

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXI
publié le 3.12.1997**



*VINGT ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1997*

GÉNÉTIQUE ET CANCERS EN GYNÉCOLOGIE

D. STOPPA-LYONNET*

Paris

I. INTRODUCTION

Au cours de ces dix dernières années, les connaissances sur les prédispositions génétiques aux cancers ont fait des progrès considérables. Les premières situations de prédisposition identifiées ont concerné des cancers rares de l'enfant (gène Rb et rétinoblastome, 1986; gène WT1 et tumeurs de Wilms, 1991) ou des maladies prédisposantes comme la neurofibromatose de type I (1990) ou la polypose adénomateuse familiale (1991). La compréhension des prédispositions aux cancers fréquents apparaissait bien lointaine, car compliquée alors par l'absence de caractéristique individuelle ou tumorale permettant de distinguer les cas familiaux liés à une prédisposition génétique de ceux dus à une concentration familiale fortuite, reflet de la fréquence de la maladie dans la population. C'est la réunion d'histoires familiales exceptionnelles comptant un très grand nombre de cas d'atteintes tumorales et la participation des membres de ces familles aux travaux de recherche qui ont permis d'identifier depuis le début des années quatre-vingt-dix des gènes dont les altérations sont associées à des risques sévères de mélanome, de cancers du sein, de l'ovaire, du côlon ou de l'endomètre.

* Institut Curis - PARIS.

Les connaissances sur les prédispositions aux cancers sont cependant en 1997 loin d'être complètes : des gènes de prédisposition restent encore à découvrir, des facteurs modificateurs des risques tumoraux, génétiques ou environnementaux, restent à identifier. Ces derniers sont essentiels car ils seront vraisemblablement des points d'entrée importants pour le développement de la prévention primaire de la maladie tumorale.

Il est cependant possible, dès maintenant et dans un nombre croissant de cas, de comprendre l'origine d'une histoire familiale de cancers du sein et de l'ovaire, ou de cancer du côlon et de l'endomètre en identifiant l'altération génétique responsable et de proposer alors un test de prédisposition aux membres de la famille, test basé sur la détection de l'altération familiale.

La mise en place des tests de prédisposition aux cancers repose sur l'a priori que le fait de savoir devrait permettre de mieux prendre en charge les personnes ayant un risque tumoral élevé. Il est certain que dans ce domaine, rien n'a été définitivement démontré et que c'est un enjeu majeur de recherche clinique que d'identifier les modes de prévention (primaire ou secondaire) qui permettront de diminuer la morbidité et la mortalité liées à ces risques tumoraux. Un autre enjeu majeur est l'élaboration de modalités de tests génétiques qui permettront l'obtention d'un consentement, ou décision, éclairé de la part du candidat au test, qui préviendront un retentissement psychologique négatif et qui limiteront les possibles retentissements sociaux des résultats, en particulier dans le domaine des assurances.

Après un rappel sur la cancérogenèse et sur la notion de prédisposition génétique aux cancers, nous présenterons l'état des connaissances en 1997 sur les prédispositions aux cancers du sein, de l'endomètre, de l'ovaire et enfin du col. Les problèmes posés par la démarche et l'interprétation des tests génétiques étant assez superposables d'une situation à l'autre, mises à part les prédispositions aux cancers du col utérin, nous retiendrons pour modèle les prédispositions aux cancers du sein et les développerons davantage.

II. CANCÉROGENESE ET PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AUX CANCERS

La cancérogenèse est un phénomène multiétape, caractérisé par l'accumulation clonale d'altérations génétiques qui confèrent un avantage sélectif aux cellules porteuses de ces altérations. Le quota d'altérations nécessaires à la transformation d'un tissu normal varie d'une situation à l'autre mais est vraisemblablement faible. Ces altérations ou mutations sont acquises spontanément du fait d'erreurs de réplication de l'ADN ou sont induites par des

agents mutagènes. Dans la majorité des cas, elles apparaissent dans les seules cellules tumorales ou en voie de le devenir : ce sont des mutations somatiques que l'on oppose aux mutations constitutionnelles ou germinales, présentes dans l'ensemble de cellules de l'organisme et en particulier dans les cellules germinales. Identifier les altérations somatiques d'une tumeur ou d'un ensemble de tumeurs d'un même site et repérer leur place dans la chronologie du processus tumoral est à l'heure actuelle un enjeu considérable de la recherche sur les cancers.

