



# Les cancers féminins d'origine génétique

**Résumé du séminaire de travail**  
du 4 décembre 2015

Coordination :

Docteur Catherine Noguès  
Docteur Claire Julian-Reynier

# FONDS AVENIR MASFIP POUR LA RECHERCHE ET L'ACCOMPAGNEMENT EN ONCOGÉNÉTIQUE

**E**n 2014, était créé par la Fondation de l'Avenir un fonds de soutien dédié à l'oncogénétique, à l'initiative de la Masfip. Ce fonds a pour objectif d'aider la recherche sur les cancers féminins d'origine génétique.

Le Fonds Avenir Masfip entend contribuer à l'avancée de la recherche en oncogénétique féminine, qu'il s'agisse de thématiques endogènes (prévention, dépistage, organisation des soins) ou transverses (suivi et accompagnement des familles, questions éthiques), par le biais notamment de colloques, de publications et rapports universitaires.

En amont du soutien aux programmes de recherche, ce fonds de soutien doit nourrir la réflexion de fond sur cette thématique médico-sociale, avec, entre autres, la réalisation d'une revue de littérature sur le cancer féminin et l'oncogénétique.

Ce fonds doit enfin permettre une contribution au débat public sur la question éthique des maladies héréditaires chez la femme. Afin de traiter ce volet, un groupe spécifique de réflexion a été créé. Multidisciplinaire pour prendre en compte le caractère polymorphe des pathologies génétiques, ce groupe associe un généticien, un oncologue, un médecin généraliste, un économiste de la santé et un philosophe.

## PRÉSENTATION DU SÉMINAIRE

Le **4 décembre 2015** s'est tenu à Paris, à l'initiative du Fonds de Soutien Avenir Masfp, un séminaire sur les cancers féminins d'origine génétique.

L'objectif était de réunir des spécialistes de la prise en charge de ces pathologies, de dresser un panorama général de l'oncogénétique et de recueillir leur point de vue sur l'avenir de cette discipline.

Au cours de cette journée, oncogénéticiens, radiologues, chirurgiens, biologistes, économistes de la santé et médecins de santé publique ont démontré l'importance d'une organisation en réseau multidisciplinaire pour prendre en charge les personnes avec des prédispositions génétiques au cancer.

Ce réseau est aujourd'hui porté par le groupe Génétique et cancer qui regroupe tous les acteurs du champ de l'oncogénétique. Il a pour principaux objectifs d'évaluer les risques familiaux de cancer, d'élaborer les modalités de prise en charge des familles pour cette nouvelle discipline à l'interface de l'oncologie et de la génétique et de contribuer à l'amélioration des connaissances sur les prédispositions génétiques aux cancers.

## ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le cancer féminin d'origine génétique concerne essentiellement les seins, les ovaires et l'utérus.

La prédisposition génétique à ces pathologies reste toutefois un phénomène assez rare puisque qu'**en moyenne moins d'un cancer sur dix est lié à une mutation héritée d'un des parents** soit 2.800 à 3.300 nouveaux cas de cancers par an en France.

## CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE : POINT DE VUE DE L'ONCOGÉNÉTICIEN

Depuis 1991 et grâce aux différents plans cancer, **il existe un réseau de consultations d'oncogénétique** dédié à l'évaluation des risques. Il est réparti dans 90 villes de la métropole et d'outre-mer et 25 laboratoires certifiés ont à charge de réaliser les tests génétiques prescrits lors de ces consultations.

La décision de réaliser un test relève de la seule compétence de l'oncogénéticien, qui peut être sollicité par un confrère ou directement par le patient. Cette décision repose essentiellement sur des critères d'âge et d'histoire familiale, évalués à l'aide de l'échelle d'Eisinger. Les tests sont réalisés en priorité sur le cas index, c'est-à-dire la personne atteinte de cancer, puis proposés aux apparentés s'ils révèlent la présence d'un gène muté.

Parmi les gènes les plus fréquemment dépistés, on retrouve ceux du syndrome sein ovaire, BRCA1 et 2 et ceux du syndrome de lynch, les gènes MMR, responsables de cancer du côlon et de l'endomètre.

17 000 personnes en France sont porteuses d'une mutation BRCA dont 42 % ont développé la maladie. 70 % des formes familiales de cancers restent toutefois non expliquées par le résultat de ces tests.

## SÉQUENÇAGE DES GÈNES : POINT DE VUE DU BIOLOGISTE

Avec le développement de machines de séquençage de l'ADN à haut débit, il est désormais possible d'analyser de nombreux gènes simultanément et il est attendu que dans les prochaines années de nouveaux variants génétiques viennent compléter la gamme des tests actuellement disponibles. Aujourd'hui, il existe deux approches possibles pour l'analyse des gènes. **L'approche somatique** qui consiste à analyser une tumeur et à relever systématiquement toutes les anomalies génétiques et **l'approche constitutionnelle** qui ne s'intéresse qu'au patrimoine génétique transmissible.

