



# Prédisposition génétique au cancer du sein : quels gènes et quelles valeurs de risque tumoral ?

*Genetic predisposition to breast cancer: what genes and what cancer risk estimates?*

**Mots-clés :** BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, ATM, Cancer du sein, Cancer de l'ovaire, Risque.

**Keywords:** BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, ATM, Breast cancer, Ovarian cancer, Risk.

D. Stoppa-Lyonnet<sup>(1)</sup>, M. Gauthier-Villars<sup>(1)</sup>, I. Couplier<sup>(1)</sup>, P. This<sup>(1, 2)</sup>, N. Andrieu<sup>(3)</sup>

L'estimation du risque de cancer du sein a reposé, jusqu'au début des années 1990, sur une histoire familiale de cancer du sein, sur la présence de certaines mastopathies (hyperplasie atypique, carcinome lobulaire in situ) ou sur l'exposition aux estrogènes, qu'ils soient d'origine endogène ou exogène. La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein, surtout si plus de deux femmes apparentées sont atteintes et si les âges au diagnostic sont jeunes (< 50 ans), est cependant le facteur qui augmente le plus le risque de cancer du sein.

L'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 (*breast cancer*) a été une avancée majeure dans l'estimation des risques de cancer du sein. Néanmoins, si les tests génétiques commencent à entrer dans la pratique médicale, ils ne permettent pas d'identifier toutes les femmes qui ont un risque élevé, car d'autres facteurs génétiques jouent un rôle dans le développement d'une tumeur mammaire et ne sont pas identifiés à l'heure actuelle.

Nous proposons, dans cet article, de faire le point sur les gènes de prédisposition au cancer du sein ou, plus précisément, sur les gènes dont les altérations ou les variations sont à l'origine d'une augmentation du risque de cancer du sein. Nous ferons une très large part aux gènes BRCA1 et BRCA2. Nous ferons en particulier le point sur les risques tumoraux

1. Service de génétique oncologique, institut Curie.

2. Service de chirurgie sénologique, institut Curie.

3. Inserm EMI 0006 et service de biostatistiques, institut Curie.

associés à leurs mutations. Nous verrons quelles sont aujourd'hui les situations familiales ou individuelles qui conduisent à l'indication d'une consultation de génétique et d'un test moléculaire. Enfin, nous verrons les grandes lignes de la prise en charge des femmes à haut risque de cancer du sein en nous référant aux recommandations publiées en janvier 2004 par le groupe de travail réuni à l'instigation de la Direction générale de la Santé [1].

## Gènes de prédisposition au cancer du sein en 2005

### Gènes *BRCA1* et *BRCA2*

#### Localisation et identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Les études d'épidémiologie génétique ou de ségrégation ont pour objectif d'examiner si la répartition familiale des cas d'une maladie donnée peut être le reflet d'un facteur génétique et de déterminer, le cas échéant, son mode de transmission. L'étude de ségrégation de la *CASH-study*, qui fait référence, a estimé que 5 % des cas de cancer du sein sont liés à la présence d'un facteur génétique transmis selon le mode autosomique dominant (c'est-à-dire par l'un des deux parents) et associé à un risque cumulé de cancer du sein de 67 % à l'âge de 70 ans, soit un risque multiplié par 10 par rapport à celui de la population générale (**tableau I**) [2].

**TABLEAU I.** Risques de cancer du sein estimés par différentes études.

	Étude de ségrégation [2] (%)	<i>BRCA1</i> Familles BCLC [32] (%)	<i>BRCA2</i> Familles BCLC [9] (%)	<i>BRCA1</i> Méta-analyse études de population [13]	<i>BRCA2</i> Méta-analyse études de population [13]
Risque cumulé à 50 ans	38	73 (49-87)	28 (9-44)	38 % (30-40)	16 % (11-21)
Risque cumulé à 70 ans	67	87 (72-95)	84 (43-95)	65 % (51-75)	45 % (33-54)

() intervalle de confiance à 95%

Ces études ont été capitales pour l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. En effet, les paramètres du modèle génétique (fréquence allélique, risque de cancer du sein chez les femmes prédisposées) estimés par ces études sont déterminants dans la mise en évidence de liaison génétique. Mettant à contribution des familles réunissant plusieurs cas de cancer du sein – en général au moins trois cas appartenant à la même branche parentale et dont l'âge au diagnostic était en moyenne de moins de 50 ans – J.M. Hall a localisé un premier locus sur le bras long du chromosome 17 (en 17q21) [3]. Ces études reposent sur la recherche de la cotransmission de la maladie étudiée, ici le cancer du sein, et de marqueurs génétiques multialléliques, c'est-à-dire variables dans la population, mais dont la fréquence allélique est constante d'une génération à l'autre et dont la localisation chromosomique est connue. En règle générale, deux à trois cents marqueurs, dispersés

