sur la recherche des mutations suspectées chez une personne porteuse de la maladie, qu'on appelle « cas index » : si le demandeur est malade, c'est son propre patrimoine génétique qui est étudié. Si le demandeur n'est pas malade, l'analyse doit être conduite chez un autre membre de la famille, malade. Le demandeur doit donc pouvoir parler de la démarche à ses proches pour obtenir leur accord.

Le test génétique est conduit à partir d'une simple prise de sang. La recherche des mutations suspectées est un processus long et méticuleux : l'analyse nécessite un travail de plusieurs mois (6 mois en moyenne).

### LES RÉSULTATS

Lorsqu'une mutation prédisposant au cancer est mise en évidence, le sur-risque de cancer est avéré. Cette mutation peut être recherchée chez les autres membres de la famille. Cet examen est plus simple à réaliser et donc plus rapide que le premier test : il ne demande généralement que quelques semaines.

Si aucune mutation n'a pu être détectée, le résultat du test est dit « indéterminé » car on ne peut pas pour autant en déduire l'absence d'un risque héréditaire. En effet, les tests génétiques disponibles ne détectent pas 100 % des mutations. De plus, certaines mutations impliquées dans la

5. INCa. Synthèse de l'activité oncogénétique, 2012.

### Attention aux tests génétiques prédictifs sur internet !

Des tests génétiques prédictifs sont aujourd'hui vendus sur Internet. Contre quelques centaines d'euros, ils proposent de déterminer le risque encouru vis-à-vis de certaines maladies (dont certains cancers) à partir d'un prélèvement de salive.

**Attention ! Ces tests posent des problèmes de fiabilité :** absence ou insuffisance de contrôle qualité, prélèvement insuffisant, etc. De plus, l'interprétation des résultats est particulièrement délicate car ces tests ne prennent pas du tout en compte l'environnement du patient

qui peut largement influencer le risque (ex : le tabagisme dans le cancer du poumon ou l'exposition au soleil dans le cancer de la peau, etc.). Enfin, le résultat, exprimé sous forme de pourcentage de risque, sans interprétation médicale et sans conseil de prévention et/ou de surveillance, peut être très difficile à interpréter et déstabilisant pour la personne ayant réalisé le test.

**En France, ce type d'offres, en dehors de tout cadre médical, est d'ailleurs interdit par les autorités de santé.**

prédisposition héréditaire au cancer ne sont pas encore connues. Dans une telle situation, si le risque estimé grâce à l'arbre généalogique est faible, le bilan est rassurant. Si les antécédents de cancers sont importants, le médecin conseillera une surveillance accrue (afin de prévenir l'impact d'une mutation qui n'aurait pas été identifiée) ou recommencera le test génétique chez un autre malade de la famille.

À chaque étape du processus, le patient reste décisionnaire. Son consentement écrit est recueilli avant toute analyse. Cette formalité a pour objectif de lui signifier qu'il est libre de stopper les examens à tout moment. Qu'il suspende les investigations ou qu'il choisisse d'en savoir plus grâce au test génétique, la décision lui appartient toujours.



© Astier / BSIP



**Les membres d'une famille porteurs d'une mutation, bénéficient d'un avis médical pluridisciplinaire.**

## Après le test génétique

Lorsqu'une prédisposition héréditaire à un cancer est mise en évidence au sein d'une famille, le médecin propose un suivi adapté à chacun : selon les cas, une surveillance ou une prise en charge prophylactique peut être proposée.

### **LA SURVEILLANCE PERSONNALISÉE**

Les membres de la famille qui ne sont pas porteurs de la mutation ne présentent pas de sur-risque de développer le cancer d'origine génétique en cause. Leur risque de cancer est identique à celui du reste de la population générale. Ils doivent donc suivre les recommandations adressées au grand public pour la prévention et le dépistage des cancers.

