
Synthèse

Risque

Concept central dans la médecine prédictive, le risque peut se définir de deux manières :

- soit comme la probabilité d'apparition d'un événement le plus souvent jugé néfaste ;
- soit comme incertitude autour de la réalisation d'un événement.

On peut définir un facteur de risque comme un élément qui modifie la probabilité d'apparition d'un événement. Il s'agit donc d'une probabilité d'apparition d'un événement A sous condition c (le facteur de risque). Cette définition regroupe la notion de facteur de risque déterminant (ayant une valeur causale) et la notion de facteur de risque lié simple marqueur ou indicateur de risque sans rôle dans la causalité. Pour les facteurs de risque déterminants certains auteurs distinguent le caractère modifiable du facteur en question. Dans cette perspective, le facteur de risque génétique peut être considéré comme causal mais non modifiable.

Ces éléments ne sont pas suffisants pour caractériser un facteur de risque, en effet, il est important de souligner trois autres points :

- Premièrement, le risque est toujours un concept lié, « de niveau 2 », dépendant d'un état de niveau 1 : l'événement. Le risque n'existe pas par lui-même, il s'agit du risque de.... La définition préalable, la plus précise possible de l'événement redouté est donc indispensable.
- Deuxièmement, la probabilité d'apparition de l'événement est une fonction du temps. La définition préalable, explicite et non ambiguë de l'intervalle de temps est donc indispensable, ceci est d'autant plus important qu'il semble que l'on perçoive de manière plus aiguë les risques s'exprimant sur une période de temps réduite par rapport à des risques plus dilués sur une longue période.
- Troisièmement, le concept de risque est récurrent c'est-à-dire pouvant sans fin s'appliquer à lui-même,
 - soit par une incertitude en abîme : probabilité de survenue d'un événement, incertitude autour de cette probabilité, incertitude autour de l'incertitude...

– soit par une cascade de facteurs de risque : probabilité conditionnelle de survenue d’un événement, probabilité de survenue de la condition (elle-même sous condition)...

En conséquence, il est indispensable de décrire le niveau où l’on se situe : de quelle incertitude parle-t-on ? du risque de développer un cancer du sein lorsque l’on a une mutation, ou du risque d’être porteur du gène muté lorsque sa mère le possède, du risque qu’il existe une mutation dans la famille...

Une bonne gestion du risque sous-entend une bonne connaissance des pathologies impliquées et en particulier :

- de la prise en charge de la maladie et du risque,
- du contexte de la maladie (hormonale mais aussi psychologique et sociale),
- de l’épidémiologie de la maladie et de la causalité avec deux questions préalables indispensables : La maladie peut-elle exister sans que le facteur de risque existe ? Le facteur de risque peut-il exister sans que la maladie survienne ?

Dans le cas du risque génétique de cancer du sein ou de l’ovaire, on peut identifier ce facteur de risque comme suit :

Facteur modifiable	Non
Exposition volontaire	Non
Nature des conséquences	Potentiellement mortelles
Cause suffisante	Non
Cause nécessaire	Non
Facteur de risque connu depuis longtemps	Oui
Nombre de personnes exposées au facteur de risque	Faible en pourcentage (1/800) mais, élevé en valeur absolue
Risque relatif	Elevé
Impact	Intermédiaire
Incertitude sur la réalité du risque en tant que tel	Aucune
Redouté	Oui
Délai exposition-maladie	Long
Efficacité de la prise en charge préventive	Possible
Prévention	Envisagée
Dépistage	Envisagé

Gestion du risque par les médecins

Par souci de simplification on peut considérer qu’il existe deux étapes dans la démarche du médecin conditionnant la prise en charge :

Le choix de la catégorie qualitative (haut risque versus risque standard) où classer un individu Cette étape est simple si l’appréciation est possible et fiable, ce qui est le cas lorsqu’une mutation jugée délétère a été identifiée dans la famille. Si ce n’est pas le cas, le médecin choisira l’hypothèse qui lui semble la plus pertinente, en sachant qu’un individu même lié au troisième degré d’une

personne atteinte (arrière-petit-fils ou cousin) possède 12,5 % de risques de posséder l'éventuel gène délétère. L'hypothèse retenue n'est pas forcément la plus probable, une femme ayant 30 % de probabilité d'être porteuse d'un gène de prédisposition se verra peut-être proposer une intervention adaptée aux femmes qui ont ce gène si l'intervention est non dangereuse et acceptable.

