

## Les cancers du sein – Génétique

Conférence du **Dr. Catherine Noguès**  
Généticienne - Centre René Huguenin

Kiné Actualité N° 888 - [www.kineactu.com](http://www.kineactu.com)

13/03/2003

### Article de Annie Gouriet

*Les chercheurs en oncogénétique (génétique appliquée à l'oncologie) possèdent déjà une longue liste de gènes dont les anomalies constituent des prédispositions à un cancer ou un autre, cancers rares, ou cancers fréquents comme ceux du sein et du côlon. Cette connaissance ouvre la possibilité d'identifier les sujets à risque à partir de leur statut génétique et, à plus long terme, débouchera peut-être un jour sur un traitement préventif, capable d'inhiber le processus pathologique.*

Le Dr Catherine Noguès, généticienne au Centre René Huguenin à Saint Cloud (92), compare la prédisposition génétique à une marque de fabrique, constitutionnelle de toutes les cellules de l'organisme, mais qui n'a d'effet négatif que sur un tissu donné. Il ne s'agit nullement d'une prédisposition générale à toutes les formes de cancer, chaque anomalie génétique est spécifique d'un cancer et ne favorise que celui-là. Certains cancers n'ont d'ailleurs pas de gène de prédisposition, c'est le cas du cancer du poumon, dans lequel "Il peut y avoir des altérations génétiques, mais il n'existe pas de marque de fabrique constitutionnelle." Chez les individus qui présentent cette anomalie génétique, le cancer correspondant apparaît plus tôt que dans la population générale, la modification tissulaire s'opère plus rapidement, il possède d'emblée une longueur d'avance dans le processus qui transforme le tissu normal en tissu pathologique.-

### Les familles suspectes

"Seuls 5% des cancers du sein sont liés à une prédisposition génétique majeure". Sur les 40 000 nouveaux cas par an, l'hérédité ne devrait donc intervenir que sur 2000 d'entre eux. Quelles sont les familles suspectes? La fréquence même de cette maladie rend difficile leur identification : "Ce n'est pas parce qu'il y a plusieurs cas de cancer du sein dans une même famille qu'il est héréditaire". Le hasard peut aussi bien en être le seul responsable. "On s'interroge davantage si ces cancers sont apparus avant l'âge de quarante ans". En effet, dans la population générale, sans prédisposition génétique, l'âge moyen de survenue se situe après cinquante ans. Un âge d'apparition plus précoce suppose par conséquent une installation rapide, évocatrice d'une prédisposition génétique. On considère que le risque de développer un cancer du sein chez une femme ayant une apparentée du premier degré atteinte (mère, sœur, enfant) augmente de la façon suivante : risque de 1,5 quand l'apparentée a eu un cancer du sein après la ménopause; risque de 3 s'il est apparu avant 45 ans ; risque à 5 s'il est bilatéral, risque à 9 s'il est bilatéral et avant 45 ans. Exemple : sur une fratrie de six dont cinq femmes, trois sœurs ont eu un cancer du sein à la quarantaine, leur mère à 69 ans et, chez une des sœurs, il est

associé à un cancer de l'ovaire. L'âge jeune et l'association à un cancer de l'ovaire font soupçonner une prédisposition génétique.-

