

COMMUNICATION

Le cancer, les espoirs et les dangers d'un mouvement rapide vers un modèle où le poids de la génétique constitutionnelle va en augmentant

MOTS-CLÉS : GÉNOTYPE. DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE. PHARMACOGÉNÉTIQUE. NANOMÉDECINE THÉRANOSTIQUE. DISCRIMINATION SOCIALE

Genomic medicine in oncology, Hopes, limits and pitfalls

KEY-WORDS: GENOTYPE. GENOTYPE. GENETIC TESTING. PHARMACOGENETICS. THERANOSTIC NANOMEDICINE. SOCIAL DISCRIMINATION

François EISINGER *

François Eisinger déclare les liens avec : Sanofi Aventis France, MSD France et Celgene, BMS. Ex-consultant pour Roche. Consultant pour Génome Québec.

RÉSUMÉ

La mise à disposition des outils permettant la réalisation d'analyses génétiques fiables sur un grand nombre de gènes est souvent présentée comme une nouvelle révolution. En prenant l'exemple de la cancérologie, on peut anticiper des progrès plus moins importants dans le domaine de la prévention et du dépistage ou du traitement. Néanmoins les caractéristiques particulières de la génétique font qu'avec les espoirs d'optimisation des interventions viennent des craintes qu'il convient d'analyser.

* Institut Paoli Calmettes/Inserm, 232 Boulevard St Marguerite 13009 Marseille ;
e-mail : eisingerf@ipc.unicancer.fr

*Tirés-à-part : Professeur François EISINGER
Article reçu le 30 janvier 2018 et accepté le 26 mars 2018*

SUMMARY

Availability of massive genetic testing is often described as a new paradigm for medicine. However besides huge improvement for a few conditions, the value of a net benefit is disputable. This review looks at the expected impact in cancer prevention, screening, diagnosis, treatment and reinsertion. These benefits should be mirrored against the costs to public health priorities and social risks.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été remis au Premier ministre Manuel Valls par Yves Lévy, Pdg de l'Inserm, le 22 juin 2016. La médecine génomique est présentée comme une révolution dans le domaine du soin et de la prévention, elle serait au cœur de l'innovation en matière de diagnostic, de pronostic, et de traitements. Le plan représente un investissement total de 670 millions d'euros pour les 5 premières années. L'existence d'un plan traduit à la fois la volonté d'implémenter cet outil et le souhait d'en encadrer le développement. La cancérologie comme champ d'application de la médecine génomique ne peut résumer les questions posées ni les réponses associées, néanmoins l'importance quantitative de cette pathologie, sa complexité et son importance sociale peuvent en faire un exemple pertinent.

Le plan proposé dans cette contribution pour cette analyse rapide est la description des avantages présents ou attendus du développement de ces outils, en suivant un plan mimant la chronologie des interventions et ainsi seront traités : Analyses constitutionnelles et prévention, dépistage, diagnostic, traitement, réinsertion-réhabilitation. À chaque étape les limites et les pièges seront décrits s'ils sont spécifiques au champ d'application. Les critiques transversales sur l'outil lui-même s'appliquant à tous les stades chronologiques seront regroupées à la fin de cette contribution, qui se rapproche plus de la revue générale que d'un travail original.

Préalable spécifique à la cancérologie.

Il faut distinguer les analyses génétiques de la tumeur et les analyses génétiques de la personne. Dans toutes nos cellules nous avons globalement un génome identique à celui de la 1^{er} cellule embryonnaire, néanmoins les cellules cancéreuses ont un profil génétique très différent qui est la cause de la maladie. Ainsi la même technologie, les mêmes expertises peuvent servir à caractériser les gènes de la personne (analyses dites constitutionnelles) et les gènes de la tumeur (analyses dites somatiques). Les gènes de la personne peuvent nous donner une certaine idée du futur de la personne alors que les analyses de gènes de la tumeur peuvent nous donner une certaine idée du futur de la tumeur. L'objet de cette contribution se limite volontairement aux analyses constitutionnelles.

