

# Quand les gènes vous gênent

# 5

*Nathalie Gauvin et Pascale Gingras*

**M<sup>me</sup> Sein-Sauveur vous consulte dans le cadre de son suivi à la suite d'un deuxième cancer du sein. Elle vous demande votre avis sur le dépistage génétique dont son oncologue lui a parlé. Elle ne sait pas trop quoi en penser, d'autant plus que ses deux filles, de 35 et de 41 ans, sont en bonne santé et ne sont pas convaincues des bienfaits.**

**Que lui suggérez-vous ?**

### À qui doit-on proposer le dépistage ?

Au cours des dernières années, nos connaissances sur les prédispositions génétiques à certains cancers ont beaucoup progressé. Cependant, force est de constater qu'il reste encore beaucoup à faire afin de pouvoir saisir pleinement l'ampleur de ces découvertes dans notre quotidien de clinicien et dans le vécu de nos patients et de leurs proches.

On estime qu'environ 12 % des femmes seront atteintes d'un cancer du sein au cours de leur vie<sup>1</sup>. De ce nombre, seulement de 15 % à 20 % ont des antécédents familiaux de cette affection<sup>1</sup>. En fait, de 5 % à 6 % de tous les cancers du sein seraient attribuables à une mutation génétique observée<sup>2</sup>. Les antécédents familiaux paternels comptent tout autant que ceux du côté maternel<sup>1</sup>. Nous devons donc être sélectifs dans le dépistage génétique.

Des mutations défavorables des gènes BRCA1 et BRCA2 ont été trouvées pour la première fois en 1994 et en 1995 respectivement<sup>3</sup>. Ces mutations sont associées à des risques élevés de cancer du sein et de l'ovaire et, dans une moindre mesure, de cancer de la prostate et du pancréas. Ces mutations sont rares, mais de haute pénétrance et se transmettent selon le mode autosomique dominant. Une personne porteuse d'une telle mutation

court jusqu'à sept ou huit fois plus de risques d'être atteinte du cancer du sein que la population générale<sup>1</sup>. Au Québec, en génétique, on parle régulièrement d'effet fondateur pour des maladies comme l'ataxie de Charlevoix ou la dystrophie musculaire au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Dans le cas du syndrome héréditaire sein-ovaire, cet effet se fait sentir par un groupe de neuf mutations présentes dans la population canadienne-française sur les gènes BRCA1 et BRCA2, qui a été trouvé lors du dépistage effectué chez plusieurs familles à risque et qui est utilisé en première ligne de dépistage.

Le risque à vie de cancer du sein chez les porteuses de l'un de ces deux gènes est de 65 % à 85 %. Chez la majorité d'entre elles, le cancer survient avant 50 ans<sup>4</sup>. La figure montre bien les risques associés aux mutations de ces deux gènes<sup>1</sup>.

La recherche de mutations sur ces gènes et la venue de cliniques de dépistage génétique au Québec (*encadré*) nous permettent de mieux estimer le risque de cancer du sein chez les patientes issues de familles à risque élevé afin d'optimiser la prise en charge de ces femmes et d'ainsi espérer changer le cours de leur histoire.

### Mais qui doit subir un dépistage ?

Il est primordial de faire un bon counselling pré- et post-test, car les résultats peuvent bouleverser non seulement la vie du patient porteur de la mutation, mais aussi celle des membres de sa famille.

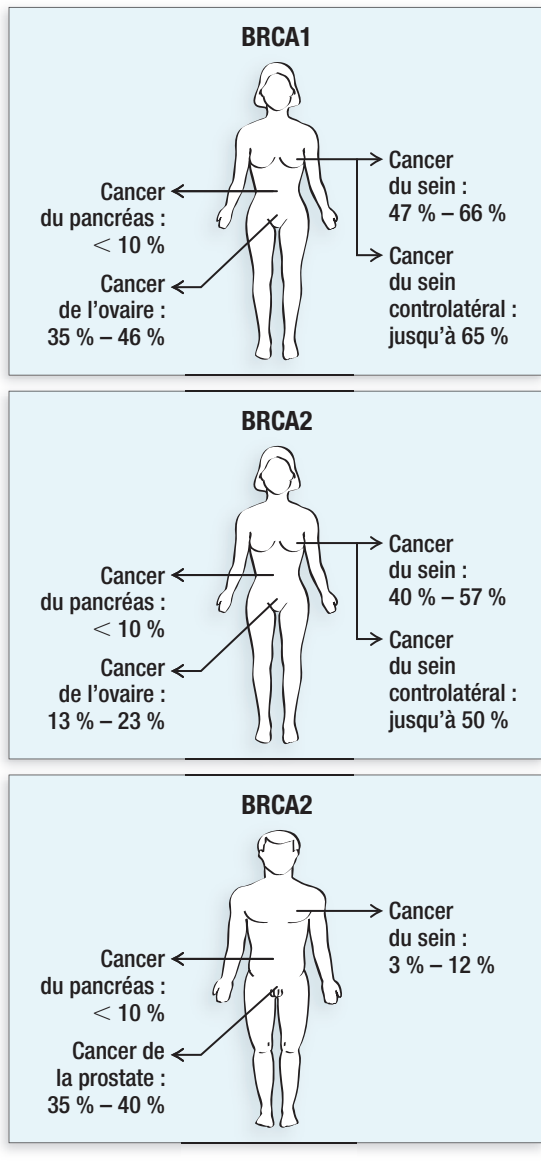
Pour toute nouvelle famille, il est préférable de limiter le test de dépistage génétique à une personne atteinte de cancer du sein ou de l'ovaire : le cas index. Si

