

Chapitre 4

Facteurs de risque génétique

A. Brédart, A. De Pauw, C. Colas, D. Stoppa-Lyonnet, S. Dolbeault

Synthèse

- En 2017, une trentaine de syndromes de prédisposition génétique sont recensés, associés à une ou plusieurs localisations tumorales, avec une pénétrance variable d'une prédisposition à l'autre. La mise en place d'analyses de panels de gènes permet d'expliquer davantage de formes familiales d'affections cancéreuses. Toutefois, elle peut aussi conduire à l'identification de résultats non sollicités. Une information préalable du patient est nécessaire.
- Le risque génétique est pris en charge dans le cadre de consultations spécifiques et pluridisciplinaires dont l'objectif est d'aider le consultant à prendre une décision quant à l'opportunité d'effectuer un test génétique et, si une mutation est identifiée, lui transmettre des recommandations de prise en charge médicales adaptées.
- Mais le test génétique peut avoir des conséquences psychologiques, tant au niveau individuel qu'au niveau familial, et il convient pour cela de se poser des questions cliniques, tant sur les versants psychologiques qu'éthiques, en vue d'offrir à toute personne qui initie cette démarche un accompagnement clinique et psychologique sur mesure.

Introduction

Le cancer est une maladie génétique de la cellule puisque cette pathologie est caractérisée par l'accumulation d'anomalies chromosomiques et/ou génétiques (ou épigénétiques) qui sont responsables du passage de la cellule d'un état normal à un état tumoral. Il est question alors de transformation tumorale. Les anomalies génétiques conduisant à cette transformation peuvent être acquises spontanément du fait d'erreurs de réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) lors de la division cellulaire ou bien être induites par des agents mutagènes. Elles correspondent à des « mutations somatiques » car acquises au cours de la vie et n'étant transmises qu'aux cellules qui en descendent (c'est-à-dire, clone de cellules). La cellule est dotée de systèmes de réparation de l'ADN qui lui permettent de limiter l'accumulation de ces altérations. En cas d'accumulation de ces accidents génétiques, la cellule comporte un autre système pouvant induire sa mort : c'est le mécanisme de l'apoptose. Mais les cellules peuvent échapper à l'apoptose, en particulier en cas d'altération du gène TP53, et ainsi conserver des mutations qui favoriseront la transformation tumorale. Il faut noter que toutes les mutations qui surviennent dans une cellule ne vont pas nécessairement être impliquées dans le processus tumoral : ne sont concernées que celles qui surviennent dans

des gènes dont le produit participe à une, voire à des voies cellulaires impliquées dans le cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, la différenciation, etc. La transformation tumorale est un processus darwinien : les cellules ayant des altérations dans les voies cellulaires citées ont un avantage sélectif et peuvent de ce fait survivre. Les mutations survenant dans ces gènes seront appelées mutations *driver* de la transformation tumorale alors que les autres mutations, sans rapport direct avec le processus tumoral, sont appelées *passenger*. Le nombre de mutations, ou plutôt le quota de mutations, nécessaires à la transformation tumorale est faible, variable d'une tumeur à une autre. Il est probablement inférieur à cinq dans les tumeurs embryonnaires de l'enfant et d'une dizaine dans les carcinomes de l'adulte.

On oppose aux mutations somatiques les « mutations constitutionnelles » (ou mutations germinales). Les mutations constitutionnelles sont retrouvées dans toutes les cellules d'un organisme. Elles sont le plus souvent héritées de l'un des deux parents ou secondaires à une néomutation survenue dans les gamètes parentaux. Elles sont héréditaires et peuvent donc être transmises à la génération suivante. Il faut distinguer les néomutations survenues très tôt après la conception et conduisant à des situations de mosaïque, à un risque d'apparition de la maladie génétique considérée dépendant de la distribution dans l'organisme de l'altération responsable et à un risque de transmission à la descendance, là encore dépendant de la présence de l'altération au niveau des gamètes.

La notion de prédisposition génétique au(x) cancer(s) est une notion relative. Elle correspond à une augmentation du risque d'affection cancéreuse ou d'une affection cancéreuse donnée d'une personne par rapport à une autre, appariée pour le sexe, l'âge et l'exposition aux agents mutagènes. Autrement dit, si l'on revient au processus biologique de la tumorigenèse, il s'agit de situations où le quota de mutations nécessaires à la transformation cellulaire est atteint plus rapidement. Ainsi, lorsqu'une mutation d'un gène clé du processus tumoral est constitutionnelle, une étape est déjà franchie. Ces mutations interviennent sur des gènes *gatekeeper* impliqués préférentiellement dans le contrôle du cycle cellulaire et dans l'apoptose. Le quota de mutation peut être atteint plus rapidement en cas d'altération sur des gènes *caretaker* impliqués dans la stabilité du génome ou la détoxification des agents mutagènes ([Kinzler et Vogelstein, 1997](#)).

Gènes de prédisposition et risque de cancers

Généralités

Le cancer est une pathologie fréquente retrouvée dans toutes les familles. Il est décrit cependant, et depuis déjà de nombreuses années, des formes familiales d'affection cancéreuse dans lesquelles on compte un nombre particulièrement élevé d'individus ayant été atteints d'une ou plusieurs affections cancéreuses. Broca, au XIX^e siècle, avait rapporté dans l'un de

ses ouvrages une généalogie qui comprenait vingt-quatre femmes sur cinq générations, dix décès par cancer du sein et quatre autres par cancer du foie. De même, Warthin décrit, dès 1913, des formes familiales de cancers du côlon (Marra et Boland, 1995). Au cours des trente dernières années, les connaissances médicales sur les prédispositions génétiques aux affections cancéreuses se sont considérablement accrues, d'abord grâce aux études épidémiologiques des formes familiales d'affection cancéreuse, puis grâce à la découverte d'un certain nombre de gènes responsables, découvertes qui ont reposé sur la contribution des familles à cas multiples et sur l'utilisation des cartes génétiques et physiques du génome humain et enfin sur les capacités de séquençage de l'ADN qui n'ont cessé d'augmenter. Le [tableau 4.1](#) reprend les syndromes de prédisposition génétique identifiés à l'heure actuelle. Une prédisposition donnée est associée à une ou plusieurs localisation(s) tumorale(s), il est alors fait mention de « spectre tumoral ».

Tableau 4.1.
Principaux syndromes de prédisposition.

Syndrome de prédisposition	Gènes de prédisposition	Risques tumoraux principaux
Cancer du sein et/ou de l'ovaire familial	BRCA1	Sein, ovaire
	BRCA2	Sein, ovaire (prostate, pancréas, mélanome)
	PALB2	Sein (spectre tumoral encore en cours d'investigation)
Syndrome de Lynch	MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	Spectre étroit : côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies excrétrices urinaires Spectre large : estomac, ovaire, voies biliaires, cerveau, peau (lésions sébacées)
Polypose adénomateuse familiale	APC	Côlon, duodénum, tumeurs desmoïdes, thyroïde, cerveau (médulloblastomes), foie (hépatoblastome chez l'enfant)
Polypose Juvénile	SMAD4, BMPR1A	Côlon, estomac
Neurofibromatose de type 1	NF1	Phéochromocytome, sarcomes, tumeurs des gaines nerveuses (schwannomes), tumeurs endocrines du pancréas, méningiomes, épendymomes
Neurofibromatose de type 2	NF2	Schwannomes, méningiomes, gliomes, neurinome de l'acoustique, épendymomes
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK11	Côlon, intestin grêle, sein, ovaire, col utérin, testicule, pancréas
Rétinoblastome	RB1	Rétinoblastome, pinéalome, sarcomes, tumeurs bronchiques, mélanome
Mélanome	p16 (CDKN2A), CDK4	Mélanome, pancréas
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53	Sarcomes, sein, tumeurs cérébrales, corticosurrénalome

Syndrome de von Hippel-Lindau	VHL	Rein, phéochromocytome, hémangioblastome, pancréas (tumeurs endocrines)
Syndrome de Cowden	PTEN	Sein, thyroïde, endomètre, côlon, rein
Cancer de l'estomac familial	CDH1	Estomac (formes diffuses), sein (carcinomes de type lobulaire)
Néoplasie endocrine multiple de type 1	MEN1	Adénomes hypophysaires, parathyroïde, tumeurs endocrines du pancréas
Néoplasie endocrine multiple de type 2A	RET	Phéochromocytome, adénome parathyroïdien, thyroïde (cancer médullaire)
Syndrome de Denys-Drash/syndrome WAGR	WT1	Néphroblastome, mésothéliome, gonadoblastome, tumeurs de Wilms
Sclérose tubéreuse de Bourneville	TCS1-2	Rein, hémangioblastome, astrocytome

Les prédispositions génétiques connues aujourd'hui correspondent le plus souvent à un déterminisme génétique simple, c'est-à-dire à une situation monogénique de transmission autosomique dominante associée à un risque tumoral majeur, et donc à une pénétrance élevée – la pénétrance correspond à la proportion d'individus possédant un trait génétique donné (c'est-à-dire, un génotype) qui exprime le caractère correspondant (c'est-à-dire un phénotype qui correspond, dans le cas des prédispositions aux affections cancéreuses, à la proportion d'individus porteurs d'une mutation responsable d'une prédisposition qui vont effectivement développer une tumeur en lien avec cette mutation).

Les gènes responsables de ces prédispositions sont présents dans chaque cellule en deux exemplaires : un exemplaire d'origine paternelle et un exemplaire d'origine maternelle. Les prédispositions génétiques de mode dominant qui sont les plus fréquentes correspondent à la mutation constitutionnelle d'une seule copie du gène. Elles sont souvent héritées car, dans ces formes dominantes, si un parent est porteur d'une prédisposition génétique, il a un risque sur deux de la transmettre à sa descendance, que ce soit à un garçon ou à une fille (aujourd'hui, tous les facteurs de prédisposition génétique identifiés sont localisés sur les autosomes, chromosomes communs aux hommes et aux femmes). Il existe quelques cas de prédispositions autosomiques récessives (c'est-à-dire des polyposes liées à MUTYH, ou à NTHL1). Dans cette situation, la prédisposition est liée à la présence de deux mutations sur les deux copies du gène responsable, chaque mutation étant héritée d'un parent. Les parents sont dits « hétérozygotes » car ils n'ont qu'une copie mutée : ils ne sont pas prédisposés eux-mêmes.

Les âges au diagnostic inférieurs aux âges moyens de la population générale, la multiplicité des atteintes tumorales chez une même personne, la présence d'une histoire familiale d'affections cancéreuses dont les sites primitifs appartiennent au spectre de la prédisposition, sont des éléments en faveur d'un syndrome de prédisposition génétique. Le spectre tumoral peut être dépendant de la fonction du gène et de son expression tissulaire (par exemple, le carcinome médullaire de la thyroïde et les altérations du gène RET). Dans la plupart des cas, le spectre tumoral a une spécificité spatiale (c'est-à-dire un risque tumoral pour certaines

localisations uniquement) voire temporelle (c'est-à-dire un risque tumoral à une période donnée de la vie uniquement), alors qu'il s'agit de gènes d'expression ubiquitaire impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (par exemple, les mutations du gène RB1 sont associées à un risque majeur de rétinoblastome dans la petite enfance) ou dans la réparation de l'ADN (par exemple, les mutations de BRCA1 ou BRCA2 ont un spectre tumoral étroit alors que leur expression est ubiquitaire). Ce paradoxe est encore inexpliqué mais plusieurs hypothèses, non exclusives et différentes d'une situation à l'autre, sont proposées.

La valeur des risques tumoraux varie d'une prédisposition à l'autre. La pénétrance est par exemple complète dans le cadre des mutations du gène APC impliqué dans la polypose adénomateuse familiale (c'est-à-dire que le risque de cancer du côlon est proche de 100 %). Elle est incomplète dans le cadre des mutations des gènes MMR (c'est-à-dire MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) impliquées dans le syndrome de Lynch. Le risque de cancer du côlon à 70 ans est de l'ordre de 38 % (IC : 25-59 %) chez les hommes et de 31 % (IC : 19-50 %) chez les femmes ([Bonadona *et al.*, 2011](#)).

Il reste un certain nombre de facteurs de prédisposition génétique à identifier puisqu'un très grand nombre de formes familiales d'affections cancéreuses et dont la sévérité laisse peu de place au hasard, ne s'expliquent pas par des altérations des gènes mis en cause aujourd'hui. Des gènes de transmission autosomique dominante seront encore impliqués, mais les fréquences des mutations de ces gènes seront beaucoup plus faibles et ne peuvent être mises en évidence par des approches de liaison génétique, approches qui ont permis au cours de ces dernières décennies l'identification d'un grand nombre de gènes de maladies génétiques. Par ailleurs, des situations plus complexes devraient être comprises. D'autres modèles de transmission génétique sont ainsi évoqués, en particulier récessifs. Des modèles digéniques, voire oligogéniques sont aussi évoqués : des altérations ou des variants d'un gène donné donneraient de façon isolée une faible augmentation du risque tumoral, mais l'interaction avec d'autres gènes de susceptibilité pourrait entraîner un risque tumoral élevé. Ces gènes pourraient être responsables d'un nombre important de cas de cancers sporadiques (c'est-à-dire des cas isolés). Leur pénétrance étant peu élevée, ils ne conduiraient pas toujours à l'apparition d'une forme familiale. Leur identification est d'autant plus difficile qu'il existe certainement une forte hétérogénéité génétique, c'est-à-dire des gènes différents à l'origine d'un même risque. Il est alors aisé de comprendre que les prédispositions génétiques clairement identifiées aujourd'hui ne concernent qu'une faible partie des personnes touchées par une affection cancéreuse. Pour reprendre la métaphore de l'iceberg, il est clair que l'essentiel des facteurs de prédisposition aux affections cancéreuses, constitué par sa partie immergée, n'est pas identifié. Les dix ou vingt prochaines années du développement de l'oncogénétique seront celles de la compréhension des situations de prédispositions complexes, car multigéniques et faisant intervenir leurs interactions avec l'environnement.