sur l'ensemble du génome, sont étudiés. L'observation de la cotransmission de la maladie et d'un marqueur donné – ce marqueur est plus souvent associé à la maladie qu'il ne devrait l'être si leur cotransmission se faisait au hasard – conduit à retenir que le gène qui prédispose à la maladie est “lié”, c'est-à-dire physiquement proche du marqueur étudié. La détection sur l'un des gènes localisés dans la région de liaison d'une mutation inactivatrice, à l'origine d'une protéine ayant perdu sa fonction biologique, est l'élément clé qui permet de retenir que le gène recherché est bien celui étudié. C'est ainsi qu'après avoir été finement localisé dans une région d'un million de paires de bases par un consortium international de laboratoires, le *Breast Cancer Linkage Consortium* (BCLC), le gène BRCA1 a été identifié par l'équipe de Y. Miki (*Myriad Genetics*) [4]. Dès la localisation du locus BRCA1, il a été montré par le groupe de S.A. Narod et de J. Feunteun que les familles réunissant des cas de cancers du sein et de l'ovaire étaient préférentiellement liées à BRCA1, montrant ainsi que les mutations de BRCA1 sont également associées à un risque de cancer de l'ovaire [5]. Reprenant l'analyse systématique des marqueurs sur les familles identifiées non liées à BRCA1, un deuxième locus a été localisé puis identifié sur le bras long du chromosome 13, BRCA2 [6].

Ainsi, au niveau constitutionnel, il existe une mutation inactive de l'un des deux allèles, maternel ou paternel. Au cours du processus tumoral, il existe une inactivation du second allèle, en général secondaire à la délétion d'une grande région chromosomique encadrant le gène impliqué [7]. L'inactivation complète de l'un ou l'autre de ces gènes a conduit certains à retenir que BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes. Leur rôle dans la réparation de l'ADN nous conduit à retenir qu'il s'agit plutôt de gènes “caretaker” plutôt que suppresseurs de tumeur. En effet, les gènes BRCA1 et BRCA2 codent pour des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN. BRCA1 est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures : cassures simples et double-brin, anomalies nucléotidiques. Au-delà de la détection de ces lésions, BRCA1 a un rôle dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation et dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites comme RAD51 (protéine clé de la réparation des cassures double-brin par recombinaison homologue). BRCA2 apparaît avoir un rôle plus spécifique dans la recombinaison homologue. En effet, cette macromolécule semble contrôler la localisation de RAD51 sur les sites de cassure double-brin de l'ADN. Alors que BRCA1 et BRCA2 ont une expression ubiquitaire, le risque tumoral, secondaire à l'inactivation de l'une ou l'autre de ces protéines, est principalement mammaire et, dans une moindre mesure, ovarien. Il n'y a pas aujourd'hui d'explication claire qui rende compte de ce paradoxe. L'hypothèse la plus communément admise repose sur le rôle des estrogènes. En effet, par leur effet mutagène direct et prolifératif indirect, les estrogènes favoriseraient l'émergence du processus tumoral. Leur effet mutagène serait renforcé par l'absence de protéine BRCA1 qui n'exercerait alors plus d'effet de contrôle négatif sur la synthèse de récepteurs aux oestrogènes, augmentant alors leur action de prolifération [8].

## Pathologie moléculaire des gènes BRCA1/2

Comme on l'a vu précédemment, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont des mutations inactivatrices. Ce sont donc dans la majorité des cas des mutations conduisant à une protéine tronquée : mutations stop, délétions ou insertions de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalies d'épissage ou, enfin, réarrangements de grande taille. Des mutations faux-sens, mutations substituant un acide aminé à un autre, ont été rapportées. Mis à part quelques cas de mutations faux-sens siégeant dans des domaines fonctionnels très particuliers (cystéine du domaine RING de BRCA1 ; domaine BRCT de BRCA1) et en l'absence, à l'heure actuelle, de tests fonctionnels *in vitro*, la conséquence de ces faux-sens sur la fonction de la protéine reste inconnue. Ces mutations faux-sens sont difficilement interprétables en termes de risque tumoral et doivent rendre le conseil génétique prudent. C'est sûrement l'un des défis actuels pour les généticiens de comprendre la signification de chacun de ces faux-sens et aussi des variations introniques à distance des sites canoniques d'épissage, mais qui peuvent néanmoins l'affecter.