Chez certains individus, le quota d'altérations nécessaires à la transformation d'une cellule, est atteint plus rapidement du fait : 1/ de l'existence d'une mutation présente d'emblée dans la cellule ou 2/ d'un taux de base élevé d'apparition de mutations dû à la modification de gènes impliqués dans la stabilité du génome ou dans la détoxification des agents mutagènes. Les sujets porteurs de l'une ou de l'autre de ces types d'altérations génétiques constitutionnelles sont ainsi d'une part prédisposés génétiquement au développement de tumeurs et d'autre part transmetteurs potentiels de cette prédisposition à leurs enfants. L'importance du risque tumoral, le ou les sites tissulaires à risque dépendent de la fonction du gène modifié au cours du processus tumoral, et de son expression tissulaire (Thomas, 1995, pour revue). Nous verrons que les prédispositions aux cancers gynécologiques illustrent la plupart de ces différentes situations de prédisposition.

III. PRÉDISPOSITION AUX CANCERS DU SEIN

Depuis longtemps, des observations de grandes familles où, à chaque génération, une femme sur deux, voire davantage, est atteinte de cancer du sein ou de l'ovaire (Broca, 1866) et la mise en évidence d'un risque tumoral mammaire multiplié par deux par rapport à celui de la population générale d'une femme dont la mère ou la sœur a été atteinte de cancer du sein (Offit et Brown, 1994) ont suggéré que des facteurs génétiques puissent être à l'origine de cancers du sein. Des études d'épidémiologie génétique récentes et basées sur l'analyse de la distribution des cas de cancer du sein dans les familles de femmes atteintes ont permis de retenir de façon claire qu'un trait génétique « prédisposé au cancer du sein » pouvait rendre compte d'une partie des cas familiaux de cancers du sein, l'autre partie étant le fait de concentrations familiales fortuites liées à la fréquence de la maladie dans la population générale (Claus et al., 1991). Les caractéristiques du modèle génétique sont les suivantes : monogénique, transmission autosomique dominante ; pénétrance, ici risque tumoral mammaire d'une femme porteuse du trait, de l'ordre

de 90 % à l'âge de 80 ans ; fréquence génique 0,003. Ainsi une femme sur vingt atteintes de cancer du sein serait porteuse d'une telle prédisposition, soit environ une personne sur 200 dans la population générale, ce qui ferait des prédispositions génétiques aux cancers du sein l'une des pathologies héréditaires les plus fréquentes. L'importance du risque tumoral mammaire est à l'origine d'histoires familiales évidentes lorsque la transmission du trait a lieu sur deux à trois générations par les mères. En revanche, la notion même d'histoire familiale peut disparaître si le trait est transmis par des pères qui ont eu peu de sœurs ou dont les sœurs n'ont pas hérité de la prédisposition. Le caractère monogénique de la prédisposition signifie que l'altération d'un seul gène contribue (au moins de façon majeure) à une histoire familiale, ce qui n'élimine pas que d'une famille à l'autre le gène altéré soit différent. Ces études ont donc mis en évidence de façon indirecte l'existence d'un ou de gènes de prédisposition aux cancers du sein. Elles ont été le préalable indispensable à la localisation de gènes de prédisposition sur les chromosomes. Elles restent très utiles en pratique clinique car elles permettent d'évaluer la probabilité qu'une histoire familiale donnée reflète l'existence d'une prédisposition génétique sous-jacente.

Après une étape de localisation, basée sur la recherche d'une cotransmission dans les familles de la maladie avec un marqueur de position chromosomique connue (des centaines de marqueurs ont été testés), deux gènes de prédisposition, BRCA1 et BRCA2 (*BR*east *C*ancer) ont été localisés sur les chromosomes 17 et 13 (Hall et al., 1990 ; Wooster et al., 1994). Un troisième gène a été vraisemblablement localisé sur le chromosome 8 (Kerangueven et al., 1995).

