

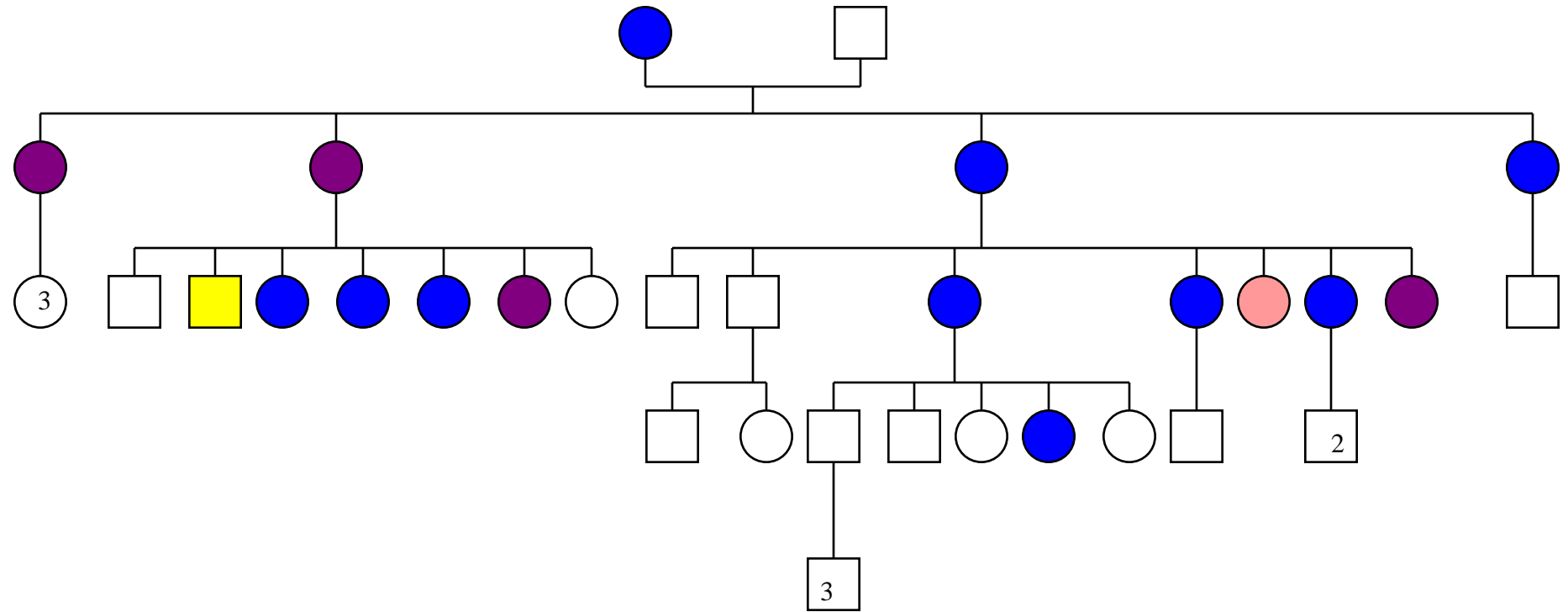
Questions éthiques : prédispositions génétiques aux cancers

Intervenant : Catherine BONAÏTI-PELLIE
Modérateur : Régis AUBRY

L'existence de gènes de prédisposition au cancer soupçonnée depuis longtemps

- Observation de familles comportant de nombreux cas de cancer
- Etudes des antécédents familiaux des patients atteints de cancer
- Etudes de jumeaux

Broca - traité des tumeurs - 1866



Formes héréditaires de cancers communs

- La plupart des cancers communs ont des formes héréditaires dues à des mutations de gènes dont certains sont identifiés
- Ces mutations sont rares et représentent environ 5% de ces cancers
- Les premiers gènes identifiés
 - 1994 - 1995: *BRCA1* et *BRCA2* (sein/ovaire)
 - 1995: *MMR* (côlon, rectum, utérus, autres)

Actuellement, plus de 80 gènes de prédisposition identifiés

Les cancers associés sont divers:

- Cancers du sein et de l'ovaire
- Cancer colorectal et de l'utérus
- Cancer de l'estomac
- Cancer du rein
- Mélanome malin
- Tumeurs endocriniennes
- Cancers de l'enfant

Prise en charge médicale: oncogénétique

- Discipline médicale orientée vers la prise en charge du **risque intrafamilial** de cancer
- Vise à identifier des personnes à haut risque de cancer dans des **familles de patients**
- Propose une **prise en charge** adaptée à l'importance du risque

