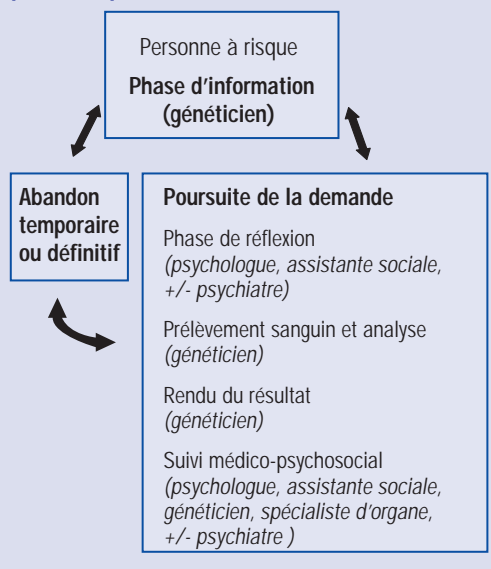


figure 1

Le déroulement du diagnostic présymptomatique et la place de l'équipe pluridisciplinaire



cette immobilité émotionnelle face à un résultat d'une telle importance ? Malgré l'acceptation du risque réel, la personne à risque se croit en fait « pas du tout » ou « très peu » à risque, voire déjà malade. Ce risque « subjectif » est en partie fondé sur le vécu familial de la maladie ou la ressemblance avec le parent atteint, et correspond à un sentiment profond. Si le résultat et le risque subjectif ne sont pas identiques, le temps d'adaptation à la nouvelle situation sera plus long que s'il y a concordance. Il est frappant de constater qu'un quart des personnes à risque dans chaque groupe n'éprouve aucune réaction immédiatement après le résultat et n'effectue aucun changement à distance. Quel que soit le résultat, l'équipe doit aider la personne à risque à « guérir » d'être à risque. Les choix de vie faits dans l'état « à risque » ne sont plus adaptés à la situation de certitude après le résultat.

Le test prédictif est loin d'être un acte médical neutre. Le résultat équivaut soit à une condamnation soit à une libération. Il est important de ne pas nuire avec le test et que les personnes qui ont eu un résultat ne regrettent pas de l'avoir fait. La réflexion menée par l'équipe multidisciplinaire progresse avec son expérience car chaque personne à risque est un cas particulier. L'expérience acquise permet de mieux évaluer les motivations des personnes à risque et de les aider à anticiper leurs réactions. Le fait que le test présymptomatique existe ne suffit pas à justifier sa pratique et le candidat doit avoir la possibilité d'en évaluer le pour et le contre, sans aucun doute au mieux grâce à une réflexion menée avec l'aide des participants d'une structure pluridisciplinaire. ■

Dominique Stoppa-Lyonnet
Responsable du service de génétique oncologique, Institut Curie, Paris

Cancer du sein familial

Diagnostic présymptomatique d'une maladie pour laquelle existent des mesures préventives et thérapeutiques

Certaines familles s'interrogent depuis longtemps, avant même que les médecins aient commencé à s'y intéresser, sur leur prédisposition au cancer du sein. Un fils, à la suite du décès de sa mère, a écrit à un des médecins de l'Institut Curie, en avril 1951 : « *Docteur, devant ces morts successives causées par cette terrible maladie, je finis par me demander si ce fléau n'est pas héréditaire ou tout au moins si la branche maternelle de ma famille n'offrirait pas des prédispositions. Ayant, depuis le 5 février 1949, une fille, exacte reproduction de ma mère, j'en arrive à craindre pour elle. Comment dépister cette affreuse maladie, et la prévenir ?* » Ce témoignage, au-delà de l'émotion qu'il suscite, résume parfaitement bien les préoccupations des familles, et les espoirs mis dans le dépistage et la prévention.