Après une étape de cartographie physique correspondant à la recherche de gènes dans la région définie par les études de localisation, l'élément qui a conduit à retenir qu'un gène donné correspond au gène recherché est la présence d'une altération constitutionnelle chez les sujets atteints d'une famille liée. Après quatre ans de recherches focalisées sur le bras long du chromosome 17, le gène BRCA1 a été identifié en octobre 1994 (Miki et al., 1994). BRCA2 a été identifié un an après, sa localisation en décembre 1995 (Wooster et al., 1995 ; Tavtigian et al., 1996). Le gène BRCA2 a la particularité d'être associé à un risque relativement élevé de cancer du sein chez l'homme (de l'ordre de 2 %). Les recherches se poursuivent sur le chromosome 8.

Le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une altération du gène BRCA1 a été estimé à 87 % (72-95 %) à 70 ans et le risque d'atteinte controlatérale à 64 % au même âge (Ford et al., 1994). Le risque tumoral mammaire est déjà de 50 % à 50 ans. Ces chiffres sont à retenir avec précaution dans la mesure où ils ont été établis à partir de l'analyse de familles recensées pour les études de localisation et par là pour leur grand

nombre de cas de cancer du sein. Une étude très récente, réalisée dans la population Ashkénaze qui présente deux mutations particulièrement fréquentes : BRCA1/185delAG ; BRCA2/6174delT, a permis de réévaluer ces risques tumoraux en s'affranchissant du possible biais indiqué plus haut (Struwing et al., 1997). Le risque d'atteinte mammaire serait plus faible : 56 % (40-73 %) à l'âge de 70 ans, que ce soit BRCA1 ou BRCA2 qui soit altéré. Même si les risques tumoraux ne sont pas estimés de façon encore très précise, il n'en demeure pas moins qu'ils restent très élevés par rapport à ceux de la population générale.

Au risque d'atteinte mammaire s'associe un risque tumoral ovarien, estimé à 44 % (28-56 %) à 70 ans (Ford et al., 1994). Il existe une hétérogénéité du risque ovarien des familles. En effet, dans la majorité des familles, le risque ovarien est de l'ordre de 20 % et, à l'inverse, dans d'autres, le risque est majeur, plus proche de 80 % sans que l'on connaisse, à l'heure actuelle, l'origine de cette variabilité (Easton et al., 1995). La première étude citée (Ford et al., 1994) a également rapporté que le risque de cancer du côlon est multiplié par 4,11 (2,36-7,15) et celui de cancer de la prostate multiplié par 3,33 (1,78-6,20) chez les sujets porteurs.

Les protéines correspondantes des gènes BRCA1 et BRCA2 sont probablement impliquées dans le contrôle négatif du cycle cellulaire lors des cassures double brin de l'ADN (Scully et al., 1997 ; Sharan et al., 1997). Ces premiers résultats conduisent à s'interroger sur la radiosensibilité individuelle et tumorale des sujets porteurs. Si celle-ci existait, elle devrait être prise en compte dans les modalités de surveillance et de traitement des femmes prédisposées.

La génétique des prédispositions aux cancers du sein n'a pas livré tous ses secrets. Il est vraisemblable que d'autres gènes sont impliqués.

L'une des grandes limites techniques de ces tests est la diversité des mutations conduisant à une recherche moléculaire particulière dans chaque famille. En effet, plus de deux cent mutations différentes du gène BRCA1 et quatre-vingt du gène BRCA2 ont été répertoriées en mars 1997 dans le *Breast Cancer Information Core*, banque de données internationale enrichie par l'ensemble des laboratoires travaillant sur ce sujet (BIC : http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/). Plus de 80 % des mutations conduisent à une protéine absente ou tronquée et par-là non fonctionnelle. L'identification d'une mutation inactivatrice permet de retenir sans ambiguïté l'origine génétique d'une histoire familiale. Quelques mutations faux-sens, substituant un acide aminé à un autre, ont été rapportées. Mises à part certaines mutations siégeant dans un domaine fonctionnel de la protéine, la signification biologique des mutations faux-sens reste à l'heure actuelle d'interprétation difficile et inutilisable pour le conseil génétique. Aux difficultés d'interprétation des mutations faux-sens s'associent les difficultés

