Le dépistage génétique

Il est désormais possible d'identifier les gènes prédisposant à certains cancers. Comment doivent se faire le dépistage et la prise en charge des personnes à risque ? Les questions se posent, les réponses ne sont pas simples.

Catherine Bonaïti-Pellié
Directeur de l'unité de recherche en épidémiologie des cancers, Inserm

Si l'on soupçonnait depuis longtemps l'existence de facteurs génétiques dans le cancer, ce n'est que récemment que l'on a pu envisager un dépistage. En 1986 était identifié le premier gène de cancer dont la mutation provoque un rétinoblastome, tumeur rare atteignant exclusivement l'enfant. Depuis cette date, de nombreux gènes prédisposant très fortement au cancer ont été clonés. Ces découvertes ont permis d'enrichir considérablement notre compréhension des mécanismes génétiques à l'origine du développement des tumeurs et entraîné la mise en place progressive à partir de 1990 de consultations d'oncogénétique. Ces consultations, qui existent maintenant dans tous les centres de lutte contre le cancer et dans certains centres hospitaliers universitaires, avaient pour mission le transfert des connaissances fondamentales à la prise en charge des familles concernées par un risque très accru de cancer.

Quelles sont les tumeurs concernées ?

Ce sont tout d'abord les tumeurs rares de l'enfant comme le rétinoblastome, où les formes héréditaires* représentent environ 40 % des cas, et le néphroblastome où le problème est un peu plus compliqué puisque le gène responsable des formes familiales est un autre gène que celui qui a déjà été identifié. Il s'agit ensuite des syndromes familiaux comme les néoplasies endocriniennes multiples ou le syndrome de Li-Fraumeni dans lequel la mutation du gène *p53* responsable peut donner des tumeurs d'organes variés rendant très difficile la prise en charge. Il peut s'agir d'affections prédisposant au cancer comme la polypose adénomateuse familiale (PAF) où plusieurs des milliers de polypes colo-rectaux dégénèrent inéluctablement en cancer ou la maladie de Von Hippel Lindau qui se complique de cancer du rein. Ces affections sont rares mais les individus porteurs de mutations peuvent bénéficier d'une prévention efficace dans certains cas. Pour tous ces syndromes ou maladies rares, la prise en charge s'est souvent organisée autour des structures de recherche impliquées, ce qui n'est pas sans poser de problèmes, entre autre pour le financement, même lorsque le nombre d'individus concernés est faible.

Le problème a pris une autre dimension après la découverte dans les années 1994 à 1996 des gènes dont les mutations sont responsables d'une proportion non négligeable (5 à 10 %) de certains cancers parmi les plus fréquents, les cancers du sein et de l'ovaire et les cancers colo-rectaux. Il s'est aussi énormément compliqué car plusieurs gènes différents sont concernés : au moins trois dans les cancers du sein et de l'ovaire, dont deux sont identifiés, au moins cinq dans les cancers colo-rectaux. La très grande taille des gènes et la diversité considérable des mutations rend l'identification des mutations extrêmement longue et difficile — et bien entendu onéreuse —, ce qui pose de façon encore plus cruciale la question du « qui prend le coût en charge ? ». Ces prédispositions représentent la grande majorité du recrutement des consultations d'oncogénétique. Ces dernières

* Héréditaire se signifie pas nécessairement familial : dans le rétinoblastome, la très grande majorité des cas est due à des mutations germinales *de novo* donc non présentes chez les parents.

se sont très tôt organisées au sein de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) pour former le groupe Génétique et Cancer, avec le souci de partager leur expérience, partage dont les médecins ressentaient un besoin d'autant plus crucial que le paysage scientifique, directement impliqué dans leur pratique, se trouvait constamment modifié. Il est important de noter à ce propos que ces consultations sont toujours restées très proches de laboratoires de recherche car, qu'il s'agisse des aspects moléculaires ou épidémiologiques, le transfert de la recherche à la pratique continue de se faire dans les deux sens : d'un côté les connaissances fondamentales et techniques évoluent à une vitesse considérable et peuvent s'appliquer efficacement à la prise en charge, de l'autre la réponse à certaines questions peut s'appuyer sur des données recueillies selon des protocoles communs, à partir de la réflexion de tout un groupe. L'exemple des prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire illustre particulièrement bien le fonctionnement de ce groupe.