L'évolution constante des technologies en matière de séquençage de l'ADN a permis à la plupart des laboratoires d'analyse de modifier leurs pratiques entre 2013 et 2015. En effet, jusqu'à cette période, les analyses génétiques réalisées dans le cadre du diagnostic correspondaient à des analyses « ciblées » sur les gènes d'intérêt, par exemple BRCA1 et BRCA2 dans des contextes familiaux de cancer du sein et de l'ovaire (PALB2 n'était pas encore analysé). Grâce à l'arrivée dans les laboratoires du *next generation sequencing* (NGS) qui permet la réalisation d'un séquençage massif de l'ADN pour des coûts de moins en moins élevés, il est désormais possible d'étudier simultanément un très grand nombre de gènes au cours d'une même analyse. L'ensemble des gènes étudiés dans un laboratoire donné est inclus dans un unique processus de séquençage, correspondant à une analyse de panel de gènes.

Soulignons ici l'émergence d'un décalage entre technologie et pratique clinique : la technologie a en quelque sorte pris de vitesse les cliniciens en charge du conseil génétique, d'une part, parce qu'elle permet d'analyser, en plus des gènes d'intérêt, les gènes qui ne relevaient pas d'une prédisposition évoquée (par exemple, les gènes MMR dans une famille avec antécédents de cancer du sein), d'autre part, parce qu'elle permettait d'inclure un certain nombre de gènes de prédisposition « candidats » étudiés uniquement dans un cadre de recherche. Ainsi, la frontière entre objectif de recherche et objectif diagnostique est aujourd'hui parfois mouvante, ce qui a déjà pu conduire à la mise en œuvre d'analyses de certains gènes dans des panels dont les mutations n'étaient pas encore clairement associées à une augmentation du risque tumoral, c'est-à-dire pouvant expliquer certaines histoires familiales. C'est pourquoi certaines précautions doivent être rappelées : avant de faire basculer un gène de la recherche au diagnostic, la question doit être systématiquement posée d'une part, de la validité clinique d'un résultat (c'est-à-dire, « est-ce que le variant identifié correspond bien à un variant délétère ? »), d'autre part celle de l'utilité clinique (c'est-à-dire, « est-ce que le variant identifié, s'il est bien délétère, peut expliquer le phénotype observé ? »).

Aujourd'hui, chaque laboratoire analyse un panel de gènes de prédisposition aux affections cancéreuses qui lui est propre. En concertation avec les cliniciens, ils ne rendent de résultats que pour des gènes jugés pertinents pour le conseil génétique. Les données de séquençage générées pour les autres gènes du panel sont conservées et ne sont utilisées que dans un cadre de recherche. Pour les prédispositions fréquentes, une réflexion nationale est en cours pour harmoniser les pratiques. Elle a récemment débouché sur la définition d'un panel de 13 gènes dont l'analyse est recommandée dans les contextes de prédisposition sein/ovaire ([Moretta et al., 2018](#)).

La génétique est en évolution rapide et permanente. Demain, il ne sera plus question d'analyser en routine un panel de gènes mais l'ensemble des parties codantes des 22 000 gènes (c'est-à-dire les exomes), voire le génome entier d'un individu. Il existera de

plus en plus de nouvelles questions relatives à l'identification de résultats non sollicités (c'est-à-dire qui correspondent à des données incidentes aussi appelées « résultats non sollicités » et qui pourraient être transformées en « données secondaires » car données pouvant avoir un intérêt clinique) qui pourraient correspondre à l'identification d'une mutation dans un gène prédisposant à une maladie neurodégénérative par exemple, alors que le patient avait été rencontré du fait d'antécédents familiaux d'affections cancéreuses. La question toujours en suspens aujourd'hui consiste à savoir si ces résultats devront être communiqués aux patients et, le cas échéant, dans quelle perspective. Enfin, quelle place laisser à la demande du patient lui-même d'une telle communication ?

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire

L'hypothèse d'une prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire doit être évoquée devant certaines histoires familiales ou devant certaines histoires personnelles. Par exemple, trois cancers du sein chez des apparentées au premier ou au deuxième degré et appartenant à la même branche parentale quels que soient les âges de leur survenue, et/ou deux cancers du sein chez des apparentées au premier degré dont un au moins est survenu avant l'âge de 40 ans et/ou avec une atteinte bilatérale (c'est-à-dire au niveau des deux seins), et/ou une association dans une même famille ou chez un même cas index de cancers du sein et de l'ovaire sont des situations qui peuvent conduire à évoquer cette hypothèse. Les cancers du sein chez l'homme étant rares, ils sont très évocateurs de prédisposition génétique, qu'il s'agisse d'un cas isolé (c'est-à-dire avec une faible probabilité d'identifier une mutation) ou associé à une histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire (c'est-à-dire qui rendrait très probable l'existence d'une prédisposition). Un cancer du sein chez une jeune femme (c'est-à-dire âgée de moins de 36 ans) sans histoire familiale est aussi évocateur d'une prédisposition génétique ([Eisinger *et al.*, 1998a](#)). Les indications de test génétique à la recherche de prédispositions génétiques aux cancers du sein et/ou de l'ovaire reposent encore aujourd'hui essentiellement sur l'analyse des histoires familiales d'affections cancéreuses. Notons qu'il existe actuellement un élargissement des indications individuelles, comme les cancers épithéliaux de l'ovaire, en particulier séreux de haut grade, ou les cancers du sein triple négatif (c'est-à-dire RO-, RP-, HER2-). L'ajout de critères individuels a contribué à augmenter le nombre de personnes testées sans histoire familiale préalable (50 % des personnes porteuses d'une prédisposition n'ont pas d'histoire familiale) ([Alsop *et al.*, 2012](#) ; [Metcalf *et al.*, 2010](#)).

Il arrive dans certaines situations, de ne pas retenir une histoire personnelle et/ou familiale comme évocatrice d'une prédisposition sous-jacente alors qu'en réalité un facteur de prédisposition génétique se transmet de génération en génération dans la famille (par exemple, dans des histoires familiales peu informatives qui comportent peu de membres, ou encore des familles avec une surreprésentation masculine qui masque la possibilité de voir apparaître une

forme familiale de cancer du sein et/ou de l’ovaire). Ces situations constituent des limites de l’analyse des histoires familiales comme seul critère pouvant faire évoquer les syndromes de prédisposition génétique aux affections cancéreuses et ainsi orienter vers une étude génétique. Des analyses de signatures moléculaires tumorales, cherchant à identifier des défauts de la recombinaison homologue (c’est-à-dire la voie dans laquelle sont impliqués les gènes BRCA), comme la signature LST ([Manie et al., 2016](#)), pourraient être intégrées pour identifier des femmes atteintes sans contexte familial.

Trois gènes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l’ovaire donnant des risques majeurs sont aujourd’hui analysés en routine diagnostique. Il s’agit du gène BRCA1 localisé sur le chromosome 17, du gène BRCA2 localisé sur le chromosome 13 et du gène PALB2 localisé sur le chromosome 16. Les gènes BRCA1 et BRCA2, les mieux connus, sont étudiés dans un cadre diagnostique depuis plus de 20 ans. Ils sont impliqués dans 65 % des familles « sein-seul » et dans 95 % des familles « sein-ovaire » réunissant au moins quatre cas de cancer du sein avant l’âge de 60 ans et appartenant à la même branche parentale ([Ford et al., 1998](#)). Le gène PALB2 est lui étudié en routine diagnostique depuis 2014 (ou 2015 en France) et sa contribution dans les formes familiales de cancer du sein reste encore mal connue. Les mutations de ce gène semblent être dix fois moins fréquentes que les mutations de BRCA1 et BRCA2. Tous trois ont une pénétrance incomplète mais forte. Le risque cumulé de développer un cancer du sein chez les femmes porteuses d’altérations de ces gènes à l’âge de 80 ans est de 71 % (IC : 65-79 %) pour le gène BRCA1 et de 69 % (IC : 61-77 %) pour le gène BRCA2 (le risque moyen de la population générale étant de l’ordre de 10-12 %) ([Kuchenbaecker et al., 2017](#)). Dans un contexte d’altération du gène PALB2, le risque cumulé de cancer du sein à l’âge de 70 ans est de 35 % (IC : 26-46 %) ([Antoniou et al., 2014](#)). Le risque cumulé de cancer de l’ovaire à l’âge de 80 ans est de 44 % (IC : 36-53 %) pour le gène BRCA1 et de 17 % (IC : 11-25 %) pour le gène BRCA2 (risque moyen de la population générale de l’ordre de 1 %) ([Kuchenbaecker et al., 2017](#)). Le risque de cancer de l’ovaire dans un contexte d’altération du gène PALB2 n’est pas aujourd’hui considéré comme augmenté. Le [tableau 4.2](#) présente le risque cumulé à 80 ans de développer un cancer du sein ou de l’ovaire en cas de mutation du gène BRCA1, BRCA2 ou PALB2.

Tableau 4.2.

Mutation du gène BRCA1, BRCA2 ou PALB2 : risque cumulé à 80 ans de développer un cancer du sein ou de l’ovaire ([Antoniou et al., 2014](#) ; [Kuchenbaecker et al., 2017](#)).

	Risque pour la population générale	Risque pour une femme BRCA1	Risque pour une femme BRCA2	Risque pour une femme PALB2
en % [IC à 95 %]				

Cancer du sein	10	71 [65-79]	69 [61-77]	35 [26-46]
Cancer de l'ovaire	1	44 [36-53]	17 [11-25]	-

IC : intervalle de confiance.

Notons que le cancer du sein est une maladie extrêmement fréquente (c'est-à-dire qu'environ une femme sur huit à dix sera touchée au cours de sa vie : plus de 90 % des cas ne sont pas liés à une prédisposition génétique) et qu'il arrive d'identifier des femmes atteintes dans une famille qui ne sont pas porteuses de l'altération génétique familiale. Ces femmes atteintes d'un cancer du sein sporadique et qui n'ont pas hérité de l'altération génétique familiale correspondent à des phénotopies.

Ces trois gènes n'expliquent qu'une petite fraction des prédispositions héréditaires au cancer du sein et/ou de l'ovaire (c'est-à-dire qu'environ 10 % des familles bénéficient d'un test génétique). Il existe de nombreuses familles dont l'histoire est très évocatrice d'une prédisposition génétique sous-jacente et pour lesquelles aucune altération de ces gènes n'est identifiée. Certaines de ces familles présentent des mutations dans d'autres gènes connus, des mutations associées à une augmentation du risque de cancer du sein, comme le gène TP53, responsable du syndrome de Li-Fraumeni. Les risques d'autres affections cancéreuses sont aussi augmentés, comme le risque de sarcome ou de tumeur cérébrale (Birch, 1994). Ce syndrome est cependant rare et ne concerne que très peu de femmes, moins d'1 % des cas de cancer du sein. Sont aussi concernées les mutations des gènes PTEN ou STK11, respectivement responsables des syndromes de Cowden et de Peutz-Jeghers, ou le gène CDH1, responsable de formes familiales de cancers gastriques à cellules indépendantes.

Prise en charge en cas de mutation BRCA1, BRCA2 ou PALB2

Dans le cadre d'un travail collaboratif, un certain nombre de spécialistes (par exemple, des oncogénéticiens, des oncologues, des radiologues, des gynécologues) se sont accordés sur des recommandations de prise en charge des risques mammaire et ovarien pour les femmes porteuses d'altérations des gènes BRCA1 ou BRCA2 ou des femmes à très haut risque familial (Eisinger *et al.*, 1998 ; Eisinger *et al.*, 1998b ; Eisinger *et al.*, 2004). Ces travaux ont été actualisés et ont donné lieu à la publication de nouvelles recommandations par l'Institut national du cancer (INCa, 2017). La prise en charge mammaire consiste en une palpation biannuelle par un médecin spécialisé à commencer à partir de 20 ans, une surveillance annuelle par IRM à partir de 30 ans jusqu'à 64 ans, une mammographie (une incidence par sein de 30 à 64 ans puis deux incidences) plus ou moins une échographie mammaire. Cette surveillance mammaire peut être commencée plus précocement, par IRM et échographie, au

Amélie Hertay 10/4/y 11:30

Commentaire [1]: Ajouter un a après 1998 (cf remarque en bibliographie)

plus tôt à l'âge de 25 ans, en cas de cancer du sein dans la famille survenu avant l'âge de 35 ans (c'est-à-dire cinq ans avant l'âge le plus jeune de survenue d'un cancer du sein).