## Les gènes en cause

Catherine Noguès compare notre patrimoine génétique et ses 23 paires de chromosomes à une encyclopédie en 23 volumes, en double exemplaire. Les pages de chaque volume sont les gènes qui constituent les chromosomes. Il arrive qu'une faute d'orthographe se glisse sur l'une des pages, c'est l'anomalie génétique sur le gène. Dans le cas du cancer, il s'agit d'une faute d'accord, grave. Les généticiens ont identifié deux gènes majeurs, BRCA 1 et 2 (BRCA pour breast cancer). Le premier siège sur le chromosome 17, le second sur le chromosome 13. À eux deux, ces gènes rendent compte des deux tiers des cas de prédisposition. Reste un tiers de ces familles à caractéristiques lourdement suspectes, pour lesquelles aucun autre gène n'a encore été identifié. La prédisposition génétique pourrait alors provenir, non pas d'un, mais de deux gènes supplémentaires encore inconnus, ce qui complique la recherche. Le modèle de transmission retenu est celui de la transmission autosomique dominante, dans lequel un des deux parents est malade. À chaque fécondation, c'est pile ou face, il y a une chance sur deux que le parent atteint transmette l'anomalie génétique, que l'enfant soit une fille ou un garçon. Les gènes BRCA 1 et 2 sont de grande taille et, selon les familles, l'anomalie ne siège pas au même endroit du gène. Pour le trouver, il faut donc scruter l'ensemble des deux gènes, opération particulièrement longue, puisqu'elle exige environ quatre mois. Pour simplifier la tâche, plutôt que de chercher à l'aveuglette une anomalie qui n'existe peut-être pas, dans un premier temps, les généticiens choisissent de localiser le site familial de l'anomalie sur une des femmes atteintes dans la famille, chez qui ils ont toutes les chances de découvrir l'anomalie. Une fois ce site repéré, chez les autres femmes apparentées et désireuses de connaître leur statut génétique, ils iront directement examiner ce site, sans errer inutilement sur le reste du gène, et, sur le plan technique, un mois suffira alors pour obtenir la réponse.-

## Consultation génétique

La démarche paraît simple, mais, dans les faits, les choses se compliquent. Dans l'exemple de la fratrie dont trois sœurs sur cinq ont un cancer du sein, si l'une des deux autres, inquiète, consulte avec l'intention de faire pratiquer un test génétique, il lui faut d'abord retourner dans sa famille et convaincre une de ses sœurs atteintes de faire pratiquer ce test. Si elle l'y décide, compte tenu des délais d'attente et de la longueur de l'étude, un an s'écoulera avant que les résultats soient connus. En France, moins de vingt laboratoires pratiquent ces tests pour le cancer du sein. "Et on est passé tout près d'un monopole américain !" précise Catherine Noguès. Elle ajoute cependant que ce délai très long n'a pas que des inconvénients : "Il oblige à réfléchir à ce à quoi on s'engage, pour soi, mais également aux conséquences pour les membres de sa famille". Découvrir une prédisposition génétique transmise par un parent à une partie de ses enfants tout en épargnant les autres chamboule les relations familiales. La vie devient plus difficile, l'ambiance s'alourdit du spectre permanent de la maladie. Une fois la mutation génétique identifiée chez la sœur atteinte, il devient possible aux autres membres de la famille qui le souhaitent de la faire rechercher chez eux... à condition que la sœur testée ait fait circuler l'information ! Le secret médical interdit au médecin de s'en charger à sa place. La consultation est toujours individuelle. Une mère et sa fille, par exemple, ne s'y rendent pas ensemble. Le cadre législatif de ces consultations est strict. Le laboratoire doit avoir obtenu une autorisation expresse et les praticiens biologistes un agrément spécifique. Un décret fixe le caractère individuel de la consultation, assurée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire, rassemblant des compétences cliniques et génétiques, dotée d'un protocole de prise en charge et déclarée au ministère de la santé. Presque tous les centres anticancéreux disposent d'une consultation génétique. Son accès est libre et payant, mais le test lui-même n'est pas facturé. Mieux vaut en parler d'abord au gynécologue ou au généraliste, qui débrouilleront le problème et évalueront le bien-fondé du recours à un test génétique. Cela permet d'éviter un engorgement des consultations génétiques, déjà surchargées. Les patientes qui consultent directement le généticien ont habituellement une histoire familiale lourde.