Considérons la situation d'une jeune femme de 39 ans, qui a perdu deux sœurs d'un cancer du sein dont les diagnostics ont été portés aux âges de 36 et 34 ans. Une de ses deux tantes maternelles a été atteinte d'une tumeur ovarienne à 42 ans et l'autre d'une tumeur mammaire bilatérale à 45 ans. Par ailleurs, une de ses cousines maternelles a développé un cancer du sein avant l'âge de 40 ans. Cette situation familiale, réunissant dans une seule branche parentale quatre cas de cancers du sein avant l'âge de 50 ans et un cas de cancer de l'ovaire, est très évocatrice d'une prédisposition génétique sous-jacente et plus particulièrement d'une altération du gène BRCA1. La jeune femme que nous considérons a 50 % de risque d'être porteuse de cette altération. Admettons qu'une altération du gène BRCA1 ait pu effectivement être identifiée à partir de l'analyse génétique de sa cousine atteinte, un test génétique peut alors lui être proposé et lui permettre de savoir si elle a hérité ou non de la prédisposition familiale. S'il s'avère qu'elle n'a pas hérité de la prédisposition, son risque tumoral sera celui de la population générale et ses enfants n'auront pas de risque d'être porteurs de cette prédisposition. En revanche, si elle en a hérité, elle a, à son tour, un risque sur deux de la transmettre à chacun de ses enfants et son risque de développer un cancer du sein est majeur, de l'ordre de 80 % à l'âge de 70 ans, et celui de développer un cancer de l'ovaire de l'ordre de 40 %. Quelle prise en charge peut-on lui proposer ?

Mise à jour d'un texte paru dans : *La médecine prédictive : médecine de l'homme sain au xx^e siècle*. Paris, Flammarion, éditions Médecine-Sciences, collection *Les dossiers de l'Institut d'études des politiques de santé*, 2000

L'expertise Inserm-FNCLCC

On estime que 1 personne sur 500 dans la population est porteuse d'une telle prédisposition. Ainsi, en France,

environ 1 femme sur 30 000, âgée de 25 à 70 ans, est potentiellement concernée, rendant par là nécessaire une réflexion nationale. Une expertise collective a été réalisée par l'Inserm, à la demande de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), pour apporter des éléments de réponse à la prise en charge des femmes à haut risque. Cette expertise a réuni cancérologues, chirurgiens, épidémiologistes, généticiens, endocrinologues, radiologues, psychologues, sociologues et juristes. Son but était d'émettre des recommandations sur les indications des tests génétiques, sur la prise en charge des risques tumoraux mammaires et ovariens, ainsi que sur les études de suivi à mettre en œuvre. Ces recommandations, publiées en février 1998, ont pris en compte les données de la littérature disponibles jusqu'en mai 1997 [19].

Les éléments centraux qui ont guidé ce travail sont l'évaluation des risques tumoraux mammaires et ovariens et les taux de survie en fonction des interventions proposées : absence de prise en charge spécifique, suivi clinique et par imagerie, chirurgie prophylactique.

Les risques tumoraux des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2

Deux types d'études, aux méthodologies différentes et complémentaires, ont été réalisées. Il s'est agi tout d'abord d'études familiales menées dans les familles dont l'analyse a conduit à l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2. Le risque tumoral, à 70 ans, est de 87 et 84 % pour respectivement des mutations BRCA1 et BRCA2 (tableau 1). Le risque cumulé au cours de la vie est non seulement très élevé mais apparaît aussi précocement puisque le risque avant 50 ans est de 73 % pour BRCA1 et de 28 % pour BRCA2. Il s'est agi ensuite, dès que les gènes ont été identifiés, d'études de populations. Ces études, basées sur la reconstitution de l'histoire familiale de sujets porteurs d'une mutation fréquente dans une population donnée (mutations BRCA1-185delAG, 5382insC et BRCA2-6174delT dans la population ashkénaze ; mutation BRCA2-999del5 dans la population islandaise), ont rapporté un risque d'atteinte mammaire de 56 % à 70 ans pour la première étude et de 37,2 % pour la seconde (tableau 1). Les experts s'accordent pour retenir que ces variations sont liées à l'existence de facteurs modificateurs, génétiques et/ou environnementaux ayant une distribution familiale, et qu'il faut retenir des valeurs élevées de risque tumoral mammaire chez une femme porteuse d'une altération des gènes BRCA1 ou BRCA2 et s'inscrivant dans une histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire. L'observation d'un risque tumoral plus faible dans les études de population conduit à être très prudent pour l'instant quant à la prescription générale de tests dans la population, c'est-à-dire en dehors d'un contexte familial.

Au risque d'un premier cancer du sein s'associe celui de développer une seconde atteinte, indépendante de la première. Dans un contexte de prédisposition gé-

netique, le risque de cancer controlatéral, d'après des études familiales, est respectivement de 64 et de 52 % pour les femmes de 70 ans porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2. Par ailleurs, les données d'études de population déjà existantes confirment que le risque d'atteinte controlatérale est très élevé.

