



CANCERS FAMILIAUX

UNE RECHERCHE DE POINTE QUI BÉNÉFICIE AU PLUS GRAND NOMBRE

En moyenne, 5 % des cancers seraient liés à des prédispositions familiales. Comment prendre en charge les personnes concernées par ce risque héréditaire de développer une tumeur ? Médecins et chercheurs enquêtent tant sur les arbres généalogiques des familles qu'au plus profond des cellules. Et c'est avec la participation des patients que des innovations voient le jour, car il y a encore beaucoup de progrès à accomplir.

LAETITIA MENDES TÉMOIGNE



« Avec ce livre, j'espère donner à toutes ces femmes le courage de briser le silence, de dialoguer, car cela peut les aider dans leur réflexion, à tous les stades du processus et quel que soit leur choix. »

Mon petit gène, ma seconde chance, éditions Anne Carrière, 17 euros.

Jamais une star n'aura fait autant parler du cancer! En annonçant s'être fait enlever seins puis ovaires, Angelina Jolie a frappé l'opinion et braqué les projecteurs sur les cancers familiaux. Parce qu'elle est porteuse d'une mutation génétique héritée de sa mère, l'actrice américaine courait en effet un risque très important de cancer féminin. En médiatisant son histoire personnelle, elle a contribué à sensibiliser le plus grand nombre à cette forme particulière de cancers. « L'affaire Angelina Jolie [...] a été un véritable déclencheur. Soudain, j'ai compris qu'il n'y avait rien de honteux et que je pouvais sans doute aider des gens en racontant mon histoire », explique même Laetitia Mendes, opérée à l'Institut Curie en 2008, et auteure du livre *Mon petit gène, ma seconde chance*.

Le nombre de consultations bat des records en 2014 avec près de 57 000 consultations en France « soit une augmentation de 18% par rapport à 2013 », constatent les experts français¹. « Cette progression entraîne une augmentation du nombre de personnes testés par les laboratoires d'oncogénétique. Près de 21 000 cas index (+21%) et plus de 9 000 apparentés (+25%) ». En 2014, plus de 6 500 personnes ont été identifiées comme prédisposées héréditairement à un cancer, tous gènes confondus.

« À l'origine d'une tumeur, il y a toujours une ou plusieurs anomalies génétiques, rappelle le Dr Catherine Noguès, présidente du groupe Génétique et Cancer d'Unicancer² et oncologue à l'Institut Curie. Mais qui dit génétique ne dit pas forcément hérédité! » Distinguer ces deux notions est crucial pour les personnes qui se sentent concernées, mais aussi pour évaluer les questions que soulèvent les prédispositions héréditaires aux cancers. C'est la spécialité des onco-généticiens.

Distinguer génétique et hérédité

Dans la plupart des cas, un cancer survient suite à une ou plusieurs mutations génétiques

1. « Oncogénétique en 2014 - Consultations, laboratoires & prise en charge », INCa, janvier 2016.

2. Unicancer est la fédération des Centres de lutte contre le cancer (CLCC); le groupe Génétique et Cancer d'Unicancer fédère, quant à lui, CLCC et CHU.

3. Rapport d'activité 2013 des unités d'oncogénétique en France, INCa.

spontanées ou sous l'effet de carcinogènes, qui perturbent le fonctionnement de gènes. La cellule devient anormale et se multiplie alors de façon anarchique jusqu'à former une tumeur. « Le dérèglement des gènes reste circonscrit aux cellules malades : on parle de mutation "somatic" », précise le Dr Noguès. Mais, dans le cas d'une prédisposition familiale à un cancer, l'anomalie génétique se retrouve dans toutes les cellules de l'organisme, y compris celles qui servent à former les ovules et les spermatozoïdes. La mutation peut donc se transmettre aux enfants. Elle est présente dès la conception et le développement de l'embryon : porteur de l'anomalie, il sera malheureusement exposé au fil de sa vie à un risque de cancer plus élevé que la population générale. Il s'agit alors de ce que l'on nomme souvent comme « une famille à cancers ».

