

Gestion du haut risque non-*BRCA* : optimisation de la prise en charge de la femme à risque sans notion de mutation

Risk management optimization for cancer prone women without known mutation

Mots-clés: Cancer du sein – Prévention – Dépistage – Évaluation des risques.

Keywords: *Breast cancer – Prevention – Screening – Risk assessment – Risk management.*

F. Eisinger*

Si, comme l'avancent certains, la notion de risque est centrale à notre société (1), sa conséquence est politique: la gestion du risque devient un enjeu considérable et ce, tant au niveau individuel que collectif. Concernant le cas particulièrement complexe du risque médical induit par l'hérédité, l'intitulé de cette communication, comme souvent, porte en lui-même la réponse à la question. En effet, la dichotomie entre mutation et non-mutation sous-entend que sa mise en évidence serait la bifurcation initiale, celle qui conditionne les autres. En réalité, dans la caractérisation d'un risque, l'étape principale, celle qui vient en premier et qui ainsi conditionne les autres, est la mesure probabiliste du risque et la fiabilité associée à cette mesure. D'un point de vue rationnel (au sens utilitariste), c'est le niveau de risque et non sa cause qui constitue la première étape. Néanmoins, parfois (voire toujours pour certains), la dimension qualitative, symbolique, prime, et ainsi la nature du risque et ainsi sa cause impactent de manière considérable sur la gestion des risques.

Pour reprendre le sens et les conséquences du titre de cette contribution, il faut souligner d'emblée qu'il s'agit d'une simplification, utile mais parfois dangereuse, de croire que le statut génétique (mutation ou non) est libre d'incertitude. Entre le oui et le non, il y a toutes les nuances du gris.

* Institut Paoli-Calmettes, Marseille.

En effet, parfois (rarement), des mutations initialement interprétées comme délétères sont déclassées en polymorphismes ; plus souvent, des polymorphismes sont reclassés en mutations délétères. Au côté des problèmes d'interprétation, nos analyses sont elles aussi imparfaites et d'authentiques mutations *BRCA* ne sont pas mises en évidence par les techniques et les stratégies actuellement utilisées. La fréquence de ces faux négatifs est difficilement évaluable et dépend de nombreux critères, dont les critères d'indications de biologie moléculaire. Enfin, *BRCA1* et *2* ne sont pas les seuls gènes de prédisposition : la liste est longue, induisant des surrisques parfois importants ou entraînant des modifications minimales, voire négligeables d'un point de vue clinique.

Ainsi, si le groupe des femmes à risque avec mutation identifiable présente une relative homogénéité (avec néanmoins des différences significatives *BRCA1/2*), en revanche, le groupe des femmes à risque sans mutation identifiable est très hétérogène, pouvant correspondre à des faux négatifs *BRCA*, à des femmes à risque intermédiaire lié à des anomalies génétiques de moindre pénétrance, à des femmes à risque intermédiaire lié à des expositions environnementales/comportementales partagées, à des femmes à risque standard – voire vraisemblablement minoritaire –, ou encore à des femmes ayant un risque inférieur au risque standard (2).

La question sera donc double et séquentielle : peut-on “raisonnablement” identifier des sous-groupes homogènes et peut-on leur proposer un type d'optimisation ?

Quelques définitions

Risque

Le risque se définit classiquement comme un “triplet” (3) :

- Que peut-il se passer ?
- Quelle est la probabilité d'apparition de chaque option ?
- Quelles en sont les conséquences ?

Gestion du risque

En 1991, Haines (4) proposait une autre approche, également sous la forme d'un triplet :

- Que peut-on faire (options disponibles) ?
- Quels sont les arbitrages en termes de coût, de bénéfice et de risque ?
- Quels sont les impacts des décisions actuelles sur de futures décisions ?