de mise en évidence de ces mutations liées à la grande taille du gène. Sur une série de 160 femmes atteintes de cancers du sein ou de l'ovaire et ayant une probabilité de prédisposition très élevée compte tenu de leur histoire familiale, une mutation inactivatrice du gène BRCA1 a été identifiée dans 40 % des situations familiales sein-ovaire et 15 % des situations sein seul (Stoppa-Lyonnet et al., 1997). Un résultat négatif doit conduire à des approches techniques complémentaires et à l'analyse d'autres gènes. La sensibilité maximale des méthodes de détection des mutations du gène BRCA1, combinant des techniques différentes, est de l'ordre de 80 % (Serova et al., 1995). Ainsi, l'identification d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 dans une famille donnée reste à l'heure actuelle une gageure et nécessite, tout du moins dans nos laboratoires hospitaliers, plusieurs mois de travail. Lorsqu'il s'agit de la première recherche de mutation dans une famille, un test négatif n'élimine pas, dans l'état actuel de nos connaissances, l'existence d'une prédisposition. Un test de prédisposition n'est en général proposé à une personne indemne que si la mutation responsable de l'histoire familiale a été identifiée à partir de l'étude préalable d'un apparenté. La détection de l'altération préalablement identifiée est alors simple et peut être réalisée en quelques jours. Un résultat négatif, c'est-à-dire la non-détection de l'altération familiale, a une signification très claire : il permet de retenir l'absence de prédisposition chez le sujet testé et l'absence de transmission possible à sa descendance, sous réserve de la probabilité de prédisposition du parent a priori non porteur. C'est à l'heure actuelle le principal bénéfice que l'on peut attendre de ces tests puisqu'il permet de rassurer les personnes à risque. Un résultat positif s'associe à un risque tumoral mammaire sévère chez les femmes et à un risque de transmission de 50 % à chaque enfant chez un parent, que ce soit un père ou une mère.

Les modalités de prise en charge médicale sont liées à l'âge moyen de survenue des lésions tumorales et à leur histoire naturelle. Les premières estimations du risque tumoral mammaire retiennent qu'il est déjà de 3 % avant l'âge de 30 ans, de 13 % entre 30 et 39 ans, de 24 % entre 40 et 49 ans. (Claus et al., 1991 ; Ford et al., 1994). Le grade histopronostique SBR est clairement plus élevé et ce, de façon indépendante de l'âge (Eisinger et al., 1995). Malgré ces caractéristiques, le pronostic n'apparaît pas différent de celui de la population générale (Marcus et al., 1996). La prise en charge de ces jeunes femmes à haut risque est centrée sur la gravité potentielle de la maladie qui peut mettre en jeu le pronostic vital, gravité à laquelle s'ajoute le risque de tumeur controlatérale, estimé à 64 % à 70 ans (Ford et al. 1994). Se trouve ainsi posé le difficile problème de la mammectomie prophylactique comme alternative à un suivi clinique et mammographique débuté très précocement et à un rythme au moins annuel. Devant une situation de pratique médicale récente, aucun consensus n'est encore recueilli. Une réflexion sur la prise en charge des femmes porteuses

d'une altération des gènes BRCA1 et BRCA2 a lieu dans le cadre d'une expertise collective INSERM-FNCLCC¹.