En 2005, près de 1 000 mutations différentes des gènes BRCA1 et BRCA2 sont enregistrées dans la base de données du *National Institute of Health* (<http://www.nhgri.nih.gov/Intramural-research/Lab-transfer/Bic/>). En France, ce sont près de 600 mutations inactivatrices différentes qui sont enregistrées dans la base de données développée par Rosette Lidereau et Christophe Bérout (Saint-Cloud et Montpellier) et presque tout autant de variants exoniques ou introniques de signification biologique encore inconnue. Il existe cependant dans certaines populations une faible diversité de mutation qui est le résultat d'un effet fondateur. Il s'agit, en général, de populations isolées dont le nombre d'ancêtres communs est faible. Ainsi, certaines populations insulaires comme des Islandais ou des populations dont la barrière est culturelle comme les Ashkénazes présentent un petit nombre de mutations différentes. Ainsi, les premières études de population qui ont réestimé les risques tumoraux ont été conduites du fait de leur simplicité expérimentale. En effet, dans les populations où il n'y a pas d'effet fondateur, la diversité des mutations et leur dispersion sur des régions codantes de très grande taille compliquent singulièrement la première recherche de mutation réalisée dans une famille donnée. La recherche de mutation par des techniques classiques (SSCP, DGGE, HA) dans des familles dont les analyses de liaison ont montré qu'elles étaient liées à BRCA1 ou BRCA2 ont permis d'estimer que la sensibilité de détection de mutation par ces méthodes est de l'ordre de 70 % [9] [Easton, non publié]. La recherche de délétions ou de duplications partielles ou complètes des gènes BRCA1 et BRCA2 par des techniques complémentaires, représentant 15 à 20 % de l'ensemble des mutations de BRCA1 et probablement environ de 10 % des mutations de BRCA2, conduit à la caractérisation de 80 à 90 % des mutations attendues.

La lourdeur des investigations, la signification limitée d'un résultat négatif à l'issue d'une première étude familiale (car n'éliminant pas la présence d'un facteur génétique de prédisposition) conduisent à distinguer deux types de test génétique :

- celui qui est réalisé pour la première fois dans la famille et qui a pour objectif de repérer l'altération génétique responsable ;
- celui qui est proposé aux apparentées après qu'une mutation a été identifiée dans la famille.

Le premier test est conduit chez la personne la plus prédisposée, compte tenu de son histoire personnelle et de sa position sur l'arbre généalogique : le cas index. Il est donc, en général, proposé à une femme qui a déjà été atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Le délai d'obtention du résultat est long, en général de 6 à 12 mois. Cependant, certains laboratoires peuvent l'obtenir en quelques semaines. Le second test, effectué chez les apparentées après identification de la mutation, à l'inverse, est simple, ciblé sur l'altération identifiée. Le résultat est obtenu en quelques semaines, voire quelques jours. Si l'altération identifiée dans la famille n'est pas détectée, cela élimine quasiment un diagnostic de prédisposition génétique.

### Contribution des altérations des gènes BRCA à la prédisposition au cancer du sein et prévalence des mutations BRCA1 et BRCA2

L'estimation de la contribution des gènes BRCA1 et BRCA2 à la prédisposition au cancer du sein a été réalisée par des analyses de liaison génétique menées chez plus de 200 familles réunies par le BCLC et comptant au moins quatre cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 60 ans, et donc très évocatrices d'une prédisposition génétique sous-jacente [9]. Cette étude est précieuse car elle est indépendante de la sensibilité des méthodes de détection de mutation. Le **tableau II** rapporte ces estimations en prenant également en compte la nature de l'histoire familiale : cancer du sein seul, cancers du sein et de l'ovaire, cancers du sein comptant au moins un cas masculin. Il faut retenir que BRCA1 ou BRCA2 sont impliqués dans 95 % des cas de cancers du sein et de l'ovaire dans les familles du BCLC alors qu'ils ne le sont que dans 65 % des cas de cancer du sein seul. On s'attend donc à l'existence d'autres facteurs génétiques de prédisposition au cancer du sein. Malgré

**TABLEAU II.** Contribution des altérations des gènes BRCA1 et BRCA2 d'après les études de liaison génétique réalisées sur plus de 200 familles. Ces études sont indépendantes de la sensibilité de détection des mutations [9].

Familles ayant au moins 4 cas de cancer du sein avant l'âge de 60 ans	BRCA1 (%)	BRCA2 (%)	Autres gènes : BRCA? (%)
Toutes les familles	52 (42-63)	35 (24-46)	13 (3-25)
Familles sein seul	28 (13-45)	37 (20-56)	35 (14-57)
Familles sein-ovaire	80 (66-92)	15 (5-28)	5 (0-17)
Familles avec cas masculins	19 (1-47)	77 (43-97)	4 (0-42)

( ) intervalle de confiance à 95%

plusieurs nouvelles études de liaison génétique réalisées à partir de grandes familles liées ni à BRCA1 ni à BRCA2, aucun autre gène n'a pu être localisé. Il est possible que ces cas familiaux reflètent une prédisposition obéissant à un mode de transmission différent : mode récessif (contribution des deux branches parentales), di- ou oligogénique [10]. L'identification de ces gènes sera issue de stratégies de recherche différentes de l'analyse de coségrégation : étude de liaison non paramétrique de paires de sœurs atteintes, études d'association dont les cas seraient des femmes ayant au moins une sœur atteinte.