La possibilité d'une mammectomie prophylactique doit être systématiquement abordée. Ce geste peut être accepté à partir de 30 ans ou plus précocement en cas d'antécédents familiaux survenus avant cet âge. Cette chirurgie constitue aujourd'hui la seule stratégie efficace de prévention du cancer du sein. L'annexectomie bilatérale prophylactique (c'est-à-dire, ovaire et trompe) amoindrit également le risque de cancer du sein, avec une diminution pouvant atteindre 50 % si cette intervention est réalisée avant la ménopause ([Rebbeck et al., 1999](#)). L'alternative de la mammectomie prophylactique reste une alternative encore peu choisie bien que l'effet « Angelina Jolie » ait entraîné une augmentation de la demande ([Evans et al., 2015](#)). Si la chirurgie réduit considérablement le risque d'affection cancéreuse, elle ne le supprime pas totalement. Une affection cancéreuse peut en effet encore se développer à partir de tissus mammaires résiduels, notamment dans les régions sous-claviculaire et axillaire. Un traitement hormonal préventif par tamoxifène (c'est-à-dire un anti-œstrogène) est proposé dans certains pays, mais celui-ci est associé à un risque carcinogène (c'est-à-dire une augmentation de la fréquence des tumeurs de l'endomètre) et n'est pas proposé en France aujourd'hui.

Concernant la prise en charge ovarienne, le dépistage des lésions tumorales est beaucoup plus difficile à réaliser. Ainsi, la seule prévention efficace du risque ovarien consiste en une annexectomie bilatérale prophylactique, qui est recommandée à partir de l'âge de 40 ans en cas d'altération du gène BRCA1 et qui peut être différée à l'âge de 45 ans en cas d'altération du gène BRCA2. Comme pour la mammectomie prophylactique, l'annexectomie prophylactique n'élimine pas complètement le risque d'affection cancéreuse puisqu'il existe des cas de carcinose péritonéale primitive post-annexectomie ([Laki et al., 2007](#)). Concernant la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation du gène PALB2, il n'y a pas aujourd'hui de recommandations officielles mais elles sont calquées sur celles des femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou du gène BRCA2 pour ce qui est de la prise en charge mammaire, les risques de cancer du sein ayant le même ordre de grandeur. En revanche, il n'existe aujourd'hui aucune prise en charge ovarienne spécifique recommandée dans ce contexte. Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer, en fonction de l'évolution rapide des connaissances. L'[encadré 10.1](#) reprend les alternatives de prise en charge actuellement proposées.

<B type A>

Encadré 10.1.

Mutation du gène BRCA1, BRCA2 ou PALB2 : alternatives de prise en charge

Prise en charge mammaire pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1, BRCA2 ou PALB2

- Surveillance clinique mammaire biannuelle dès l'âge de 20 ans puis, à partir de 30 ans, ajout d'une surveillance annuelle par IRM (jusqu'à 64 ans), mammographie (une incidence par sein jusqu'à 64 ans en l'absence d'antécédent tumoral, puis deux incidences) ± échographie.
- Mammectomie prophylactique bilatérale discutée à partir de l'âge de 30 ans.

Prise en charge ovarienne pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2

Recommandation d'annexectomie bilatérale prophylactique à partir de 40 ans en cas d'altération du gène BRCA1, geste qui peut être différé à l'âge de 45 ans en cas d'altération du gène BRCA2.

Prise en charge clinique d'un risque génétique

Diagnostic de prédisposition génétique

Les prédispositions aux affections cancéreuses qui font l'objet de tests génétiques diagnostiques sont celles pour lesquelles les risques tumoraux ont été établis et la prise en charge des personnes à risque définie. Celle-ci a pour finalité de diminuer la morbidité et la mortalité. Les enjeux de la consultation de génétique sont d'établir précisément pour une personne donnée, mais aussi pour ses apparentés, les risques d'affections cancéreuses et de proposer une prise en charge médicale adaptée pour répondre à ces risques. Dans la majorité des cas, cette prise en charge consiste en une surveillance précoce et rapprochée conduite en milieu spécialisé. Des interventions chirurgicales préventives peuvent être proposées (par exemple, mammectomie) voire recommandées pour certaines (par exemple, annexectomie).

Du fait de la grande diversité des mutations – mutations qui sont en règle générale différentes d'une famille à l'autre –, et surtout du fait qu'une mutation clairement délétère n'est pas toujours identifiée, les tests sont conduits en deux temps : analyse d'un cas index (c'est-à-dire une analyse primaire), analyse des apparentés si une mutation a été identifiée (c'est-à-dire un test ciblé sur la mutation). Le cas index est en général une personne qui a la plus forte probabilité, dans une famille donnée, d'être porteuse de la prédisposition génétique. Si, à l'issue du test génétique, aucune mutation n'a été identifiée, le test est considéré comme peu informatif, en particulier s'il a été conduit chez une femme ayant une histoire familiale sévère d'affections cancéreuses et, dans ce cas, aucun test ciblé ne peut être proposé aux apparentés. En revanche, si une mutation a été identifiée, un test ciblé peut être réalisé chez

ces derniers. Si celui-ci ne met pas en évidence l'altération identifiée chez le cas index, il peut être retenu que l'apparenté testé n'a pas hérité du facteur familial de prédisposition.

Certaines autres situations cliniques doivent être décrites. L'analyse des gènes de prédisposition peut ne pas permettre la mise en évidence d'une mutation délétère mais permettre d'identifier ce que l'on nomme un « variant génétique de signification inconnue ». Pour ce variant, il n'est pas possible, en l'état des connaissances actuelles, de conclure qu'il correspond à un variant génétique neutre (c'est-à-dire qui n'a aucun impact sur le risque tumoral) ou à un variant pathogène (c'est-à-dire qui est responsable de l'histoire familiale). Dans ce contexte, aucun test ciblé sur ce variant n'est réalisé dans la famille, sauf si des protocoles de recherche sont mis en place afin de l'étudier. Du fait des nombreux travaux de recherche en cours et de la meilleure compréhension de la signification de ces variants qui en résultera, beaucoup d'évolutions sont à prévoir dans les prochaines années.

Objectifs et déroulement de la consultation oncogénétique

Depuis les années 1990 se sont organisées à travers le monde des consultations d'oncologie génétique ([Eisinger et al., 2004](#) ; [Thompson et al., 1995](#)). Au cours de la consultation d'oncogénétique, les patients reçoivent une information personnalisée sur leur risque génétique d'affection cancéreuse mais aussi sur celui de leurs apparentés. La consultation d'oncogénétique permet de présenter les options de surveillance ou de prévention chirurgicale proposées en fonction du risque établi. Ces recommandations constituent l'un des enjeux majeurs de la consultation. L'oncogénéticien ou le conseiller en génétique vont également se soucier de l'anticipation de la transmission du résultat du test génétique et de la nécessité de partage de l'information au sein de la famille ([Patenaude et al., 2006](#)). Depuis 2013, en France, le cas index a la responsabilité légale d'informer sa parentèle de l'identification d'un facteur génétique de risque ([décret n° 2013-527, 2013](#)). En Belgique, il n'y a pas d'obligation légale d'informer la famille. Contrairement à la France, le médecin reste tenu au secret médical.

La première étape de la consultation consiste à estimer la probabilité pour la personne d'être porteuse d'une prédisposition. La reconstitution de l'histoire familiale et l'analyse de l'arbre généalogique sont effectuées à partir des antécédents médicaux personnels et familiaux (c'est-à-dire les données d'anamnèse ou la confirmation diagnostique par le dossier médical). L'estimation d'une probabilité de prédisposition génétique à partir de l'arbre généalogique est indicative et permet d'estimer les risques tumoraux et les probabilités d'identifier des altérations de gènes de prédisposition. Il existe un certain nombre de modèles mathématiques capables d'aider le clinicien à estimer la probabilité d'identifier une altération génétique et de calculer un risque tumoral (par exemple, modèle de Claus, BRCAPRO, MMRPRO, BOADICEA). La compréhension des histoires familiales d'affections cancéreuses a beaucoup progressé avec l'identification des mutations dans des gènes de prédisposition qui confèrent

une prédisposition à certains types d'affections cancéreuses. Si un facteur de prédisposition est identifié, cela permet de réaliser des tests ciblés chez les apparentés du cas index. Lorsqu'un test génétique est envisagé, plusieurs consultations sont prévues avec le généticien : une consultation pré-test « d'information », la réalisation effective du test génétique, une consultation post-test « de résultat » et des consultations de « suivi ». Notons que les deux premières étapes sont souvent réalisées en un seul temps, même si un temps de réflexion est toujours proposé au consultant avant la réalisation du test et qu'il est informé de la possibilité d'interrompre la démarche à n'importe quelle étape. Au cours de ces consultations sont envisagés, discutés et interprétés les tests génétiques. Avec le développement des connaissances médicales dans ce domaine, des consultations ultérieures peuvent être nécessaires pour mettre à jour les informations transmises, répondre aux nouvelles questions ou proposer une reprise des investigations en cas d'absence de facteur génétique de risque identifié.

Enjeux de la communication en oncogénétique

Au niveau individuel

La consultation d'oncogénétique a pour but de faciliter la compréhension du risque de prédisposition génétique, d'informer la personne qui consulte des options disponibles concernant la gestion médicale de ce risque, en limitant une possible anxiété suscitée par l'information, mais aussi de l'accompagner autant que faire se peut dans une démarche d'anticipation : anticipation de la nature des résultats, des possibilités de prise en charge et du risque des apparentés et de la nécessité de leur information. L'impact de cette communication s'évalue sur différents axes : amélioration des connaissances sur les aspects génétiques pertinents dans ce contexte, amélioration de la perception du risque de développer la maladie, impact sur la détresse, facilitation du choix d'options en ce qui concerne la réalisation d'un test génétique, adoption de mesures de surveillance ou d'intervention(s) prophylactique(s).

Le modèle de prise de décision médicale informée, partagée entre clinicien et patient, s'applique tout particulièrement à ce contexte ([Emanuel et Emanuel, 1992](#) ; [Hack et al., 2006](#) ; [Protiere et al., 1998](#)). En effet, ce modèle répond à une situation de choix entre différentes options : choix d'entreprendre ou non un test génétique, choix d'en connaître ou non le résultat, de décider de transmettre ou non, de manière immédiate ou différée, les informations reçues aux membres de la famille qui sont également concernés par cette information, choix d'opter pour une attitude de surveillance ou bien pour une prévention chirurgicale, dans l'objectif de diminuer son risque personnel de développer une affection cancéreuse. Sur ces différents points, et en particulier lorsque l'incertitude existe quant au

rapport bénéfice/risque de chacune des alternatives de la décision, il apparaît fondamental d'impliquer étroitement le patient, en l'aidant à révéler ses valeurs et ses préférences après avoir vérifié sa bonne compréhension du choix à faire ([Moumjid et al., 2003](#) ; [Schwartz et al., 2005](#)).

Si le mode de communication inhérent à la consultation d'oncogénétique est en théorie principalement rationnel, centré sur un apport d'informations médicales favorisant la prise de décision informée du patient, la réalité est tout autre puisque les facteurs subjectifs sont par ailleurs à l'œuvre. Ainsi, si l'on cherche à assurer une compréhension optimale des informations remises par le généticien ou le conseiller en génétique et à répondre aux besoins de soutien émotionnel et d'aide à la décision ou à la communication dans la famille du patient/consultant, le mode de communication « centrée sur le patient » doit impérativement être privilégié. Il s'agit de chercher à clarifier les besoins, préoccupations, croyances et en particulier la perception du risque afin de déterminer une démarche respectueuse de son autonomie dans la prise de décision ([Charles et al., 1999](#)). Un processus graduel d'information doit se mettre en place ([Julian-Reynier et al., 2003](#)). En effet, le clinicien en oncogénétique est confronté à la difficulté de fournir une information complexe dans un contexte émotionnellement chargé compte tenu, notamment, de l'évocation des antécédents personnels ou familiaux d'affection cancéreuse ([Dolbeault et al., 2006](#)).

Différentes initiatives ont été mises en place dans la pratique clinique et certaines ont été testées. Elles ont pour but de faciliter la communication d'informations dans le cadre de la consultation d'oncogénétique : remise d'une cassette enregistrée de la consultation, informations sous forme de CD-ROM générées en fonction de réponses caractérisant la situation personnelle, mise à disposition d'une lettre résumant les informations personnelles reçues, ou encore d'un livret d'information standardisé ([Mancini et al., 2006](#)). Des outils d'aide à la décision ont également été développés dans ce contexte ([Green et al., 2004](#) ; [Wakefield et al., 2007](#)). Ceux-ci sont accessibles en ligne comme l'outil de prédiction de la réduction de risque de cancer du sein ou de l'ovaire selon l'adoption de mode de prise en charge du risque associé à la présence d'une mutation BRCA1/2 (*BRCA tool*) ([Kurian et al., 2012](#)) ; ils peuvent être utilisés par les cliniciens en présence ou non de la personne concernée. Si ces outils apparaissent utiles à la pratique clinique, facilitant la communication d'informations complexes dans un contexte émotionnellement chargé où la capacité de compréhension et de décision peut être entravée par l'anxiété, voire par le déni, leur utilisation avec les patients peut néanmoins être difficile, notamment en matière de communication de probabilité et d'incertitude, ou d'adaptation aux préférences et besoins de communication des personnes s'adressant à la consultation ([Engelhardt et al., 2015](#) ; [Spellman et al., 2013](#)). Citons pour exemple les travaux de Bradbury *et al.* (2015 ; 2016) qui rendent compte de la complexité de l'apport d'informations dans le contexte de l'analyse de panel de gènes puisqu'il concerne des risques associés à différents gènes et différents types

d'affections cancéreuses. Un modèle d'information progressive selon les besoins *tiered-and binned model* a été développé résumant les options de test selon les catégories de risque.

Par ailleurs, un programme de formation à la communication sous forme de *feedback* individuel, réalisé sur base d'enregistrements vidéo issus de consultations réalisées par le clinicien, a été testé (Pieterse *et al.*, 2006). Cette formation, qui vise à améliorer la capacité du clinicien à percevoir et à clarifier les besoins des patients, a démontré des effets positifs sur les interactions clinicien-patient : meilleure prise en compte des aspects psychosociaux, plus grande capacité à évoquer les conséquences émotionnelles du test génétique, sans allonger pour autant le temps de consultation, alors que cet argument constitue souvent le premier frein évoqué par le médecin à qui l'on proposerait de telles formations.