IV. PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DE L'ENDOMETRE

Des associations familiales de cas de cancers du côlon et de l'endomètre sont rapportées depuis longtemps. L'histoire familiale est en général dominée par l'atteinte colique, souvent multiple et siégeant préférentiellement sur les côlons droit et transverse. L'âge au diagnostic est précoce, (âge moyen : 42 ans [14-82]) (voir pour revue Lynch et al., 1993). La répartition des cas est compatible avec la transmission dominante d'un gène de prédisposition. Ces formes familiales de cancers ont été initialement désignées sous le terme de syndrome de Lynch : Lynch I devant une atteinte colique spécifique, Lynch II lorsque sont associées des atteintes utérines, ovariennes, gastriques ou urothéliales. Actuellement les deux types de présentation familiale sont désignés par le seul acronyme : HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colon Carcinoma*). On assimile souvent le diagnostic d'un syndrome HNPCC à la réunion des critères d'Amsterdam². Ces critères ont été établis en 1991 lors d'une réunion de l'ICG-HNPCC (*International Collaborative Group*) avec l'objectif de sélectionner des familles dans lesquelles très vraisemblablement un gène de prédisposition ségrège (Vasen et al., 1991). Ce sont davantage des critères d'étude que de diagnostic, volontairement très sélectifs. Ils ne prennent pas en compte la présence de cancer de l'endomètre ou d'autres sites du syndrome HNPCC. De rares familles présentant des concentrations isolées de cancer de l'endomètre ont été rapportées (Lynch et al., 1994). Ce sont souvent de petites familles dont l'analyse doit rester prudente et à propos desquelles on doit s'interroger sur l'existence d'un syndrome HNPCC « tronqué », c'est-à-dire sans cancer du côlon observé jusqu'à maintenant dans une famille donnée.

1. INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Ses conclusions devraient être publiées à l'automne 1997.
2. Critères d'Amsterdam : Trois sujets atteints d'un cancer colorectal, deux étant unis entre eux par un lien au premier degré, appartenant au moins à deux générations et au moins un cas dont le diagnostic a été fait avant l'âge de 50 ans.

L'histoire de l'identification des gènes responsables du syndrome HNPCC est bien différente de celle des gènes BRCA1 et BRCA2, issus des études de liaison génétique. En effet, c'est l'approche « gène-candidat » qui a conduit à leur identification. En 1993, recherchant des régions chromosomiques remaniées dans les adénocarcinomes coliques ou de l'endomètre développés dans le cadre du syndrome HNPCC, deux équipes ont eu la surprise d'observer qu'il existait une instabilité du génome tumoral (Aaltonen et al., 1993; Thibodeau et al., 1993). Cette instabilité est caractérisée par des erreurs de réplication de l'ADN conduisant dans des zones de répétitions de nucléotides ou de dinucléotides (locus microsattellites, par exemple) à la délétion ou à l'insertion d'une unité répétée ou de plusieurs et ainsi à la génération de nouveaux allèles. Lorsque la région répétée est située dans la partie codante d'un gène et que le produit de celui-ci est impliqué dans le contrôle de la division cellulaire, cette instabilité est à l'origine de mutations contribuant au processus tumoral (Parsons et al., 1993). De façon surprenante, cette instabilité était analogue à une anomalie génétique déjà caractérisée chez des mutants de bactéries et associée à l'altération d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR, *MisMatch Repair*). Cette observation conduisit à la recherche du gène homologue dans la levure puis chez l'homme. Le génome humain étant plus complexe, ce sont plusieurs gènes différents qui ont été identifiés. Ces derniers, tout du moins leurs altérations, devenaient des candidats pour être responsables du syndrome HNPCC. En 1997, quatre gènes, hMLH1 (*human Mutant L Homologue 1*), hMSH2, hPMS1, hPMS2, ont pu être effectivement incriminés, des mutations constitutionnelles ayant été identifiées (Bronner et al., 1994; Fishel et al., 1993, Nicolaidis et al., 1994). Comme dans les prédispositions au cancer du sein, c'est un seul gène qui est impliqué dans une famille donnée; dans la grande majorité des cas, ce sont les deux premiers qui sont à l'origine des prédispositions (Liu et al., 1996). Enfin, la diversité des altérations, souvent différentes d'une famille à l'autre, alourdit considérablement les investigations moléculaires, conduisant au criblage des quatre gènes pour chaque famille et rendant par là nécessaire la sélection judicieuse des familles à explorer. Un élément cependant peut orienter le diagnostic de HNPCC : il s'agit précisément de l'instabilité tumorale ou phénotype RER (*Replication Error*). Le phénotype RER (*Replication Error*) est facilement mis en évidence par l'analyse de plus d'une dizaine de régions répétées dans les tumeurs s'inscrivant dans le cadre du syndrome. À l'heure actuelle, cet examen n'est pas fait en pratique courante, mais pourrait le devenir si sa sensibilité et sa spécificité apparaissaient suffisantes. Le phénotype RER est présent dans 77 % et 75 % des tumeurs coliques et utérines de sujets appartenant à des familles présentant les critères d'Amsterdam . On le trouve dans respectivement 16 % des cancers du