La prévalence des sujets porteurs d'une mutation délétère de BRCA1 ou BRCA2 dans la population générale a été estimée grâce à l'étude de population « *Anglian Breast Cancer ou ABC study* » [11, 12]. Il s'agit d'une étude fondée sur la recherche systématique de mutation BRCA1/2 dans une série de cas consécutifs de cancer du sein dont le diagnostic a été porté avant l'âge de 55 ans, entre 1991 et 1996. La reconstitution systématique de l'histoire familiale au premier degré de chaque cas et la prise en compte d'une sensibilité maximale de détection de mutation de 80 % ont permis, par extrapolation, d'estimer la prévalence des mutations BRCA1 et BRCA2 dans la population générale. L'originalité de cette étude est qu'elle intègre des données de population. La prévalence des mutations BRCA1 est estimée à 0,102 % (IC 95 % : 0,042-0,250), soit 1/980 (IC 95 % : 1/2381-1/400) ; celle de BRCA2 à 0,136 % (IC 95 % : 0,066-0,282), soit 1/735 (IC 95 % : 1/1515-1/354). Ainsi, une personne sur 420 serait porteuse d'une altération d'un gène BRCA1 ou BRCA2.

Dans cette même étude, la prise en compte des estimations des risques tumoraux a permis d'estimer la prévalence des mutations chez les femmes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire en fonction de l'âge au diagnostic (**tableau III**). Ainsi, 2,6 % des femmes atteintes de cancer du sein avant 50 ans et 1,9 % de celles qui sont atteintes avant 70 ans seraient porteuses d'une altération d'un gène BRCA1/2.

**TABLEAU III.** Prévalence des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 en fonction de l'âge au diagnostic selon l'ABC study [12].

	Cancer du sein			Cancer de l'ovaire	
	< 40 ans (%)	< 50 ans (%)	< 70 ans (%)	< 50 ans (%)	< 70 ans (%)
<b>BRCA1</b>	2,4	1,2	0,23	5,16	1,95
<b>BRCA2</b>	2,3	1,4	1,67	0,27	1,12

### Risques tumoraux et mutations BRCA1 et BRCA2

Au décours immédiat de l'identification des gènes BRCA1/2, les risques tumoraux associés ont été réestimés à partir des familles du BCLC (**tableau I**). Les critères de recensement des familles ont été pris en compte dans l'estimation des risques, limitant ainsi les biais de recensement et donc leur surestimation. Les valeurs du risque cumulé de cancer du sein associé à une mutation des gènes BRCA1/2 sont très élevés : plus de 80 % à l'âge de 70 ans. Puis ce risque a été réestimé à partir d'études dites "de population",

réalisées selon le schéma de l'étude ABC. Les estimations de ce risque se sont révélées un peu plus faibles. Une méta-analyse récente des 22 études de ce type a estimé des valeurs de risque proches de celles données par l'analyse de ségrégation de la *CASH study*, tout du moins celle du risque associé au gène BRCA1 (**tableau I**) [13]. Les différences d'estimation des risques entre les études de famille et les études de population peuvent refléter l'influence de facteurs modificateurs sur les risques tumoraux de ces gènes. Ces facteurs modificateurs peuvent être environnementaux (en prenant aussi en compte les facteurs hormonaux) et/ou génétiques. Il est à noter que le risque de cancer du sein des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et nées après 1930 est multiplié par 2,5 par rapport à celui des femmes nées avant 1930, suggérant l'influence des facteurs environnementaux sur le risque d'origine génétique [14].

Les mêmes études ont été réalisées pour le risque ovarien et sont résumées dans le **tableau IV** [13]. Le risque ovarien associé au gène BRCA1 est clairement plus élevé à un âge précoce que celui associé au gène BRCA2. Nous rapportons dans le **tableau V** le risque annuel de cancers du sein et de l'ovaire en fonction de la présence d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 [13]. Ce tableau est, à notre sens, très précieux pour la prise en charge

**TABLEAU IV.** Risques de cancer de l'ovaire estimés dans différentes études.

	<b>BRCA1</b> [32]	<b>BRCA2</b> [9]	<b>BRCA1</b> Méta-analyse études de population [13]	<b>BRCA2</b> Méta-analyse études de population [13]
Risque cumulé à 50 ans	29 % (16-40)	0,4 % (0-1)	13 % (8-18)	1 % (0-3)
Risque cumulé à 70 ans	44 % (28-56)	27 % (0-47)	39 % (22-51)	11 % (4-18)

( ) intervalle de confiance à 95%

**TABLEAU V.** Risque annuel de cancer du sein ou de l'ovaire en fonction de la présence d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 selon la méta-analyse de 22 études de population d'Antoniou [13].