Analyses constitutionnelles et prévention (primaire)

Selon le mode de mesure (risque relatif ou part attribuable) le risque induit par une mutation constitutionnelle délétère (MCD) est considérable ou modéré. En effet

pour reprendre le cas emblématique des gènes BRCA, savoir qui est porteur de cette anomalie va permettre d'identifier une sous-population à très haut risque (avec un risque relatif de l'ordre de 7 et un risque cumulé à l'âge de 80 ans de l'ordre de 70 %), et en même temps ces mutations sont « responsables » de seulement 3 à 4 % des cas de cancer du sein. Ainsi un programme assurant l'identification et la prise en charge de toutes les porteuses de ces mutations aura un impact important sur les personnes et un impact très modéré sur les statistiques de mortalité.

Ce type de contradiction apparente renvoie à d'autres débats sur les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires avec deux approches : cibler le peu de personnes très menacées en modifiant beaucoup leur risque, ou cibler toute la population en modifiant peu le risque de chacun. Ainsi c'est surtout pour les adeptes d'une politique ciblant les personnes les plus menacées et non pour les approches dites de santé publique que l'accès aux tests génétiques constitutionnels est une opportunité importante.

Une des critiques spécifique (mais mineure) de ce modèle vient de l'espoir « cartésien » du contrôle des causes. En effet, notre incapacité provisoire (CRISPR/Cas9) à modifier le génome (c'est-à-dire d'intervenir sur la cause) induit chez les personnes souvent un sentiment d'impuissance face à ce risque et chez certains médecins une insatisfaction. C'est une vision plus pragmatique qui sert de rationnel à cette démarche : On peut négliger la cause dès lors que la conséquence redoutée peut être maîtrisée.

Analyses constitutionnelles et dépistage

Comme toutes les décisions médicales, le choix de proposer (au niveau individuel) ou d'organiser (au niveau collectif) des tests de dépistage des cancers dépend d'une estimation d'un ratio avantages / inconvénients. Ce calcul est contrairement à ce que l'on croit d'une extrême complexité, avec de très nombreux paramètres, pondérations et incertitudes. Néanmoins des indicateurs robustes orientent vers la préconisation ou non. Parmi ceux-ci la fréquence de la maladie, et plus techniquement parlant, la prévalence des cas infra cliniques mais détectables au moment de l'examen. C'est un critère important diminuant le nombre de personnes à dépister pour trouver un cancer. A titre d'exemple pour le cancer du sein chez une femme sans sur-risque le nombre de mammographies à réaliser chez une femme de 40 ans pour sauver une vie doit être supérieure à 40 000, pour une femme ayant une mutation BRCA1 ce nombre doit être de l'ordre de 2 000 (Calcul fait à partir de données publiées [1, 2] mais avec de nombreuses hypothèses complémentaires).

Un cas particulier où les tests constitutionnels pourraient être d'un apport très important est celui du dépistage du cancer de la prostate. En effet le débat sur l'estimation risques/bénéfices n'est toujours pas résolu (ce qui traduit sans doute en population, une valeur de ce ratio proche de l'équilibre). Si ce dépistage est discuté on peut considérer qu'une fréquence élevée d'apparition de la maladie va permettre de renforcer les arguments des « pour » et une fréquence d'apparition plus faible

renforcer les opposants au dépistage. Selon une publication déjà ancienne [3] la détermination de 5 variants génétiques constitutionnels associée à l'existence ou non d'une histoire familiale permettrait une classification des hommes en 6 groupes selon leur risque de développer un cancer de la prostate. Ainsi (Tableau I) sur les près de 8 000 000 million d'hommes en France qui ont entre 50 et 74 ans, les recommandations favorables ou défavorables au dépistage du cancer de la prostate chez les hommes pourraient être prises dans plus de 40 % des cas en tenant compte de leur risque d'être atteint estimé à partir d'analyses génétiques constitutionnelles.

TABLEAU I.

Risque d'être atteint d'un cancer de la prostate et utilité attendue du dépistage. Fréquence en population selon 6 niveaux de risque.

