

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :

- Patricia Amati** ⁽¹⁾
- Brigitte Amiranoff** ⁽²⁾
- Jérôme Bertherat** ⁽³⁾
- Dominique Bonneau** ⁽¹⁾
- Elisabeth Bursaux**
- Jean-Claude Chomel** ⁽¹⁾
- Bruno Doiron** ⁽²⁾
- Simone Gilgenkrantz**
- Claudine Grépin** ⁽⁴⁾
- Jean-Pierre Grünfeld**
- Axel Kahn**
- Alain Kitzis** ⁽¹⁾
- Dominique Labie** ⁽²⁾
- Jean-Jacques Mercadier** ⁽⁵⁾
- Delphine Mitanchez-Mokhtari** ⁽²⁾
- Mona Nemer** ⁽⁴⁾
- Marc Nicolino** ⁽²⁾
- Marc Peschanski**
- Christian de Rouffignac** ⁽⁶⁾
- Hubert Vaudry** ⁽⁷⁾

(1) Service de génétique cellulaire et moléculaire, CHU de Poitiers, BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France.
 (2) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
 (3) Hôpital Cochin, Pavillon Cornil, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
 (4) Laboratoire de développement et différenciation cardiaques, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal Québec, H2W 1R7, Canada.
 (5) Cnrs URA 1159, Hôpital Marie-Lannelongue, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis-Robinson, France.
 (6) Département de biologie cellulaire et moléculaire, CEA, Centre d'Études de Saclay, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France.
 (7) Inserm U. 143, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides, Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Un défaut de protéines nucléaires à l'origine du diabète! (p. 507).

Mutation du récepteur de la GHRH (*growth hormone-releasing hormone*) et retard de croissance: après les souris, les hommes (p. 507).

Le TNF- α , un médiateur de la résistance à l'insuline chez les obèses (p. 508).

Le transporteur de l'iode enfin identifié (p. 508).

Induction combinée de la myogenèse par Sonic hedgehog et des membres de la famille Wnt (p. 514).

La face cachée de la protéine nucléaire ATF-2, un facteur essentiel au développement du système nerveux central et de l'os (p. 516).

Une invalidation du gène *NF2* est-elle impliquée dans les mésothéliomes de l'asbestose? (p. 525).

Un nouveau gène suppresseur de tumeur, *DPC4* (p. 525).

Quand les cellules se mettent en boule (p. 526).

De nouveaux facteurs prédictifs dans le neuroblastome (p. 527).

Le gène *UHG*: mais à quoi servent donc les exons? (p. 534).

Pourquoi l'ARN polymérase III assure-t-elle sa fonction de transcription avec autant d'efficacité? (p. 534).

Apoptose et maladie d'Alzheimer: le lien *STM2* (p. 537).

Accumulation d'alcools gras et maladie neurocutanée (p. 540).

Le syndrome de Liddle: nouveaux progrès (p. 540).

Une nouvelle « canalopathie » rénale: le syndrome de Gitelman (p. 541).

Le TNF induit l'apoptose ou la prolifération selon des partenaires associés à son récepteur (p. 541).

Myopathie myotubulaire et hypogonadisme (p. 542).

Dysostose mandibulofaciale: une maladie par haplo-insuffisance (p. 542).

Des mutations du gène *CLCN5* codant pour un canal chlorure rénal dans trois maladies héréditaires liées à l'X avec lithiase urinaire et hypercalciurie (p. 542).