« Ces mutations touchent des gènes dont le rôle normal est justement de corriger certains dérèglements cellulaires. Elles ne font pas parler d'elles jusqu'au jour où, dans un tissu particulier où leur action est normalement prépondérante, un processus de cancérisation s'engage et n'est pas stoppé parce que ce gène de "contrôle" est déficient », explique la Pr^e Christine Lasset, de l'équipe de Prévention et épidémiologie génétique du Centre Léon-Bérard (Lyon).

Plus de 30 000 personnes testées en 2014

En France, les formes héréditaires concernent environ 5% des 355 000 nouveaux cas de cancers diagnostiqués en une année³, impliquant plus de 70 mutations génétiques identifiées. Il s'agit le plus souvent du risque touchant à la fois les seins et les ovaires, lié à des mutations des gènes BRCA (pour *Breast Cancer*, « cancer du sein »). Il peut s'agir également du syndrome de Lynch qui associe des cancers colorectaux et ceux ■■■

(Suite p. 10)

À l'Institut Curie, l'équipe de David Gentien, forte d'une plateforme de génomique, propose un savoir-faire et des outils de pointe pour analyser les gènes.

ENTRETIEN CROISÉ À L'INSTITUT CURIE



Pedro Lombardi/Institut Curie

Pr^e DOMINIQUE STOPPA-LYONNET, CHEF DU SERVICE DE GÉNÉTIQUE ET RESPONSABLE DE L'UNITÉ DE GÉNÉTIQUE CLINIQUE À L'INSTITUT CURIE (PARIS)

COMMENT L'INSTITUT CURIE PREND-IL EN CHARGE LES PATIENTS PRÉSENTANT UN RISQUE DE CANCER HÉRÉDITAIRE ?

Pr^e Stoppa-Lyonnet : La prise en charge des patients, que ce soit pour les cancers du sein, de l'ovaire ou les tumeurs digestives, est codifiée au niveau national et l'Institut Curie est labellisé dans ce domaine. Avant tout, il y a une consultation de génétique qui a pour objectif de faire un diagnostic de prédisposition à partir de l'histoire médicale, personnelle et familiale, du patient et en réalisant, dans certains cas, des tests génétiques.

D^r Noguès : Lors de cette consultation sont discutés les enjeux de ces tests génétiques et de ce que cela implique comme répercussions sur la famille, en particulier en termes de prise en charge. En 2014, près de 3500 consultations de génétique ont été assurées à l'Institut Curie, c'est 10 % de plus que l'année précédente.



Michel Brisset/Institut Curie

D^r CATHERINE NOGUÈS, RESPONSABLE DE L'UNITÉ DE GÉNÉTIQUE CLINIQUE À L'INSTITUT CURIE (SAINT-CLOUD)

QU'EN EST-IL DE LA RECHERCHE SUR CE THÈME ?

D^r Noguès : Aujourd'hui, les tests génétiques sont fiables et de qualité. Il n'empêche que l'on souhaite toujours en savoir plus. Deux grandes préoccupations guident les chercheurs : quantifier les risques tumoraux qu'impliquent les variations identifiées dans des gènes de prédisposition, et découvrir les autres gènes de prédisposition et leurs risques associés. Ces études reposent essentiellement sur la contribution des familles, comme ce fut le cas pour l'identification, dans les années 1990, des gènes BRCA de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire.

QUELLES SONT LES DERNIÈRES AVANCÉES DANS CE DOMAINE ?

Pr^e Stoppa-Lyonnet : Ces dernières années ont vu des développements extraordinaires en génétique médicale avec l'arrivée du séquençage très haut débit. Et par là, la capacité d'analyser rapidement un grand nombre de gènes sur un grand nombre de personnes (voir encadré « Histoire d'une découverte » p. 13). L'Institut Curie est pionnier dans ce domaine car il a pu mettre en place des approches complexes d'analyses nécessitant de nombreuses compétences en particulier en bio-informatique. C'est indispensable pour transformer des big data (données très nombreuses) issues du séquençage en informations nécessaires à la prise en charge des patientes et des patients. C'est d'ailleurs un axe de notre projet médical.