Risque moyen Cancer prostate	10 %					
Utilité du dépistage	Débattue					
Catégorie	0	1	2	3	4	5 ou 6
Risque moyen	3.7 %	6.0 %	7.6 %	10 %	17.5 %	34.8 %
Nombre hommes	337 000	1 534 000	2 410 000	2 250 000	134 2000	161 000
Utilité du dépistage	Négative	Faible	Toujours débattue		Bonne	Forte

Pour d'autres cancers (dont le dépistage du cancer du sein), à l'avenir la mise au point d'autres analyses génétiques constitutionnelles pourra permettre d'identifier des sous-groupes de personnes pour lesquelles le rapport risque/bénéfice moyen du dépistage serait modifié : soit en raison de risques accrus du dépistage : radiosensibilité importante devant limiter (voire contre indiquer) l'utilisation d'examens de dépistage irradiants, soit bénéfiques moindres : risque de cancers essentiellement de bon pronostic (récepteurs hormonaux positifs).

Analyses constitutionnelles et diagnostic

Contrairement à d'autres spécialités (dont particulièrement la médecine interne) en cancérologie le processus diagnostique ne sera probablement pas modifié par le développement des analyses constitutionnelles, c'est même sans doute la discipline qui ne sera le moins impactée car à ce jour le diagnostic est toujours basé sur une analyse morphologique « anapath » et si des évolutions devaient se faire, ce qui est probable, les analyses génétiques porteraient sur les gènes de la tumeur. Les analyses constitutionnelles peuvent en revanche jouer un rôle dans le diagnostic étiologique, même si le concept de cause mériterait d'être mieux défini [4].

Analyses constitutionnelles et traitement

Il s'agit d'un domaine majeur en cours de développement. Le cas de la recherche des MCD BRCA utilisé en cas de cancer de l'ovaire comme critères de prescription (tests dits « Théranostiques ») d'une classe thérapeutique (Inhibiteurs PARP) peut être considéré comme un modèle. Néanmoins, on doit considérer que la nature constitutionnelle de la mutation n'est qu'un élément indirect (très fiable) du vrai critère d'indication. En effet les traitements peuvent être prescrits dès lors que la tumeur contient une mutation délétère, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise. Ainsi l'avenir du choix des traitements en fonction de leur efficacité sera sans doute assuré par le développement des analyses génétiques somatiques sur la tumeur. En revanche les analyses constitutionnelles auront la capacité à choisir les traitements en fonction des risques d'effets secondaires ou de moduler les posologies [5]. Ainsi les analyses génétiques participent à ce mouvement de « personnalisation » de la médecine et ce à deux niveaux : adaptation du traitement à la tumeur (équivalent de l'antibiogramme), adaptation du traitement à la personne. On peut souligner qu'à ce jour il ne s'agit pas d'une personnalisation mais d'une segmentation sur un sous-groupe plus homogène. Tant que le modèle de prise de décision sera basé sur « l'Evidence Based Medecine » issue d'études observationnelles pragmatiques, la vraie personnalisation sera inaccessible. Pour atteindre cette ambition l'utilisation de modèles théoriques est nécessaire.

Analyses constitutionnelles et réinsertion réhabilitation

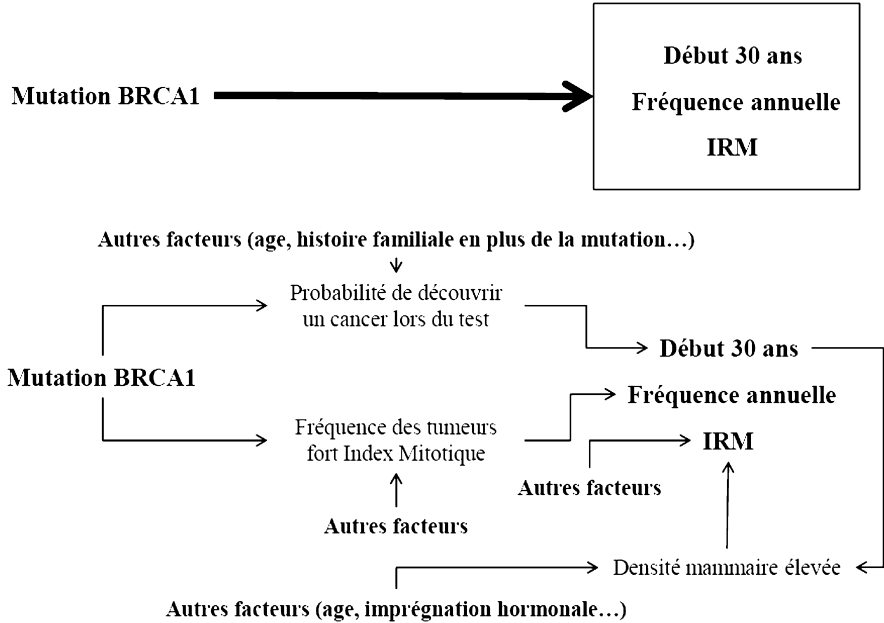
En cancérologie le taux de guérison/contrôle biologique de la maladie étant croissant, la question de l'après-cancer se pose. A priori l'on peut penser que la multiplication des tests génétiques constitutionnels aura peu d'impact sur cette phase en dehors des questions assurantielles (cf infra), du processus de « guérison » psychique qui peut être différent selon les causes perçues des cancers, voire de surveillance accrue d'autres pathologies associées.