Spécificité de l'oncogénétique

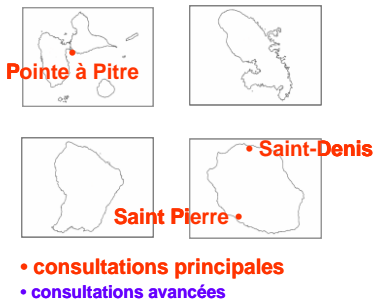
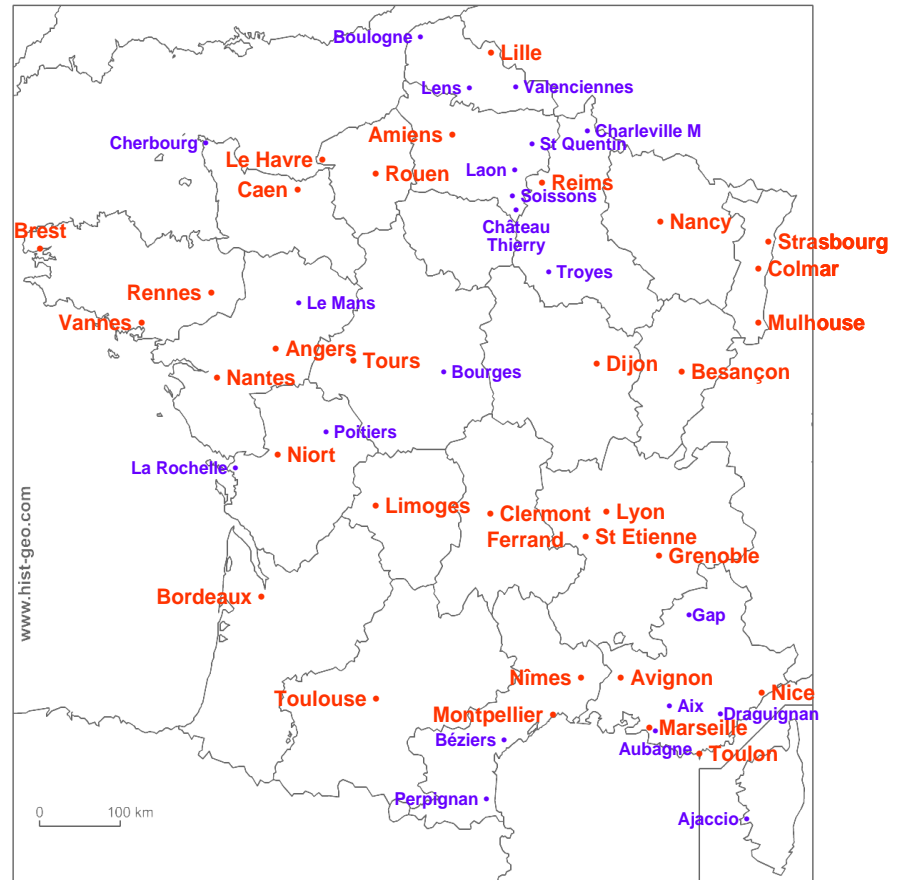
- S'intéresse à des formes génétiques rares de maladies communes
- La prise en charge est donc différente de celle des maladies génétiques
- En particulier, la coexistence de malades dans une même famille peut être due au hasard
- Nécessite d'émettre des recommandations pour identifier les personnes porteuses de mutations

Développement de l'oncogénétique

- En France, ce développement s'est fait sous l'impulsion d'un groupe créé en 1991 au sein de la Fédération nationale des centres de lutte contre la cancer (FNCLCC), à partir d'un petit groupe de réflexion: **le groupe Génétique et Cancer**
- Mise en place de **consultations** et de **laboratoires** d'oncogénétique dans toute la France

Consultations d'oncogénétique en France

126 sites répartis
dans 86 villes



Consultations d'oncogénétique en Bourgogne / Franche Comté

Bourgogne

Deux consultations principales à Dijon (CHU et Centre Georges-François Leclerc)

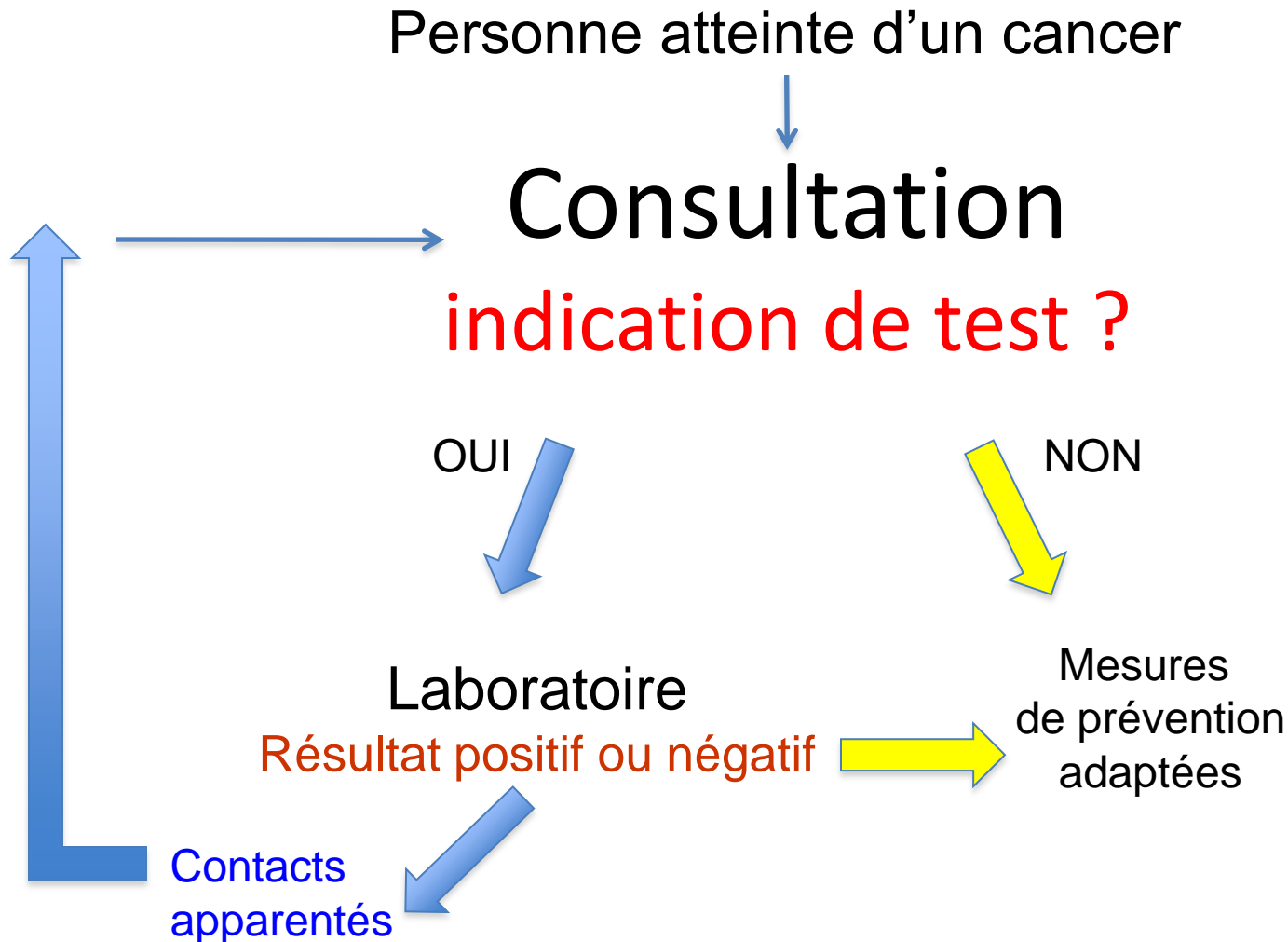
Trois consultations avancées (Auxerre, Chalon sur Saône, Mâcon)