À la demande de la FNCLCC et en collaboration avec elle, l'Inserm a organisé une expertise collective dont le but était de faire le bilan des connaissances et d'aboutir à des recommandations pour la prise en charge des familles concernées par ce risque. De nombreux médecins et scientifiques ont été entendus et les différentes contributions ont donné lieu à la rédaction d'un ouvrage donnant des indications argumentées pour la recherche de mutations et le suivi des femmes « à risque » : celles de la chirurgie prophylactique sont en particulier soigneusement analysées et traduisent un changement sensible des mentalités, puisque l'ovariectomie est recommandée dans certains cas et la mastectomie bilatérale envisagée.

Les interrogations autour du dépistage

Dans les formes héréditaires de cancer colorectal (cancer colo-rectal héréditaire non polyposique ou HNPCC), l'histoire est légèrement différente en particulier à cause de l'ancienneté de la pratique chez les gastro-entérologues qui effectuent depuis longtemps la prise en charge de la PAF, mais aussi à cause du type même de gène impliqué dont les mutations provoquent une instabilité génétique détectable dans les tumeurs. En 1991, les spécialistes s'étaient réunis à Amsterdam pour définir des critères de reconnaissance utiles pour des études internationales, dits critères d'Amsterdam qui ont été conservés pendant longtemps. Ces critères familiaux étant extrêmement stricts, leur sensibilité pour la détection de sujets porteurs d'une mutation dans la population générale était faible. La découverte des gènes responsables et de leur fonction a modifié ces données et l'on met en place actuellement des protocoles de dépistage ne reposant pas sur des critères familiaux, mais sur la recherche d'instabilité dans les tumeurs. Une équipe finlandaise propose deux étapes : recherche d'instabilité génétique par analyse des erreurs de réplications (RER) dans les tumeurs, puis recherche de mutations sur les gènes connus sur ces tumeurs dites RER+. Les auteurs montrent que si cette procédure ne permet probablement pas de détecter tous les malades porteurs de mutations constitutionnelles, la sensibilité est nettement supérieure à celle des critères et plus simple à mettre en place (elle n'implique pas une enquête familiale précise), tout en restant d'un coût « raisonnable ».

Faut-il faire un dépistage dans la population ?

Ceci n'est pas envisageable en France, compte tenu de la rareté des mutations (les plus fréquentes sont inférieures à 1 %). Il est pratiqué dans certains pays où certaines mutations bien spécifiques sont retrouvées à une fréquence non négligeable en raison d'un effet fondateur, en particulier une mutation du gène BRCA2 en Islande et certaines mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire) dans les populations d'origine juive ashkénaze aux États-Unis, et une mutation du gène hMLH1 (un des gènes impliqués dans le syndrome HNPCC) en Finlande.

En France, la proposition de test prédictif dans les cas familiaux des cancers du sein et de l'ovaire et dans les cancers colo-rectaux en est à ses débuts. La réaction des personnes non atteintes à la proposition de test est encore très mal connue. L'expertise collective a conclu qu'il fallait proposer ce test dans les familles de cancer du sein où une mutation est trouvée, mais comment cette proposition est-elle vécue ? Il faut bien avouer que l'annonce d'un risque de l'ordre de 80 % de développer un cancer au cours de sa vie a de quoi traumatiser une femme. Comment ces femmes (et les hommes puisque les mutations de BRCA2 provoquent aussi des cancers du sein chez l'homme) vont-elles se comporter par rapport aux modalités de dépistage qui leur sont proposées ? On sait bien qu'on ne pourra pas toujours éviter le pire, compte tenu de l'âge précoce d'apparition et du pronostic plus défavorable de ces cas. Des réactions de fuite sont à présager et commencent à être observées : faut-il s'en étonner ? Le fardeau est manifestement trop lourd pour certains. Par ailleurs, les mammographies sont d'interprétation difficile chez la femme jeune et on a soulevé l'hypothèse que ces femmes seraient particulièrement sensibles aux radiations. Certains par ailleurs mettent en doute l'estimation du risque très élevé effectuée à partir d'analyses sur des cas familiaux de cancers du sein et de l'ovaire (qui avaient pourtant été corrigé pour ce biais de recensement). Dans le cas du cancer colo-rectal, toutes les études ont complètement ignoré ce biais et les risques sont de toute évidence surestimés. Le risque réel justifie-t-il la mise en place des tests prédictifs et des gestes chirurgicaux aussi définitifs qu'une mastectomie bilatérale ou une colectomie totale ? Autant de questions auxquelles on ne peut pas encore répondre et qui nécessitent la mise en place d'études rigoureuses pour être en mesure d'évaluer l'acceptabilité et l'intérêt du dépistage chez les porteurs de mutations.