---

*Les D<sup>res</sup> Nathalie Gauvin et Pascale Gingras, omnipraticiennes, exercent à l'unité de médecine familiale de Trois-Rivières et sont chargées d'enseignement clinique à l'Université de Montréal.*

## Figure

### Risque de cancer chez les porteurs des gènes BRCA1 et BRCA2<sup>1,10</sup>



une mutation est repérée, on peut alors proposer le test aux autres membres de la famille.

On devrait offrir un dépistage génétique aux femmes dont le risque approximatif d'être porteuses d'une mutation prédisposant au cancer du sein ou de l'ovaire est

## Encadré

### Pour en savoir plus...

#### Lecture

- Benjaminson P. Helene Hudson Memorial Lectureship, Cano 2008. *Can Oncol Nurse J* 2009 ; 19 (2) : 65-71.

#### Coordonnées des cliniques de consultation génétique du Québec

- CUSM – Hôpital général de Montréal. Clinique des cancers génétiques**  
Téléphone : 514 934-1934, poste 44067  
Télécopieur : 514 934-8273
- SMBD – Hôpital général juif. Centre de prévention du cancer**  
Téléphone : 514 340-8222, poste 3965  
Télécopieur : 514 340-8712
- Hôpital Charles-LeMoine. Clinique d'oncologie génétique du CICM**  
Téléphone : 450 466-5000, poste 3563  
Télécopieur : 450 566-5066
- CHUS – Fleurimont. Service de génétique médicale**  
Téléphone : 819 346-1110, poste 15393  
Télécopieur : 819 564-5217
- CHUM – Service de médecine génétique**  
Téléphone : 514 890-8000, poste 14359  
Télécopieur : 514 412-7131
- Hôpital Saint-Sacrement du Centre hospitalier affilié de Québec. Centre des maladies du sein**  
Téléphone : 418 682-7878  
Télécopieur : 418 682-7912

de 20 % à 25 %<sup>5</sup> (tableau). Une consultation en génétique peut aussi être offerte à celles dont le risque est de 5 % à 10 %<sup>5</sup>.

L'interprétation des résultats peut être parfois difficile, particulièrement chez le cas index. Lorsque la personne la plus susceptible d'être porteuse d'une mutation est testée et qu'aucune mutation n'est trouvée, nous parlons alors de résultats non informatifs. Il peut s'agir d'un faux négatif, car il est possible qu'un autre gène soit en cause, que d'autres gènes restent à déterminer, que des gènes multiples mais de faible pénétrance soient responsables

**On devrait offrir un dépistage génétique aux femmes dont le risque approximatif d'être porteuses d'une mutation prédisposant au cancer du sein ou de l'ovaire est de 20 % à 25 %.**

## Repère

ou que des facteurs environnementaux interviennent. Le risque de prédisposition sera alors évalué en fonction des antécédents familiaux et de la fiabilité du test.

Lorsqu'une mutation est constatée chez un membre d'une nouvelle famille à risque, on parle alors d'un résultat informatif dit positif<sup>6</sup>.

Par ailleurs, une personne testée, issue d'une famille où une mutation a déjà été mise en évidence, recevra un résultat concluant : elle sera alors porteuse ou non de la mutation familiale<sup>5</sup>.

Les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, atteintes d'un cancer ou non, devront faire l'objet d'une surveillance plus étroite. On recommande un examen clinique des seins tous les six mois, une mammographie et un examen d'imagerie par résonance magnétique des seins chaque année à partir de 25 ans ou plus tôt si les antécédents familiaux contiennent des cas particulièrement précoces, un examen pelvien, une échographie endovaginale et un dosage des marqueurs tumoraux (CA 125, CEA, CA19.9) tous les six mois à partir de 30 ans. Étant donné le très haut risque de cancer chez cette catégorie de patientes, une chirurgie prophylactique mammaire ou ovarienne est proposée lors du suivi médical<sup>5</sup>.