Les membres de la famille porteurs de la mutation bénéficient quant à eux d'un avis pluridisciplinaire sur la conduite à tenir dans les années à venir (ex : surveillance mammaire et prophylaxie chirurgicale ovarienne pour les femmes porteuses d'une anomalie du gène *BRCA1*, surveillance colique et utérine en cas de syndrome de Lynch). D'une manière générale, la surveillance se fonde sur un calendrier dans lequel les examens de dépistage sont anticipés et rapprochés, par rapport à ceux utilisés pour la population sans

sur-risque. Parfois, des examens supplémentaires peuvent venir compléter ce calendrier de surveillance au long cours. Un programme personnalisé de suivi se développe actuellement dans la plupart des centres français sous l'impulsion de l'Institut national du cancer.

### **LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE**

Selon la nature du risque génétique, des traitements préventifs chirurgicaux peuvent être envisagés au cas par cas. Ils sont proposés aux personnes qui n'ont jamais eu de cancer ou bien ayant eu un premier cancer et souhaitant limiter le risque d'un second. Le principe est d'opérer et de retirer préventivement l'organe au sein duquel le risque de développer un cancer est élevé.

- **Face à un risque de cancer du sein**, le retrait des deux seins (mastectomie bilatérale) peut être envisagé. Une reconstruction est systématiquement proposée par la suite. Pour les patients qui ne souhaitent pas réaliser cette opération, le retrait des deux ovaires (ovariectomie) peut aussi réduire le risque de cancer du sein de 50 %<sup>6</sup>, puisque ce geste supprime l'organe de synthèse des hormones féminines pouvant stimuler la croissance d'une tumeur mammaire. Certains médicaments peuvent se substituer au geste chirurgical, avec une efficacité moins bien établie à ce jour.
- L'annexectomie bilatérale, c'est-à-dire le retrait des ovaires associé à celui des trompes de Fallope est proposé aux femmes ayant un **risque avéré de cancer de l'ovaire lié à la mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2***. Dans tous les cas, la question d'un éventuel projet parental sera évoquée dans le cas où une chirurgie prophylactique est envisagée.
- **En cas de syndrome de Lynch**, le retrait de la partie du côlon (colectomie) présentant une densité importante d'anomalies non cancéreuses peut être proposé si ces dernières ne peuvent être prises en charge autrement. Le risque de cancer gynécologique associé au syndrome de Lynch étant également élevé, un retrait de l'utérus (hystérectomie) associé à une annexectomie est proposé aux femmes concernées.

---

6. INCa, *Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique*, 2009.

- **Lorsqu'un patient présente un risque avéré de cancer lié à une polypose adénomateuse familiale (PAF)**, une exérèse préventive du côlon (colectomie) peut être proposée au patient lorsque le nombre d'adénomes apparaît élevé.
- **En cas de cancer gastrique diffus héréditaire lié à la mutation du gène *CDH1***, une gastrectomie totale (retrait de l'estomac) est envisagée. La continuité du tube digestif est ensuite rétablie, mais cette chirurgie nécessite ensuite d'adapter son mode d'alimentation (nombre et volume des repas).
- **Certaines personnes atteintes de néoplasie endocrinienne** multiple de type 2 ont un risque accru de cancer de la thyroïde. Lorsque la situation clinique le nécessite, une thyroïdectomie (retrait de la thyroïde) peut être proposée.

Toutes ces procédures sont très particulières puisqu'elles sont proposées à des personnes non malades et qui, peut-être, ne développeront jamais la maladie. Elles demandent d'autant plus de précautions qu'il s'agit de procédures chirurgicales lourdes et qu'elles ont des conséquences fonctionnelles et esthétiques importantes. Elles ne sont donc proposées qu'à des personnes ayant un risque élevé de développer un cancer.

Lorsqu'un traitement prophylactique est envisagé, les patients font l'objet de toutes les attentions de la part de l'équipe médicale qui détaille précisément les modalités de l'opération, ses risques, ses avantages et ses conséquences. Pour aider le patient à prendre une décision, plusieurs consultations peuvent être programmées. Si le patient refuse, il bénéficiera d'une surveillance étroite et personnalisée, adaptée à son cas.