côlon et 28 % des cancers de l'endomètre sporadiques (isolés) (Aaltonen et al, 1993; Risinger et al., 1993).

Le risque de cancer du côlon des sujets porteurs d'une mutation d'un gène du système MMR est majeur et est de l'ordre de 80 % à l'âge de 70 ans (Aarnio et al., 1995; Dunlop et al., 1997). Le risque de cancer de l'endomètre est diminué de moitié et est de 43 % (Aarnio et al., 1995). L'âge moyen au diagnostic est 44 ans. On estime que 5 % des cas de cancers de l'endomètre surviennent dans un tel contexte de prédisposition. Les risques de cancers d'un autre site sont aussi élevés : voies biliaires, 19 %; estomac, 18 %; voies rénales excrétrices, 10 %; ovaire 9 % (Aarnio et al., 1996). Enfin, le risque de second cancer (tous sites confondus) est de l'ordre de 75 %, vingt ans après le premier diagnostic (Aarnio, et al., 1995).

La connaissance de ce cadre de prédisposition est importante puisqu'elle conduit à la mise en place d'un dépistage tant d'un cancer du côlon que de l'endomètre dont on connaît les bonnes corrélations entre le stade au diagnostic et le pronostic. Les modalités des tests sont superposables à ce qui a été décrit dans le cadre des prédispositions aux cancers du sein.

V. PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS DE L'OVAIRE

Les adénocarcinomes de l'ovaire sont impliqués dans les deux types de prédisposition développés plus haut. En effet, ils sont souvent associés à un cancer du sein dans le cadre d'une mutation du gène BRCA1, puisque le risque moyen de cancer de l'ovaire associé à une mutation du gène est de l'ordre de 40 %. Comme on l'a vu plus haut, il existe une variabilité du risque d'atteinte ovarienne en cas de mutation BRCA1. Les facteurs modulant ce risque ne sont pas clairement établis : position de la mutation sur le gène, présence d'un allèle rare de h-ras, facteurs environnementaux dans un sens large (contraceptifs oraux)? Les mutations du gène BRCA2 sont également associées à un risque ovarien; le risque cumulé moyen est de l'ordre de 20 %. La fréquence des mutations identifiées du gène BRCA1 dans une population de femmes atteintes de cancer de l'ovaire est de 3 % (Stratton et al., 1997). La contribution de BRCA2 n'a pas encore été évaluée. Les formes histologiques le plus souvent associées aux mutations du gène BRCA1 sont de type papillaire ou séreux. Il existe une sous-représentation des formes mucoïdes (Narod et al., 1995). Dans cette même étude préliminaire, les adénomes séreux et les tumeurs *borderline* n'apparaissent pas plus fréquents dans cette population. En d'autres termes, ces lésions bénignes ou à la limite de la bénignité ne peuvent être considérées

lors de l'analyse de l'histoire familiale comme des indicateurs d'une prédisposition. Une analyse rétrospective du pronostic de l'atteinte ovarienne chez des femmes porteuses de la prédisposition a rapporté que la survie moyenne était de 77 mois, soit multipliée par trois par rapport à celle de la population témoin (Rubin et al., 1996). Ces résultats doivent cependant être confirmés par des études indépendantes, prospectives.

L'adénocarcinome de l'ovaire est un site tumoral également associé aux mutations des gènes du système MMR. Le risque cumulé à l'âge de 70 ans est de l'ordre de 9 % (Aarnio et al., 1995). La fréquence de ces mutations est encore méconnue mais est vraisemblablement très faible. Il s'agit donc, devant un tableau familial contenant un ou plusieurs cas de cancer de l'ovaire, d'être orienté vers une prédisposition ou l'autre et de mettre en place un suivi adapté : mammaire ou colique.

