



médecine/sciences 1998 ; 14 : 128-31

L Le cancer du sein à l'ère des gènes de prédisposition

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme européenne et nord-américaine ; il représente 20 % des cancers féminins, devant de beaucoup les autres types de cancer [1]. C'est un grave problème de santé publique puisque l'on sait qu'une femme sur treize en moyenne en est atteinte au cours de sa vie. Le risque augmente avec l'âge d'environ 0,5 % par an [2] et, comme la population vieillit, la situation dans les pays occidentaux devrait même empirer (figure 1). Le cancer du sein existe sous deux formes : 90 % des cas sont sporadiques, sans cause décelable, 10 %

environ sont familiaux. Deux gènes de prédisposition au cancer du sein, *BRCA1* et *BRCA2*, ont été découverts en 1994 et 1995 (*m/s* n° 11, vol. 10, p. 1172 ; n° 3, vol. 12, p. 427), et semblent être en cause dans 5 % à 10 % des cancers du sein [3]. Il faut noter que des gènes de prédisposition au cancer en général (*P53*, *MYC*, *ERBB...*) peuvent être responsables de cancers du sein familiaux mais leur rôle direct dans cette affection est faible, et nous n'en parlerons pas. Si le lien entre les mutations des gènes *BRCA* et le cancer du sein est tout à fait établi, on connaît encore mal, en revanche, la fonction des

protéines *BRCA* ; on les a prises un temps pour des granines, facteurs diffusibles qui pourraient se comporter en inhibiteurs extracellulaires de la prolifération cellulaire (*m/s* n° 6, vol. 12, p. 812), mais aujourd'hui on sait qu'elles sont nucléaires et agissent au niveau transcriptionnel et, peut-être, de la réparation de l'ADN (*m/s* n° 11, vol. 12, p. 1271 ; n° 6-7, vol. 13, p. 874) [4]. Elles semblent contrôler l'expression du gène *P21* codant pour l'inhibiteur *p21^{WAF1/CIP1}* des kinases dépendantes du cycle cellulaire (*m/s* n° 11, vol. 13, p. 1344) [5, 6].

Évaluation du risque associé aux gènes de prédisposition

Aujourd'hui, on estime qu'une femme présentant une histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire et une mutation dans l'un ou l'autre des gènes *BRCA* a 50 % de risques de développer un cancer du sein seul, et 16 % de risques de développer un cancer de l'ovaire [7]. Le risque associé à une mutation dans *BRCA1* est plus important (50 %) que celui associé à une mutation dans *BRCA2* (35 %) (Tableau I) ; une mutation de *BRCA1* induirait un cancer du sein et/ou de l'ovaire, tandis qu'une mutation dans *BRCA2* serait plutôt responsable d'un cancer du sein seul. La variabilité de l'expression phénotypique des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* n'est pas encore comprise. Par ailleurs, ces mutations ne rendent pas compte de l'ensemble des cancers du sein familiaux ; c'est pour-