Critiques communes au modèle génétique

Il s'agit d'un modèle, à ce jour, essentiellement algorithmique et non probabiliste.

Les arbres de décision sont devenus des outils dominants des formalisations des choix d'interventions. Globalement le modèle « si...alors » paraît indépassable, néanmoins il peut exister une confusion concernant la cause des décisions. Ce n'est pas le fait d'avoir une MCD BRCA1 qui incite à la réalisation d'un dépistage du cancer du sein précoce (30 ans), fréquent (1 fois par an) et sophistiqué (adjonction de l'IRM) ; il s'agit d'une chaîne plus longue (et donc plus fragile). Le déclenchement d'une modification des stratégies de dépistage est sous la dépendance du niveau de risque (lui-même sous la dépendance, entre autre, des mutations BRCA1). Simplifier la chaîne causal c'est rendre invisible des facteurs importants pouvant perturber la

validité de la décision et inciter à négliger d'autres cheminements importants (Graphique 1). La simplification, si elle rend plus opérationnelles les décisions, peut aboutir à ce que certains auteurs qualifient de réductionnisme [6].

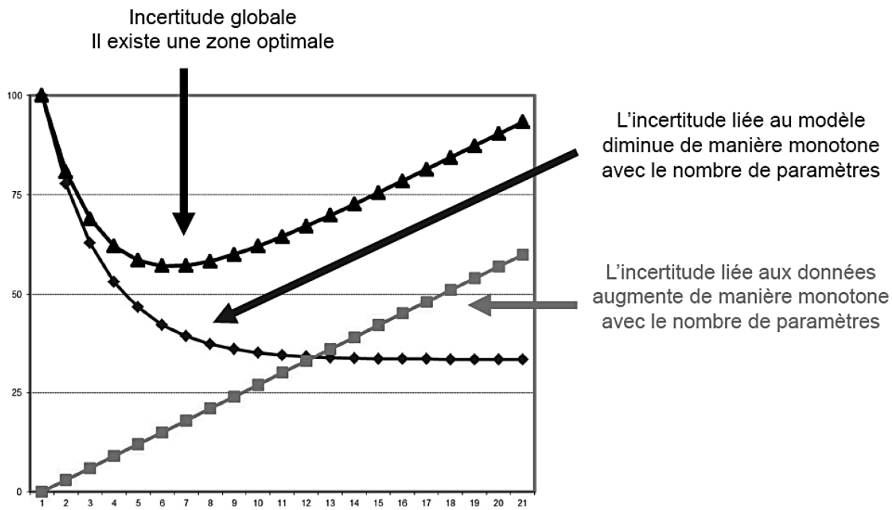


GRAPHIQUE 1. — Démarche décisionnelle

Modèle hyper-simplifié (en haut) : seul la mutation BRCA1 intervient dans la définition du programme versus modèle simplifié (plus bas) : les étapes intermédiaires entre la mutation et la décision sont décrites ainsi que la possibilité d'interférence avec d'autres facteurs.

L'interprétation des risques : plus est-il mieux [7] ?