(Suite de la p. 9)

■ ■ ■ d'autres organes comme l'endomètre, plus rarement l'ovaire, l'intestin grêle, l'estomac et voies biliaires et urinaires mettant en jeu trois gènes connus. Sont également concernés des malades atteints de cancers plus rares (certains mélanomes, des carcinomes de la thyroïde, ou certains cancers de l'enfant, comme le rétinoblastome qui touche l'œil...).

« En temps normal, une femme a environ 12 % de risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie et surtout après 50 ans. Si elle est porteuse d'une mutation sur l'un des gènes BRCA, ce risque passe à 60 %, avec un diagnostic possible de cancer du sein à un âge jeune, dès 30 ans », détaille la Pr^e Lasset. La connaissance de ce risque est souvent source d'angoisse pour les patientes, comme le raconte Lætitia Mendes : « Même s'il n'y a pas d'urgence vitale, ce type de cancer se développe très vite, chaque mois compte ! » Mais, bien que l'augmentation du risque soit importante, hérédité n'est pas synonyme de fatalité ! Une personne porteuse d'un gène de prédisposition au cancer ne tombe pas forcément malade. D'abord,



Benoit Rajau/Institut Curie

GRÂCE
À VOUS

Les associations Adam et Couleur Jade soutiennent la recherche sur les médulloblastomes

À l'Institut Curie, les scientifiques cherchent à mettre au jour les gènes impliqués dans les médulloblastomes, notamment à travers les études menées en pédiatrie par l'équipe d'Olivier Delattre. Ces programmes sont soutenus par les associations Adam (Association d'enfants atteints de médulloblastome) et Couleur Jade, qui soutiennent chaque année l'Institut en organisant diverses manifestations. En 2015, elles ont respectivement collecté 5 200 et 4 000 euros et participeront de nouveau à l'opération Une jonquille pour Curie 2016. Une générosité précieuse pour la recherche sur les médulloblastomes. Ces tumeurs cérébrales cancéreuses au pronostic sombre concernent avant tout les jeunes enfants. Un malade sur 10 a une prédisposition génétique héréditaire. Plusieurs gènes sont d'ores et déjà identifiés mais d'autres anomalies sont suspectées.



DR Association Adam.



DR Association Couleur Jade.

parce que le développement d'une tumeur ne dépend pas de la seule présence du gène de prédisposition muté, mais aussi d'autres facteurs mal connus, génétiques, extérieurs environnementaux ou liés au mode de vie. Ensuite, parce qu'il existe aujourd'hui une prise en charge très encadrée de ces personnes à risque héréditaire de cancer, qui permet un dépistage précoce de leurs tumeurs et parfois une action préventive.

Repérer les familles concernées pour les accompagner

Une prise en charge rigoureuse représente la réponse indispensable à l'inquiétude des membres des familles à forte prévalence de cancers. « *Ma grand-mère a eu un cancer du sein, je suis concernée à mon tour. Dois-je m'inquiéter pour mes filles?* » a demandé une patiente lors d'une conférence-débat à la Maison des patients et des proches de l'Institut Curie. « *Dans ma famille, il y a un cancer à chaque génération. Prostate, côlon, poumons... on a tout eu!* » a témoigné une autre. Identifier les familles

concernées et prendre en charge les personnes à risque, c'est la mission des 126 consultations d'oncogénétique existant en France, résultats de vingt-cinq ans de recherches, de consensus médicaux et d'organisation des soins. Une tâche complexe car, « *même si plusieurs cancers sont survenus dans une famille, l'hérédité n'est pas toujours en cause. Le plus souvent, la fréquence des cancers dans une même famille reflète ce que l'on observe dans la population générale : le cancer est une maladie fréquente...* », tempère le Dr Catherine Noguès.

Alors, comment identifier les familles réellement à risque? Reconstituer minutieusement l'arbre généalogique et médical d'une famille est le premier travail des oncogénéticiens. La Pr^e Christine Lasset explique : « *Plusieurs critères nous mettent en alerte. Le nombre de cancers survenus dans la famille, pour commencer. La répétition d'un même type de cancer ou de cancers associés à un syndrome héréditaire particulier. La répétition sur plusieurs générations. Et l'âge auquel ces cancers sont diagnostiqués, ■■■*

[Suite p. 12]

ANGELINA JOLIE,
ACTRICE ET
RÉALISATRICE

« Je peux dire à mes enfants qu'ils n'ont plus à avoir peur de me perdre un jour à cause d'un cancer du sein »

New York Times,
24 mars 2015.