Franche-Comté

Une consultation principale à Besançon (CHRU)

Une consultation avancée à Montbéliard

Fonctionnement du dispositif d'oncogénétique



Interprétation du résultat du test

On peut trouver différents types de mutations

- Des mutations dont on est sûr qu'elles sont pathogènes
- Des mutations dont on est sûr qu'elles ne le sont pas
- Des mutations pour lesquelles on ne sait pas : variants de signification inconnue
 - On **explique** aux personnes
 - On ne propose pas de test aux apparentés mais on propose une surveillance et éventuellement une participation à des recherches

Cadre législatif

- La prescription d'un test génétique est encadrée par les lois de bioéthique (1994, 2000)
 - « Chez une **personne asymptomatique**, mais présentant des antécédents familiaux, **la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques** ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des **compétences cliniques et génétiques**. Cette équipe doit se doter d'un protocole de prise en charge et doit être déclarée au ministre chargé de la santé. **La personne doit être informée** des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement. »
- Mise à jour 2011: information de la parentèle: si un test génétique met en évidence un risque élevé de maladie génétique grave, le bénéficiaire **a l'obligation d'informer sa famille proche** des résultats si des mesures de prévention sont disponibles

Information et consentement

La réalisation d'un test génétique chez une personne atteinte ou non

Nécessite une information écrite et la signature d'un formulaire de consentement spécifiant :

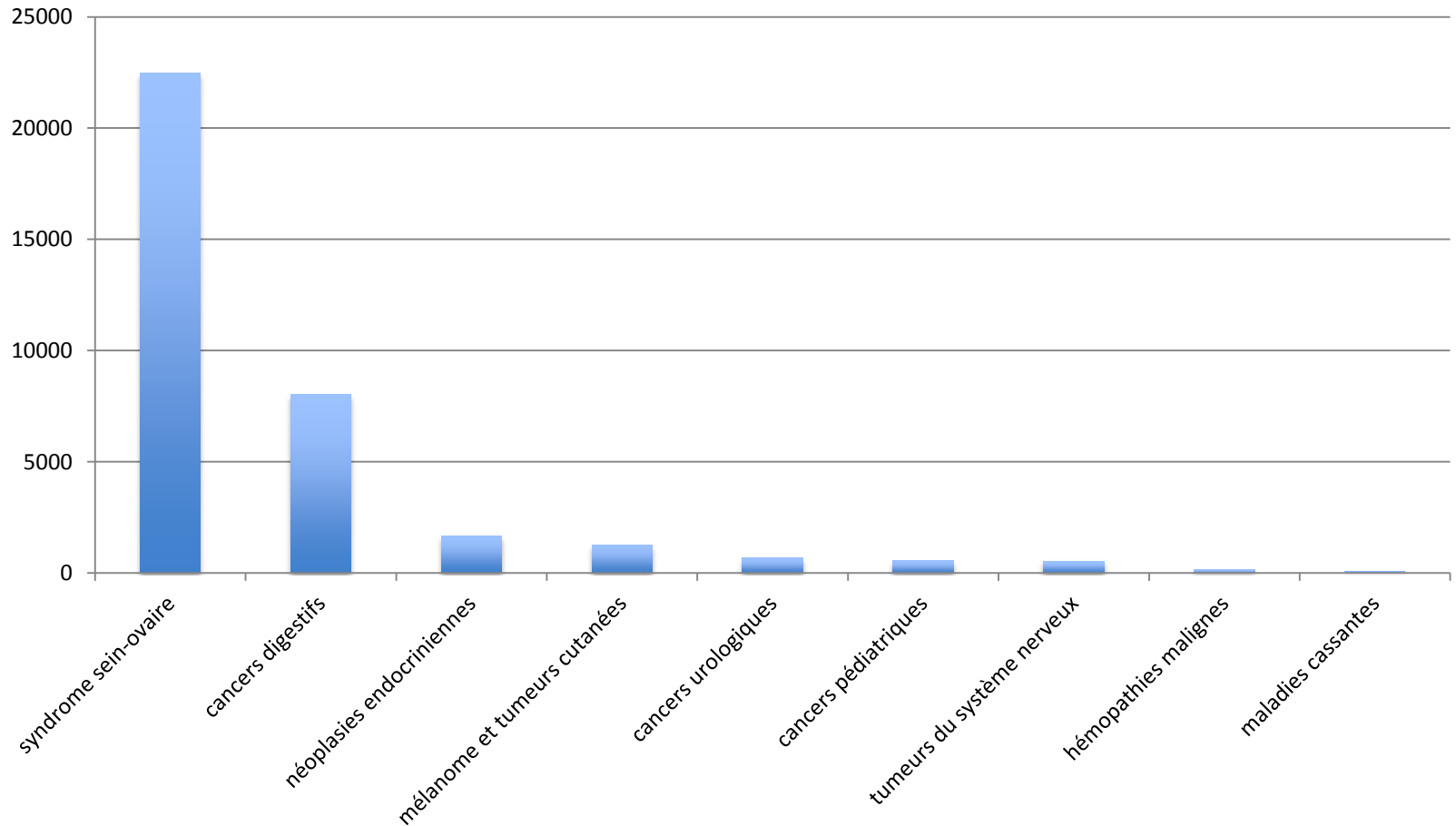
- Les gènes faisant l'objet du test
- Les conséquences des résultats pour la personne et ses apparentés