Le risque de cancer de l'ovaire des femmes porteuses d'une altération de BRCA1 est élevé. Il est estimé en moyenne à 44 % à l'âge de 70 ans (tableau 2). Il est cependant variable en fonction du tableau familial, certaines familles ayant un tableau essentiellement de type ovarien. Dans ces rares situations, le risque tumoral est proche de 80 % à l'âge de 70 ans. Le risque ovarien associé aux altérations de BRCA2 est plus faible, de l'ordre de 27 % à 70 ans. L'âge au diagnostic est en général retardé, après 50 ans. Il existe également une différence de risques en fonction du contexte familial ou non. L'intervention des facteurs modificateurs cités plus haut est vraisemblable.

Un autre élément, critique pour le choix de la prise en charge, est l'histoire naturelle de ces cancers. Peu de données sont à l'heure actuelle disponibles. Il est vraisemblable qu'il existe une hétérogénéité du pronostic en fonction du gène responsable. Les cancers du sein liés à une altération du gène BRCA1 apparaissent de plus mauvais pronostic que ceux liés à une altération du gène BRCA2. Des études complémentaires, portant sur de plus grandes séries de patients, devraient permettre de répondre définitivement à cette question. De plus, des informations sur la sensibilité individuelle et tumorale à la chimiothérapie et à la radiothérapie devraient nous conduire à adapter au mieux les traitements.

tableau 1

Risque de cancer du sein rapporté dans différentes études (IC : intervalle de confiance)

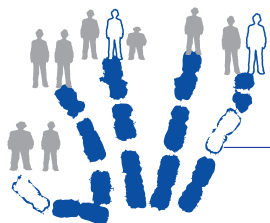
Étude d'épidémiologie	Risques cumulés à 50 ans	Risques cumulés à 70 ans
Étude d'épidémiologie génétique ^{a, c}	38 %	67 %
BRCA1 ^b	73 % (IC : 49-87)	87 % (IC : 72-95)
BRCA2 ^b [20]	28 % (IC : 9-44)	84 % (IC : 43-95)
BRCA1 : 185delAG		
BRCA2 : 6174delT ^a	33 % (IC : 23-44)	56 % (IC : 40-73)
BRCA2 : 999del5 ^a	17 % (IC : 9,1-25,9)	37,2 % (IC : 22,4-53,9)

a. Étude de population. b. Études réalisées à partir de cas familiaux. c. Cette étude n'a pas pris en compte le gène responsable.

tableau 2

Risque de cancer de l'ovaire (IC : intervalle de confiance)

Étude d'épidémiologie	Risques cumulés à 50 ans	Risques cumulés à 70 ans
BRCA1	29 % (IC : 16-40)	44 % (IC : 28-56)
BRCA2	0,4 % (IC : 0-1)	27 % (IC : 0-47)
BRCA1/185delAG, BRCA1/5382insC, BRCA2/6174delT	7 % (IC : 2-14)	16 % (IC : 6-28)



Les risques de décès par cancer du sein et de l'ovaire

Le risque de décès par cancer du sein dans les 20 ans suivant le diagnostic est encore à l'heure actuelle de 50 %, tous stades au diagnostic confondus. Le risque de décès par cancer du sein dans un contexte de prédisposition familiale, si l'on retient un risque compris entre 60 et 80 %, est donc de 30 à 40 %, en cas d'absence d'intervention (tableau 3). On retient que le risque de décès n'est plus de 50 %, mais de 35 % si une surveillance précoce et rapprochée est organisée. Ainsi, le risque de décès par cancer du sein dans un contexte de prédisposition familiale serait de 21 à 28 % si une surveillance était mise en place. Si l'on retient que la mammectomie prophylactique diminue le risque tumoral d'environ 90 %, le risque de décès par cancer du sein serait alors de 3 à 4 %.

De même, le risque de décès en cas de cancer de l'ovaire est de 80 %, tous stades au diagnostic confondus. Compte tenu des risques d'atteinte ovarienne, compris entre 16 et 44 % en cas d'altération de BRCA1, le risque de décès par cancer de l'ovaire, est donc de 13 à 37 % en cas d'absence d'intervention, de 8 à 22 % en cas de surveillance et de 1,3 à 3,5 % en cas de chirurgie prophylactique, si l'on admet que cette dernière fait baisser de 90 % le risque de mortalité (tableau 3).