Prévention

Action visant à diminuer la fréquence d'apparition d'un événement, en l'occurrence d'une maladie. Certains distinguent la prévention de la réduction de risque (5), qui ne serait “que” le report de l'apparition de la maladie vers un âge plus tardif.

Dépistage

Action visant à identifier un événement suffisamment tôt pour en faciliter la gestion. Classiquement, la médecine distingue :

- le dépistage des sujets asymptomatiques (découvrir la maladie avant que la personne n'en perçoive les symptômes) ;
- le diagnostic précoce, qui consiste à découvrir rapidement une maladie derrière des signes dont le patient se plaint.

Cette distinction correspond en fait à différencier non pas la nature des procédures (la mammographie par exemple) ni même une chronologie différente, mais à identifier l'initiateur de la démarche. Lors du diagnostic précoce, c'est la personne qui est à l'origine, alors que lors du dépistage, c'est soit le médecin, soit une institution comme l'assurance maladie. Cette classification recèle en fait une frontière floue : en dehors de symptômes invalidants qui motivent par eux-mêmes les personnes à effectuer une démarche active pour obtenir l'aide d'un médecin, dans les autres cas, ce sont les médecins et la sphère biomédicale au sens large qui donnent aux personnes une grille de lecture ("Si vous toussiez pendant plus de 3 mois, si vous sentez une boule..."), déclenchant la consultation. On pourrait donc y assimiler un signe particulier : "Si vous avez plus de 50 ans..."

On peut opposer à partir de cette classification la cible des actions de promotion/éducation/information de ces deux interventions. Le dépistage proprement dit nécessite une campagne d'information à destination du public (passer des mammographies, rechercher du sang dans les selles...), alors que le diagnostic précoce suppose une information/formation des médecins ("Devant la déformation récente d'un sein, ou si un patient présente une alternance de diarrhées et de constipation, la liste des examens utiles est la suivante... ; il faut la réaliser dans cet ordre..."). En fait, pour être pleinement efficace et optimisée, la communication doit comprendre ces deux cibles : les personnes et leur médecin, particulièrement le médecin généraliste, ce dernier ayant une influence très importante sur le comportement des personnes (6, 7).

Approche globale ("comprehensive") des maladies (avec l'exemple du Cancer control)

La définition d'une stratégie de maîtrise d'une pathologie doit analyser l'ensemble des moments possibles (prévention sur les facteurs de risque, prévention de la maladie, dépistage, diagnostic précoce, soins, réinsertion, réhabilitation) et l'ensemble des outils disponibles dans une perspective globale, intégrée de façon à ce que les options puissent être comparées.

Par exemple, les soins en cas de cancer du poumon étant à ce jour insuffisants, le dépistage étant inefficace ou faiblement efficace, la prévention devient un outil prioritaire par nécessité.

Outils de prise en charge

L'ensemble des outils à la disposition de la construction d'une stratégie, s'ils peuvent être cités dans une contribution de ce type, ne peuvent voir leurs caractéristiques ou leurs limites développées ici.

Prévention

Soft prevention (autoprévention)

Il s'agit de toutes les actions dont la réalisation relève de la responsabilité de la personne elle-même. Concernant le cancer du sein, on peut inclure : l'alimentation, l'activité physique, le contrôle du poids, le niveau de consommation d'alcool et l'allaitement maternel. Pour chacune de ces actions, la personne réalise une estimation des inconvénients, des risques et des bénéfices à la fois vis-à-vis du risque de cancer, mais sans doute plus globalement vis-à-vis d'autres pathologies, voire d'une vision encore plus globale faisant intervenir la qualité de vie et l'investissement nécessaire.