La qualité des prédictions d'un modèle dépend de trois types d'incertitudes que se doivent d'être distinguées et quantifiées en particulier dans les systèmes biologiques [8]. 1/ L'incertitude structurelle liée à la nature du phénomène étudié. Cette incertitude est irréductible sauf innovation de rupture portant sur la connaissance de nouveaux facteurs ou de la capacité à les mesurer. 2/ L'incertitude liée aux approximations ou aux simplifications du modèle (pas assez de paramètres). La médecine génomique va réduire cette incertitude. 3/ Et enfin, l'incertitude liée aux données (les valeurs des paramètres inclus dans le modèle). La propagation de cette incertitude, dont la valeur cumulée augmente avec le nombre de paramètres, peut ainsi faire perdre le bénéfice attendu par la diminution de l'incertitude liée au modèle (Graphique 2). L'incertitude globale modifiable est la somme de l'incertitude liées aux données et de l'incertitude liée au modèle. Une autre cause d'interprétation



GRAPHIQUE 2. — L'incertitude globale d'un modèle en fonction du nombre de paramètres

délicate est la modélisation des interactions entre plusieurs facteurs de risque : Antagoniste, additive, saturable ou potentialisatrice. La pondération à partir d'études observationnelles est à ce jour impossible, ainsi ce sont des hypothèses qui valorisent l'interaction de très nombreux facteurs. Ainsi, tel qu'anticipé par I Illich [9] : plus est mieux jusqu'au point où c'est moins bien.

La myopie génétique (parfois associé à l'exceptionnalisme génétique [10])

Concernant par exemple l'impact des caractéristiques génétiques constitutionnelles sur les effets des médicaments et leur pharmacocinétique, on estime que 20 à 95 % de la variance est liée à ces caractéristiques [11]. Si 95 % est beaucoup, 20 % est peu. Il ne faudrait pas par une sorte de phénomène d'amplification sociale [12] que l'on puisse arriver à négliger l'âge, la fonction rénale ou la prise d'autres médicaments. Globalement d'autres paramètres analytiques ont une très forte valeur prédictive : l'âge, le sexe (et le genre), et le niveau de revenu par exemple. En 2010 parmi les 5 premiers facteurs de risque à l'origine du plus grand nombre de décès dans le monde on notait : le tabagisme, l'alcool, la pollution intérieure et les facteurs alimentaires [13]. L'importance actuelle ou attendue de la génétique ne doit pas faire négliger le poids considérable de l'épigénétique.

Un modèle statique

Structurellement si les analyses constitutionnelles ne sont pas susceptibles d'évoluer, d'autres outils plus dynamiques ne sont pas à négliger. Il est difficile d'imaginer que quelqu'un de 50 ans puisse avoir sa trajectoire déterminée par le premier point que

serait la génétique. Ainsi il est logique de penser, ce qui est le cas, que les pathologies à forte causalité génétique constitutionnelle apparaissent plutôt tôt dans la vie et que la prédiction de maladies plus tardives sera un mixte entre hérédité et contexte de vie avec un poids de la génétique de moins en moins important au fur et à mesure que la personne vieillit.

L'impact sur la société

La valeur symbolique de la génétique est liée à cet « inestimable objet de la transmission » [14]. Nos patients et la population sont prêts à cette évolution qui ne fait que renforcer cette représentation et pour citer un de mes patients « Chez nous tout le monde meurt entre 70 et 75 ans, ce n'est pas la peine de regarder dans les gènes... ». Néanmoins ce renforcement n'est pas neutre car il renvoie à un risque sur lequel ni l'individu ni la société n'a de prise contrairement à la pratique de l'activité physique, au tabagisme ou à l'exposition au Benzène.

Une situation risque de poser des problèmes sociaux important, c'est celui de la découverte de facteurs génétiques constitutionnels sans impact important sur la santé des gens, sauf en présence d'un cofacteur environnemental. Le cas emblématique de cette situation (très rare à ce jour) est le risque de pneumopathie interstitielle observée en cas d'exposition au béryllium associé à un type HLA particulier [15]. La multiplicité des gènes testés associée aux analyses de type « Big data » ou plus simplement d'immenses bases de données observationnelles du type de celles possédées par la Kaiser Organisation, peut faire envisager la découverte d'autres associations.

La question des assurances

Certains équilibres pourrait être modifiés par une sur utilisation des informations génétiques : S'agit-il d'une condition pré existante ou non, avoir une anomalie BRCA1 est-elle une maladie ou un risque [16] ? La loi de 4 Mars 2002 semble protéger les personnes de discrimination assurantielle, mais sans entrer dans les détails le sujet étant complexe et la loi simple il existe des zones où il reste de la place pour des interrogations et des débats.