	<b>T sein, BRCA1 (%)</b>	<b>T sein, BRCA2 (%)</b>	<b>T ovaire, BRCA1 (%)</b>	<b>T ovaire, BRCA2 (%)</b>
20-24 ans	0,02	0,02	0,001	0,001
25-29 ans	0,11	0,12	0,002	0,002
30-34 ans	0,74	0,36	0,18	0,004
35-39 ans	1,59	0,78	0,28	0,01
40-44 ans	2,92	0,91	0,87	0,08
45-49 ans	4,28	1,34	1,49	0,14
50-54 ans	2,65	1,76	0,96	0,60
55-59 ans	3,01	2,00	1,19	0,75
60-64 ans	2,70	2,17	2,26	0,38
65-69 ans	2,96	2,38	2,49	0,42

d'une femme qui se révèle prédisposée au décès d'un test génétique. Enfin, il faut rappeler que le risque annuel d'atteinte du sein controlatéral est de l'ordre de 3 à 6 % en cas d'altération de BRCA1 et de 2 à 4 % en cas d'altération de BRCA2 [15].

Une influence de la nature et de la position de la mutation a été recherchée tant pour BRCA1 que pour BRCA2. Le risque ovarien apparaît être multiplié par deux pour une mutation située au milieu du gène BRCA2, dans une région appelée *Ovarian Cancer Cluster Region* (OCCR), comparé à une mutation située en dehors de cette région [16].

Les familles du BCLC ont été également très précieuses pour rechercher une augmentation de risque d'autres cancers. En effet, le taux de cancers chez les apparentés de sujets porteurs d'une mutation BRCA1/2 a été comparé au nombre de cas attendus, compte tenu de l'âge et du pays d'origine. Il existe une augmentation du risque de cancer du pancréas associé à une mutation BRCA2 : le risque cumulé à l'âge de 70 ans est de 2,1 % chez les hommes et de 1,5 % chez les femmes [17]. L'augmentation du risque en cas d'altération de BRCA1 est de 1,2 % à l'âge de 70 ans chez les hommes [18]. Ainsi, le risque est multiplié par un facteur compris entre 2 et 3,5 par rapport à celui de la population générale. Il existe également une augmentation du risque de cancer de la prostate associé au gène BRCA2. Le risque à 70 ans est de 7,5 %, correspondant à un risque relatif à 70 ans de 4,7. Il existe un risque modéré de mélanome associé à une mutation BRCA2 (risque relatif de 2,6 à 70 ans), et enfin, un risque de cancer du col utérin en cas de mutation BRCA1 (risque relatif de 3,4 à 70 ans) [17, 18].

## **Les gènes associés à un syndrome particulier**

### **Le syndrome de Li et Fraumeni**

Le syndrome de Li et Fraumeni est, selon sa définition historique, la réunion familiale d'un cas index atteint de sarcome survenu avant l'âge de 45 ans, et de deux cas de cancer survenus avant l'âge de 45 ans (le plus souvent tumeur cérébrale, cancer du sein, hémopathie, cortico-surréno-carcinome), ou un cas de sarcome, quel que soit l'âge au diagnostic, chez deux apparentés dont l'un au moins au premier degré avec le cas index et l'autre au premier ou second degré. Ces tumeurs, souvent multiples, sont d'apparition précoce, survenant dans près de 20 % des cas avant l'âge de 15 ans [19]. Des mutations constitutionnelles hétérozygotes du gène TP53 (mutation sur l'un des deux allèles TP53), gène clé du cycle cellulaire et de l'apoptose, ont été identifiées dans environ 50 % des familles correspondant à la définition classique du syndrome. Ce syndrome de prédisposition, transmis selon un mode dominant, est à l'origine d'un risque de cancer du sein de l'ordre de 40 % avant l'âge de 45 ans. Moins de 1 % des cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 40 ans sont liés à une mutation TP53. D'autres gènes sont très probablement à l'origine de ce syndrome. Des mutations du gène CHEK2, impliqué dans le cycle cellulaire, ont joué récemment un rôle dans de telles situations familiales [20]. Cependant, le rôle de ce gène n'a pas été confirmé [21].



La multiplicité et la diversité des lésions tumorales rendent la prise en charge des sujets porteurs d'une altération de TP53 limitée. Dans cette situation plus que dans toute autre, la décision d'un test chez un sujet à risque doit être mûrement réfléchie [22].