Il est très important de souligner que l'on ne doit pas proposer de surveillance intermédiaire pour un risque intermédiaire. En effet une surveillance intermédiaire cumulerait les inconvénients d'une surveillance insuffisante pour les sujets porteurs de la mutation et d'une surveillance inutile pour les sujets non porteurs.

Le choix de l'intervention Il s'agit là de l'objet même de l'expertise collective. Dans le choix des interventions se profile des modèles de décision et en particulier la tolérance des médecins au risque et à l'échec. On peut opposer les adeptes du risque 0, qui, pour choisir l'âge de début d'une surveillance, tiennent compte du plus jeune cas observé dans la littérature et se situent avant cet âge, à une position en optimisation, qui accepte d'emblée un taux d'échec mais, tient compte des inconvénients des interventions proposées.

Gestion du risque par les patients et les personnes

Le risque génétique induit une position particulière, les individus connaissent la pathologie redoutée pour en avoir eu l'expérience à travers, au moins, un proche atteint. Il est vraisemblable qu'un niveau de risque, jugé acceptable par un individu, soit jugé inacceptable par une autre personne ayant vu mourir deux membres de sa famille de la même maladie. Cette aptitude que possède chaque individu de réinterpréter un niveau de risque, et ce en fonction de son histoire personnelle, doit être comprise et respectée par les médecins. Négliger ce phénomène peut aboutir à un faux dialogue : le médecin exprimant un niveau de risque statistique, le consultant entendant risque perçu.

Le cancer est la maladie la plus redoutée des Français, et se situe au deuxième rang des craintes ayant un rapport avec la santé (derrière les accidents de voiture).

Le cancer du sein est un cancer fréquent, on peut estimer qu'environ 24 à 26 000 nouveaux cas apparaissent en France chaque année. Ce cancer est si fréquent que 11 % des Français entre 18 et 75 ans déclarent avoir eu connaissance d'une apparentée ayant eu un cancer du sein.

Par ordre de fréquence, il s'agit sans conteste de la localisation la plus observée chez les femmes (à l'exclusion des cancers baso-cellulaires). Ce cancer, chez les femmes françaises représente un nombre de cancers plus important que l'addition des cancers de l'estomac, du poumon, du rein, de la thyroïde et des leucémies.

Le risque pour une femme d'être atteinte de cette pathologie au cours de sa vie est estimé de manière différente selon les modèles mais peut se situer entre 1 femme sur 12 et 1 femme sur 14.

L'âge moyen d'apparition de ce cancer est de 60-62 ans (dans un pays où l'espérance de vie d'une femme à 60 ans est supérieure à 20 ans).

En termes de tendance, on observe une augmentation régulière et ancienne des cas répertoriés. Même si l'importance des chiffres, le sens à donner à l'augmentation récente est l'objet de discussion, il n'en demeure pas moins que le cancer du sein est un cancer dont l'importance quantitative n'est pas l'objet de polémique.

Le cancer du sein est un cancer mettant en jeu le pronostic vital, la survie à dix ans est de l'ordre de 30-40 % en cas d'atteinte ganglionnaire (N+) et de 70-75 % pour les cancers N-. Dans l'Enquête permanente cancer (non représentative mais portant sur plus de 50 000 cas) la survie observée à 10 ans est de 59 %, et ce, tous stades confondus.

En termes de tendance, le pourcentage de cancer contrôlé par la thérapeutique augmente en particulier pour les femmes jeunes mais les progrès thérapeutiques n'équilibrent que partiellement l'augmentation des cas et le nombre de morts induit par le cancer du sein augmente avec une tendance à une stabilisation.