Evaluation du dispositif d'oncogénétique

- Dans le cadre d'une mission confiée en 2007 par le président de l'INCa pour évaluer **les besoins de la population pour les 10 années** à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique
- L'expertise a porté essentiellement sur les prédispositions les plus fréquentes
 - cancers du sein et de l'ovaire
 - Syndrome de Lynch (côlon, rectum, endomètre, et autres)
- Pour lesquelles le **risque** chez les personnes prédisposées **est important**

Consultations d'oncogénétique

Répartition par pathologie



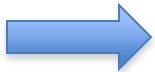
Questions fondamentales

- Utilité clinique des consultations et des tests
- Diffusion des recommandations sur l'identification des personnes prédisposées
- Pertinence d'une évolution de ces recommandations
- Organisation de l'oncogénétique

Utilité clinique des recommandations

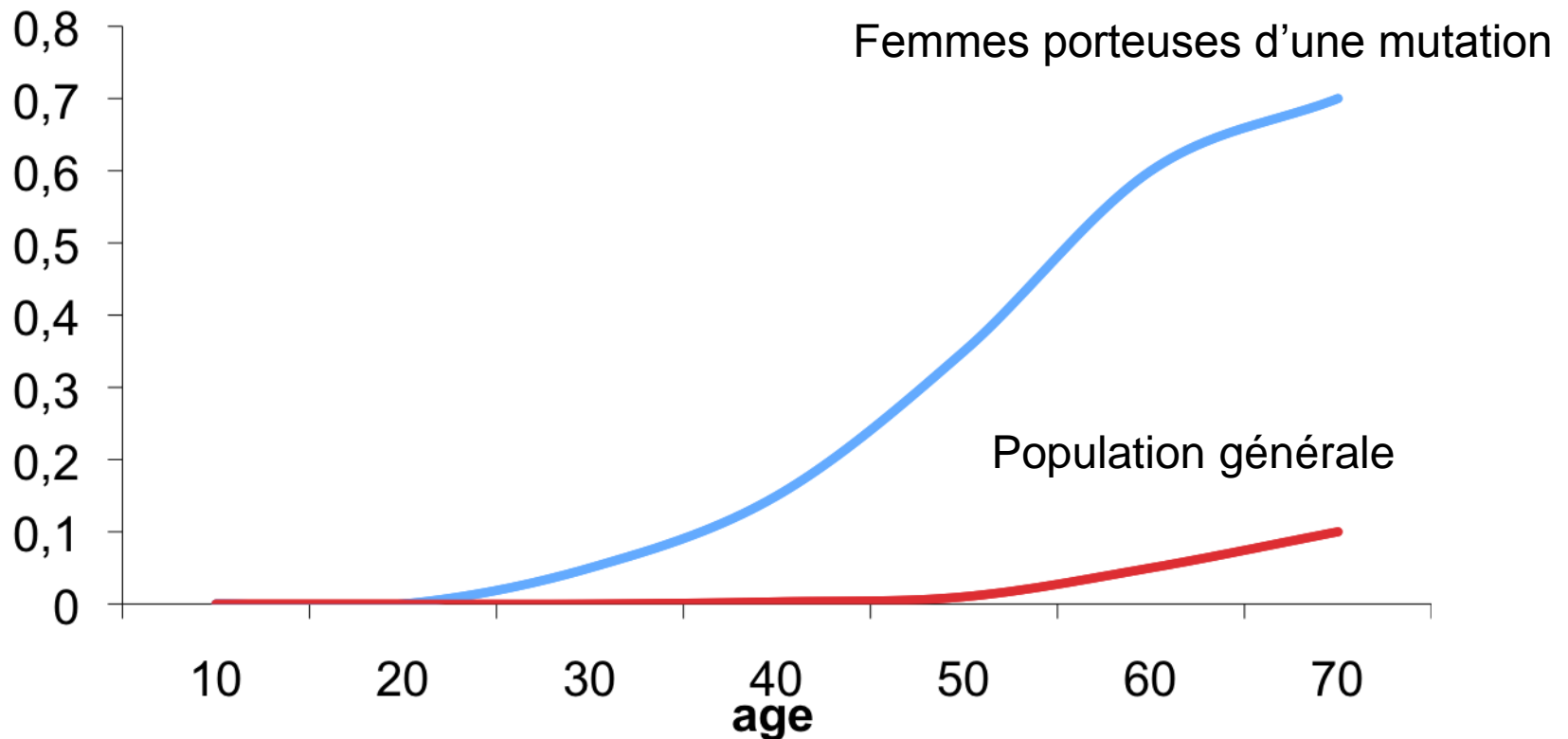
- Importance du risque chez les personnes prédisposées
- Efficacité des recommandations pour l'identification de ces personnes
- Bénéfice des mesures de prévention en termes de survie et de qualité de vie

