
Synthèse

Aspects épidémiologiques

On estime que 4 à 10 % des cancers du sein et de l'ovaire se développeraient dans un contexte de prédisposition génétique mendélienne de type autosomique dominant. Actuellement, au moins trois gènes majeurs sont impliqués : deux ont été identifiés, *BRCA1* et *BRCA2* (localisés sur les chromosomes 17 et 13 respectivement) et le troisième, *BRCA3*, serait localisé sur le chromosome 8. Pour ces trois gènes la pénétrance serait forte mais non complète proche de 80 %. Cependant, il faut signaler qu'une étude récente portant sur des mutations particulières au sein d'une population spécifique a retrouvé une pénétrance moindre inférieure à 60 %. Les mutations de novo semblent rares.

Il existerait probablement une prédisposition multifactorielle faisant intervenir des facteurs constitutionnels et une composante environnementale.

L'effet des facteurs de la vie reproductive pourrait être différent selon la présence ou non d'un risque génétique montrant ainsi la nécessaire prudence à avoir concernant la transposition des résultats des études épidémiologiques réalisées en population générale vers une population à risque génétique.

Aspects cliniques

Plusieurs présentations cliniques ou phénotypes ont été décrits, et principalement le syndrome du cancer du sein familial et le syndrome du cancer du sein et de l'ovaire.

Il existe une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que des gènes différents peuvent être associés au même phénotype.

Le gène *BRCA1* prédisposerait à près de 50 % des cancers du sein héréditaires. S'agissant de tumeurs fréquentes, les phénocopies (cas non héréditaires) sont nombreuses et il n'existe pas de signes pathognomoniques permettant de discriminer entre des cas sporadiques et héréditaires.

Histoire naturelle et aspects morphologiques

L'histoire naturelle des cancers du sein et de l'ovaire se développant dans un contexte de prédisposition héréditaire est différente des cancers sporadiques.

Les cancers du sein liés à *BRCA1* sont des tumeurs volontiers précoces (le risque tumoral à 50 ans est de l'ordre de 50 % en moyenne), bilatérales (dans plus de 50 % des cas), de grade histopronostique 3, hautement prolifératives (index mitotique 3), indifférenciées, et rarement associées à une composante intracanaulaire (CIS). Les cancers du sein liés à *BRCA2* présenteraient également des différences avec les précédents et les cas sporadiques : on n'observe pas de prédominance du grade histopronostique 3, ni de forte prolifération, mais par contre ces tumeurs sont généralement faiblement différenciées.

Les tumeurs primitives multiples ne sont pas rares (cancer du sein et de l'ovaire).

En dépit d'éléments de mauvais pronostic (grade histopronostique 3, forte prolifération, faible différenciation), il ne semble pas que la survie des sujets atteints de cancers du sein héréditaire en général et ceux porteurs d'une mutation germinale de *BRCA1* en particulier, soit diminuée. Il en va de même dans le cas des cancers de l'ovaire, où elle serait même meilleure.

Dans les cancers du sein liés à *BRCA1*, le type canalaire infiltrant est le plus fréquent et le sous-type médullaire est retrouvé en excès comparé aux tumeurs sporadiques, ce qui pourrait contribuer, tout au moins en partie, à leur meilleur pronostic comparés aux autres tumeurs de grade histopronostique 3.

Spectre d'expression tumorale

Dans les familles liées à *BRCA1*, outre les cancers du sein et de l'ovaire (risque cumulé à 70 ans de 87 %, et de 40 à 60 %, respectivement), il existe un risque relatif augmenté de cancer du côlon et de cancers de la prostate (4.11 et 3.33, respectivement).

Le spectre d'expression pour les familles liées à *BRCA2* reste encore mal connu. L'incidence des cancers du sein chez l'homme est plus élevée que pour *BRCA1* (tout en restant relativement faible), et les cancers de l'ovaire sont plus rares. Il se pourrait également que d'autres lésions soient retrouvées (cancer du côlon, de la prostate, de l'estomac, du pancréas, et des hémopathies malignes).

Aspects moléculaires

Un spectre étendu de mutations a été décrit pour *BRCA1* principalement, mais aussi pour *BRCA2*. Cependant, des mutations fréquentes avec ou sans

ancêtre commun ont été retrouvées dans certaines populations. On a décrit principalement pour *BRCA1* les mutations suivantes : exon 20 5382insC (non spécifique, retrouvée dans de nombreuses populations), exon 2 deLAG185 (population juive ashkénase) ; et pour *BRCA2* : exon 9 999del5 (Island), exon 11 6174delT (population juive ashkénase).

Actuellement sont retenues comme mutations délétères, les altérations aboutissant à une troncation des protéines *BRCA1* ou *BRCA2*, et pour ce dernier, à l'exception de celles impliquant l'exon 27. En ce qui concerne les mutations faux sens, ne sont retenues actuellement comme mutations délétères que celles impliquant le domaine ring-finger de *BRCA1*.

Corrélations génotype-phénotype : les mutations siégeant avant l'exon 13 de *BRCA1* seraient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire. Par ailleurs, les mutations siégeant dans les régions conservées de *BRCA1* seraient le plus souvent associées à des tumeurs hautement prolifératives. Une possible corrélation entre le type de mutation et la pénétrance a récemment été avancée. Pour *BRCA2*, on observerait une prédominance des cancers de l'ovaire pour les mutations impliquant une région précise de l'exon 11. Si ces éléments étaient confirmés, cela serait d'une aide précieuse dans la prise en charge, tant au niveau du traitement que de la prévention et du dépistage.

Aspects techniques de biologie moléculaire

Il n'existe pas encore de technique qui soit à la fois fiable à 100 %, simple, rapide, non opératoire dépendante et peu coûteuse. Le taux de mutations identifiées dans un échantillon dépend à la fois des moyens mis en œuvre et du mode de sélection de familles, allant de 16 à 80 % selon les séries. Des améliorations sont attendues dans ce domaine.

On privilégie actuellement les techniques de criblage qui permettent de repérer les régions porteuses d'anomalies éventuelles qui seront ensuite séquencées.

L'absence de point chaud est un facteur limitant la recherche de mutation germinale. Cet élément ainsi que le faible taux de mutations de novo et la relative rareté des cas héréditaires (4 à 10 %) rend inopérante une analyse en population générale.