Les données sur le pronostic du cancer du sein lié à une mutation constitutionnelle ne sont pas suffisantes pour dégager un profil particulier, tout au plus peut-on évoquer que ces cancers ont des critères indirects de mauvais pronostic (âge et grade) mais, in fine, le pronostic apparaît comme équivalent aux cancers dits sporadiques. Il s'agit là d'une voie de recherche fondamentale et prioritaire afin de préciser au mieux le niveau des interventions médicalement acceptables.

Les deux facteurs de risque les plus importants du cancer du sein sont l'âge et le sexe, ces deux facteurs se retrouvent dans le cadre des cancers génétiquement favorisés puisque pour BRCA1 et BRCA2 aucun cas n'a été rapporté avant 15-20 ans. Par ailleurs, BRCA1 ne prédispose pas de manière significative les hommes au cancer du sein et le risque induit par BRCA2, s'il est important en risque relatif, n'atteint cependant pas le niveau de risque que confère le sexe (très vraisemblablement en raison de l'imprégnation hormonale). Les données manquent pour établir un parallèle avec un facteur de risque important que constitue le cadre ou le mode de vie des pays développés comparés aux pays en voie de développement.

A l'exclusion des facteurs hormonaux (oestrogènes, progestagènes qui seront analysés plus loin), à ce jour, aucun facteur de risque du cancer du sein n'apparaît suffisamment important pour modifier de manière pertinente le risque induit par une anomalie génétique (type BRCA1) dans le cancer du

sein. Cependant, il est souhaitable que des études épidémiologiques répondent précisément à cette question afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués et permettre éventuellement de dégager certaines orientations pour les prises en charge préventives.

Le cancer de l'ovaire est un cancer de fréquence intermédiaire et on peut estimer qu'environ 3 000 à 3 500 nouveaux cas apparaissent en France chaque année.

Il s'agit d'un cancer moins fréquent que le cancer du sein, du côlon ou de l'utérus et on peut le comparer en termes de fréquence au cancer de l'estomac. Il est, pour l'instant chez la femme, plus fréquent que le cancer du poumon, dont la fréquence croît.

Le risque pour une femme d'être atteinte de cette pathologie au cours de sa vie est de l'ordre de 0,9/100. L'âge moyen d'apparition de ce cancer est de 57-59 ans.

En termes de tendance, il est observé une augmentation des cas répertoriés de même qu'une augmentation du nombre de décès induit par cette pathologie, augmentation surtout liée aux femmes âgées.

Le cancer de l'ovaire est un cancer mettant en jeu le pronostic vital, la survie à cinq ans est de l'ordre de 2-8 % pour les stades IV et de 50-85 % pour les stades I. Tous stades confondus la survie à cinq ans serait de l'ordre de 35-45 %.

Une publication récente laisse envisager que le pronostic des cancers de l'ovaire liés à une mutation constitutionnelle de BRCA1 serait meilleur. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette différence ou en nuancer l'importance.

Un facteur de risque concernant le cancer de l'ovaire apparaît comme justifiant une réflexion voire une étude spécifique, il s'agit du rôle de la contraception comme facteur de protection. Si, en contexte sporadique, la plupart des études retrouve à des degrés variables (parfois importants) le rôle protecteur de la contraception orale vis-à-vis du cancer de l'ovaire, aucune donnée ne permet d'inférer directement une protection équivalente pour les cancers génétiquement favorisés, mais l'importance de la protection potentielle justifie une réflexion à ce niveau.

D'une manière générale, le passage de la notion de facteur de risque (ou de protection) en contexte sporadique au contexte génétiquement favorisé doit être fait avec prudence. En effet, pour le cancer du sein, certaines études préliminaires évoquent parfois une action opposée (facteur de protection devenant facteur aggravatif).

Il convient de recommander la plus grande prudence lorsqu'il s'agit d'inférer des interventions à partir d'hypothèses. Il est même sans doute légitime de se poser la question de la pertinence d'une telle approche ; en effet, quel sens

pourrait-on donner à une intervention à visée préventive qui ferait passer virtuellement le risque cumulé de cancer du sein, en cas de mutation BRCA1, de 85 % à 75 % ?

Les études épidémiologiques devront confirmer les hypothèses testées et devraient s'efforcer de réunir des données souvent manquantes dans les études existantes : âge des premières règles, nombre et âges des grossesses, contraception...