Les études portant sur l'impact psychique de la consultation en oncogénétique conduisent aux principales conclusions suivantes : le risque d'induire un trouble psychopathologique avéré est peu probable et les niveaux d'anxiété ou de dépression restent comparables à ceux de la population générale ; les préoccupations relatives à l'affection cancéreuse peuvent être accrues mais les réactions émotionnelles sont appropriées à la situation. Les connaissances concernant les aspects génétiques propres au contexte sont accrues (Schwartz *et al.*, 2014) et la perception du risque est plus juste (Braithwaite *et al.*, 2004 ; Hopwood, 2005). Néanmoins, l'apport d'information génétique chez les personnes qui surestiment leur risque d'affection cancéreuse peut accentuer leur détresse et nécessiter une aide particulière à l'interprétation de cette information (Bredart *et al.*, 2017).

De fait, la perception du risque d'affection cancéreuse par le consultant constitue l'un des principaux facteurs qui sous-tend le souhait de réaliser le test génétique. Cependant, celle-ci ne correspond pas nécessairement au risque statistique calculé pour l'individu concerné. En effet, elle est souvent influencée par des idées préconçues ou des connaissances erronées, des expériences personnelles, un contexte culturel ou des prédispositions psychiques personnelles de l'individu (par exemple, pessimisme, lieu de contrôle). L'histoire familiale et les croyances associées peuvent également affecter l'interprétation du risque. Ainsi, la perception du risque augmente avec le nombre d'antécédents familiaux ou en présence d'un cas récent d'affection cancéreuse dans la famille. Van Dooren *et al.* (2004) ont mis en évidence deux formes de perception du risque : l'une cognitive, objective (c'est-à-dire, « quelle est votre estimation de votre risque de développer un cancer ? ») et l'autre affective, subjective (c'est-à-dire, « quel(le) est votre impression/sentiment concernant votre risque de développer un cancer ? » – « j'ai le sentiment d'avoir un risque faible/élevé de... ») et montrent combien cette dernière pouvait contribuer à la détresse. Il est donc important de prendre ces aspects en considération lors de la communication sur le risque.

Mais d'autres évolutions sont encore à considérer, scientifiques ou organisationnelles, qui vont dans le sens d'une complexité croissante.

Sur le plan scientifique, d'une part : les avancées technologiques récentes en oncogénétique permettent désormais de tester des panels de gènes et ont modifié la pratique clinique à différents niveaux. De fait, même s'il est attendu de pouvoir classer de nouveaux variants en matière de signification clinique, ce qui devrait permettre de clarifier les recommandations de bonne pratique clinique, d'autres variants encore plus nombreux vont également être identifiés sans que leur signification puisse être précisée. Le type de risque va se préciser aussi en fonction du type de mutations identifiées, des résultats différents susceptibles d'être remis aux différents membres d'une même famille et conduisant alors à des recommandations différentes de l'un à l'autre. Le recours à ces analyses de panel de gènes accroît en parallèle les difficultés de compréhension pour la personne testée, mais aussi d'interprétation d'un résultat, notamment lorsque le langage utilisé prête à confusion. C'est pourquoi, par exemple, les généticiens évitent de parler de résultat « positif » ou « négatif » et évoquent plus directement la notion de « porteur » ou « non porteur » au moment de la remise d'un résultat de test.

Sur un plan organisationnel, d'autre part : les indications de test génétique concernant un nombre plus important de personnes, l'organisation des consultations d'oncogénétique et de test génétique doivent être repensées. Cette évolution pourrait en effet amener des cliniciens non spécialisés en oncogénétique à s'impliquer dans ce domaine, non seulement pour identifier les personnes concernées mais aussi pour relayer les informations génétiques ou les recommandations de prise en charge, ce qui pose le problème de leur propre formation.

Dans le cadre des consultations d'oncogénétique, un certain nombre d'initiatives ont été testées, telles que la remise du résultat de test génétique par téléphone ou visioconférence ([Bradbury et al., 2016](#) ; [Schwartz et al., 2014](#)) ou au sein de groupes de personnes à risque ([Visser et al., 2011](#)). Ces nouvelles modalités ne semblent pas affecter la compréhension ou le retentissement psychologique de la démarche ([Schwartz et al., 2014](#)) même si les consultants préfèrent la consultation en face à face ([Hilgart et al., 2012](#) ; [Sie et al., 2014](#)). Il faut par ailleurs rester prudent quant à la généralisation de ces résultats, ces études étant généralement réalisées dans un cadre académique auprès de populations auto-sélectionnées ([Armstrong et al., 2012](#) ; [Madlensky, 2014](#)). Celles-ci, déjà confrontées à une histoire personnelle ou familiale d'affection cancéreuse, sont vraisemblablement mieux préparées aux résultats de test génétique que les personnes non atteintes d'une affection cancéreuse ou à moindre risque. La remise d'un résultat négatif non informatif (c'est-à-dire un variant non classifié/de signification clinique incertaine, en anglais : VUS pour *variant of uncertain significance*) peut exiger plus de temps pour ces personnes.

Tous ces enjeux renforcent encore le principe fondamental selon lequel la démarche en oncogénétique relève d'un processus pluridisciplinaire associant, selon les pays, généticiens, conseillers en génétique, oncologues, spécialistes d'organes, infirmières, psycho-oncologues,

afin de répondre au mieux aux besoins d'information et de soutien. L'entretien avec le psycho-oncologue explore les différents enjeux psychosociaux de la démarche en oncogénétique tels qu'indiqué dans l'encadré 10.2. La mise en commun des informations et perceptions respectives recueillies doit permettre une meilleure compréhension globale des attentes, des valeurs, des choix des consultant(e)s, ainsi que de leurs éventuelles difficultés psychologiques.

<B type A>

Encadré 10.2.

Oncogénétique : trame de la consultation de psycho-oncologie

- Motivation par rapport à la démarche en oncogénétique et contexte de la demande :
 - histoire personnelle et familiale ;
 - risque subjectif perçu ;
 - représentation de l'affection cancéreuse.
- Compréhension de l'information reçue lors de la première consultation d'oncogénétique :
 - compréhension générale (par exemple, faire reformuler le patient) ;
 - confrontation entre risque objectif et risque perçu ;
 - anticipation des résultats du test ;
 - conséquences sur le suivi médicochirurgical ;
 - impact sur la famille ;
 - à quels proches en parler et comment en parler ?
- Implication du conjoint et de la famille, soutien psychosocial.
- Incidence de la démarche en oncogénétique sur l'état psychologique :
 - antécédents psychologiques personnels et stratégies d'adaptation ;
 - symptômes actuels (par exemple, anxiété et attitude par rapport à la démarche, à l'attente, à la santé et à l'affection cancéreuse).
- Synthèse de l'entretien et proposition.

Des études de satisfaction du patient à l'égard des services d'oncogénétique ont montré que leurs besoins et attentes étaient généralement satisfaits ([Bleiker et al., 1997](#) ; [Stadler et Mulvihill, 1998](#)). Une enquête menée en Allemagne auprès d'un échantillon de 612 femmes à risque héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire a révélé un taux de 73 % percevant l'utilité d'un service d'oncogénétique interdisciplinaire ambulatoire et de 75 % se disant satisfaites de ce service ; il faut donc souligner qu'un certain nombre peut présenter des besoins non satisfaits ([Eismann et al., 2016](#)). Les patients apprécient l'opportunité d'échanger autour de leurs préoccupations quant à leur risque d'affection cancéreuse, de recevoir des informations personnelles concernant leur arbre généalogique, d'apprendre que leur risque est moindre que suspecté ou de réaliser que leur crainte d'une composante génétique à l'affection cancéreuse

dans la famille est bien justifiée. Ces études soulèvent aussi des points d'attention à ne pas omettre, comme le rôle du médecin traitant, les modalités de communication entre les soignants, l'impact du test génétique sur la vie quotidienne et la disponibilité réelle d'un soutien psychosocial.

Ce contexte de complexité soulève enfin la question des modalités de dépistage des besoins psychiques des consultant(e)s. Aux Pays-Bas, une enquête a souligné la nécessité d'aider les soignants à identifier les patients nécessitant le recours à un service psycho-oncologique. Les facteurs suivants sont identifiés : antécédents psychopathologiques, situation familiale complexe, intensité des réactions face au(x) deuil(s), mais aussi doute du clinicien quant à l'adhésion du consultant envers la démarche en oncogénétique et/ou en matière de comportements de surveillance, ou encore crainte d'une difficulté d'adaptation psychique au résultat du test ([Bleiker et al., 2001](#)).

Un essai clinique randomisé récent a démontré le bénéfice de recourir en pratique clinique à un questionnaire qui évalue les besoins psychosociaux relatifs au contexte oncogénétique, permettant une meilleure identification et discussion des problèmes des consultant(e)s avec le conseiller en oncogénétique, ainsi qu'une diminution de leur détresse ([Eijzena et al., 2014](#)). Le recours à un questionnaire de dépistage apparaît ici d'autant plus utile que peu de consultants en oncogénétique sollicitent spontanément une aide psychologique ([Maheu et al., 2014](#) ; [Vos et al., 2013](#)). À l'opposé, d'autres situations cliniques où le besoin d'aide psychologique repose sur la mise en évidence d'éléments anxieux ou dépressifs généraux, les difficultés identifiées dans le contexte génétique s'avèrent souvent plus spécifiques du risque familial ou génétique d'affection cancéreuse ([Vos et al., 2013](#)). [Farrelly et al. \(2013\)](#) identifient les items suivants : difficultés de gestion de la peur de développer une affection cancéreuse, difficultés de communication avec les autres membres de la famille au sujet du gène délétère (par exemple, avec les enfants), difficultés d'obtention des informations nécessaires pour décider de la prise en charge du risque.

Dans le contexte de l'oncogénétique, soulignons que le psycho-oncologue a un rôle très différent de celui qu'il assure dans une consultation de psycho-oncologie classique ([Coupier et al., 2006](#)). L'entretien psycho-oncologique, toujours proposé avant la réalisation du test génétique, est l'occasion pour le consultant de faire le point sur sa motivation à entreprendre la démarche génétique et d'expliquer ses attentes à cet égard. Il permet au psycho-oncologue d'explorer les représentations que l'individu a de l'affection cancéreuse, notamment au vu de son histoire familiale souvent chargée, son niveau d'information mais aussi d'intégration de l'information à l'issue de la première consultation avec le généticien. Sont ensuite abordés avec le consultant sa perception du risque, sa capacité à anticiper le résultat du test, son désir de transmettre les informations reçues à sa famille et, plus globalement, le mode de communication intrafamiliale. L'exploration vise enfin à appréhender l'impact psychologique

de la situation de risque génétique de même que les éventuels risques associés de décompensation psychopathologique.

Cette consultation aboutit parfois à la décision de différer la réalisation du test, lorsque des craintes émergent quant à sa capacité à faire face au résultat de ce test, aux répercussions du résultat de ce test sur sa santé personnelle ou celle de ses enfants, ou encore d'une discrimination sociale (par exemple, sollicitation d'un emprunt bancaire) ([Heiniger et al., 2013](#)). Dans de rares cas de suspicion d'un trouble psychiatrique (par exemple, épisode dépressif majeur actuel, troubles psychotiques sévères, troubles cognitifs), une consultation avec un psychiatre est prescrite. Celui-ci a pour rôle d'émettre un avis d'expert sur la capacité du consultant à saisir les enjeux du test compte tenu de son statut psychopathologique. Il peut être amené, exceptionnellement, à contre-indiquer le test (par exemple, trouble chronique non stabilisé) ou, le plus souvent, à en différer la réalisation (par exemple, épisode dépressif), considérant que l'individu n'est transitoirement pas en état d'appréhender les enjeux du test, mais en rappelant que cette situation est évolutive. Dans ce cas, il peut être amené à proposer un suivi psychologique plus intensif pour préparer la démarche oncogénétique, immédiatement ou une fois la crise psychopathologique résolue. Dans certaines situations où l'analyse génétique comporte un enjeu thérapeutique, il existe parfois une pression du corps médical pour réaliser le test, qui laisse peu de place au droit de ne pas savoir et rend d'autant plus importante la possibilité d'accompagnement psychologique pour les patients qui, sans cet enjeu thérapeutique, n'auraient pas souhaité faire le test.

Lorsqu'une mutation est identifiée et que l'individu doit envisager les différentes alternatives de surveillance ou de chirurgie préventive, la consultation avec le psychooncologue – fortement recommandée, voire rendue obligatoire par certaines équipes dans le cas d'une décision de mastectomie prophylactique, et le plus souvent proposée dans le cadre d'une décision d'annexectomie prophylactique –, permet de peser les avantages et inconvénients de chaque option, d'appréhender la capacité de l'individu à anticiper ses réactions dans les différents scénarios, à évoquer les enjeux psychologiques pour lui-même comme pour les proches concernés. Là encore, des outils d'aide à la décision ont été développés pour faciliter ce dialogue entre le clinicien et le/la consultante ([Ozanne, Howe, Omer, & Esserman, 2014](#)).