Quelques difficultés méthodologiques pour estimer les risques associés aux mutations de ces gènes

Difficulté majeure: les estimations sont faites à partir de **cas familiaux**  Risque de surestimation:

- surreprésentation des sujets atteints nécessitant une correction du biais d'observation
- Hétérogénéité des risques si d'autres facteurs sont impliqués (gènes modificateurs): les risques ne sont pas nécessairement extrapolables

Risques cumulés en fonction de l'âge cancer du sein ou de l'ovaire femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*



Estimation des risques de cancer chez les porteurs de mutations des gènes *MMR*

- Les premières évaluations publiées (80-90% à 70 ans pour le seul cancer colorectal) sont largement surestimées
- Les études ultérieures ont permis de mieux estimer les risques
- Risques tous cancers du spectre (à 70 ans)
 - *MSH1* et *MSH2*: 58%
 - *MSH6*: 25%

Effacité des recommandations pour l'identification de personnes prédisposées parmi les personnes atteintes

Optimiser l'équilibre entre

- Dépister le plus grand nombre de personnes porteuses de la mutation: bonne **sensibilité** (proportion de personnes qui sont identifiées comme prédisposées parmi celles à qui le test est proposé)
- Ne pas faire trop de tests « pour rien » (qui s'avèrent négatifs)

Indications de recherche de mutation chez une personne atteinte de cancer du sein ou de l'ovaire

- Critères basés sur les caractéristiques du cancer
 - **Précocité** de survenue du cancer du sein ou de l'ovaire
 - Plus récemment, des caractéristiques biologiques des tumeurs
- Mais surtout sur des **critères familiaux**
 - Nombre de cancers du sein ou de l'ovaire chez des apparentés proches

Efficacité de ces critères de recherche de mutation

- Estimation de la sensibilité à 55%, si toutes les femmes présentant les critères recommandés avaient un test génétique
- Elargissement aux cancers de l'ovaire **isolés** avant 70 ans permettrait d'augmenter la sensibilité à 70%

Indications de recherche de mutation chez les personnes atteintes d'un cancer du syndrome de Lynch

- Critères familiaux
- Critères individuels
 - recherche d'instabilité génétique de la tumeur pour tous les cas de cancer du spectre de survenue précoce (< 60 ans)
 - Recherche d'une mutation d'un des gènes *MMR* si tumeur instable

Efficacité de ces critères

- Sensibilité excellente en théorie
 - Sensibilité : 95%
- Mais on observe que ces critères ne sont pas bien appliqués, en particulier les critères tumoraux