Noak / Le Bar Floréal / Institut Curie

[Suite de la p. 11]

■ ■ ■ car on sait que les formes héréditaires surviennent souvent tôt dans la vie. »

S'il y a suspicion, on propose à la personne atteinte de cancer et chez qui l'histoire familiale de cancer est évocatrice, un test pour rechercher la présence d'une mutation génétique qui pourrait être à l'origine d'une prédisposition héréditaire au cancer. « Techniquement, c'est

facile, explique le Dr Noguès. Une prise de sang et un prélèvement de salive suffisent. Mais psychologiquement, ça l'est moins car, si le test est négatif, ce qui arrive encore huit fois sur dix, cela ne signifie pas forcément qu'il n'y a pas de prédisposition héréditaire, mais juste que les techniques actuelles ne nous permettent pas de l'identifier ou plus probablement qu'un gène encore inconnu est impliqué. » Pour les personnes dont le test est positif, l'histoire familiale trouve son explication et on peut aller plus loin en « informant les membres de la famille et leur proposant à leur tour un test à visée prédictive ». Lætitia Mendes se souvient des échanges avec sa mère lorsque celle-ci a su qu'elle était porteuse d'une mutation et a convaincu ses filles de faire le test à leur tour. « Ma mère [...] a fait tout ce travail pour rechercher les informations. Elle savait ce qu'il fallait faire. » C'est ainsi que Lætitia puis sa sœur ont appris qu'elles étaient porteuses de la mutation et ont pu être prises en charge.

GRÂCE À VOUS

Les experts du rétinoblastome

L'Institut Curie est centre de référence national pour la prise en charge du rétinoblastome, un cancer très rare. Il s'agit

d'une tumeur de la rétine qui touche essentiellement les jeunes enfants.

Dans 40 % des cas, une prédisposition génétique est en cause. Avec le soutien des donateurs et d'associations comme Rétinostop, plusieurs recherches sont menées, à l'Institut Curie, en privilégiant les programmes interdisciplinaires.

• L'équipe du Pr Claude Houdayer travaille sur les mécanismes génétiques

de prédisposition héréditaire au rétinoblastome. Les enfants porteurs du gène de prédisposition RB1 ne présentent pas tous les mêmes risques; la présence ou l'absence d'un second gène MED4 serait en cause.

• Optimiser la thérapie photodynamique est l'objectif de l'équipe du biochimiste Philippe Maillard. Il s'agit d'activer de façon sélective, avec un faisceau de lumière, une molécule photosensible qui détruit la tumeur.



Rétinostop



Réalisé par Rétinostop avec le soutien de la Fondation L'Occitane, le spot de sensibilisation au dépistage du rétinoblastome est en ligne sur www.youtube.com/webcurie

Une prise en charge adaptée à chacun

Aujourd'hui, le suivi médical des personnes prédisposées à un cancer repose sur « la réalisation fréquente d'examen médicaux permettant de repérer le plus vite possible une tumeur : une IRM et une radio des seins annuelles, par exemple, ou tous les deux ans une coloscopie aux modalités particulière pour le colon... », précise le Dr Noguès. Mais aussi « sur la prévention qui permet de diminuer le risque de cancer : l'ablation des ovaires, par exemple. » Pour chaque personne prédisposée, selon son âge et son histoire

MARC-HENRI STERN, GÉNÉTICIEN À L'INSTITUT CURIE

« Malgré les immenses progrès faits ces dernières années [dans la découverte de facteurs génétiques de prédisposition à certains cancers], nous ne parvenons à expliquer qu'un tiers des formes familiales de cancers du sein. »