La première approche est celle des oncologues qui recherchent les caractéristiques de la tumeur pour déterminer le profil de la chimiothérapie la mieux adaptée.

La deuxième approche est celle du généticien qui ne recherche que les facteurs de prédisposition à un cancer pour mieux accompagner les familles dans ses choix de prise en charge.

Il existe une autre approche qui relève plus de la recherche que de la pratique courante qui consiste à étudier l'influence des facteurs environnementaux sur l'expression des gènes. On parle d'épigénétique. Elle pourrait, elle aussi, permettre de comprendre l'origine familiale de certains cancers.

L'augmentation prévisible des tests nécessite des moyens informatiques croissants et le déploiement de nouvelles compétences, comme la bio-informatique, pour interpréter plus vite et plus précisément la signification des milliers de variants génétiques détectés.

## DISPOSITIFS DE PRÉVENTION : POINTS DE VUE DU RADIOLOGUE ET DU CHIRURGIEN

Avec ces nouveaux biomarqueurs, génétiques et épigénétiques, **il devient possible de prévenir les risques de cancer** en proposant une surveillance adaptée, ou des mesures prophylactiques (chirurgie préventive, hormonothérapie, habitudes de vie) qui ramèneront le risque élevé dans ces familles à des risques équivalents à ceux de la population générale.

Les dispositifs de surveillance chez les femmes à risque de cancer du sein s'appliquent dès l'âge de 30 ans avec, annuellement, une mammographie et une IRM. Ce mode de dépistage est contraignant et n'est pas infaillible. Il peut manquer de sensibilité surtout quand le sujet est jeune mais à l'inverse il peut générer des faux positifs et engendrer des examens complémentaires inutiles et anxiogènes.

En matière de prévention, la chirurgie radicale est proposée comme une alternative à la surveillance annuelle aux femmes indemnes ou déjà malades. Si elle diminue les risques de cancer, elles ne les suppriment jamais totalement. Ainsi, chez les femmes indemnes, la double mastectomie réduit ce risque de 99% tandis que l'ablation des ovaires ne semble pas prémunir complètement les risques d'autres maladies péritonéales.

Ces interventions ont peu de complications postopératoires mais causent une ménopause précoce puisqu'elles sont proposées à partir de 40 ans pour BRCA1 et 45 ans pour BRCA2. Par ailleurs, une chirurgie ablative porte toujours atteinte à l'image corporelle de la femme et en dépit de la reconstruction, le sein retrouvé n'a plus la même consistance ni la même mobilité et a perdu toute sensibilité.

## TRAITEMENTS DU CANCER DE L'OVAIRE : POINT DE VUE DE L'ONCOLOGUE

Le cancer de l'ovaire est encore trop souvent détecté à des phases avancées. Aussi, les pronostics de survie associés ne dépassent pas les 40% à cinq ans.

Le rôle du gène BRCA dans la réparation des altérations de l'ADN est maintenant bien compris. Quand ce dernier est muté, il n'assure plus cette fonction de réparation et le relais est pris par un autre gène appelé PARP. Sans ce mécanisme de secours, la cellule cancéreuse ne peut survivre et est facilement détruite par la chimiothérapie. L'olaparib est un nouveau principe actif qui agit spécifiquement sur les cellules tumorales pour contrecarrer l'effet de ces PARP. On parle d'inhibiteur de PARP.

**Certaines études ont montré une capacité à réduire de 80% la progression de la maladie.** Ce traitement dispose aujourd'hui d'une autorisation de mise sur le marché et est prescrit chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2. De nouvelles études sont en cours pour mesurer son efficacité sur des mutations dites somatiques.





## ENJEUX SOCIO-ÉCONOMIQUES : POINT DE VUE DE L'ÉCONOMISTE

L'usage croissant des tests génétiques et des thérapies ciblées dans une démarche de médecine personnalisée risque de conduire à une explosion des dépenses de santé, loin devant le vieillissement de la population.

La maîtrise des coûts est l'élément essentiel à contrôler pour garantir la pérennité et le développement d'une médecine personnalisée. Les modèles classiques de remboursement doivent être construits à partir de nouveaux outils et prendre en compte la nécessité de moduler les tarifs selon la maladie et le niveau d'efficacité.

Le bénéfice coût du test/pertinence du traitement doit être soigneusement évalué pour garantir l'efficacité du système.

À l'heure actuelle, **les thérapies ciblées n'ont pas remplacé les chimiothérapies mais ont tendance à s'y ajouter** en augmentant d'autant le coût des traitements.



## ENJEUX PSYCHOLOGIQUES : POINT DE VUE DU MÉDECIN TRAITANT

La généralisation des tests génétiques doit prendre en compte le retentissement psychologique de l'annonce d'un résultat au sein d'une famille.