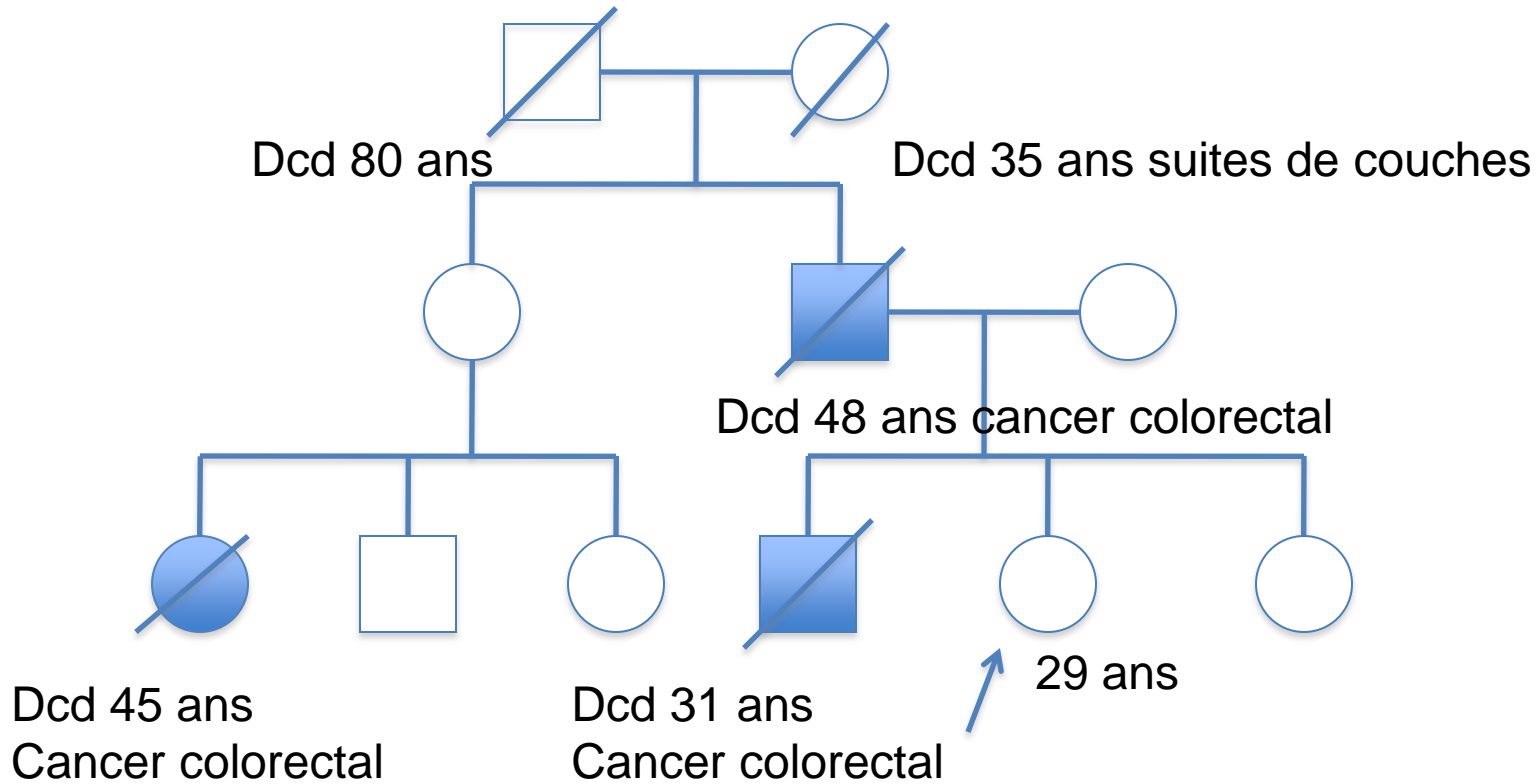
Prise en charge médicale des porteuses de mutations *BRCA1/2*

- Surveillance clinique et radiologique
- La chirurgie prophylactique (ovariectomie, mais aussi mastectomie) est **la plus efficace** mais d'une **moins bonne acceptabilité** que la surveillance clinique et radiologique avec des **effets délétères** sur l'image du corps et la vie sexuelle des femmes
- Importance d'une bonne information pour la décision de la personne

Prise en charge médicale des porteurs de mutations *MMR*

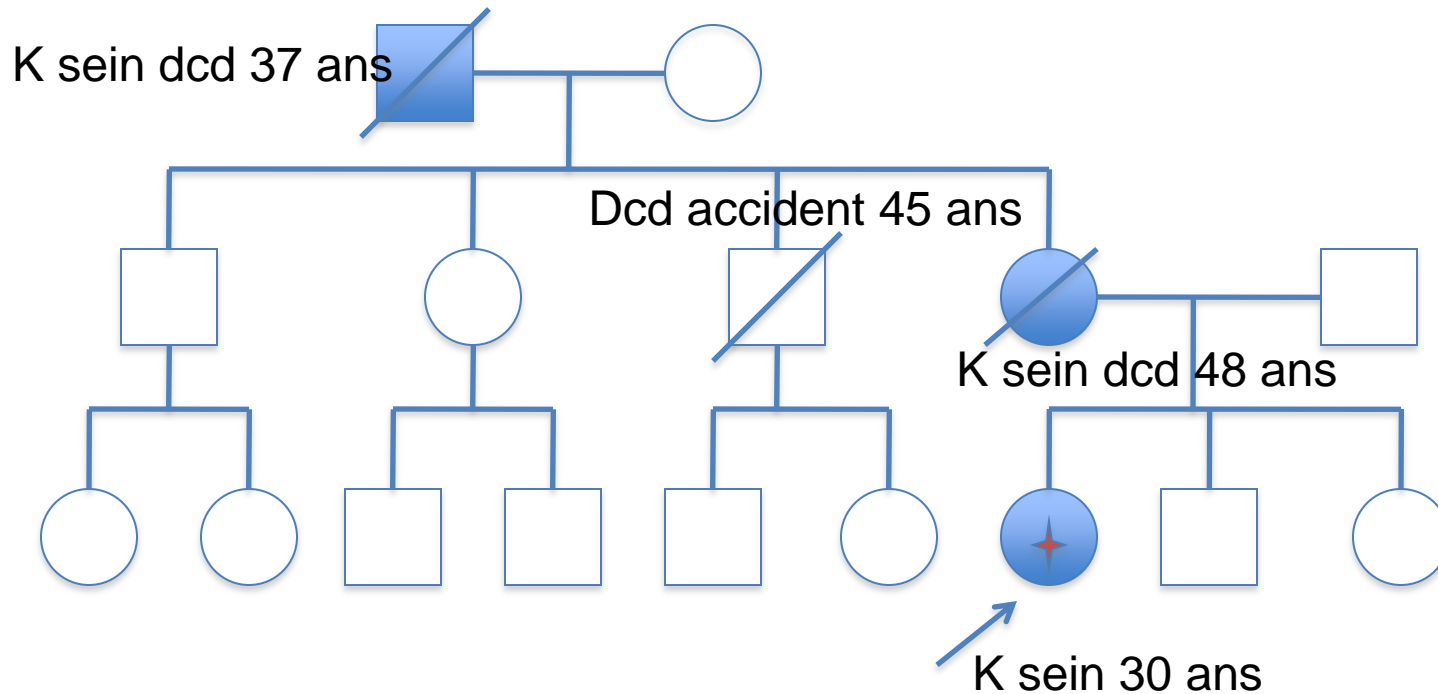
- Dépistage par **coloscopie**
- Chirurgie prophylactique vraie chez une personne indemne non recommandée
 - Efficacité de la coloscopie
 - Risque non négligeable de décès et de mauvaise qualité de vie
- Surveillance des autres organes encore en discussion