Au niveau familial

L'approche de la famille doit également être considérée. Qui informe ou motive les autres membres à participer à la démarche ? Quel est le mode de communication ou de relation au sein de la famille (par exemple, ouvert ou non, proche ou non) ? Quelles sont les croyances et les valeurs familiales à l'égard de la santé ou de la prise en charge en soins de santé ? Les facteurs culturels peuvent également avoir leur rôle. L'expérience antérieure de la famille face à l'affection cancéreuse, dans l'interaction avec le monde soignant, peut avoir son importance.

Le partage ou non de l'information sur la santé, la maladie, la susceptibilité génétique peut générer un sentiment de pression de la part des autres membres de la famille à se faire tester. L'état de santé actuel des membres de la famille, les événements familiaux (par exemple, divorce, mariage, deuil) peuvent fournir des indications sur l'opportunité de réaliser le test sans attendre ou bien de se donner un délai de réflexion. Diverses interventions sont actuellement développées pour faciliter la communication dans la famille au sujet du résultat de test en oncogénétique (de Geus *et al.*, 2016 ; Gaff et Hodgson, 2014 ; Montgomery *et al.*, 2013). Ces derniers ont développé une intervention basée sur les principes de l'entretien motivationnel et du travail de l'ambivalence, dans le but d'améliorer les connaissances des consultant(e)s au sujet des informations à fournir et à quel(s) membre(s) de la famille, leurs intentions et leur sentiment d'efficacité à cet égard.

Impact psychologique du test en oncogénétique

Les personnes à risque d'affection cancéreuse sont confrontées à des émotions diverses telles que la peur, la culpabilité, la colère, le sentiment d'isolement, le deuil, la dépression ou l'anxiété. Les souvenirs liés aux événements familiaux d'affection cancéreuse évoquent la perte d'un parent et la rupture consécutive du système familial. Ces individus expriment un sentiment de vulnérabilité face à la maladie et une baisse de l'estime d'eux-mêmes. Et la question « vais-je développer ou non un cancer ? » devient souvent « quand vais-je avoir le cancer ? ».

À l'issue du test en oncogénétique, différents cas de figure peuvent se présenter et susciter des réactions émotionnelles spécifiques. En l'absence de mutation connue dans la famille, un résultat de test négatif est peu informatif car il n'élimine pas l'hypothèse de l'existence d'une prédisposition génétique dans la famille. De ce fait, les risques d'affection cancéreuse ne peuvent être éliminés. Les tests génétiques permettent aussi d'identifier des modifications de l'ADN dont la signification clinique n'est pas claire (c'est-à-dire que ce sont des variants de signification inconnue – *variant of unknown significance*). Dans ces deux situations, l'impact psychologique potentiel est sous-tendu par la persistance d'une incertitude, d'une anxiété ou l'émergence d'une frustration.

Lorsqu'une mutation a été identifiée dans la famille, l'identification de la mutation chez un apparenté permet d'éliminer l'incertitude quant à la prédisposition génétique mais peut induire une détresse et des préoccupations accrues au sujet de l'affection cancéreuse. De même, l'identification d'une mutation chez le cas index peut amener un soulagement et une satisfaction altruiste liée au rôle de messenger à assumer auprès des membres de la famille concernés, mais cette situation peut également susciter une détresse face à ce rôle et aux réactions des proches, ainsi qu'une impression d'intrusion dans leur intimité. Si, à l'inverse,

en cas de mutation identifiée dans la famille, un résultat « négatif » est donné à l'apparenté, il peut permettre la réassurance et le soulagement par rapport à la descendance, mais peut également susciter de la culpabilité à l'égard des autres membres de la famille, ou encore des tensions familiales.

Un certain nombre d'études prospectives portant sur l'impact psychologique à court, moyen et long-terme du test génétique dans le cadre des syndromes familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire, ou de cancers colorectaux, sont aujourd'hui disponibles. En ce qui concerne le test génétique BRCA1/2 chez des femmes indemnes, la plupart des études indiquent un bénéfice psychologique chez celles qui s'avèrent non porteuses de la mutation et l'absence de perturbation psychologique à long terme chez les femmes qui se révèlent porteuses de la mutation prédisposant aux affections cancéreuses (Meiser, 2005). L'impact psychologique du test génétique chez les femmes atteintes d'une affection cancéreuse a été moins étudié, mais il semble que ses répercussions psychologiques soient surtout liées à l'expérience personnelle de l'affection cancéreuse (Hallowell *et al.*, 2004) : un diagnostic récent de cancer du sein accroît le niveau de détresse générale et spécifique à la démarche en oncogénétique (Schlich-Bakker *et al.*, 2006).

Concernant la remise d'un résultat non informatif, les études semblent indiquer un effet de réassurance des femmes, mais moindre que celui observé chez celles recevant un résultat réellement négatif (Dorval *et al.*, 2005 ; O'Neill *et al.*, 2009 ; Van Dijk *et al.*, 2006). D'autres travaux mettent en évidence une incompréhension (Cypowyj *et al.*, 2003), un sentiment de moindre contrôle sur le stress d'être à risque d'affection cancéreuse (Claes *et al.*, 2004) ou des conflits décisionnels (Rini *et al.*, 2009). Par ailleurs, la détresse de ces femmes est plus élevée si elles présentent des caractéristiques d'histoire personnelle ou familiale d'affections cancéreuses plus péjoratives.

Comme mentionné plus haut, le test génétique, et en particulier depuis la mise en place du test de panel de gènes, peut mettre en évidence des variants génétiques de signification inconnue (VSI) et différentes études ont souligné les difficultés de compréhension de ce résultat par les personnes testées (Cypowyj *et al.*, 2009 ; Vos *et al.*, 2012 ; Vos *et al.*, 2011 ; Vos *et al.*, 2008). Richter *et al.* (2013), par exemple, ont montré qu'un tiers de personnes testées pour une mutation BRCA1/2 recevant un résultat de VIS ne se souvenait pas de la signification clinique de ce résultat, cela en particulier chez les personnes de niveau d'éducation moins élevé. Par ailleurs, Bredart *et al.* (2013) montrent sur un groupe de 243 femmes atteintes de cancer du sein testées, l'impact psychologique différent du résultat du test en fonction de l'anticipation que chaque femme pouvait en avoir en amont de la remise du résultat.

Quant à l'impact du test génétique chez les individus issus de familles Lynch, les résultats sont favorables en matière de diminution de l'anxiété à la fois chez les porteurs et chez les

non-porteurs de la mutation. Ces résultats sont probablement liés à l'efficacité démontrée de la surveillance dans ce contexte, alors que l'efficacité du dépistage sur la réduction de l'anxiété dans le cadre du cancer héréditaire du sein ou de l'ovaire fait émerger des données moins homogènes et que les interventions chirurgicales prophylactiques comportent des risques chirurgicaux, psychologiques et hormonaux non négligeables ([Lobb et Meiser, 2004](#)).

Comme pour le syndrome de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, les études prospectives menées dans les familles atteintes d'un syndrome de Lynch montrent une faible élévation de la détresse juste après le résultat du test, un retour à l'état initial un an plus tard pour les porteurs et immédiat pour les non-porteurs de la mutation ([Watkins et al., 2013](#)). À plus long terme, aucune différence n'est retrouvée entre porteurs et non-porteurs de la mutation en ce qui concerne la détresse générale ([Esplen et al., 2015](#)) mais peu d'études portent sur des aspects psychologiques plus spécifiques à ce contexte, tels que le poids de la connaissance du risque génétique ou le vécu des liens familiaux ([Watkins et al., 2013](#)).

Le développement du séquençage génomique conduit à s'intéresser à l'information que souhaitent recevoir les individus effectuant cette démarche, notamment face à la possibilité de révélation d'un résultat non sollicité (par exemple, de découverte fortuite) c'est-à-dire un résultat non lié à l'indication du test génétique prescrit. Les sociétés savantes s'accordent pour ne recommander la communication du résultat au consultant que lorsque celui-ci est cliniquement « actionnable », c'est-à-dire pouvant conduire à des recommandations de prise en charge médicale (par exemple, prévention ou traitement). Pour autant, ces recommandations pourraient être amenées à évoluer, comme le suggère par exemple une étude qualitative qui recueille le point de vue de 60 femmes atteintes de cancer du sein âgées de moins de 40 ans et donc susceptibles d'être porteuses d'une mutation génétique de prédisposition à ce cancer, quant à leur intérêt à recevoir des informations sur 6 types de résultats de test génétique positif concernant respectivement : une maladie permettant prévention ou traitement, une maladie ne permettant ni prévention ni traitement, une mutation affectant la réponse au traitement, une mutation de signification clinique inconnue/incertaine, une mutation délétère, une mutation non liée à la santé (par exemple, confirmation d'hérédité, prédisposition à un trait héréditaire) ([Kaphingst et al., 2016](#)). Ces femmes se sont montrées intéressées à recevoir ces différents types de résultats, pour des raisons variées bien qu'ambivalentes quant au résultat de test « non actionnable ».

Test génétique et détresse psychologique

Alors, comment délivrer le meilleur service possible en oncogénétique tenant compte du volume et de l'accroissement de la complexité de l'information et de l'incertitude liée au résultat, le tout dans un contexte de soins où les effectifs en oncogénéticiens et conseillers en oncogénétique sont limités ? Peut-on se montrer rassuré par les études menées jusque-là, encore peu nombreuses mais qui ne montrent pas d'accroissement de la détresse ou de

l'incertitude perçue, ni de recours exagéré à des mesures de prévention chirurgicale de risque d'affection cancéreuse ou de surveillance intensive (Kurian *et al.*, 2016 ; Sie *et al.*, 2015) ? Ces premières recherches montrent aussi l'importance de prendre en compte d'autres facteurs pronostiques tels que le mode de *coping*, l'étayage social ou encore l'existence d'une détresse préexistante (Esplen *et al.*, 2015 ; Voorwinden et Jaspers, 2016).

Les individus qui s'avèrent porteurs de la mutation alors qu'ils n'avaient pas anticipé cette possibilité sont également plus susceptibles de déstabilisation psychologique. De même, les personnes qui présentent une tendance au contrôle de l'information menaçante se perçoivent plus vulnérables lors de l'attente des résultats du test. Enfin, être le premier à réaliser le test dans sa famille, obtenir des résultats différents des autres membres de la famille, avoir perdu un proche d'une affection cancéreuse familiale ou encore avoir des enfants en bas âge sont également facteurs d'une détresse importante.

Dans une étude portant sur les facteurs prédictifs de détresse dans les six mois suivant le test génétique BRCA1/2 ou HNPCC, les caractéristiques relevées étaient : le niveau de détresse pré-test, un deuil compliqué, le nombre de proches du premier degré touchés par une affection cancéreuse, des représentations de la maladie à forte connotation émotionnelle, une modalité de *coping* passif, la recherche de distraction, un âge de moins de 13 ans au moment du diagnostic d'affection cancéreuse chez un parent et le mode de communication familiale – une communication au sujet de l'affection cancéreuse moins ouverte, une relation moins différenciée à la mère, un moindre soutien du conjoint (Van Oostrom *et al.*, 2006). L'identification des personnes à risque de détresse peut donc s'effectuer sur la base de ces facteurs (par exemple, en complément de l'outil de *screening*) et permettre une orientation psycho-oncologique adéquate.

Cette détresse se caractérise par une anxiété spécifique au cancer, marquée par les fréquentes expériences personnelles ou familiales d'affections cancéreuses. Parmi les femmes présentant une détresse élevée liée au cancer, certaines manifestent des symptômes de stress post-traumatique (PTSD, pour *post-traumatic stress disorder*). Une étude met en évidence ces symptômes de stress post-traumatique chez 4 % de femmes indemnes appartenant à des familles à risque de cancer du sein, en relation avec l'expérience d'affection cancéreuse chez un proche (Lindberg et Wellisch, 2004). Dans une autre étude portant sur 84 femmes, indemnes ou avec une histoire personnelle de cancer, participant à une démarche en oncogénétique, des entretiens semi-structurés indiquent que 17 % de ces femmes rapportent un niveau de PTSD lié à l'histoire personnelle ou familiale d'affection cancéreuse, 26 % témoignent de symptômes de PTSD antérieurs mais aujourd'hui révolus, ; seules 8 % manifestent ce type de symptômes en relation avec la procédure de test, mais 25 % d'individus porteurs de la mutation *versus* 10 % présentant une mutation « variante », et 2 % de non porteurs, révèlent ce type de symptômes (Hamann *et al.*, 2005).

Mais la connaissance de tous ces facteurs de risque ne suffit pas toujours à orienter les patients les plus vulnérables sur le plan psychique. C'est dans ce contexte que le recours à des outils de *screening* comme le *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ou l'*Impact of Event Scale* (IES) a été suggéré pour identifier les individus à risque de perturbation psychologique dans ce cadre oncogénétique ([Meiser, 2005](#)). Un outil de *screening* simple portant sur l'importance des préoccupations/appréhensions à l'idée de développer le cancer du sein a par ailleurs été mis au point, permettant l'identification dans la pratique clinique courante de personnes à risque de détresse ([Gramling et al., 2007](#)). Il s'agit d'une carte avec pictogrammes schématisant différentes expressions de visage (extrêmement, moyennement, pas du tout préoccupé/inquiet) démontrant une corrélation adéquate avec l'échelle *Cancer Worry Scale* (CWS) et un taux de sensibilité de 86 % (c'est-à-dire la capacité de l'instrument à identifier les personnes réellement à risque de détresse psychologique).

[Esplen et al. \(2013\)](#) ont aussi développé un questionnaire de repérage du risque de détresse permettant d'orienter les personnes nécessitant une aide psychologique dans le contexte particulier du test génétique. Il évalue les facteurs suivants : préoccupations autour du test, sentiment de culpabilité, anticipation de l'impact psychologique du résultat de test, vulnérabilité psychologique liée à l'histoire familiale d'affection cancéreuse.