Les propositions en 1998 de prise en charge des femmes porteuses d'une altération des gènes BRCA1 ou BRCA2

La prise en charge proposée en 1998 par l'Expertise Inserm-FNCLCC repose essentiellement sur des mesures de dépistage précoce et de chirurgie prophylactique. Il n'y a pas de place faite aux mesures de chimioprévention, compte tenu alors de l'absence d'information chez les femmes porteuses d'une altération d'un gène BRCA sur le bénéfice d'anti-œstrogènes comme le tamoxifène. Depuis lors, une étude a rapporté que le tamoxifène diminue par deux le risque d'atteinte controlatérale des femmes traitées pour un premier cancer du sein. Des efforts considérables sont faits pour développer de nouvelles molécules efficaces et sans effets secondaires, en particulier chez les femmes non ménopausées. La conduite d'essais cliniques restera cependant nécessaire, différant encore de quelques années l'utilisation dans une pratique clinique quotidienne de la chimioprévention.

À l'heure actuelle, la prise en charge minimale du risque mammaire est la suivante : examen clinique bi-annuel dès 20 ans, suivi mammographique annuel dès 30 ans, voire cinq ans avant l'âge au diagnostic du premier cas de cancer du sein dans la famille. La mammectomie prophylactique n'est pas recommandée, car elle correspond à une mutilation irréversible qui peut remettre en cause l'équilibre psychique des femmes qui la subissent. Elle constitue néanmoins une option qui doit être discutée. La chirurgie proposée est une mammectomie complète, avec proposition de reconstruction. Un accompagnement psychologique est indispensable. La décision doit être multidisciplinaire et prise, en dernier ressort, par la consultante après une période de réflexion d'au moins six mois.

La prise en charge du risque ovarien est la suivante : dès 35 ans, un examen pelvien clinique bi-annuel et une échographie pelvienne annuelle par voie transvaginale, associée à un Doppler et effectuée en début de cycle. Dès 40 ans, une ovariectomie prophylactique est recommandée chez les femmes porteuses d'une altération du gène BRCA1. Elle peut avoir lieu dès 35 ans, si la femme a accompli son projet parental. Une équipe pluridisciplinaire doit là aussi l'aider à prendre sa décision. Par ailleurs, un traitement hormonal substitutif est prescrit aux femmes qui n'ont pas développé de cancer du sein. Une telle intervention correspond à la prise en charge d'un risque maximal chez une femme porteuse d'une altération du gène BRCA1. L'ovariectomie est également recommandée en cas d'altération du gène BRCA2, mais peut être retardée du fait du risque tumoral plus faible et surtout différé dans le temps.

L'acceptabilité de la chirurgie prophylactique en France

Émettre de telles recommandations n'a un sens que si l'on a une idée du taux d'acceptabilité des femmes concernées. Une étude française multicentrique, réalisée par le groupe de François Eisinger et Claire Julian-Reynier à Marseille, s'est penchée sur l'acceptabilité des différentes mesures de prise en charge proposées et en particulier sur celle de la chirurgie prophylactique [17]. Cette étude portait sur 473 femmes s'étant présentées à une consultation d'oncogénétique. On leur a demandé, avant la consultation, quelles mesures préventives elles jugeraient acceptables. 20 % accepteraient une mammectomie avant 50 ans ; 54 % accepteraient une ovariectomie. Il est essentiel maintenant d'examiner le taux d'acceptation effectif et surtout le retentissement psychologique de telles mesures.

Conclusion

La prise en charge des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire n'est pas une situation nouvelle. Mais celle-ci se pose maintenant avec d'autant plus d'acuité que l'on est capable, lorsque l'altération d'un gène BRCA a été identifiée dans la famille, de savoir si une femme a hérité ou non de cette altération. On

tableau 3

Estimation des pourcentages de décès par cancer du sein ou de l'ovaire à 20 ans du diagnostic, en fonction des risques tumoraux et de la nature des interventions (ce tableau est adapté de l'Expertise Inserm-FNCLCC sur la prise en charge des femmes à risque [19])

	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire
Risque tumoral	60-80 %	16-44 %
Mortalité si abstention	30-40 %	13-37 %
Mortalité si surveillance	21-28 %	8-22 %
Mortalité si chirurgie prophylactique	3-4 %	1,3-3,5 %

peut retenir qu'il existe un bénéfice réel lorsque le test génétique est négatif, c'est-à-dire lorsque cette femme à risque n'a pas hérité de la prédisposition. Existe-t-il un bénéfice réel lorsqu'il est positif, celui-ci conduisant en 2001 à des mesures de surveillance astreignantes, voire à une chirurgie mutilante ? Il est raisonnable de répondre par l'affirmative (tableau 3). Mais il est indispensable de s'interroger :

- sur le prix à payer : ces tests génétiques et la prise en charge proposée conduisent-ils à une majoration de l'anxiété, une diminution de la qualité de vie ?