Les patientes ayant un risque élevé de cancer du sein qui proviennent d'une famille sans mutation génétique feront l'objet d'un suivi plus étroit, soit un examen clinique des seins chaque année et une mammographie annuelle commençant dix ans avant l'âge où le cancer du sein le plus précoce est apparu dans la famille<sup>5</sup>. Un examen par résonance magnétique des seins peut s'y ajouter selon le pourcentage de risque et la densité mammaire à la mammographie.

Chez les patientes présentant un risque élevé de cancer de l'ovaire qui viennent d'une famille sans mutation génétique, un suivi sera effectué tous les six mois (examen pelvien, échographie endovaginale et marqueurs) et commencera dix ans avant l'âge où le cancer de l'ovaire le plus précoce est apparu dans la famille<sup>5</sup>.

Les patientes d'une famille où une mutation a été trouvée et dont le résultat au test est négatif auront le même suivi que la population générale. Nous ne discuterons pas ici du suivi des hommes porteurs ou à risque.

**Tableau**

**Critères pour savoir à quelles patientes offrir le dépistage génétique**

**Critères d'orientation en dépistage génétique pour les femmes qui ont un risque de 20 % à 25 % d'être porteuses d'une mutation prédisposant au cancer du sein ou de l'ovaire**

- Femme ayant des antécédents personnels de cancer du sein et de l'ovaire
- Femme ayant des antécédents personnels de cancer de l'ovaire et une parente du premier ou du deuxième degré atteinte d'un cancer de l'ovaire ou du sein ou des deux en préménopause
- Femme d'origine ashkénaze ayant des antécédents personnels de cancer de l'ovaire
- Femme ayant eu un cancer du sein avant 50 ans et dont un parent de premier ou de deuxième degré a eu un cancer de l'ovaire ou un cancer masculin du sein
- Femme d'origine ashkénaze ayant eu un cancer du sein avant 40 ans
- Femme ayant un parent du premier ou du deuxième degré porteur de la mutation du gène BRCA1 ou BRCA2

**Critères d'orientation en dépistage génétique pour les femmes qui ont un risque de plus de 5 % à 10 % d'être porteuses d'une mutation prédisposant au cancer du sein et de l'ovaire**

- Femme atteinte d'un cancer du sein avant 40 ans
- Femme atteinte d'un cancer du sein bilatéral, plus particulièrement avant 50 ans
- Femme atteinte d'un cancer du sein avant 50 ans et dont un parent de premier ou de deuxième degré a eu un cancer du sein avant 50 ans
- Femme d'origine ashkénaze atteinte d'un cancer du sein avant 50 ans
- Femme atteinte d'un cancer du sein à tout âge et dont deux parents ou plus de premier ou de deuxième degré ont eu un cancer du sein à tout âge

Source : Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *ACOG Practice Bulletin* 2009 ; 103 (4). Reproduction et traduction autorisées.

**Quelles sont les répercussions éthiques ?**

Avant d'orienter leurs patientes en génétique, plusieurs médecins se demandent si cette voie est valable sur le plan éthique. Des chercheurs ont tenté de savoir

**Il n'y aurait pas d'effets négatifs psychologiques à long terme sur la qualité de vie des personnes qui choisissent de passer les tests de dépistage génétique, quel que soit le résultat.**

**Repère**

si le fait de se soumettre à de tels tests génétiques pouvait entraver la qualité de vie et le fonctionnement général ou accroître le degré d'anxiété. Selon les résultats obtenus, il n'y aurait pas d'effets négatifs psychologiques à long terme sur la qualité de vie des personnes qui choisissent de passer les tests de dépistage génétique, quel que soit le résultat<sup>7</sup>. Les femmes qui appréhendaient un résultat positif sont rassurées si celui-ci est négatif<sup>8</sup>. Celles dont le résultat est positif seront portées à participer à des activités de dépistage plus intensives dans l'espoir d'une détection plus précoce de la maladie si elle devait se manifester et d'une réponse plus rapide des professionnels dans une telle situation, ce qui les rassurent<sup>9</sup>.

### Qu'en est-il de l'assurabilité ?

Plusieurs patientes hésitent à se soumettre à un test de dépistage génétique, craignant des répercussions importantes sur leur assurabilité.

Les réponses à ce questionnement ne sont pas simples. Une certaine ligne de conduite doit être respectée et des conseils judicieux, proposés.

Un patient déjà atteint de cancer aura de la difficulté à obtenir une nouvelle police d'assurance. Par ailleurs, une personne non atteinte qui désire se procurer une police d'assurance doit donner des informations véridiques en répondant de son mieux à un questionnaire médical sur ses antécédents familiaux (père, mère, fratrie, enfants) et personnels sans plus. Les primes d'assurances seront ensuite calculées en fonction du risque de cette personne.

Si un patient non atteint consulte en génétique et désire obtenir une police d'assurance par la suite, il devra en faire mention sur le questionnaire médical.