Le taux identifié de détresse liée à la démarche en oncogénétique apparaît faible mais ceci peut être lié au manque d'outil de mesure spécifique à cette population ([Ringwald et al., 2016](#) ; [Watkins et al., 2013](#)). C'est pourquoi [Eijzena et al. \(2014\)](#) ont développé un questionnaire de besoins psychosociaux liés au cancer héréditaire et portant sur six domaines, dont l'évaluation des problèmes liés à la démarche en oncogénétique, ses conséquences pratiques, la présence de difficultés émotionnelles, familiales, liées aux enfants et à l'affection cancéreuse. Le recours à ces outils plus spécifiques devrait permettre de mieux appréhender l'impact psychologique.

Test génétique et adhésion aux recommandations de surveillance

Différentes revues de littérature ont été réalisées suite à la mise en place en pratique clinique du test de prédisposition génétique aux affections cancéreuses. Il y a plus de 10 ans, une revue de littérature portant sur l'adoption de mesures de dépistage ou d'intervention prophylactique chez des femmes porteuses de la mutation BRCA1 ou BRCA2, révélait des taux de 0 % à 54 % de mastectomie prophylactique et de 13 % à 53 % d'ovariectomie prophylactique ([Wainberg et Husted, 2004](#)). La proportion de femmes porteuses adhérant aux recommandations de surveillance s'étend de 57 % à 93 %, selon cette même revue. En Angleterre, une étude portant sur 293 femmes suivies dans quatre services d'oncogénétique montrait que les taux de mammographie, d'examen clinique des seins, d'autopalpation mammaire avaient augmenté suite à la consultation ([Watson et al., 2005](#)). L'anxiété à l'égard

du risque de cancer du sein ne semblait pas entraver l'adhésion aux mesures de surveillance. En Australie, une étude portant sur 396 femmes à risque de cancer du sein ou de l'ovaire révélait un taux de 4,4 % de réalisation de mammectomie prophylactique bilatérale et de 17,3 % d'ovariectomie prophylactique ([Antill et al., 2006](#)). Une étude menée en Belgique auprès de 34 femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 mettait en évidence un taux de 9 % de mammectomie prophylactique et de 75 % de salpingo-oophorectomie. Par ailleurs, l'ensemble des femmes concernées adoptaient les mesures de surveillance recommandées ([Claes et al., 2005](#)). L'adhésion aux recommandations de surveillance a également été évaluée auprès d'un large échantillon de femmes (c'est-à-dire 290 porteuses et 370 non-porteuses de la mutation) issues de 84 familles présentant un cancer héréditaire sein/ovaire. Avant le test BRCA, 23 % de ces femmes avaient réalisé la mammectomie prophylactique bilatérale, l'ovariectomie ou les deux ; parmi celles-ci, 53 % se révélèrent non porteuses. Après réalisation du test génétique, 53 % des femmes porteuses de la mutation firent réaliser une intervention chirurgicale préventive et les autres mesures de surveillance étaient pratiquées de manière significativement plus élevée ([Lynch et al., 2006](#)).

Évoquons aussi ici la situation psychologique particulière des femmes non porteuses au sein d'une famille où existe une mutation, marquée par un possible syndrome de culpabilité du survivant, une difficulté à appréhender la notion de « guérir du risque » alors que toutes ses anticipations vitales se sont faites en fonction de ce risque ; ou encore une difficulté pour certaines à accepter de lever une surveillance mise en place et de revenir au risque de la population générale.

Les recommandations du dernier rapport de l'Institut national du cancer ([INCa, 2017](#)) sont claires : elles légitiment la possible émergence d'angoisses en lien avec le choix décisionnel de mode de réduction du risque, recommandent la proposition systématique de consultations psycho-oncologiques, possibles à tout moment du parcours de ces femmes, par des psychologues ou psychiatres formés à cette thématique. L'accompagnement porte à la fois sur le processus décisionnel, sur le geste chirurgical et sur ses conséquences (notamment risque d'insensibilité des seins, de perte de souplesse, présence de cicatrices, répercussions sur l'image de soi et/ou la sexualité).

Alors qu'il y a 15 ans, une proportion de 10,9 % de chirurgiens était favorable à la mastectomie de réduction de risque chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 ([Julian-Reynier et al., 2000](#)), cette proportion est actuellement de 78 % ([Den Heijer et al., 2013](#)). La surveillance radiologique intensive est généralement privilégiée par les femmes BRCA ([Borreani et al., 2014](#)). Son observance à long terme peut être néanmoins difficile ([Garcia et al., 2014](#)).

[van Driel et al. \(2016\)](#) ont mis en évidence sur une cohorte de 486 femmes indemnes les facteurs psychologiques associés à l'intention d'opter pour la mastectomie de réduction de

risque et identifient l'influence des émotions positives, négatives mais aussi du sentiment de contrôle perçu.

Soulignons qu'un résultat de test BRCA1/2 non informatif peut conduire tout autant à des décisions rassurantes de prise en charge où les femmes maintiennent un suivi médical adéquat ([Dorval et al., 2005](#) ; [van Dijk et al., 2005](#)) qu'à une surveillance inappropriée sporadique ([Vos et al., 2012](#)). Par rapport à ces femmes, celles qui reçoivent un résultat de VSI ne semblent pas recourir excessivement à la chirurgie de réduction de risque mais semblent plus en difficulté face à cette situation ([Culver et al., 2011](#)).

Un dernier cas de figure doit être ici évoqué, à savoir la réalisation d'un test génétique rapide au moment du diagnostic de cancer du sein, le résultat pouvant conditionner la modalité de soins (c'est-à-dire, traitement conservateur ou non). Dans un essai randomisé, [Wevers et al. \(2014\)](#) ont évalué sur 265 femmes récemment diagnostiquées l'impact psychologique du recours à un test génétique rapide et ne retrouvent pas d'impact psychologique délétère spécifique chez les femmes ayant bénéficié de ce parcours de soins.

En ce qui concerne le dépistage par coloscopie chez les individus porteurs d'un syndrome de Lynch, parmi le peu d'études réalisées, 65 % apparaissent compliants au *screening* sur un suivi de 12 mois ([Hadley et al., 2004](#)), mais il faut attendre des études portant sur le plus long terme, la surveillance étant préconisée à intervalles de deux ans. Par ailleurs, la plupart des non-porteurs de mutation semblent également adopter les mesures de prévention ou de dépistage appropriées à leur cas ([Meiser, 2005](#)). Une étude portant sur les apparentés de premier ou second degré d'individus atteints de cancer colorectal rapporte comme facteurs associés à l'adhésion aux recommandations de surveillance, le nombre de membres de la famille atteints d'une affection cancéreuse et le degré de préoccupations relatives à l'affection cancéreuse ([Loader et al., 2005](#)).

Aspects éthiques

De l'opportunité du test génétique

Les avancées médicales et scientifiques largement décrites dans les pages qui précèdent engendrent des questions éthiques difficiles autour du poids que l'information vient faire peser sur la vie du consultant ainsi que de l'engagement de sa responsabilité personnelle à l'égard des autres membres de sa famille. Un certain nombre de notions sont particulièrement à l'œuvre qui relève chacune de cette dimension éthique, notamment les dimensions de respect de l'autonomie, de confidentialité, de consentement « éclairé » ; mais aussi le droit de ne pas savoir ou encore la notion d'égalité d'accès aux soins.

Un des enjeux éthiques majeurs s'articule autour du décalage possible entre ce que le consultant attend du test (par exemple, une connaissance sur sa famille, ses risques, une

protection contre la maladie) et les réponses que l'étude génétique est susceptible de lui apporter. Tous les gènes impliqués et toutes leurs mutations ne sont pas encore connus, et pour ceux qui le sont, les facteurs de transmission héréditaire restent complexes. C'est pourquoi, si dans certains cas, l'absence de mutation ou bien la mise en place de mesures en cas de mutation identifiée peut rassurer, il demeure d'autres cas où, bien qu'aucune anomalie génétique n'ait été identifiée, il est impossible d'éliminer l'absence d'un facteur héréditaire au regard de l'histoire familiale. Inversement, certaines mutations bien réelles ne s'accompagnent d'aucune conséquence clinique.

Si l'on acquiert la certitude qu'il existe une prédisposition génétique, les questions de l'information à transmettre, de la modalité de transmission ainsi que l'attitude préventive à envisager restent entières. En effet, dans certaines situations, les règles de conduite à tenir sont assez bien définies (annexectomie prophylactique chez les femmes mutées BRCA1/2, colectomie totale dans la polypose adénomateuse familiale) mais dans d'autres, il est impossible de définir clairement une attitude préventive en réponse au résultat du test : ainsi, comment prévenir toutes les affections cancéreuses susceptibles de survenir dans un syndrome de Li-Fraumeni ? Ces éléments divergents posent la question de la légitimité d'une recherche génétique alors qu'aucune attitude pratique ne peut être proposée face au résultat qui reste une contribution informative, apportant une explication à une histoire familiale souvent très lourde, marquée par la maladie et par la mort.

Un certain nombre de problèmes sociaux s'ajoutent. Qui aura accès à ces informations, par exemple, l'assureur, l'employeur ? Et que se passera-t-il si une personne refuse de les leur communiquer ?

Ensuite, se pose la question difficile d'un éventuel diagnostic anténatal, suivi d'une possible interruption de grossesse, en cas de prédisposition génétique forte mais non certaine à une affection cancéreuse survenant le plus souvent chez l'adulte. Au cours d'une réflexion sur le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI) dans le domaine de l'oncogénétique, il a été proposé de classer les formes héréditaires d'affections cancéreuses en quatre groupes, présentées pour les trois premières par ordre de gravité décroissante (pour le quatrième groupe, le risque tumoral n'est pas toujours au-devant du tableau). Les formes héréditaires d'affections cancéreuses dans les groupes 1 et 2 sont le plus souvent recevables (par exemple, syndrome de Li-Fraumeni ou polypose adénomateuse familiale), en revanche les formes du groupe 3 ne le sont *a priori* pas (par exemple, syndrome sein/ovaire). Mais des demandes de familles appartenant aux prédispositions du groupe 3 peuvent néanmoins être discutées et acceptées par des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) en cas de critère familial de gravité ou d'incurabilité.

Après l'incertitude concernant le résultat du test génétique, et l'incertitude intrinsèque de la détermination d'un risque, s'ajoute l'incertitude concernant les mesures à prendre. La mise au

point de recommandations de bonnes pratiques et son actualisation au fil de l'acquisition de nouvelles connaissances génétiques, biologiques, mais aussi d'impact psychologique, constituent certes des fils conducteurs aidants, mais obligent le clinicien à souligner le caractère évolutif de ce domaine et la présence de nombreuses questions sans réponse explicite et de la limite des connaissances concernant l'efficacité des mesures disponibles en vue de réduire leur risque. Ainsi, la consultation de génétique se termine-t-elle régulièrement par une ouverture vers le futur, prévenant la personne consultant qu'elle pourrait être recontactée par la suite, en fonction de l'avancée des connaissances et de la possibilité de réaliser de nouvelles recherches génétiques, ceci en particulier lorsqu'aucun facteur génétique de prédisposition n'a été identifié.

Ces modalités en matière de recommandations mettent en avant l'importance de l'information en amont du test pour aider le patient à prendre la meilleure décision pour lui, au regard de son histoire singulière, tout en tenant compte de l'ensemble de sa famille, mais aussi des possibilités médicales réelles, parfois très en décalage avec le pouvoir que les consultants accordent parfois aux avancées médicales et scientifiques qui, dans leur représentation idéale, permettraient de contrôler parfaitement les destinées individuelles.

L'enquête génétique pose aussi la question de la liberté du consultant. La possibilité pour les membres de familles à risque de bénéficier d'un conseil génétique et parfois d'un test augmente la liberté individuelle dans la mesure où elle permet au consultant d'acquérir une connaissance nouvelle sur sa famille, une possibilité de contrôler certains risques et de prendre certaines décisions à partir d'un savoir supplémentaire. Cependant, dans le même temps, la connaissance de l'existence d'une prédisposition chez le consultant lui-même ou chez l'un de ses apparentés est susceptible de limiter fortement le sentiment de liberté, faisant peser sur celui qui « sait » le poids de l'anticipation et des inquiétudes quant à un avenir potentiellement sombre puisqu'à risque de se confronter à la maladie.

De plus, à la dichotomie opposant les « bien-portants » aux « malades », l'étude génétique vient proposer un troisième terme, source de complexité car moteur d'incertitudes, celui d'« individu à risque », risque confirmé par le savoir médical mais dans un contexte où les médecins sont parfois forcés de reconnaître leur impuissance.

Depuis l'avènement des technologies permettant le test du génome, des tests génomiques sont vendus directement sur Internet par des organismes indépendants du système de santé (en anglais : *direct-to-consumer*), les résultats sont donc fournis sans consultation avec un professionnel de la santé, laissant libre champ à l'interprétation des conséquences possibles positives ou négatives du résultat obtenu. Une étude menée aux États-Unis a montré que le résultat de ces tests génomiques dans le contexte du cancer colorectal, du sein ou de la prostate avait un impact limité sur la perception du risque d'affection cancéreuse et sur le comportement de dépistage ([Carere et al., 2015](#) ; [Gray et al., 2017](#)).