Pedro Lombardi / Institut Curie

GRÂCE
À VOUS

Histoire d'une découverte

Tout est parti d'une famille aux antécédents médicaux inhabituels et inexplicables : de multiples cas de cancers, très divers et chez des personnes jeunes. L'un de ses membres avait notamment développé successivement plusieurs foyers cancéreux au sein et au rein. Aucune altération classique de gène de prédisposition à ces cancers n'avait été décelée. Le décryptage de son génome a levé le mystère en révélant, en 2013, une mutation sur le gène BAP1 porté par le chromosome 3. « Rien dans la clinique ne nous orientait vers ce gène qui est connu pour prédisposer au mésothéliome et au mélanome de l'œil », indique Marc-Henri Stern, chef de l'équipe Génétique et Biologie des cancers du sein héréditaires et coordinateur de l'étude à l'Institut Curie. En France, le cancer du rein représente 3 % cas de cancers, avec plus de 11 000 nouveaux cas par an, selon. Environ 2 % des cancers du rein seraient liés à une prédisposition génétique.

identification d'autres gènes de prédisposition, mises au point de tests, développement de protocoles de surveillance active... Mais, il reste encore beaucoup à faire. « Lorsqu'un test révèle qu'une personne est porteuse d'une mutation la prédisposant à un type de cancer, nous manquons encore d'outils pour estimer quel est son risque individuel de développer réellement une tumeur », détaille la Pr^e Lasset. Pour préciser cela, des études sont en cours, comme celle notamment que pilote la chercheuse Nadine Andrieu (unité Cancer et Génome, Inserm à l'Institut Curie) en collaboration avec Unicancer. En analysant une cohorte de 1 300 femmes porteuses d'une mutation BRCA, l'étude a permis de révéler que plus une femme est exposée aux œstrogènes, plus son risque de cancer du sein est important. Si ces résultats sont confirmés, ils permettront d'affiner la surveillance de ces femmes. Jusqu'à présent, seules les ■■■

(Suite p. 14)

VRAI - FAUX

Le cancer est-il une maladie héréditaire ou génétique ?
LES DEUX.

Explications en vidéo d'Ivan Bièche, maître de conférences à l'université Paris Descartes et généticien à l'Institut Curie.



individuelle, différentes options préventives sont possibles. Nombreuses sont les recherches dans ce domaine : des essais sont en cours par exemple pour évaluer si des médicaments utilisés pour soigner le cancer du sein – les anti-aromatases –, peuvent aussi être efficaces dans la prévention des cancers chez les femmes à haut risque. « Cette chimio-prévention soulève beaucoup d'espoir, constate le D^r Noguès. Toutefois il faut évaluer méticuleusement les éventuels effets secondaires. Car ce seront des traitements utilisés au long cours, non pas pour traiter mais pour prévenir une éventuelle maladie. »

Dans une famille où la mutation est identifiée, les personnes dont le test prédictif est négatif sont soulagées car leur risque ultérieur de cancer est comme celui de la population générale. Elles n'ont pas besoin d'une surveillance spécifique complémentaire à celle dont peut bénéficier tout un chacun. Leurs enfants n'ont pas besoin de faire un test puisqu'ils ne peuvent pas avoir hérité d'une mutation que leurs parents n'ont pas !

Les patients au cœur de la recherche

Ces dernières années, d'importants progrès ont été faits dans le domaine de l'oncogénétique :

CANCERS DU SEIN ET/OU DE L'OVAIRE

Pour une meilleure interprétation des tests

Entre 5 et 10 % des cancers du sein et/ou de l'ovaire sont d'origine génétique, liés à des mutations sur les gènes BRCA. Certaines sont clairement identifiées, on peut les dépister. D'autres restent inconnues, et beaucoup reste à faire pour comprendre leur rôle. D'où l'intérêt du programme BRCA Share, auquel participe l'Institut Curie, en collaboration avec le groupe Génétique et Cancer de la fédération Unicancer, cinq hôpitaux universitaires et l'entreprise américaine Quest Diagnostics. Il ouvre l'accès, à tous les scientifiques de la planète, à des bases de données de qualité constituées par les équipes de l'Institut Curie, sur les formes héréditaires de cancer du sein et/ou de l'ovaire. S'y trouvent des informations concernant des mutations des gènes BRCA et le parcours clinique de quelques patientes anonymisées. Le séquençage est de plus en plus simple, la principale difficulté réside dans l'interprétation de ces données. D'où l'intérêt de ce type de base ouverte et de qualité qui facilite l'interprétation homogène des résultats.