Selon la mutation génétique identifiée, une **chirurgie préventive peut être proposée.**

# Les espoirs de la recherche

Afin de mieux prévenir et lutter contre les cancers d'origine héréditaire, la recherche travaille à avoir une compréhension toujours plus fine des gènes et de leur mutation.

## Améliorer les tests génétiques

L'analyse directe des gènes est possible depuis une vingtaine d'années. Les progrès réalisés depuis lors ont permis de rendre ces examens suffisamment sensibles et accessibles pour envisager leur utilisation en routine. L'enjeu est maintenant d'augmenter la sensibilité des méthodes disponibles et surtout les connaissances pour être en mesure de détecter le plus de mutations responsables des formes familiales de cancer. L'amélioration des techniques d'analyse vise aussi à réduire la durée de réalisation des tests, ce qui permettrait de raccourcir les délais d'attente. Les Plans cancer successifs ont permis aux tutelles de santé (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Institut national du cancer) d'apporter un soutien important au développement de l'offre de soins et de l'accessibilité aux tests dans ce domaine.

## Poursuivre la compréhension des liens entre gènes et cancer

Soixante-dix mutations génétiques prédisposant au cancer peuvent aujourd'hui être identifiées. Mais d'autres existent probablement, notamment pour les cancers familiaux de pénétrance faible ou moyenne. La

recherche en oncogénétique est très active dans ce domaine. Elle s'intéresse d'abord aux gènes de prédisposition qui n'auraient pas encore été identifiés. Pour cela, les chercheurs s'appuient sur l'étude de familles dans lesquelles la survenue successive de cancers n'a pas été corrélée à la présence d'un gène de prédisposition.

D'autres recherches sont aussi conduites autour des gènes dits « de susceptibilité ». Les gènes peuvent présenter des petites différences d'une personne à l'autre. Il apparaît que certaines « versions » de gènes particuliers augmentent le risque de cancer, de façon modérée et uniquement lorsqu'elles sont combinées à certains facteurs environnementaux (tabac, produits chimiques, etc.). Des gènes de susceptibilité ont été trouvés dans le cancer du poumon : ils permettraient d'expliquer en partie pourquoi certains fumeurs ne développent pas de cancer, alors que d'autres, plus modestes, sont rapidement touchés par la maladie. Dans le cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate... de tels gènes commencent à être identifiés. Toutefois, leur détection n'est pas encore utilisée dans la pratique médicale.

À l'inverse, chez certaines personnes porteuses d'une prédisposition génétique de forte pénétrance, le cancer ne se développe pourtant pas. De nombreux scientifiques tentent de comprendre pourquoi. L'hypothèse actuellement la plus probable est que d'autres gènes, modulateurs ou protecteurs, interviendraient pour empêcher le cancer de se développer.

## De la génétique à l'épigénétique

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de la génétique, les chercheurs ont de plus en plus d'arguments pour dire que la génétique seule ne suffit pas à déterminer le risque de cancer. Le rôle de l'épigénétique est de plus en plus mis en avant : il concerne l'ensemble des mécanismes mis en œuvre par les facteurs environnementaux pour l'expression des gènes. Ainsi, un gène à risque tumoral peut s'exprimer ou non selon la nature de son environnement direct (ADN, molécules, protéines, etc.) et plus extérieur (tissu, organe, individu, etc.). L'objectif de la recherche est donc de mieux identifier les déterminants importants de l'épigénétique et comprendre comment ils interviennent dans l'expression des gènes. Ces travaux permettront de développer des médicaments qui pourront bloquer leur rôle et réduire ainsi le risque de développement des tumeurs.