Transmission de l'information aux apparentés

La mise en évidence d'un risque génétique peut avoir des répercussions sur la dynamique familiale sans qu'il soit toujours possible d'en appréhender précisément l'impact. Le bouleversement qu'engendre la révélation du résultat du test peut en effet provoquer la résurgence de conflits latents ou modifier les rôles et fonctions assignés, officiellement ou officieusement, aux différents membres de la famille. La question de la transmission de l'information aux membres de la famille nucléaire et de la famille plus élargie se pose alors au généticien. La personne qui a consulté pourra devenir « le relai ou l'interlocuteur éclairé entre les membres de la famille et l'équipe médicale » et leur suggérer de venir consulter ([Stoppa-Lyonnet, 1995](#)).

Jusqu'en 2013, et en cas de conflit intrafamilial ou de refus de transmission de l'information par le consultant, les généticiens se trouvaient confrontés à un dilemme entre respect de la confidentialité (c'est-à-dire, ne pas révéler le résultat du consultant) et de la vie privée (par exemple, contacter un membre de la famille sur le simple argument de la parenté), qui s'oppose au principe d'assistance d'une personne qui encourt un risque peut-être élevé de développer une maladie grave. L'évolution de la loi en 2013 en France dans le domaine de la recherche de maladies génétiques oblige le prescripteur du test génétique à informer le consultant de la responsabilité qu'il a d'informer ses apparentés en cas d'anomalie génétique identifiée si des mesures de prévention ou de soins sont possibles ou, par défaut (par exemple, en cas de refus ou d'incapacité de sa part d'assumer cette charge), à en confier la responsabilité au médecin généticien (par exemple, information indirecte, par courrier, à la parentèle) ([décret n° 2013-527, 2013](#)).

Élément de complexité supplémentaire, il arrive que même en présence d'histoires familiales chargées sur le plan oncologique, certaines personnes refusent les tests de détection de prédisposition génétique. Ce refus peut avoir des conséquences sur les proches, collatéraux et descendants. Ces informations manquantes peuvent rendre malaisée la prédiction du risque chez les collatéraux et descendants susceptibles de développer une affection cancéreuse. Cependant, le respect de ce refus est à la base de toute démarche en génétique. Le « droit de ne pas savoir » étant un pilier fondamental des principes des tests génétiques.

Ainsi, la réalisation d'un test génétique engage la responsabilité du consultant, qui va devoir à la fois gérer l'impact psychique du résultat pour lui-même, mais aussi la nécessité de transmettre des informations à d'autres membres de la famille, qui ne se posaient peut-être pas jusqu'alors clairement la question de l'hérédité possible d'une maladie grave, ou lorsqu'il s'agit de descendants qui sont encore de jeunes enfants pour lesquels le dépistage sera différé. Le travail en équipe pluridisciplinaire semble ici prendre tout son sens pour appréhender plus précisément le contexte spécifique de cette famille et envisager si la dynamique familiale est

susceptible de permettre la transmission de l'information ou s'il sera nécessaire d'appréhender différemment cette question.

Conclusion

Compte tenu de la complexité évoquée des situations de risque génétique, il importe de souligner l'importance d'une concertation pluridisciplinaire autour des histoires singulières des personnes concernées et de leur famille, de manière à négocier au mieux le passage de la demande d'un savoir sur l'origine d'une histoire familiale marquée par la maladie, à une mise en action par des interventions (par exemple, test, transmission de l'information, intervention de réduction du risque). Cette transition entre savoir (c'est-à-dire, explication) et agir (c'est-à-dire, intervention) nécessite du temps afin d'engager une réflexion et une confrontation entre les différents points de vue (à la fois des soignants et des membres de la famille) pour définir la meilleure décision dans le respect du bien commun.

Même s'il est rendu plus accessible au grand public, le champ de l'oncogénétique représente aujourd'hui encore un domaine dont l'appréhension reste complexe pour les personnes qui consultent et *a fortiori* pour des personnes plus indirectement concernées par la problématique. La compréhension des mécanismes de transmission génétique dans les familles à risque est rapidement évolutive et bénéficie des avancées de la connaissance scientifique dans ce domaine en plein développement. Même si un important corpus de littérature émerge, apportant des données plutôt rassurantes jusque-là, l'impact de la démarche oncogénétique sur l'individu concerné, mais aussi sur ses proches, est par essence difficile à appréhender dans sa globalité, impliquant des mécanismes cognitifs rationnels à d'autres modalités de rétention et d'élaboration de l'information beaucoup plus subjectives, teintées par une composante émotionnelle souvent forte. Nombreuses sont les questions d'ordre clinique et éthique qui restent aujourd'hui sans réponse et font de la démarche génétique un acte complexe qui requiert de nombreuses qualités de la part des consultants en oncogénétique. Ces particularités doivent inciter les soignants à la plus grande vigilance quant à la capacité des individus qui entament une démarche oncogénétique à bien appréhender la démarche et ses conséquences. Le travail en équipe pluridisciplinaire se veut être le garant de la meilleure disponibilité possible d'une information accessible et personnalisée, d'une bonne compréhension et rétention de celle-ci dans le cadre particulier de l'histoire de l'individu et de sa famille, mais aussi d'une anticipation adéquate des enjeux du test génétique, tant pour le consultant lui-même que pour les membres de sa famille. Il doit permettre également d'accompagner l'individu dans la démarche difficile qui vise à effectuer des choix visant la réduction de son risque personnel, la mise au point de stratégies de surveillance adaptée, la décision de recourir ou non à la chirurgie prophylactique. Il doit l'aider à trouver le meilleur compromis visant la transmission d'informations aux proches, tout en respectant les notions de liberté et d'autonomie décisionnelle de chacun.

De nombreux développements des connaissances scientifiques dans ce domaine sont attendus. La recherche clinique portant sur le retentissement psychologique ou les modalités décisionnelles des consultants est en plein essor et susceptible d'apporter de nombreux éléments de réponse utiles aux cliniciens. Cependant, pour longtemps encore, la démarche en oncogénétique restera, sans aucun doute, l'objet d'une rencontre unique entre un individu à l'histoire chargée et des soignants spécialisés.

Références

- Alsop, K., Fereday, S., Meldrum, C., *et al.* (2012). BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21), 2654-2663.
- Antill, Y., Reynolds, J., Young, M. A., *et al.* (2006). Risk-reducing surgery in women with familial susceptibility for breast and/or ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 42(5), 621-628.
- Antoniou, A. C., Casadei, S., Heikkinen, T., *et al.* (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *New England Journal of Medicine*, 371(6), 497-506.
- Armstrong, K., Putt, M., Halbert, C. H., *et al.* (2012). The influence of health care policies and health care system distrust on willingness to undergo genetic testing. *Med Care*, 50(5), 381-387.
- Birch, J. M. (1994). Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer*, 30A(13), 1935-1941.
- Bleiker, E. M., Aaronson, N. K., Menko, F. H., *et al.* (1997). Genetic counseling for hereditary cancer: a pilot study on experiences of patients and family members. *Patient Educ Couns*, 32(1-2), 107-116.
- Bleiker, E. M., Grosfeld, F. J., Hahn, D. E., *et al.* (2001). Psychosocial care in family cancer clinics in The Netherlands: a brief report. *Patient Educ Couns*, 43(2), 205-209.
- Bonadona, V., Bonaiti, B., Olschwang, S., *et al.* (2011). Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 305(22), 2304-2310.
- Borreani, C., Manoukian, S., Bianchi, E., *et al.* (2014). The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Genet*, 85(1), 7-15.
- Bradbury, A., Patrick-Miller, L., Domchek, S. (2015). Multiplex genetic testing: reconsidering utility and informed consent in the era of next-generation sequencing. *Genet Med*, 17(2), 97-98.
- Bradbury, A., Patrick-Miller, L., Harris, D., *et al.* (2016). Utilizing Remote Real-Time Videoconferencing to Expand Access to Cancer Genetic Services in Community Practices: A Multicenter Feasibility Study. *J Med Internet Res*, 18(2), e23.
- Braithwaite, D., Emery, J., Walter, F., *et al.* (2004). Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 96(2), 122-133.

- Bredart, A., Kop, J. L., De Pauw, A., *et al.* (2017). Effect on perceived control and psychological distress of genetic knowledge in women with breast cancer receiving a BRCA1/2 test result. *Breast*, *31*, 121-127.
- Bredart, A., Kop, J. L., Depauw, A., *et al.* (2013). Short-term psychological impact of the BRCA1/2 test result in women with breast cancer according to their perceived probability of genetic predisposition to cancer. *Br J Cancer*, *108*(5), 1012-1020.
- Carere, D. A., VanderWeele, T., Moreno, T. A., *et al.* (2015). The impact of direct-to-consumer personal genomic testing on perceived risk of breast, prostate, colorectal, and lung cancer: findings from the PGen study. *BMC Med Genomics*, *8*, 63.
- Charles, C., Gafni, A., Whelan, T. (1999). Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med*, *49*(5), 651-661.
- Claes, E., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., *et al.* (2004). Diagnostic genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in cancer patients: women's looking back on the pre-test period and a psychological evaluation. *Genet Test*, *8*(1), 13-21.
- Claes, E., Evers-Kiebooms, G., Decruyenaere, M., *et al.* (2005). Surveillance behavior and prophylactic surgery after predictive testing for hereditary breast/ovarian cancer. *Behav Med*, *31*(3), 93-105.
- Coupier, I., Flahault, C., Dolbeault, S., *et al.* (2006). De l'intérêt de la collaboration entre généticiens et psycho-oncologues pour mieux appréhender la démarche en oncogénétique. *Revue francophone de psycho-oncologie*, *5*(1), 46-50.
- Culver, J. O., MacDonald, D. J., Thornton, A. A., *et al.* (2011). Development and evaluation of a decision aid for BRCA carriers with breast cancer. *J Genet Couns*, *20*(3), 294-307.
- Cypowyj, C., Eisinger, F., Huiart, L., *et al.* (2009). Subjective interpretation of inconclusive BRCA1/2 cancer genetic test results and transmission of information to the relatives. *Psychooncology*, *18*(2), 209-215.
- Cypowyj, C., Eisinger, F., Morin, M., *et al.* (2003). Information-seeking behaviour and psycho-social interactions during the genetic testing process. *Community Genet*, *6*(4), 224-234.
- de Geus, E., Eijzenga, W., Menko, F. H., *et al.* (2016). Design and Feasibility of an Intervention to Support Cancer Genetic Counselees in Informing their At-Risk Relatives. *J Genet Couns*, *25*(6), 1179-1187.
- Den Heijer, M., van Asperen, C. J., Harris, H., *et al.* (2013). International variation in physicians' attitudes towards prophylactic mastectomy - comparison between France, Germany, the Netherlands and the United Kingdom. *Eur J Cancer*, *49*(13), 2798-2805.
- Dolbeault, S., Flahault, C., Stoppa-Lyonnet, D., *et al.* (2006). Communication in genetic counselling for breast/ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res*, *168*, 23-36.
- Dorval, M., Gauthier, G., Maunsell, E., *et al.* (2005). No evidence of false reassurance among women with an inconclusive BRCA1/2 genetic test result. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *14*(12), 2862-2867.
- Eijzenga, W., Aaronson, N. K., Kluijdt, I., *et al.* (2014). The efficacy of a standardized questionnaire in facilitating personalized communication about problems encountered in cancer genetic counseling: design of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, *14*, 26.

- Eisinger, F., Alby, N., Bremond, A., *et al.* (1998). *INSERM-FNCLCC collective expert's report. Recommendations for management of women having a genetic risk of developing breast and/or ovarian cancer. National Federation of Centers of the Fight Against Cancer.* Paper presented at the Annales d'endocrinologie.
- Eisinger, F., Alby, N., Bremond, A., *et al.* (1998a). [INSERM-FNCLCC collective expert's report. Recommendations for management of women having a genetic risk of developing breast and/or ovarian cancer. National Federation of Centers of the Fight Against Cancer]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 59(6), 470-484.
- Eisinger, F., Alby, N., Bremond, A., *et al.* (1998b). Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol*, 9(9), 939-950.
- Eisinger, F., Bressac, B., Castaigne, D., *et al.* (2004). [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer*, 91(3), 219-237.
- Eismann, S., Vetter, L., Keller, M., *et al.* (2016). Long-term experiences with genetic consultation in people with hereditary breast and ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 294(5), 1011-1018.
- Emanuel, E. J., Emanuel, L. L. (1992). Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*, 267(16), 2221-2226.
- Engelhardt, E. G., Pieterse, A. H., van Duijn-Bakker, N., *et al.* (2015). Breast cancer specialists' views on and use of risk prediction models in clinical practice: a mixed methods approach. *Acta Oncol*, 54(3), 361-367.
- Esplen, M., Cappelli, M., Wong, J., *et al.* (2013). Development and validation of a brief screening instrument for psychosocial risk associated with genetic testing: a pan-Canadian cohort study. *BMJ Open*, 3(3).
- Esplen, M., Wong, J., Aronson, M., *et al.* (2015). Long-term psychosocial and behavioral adjustment in individuals receiving genetic test results in Lynch syndrome. *Clin Genet*, 87(6), 525-532.
- Evans, D. G., Wisely, J., Clancy, T., *et al.* (2015). Longer term effects of the Angelina Jolie effect: increased risk-reducing mastectomy rates in BRCA carriers and other high-risk women. *Breast Cancer Res*, 17, 143.
- Farrelly, A., White, V., Meiser, B., *et al.* (2013). Unmet support needs and distress among women with a BRCA1/2 mutation. *Fam Cancer*, 12(3), 509-518.
- Ford, D., Easton, D., Stratton, M., *et al.* (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet*, 62(3), 676-689.
- Gaff, C., Hodgson, J. (2014). A genetic counseling intervention to facilitate family communication about inherited conditions. *J Genet Couns*, 23(5), 814-823.
- Garcia, C., Wendt, J., Lyon, L., *et al.* (2014). Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*, 132(2), 428-433.
- Gramling, R., Anthony, D., Frierson, G., *et al.* (2007). The cancer worry chart: a single-item screening measure of worry about developing breast cancer. *Psychooncology*, 16(6), 593-597.