Une conclusion politiquement correcte (« et en même temps ») consisterait à penser que cette médecine génomique est un progrès sans doute d'importance variable (parfois considérable, parfois minime voire contre-productif), et qu'il ne faut pas la combattre ni la craindre mais l'incorporer de manière contrôlée avec un ajustement en cours d'implémentation associé à un monitoring d'effets inattendus ou pervers. Néanmoins il s'agit là d'un vœu pieux car si toutes les sociétés sont régulées par un régime temporel, l'on peut considérer qu'avec la modernité tardive [17], nous vivons dans une logique de l'accélération sociale (avec au départ une transformation rapide du monde matériel). Ainsi la capacité à modifier « à temps » les trajectoires est de plus en plus difficile avec les outils classiques de pilotage, il nous faudra donc pour

accompagner une innovation technologique comme la médecine génomique inventer les procédures et les outils capables de la piloter.

RÉFÉRENCES

- [1] Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010;363:1203-10.
- [2] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003 ; 72:1117-30.
- [3] Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, et al. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2008.
- [4] Page GP, George V, Go RC, Page PZ, Allison DB. “ Are we there yet? ”: Deciding when one has demonstrated specific genetic causation in complex diseases and quantitative traits. *Am J Hum Genet*. 2003;73:711-9.
- [5] Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:538-49.
- [6] Martin-Llaguno M, Alvarez-Dardet C. The genome project alibi: towards a genetic reductionism? *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2000;54:641-.
- [7] Chernev A. When more is less and less is more: The role of ideal point availability and assortment in consumer choice. *Journal of consumer Research*. 2003;30:170-83.
- [8] Isukapalli S, Roy A, Georgopoulos P. Stochastic response surface methods (SRSMs) for uncertainty propagation: application to environmental and biological systems. *Risk analysis*. 1998;18:351-63.
- [9] Illich I. Limits to medicine. London UK: Marion Boyars;1991.
- [10] Green MJ, Botkin JR. “ Genetic exceptionalism ” in medicine: clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. *Ann Intern Med*. 2003;138:571-5.
- [11] Kalow W, Tang B, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter-and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*. 1998;8:283-90.
- [12] Kasperon RE, Renn O, Slovic P, Brown HS, Emel J, Goble R, et al. The social amplification of risk: A conceptual framework. *Risk analysis*. 1988;8:177-87.
- [13] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
- [14] Legendre P. L'inestimable objet de la transmission. Étude sur le principe généalogique en Occident. 1986.
- [15] McCannlies EC, Kreiss K, Andrew M, Weston A. HLA-DPB1 and chronic beryllium disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2003;157:388-98.
- [16] Lynch HT, Severin MJ, Mooney MJ, Lynch J. Insurance adjudication favoring prophylactic surgery in hereditary breast-ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol*. 1995;57:23-6.
- [17] Hartmut R. Aliénation et accélération: vers une théorie critique de la modernité tardive: la Découverte;2017.

DISCUSSION

M. Daniel COUTURIER

L'identification de facteurs prédictifs des cancers ne peut-elle être considérée comme une information initiale les incitant à se protéger tant particulièrement de facteurs d'environnement cancérogènes ?

Les informations initiales concernant les risques héréditaires peuvent effectivement être une motivation à se protéger globalement. Et en même temps, s'ils sont perçus par les patients comme ayant une importance majeure, ils peuvent paradoxalement démobiliser les personnes à risque qui pensent que l'utilité de la prévention type « mode de vie » est dérisoire en rapport des risques génétiques (ce qui est faux). L'information sur ces caractéristiques génétiques se doit donc d'être accompagnée d'une contextualisation donnant à chaque risque son importance réelle.

M. Didier HOUSSIN

Dans votre exposé, vous avez évoqué à la fois des aspects populationnels relevant de la santé publique, et des aspects relevant de la médecine individuelle. Pouvez-vous clarifier votre position relativement à ces denses aspects ?

En tant que médecin ma position est celle d'être l'avocat des personnes et leur agent. Il s'agit donc d'une position individuelle. Néanmoins la somme de décisions individuelles, favorables à chaque cas, peut aboutir à des effets négatifs au niveau collectif. Ainsi les décideurs peuvent avoir des positions et des priorités différentes. Ainsi, en tant que médecin il se peut que je ne sois pas d'accord avec le citoyen que je suis aussi.