Des études montrent que lorsque le résultat du test ne conduit pas à la découverte d'une mutation délétère, le patient a du mal à en accepter les conséquences et rencontre de grandes difficultés à trouver un comportement de prévention et de surveillance adapté.

En présence d'une mutation avérée, la difficulté pour la femme repose essentiellement sur la façon d'informer sa famille et de discuter de cette prédisposition avec ses enfants et ses sœurs, sachant qu'en France, il est désormais obligatoire d'informer ses apparentés.

**Les recherches psychologiques sont actuellement menées pour mesurer l'impact du test génétique** dans la modification des comportements de santé et notamment sur l'acceptabilité des mesures de surveillance et de prévention chez les personnes non malades porteuses de la mutation. Les études portent également sur l'acceptabilité du diagnostic prénatal ou préimplantatoire et de l'impact sur les projets de reproduction.

## BIEN INFORMER : POINT DE VUE DU MÉDECIN DE SANTÉ PUBLIQUE

Bien informer le patient et son entourage peut contribuer à améliorer globalement son état de santé, notamment parce que cela peut l'aider à prendre de meilleures décisions préventives ou thérapeutiques.

Cette information en oncogénétique est difficile à transmettre du fait qu'elle se fait souvent en termes de probabilité quand on explique son caractère héréditaire ou qu'on évoque les risques d'apparition de la maladie.

Face à ces difficultés, l'allongement du temps de la consultation semble nécessaire mais préparer le sujet à se poser les bonnes questions avant qu'il voit le médecin peut aussi aider la personne à s'approprier sa prédisposition. C'est-à-dire les questions qui l'aideront à clarifier ses valeurs pour atteindre une décision partagée, éclairée et fondée sur ses valeurs personnelles.

À l'inverse, **les outils d'aide à la décision peuvent isoler le patient, et l'éloigner de l'objectif initial du contrôle de sa maladie : la décision médicale partagée.**

L'expérience américaine montre que les outils plébiscités par les patients concernent ceux qui permettent de comparer des situations de prise en charge avec et sans traitement. Ils préfèrent des documents brefs et particulièrement ceux qui traitent de la chirurgie prophylactique.

Les perspectives de séquençage complet du génome vont à nouveau complexifier l'information reçue par le patient quant à la décision de sa prise en charge. Il est nécessaire dès à présent de réfléchir au moyen le plus adapté de transmettre une information juste et suffisante. La vidéo, le discours oral, l'interactivité avec le niveau d'information sont autant de possibilités qu'il est nécessaire d'évaluer dès maintenant.



## PERSPECTIVES

Le développement d'outils de séquençage à haut débit ouvre de nouvelles perspectives sur la prise en charge des cancers. Utilisés en premier lieu pour caractériser certains gènes prédictifs, ils deviennent désormais un moyen irremplaçable de cartographier des tumeurs pour proposer des traitements plus ciblés et plus efficaces.

Avant que l'usage de la génétique dans la pratique médicale quotidienne ne soit tout à fait acquis, il reste encore à franchir de nombreux obstacles tant théoriques que pratiques.

A l'issue de ce séminaire, il est apparu que les méthodes de séquençages modernes produisaient de grandes quantités d'informations mais qu'une partie seulement trouvait à ce jour une application prédictive, diagnostique ou thérapeutique.

Du point de vue des chercheurs, il reste donc de nombreuses voies de recherche à explorer sur l'interprétation des variants génétiques mais aussi sur la manière de produire ces résultats et de les exploiter pour le bénéfice du patient.

**Du point de vue du Fonds Avenir Masfip, l'émergence de l'oncogénétique ne peut s'envisager sans une sensibilisation de la population aux risques des cancers familiaux et une information sur les dispositifs de prise en charge.**

Après avoir soutenu pendant trois ans différents travaux de recherche sur les cancers, le Fonds Avenir Masfip souhaite s'engager dans un accompagnement plus pédagogique des personnes.

Le Fonds a notamment pour objectif de mieux informer le public sur :

- Les dispositifs de consultations et les démarches à suivre pour connaître ses risques de cancers familiaux ;
- Les ressources pédagogiques existantes pour comprendre ce qu'est une maladie à caractère génétique ;
- Le droit des personnes en matière d'information et de confidentialité ;
- Le projet parental quand on est porteur de gènes mutés.

**Les soutiens aux équipes du professeur Bignon et du professeur Rial Sebbag sont une première étape dans cet engagement.**

Les prochaines iront encore vers des équipes qui prennent en compte l'aspect économique et social de ces maladies. À terme, le Fonds Avenir Masfip envisage l'élaboration d'un document de référence pour mieux se repérer dans l'émergence de ces nouvelles pratiques médicales et dans la gestion des risques liés au cancer.