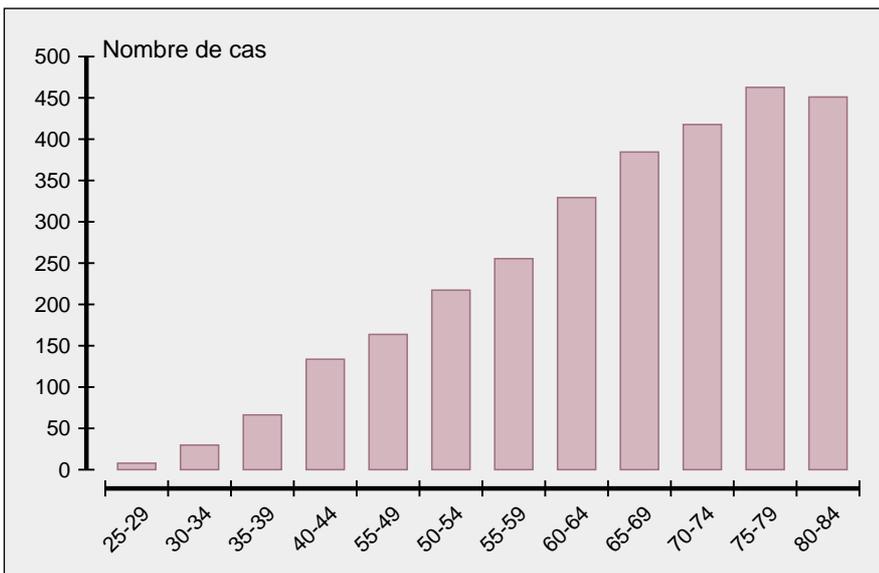


Figure 1. **Incidence du cancer du sein selon l'âge pour 100 000 années-femmes.** Le risque de développer un cancer du sein augmente régulièrement avec l'âge. D'après [2] (résultats du programme Surveillance, epidemiology and end results (1984-1988).

Tableau I			
CONTRIBUTION DES GÈNES DE LA FAMILLE <i>BRCA</i> AUX FORMES FAMILIALES DE CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE			
Type familial	BRCA1	BRCA2	BRCAx
Tous types de familles : cancer du sein (H+F) (n = 228)	0,50	0,35	0,15
Cancer du sein (F) et/ou de l'ovaire (n = 203)	0,55	0,29	0,16
Familles avec cancers du sein chez l'homme (n = 25)	0,21	0,76	0,03
Familles avec cancers de l'ovaire (sans cancer du sein chez l'homme) (n = 86)	0,79	0,16	0,05
Familles avec cancer du sein seul (n = 117)	0,26	0,36	0,38

D'après [15].

quoi est introduite dans le *Tableau I* la notion de gène *BRCAx*, c'est-à-dire celle d'un troisième gène de prédisposition au cancer du sein, localisé peut-être sur le chromosome 8 [8]. Selon l'âge de survenue, 1 % à 7,5 % des cancers du sein sont attribués aux mutations de *BRCA1* ; pour *BRCA2* on n'en connaît pas encore le pourcentage, mais il paraît plus faible (*Tableau II*). Par ailleurs, 16 % des femmes ayant eu un cancer du sein et présentant une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire auraient une mutation dans *BRCA1* [9].

Cas particulier des femmes juives ashkénazes

Les mutations des gènes *BRCA* sont généralement « privées » : chaque famille à risque testée pour la mutation des gènes *BRCA* présente des mutations différentes, sans récurrence d'une famille à l'autre dans la population générale. On connaît, cependant, une exception (*m/s n° 1, vol. 12, p. 110*) : le cas des femmes juives ashkénazes qui déclarent avec une fréquence importante des cancers du sein, et chez lesquelles deux mutations récurrentes ont été observées : l'une sur *BRCA1* (185delAG), et l'autre sur *BRCA2* (6174delT), présentes respectivement chez 1 % et 1,3 % de cette population [10, 11]. Dans la population générale, ces mutations particulières ont été retrouvées, mais elles sont classées

m/s n° 1, vol. 14, janvier 98

alors comme mutations privées. Les femmes juives porteuses de ces mutations ne développeront pas obligatoirement un cancer du sein et, inversement, parmi les femmes juives ashkénazes ayant un cancer du sein familial, 21 % portent la mutation 185delAG et 8 % portent la mutation 6174delT [11]. Ces résultats confirment que les gènes *BRCA* sont des gènes de prédisposition au cancer du sein de forme familiale et non pas les gènes du cancer du sein d'origine familiale. Le cancer du sein lié à une prédisposition génétique apparaît plus volontiers chez les femmes jeunes ; dans la population générale, une femme ayant eu un cancer du sein avant 30 ans a un risque de posséder une mutation dans les gènes *BRCA* de 7,5 % (*Tableau II*) alors que ce

Tableau II		
PROPORTION DES CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE HÉRÉDITAIRES LIÉS À <i>BRCA1</i> DANS LA POPULATION GÉNÉRALE		
Âge (années)	Cancer du sein (%)	Cancer de l'ovaire (%)
20-29	7,5	5,9
30-39	5,1	5,6
40-49	2,2	4,6
50-59	1,4	2,6
60-69	0,8	1,8
20-69	1,7	2,8

D'après [13].

risque est de 38 % dans la population juive ashkénaze (*m/s n° 4, vol. 12 p. 521*).