À ce propos, les hésitations sur la prise en charge du syndrome de Li-Fraumeni illustrent bien les difficultés rencontrées par les consultations d'oncogénétique et les médecins traitants. Ces mutations constitutionnelles de l'antioncogène *p53* provoquent un risque de cancer très élevé, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune. Le risque de tumeurs multiples est important et vient aggraver le pronostic de ces cancers. La localisation extrêmement variée des cancers rend le dépistage particulièrement difficile à organiser. Devant un tel tableau, de nombreux médecins préfèrent l'abstention totale. Un groupe de différents spécialistes, pédiatres, consultants d'oncogénétique, généticiens moléculaires, généticiens épidémiologistes, psychiatres et psychologues, s'est réuni et a convenu que, malgré toutes ces difficultés, il n'était pas possible de ne proposer aucune prise en charge. La réflexion du groupe a permis de définir des critères pour la recherche de mutations *p53* et les mesures minimum de dépistage qu'il fallait proposer aux sujets porteurs. Étant donné la rareté de ces mutations, il est clair que ces mesures n'ont aucune incidence en santé publique : elles cherchent avant tout à soulager l'angoisse des familles durement touchées par ce qu'elles pensent être la « fatalité ».

Un autre problème auquel on se trouve confronté est celui des mutations germina-

les *de novo*, par exemple dans le rétinoblastome dont nous avons parlé plus haut ou dans le syndrome de Li-Fraumeni, où certes le risque est nul pour les frères et sœurs de l'enfant atteint mais de 50 % pour sa descendance ! Faut-il suivre cet enfant jusqu'à l'âge de la procréation et lui proposer le dépistage pour ses propres enfants ? D'un côté nous savons que ce dépistage est bénéfique pour ces enfants qui évitent dans presque tous les cas une énucléation, car la radiothérapie sur une lésion débutante est efficace. De l'autre, comment garder le contact avec un enfant pendant plus de vingt ans pour être en mesure de l'informer le moment venu, sans engendrer une angoisse difficile à vivre, pour lui et pour ses parents ?

Enfin, il n'a été question jusqu'ici que des mutations rares responsables d'un risque considérablement accru de cancer, se présentant la plupart du temps dans un contexte familial particulier. Qu'en est-il des cancers « multifactoriels » où chacun des facteurs génétiques impliqués pris isolément n'augmente que modérément le risque de cancer : c'est le modèle que l'on soupçonne par exemple dans le cancer du poumon où le facteur de risque majeur est bien connu, mais où des facteurs génétiques, tels les polymorphismes des enzymes du métabolisme des carcinogènes, peuvent moduler ce risque. Néanmoins, les risques relatifs associés aux formes « défavorables » sont toujours modérés (inférieurs à 2). Faut-il dans ces conditions envisager un dépistage des individus fumeurs ? Faut-il cibler les campagnes anti-tabac sur ces groupes « à risque » ? Dans l'état actuel des connaissances, la réponse à ces deux questions est clairement non. On imagine d'ailleurs bien les effets pervers d'un résultat « négatif » : « j'ai la bonne enzyme, je peux donc continuer à fumer en toute tranquillité… ». Cependant, les nouvelles scientifiques se propageant de plus en plus vite, que ferons-nous devant une demande pressante de test dans l'avenir ? Avons-nous le droit de le refuser à titre individuel ? La communauté médicale risque de se trouver confrontée à des situations de plus en plus difficiles à gérer. ■

Référence

Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Paris : Éditions Inserm, *Expertise collective Inserm*, 1998.