VI. PRÉDISPOSITION AUX CARCINOMES DU COL UTÉRIN

Le cadre des prédispositions aux carcinomes du col utérin n'est pas celui des mutations des gènes BRCA1/2 ou du système MMR dans lesquels l'importance des risques tumoraux est majeure, proche de 1. Ces quelques lignes ont pour objectif d'illustrer le fait qu'une prédisposition n'est pas toujours associée à un risque tumoral majeur et par là à l'existence d'une histoire familiale.

Les études épidémiologiques, virologiques et moléculaires du cancer du col ont montré le rôle des papillomavirus et plus particulièrement des types HPV16 et 18 (zur Ausen et de Villiers, 1994) dans la genèse des carcinomes cervicaux. La suspicion de l'existence de facteurs génétiques de prédisposition est née d'études cas-contrôle examinant la fréquence d'antigènes d'histocompatibilité dans des séries de cas de carcinomes du col. Certains antigènes sont sur-représentés, d'autres, à l'inverse, sont sous-représentés (Wank et al., 1991; Apple et al., 1994; Sastre-Garau et al., 1996). Ces travaux suggèrent que la réponse immune aux antigènes des virus HPV est spécifique de certains allèles du système HLA : les allèles sur-représentés auraient un effet permissif sur la persistance de lésions infectieuses à HPV et par là de cancer du col, les allèles sous-représentés auraient au contraire un rôle protecteur. Ces études sont des avancées importantes dans la compréhension des mécanismes de la tumorigenèse virale, elles n'ont à l'heure actuelle pas de retentissement sur la prise en charge des femmes atteintes ou plutôt de leurs apparentées. À terme, elles pourraient en avoir.

VII. CONCLUSION

Les connaissances sur les prédispositions aux cancers et en particulier aux cancers fréquents dans la population commencent à s'accumuler : il devient possible, dans un nombre croissant de formes familiales de cancers, d'identifier une altération génétique responsable et de proposer aux apparentés de savoir s'ils sont ou non porteurs de cette altération génétique. De façon générale, le premier bénéfice est de pouvoir rassurer 50 % des apparentés au premier degré d'un sujet porteur. Le second bénéfice attendu est l'amélioration de la prise en charge des sujets prédisposés. Actuellement, la prise en charge des sujets prédisposés a recours aux outils de surveillance proposés dans la population générale mais avec un rythme plus soutenu et un début de surveillance plus précoce et en faisant devant un symptôme (clinique, endoscopique ou d'imagerie) des investigations plus importantes. Dans le cadre des prédispositions aux cancers du côlon et de l'endomètre, il apparaît assez clairement que l'on dispose avec l'endoscopie d'excellents moyens de diagnostic précoce. En revanche, dans le cadre des prédispositions aux cancers du sein, l'absence d'une parfaite corrélation entre la précocité du diagnostic et le pronostic favorable de la maladie rend plus difficile la surveillance des femmes à haut risque.

Les tests génétiques seront retenus dans la pratique médicale si, outre la diminution de la mortalité associée à la prise en charge précoce des personnes, des progrès technologiques auront permis d'optimiser la sensibilité des tests et si le retentissement psychologique et social ne s'avère pas péjoratif. Il importe que les premiers pas de la médecine prédictive en cancérologie soient particulièrement encadrés dans une réflexion et une pratique pluridisciplinaire réunissant cancérologues, spécialistes d'organe, d'imagerie, psychologues, spécialistes des sciences sociales et généticiens.