### **La maladie de Cowden ou maladie des hamartomes multiples**

La maladie de Cowden est une pathologie très rare touchant environ une personne sur 100 000. Moins de un pour mille des cas de cancer du sein est lié à cette pathologie. Ce syndrome est caractérisé par la présence de lésions hamartomateuses cutanées (trichilemmomas) de la cavité buccale, de la thyroïde et du tractus digestif. Les hamartomes correspondent au développement architectural anormal d'un tissu donné. La présence de polypes hamartomateux du côlon est un excellent élément du diagnostic. Chez les femmes, une mastopathie sévère est souvent associée à une hypertrophie mammaire dans 50 % des cas. Dans plus de la moitié des cas, ces lésions sont associées à un carcinome mammaire. Le gène responsable, PTEN, a été identifié. Il code pour une protéine impliquée dans le contrôle négatif du signal mitotique et dans la cohésion intracellulaire. Le mode de transmission de la maladie de Cowden est, comme pour les situations précédentes, autosomique dominant [23]. De la même façon, il existe une grande diversité de mutations rendant l'analyse du gène difficile. La prise en charge du risque de cancer du sein est difficile du fait de l'importance de la mastopathie qui peut conduire à l'indication d'une mastectomie prophylactique.

### **Le syndrome de Peutz-Jeghers ou lentiginose péri-orificielle**

La maladie de Peutz-Jeghers est une pathologie très rare, comme la maladie de Cowden, touchant une personne sur 100 000. Elle est caractérisée par des tâches pigmentées de 1 à 5 mm apparaissant sur les muqueuses buccales, vulvaires, anales, les doigts et les genoux. Ces tâches ont tendance à s'atténuer avec l'âge. Il existe des polypes hamartomateux du tractus digestif siégeant le plus souvent sur le grêle, le duodénum, l'estomac et parfois sur le côlon. Ces polypes volumineux sont à l'origine de syndromes occlusifs, d'hémorragies souvent distillantes. Le syndrome est transmis selon le mode autosomique dominant. Il existe un risque de tumeur digestive, du pancréas et de tumeur mammaire. Une étude récente a estimé que le risque de cancer du sein avant l'âge de 65 ans était de 29 % (IC 95 % : 12-62) [24]. Un gène a été identifié, STK11, gène codant pour une kinase dont les protéines cibles ne sont pas encore connues. Les mutations de STK11 rendent compte de seulement 50 % des cas de Peutz-Jeghers, suggérant l'existence d'une hétérogénéité génétique [25].

### **L'ataxie-télangiectasie**

L'ataxie-télangiectasie (AT) est une pathologie héréditaire, transmise selon un mode récessif, qui associe une dégénérescence cérébelleuse, un déficit immunitaire, une hypersensibilité aux radiations ionisantes et une prédisposition aux tumeurs, en

particulier hématologiques, apparaissant souvent dès l'enfance. Le gène principalement responsable, ATM, code pour une protéine kinase, impliquée dans la détection des cassures double-brin de l'ADN, dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la mobilisation de protéines de réparation. Un second gène, MRE11, a été identifié plus récemment; ses altérations sont à l'origine de moins de 5% des cas d'AT. Comme ATM, MRE11 est impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN. Les parents de ces enfants, hétérozygotes ATM (ou MRE11) obligatoires, présentent une radiosensibilité in vitro susnormale et ont un risque de cancer plus important que celui de la population générale. Les femmes ont, en particulier, selon les études les plus récentes, un risque de cancer du sein multiplié par 3 [26]. Alors que la maladie est rare dans la population (un enfant sur 100 000), la fréquence des hétérozygotes est relativement élevée (1/200). Des cas de cancer du sein pourraient être liés à une mutation du gène ATM (risque relatif: 3,2%). Ces estimations n'ont néanmoins pas été confirmées lors de la recherche systématique de mutations chez des femmes atteintes de cancer du sein. Le manque de puissance des études et le type de mutations, pas toujours exploré par des méthodes standard, pourraient expliquer ces résultats discordants. Aujourd'hui, l'étude du gène ATM n'est faite que dans un cadre de recherche. Une étude de cohorte d'enfants apparentés atteints a été mise en place aux niveaux français et européen en 2003 (N. Andrieu et D. Stoppa-Lyonnet) et une surveillance mammographique biennale à partir de l'âge de 40 ans est proposée.

### **Les gènes identifiés à partir des études d'association**

Une autre façon d'identifier des facteurs de prédisposition est la comparaison de la fréquence d'un allèle d'un gène donné dans un groupe de femmes atteintes et un groupe de femmes indemnes appariées avec, au minimum, l'année de naissance. Les allèles étudiés sont, en général, des polymorphismes, c'est-à-dire des variants géniques dont la fréquence est d'au moins 1% dans la population générale. Les gènes les plus étudiés codent pour des enzymes de détoxication des agents mutagènes (CYTP450, GSTP1, GSTM1...). De très nombreuses études ont été faites, avec des résultats souvent non significatifs et parfois discordants. A. Dunning a réalisé, en 1999, une revue exhaustive de ces études et une méta-analyse lorsque plusieurs études ont testé le même allèle [27]. Retenons les variants principaux suivants: l'allèle Val105 du gène GSTP1 confère un risque relatif (RR) de 1,60 par rapport aux non-porteurs ( $p = 0,02$ ); l'allèle Pro72 du gène TP53 confère un RR de 1,27 ( $p = 0,03$ )<sup>(1)</sup>; enfin, une délétion homozygote du gène GSTM1 confère un RR de 1,33 chez les femmes après la ménopause ( $p = 0,04$ ). Influençant peu le risque et, par là, la prise en charge des patientes, ces résultats ne sont aujourd'hui pas pris en compte dans la pratique clinique. Des études reposant sur de grands effectifs sont en cours pour examiner

