



“La génétique personnalisée

va sauver des vies”

L'oncogénétique permet de prévenir, mais aussi de traiter les cancers liés à l'hérédité. Explications du professeur Pascal Pujol*.

PAR RIVA BRINET-SPIESSER



SVHS: Qu'est-ce que l'oncogénétique ?

Pascal Pujol : L'oncogénétique englobe tout ce qui est lié à la génétique des cancers. En réalité, tous les cancers sont la conséquence de mutations génétiques. Certaines sont des mutations constitutives, c'est-à-dire héréditaires, qui se transmettent à la descendance. D'autres sont des mutations acquises, liées par exemple à des causes environnementales (le tabac, la pollution, les pesticides, etc.). Ces dernières s'observent dans les

gènes des cellules tumorales elles-mêmes ; on parle alors d'oncogénétique tumorale. Une même mutation peut se retrouver dans les deux catégories de mutation. On comprend alors la puissance de l'oncogénétique : elle permet à la fois de dépister et de prévenir les cancers familiaux, mais aussi d'apporter des solutions thérapeutiques.

SVHS: Quelle est la part des cancers ayant une prédisposition génétique ?

P.P. : Ils représentent environ 10 % des cancers. On connaît aujourd'hui une centaine de gènes qui prédisposent aux

cancers, sachant qu'une même mutation peut être impliquée dans plusieurs types de tumeurs, comme le gène BRCA1 (abréviation de *Breast cancer 1*) qui prédispose à la fois au cancer du sein et de l'ovaire. Mais les recherches évoluent très vite. On ne connaissait que deux gènes impliqués dans le cancer du sein il y a trente ans, aujourd'hui les analyses génétiques portent sur plus de 15 gènes. Pour le moment, nous avons une approche très “mendélienne”, à savoir que l'on relie le plus souvent une mutation à un type de tumeur. Demain, nous



Les tests génétiques permettent d'identifier ou d'anticiper une possible mutation des gènes BRCA1 et BRCA2, à l'origine de cancers du sein et de l'ovaire.

“ On ne connaissait que deux gènes impliqués dans le cancer du sein il y a trente ans, aujourd'hui les analyses génétiques portent sur plus de 15 gènes ”

aurons des analyses beaucoup plus fines, qui prendront en compte l'influence de plusieurs gènes (ce qu'on appelle les scores de risques polygéniques), l'influence de l'épigénétique (le rôle de l'environnement) ou la protéomique (le rôle des protéines). On va réussir, de plus en plus, à personnaliser le risque de chacun de déclencher un

cancer et tendre vers une médecine de précision qui dépassera le seul déterminisme génétique.

SVHS: Pour quels cancers a-t-on identifié des facteurs familiaux ?

P.P. : L'un des premiers à avoir été identifié, au début des années 1990, est le cancer de la thyroïde, dont la

forme familiale est redoutable et touche une fois sur deux la descendance. À l'époque, il y avait tellement de familles touchées que l'on s'est dit qu'identifier le gène en question nous servirait de traceur du risque familial et permettrait de retirer la thyroïde uniquement aux personnes à risque, plutôt que de l'enlever à tous les membres de la famille, comme cela se pratiquait avant. Puis l'une des découvertes marquantes fut celle de la mutation du gène BRCA1, qui induit un risque de 30 % de déclencher un cancer des ovaires et de 70 % pour le risque de cancer du sein. BRCA1 a pour fonction de réparer les mutations génétiques. Quand le gène est altéré, les mutations

s'accumulent. Et comme je l'ai dit plus haut, ce sont les mutations qui font les cancers. En France, une personne sur 200 est porteuse, c'est énorme ! En traquant ce marqueur, on peut avoir des stratégies de dépistage ciblées. On propose aux femmes porteuses du gène de réaliser des échographies de manière rapprochée, de les coupler à des IRM, voire de procéder à une ablation des ovaires (les risques de ces deux cancers sont liés). Ce dépistage permet de passer, pour les cancers du sein et de l'ovaire, de 25 % à seulement 5 % de mortalité. Aucun médicament en cancérologie ne donne de tels résultats ! On sauve des vies par le dépistage génétique. Enfin, on a identifié des mutations constitutives liées au système MMR (pour *Mismatch Repair*) à l'origine des cancers familiaux du côlon et de l'utérus : comme pour le gène BRCA1, ces mutations inhibent une voie de réparation. Des dépistages par coloscopie, endoscopie utérine ou frottis permettent, là encore, de diminuer les taux de mortalité, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

SVHS: L'identification de ces mutations a-t-elle permis de nouvelles générations de médicaments ?

P.P. : Oui, car ces mutations se retrouvent sur les cellules tumorales. Les résultats de ces médicaments sont phénoménaux ! Le meilleur exemple est celui du traitement contre le cancer de l'ovaire. La molécule

“ Un dépistage permet de passer de 25 % à 5 % de mortalité pour les cancers du sein et de l'ovaire ”

identifiée inhibe une autre voie de réparation (appelée inhibiteur de PARP), qui vient s'ajouter à celle bloquée par la mutation BRCA1. Que se passe-t-il alors ? Il y a tellement d'anomalies génétiques que cela induit le suicide de la cellule cancéreuse ! Cette découverte fabuleuse a été publiée dans la revue *Nature* en 2005, et est à l'origine de l'un des développements les plus rapides de l'industrie pharmaceutique. Pour ce cancer, le pronostic de survie à trois ans était de 30 %. Depuis cinq ans et l'arrivée de ces médicaments (Olaparib, Talazoparib, Niraparib), la survie pour ces femmes est de 70 %, et le recul nous permet de dire qu'elles ne rechutent pas. Ces traitements se développent dans les cancers du sein et de la prostate. Ils sont certes coûteux, mais restent mieux tolérés que la chimiothérapie.

SVHS: Aujourd'hui, des consultations d'oncogénétiques sont accessibles pour accompagner les personnes qui souhaitent connaître leur prédisposition familiale. À qui s'adressent-elles ?

P.P. : Soyons clairs. Chacun est libre de décider s'il souhaite ou non mener des investigations génétiques. Mais

pour les malades qui désirent connaître leurs risques familiaux, il n'est pas toujours possible d'avoir accès à ces dépistages. Il y a aujourd'hui des critères à respecter, liés à l'âge, aux antécédents familiaux et à l'existence de traitements pour le cancer recherché. Comment refuser le diagnostic génétique à une personne qui a envie de savoir ? Pour la Société française de médecine prédictive et personnalisée que je préside, ces critères sont trop stricts sur le plan thérapeutique. On devrait pouvoir faire pratiquer des tests de dépistage à des femmes ayant un cancer du sein ou à des hommes avec un cancer de la prostate à haut risque, sans aucun antécédent familial, afin qu'ils puissent bénéficier des traitements ! D'autant qu'aujourd'hui, on a les capacités technologiques pour pratiquer plus largement ces tests qui ne coûtent plus très cher. Ils ne sont pourtant toujours pas remboursés par la Sécurité sociale, ce qui est très problématique, car des inégalités d'accès au soin se font jour. ■

**Pascal Pujol, professeur de médecine au CHU de Montpellier et président de la Société française de médecine prédictive et personnalisée.*