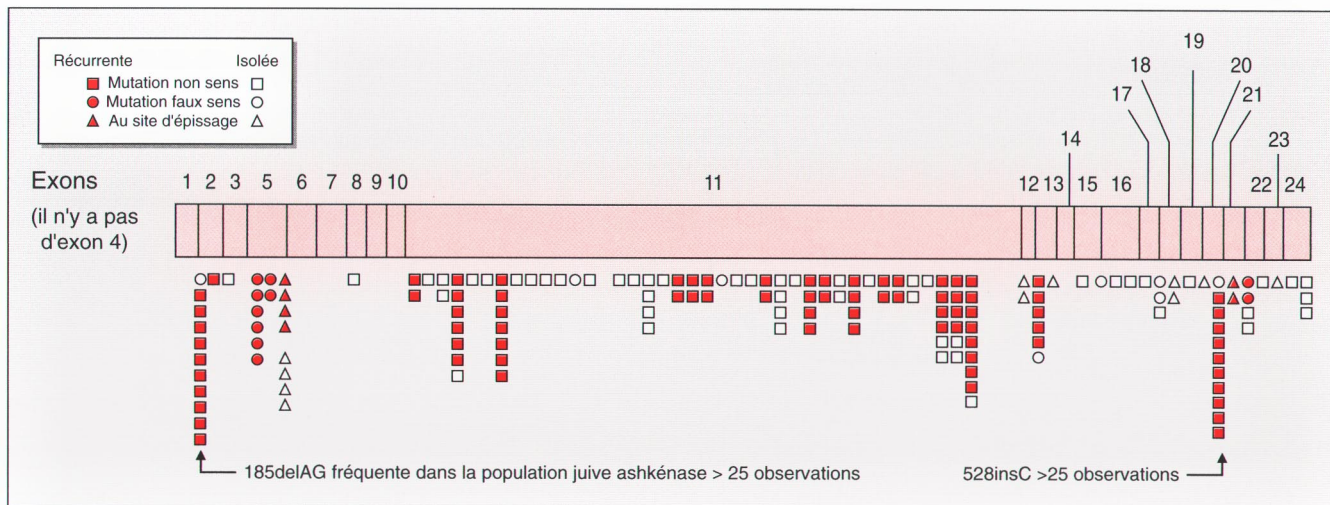
Cancer du sein : quels chemins pour aller de la prédiction à la prévention ?

Un effort considérable a été entrepris depuis une dizaine d'années afin de mieux comprendre les mécanismes étiopathogéniques du cancer du sein, le plus fréquent des cancers qui frappent les femmes du monde occidental.

L'incidence élevée, dans certaines familles, de cancers du sein et de cancers de l'ovaire, ainsi que leur survenue précoce, avant trente ou quarante ans, incitèrent à rechercher des gènes de prédisposition. Les analyses de ségrégation permirent d'abord une localisation primaire: un *locus* situé sur le chromosome 17 et, en

1994, un premier gène, *BRCA1*, fut cloné (*m/s* n° 11, vol. 10, p. 1172). Contrairement aux gènes suppresseurs de tumeurs, une première particularité fut notée: la perte de l'hétérozygotie ne se produit dans la tumeur que s'il existe préalablement une mutation constitutionnelle. Dans les cancers mammaires sporadiques, aucune mutation de *BRCA1* n'est observée. Puis, très vite, son rôle apparut prépondérant: il était muté dans 75 % des familles avec cancers du sein et de l'ovaire et, pendant l'année 1995, plus de 100 mutations furent dénombrées [1] (*figure 1*).

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES



Nombreuses dans l'exon 11, il en existe dans presque chacun des 24 exons du gène *BRCA1*. La plupart n'ont été trouvées que dans une ou deux familles, à une exception près, dont la découverte eut un retentissement considérable : dans les familles à risque élevé qui sont d'origine juive ashkénase, la même mutation, délétion d'une arginine et d'une guanine en position 185 dans l'exon 2 fut retrouvée systématiquement. Il était donc logique d'entreprendre immédiatement des recherches dans la population juive ashkénase sans histoire familiale de cancers afin de connaître la fréquence de la mutation 185delAG dans ce groupe humain. Nous avons évoqué dans nos colonnes (*m/s n° 1, vol. 12, p. 110*) les problèmes éthiques que cette étude a suscités, car les échantillons avaient été prélevés à d'autres fins, aucun consentement éclairé n'avait été demandé et, de toutes façons, la méthode d'enregistrement ne permettait pas d'identifier et de retrouver les familles. L'embarras était d'autant plus grand que la mutation 185delAG avait, en effet, été trouvée avec une fréquence surprenante, la plus élevée qui ait jamais été observée dans un groupe de population pour une maladie grave : 1% de la

population juive ashkénase est porteuse de la mutation 185delAG [2]. Pour l'ensemble de la population féminine, d'après les premières estimations, la fréquence cumulée de toutes les mutations du gène *BRCA1* est de 1/833 [3]. Dans les familles à cancers du sein et de l'ovaire, une femme ayant une des mutations *BRCA1* aurait 50% de risque de faire un cancer de l'ovaire et 85% un cancer du sein au cours de sa vie. Ces résultats pouvaient sembler surévalués en raison du recrutement sélectif de familles à risque élevé. Des études américaines, portant sur des échantillons moins biaisés, provenant de femmes des régions de Boston et de Seattle ayant eu un cancer du sein avant 30, 35, et 40 ans viennent d'être publiées [4, 5] et une recherche de la mutation 185delAG est en cours sur 5 000 personnes d'origine juive ashkénase de la ville de Washington et des alentours. Actuellement, on peut admettre que les femmes ayant eu un cancer du sein avant 30 ans, ont une probabilité de 7,5% d'avoir une mutation si elles font partie de la population générale et de 38% si elles sont d'origine juive (voir encadré). Il ne faut pas croire que leur histoire familiale soit obligatoirement spectaculaire, et cela pour