---

1. Il s'agit ici d'un variant fréquent de TP53 qui n'inactive pas totalement la protéine P53 correspondante et non d'une mutation inactivatrice à l'origine du syndrome de Li et Fraumeni.

l'effet conjoint de ces facteurs, ainsi que leurs éventuelles interactions avec des facteurs de l'environnement (prise de contraceptifs oraux, de THS...). Il est possible que des situations relativement simples combinant deux variants soient à l'origine de risques élevés et donc, puissent expliquer certaines formes familiales non associées à une mutation de BRCA1 ou BRCA2.

## Indications de la consultation de génétique et des études moléculaires

---

Les indications de tests génétiques de prédisposition au cancer du sein reposent sur l'analyse de l'histoire personnelle et familiale d'une femme à risque. À titre systématique, même si, finalement, les indications d'analyse des gènes STK11 et PTEN seront rares, il faut rechercher des signes d'hamartomatose. Concernant le syndrome de Li et Fraumeni, les indications d'étude du gène TP53 sont souvent retenues en seconde intention, au décours d'une analyse négative des gènes BRCA1 et BRCA2. En effet, comme on l'a évoqué plus haut, le diagnostic de syndrome de Li et Fraumeni est accompagné d'un bénéfice extrêmement limité pour la prise en charge des familles et est plutôt source d'anxiété majeure.

Les indications d'étude des gènes BRCA1/2 chez le cas index reposent sur un certain arbitraire qui est un compromis entre la probabilité d'identifier une mutation BRCA1/2 et les capacités d'analyse des laboratoires. L'expertise collective INSERM-FNCLCC sur la prise en charge des femmes à haut risque de cancer du sein, parue en 1998, avait retenu qu'un test pouvait être proposé si la probabilité de prédisposition du cas index était d'au moins 25 % [28], ce qui correspond à une probabilité de détection d'une mutation comprise entre 10 et 16 % selon qu'il s'agit d'une famille de type cancer du sein seul ou cancers du sein et de l'ovaire (prise en compte de la contribution de BRCA à 95 % des formes dites héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire et de 65 % pour les familles de type cancer du sein seul et d'une sensibilité de détection de mutation de 70 %). Ces probabilités de prédisposition peuvent correspondre, à titre d'exemple, aux situations familiales suivantes :

- au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes apparentées au premier ou au second degré ;
- deux cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans ;
- deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est masculin ;
- deux cas chez des apparentées du premier degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire.

Certains proposent une indication de test génétique devant les situations individuelles suivantes (absence d'histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire) :

- association d'un cancer du sein et d'un cancer primitif de l'ovaire ;

- cancer du sein de type histologique médullaire (les formes médullaires sont dix fois plus fréquentes en cas de mutation BRCA1) ;
- diagnostic de cancer du sein très indifférencié chez une femme de 40 ans ou moins [29].

Le caractère bilatéral d'un cancer du sein n'est pas pris en compte, car le recul est insuffisant pour estimer la valeur prédictive de la présence d'une mutation.

Lors de la mise à jour des recommandations de prise en charge des femmes à risque de cancer du sein publiée en janvier 2004, le seuil de 10 % de détecter une mutation BRCA1/2 était toujours retenu [1]. Mais alors que l'expertise de 1998 décourageait de retenir comme cas index une personne qui était indemne de cancer du sein ou de l'ovaire, la mise à jour de 2004 retient l'indication d'une étude chez une femme dont l'histoire familiale est très évocatrice d'une prédisposition, en particulier s'il y a des antécédents de cancer de l'ovaire. Si le résultat est négatif, on restera cependant prudent sur sa signification qui n'éliminera pas une prédisposition génétique sous-jacente.

Enfin, la mise à jour 2004 a proposé un score permettant d'orienter la personne vers la consultation de génétique. À notre sens, ce score peut aussi être utilisé comme base d'indication d'étude BRCA1/2 cas index (*tableau VI*).