L'évaluation du risque en pratique

Peu d'études ont été pratiquées dans la population générale sur de grands échantillons [12, 13]. La recherche de mutations par les techniques actuelles est difficile sur des gènes tels que *BRCA1* et *BRCA2*, très longs et sujets à de nombreuses mutations privées (plus de 140 sur *BRCA1* et plus de 70 sur *BRCA2*). Il est plus aisé de rechercher uniquement la présence de protéines *BRCA* tronquées dans les produits d'expression des gènes *BRCA*, sans étudier la mutation non-sens ou la délétion modifiant le cadre de lecture du gène qui en sont responsables. On peut penser, en effet, que les protéines tronquées ne sont pas fonctionnelles, alors qu'une mutation ponctuelle peut n'être qu'un polymorphisme sans responsabilité dans la genèse du cancer [14]. La probabilité selon l'âge de détecter une mutation de *BRCA1* dans les familles à cancer du sein dans la population générale et dans la population juive ashkénaze est décrite dans le *Tableau III* [12]. Il faut noter que les échantillons de femmes sur lesquels sont faites les études épidémiologiques sont biaisés car se présentent aux tests génétiques des populations ayant de fortes motivations personnelles ; parmi celles-ci, on a observé un nombre disproportionné de sujets avec une histoire familiale de cancer du sein ou d'autres organes [12]. Les chiffres qui résultent de ces études sont donc sûrement à revoir à la baisse.

Tableau III			
PROBABILITÉ DE DÉTECTER UNE MUTATION DE <i>BRCA1</i> DANS LES FAMILLES			
Âge moyen au diagnostic de cancer du sein (années)	Pourcentage de probabilité prédit (IC : 95 %)	Âge moyen au diagnostic de cancer du sein (années)	Pourcentage de probabilité prédit (IC : 95 %)
Familles avec cancer du sein seulement		Familles juives ashkénazes avec cancer du sein seulement	
< 35	17,4 (6,5-38,8)	< 35	47,9
35-39	11,7 (5,0-24,6)	35-39	36,7 (12,8-69,6)
40-44	7,7 (3,6-15,6)	40-44	26,8 (9,7-55,3)
45-49	5,0 (2,3-10,8)	45-49	18,7 (6,8-42,0)
50-54	3,2 (1,2-8,1)	50-54	12,7 (4,3-31,8)
55-59	2,1 (0,6-6,5)	55-59	8,4 (2,5-24,8)
> 59	1,3 (0,3-5,5)	> 59	5,5 (1,3-20,0)
Familles avec cancer du sein et de l'ovaire		Familles juives ashkénazes avec cancer du sein et de l'ovaire	
< 35	55,0 (27,2-80,0)	< 35	84,2
35-39	43,5 (22,4-67,2)	35-39	77,1 (40,1-94,4)
40-44	32,7 (17,0-53,5)	40-44	67,9
45-49	23,4 (11,4-42,1)	45-49	57,2 (24,9-84,3)
50-54	16,2 (6,7-34,2)	50-54	45,7
55-59	10,8 (3,5-28,8)	55-59	34,7 (10,8-70,0)
> 59	7,1 (1,7-24,8)	> 59	25,1
Familles avec cancer du sein et de l'ovaire chez un seul de ses membres		Familles juives ashkénazes avec cancer du sein et de l'ovaire chez un seul de ses membres	
< 35	77,0	< 35	93,6
35-39	67,8 (37,1-88,3)	35-39	90,2
40-44	57,1 (28,4-81,7)	40-44	85,3
45-49	54,5	45-49	78,5
50-54	35,6 (12,1-67,0)	50-54	69,8
55-59	25,0	55-59	59,3
> 59	17,3	> 59	47,8
Familles avec cancer du sein et de l'ovaire et 1 membre avec les deux		Familles juives ashkénazes avec cancer du sein et de l'ovaire et 1 membre avec les deux	
< 35	96,6	< 35	98,8
35-39	92,4 (72,0-98,3)	35-39	96,8
40-44	88,5 (63,4-97,2)	40-44	98,1
45-49	82,9 (52,0-95,6)	45-49	95,5
50-54	75,4	50-54	93,0
55-59	65,9	55-59	89,4
> 59	54,9	> 59	81,3

IC : intervalle de confiance. D'après [12].

Qui tester – quoi tester ?