Cas 1: Histoire familiale de cancer colorectal



Aucun apparenté atteint disponible et les tumeurs ne permettent pas de rechercher une instabilité génétique: pas de test mais surveillance systématique de toutes les personnes à risque par gastro-entérologue

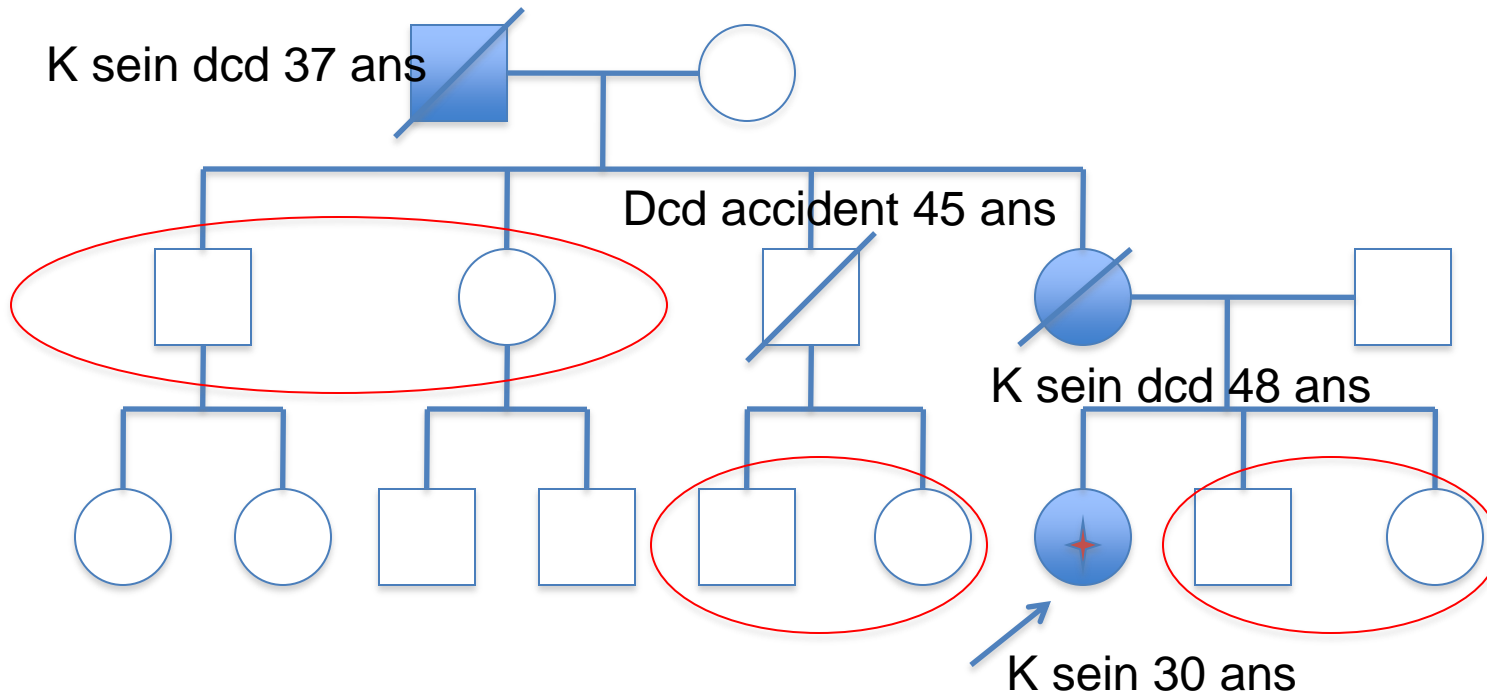
Cas 2: histoire familiale de cancer du sein