## Des traitements spécifiques

Identifier les anomalies génétiques n'est pas seulement utile pour prévenir le risque de cancer ou améliorer le pronostic. Il pourrait aussi avoir un intérêt thérapeutique. Une partie de l'activité de recherche consiste donc à développer des traitements spécifiques pour les personnes présentant un gène de prédisposition. Par exemple, des molécules (appelées « inhibiteurs de PARP – poly-ADP-ribose-polymérase ») sont aujourd'hui en développement pour traiter les cancers du sein et de l'ovaire liés aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*. L'une d'elles, l'olaparib, a ainsi récemment reçu, par l'Agence du médicament européenne (EMA), un avis favorable pour une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des cancers de l'ovaire liés aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Certaines molécules peuvent aussi avoir un intérêt préventif. Ainsi, des traitements, bloquant l'action des œstrogènes qui favorisent le développement du cancer du sein, sont en évaluation à titre préventif chez les personnes présentant une prédisposition génétique<sup>7</sup>.

La thérapie génique est aussi étudiée : elle vise à réintroduire une version normale et fonctionnelle du gène altéré dans les cellules du patient, ou à moduler l'expression d'autres gènes qui interviennent dans la défense de l'organisme contre le cancer. Augmenter l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs pourrait par exemple améliorer le contrôle du cancer. Les essais de thérapie génique n'ont cependant pas encore permis de progrès notables en cancérologie.

Les traitements les plus prometteurs lorsque la maladie est déclarée, sont les traitements qui se fondent sur les défauts de fonctionnement des cellules causés par l'altération génétique héritée. Ces thérapeutiques sont dites « ciblées ».

Enfin, l'objectif de la recherche est de proposer des traitements prévenant la maladie. Elle vise aussi à traiter la maladie dans le cas où elle se développerait, qu'il s'agisse de maladie orpheline de tout traitement ou de maladie pour laquelle les médicaments existants sont insuffisamment efficaces ou mal tolérés. Elle permet aussi de proposer plusieurs alternatives dans une même indication. Si une maladie doit ne plus répondre à un premier médicament, un second peut ainsi prendre le relais.

## La Fondation ARC et la recherche sur les liens entre cancer et hérédité

La Fondation ARC finance des projets de recherche dont l'objectif est de mieux caractériser les prédispositions génétiques à l'origine des cancers et d'identifier les mécanismes par lesquels ces prédispositions favorisent le développement de tumeurs. L'enjeu est d'améliorer la prise en charge des personnes à haut risque de cancer qu'il s'agisse de la prévention, du dépistage ou du développement de nouveaux traitements.

De 2009 à 2013, 48 projets sur les liens entre hérédité et cancer ont reçu le soutien de la Fondation ARC pour un montant global de plus de 3,1 millions d'euros.

### → COMPRENDRE COMMENT SE FORMENT LES CANCERS HÉRÉDITAIRES

Plusieurs équipes financées par la Fondation ARC étudient les mécanismes de la formation des cancers héréditaires pour lesquels des prédispositions génétiques ont déjà été identifiées. Elles recherchent par exemple comment les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou *MMR* favorisent respectivement la survenue des cancers du sein et des cancers colorectaux, en étudiant le rôle que jouent ces gènes en temps normal dans la réparation des anomalies génétiques.

La Fondation ARC soutient aussi des projets de recherche sur des maladies génétiques pouvant évoluer en cancers (anémie de Fanconi, xeroderma pigmentosum, syndromes de Lynch ou de Li-Fraumeni, thrombopénies familiales, syndromes lymphoprolifératifs liés au chromosome X, etc.). Plusieurs visent à mieux comprendre comment des anomalies de la formation des cellules sanguines intervenant dans certaines de ces maladies génétiques peuvent dériver en leucémies.

Plus généralement, l'objectif de ces équipes est de déterminer quelles sont les stratégies les plus adaptées pour prévenir ou traiter ces différentes formes de cancers héréditaires.

**→ IDENTIFIER DE NOUVELLES PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AUX CANCERS**

Des équipes financées par la Fondation ARC cherchent à identifier de nouvelles prédispositions génétiques aux cancers. Certaines étudient comment les cancers héréditaires se déclenchent et pourquoi des mutations génétiques sont pathologiques chez certaines personnes et sans effet chez d'autres. D'autres équipes analysent le rôle potentiel des associations avec d'autres facteurs de risque comme la consommation de tabac ou des expositions environnementales.