Les estimations se plaçant en réalité dans de larges intervalles, et le rôle réel des protéines BRCA étant méconnu, un test génétique ne peut être proposé à grande échelle. Il est impératif de cibler une population à très haut risque pour éviter de faire des

tests inadaptés à un objectif thérapeutique (*m/s n° 4, vol. 12, p. 521*). A l'heure actuelle, trois critères sélectionneraient les femmes à risque susceptibles de justifier d'un dépistage génétique [15] : (1) au moins trois sujets atteints de cancer du sein et/ou ovaire chez des apparentés de premier ou de deuxième degré dans la même

branche parentale ; (2) deux cas de cancer du sein chez des apparentés de premier degré si l'un d'eux est diagnostiqué avant 40 ans ou bilatéral, ou un cancer du sein et de l'ovaire, ou deux cancers de l'ovaire ; (3) hors critères familiaux précédents, cas précoces, tumeurs primitives multiples et cancer du sein chez l'homme.

En conclusion...

La découverte des gènes *BRCA* ne permet pas l'élaboration d'un test génétique destiné à l'ensemble de la population, ni d'expliquer encore le cancer du sein héréditaire : quel est le mécanisme du dérèglement cellulaire, pourquoi ces dysfonctionnements ont-ils pour cible des cellules mammaires, comment expliquer toutes ces formes cliniques différentes ?

Certains proposent une enquête génétique chez les sujets à risque. Mais que faire d'un tel test ? Il faut savoir qu'un résultat positif ne vous assure pas de développer un cancer du sein, et que les propositions thérapeutiques, efficaces surtout avant 30 ans, sont la mammectomie bilatérale la plus complète possible accompagnée d'une ovariectomie. Le gain de durée de vie est alors d'environ 5 ans pour les femmes de moins de 30 ans, mais quasi nul à 60 ans [16]... A l'inverse une réponse négative au test peut être faussement rassurante et ne protège en aucun cas des formes sporadiques du cancer du sein qui restent, de loin, les plus fréquentes [4] ■

RÉFÉRENCES

1. Hill C, Doyon F. La mortalité par cancer en France. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1172-5.
 2. Venta LU, Goodhart LA. Age and interval for screening mammography : whom do you believe ? *Sem Surg Oncol* 1996 ; 12 : 281-9.

3. Bonaïti-Pellié C, Essioux L, Stoppa-Lyonnet D, Feingold J. Epidémiologie génétique et modèles de prédisposition. In : Expertise collective FNCLCC-INSERM. *Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?* 1997 : 71-80.
 4. Milner J, Ponder B, Hughes-Davies L, Seltmann M, Kouzarides T. Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature* 1997 ; 286 : 772-3.
 5. 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* 1997 ; 88 : 265-75.
 6. 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* 1997 ; 386 : 804-10.
 7. Healy B. *BRCA* genes. Bookmaking, fortunetelling, and medical care. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1448-9.
 8. Keranguen F, Essioux L, Dib A, Noguchi T, Allione F, 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* 1995 ; 10 : 1023-6.
 9. Bradbury J. Usefulness of *BRCA1* and *BRCA2* testing questioned. *Lancet* 1997 ; 349 : 1524.
 10. Struewing JP, Hartge P, Wacholden S, Baber SM, Berlin M, et al. The risk associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among ashkenazi jews. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1401-8.
 11. Krainer M, Silva-Arrieta S, G. Fitzgerald M, Shimada A, Ishioka C, et al. Differential Contributions of *BRCA1* and *BRCA2* to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1416-21.

12. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL. *BRCA1* mutations in women attending clinics to evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1409-15.
 13. 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.
 14. Tosi M. Méthodes pour la détection de mutations inconnues : applications aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*. In : Expertise collective FNCLCC-INSERM. *Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?* 1997 : 116-37.
 15. Sobol H, Jacquemier J, Stoppa-Lyonnet D, Eisinger F, Birnbaum D. Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes *BRCA1* et *BRCA2* : aspects moléculaires et morphologiques. In : Expertise collective FNCLCC-INSERM. *Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?* 1997 : 91-115.
 16. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis – Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1465-71.

Remerciements

Nous remercions vivement Paul Janiaud, du service Commun n° 15 d'expertise collective de l'Inserm pour nous avoir communiqué avant publication le rapport Expertise collective FNCLCC-Inserm. *Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?*