Selon nos informations, aucun patient ne s'est vu refuser une assurance pour ce type de consultation. Il ne faudrait pas priver un patient d'un suivi médical approprié par crainte des assurances, mais l'informer du moment opportun de se prévaloir de son droit à l'assurabilité.

### Retour sur le cas

*Revenons à M<sup>me</sup> Sein-Sauveur. En la questionnant à nouveau, vous vous rappelez qu'elle a eu son premier cancer du*

*sein à 48 ans et qu'un cancer controlatéral a été diagnostiqué à 62 ans. De plus, en analysant ses antécédents familiaux, vous apprenez que sa sœur aînée a été atteinte d'un cancer de l'ovaire à 53 ans. Bien que ses deux filles soient réticentes à se soumettre au dépistage, vous décidez de prendre le temps de discuter des avantages potentiels de ce test pour elle-même et le reste de sa famille, puisque la probabilité qu'elle soit porteuse d'une mutation est assez élevée. Évidemment, si elle décide de ne pas opter pour le dépistage, vous respecterez son choix puisqu'elle aura reçu toute l'information nécessaire pour prendre une décision éclairée.*

**P**OUR LA MAJORITÉ DES FEMMES, le dépistage du cancer du sein continuera à se faire par un examen annuel des seins et une mammographie tous les deux ans. Cependant, il est important de repérer les patientes les plus susceptibles d'être atteintes d'un cancer du sein d'origine génétique afin de leur offrir un bon counselling et possiblement des tests de dépistage. La découverte d'une mutation amènera un suivi plus serré, des interventions mieux ciblées au besoin et des traitements prophylactiques possibles. Ainsi, on pourra peut-être améliorer leur pronostic ainsi que celui des membres de leur famille. Bien sûr, l'exercice doit se faire dans le respect de la volonté des femmes à risque, mais il est de notre devoir de bien informer ces dernières des possibilités qui sont maintenant à leur portée. 📖

**Date de réception :** le 15 avril 2010

**Date d'acceptation :** le 7 mai 2010

Les D<sup>res</sup> Nathalie Gauvin et Pascale Gingras n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

### Bibliographie

1. Isaacs C, Fletcher SW, Peshkin BN. Genetic testing for breast and ovarian cancer. Site Internet : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Date de consultation : le 13 janvier 2010).
2. Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancquaert I pour l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Contribution des analyses moléculaires des gènes BRCA1/2 à l'évaluation du risque de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire : Rapport sommaire. AETMIS 2006 ; 2 (2). Site Internet : [www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=d5b0383c8c7fec33bb51c4d791ee7d4b](http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=d5b0383c8c7fec33bb51c4d791ee7d4b) (Date de consultation : le 20 avril 2010).

**Selon nos informations, aucun patient ne s'est vu refuser une assurance à la suite d'une consultation en génétique.**

Repère

3. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 321-45.
4. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Première partie : Risques et interventions. *Maladies chroniques au Canada* 2000; 20 (1).
5. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *ACOG Practice Bulletin* 2009; 103 (4).
6. Noguès C. Femmes à risques : évolution de l'oncogénétique en pratique quotidienne. Comment définir une femme à risque en 2006 ? 28<sup>es</sup> journées de la SFSPM, Lille, novembre 2006 : 150-158. Site Internet : [http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9790/SFSPM\\_2006\\_06\\_150.pdf?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9790/SFSPM_2006_06_150.pdf?sequence=1) (Date de consultation : le 20 avril 2010).
7. Smith AW, Dougall AL, Posluszny DM et coll. Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. *Psychooncology* 2008; 17 (8) : 767-73.
8. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Deuxième partie : Sélection en vue d'un dépistage et effets. *Maladies chroniques au Canada* 2000; 20 (1).
9. Proulx M, Beaulieu MD, Loignon C et coll. Experiences and decisions that motivate women at increased risk of breast cancer to participate in an experimental screening program. *J Genet Couns* 2009; 18 (2) : 160-72.
10. Isaacs C, Peshkin BN. Genetic counseling and psychosocial issues in

### Summary

**Are genes against you?** Close to 12% of women will have breast cancer. Only 5% to 6% of these cancers are related to a specific genetic mutation. The BRCA1 and BRCA2 mutations have first been identified in 1994 and 1995. Those who are identified as being carriers of these mutations are at high risk of breast, ovarian and also prostate and pancreatic cancer. Genetic counselling and testing is available through specialized clinics and patients at higher than 10% to 25% risk should be offered such counselling. Women who test positive for a mutation will be offered intensive follow-up and prophylactic measures from which they – as well as their families – could greatly benefit.

women with an inherited predisposition to breast and ovarian cancer. Site Internet : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Date de consultation : le 13 janvier 2010).

Les auteures désirent remercier la D<sup>re</sup> Johanne Richard pour sa collaboration.