Pour le cancer du sein, les outils de cette *soft prevention* pourraient être les suivants :

- réduire l'excès pondéral éventuel ;
- pratiquer une activité physique régulière ;
- avoir une alimentation peu orientée vers les graisses animales ;
- éviter les irradiations thoraciques ayant une très faible utilité ;
- favoriser l'allaitement maternel ;
- il est scientifiquement valide de lister également le fait d'avoir des enfants tôt dans la vie ; néanmoins, son application pourrait apparaître comme une régression sociale majeure plaçant l'augmentation minimale d'espérance de vie au dessus du libre choix, de la possibilité de poursuivre des études (outil de libération), instrumentalisant ainsi le projet de reproduction (et les femmes) au profit d'un comportement myope centré sur une santé imaginaire ;

• chimio-/hormono-prévention (hétéro-prévention) : il s'agit du modèle biomédical dans lequel, si la personne est toujours en charge de la décision, la réalisation dépend en partie au moins du médecin (prescription de tamoxifène par exemple). Concernant le cancer du sein, le débat polémique autour du tamoxifène dans les années 1990 (8), une fois résolu par l'efficacité démontrée par l'essai NSABP1 (9), n'a pas donné lieu à l'utilisation massive (ni même significative) d'un produit pourtant actif (10). D'autres produits sont ou pourraient très vraisemblablement être actifs : raloxifène et inhibiteurs de l'aromatase. Aucun de ces produits (ni le tamoxifène, d'ailleurs) n'a d'AMM en France pour l'indication de prévention. D'autres classes pharmacologiques ont été évoquées : les dérivés vitaminiques A ou dérivés (11) ou vitamine D/calcium (12), voire des produits dérivés de la médecine traditionnelle (13). Pour ces produits, les données disponibles sont essentiellement soit des analyses cas-contrôles, soit des études écologiques, soit des expérimentations animales ou in vitro.

Dépistage et diagnostic précoce

Palpation

- Autopalpation

Les études visant à mettre en évidence une efficacité de ces outils sont globalement décevantes, avec une balance bénéfice/risque défavorable (14). Il convient néanmoins de distinguer l'autopalpation comme stratégie, et l'autopalpation "incidentale". Au vu des résultats décevants, il est difficile de préconiser l'autopalpation aux femmes qui n'en font pas la demande ; en revanche, il faut encourager celles qui perçoivent une anomalie à la signaler au médecin, qui donnera du sens à ce signe et décidera ou non la réalisation d'examen complémentaires. Entre ces deux situations, il est raisonnable d'informer les femmes qui questionnent les médecins sur la valeur de l'autopalpation de l'efficacité incertaine de cette stratégie, qui peut néanmoins être décrite et améliorée. Cependant, cette position qui semble valide pour le risque standard est plus incertaine pour les risques élevés : en effet, une plus forte prévalence devrait mécaniquement améliorer les performances de ce geste.

- Palpation spécialisée (médicale)

L'examen médical a prouvé sa capacité à découvrir le cancer. Il s'agit d'un outil validé (15) et à préconiser, avec néanmoins un taux plus élevé de faux positifs (16). La fréquence de réalisation ainsi que l'âge doivent être adaptés au niveau de risque de la personne.

Imagerie

(non traité dans cet article)

- Mammographie / Échographie / IRM.

Biologie

(non traité dans cet article)

En cours de développement (cellules tumorales circulantes, profil protéique...).

Chirurgie préventive

(non traité dans cet article)

Stratégie de prise en charge du haut risque

Deux mots-clés : adéquation et optimisation. La modernité peut se résumer à plusieurs tendances : la multiplicité des options (et donc des décisions), ou la rapidité d'évolution (les décisions sont urgentes et régulièrement réévaluées). Comment choisir parmi tous les outils (et la multiplicité de leur combinaison) décrits précédemment ?

Cinq critères seraient nécessaires, pouvant aboutir à une prise en charge simplifiée (**tableau**). Ces cinq critères sont les suivants (classés par ordre d'importance) :

- La probabilité d'être atteint d'un cancer du sein dans un horizon temporel défini (critère qui intègre donc l'espérance de vie de la personne).
- La probabilité d'en mourir, également dans un horizon temporel défini (critère qui intègre donc à la fois l'espérance de vie mais aussi la gravité attendue de la maladie et l'efficacité des thérapeutiques actuelles et anticipées).
- L'histoire naturelle attendue de la tumeur (vitesse de croissance, relation T-N et T-M).
- Les effets secondaires des outils de prise en charge.
- Les valeurs et attentes des patientes (classé en 5^e position mais critère prépondérant).