une raison simple : les hommes avec mutation *BRCA1*, malgré un risque modérément accru de cancer de la prostate, ne meurent pas de cancer, si bien que les femmes ayant reçu la mutation de leur père n'ont pas de parents du premier degré atteints, et comme bien souvent, elles ignorent les maladies de leur parentèle du deuxième degré, l'arbre généalogique ne révèle aucune histoire familiale. Ces données nouvelles, on le conçoit, suscitent beaucoup d'inquiétude dans la population et dans les familles concernées. En même temps, elles posent aux médecins de redoutables problèmes. Du point de vue technique, la détection de la mutation 185delAG est facilement réalisable chez les femmes d'origine juive, à condition d'avoir des structures suffisantes pour répondre aux demandes qui vont aller croissant dans ce groupe de population. En revanche, un test pré-symptomatique est quasi impossible actuellement chez les femmes de la population générale en raison du très grand nombre de mutations. Quoique, du fait de l'énorme enjeu qu'elle représente, une technique permettant d'explorer l'ensemble du gène *BRCA1* ne saurait tarder. Certes,

il faudra prendre en compte le risque de faux positifs : mutations muettes et polymorphismes [6], et de faux négatifs : mutations non décelées.

Mais quelle valeur accorder à un test négatif sachant que le gène *BRCA2* et d'autres *loci* peuvent aussi être impliqués et qu'en dehors des formes héréditaires, une femme a 12% de risques d'avoir une forme sporadique de cancer du sein au cours de sa vie (voir encadré) ?

De toutes façons, il est clair que le problème n'est pas là. En dépit de la généralisation de la mammographie pour la détection précoce du cancer du sein chez les femmes de plus de cinquante ans, aucune donnée n'indique que les mammographies, associées à la palpation personnelle et à un suivi médical régulier permettent une quelconque diminution du risque de mort par métastases chez les femmes jeunes à haut risque avec mutation de *BRCA1*. Et que dire de la détection du cancer de l'ovaire ?

Nous ignorons même l'efficacité de mesures drastiques adoptées parfois aux États-Unis, telles que la mastectomie bilatérale préventive, puisqu'il est déjà arrivé qu'un cancer survienne sur la petite quantité de tissu épithélial subsistant après l'exérèse.

En outre, aucune recherche clinique n'a été réalisée, par exemple pour rechercher des différences entre les cancers par mutation du gène *BRCA1* et les cancers sporadiques, en particulier dans les réponses aux traitements.

En conséquence, l'organisation d'un dépistage doit être sérieusement méditée. Elle nécessite une formation des médecins chargés d'expliquer aux femmes les possibilités, les limites et les dangers du test [7]. Quant aux femmes elles-mêmes, une information détaillée doit leur être donnée avant qu'un consentement éclairé soit envisagé. Les premières enquêtes faites sur leurs attitudes vis-à-vis du test montrent que leurs motivations sont multiples, souvent contradictoires et précèdent parfois de considérations erronées [8]. Du reste, l'information à donner est des plus délicates. Pour les femmes appartenant aux familles dans lesquelles la mutation a été identifiée à l'occasion d'un cancer, un test négatif

apporte un soulagement psychologique considérable. Encore doivent-elles être informées qu'elles conservent le risque de la population générale, c'est-à-dire 12%, de développer un cancer au cours de leur vie. Quant à celles qui auront un test positif et qui devront quotidiennement faire face à ce risque potentiel qui pèse sur elles, quelle prévention efficace peut-on leur proposer actuellement ?

En admettant qu'un dépistage soit instauré, ce test présymptomatique risque d'être souhaité par les assureurs pour refuser une assurance à des femmes qui devraient plus que les autres bénéficier de stratégies préventives [9].