Bibliographie

1. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 260 : 812-816 (1993).
2. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 64 : 430-433 (1995).
3. Apple RJ, Erlich HA, Klitz W, Manos MM, Becker TM, Wheeler CM. HLA DR-DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus-type specificity. *Nat Genet* 6 : 157-162 (1994).
4. Broca P. Hérité des diathèses générales. In *Traité des tumeurs*, tome 1, 150 - 151. Asselin P, éditeur, Paris, 1866.
5. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 368 :258-261 (1994).
6. Claus EB, Risch NJ, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 48 : 232-242 (1991).
7. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 6 :105-110 (1997).
8. Easton DF, Ford D, Bishop DT and Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 56 : 265-271 (1995).
9. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Longy M, Kerangueven F, Noguchi T, Bailly C, Vincent-Salomon A, Jacquemier J, Birnbaum D, Sobol H. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 56 : 471-474 (1996).
10. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 75 : 1027-1038 (1993).
11. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers, *Lancet* 343 : 692-695 (1994).
12. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250 : 1684-1689 (1990).
13. Kerangueven F, Essioux L, Dib A, Noguchi T, Allione F, Geneix J, Longy M, Lidereau R, Eisinger F, Pebusque MJ, et al. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma : indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 10 :1023-1026 (1995).
14. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, Jass JR, Dunlop M, Wyllie A, Peltomaki P, de la Chapelle A, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 2 : 169-174 (1996).
15. Lynch HT, Lynch J, Conway T, Watson P, Coleman RL. Familial aggregation of carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 171 : 24-27 (1994).
16. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer : an updated review. *Gastroenterology* 104 :1535-1549 (1993).
17. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HP. Hereditary breast cancer : pathology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 77 : 697-709 (1996).
18. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A

strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266 : 66-71 (1994).

19. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, Weber B, Moslehi R, Ives E, Lenoir G, Lynch H. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 64 : 394-398 (1995).

20. Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary non polyposis colon cancer. *Nature* 371 : 75-80 (1994).

21. Offit K, Brown K. Quantitative familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 12 : 1724-1736 (1994).

22. Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, de la Chapelle A, Kinzler KW, Vogelstein B, Modrich P. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 75 : 1227-1236 (1993).

23. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 53 : 5100-5103 (1993).

24. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, Berchuck A, Muto MG, Garber JE, Weber BL, Lynch HT, Boyd J. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 335 : 1413-1416 (1996).

25. Sastre-Garau X, Loste MN, Vincent-Salomon A, Favre M, Mouret E, de la Rochefordière A, Durand JC, Tartour E, Lepage V, Charron D. Decreased frequency of HLA-DRB1 13 alleles in Frenchwomen with HPV-positive carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* Jun 69 : 159-164 (1996).

26. Scully R, Chen J, Plug A, Xiao Y, Weaver D, Feunteun J, Ashley T, Livingston DM. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 88 : 265-275 (1997a).

27. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C, Sands A, Eichele G, Hasty P, Bradley A. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature* 386 : 804-810 (1997).

28. Serova O, Montagna M, Torchard D, Narod SA, Tonin P, Sylla B, Lynch HT, Feunteun J, Lenoir GM. A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 58 :42-51 (1996).

29. Stoppa-Lyonnet D, Laurent-Puig P, Essioux L, Pagès S, Ithier G, Ligot L, Fourquet A, Salmon RJ, Clough KB, Pouillart P, the ICBCG, Bonaïti-Pellié C, and Thomas G. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. *Am J Hum Genet* 60 : 1021-1030 (1997).

30. Stratton JF, Gayther SA, Russell P, Dearden J, Gore M, Blake P, Easton D, Ponder BA. Contribution of BRCA1 mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med* 336 :1125-1130 (1997).

31. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336 : 1401-1408 (1997).

32. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R, Leblanc JF, Goldgar DE, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 12 : 333-337 (1996).

33. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Dis Colon Rectum 1991 Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 260 : 816-819 (1993).

34. Thomas G. Dix ans de recherche sur les prédispositions génétiques au développement de tumeurs. *Médecine/Sciences* 11 : 336-348 (1995).

35. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary, Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 34 : 424-425 (1991).

36. Wank R, Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature* 352 : 723-725 (1991).

STOPPA-LYONNET

37. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378 : 789-792 (1995).
38. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, Fields P, Marshall G et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, 265 : 2088-2090 (1994).
39. zur Hausen H, de Villiers EM. Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol* 48 : 427-447 (1994).