**→ AMÉLIORER LA PRÉVENTION DES CANCERS HÉRÉDITAIRES**

La Fondation ARC soutient plusieurs projets sur la prise en charge des personnes à haut risque de cancer. L'objectif de ces recherches est par exemple d'évaluer le risque individuel des femmes d'être touchées par un cancer du sein afin de pouvoir leur proposer une prise en charge médicale adaptée incluant prévention et dépistage.

# LES CONTACTS

## L'Institut national du cancer (INCa)

L'INCa consacre un dossier à l'oncogénétique et répertorie les consultations spécialisées en France :

**[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)**

Il propose aussi un service d'information et d'écoute pour les patients et les proches au **0 805 123 124**

*(service et appel gratuits du lundi au vendredi, de 9 h à 19 h et le samedi de 9 h à 14 h).*

## Les centres de lutte contre le cancer

Assurent des missions de soins, de recherche et d'enseignement, avec la volonté permanente d'accroître la qualité et l'accessibilité aux soins. Constituant un réseau à la fois régional et national, ces centres sont porteurs d'un modèle de prise en charge globale et multi-disciplinaire des personnes atteintes d'un cancer.

**[www.unicancer.fr](http://www.unicancer.fr)**

## Orphanet

Est un site d'information sur les cancers rares, notamment héréditaires.

**[www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

# LE LEXIQUE

## **Cas index**

Sujet atteint d'un cancer issu d'une famille dans laquelle une anomalie génétique est suspectée, et chez qui est menée l'analyse génétique initiale.

## **Épigénétique**

Environnement direct des gènes qui influence leur expression.

## **Exérèse**

Intervention chirurgicale consistant à retirer de l'organisme un élément qui lui est nuisible ou inutile (organe, tumeur, corps étranger, etc.).

## **Inhibiteur de PARP**

Molécules qui ont pour mission de perturber le système de réparation de l'ADN déjà mis en échec dans les cellules tumorales présentant une mutation du gène *BRCA*. En renforçant l'instabilité du patrimoine génétique des cellules tumorales, les inhibiteurs de PARP peuvent entraîner la mort de celles-ci.

## **Leucémie**

Cancer du sang.

## **Mutation**

Modification aléatoire et définitive d'un gène.

## **Néoplasie endocrinienne**

Maladie héréditaire dans laquelle surviennent plusieurs types de tumeurs endocriniennes pouvant toucher différentes glandes (thyroïde, parathyroïde, médullosurrénales...).

## **Oncogénétique**

Génétique des cancers.

## **Pénétrance**

Probabilité d'expression d'un gène.

## **Prophylactique**

Se dit d'un traitement visant à prévenir la survenue d'une maladie.



# Des publications pour vous informer

DISPONIBLES GRATUITEMENT

→ Sur le site de la Fondation ARC - [www.fondation-arc.org](http://www.fondation-arc.org)

→ Par mail - [publications@fondation-arc.org](mailto:publications@fondation-arc.org)

→ Par courrier à l'adresse suivante :

**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer**  
9 rue Guy Môquet – BP 90003 – 94803 VILLEJUIF cedex

## COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR

### Les brochures

- Cancer et hérédité
- La prise en charge des adolescents et jeunes adultes en cancérologie
- Le cancer
- Les cancers colorectaux
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aérodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule
- Les cancers professionnels
- Les leucémies aiguës de l'adulte
- Les leucémies chroniques de l'adulte

- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les néphroblastomes
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins de support en cancérologie
- Les soins palliatifs en cancérologie
- Les tumeurs du système nerveux central de l'enfant
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

### Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer à domicile
- Soigner un cancer par cellules CAR-T
- Soigner un cancer par chimiothérapie
- Soigner un cancer par greffe de moelle osseuse
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées

# Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers.



@Marie-Ève BROUET / Fondation ARC

## Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé :  
**www.fondation-arc.org**
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au :  
**01 45 59 59 09** ou **donateurs@fondation-arc.org**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au :  
**01 45 59 59 62**