- sur l'impact réel de la surveillance, de la chirurgie sur la diminution des risques

- et sur les nouvelles stratégies de surveillance et de prévention, qui pourraient être développées notamment à partir de l'identification de facteurs modificateurs des risques tumoraux.

La réponse à ces questions viendra du suivi prospectif de femmes à haut risque prises en charge dans des centres multidisciplinaires. Soulignons que le Groupe génétique et cancer de la FNCLCC a mis en place une telle étude depuis janvier 2000. ■

Les problèmes pratiques et éthiques que pose le stockage des échantillons biologiques

Anne Cambon-Thomsen
Directeur
de recherche CNRS,
Inserm U 558,
Faculté de médecine
Toulouse

L'avancée des connaissances en génétique prend souvent appui sur les collections d'échantillons biologiques humains, dites biothèques ou biobanques, et sur les données qui leur sont associées (généalogiques, cliniques, biologiques), moins médiatisées et d'organisation plus confuse que les bases moléculaires de séquences, mais tout aussi fondamentales. Cette pratique existe depuis longtemps mais connaît un essor considérable avec le développement de nouveaux outils pour l'étude de la variation au niveau de l'ADN et leur couplage avec l'informatique. Médecins, chercheurs en biologie et industriels des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques sont concernés par les questions que soulèvent les banques d'échantillons biologiques humains aussi bien que les bases de séquences.

Qui conserve quoi et pour quoi faire ?

L'activité de conservation présente un caractère stratégique évident pour la recherche en génétique et ses applications. Elle doit être organisée et non improvisée et c'est l'objet de la mission du Comité consultatif des ressources biologiques, mis en place le 22 février 2001 par le ministre de la Recherche de concevoir, promouvoir et piloter la création de centres de ressources biologiques (CRB). Cette mission relève d'une démarche à la fois scientifique et éthique. La France vient d'être choisie pour assurer la coordination de la mission de l'OCDE sur les centres de ressources biologiques.

Pour ce qui concerne l'humain, les laboratoires conservent des échantillons en marge de leurs activités cliniques ou de recherche. Les banques d'ADN humain,

de tissus ou de cellules sont en effet nécessaires à de multiples titres :

- confirmation de diagnostics à des niveaux moléculaires,
- réalisation de diagnostics présymptomatiques,
- réalisation de diagnostics prénataux,
- études d'épidémiologie génétique,
- développement de la pharmacogénomique, avec intervention d'industries pharmaceutiques,
- recherche fondamentale.

Les biobanques présentent un intérêt scientifique et économique majeur. Elles ne peuvent être considérées de façon dissociée des bases de données qui les accompagnent généralement. En effet, les collections d'échantillons et l'information qui leur est associée,

Les sources d'ADN les plus courantes

On parle souvent de « banques d'ADN » mais il est plus exact de parler d'échantillons biologiques sources d'ADN :

- tissus et coupes de tissus, notamment dans les laboratoires d'anatomie pathologique,
- cellules sanguines leucocytaires congelées, ADN extraits, dans des laboratoires d'hématologie, d'immunologie, de génétique par exemple,
- lignées cellulaires spontanées ou obtenues par transformation virale (le virus Epstein Barr étant le plus fréquemment utilisé) dans de nombreux laboratoires de recherche,
- sperme dans les Cecos,
- sérums et plasma (à partir desquels de faibles quantités d'ADN peuvent être obtenues),
- mais aussi salive, cheveux et tout objet portant la trace d'un élément d'origine biologique humaine (taches de sang, de sperme dans les laboratoires de police scientifique, de médecine légale).

Les conditions de conservation sont différentes selon le type d'échantillon et la durée de conservation envisagée : réfrigérateur ou chambre froide à +4 °C, congélateur à -20 °C, -40 °C, -80 °C ou en conteneur d'azote liquide en phase vapeur ou en phase liquide (cette modalité, la plus onéreuse, est utilisée pour les cellules conservées vivantes).