TABLEAU. Représentation simplifiée d'une articulation entre niveau de risque et options de prise en charge.

	Risque standard	Risque élevé	Risque très élevé
Poids/Nutrition/Activité physique	Préconisé	Préconisé	Préconisé
Irradiation faible utilité	Déconseillé	Fortement déconseillé	Fortement déconseillé
Allaitement	Préconisé	Préconisé	Préconisé
Chimio-/hormono-prévention	Recherche	Recherche	Recherche
Autopalpation	Déconseillé	?	?
Examen médical	Préconisé	Fortement préconisé	Fortement préconisé
Mammographie/Échographie	Préconisé	Préconisé	Préconisé
IRM systématique	Déconseillé	?	Préconisé
Marqueurs sériques	Recherche	Recherche	Recherche
Mastectomie prophylactique	Déconseillé	Présenté	Préconisé/proposé

Pour donner de grandes orientations sur la construction de stratégie, on peut proposer l'algorithme suivant. Les femmes à risque sans mutation *BRCA* mise en évidence mais dont l'histoire familiale et individuelle rend probable un faux négatif spécifique (femme atteinte d'un cancer du sein de grade III à 28 ans et d'un cancer de l'ovaire à 45 ans par exemple) doivent discuter de leur prise en charge sur la base du haut risque génétique. Si la probabilité d'un faux négatif spécifique *BRCA* (déficit de sensibilité analytique) est faible, une estimation du risque d'être atteint d'un cancer du sein doit être réalisée; malgré l'absence de modèles validés, il est raisonnable de considérer que les éléments suivants sont à prendre en compte :

- âge de la personne et son espérance de vie;
- histoire familiale de cancer du sein, leur gravité et leur âge d'apparition;
- histoire individuelle de pathologie mammaire bénigne ou maligne (un antécédent personnel de cancer du sein est un critère important d'évaluation des risques; il l'est encore plus d'un point de vue de la perception des risques par la personne);

- histoire individuelle, avec l'existence de facteurs de risque parmi lesquels : éléments de la vie reproductive (premières règles, âge de la première grossesse), antécédents d'irradiation thoracique (importance et âge);

- densité mammaire (facteur important pour une estimation du risque et le choix des outils de dépistage).

Parmi les outils, la *soft prevention* est à préconiser, d'autant plus que les facteurs de risque sont présents (excès pondéral, alimentation...). La chimio-/hormono-prévention ne peut se concevoir en France que dans le cadre d'essais cliniques. Le programme de dépistage doit se construire en deux étapes :

- Faut-il proposer un dépistage systématique ?
- Quels outils proposer ?

Concernant le premier point, il est intéressant de noter qu'un article récent du *Journal of the National Cancer Institute* (17) semble aboutir à la conclusion que les femmes ayant une histoire familiale positive (mais laquelle?) et non porteuses de mutation *BRCA* ne devraient pas se voir proposer un dépistage systématique avant l'âge de 40 ans. En fait, cette décision devrait reposer sur une estimation du risque de développer un cancer du sein dans les deux prochaines années (voire sans doute au cours de la prochaine année). Un risque au-delà d'un seuil de l'ordre de 2,5 pour 1 000 pourrait être débattu. Néanmoins, cette approche théorique se heurte à deux difficultés majeures : d'une part, ce seuil est arbitraire et insuffisant pour caractériser le risque; d'autre part, les outils d'estimation des risques ne sont ni calibrés ni discriminatifs et l'incertitude autour des valeurs moyennes est conséquente.