- Gray, S. W., Gollust, S. E., Carere, D. A., *et al.* (2017). Personal Genomic Testing for Cancer Risk: Results From the Impact of Personal Genomics Study. *J Clin Oncol*, 35(6), 636-644.
- Green, M. J., Peterson, S. K., Baker, M. W., *et al.* (2004). Effect of a computer-based decision aid on knowledge, perceptions, and intentions about genetic testing for breast cancer susceptibility: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292(4), 442-452.
- Hack, T. F., Degner, L. F., Watson, P., *et al.* (2006). Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal follow-up of women with breast cancer. *Psychooncology*, 15(1), 9-19.
- Hadley, D. W., Jenkins, J. F., Dimond, E., *et al.* (2004). Colon cancer screening practices after genetic counseling and testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22(1), 39-44.
- Hallowell, N., Foster, C., Eeles, R., *et al.* (2004). Accommodating risk: responses to BRCA1/2 genetic testing of women who have had cancer. *Soc Sci Med*, 59(3), 553-565.
- Hamann, H. A., Somers, T. J., Smith, A. W., *et al.* (2005). Posttraumatic stress associated with cancer history and BRCA1/2 genetic testing. *Psychosom Med*, 67(5), 766-772.
- Heiniger, L., Butow, P. N., Price, M. A., *et al.* (2013). Distress in unaffected individuals who decline, delay or remain ineligible for genetic testing for hereditary diseases: a systematic review. *Psycho-Oncology*, 22(9), 1930-1945.
- Hilgart, J. S., Coles, B., Iredale, R. (2012). Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003721.
- Hopwood, P. (2005). Psychosocial aspects of risk communication and mutation testing in familial breast-ovarian cancer. *Curr Opin Oncol*, 17(4), 340-344.
- Institut national du cancer [INCa]. (2017). Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. *Recommandations et référentiels*. France: Institut national du cancer.
- Julian-Reynier, C., Eisinger, F., Moatti, J. P., *et al.* (2000). Physicians' attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines. *Eur J Hum Genet*, 8(3), 204-208.
- Julian-Reynier, C., Welkenhuysen, M., Hagoel, L., *et al.* (2003). Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *Eur J Hum Genet*, 11(10), 725-736.
- Kaphingst, K. A., Ivanovich, J., Biesecker, B. B., *et al.* (2016). Preferences for return of incidental findings from genome sequencing among women diagnosed with breast cancer at a young age. *Clin Genet*, 89(3), 378-384.
- Kinzler, K. W., Vogelstein, B. (1997). Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 386(6627), 761, 763.
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., *et al.* (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, 317(23), 2402-2416.
- Kurian, A. W., Antoniou, A. C., Domchek, S. M. (2016). Refining breast cancer risk stratification: additional genes, additional information. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 35, 44-56.

- Kurian, A. W., Munoz, D. F., Rust, P., *et al.* (2012). Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol*, 30(5), 497-506.
- Laki, F., Kirova, Y. M., This, P., *et al.* (2007). Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer*, 109(9), 1784-1790.
- Légifrance. (2013). Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale. 2018.
- Lindberg, N. M., Wellisch, D. (2004). Identification of traumatic stress reactions in women at increased risk for breast cancer. *Psychosomatics*, 45(1), 7-16.
- Loader, S., Shields, C., Rowley, P. T. (2005). Impact of genetic counseling and DNA testing on individuals with colorectal cancer with a positive family history: a population-based study. *Genet Test*, 9(4), 313-319.
- Lobb, E., Meiser, B. (2004). Genetic counselling and prophylactic surgery in women from families with hereditary breast or ovarian cancer. *Lancet*, 363(9424), 1841-1842.
- Lynch, H. T., Snyder, C., Lynch, J. F., *et al.* (2006). Patient responses to the disclosure of BRCA mutation tests in hereditary breast-ovarian cancer families. *Cancer Genet Cytogenet*, 165(2), 91-97.
- Madlensky, L. (2014). Is it time to embrace telephone genetic counseling in the oncology setting? *J Clin Oncol*, 32(7), 611-612.
- Maheu, C., Bouhnik, A. D., Nogues, C., *et al.* (2014). Which factors predict proposal and uptake of psychological counselling after BRCA1/2 test result disclosure? *Psycho-Oncology*, 23(4), 420-427.
- Mancini, J., Nogues, C., Adenis, C., *et al.* (2006). Impact of an information booklet on satisfaction and decision-making about BRCA genetic testing. *Eur J Cancer*, 42(7), 871-881.
- Manie, E., Popova, T., Battistella, A., *et al.* (2016). Genomic hallmarks of homologous recombination deficiency in invasive breast carcinomas. *Int J Cancer*, 138(4), 891-900.
- Marra, G., Boland, C. R. (1995). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst*, 87(15), 1114-1125.
- Meiser, B. (2005). Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. *Psychooncology*, 14(12), 1060-1074.
- Metcalf, K. A., Poll, A., Royer, R., *et al.* (2010). Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. *J Clin Oncol*, 28(3), 387-391.
- Montgomery, S. V., Barsevick, A. M., Egleston, B. L., *et al.* (2013). Preparing individuals to communicate genetic test results to their relatives: report of a randomized control trial. *Fam Cancer*, 12(3), 537-546.
- Moretta, J., Berthet, P., Bonadona, V., *et al.* (2018). The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. *Bull Cancer*, 105(10), 907-917.
- Moumjid, N., Carrere, M. O., Charavel, M., *et al.* (2003). Clinical issues in shared decision-making applied to breast cancer. *Health Expect*, 6(3), 222-227.
- O'Neill, S., Rini, C., Goldsmith, R., *et al.* (2009). Distress among women receiving uninformative BRCA1/2 results: 12-month outcomes. *Psychooncology*, 18(10), 1088-1096.

- Ozanne, E. M., Howe, R., Omer, Z., *et al.* (2014). Development of a personalized decision aid for breast cancer risk reduction and management. *BMC Med Inform Decis Mak*, 14, 4.
- Patenaude, A. F., Dorval, M., DiGianni, L. S., *et al.* (2006). Sharing BRCA1/2 test results with first-degree relatives: factors predicting who women tell. *J Clin Oncol*, 24(4), 700-706.
- Pieterse, A. H., van Dulmen, A. M., Beemer, F. A., *et al.* (2006). Tailoring communication in cancer genetic counseling through individual video-supported feedback: a controlled pretest-posttest design. *Patient Educ Couns*, 60(3), 326-335.
- Protiere, C., Moatti, J. P., Maraninchi, D., *et al.* (1998). [Choice and disclosure of preferences, towards sharing the therapeutic decision in cancerology: from economic theory to medical practice]. *Bull Cancer*, 85(2), 173-179.
- Rebbeck, T. R., Levin, A. M., Eisen, A., *et al.* (1999). Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 91(17), 1475-1479.
- Richter, S., Haroun, I., Graham, T. C., *et al.* (2013). Variants of unknown significance in BRCA testing: impact on risk perception, worry, prevention and counseling. *Ann Oncol*, 24 Suppl 8, viii69-viii74.
- Ringwald, J., Wochnowski, C., Bosse, K., *et al.* (2016). Psychological distress, anxiety, and depression of cancer-affected BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *J Genet Couns*, 25(5), 880-891.
- Rini, C., O'Neill, S. C., Valdimarsdottir, H., *et al.* (2009). Cognitive and emotional factors predicting decisional conflict among high-risk breast cancer survivors who receive uninformative BRCA1/2 results. *Health Psychol*, 28(5), 569-578.
- Schlich-Bakker, K. J., ten Kroode, H. F., Ausems, M. G. (2006). A literature review of the psychological impact of genetic testing on breast cancer patients. *Patient Educ Couns*, 62(1), 13-20.
- Schwartz, M. D., Peshkin, B. N., Tercyak, K. P., *et al.* (2005). Decision making and decision support for hereditary breast-ovarian cancer susceptibility. *Health Psychol*, 24(4 Suppl), S78-84.
- Schwartz, M. D., Valdimarsdottir, H. B., Peshkin, B. N., *et al.* (2014). Randomized noninferiority trial of telephone versus in-person genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 32(7), 618-626.
- Sie, A. S., Prins, J. B., van Zelst-Stams, W. A., *et al.* (2015). Patient experiences with gene panels based on exome sequencing in clinical diagnostics: high acceptance and low distress. *Clin Genet*, 87(4), 319-326.
- Sie, A. S., van Zelst-Stams, W. A., Spruijt, L., *et al.* (2014). More breast cancer patients prefer BRCA-mutation testing without prior face-to-face genetic counseling. *Fam Cancer*, 13(2), 143-151.
- Spellman, E., Sulayman, N., Eggly, S., *et al.* (2013). Conveying genomic recurrence risk estimates to patients with early-stage breast cancer: oncologist perspectives. *Psychooncology*, 22(9), 2110-2116.

- Stadler, M. P., Mulvihill, J. J. (1998). Cancer risk assessment and genetic counselling in an academic medical centre : consultants's satisfaction, knowledge, and behaviour in the first year. *J Genet Counsel*, 7(3), 279-297.
- Stoppa-Lyonnet, D. (1995). Intérêt de la consultation de génétique dans le cadre des cancers du sein et de l'ovaire. *La Lettre du cancérologue*, 4, 233-237.
- Thompson, J., Wiesner, G., Sellers, T., *et al.* (1995). Genetic services for familial cancer patients: a survey of National Cancer Institute cancer centers. *J Natl Cancer Inst*, 87(19), 1446-1455.
- van Dijk, S., Otten, W., Timmermans, D. R., van Asperen, C. J., *et al.* (2005). What's the message? Interpretation of an uninformative BRCA1/2 test result for women at risk of familial breast cancer. *Genet Med*, 7(4), 239-245.
- Van Dijk, S., Timmermans, D. R., Meijers-Heijboer, H., *et al.* (2006). Clinical characteristics affect the impact of an uninformative DNA test result: the course of worry and distress experienced by women who apply for genetic testing for breast cancer. *J Clin Oncol*, 24(22), 3672-3677.
- Van Dooren, S., Rijnsburger, A. J., Seynaeve, C., *et al.* (2004). Psychological distress in women at increased risk for breast cancer: the role of risk perception. *Eur J Cancer*, 40(14), 2056-2063.
- van Driel, C. M. G., Oosterwijk, J. C., Meijers-Heijboer, E. J., *et al.* (2016). Psychological factors associated with the intention to choose for risk-reducing mastectomy in family cancer clinic attendees. *Breast*, 30, 66-72.
- Van Oostrom, I., Meijers-Heijboer, H., Duivendoorn, H. J., *et al.* (2006). Experience of parental cancer in childhood is a risk factor for psychological distress during genetic cancer susceptibility testing. *Ann Oncol*, 17(7), 1090-1095.
- Visser, A., Prins, J. B., Hoogerbrugge, N., *et al.* (2011). Group medical visits in the follow-up of women with a BRCA mutation: design of a randomized controlled trial. *BMC Womens Health*, 11, 39.
- Voorwinden, J. S., Jaspers, J. P. (2016). Prognostic factors for distress after genetic testing for hereditary cancer. *J Genet Couns*, 25(3), 495-503.
- Vos, J., Asperen, C. J., Oosterwijk, J. C., *et al.* (2013). The counselees' self-reported request for psychological help in genetic counseling for hereditary breast/ovarian cancer: not only psychopathology matters. *Psycho-Oncology*, 22(4), 902-910.
- Vos, J., Gómez-García, E., Oosterwijk, J. C., *et al.* (2012). Opening the psychological black box in genetic counseling. The psychological impact of DNA testing is predicted by the counselees' perception, the medical impact by the pathogenic or uninformative BRCA1/2-result. *Psycho-Oncology*, 21(1), 29-42.
- Vos, J., Oosterwijk, J. C., Gomez-Garcia, E., *et al.* (2011). Perceiving cancer-risks and heredity-likelihood in genetic-counseling: how counselees recall and interpret BRCA 1/2-test results. *Clin Genet*, 79(3), 207-218.
- Vos, J., Otten, W., van Asperen, C., *et al.* (2008). The counselees' view of an unclassified variant in BRCA1/2: recall, interpretation, and impact on life. *Psycho-Oncology*, 17(8), 822-830.

- Wainberg, S., Husted, J. (2004). Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(12), 1989-1995.
- Wakefield, C. E., Meiser, B., Homewood, J., *et al.* (2007). Development and pilot testing of two decision AIDS for individuals considering genetic testing for cancer risk. *J Genet Couns*, 16(3), 325-339.
- Watkins, K. E., Way, C. Y., Gregory, D. M., *et al.* (2013). Development and preliminary testing of the psychosocial adjustment to hereditary diseases scale. *BMC Psychol*, 1(1), 7.
- Watson, M., Kash, K. M., Homewood, J., *et al.* (2005). Does genetic counseling have any impact on management of breast cancer risk? *Genet Test*, 9(2), 167-174.
- Wevers, M., Aaronson, N., Verhoef, S., *et al.* (2014). Impact of rapid genetic counselling and testing on the decision to undergo immediate or delayed prophylactic mastectomy in newly diagnosed breast cancer patients: findings from a randomised controlled trial. *Br J Cancer*, 110(4), 1081-1087.