**ANTOINE DE PAUW, CONSEILLER EN GÉNÉTIQUE
À L'INSTITUT CURIE**

« Notre rôle est d'expliquer aux personnes que nous recevons en consultation pourquoi ils se retrouvent impliqués dans une démarche génétique et quels en sont les enjeux pour elles et leur famille. »

(Suite de la p. 13)

■ ■ ■ femmes entre 50 et 74 ans ont droit à une mammographie remboursée tous les deux ans dans le cadre du dépistage organisé. À partir du printemps prochain, celles qui ont un risque élevé ou très élevé, « qui ont besoin d'un accompagnement plus personnalisé, d'exams avant 50 ans, après 74 ans, ou plus fréquents entre 50 et 74 ans, pourront avoir les exams nécessaires, pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie », déclarait la ministre de la Santé Marisol Touraine en octobre dernier.

Quant au syndrome de Lynch, la Pr^e Christine Lasset coordonne actuellement un projet avec les Pr^s Thierry Frébourg, au CHU de Rouen, et Pierre Laurent-Puig, à l'hôpital européen Georges-Pompidou à Paris, qui s'intéresse aux risques de cancers touchant le tube digestif, les organes féminins... Selon l'anomalie génétique identifiée, son équipe tâche de comprendre pourquoi, pour une même mutation présente dans une famille, les manifestations cliniques peuvent être si différentes d'une personne à l'autre et le pronostic des cancers différents. Sans la participation active des familles concernées, de telles

RECHERCHE

Quel risque engendrent les mutations de BRCA2 ?

Le gène BRCA2 répare l'ADN et évite que ne s'engage un processus de cancérisation. La plupart de ses mutations restent mal documentées et on ne sait pas dans quelle mesure elles augmentent le risque de cancer, sauf lorsqu'elles sont clairement délétères (à l'origine de plusieurs formes de cancers héréditaires – sein, ovaire, plus rarement prostate ou pancréas). L'étude des mutations de BRCA2 est le travail d'Aura Carreira et de ses collègues de l'unité Génétique constitutionnelle (CNRS) à l'Institut Curie¹ : « Ici, nous étudions l'effet fonctionnel de certaines mutations appelées "variants faux-sens" du gène BRCA2. Nous espérons pouvoir améliorer leur classement et aider à l'évaluation des risques de cancer. » Objectif : améliorer le diagnostic et la prévention du développement des cancers associés à une mutation de ce gène.

1. En collaboration avec le CEA, la Mayo Clinic (Rochester, États-Unis) et l'Université de Leiden (Pays-Bas).

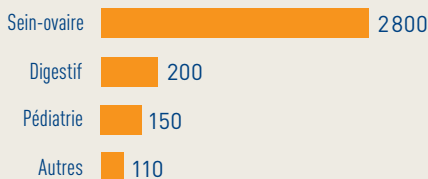
études ne pourraient voir le jour. C'est avec un tel partenariat médecins-chercheurs-patients que le voile pourra être levé sur les mécanismes et les conséquences de prédispositions héréditaires au cancer. « Des recherches sont encore nécessaires pour avoir une vision globale du problème, conclut Marc-Henri Stern, médecin-chercheur à l'Institut Curie, et pouvoir proposer aux hommes et aux femmes des outils de diagnostic et un conseil génétique au plus grand nombre de patients. » ■

Diagnostic et conseils des personnes à risque en consultation d'oncogénétique à l'Institut Curie



des consultations d'oncogénétique d'Île-de-France sont réalisées par l'Institut Curie.

Motifs des 3260 consultations de personnes à risque en 2014



Objectif : raccourcir les délais de RDV qui sont aujourd'hui de 3 à 4 mois.

> Pour cela, l'Institut Curie créera et/ou participera à des consultations dans des hôpitaux franciliens en déléguant éventuellement un médecin formé à l'oncogénétique, un conseiller en génétique et des ressources pour le bon fonctionnement.