Paradoxalement, la deuxième question des modalités du dépistage, quoique liée à la première, apparaît plus simple à arbitrer. En effet une prise de position du type "Si le dépistage est mis en place, alors il doit être réalisé selon les modalités suivantes..." pourrait être légitime (on ne définit pas s'il faut faire un dépistage mais comment le réaliser s'il devait être effectué).

Ainsi deux conséquences pourraient être retenues :

- En cas de densité mammaire importante, l'outil de dépistage doit être adapté.
- En cas de dépistage précoce (entre 40 et 50 ans), un dépistage annuel serait sans doute plus logique. Néanmoins, cette logique utilitariste se heurte à la barrière de la logique symbolique: une femme ayant de son point de vue bénéficié d'un dépistage annuel entre 40 et 50 ans comprendrait difficilement le passage à une fréquence moindre d'un examen un an sur deux.

Enfin, la chirurgie prophylactique est sans doute la plus difficile à définir, car le modèle de décision doit au préalable être bien défini entre l'autonomie d'une personne informée par un médecin neutre (si cela est possible) et l'autonomie d'une personne informée et conseillée par un médecin (lui-même guidé par des recommandations de bonnes pratiques). Pour mémoire, en 1998, les recommandations INSERM-FNCLCC avaient fixé à 20 % le seuil de risque de cancer du sein, risque cumulé au cours de la vie à partir duquel la question de cette chirurgie prophylactique pouvait être débattu (18).

Conclusion

Cette question qui se pose avec une grande fréquence dans notre activité mériterait certainement un mode de résolution collectif et pluridisciplinaire.

Références bibliographiques

- [1] Beck U, Ritter MW. *Risk society: towards a new modernity*. London: Thousand Oaks; 2004.
- [2] Kraft P, Wacholder S, Cornelis MC et al. *Beyond odds ratios: communicating disease risk based on genetic profiles*. *Nat Rev Genet* 2009;10:264-9.
- [3] Kaplan S, Garrick B. *On the quantitative definition of risk*. *Risk Analysis* 1981;1:11-27.
- [4] Haimes Y. *Total risk management*. *Risk Analysis* 1991;11:169-71.
- [5] Ault A. *Tamoxifen prevention claim will not be allowed in USA*. *Lancet* 1998;352:883.
- [6] Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. *The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review*. *Health Technol Assess* 2000;4:i-vii, 1-133.
- [7] Zarychanski R, Chen Y, Bernstein CN, Hebert PC. *Frequency of colorectal cancer screening and the impact of family physicians on screening behaviour*. *Cmaj* 2007;177:593-7.
- [8] Eisinger F, Bourret P, Moatti JP. *Médecine prédictive, expertise médicale et légitimité sociale: l'exemple des essais de prévention primaire du cancer du sein*. In: Descartes A ed. *Médecine & Philosophie*, 1994; Paris 30 mai- 4 juin 1994:28-9.
- [9] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. *Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- [10] Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. *Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among US women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:443-6.
- [11] Decensi A, Robertson C, Guerrieri-Gonzaga A et al. *Randomized double-blind 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in high-risk premenopausal women*. *J Clin Oncol* 2009;27:3749-56.
- [12] Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. *Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:469-77.
- [13] Adhami VM, Malik A, Zaman N et al. *Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo*. *Clin Cancer Res* 2007;13:1611-9.
- [14] Kosters JP, Gotzsche PC. *Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003373.
- [15] Barton MB, Harris R, Fletcher SW. *The rational clinical examination: does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How?* *Jama* 1999;282:1270-80.
- [16] Chiarelli AM, Majpruz V, Brown P, Theriault M, Shumak R, Mai V. *The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening*. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1236-43.
- [17] Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DS. *Performance of first mammography examination in women younger than 40 years*. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:692-701.
- [18] Eisinger F, Alby N, Bremond A et al. *Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National ad hoc Committee*. *Ann Oncol* 1998;9:939-50.