Dans une récente analyse [10], Francis Collins expose très clairement les préoccupations des généticiens américains. Pour faire face aux vastes questions de l'organisation du test, des critères à définir pour le choix des femmes devant en bénéficier, de la formation des professionnels de santé, et pour faire passer le test de la recherche à la pratique, la *Task force on genetic testing* s'est réunie avec des représentants de divers groupes : médecins, agences fédérales régulatrices, associations, groupes de malades, partenaires industriels, pour préparer une série de recommandations. La plupart des spécialistes concernés considèrent qu'une loi fédérale serait souhaitable pour interdire la pratique inconsidérée du test afin qu'il soit maintenu provisoirement dans des groupes d'études avec protocoles de recherche approuvés par un comité scientifique et après consentement éclairé des femmes [11, 12]. Ou, mieux encore, qu'un programme collaboratif soit mis sur pied sous l'égide du NIH (*National Institute of Health*) comportant l'établissement d'un registre des personnes à risque.

En France, le Comité consultatif national d'Éthique a émis un avis concernant l'ensemble des diagnostics prédictifs [13] où il fait des recommandations. Elles seront certainement prises en considération par la commission chargée de préparer le décret d'application qui doit compléter la loi dite « de bioéthique » du 30 Juillet 1994 sur ce sujet.

Tous les pays occidentaux s'accordent à penser qu'il est urgent d'avoir des garde-fous. Un tel test doit avoir plus d'avantages que d'inconvénients et doit être utilisé pour faire progresser les connaissances et obtenir une meilleure prise en charge des femmes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire.

A long terme, il n'est pas douteux que la découverte du gène *BRCA1* et de tous les autres gènes de suscepti-

Le cancer du sein frappe une femme occidentale sur huit. Des formes familiales avérées de ce cancer représentent de 5 % à 6 % du total. Le gène BRCA1 est le plus fréquent de ceux à l'origine de ces formes familiales ; il est muté chez environ une femme sur 1 000 dans la population générale, mais chez une femme sur 100 chez les femmes juives ashkénazes (m/s n° 1, vol. 12, p. 110). Chez celles-ci, la presque totalité des observations est associée à une mutation unique avec décalage de phase de lecture, dénommée 185delAG. Dans des cancers du sein de femmes âgées de moins de 30 ans, une mutation du gène BRCA1 est retrouvée chez 7,5 % des femmes non juives et chez 38 % des femmes juives ; en dessous de 40 ans, les chiffres sont, respectivement, de 5,3 % et de 27 % [1]. Cette proportion diminue avec l'âge des malades et, après 50 ans, tombe à 1,1 % dans la population générale. Des résultats similaires sont trouvés en ce qui concerne les cancers de l'ovaire [2]. Dans la population générale, une femme n'ayant pas de mutation d'un allèle BRCA1 a encore une chance sur douze de développer un cancer du sein, dû à un autre gène de susceptibilité ou, plus fréquemment, sporadique.

1. Collins FS. N Engl J Med 1996 ; 334 : 186-8.

2. Ford D, et al. Am J Hum Genet 1995 ; 57 : 1457-62.

-bilité va permettre de mieux comprendre ces cancers à début précoce et de trouver des traitements nouveaux et efficaces. Car il faut que le médecin soit capable non seulement de prédire mais de guérir ces redoutables maladies.

S.G.

1. Szabo CI, King MC. Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1811-7.
2. Struwing JP, Abielovich D, Peretz T, *et al.* The carrier frequency of the *BCRA1* 185delAG mutation is approximately 1 per cent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nature Genet* 1995 ; 11 : 198-200.
3. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of *BRCA1* and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 : 1457-62.
4. Fitzgerald MG, McDonald DJ, Krainer M, Hoover I, O'Neil E, *et al.* Germ-line *BRCA1* mutations in Jewish and non Jewish women with early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 143-9.
5. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA. *BRCA1* mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 137-442.
6. Couch FJ, Weber BL. Breast cancer information core. Mutations and polymorphisms in the familial early onset breast cancer (*BRCA1*) gene. *Hum Mutat* 1996 (sous presse).
7. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, *et al.* Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer : a guide for clinicians. *JAMA* 1995 ; 273 : 577-85.
8. Geller G, Bernhardt BA, Helzlsouer K, Holtzman NA, *et al.* Informed consent and *BRCA1* testing. *Nature Genet* 1995 ; 11 : 364.
9. Hudson KL, Rothenberg KH, Andrews LB, Kahn MJE, Collins FS. Genetic discrimination and health insurance : an urgent need for reform. *Science* 1995 ; 270 : 391-3.
10. Collins F. *BRCA1* - lots of mutations, lots of dilemmas. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 186-8.
11. Statement of the Human Society of Human Genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1994 ; 55 : I-IV.
12. Presymptomatic genetic testing for heritable breast cancer risk. *Press release of the National Breast Cancer Coalition*. Washington, DC, sept 28, 1995.
13. Avis du Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention. *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 125-9.