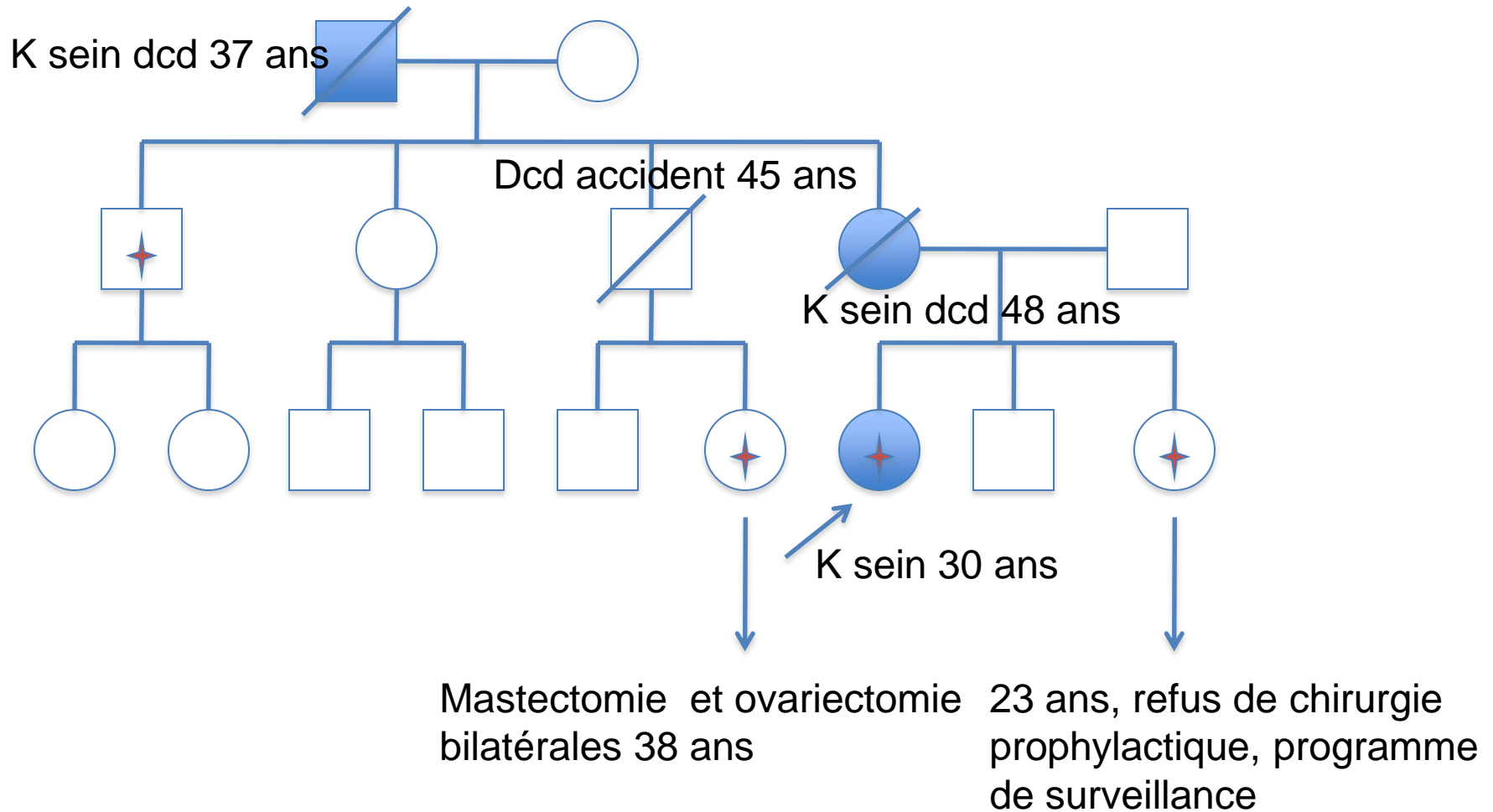
Test génétique chez le cas index: mutation de *BRCA2*



Cas 2: histoire familiale de cancer du sein

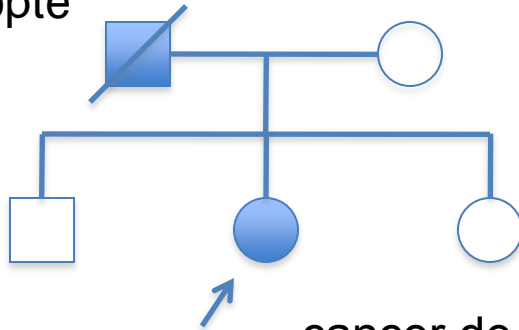


Cas 2: histoire familiale de cancer du sein



Cas 3: cancer colorectal et de l'endomètre

dcd à 48 ans
cancer colorectal
Enfant adopté



cancer de l'endomètre à 37 ans
Tumeur présentant une instabilité génétique

La recherche de mutation révèle un variant de signification inconnue de *MSH2*: on entreprend une surveillance systématique chez la femme et ses apparentés et on leur propose d'entrer dans un protocole de recherche

Quelques questions actuelles

- Cas des recherches « génome entier »
 - Il peut s'agir d'une recherche systématique sur le génome
 - Ou de gènes potentiellement impliqués
 - Ou de gènes pour lesquels on a montré un sur-risque de cancer mais pour lequel le risque est insuffisamment documenté (par exemple *PALB2* dans le cancer du sein)
- Problèmes posés par les « inhibiteurs de PARP »

Cas des recherches « génome entier »

- Les patients sont informés de l'objet et des implications des recherches
- Le formulaire de consentement « institutionnel »
 - spécifie l'autorisation
 - D'utilisation des prélèvements à des fins de recherche pour un projet donné
 - D'utilisation des prélèvements pour des recherches ultérieures ayant le même objectif
 - Permet à la personne de signaler son intérêt pour des informations nouvelles ayant un impact sur la prise en charge

Problèmes posés par les « inhibiteurs de PARP »

- Anti-cancéreux en attente d'AMM
- **Très actif** ayant une mutation constitutionnelle de *BRCA1* ou *BRCA2*
 - **Gain de survie** très important chez les patients
 - Efficace également pour la **prévention** (second cancer ou porteur asymptomatique)
- Sont également efficaces dans les cancers de l'ovaire sans mutation constitutionnelle mais uniquement **somatique** de ces gènes
- Ceci provoque un afflux de demandes de recherche de mutation **en urgence** qui perturbe le dispositif d'oncogénétique (pression des oncologues)
- Une modification de l'organisation des tests en France sera nécessaire