"On voit peu de cancérophobes, tout au plus quatre ou cinq par an". Les similitudes au sein d'une famille s'arrêtent au site de l'anomalie. "Ce n'est pas parce qu'on a la même prédisposition génétique que sa mère ou sa sœur que le pronostic est identique. La prédisposition déclenche le cancer qui, ensuite, vit sa vie, peut-on dire". On voit de tout, des cancers qui surviennent au même âge dans toute la famille, ou, dans d'autres familles au contraire, à des âges dispersés. Il arrive même que des femmes porteuses restent longtemps épargnées, c'est le cas d'une femme de 70 ans, toujours indemne. "Même si tous ces individus ont le BRCA 1, ils n'évoluent pas de manière identique, ce qui montre que sa présence n'explique pas tout." Il peut tout à fait arriver aussi, dans une même fratrie, qu'une sœur non porteuse de l'anomalie génétique développe malgré tout un cancer du sein, sans aucune relation avec l'histoire familiale donc. Ce qui confirme que, prédisposition ou pas, personne ne peut se considérer comme étant à l'abri.-

## Quelles mesures pour les femmes à risque?

Que faire lorsque l'on appartient à une famille à risque, qu'un test génétique ait été pratiqué ou non ? Quelle prise en charge les médecins proposent-ils ? Les premières mesures sont de dépistage précoce, avec une surveillance serrée à la fois des seins et des ovaires, puisque le cancer de l'ovaire s'associe volontiers à celui du sein dans ce contexte héréditaire. Cette surveillance associe un examen clinique des seins deux ou trois fois par an et une mammographie annuelle dès l'âge de trente ans, éventuellement associée à une échographie mammaire. En ce qui concerne les ovaires, la surveillance est moins efficace que pour les seins et consiste en un toucher vaginal semestriel et une échographie pelvienne endovaginale tous les ans. L'IRM mammaire est en cours d'évaluation, on n'attend pas la réponse avant cinq ans. Si elle s'avérait efficace, elle deviendrait très intéressante en raison de son innocuité, puisqu'elle n'expose pas aux radiations ionisantes. En tout état de cause, elle resterait difficilement envisageable pour un dépistage de masse et se verrait réservée à une population ciblée.

En l'absence de lésions avérées, existe-t-il des mesures de prévention ? La mastectomie prophylactique bilatérale, dont la presse s'est faite l'écho outre-Atlantique, est certes efficace, mais ô combien mutilante! Sans pour autant d'ailleurs offrir une garantie à 100 %, puisqu'il reste en général un peu de tissu mammaire. Elle demeure peu recommandée en France. L'ovariectomie préventive se discute davantage, en fonction de l'âge. À l'heure actuelle, les traitements médicamenteux ne sont pas prescrits. Le Tamoxifène, qui sert à prévenir les rechutes dans certains cancers du sein, n'entre dans aucun protocole préventif. Ses effets secondaires seraient difficiles à admettre pour une simple prédisposition. Quant à la thérapie génique et à la réparation du gène, pour le moment, on ne peut qu'en rêver. Les femmes porteuses de l'anomalie génétique peuvent-elles adopter une mode de contraception oral, la pilule risque-t-elle d'aggraver encore le risque de cancer ? "Il n'y a pas d'interdiction: la prédisposition constitue un risque fort auquel la pilule ne changera pas grand chose."

Le cancer du sein chez l'homme existe, avec une incidence très inférieure à celle des femmes. Chez les sujets masculins présentant la prédisposition génétique, la courbe d'apparition du cancer rejoint celle des femmes non prédisposées. La découverte d'un homme atteint dans une famille constitue un signal d'alarme fort pour les femmes apparentées et doit inciter à une surveillance serrée.

## En conclusion

Il n'y a pas d'équivalence cancer du sein = analyse génétique. On s'interroge à partir de trois cancers du sein dans la famille, a fortiori s'il ne s'agit pas d'une famille nombreuse et si les femmes atteintes sont jeunes. 5 % des cas sont d'origine génétique connue. La découverte de l'anomalie ne débouche pas sur une thérapeutique particulière