**TABLEAU VI.**

*Score d'indication de consultation de génétique et, par extension (selon le point de vue des auteurs), de l'indication des tests BRCA1/2 chez les cas index selon la mise à jour 2004 des recommandations de prise en charge des femmes à risque de cancer du sein [1].*

T sein chez une femme avant 30 ans	4
T sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
T sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
T sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
T sein chez un homme	4
T ovaire	3

*Addition de chaque point par cas T sein (ou ovaire) si cas dans la même branche parentale : 5 : excellente indication ; 3 ou 4 : indication possible ; 1 ou 2 : utilité médicale faible.*

Concernant les tests chez les apparentées d'une famille où une mutation BRCA a été identifiée, il n'y a pas de limitation des indications de prescription. La limite de la prescription n'est pas liée aux capacités du laboratoire mais à la démarche active des apparentées.

Rappelons de plus que les lois de bioéthique encadrent la prescription des tests génétiques, en particulier ceux des apparentées asymptomatiques. "Chez une personne asymptomatique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle qui doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au ministre de la Santé selon des modalités fixées par arrêté." Du fait de la complexité des informations et des enjeux familiaux d'une telle démarche, les groupes de travail comme le groupe génétique et cancer de la FNCLCC recommandent que la prescription chez le cas index ait également lieu dans le cadre d'une consultation de génétique. Ces consultations sont multidisciplinaires et intègrent des prises en charge psychologique et médicale, voire, une prise en charge chirurgicale pour le risque ovarien.

## Des tests génétiques pour quelle prise en charge ?

---

On peut résumer en quelques lignes l'impact des tests de prédisposition au cancer du sein. On pourra se reporter à la mise à jour 2004 de la prise en charge des femmes à haut risque de cancer du sein pour une description détaillée [1]. L'identification d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 dans une famille donnée permet de retenir de façon claire que l'histoire familiale n'est pas fortuite et permet de proposer un test génétique aux apparentés. Dans la moitié des cas (pour les apparentés au premier degré d'une personne porteuse de la mutation), le résultat sera rassurant (on rappellera cependant le risque de la population générale). Dans la seconde moitié, le diagnostic de prédisposition conduira à la mise en place d'une surveillance mammaire clinique bi-annuelle dès l'âge de 20 ans, puis d'une surveillance annuelle par imagerie dès l'âge de 30 ans, voire dès 25 ans si un premier diagnostic a eu lieu dans la famille avant l'âge de 34 ans. L'IRM, très probablement et de façon standard, va venir s'ajouter à la mammographie et à l'échographie, mais elle doit être pratiquée en milieu sénologique interventionnel. En effet, on sait que le prix de la très grande sensibilité de l'IRM est son manque de spécificité [30]. L'alternative à la surveillance mammaire est aujourd'hui la mastectomie prophylactique. Ce geste mutilant et irréversible peut être proposé. L'accompagnement multidisciplinaire d'une femme à risque s'interrogeant sur cette option est crucial. Il doit permettre à une jeune femme (d'au moins 30 ans) de s'approprier une décision difficile et de vivre dans la plus grande sérénité possible l'ensemble de sa démarche : du choix de sa décision à l'après-chirurgie. Le deuxième impact d'un résultat défavorable est la prévention du risque de cancer de l'ovaire. L'annexectomie est un geste recommandé dès l'âge de 40 ans, voire 35 ans si le projet parental est accompli. On peut regretter que, dans la mise à jour 2004, l'âge auquel est recommandé ce geste en cas de mutation BRCA2 ne soit pas discuté. En effet, comme les **tableaux IV et V** le montrent, le risque d'atteinte ovarienne avant 50 ans est de moins de 1 %, le risque de cancer de l'ovaire étant cumulé dans la population générale à l'âge de 70 ans. Rappelons, de plus, que l'annexectomie prophylactique diminue le risque de cancer du sein par un facteur 2.

Enfin, l'autre enjeu de ces tests est de savoir pour un parent s'il a un risque ou non d'avoir transmis ce facteur de prédisposition à ses enfants.

## Conclusion

---

Aujourd'hui, dans certaines situations familiales de cancers du sein et de l'ovaire, des tests génétiques sont proposés. Leurs enjeux principaux, nous l'avons vu précédemment, ont pour but essentiel de rassurer ou d'anticiper et d'intensifier une surveillance mammaire et de recommander une chirurgie prophylactique ovarienne. Ces propositions reposent sur ce que l'on sait des risques tumoraux dont les meilleures estimations aujourd'hui sont celles de la méta-analyse d'Antonioni [13]. D'autres questions sont ouvertes : quel est

l'impact sur les risques tumoraux de l'exposition aux estrogènes et progestatifs ? Y a-t-il des facteurs génétiques modificateurs des risques ? Quel est le pronostic des cancers liés à une mutation BRCA1 ou BRCA2 ? Quelles sont leur chimio- et radiosensibilité ? Des études de cohortes prospectives, comme celle de l'*International BRCA1/2 Carrier Cohort Study* (IBCCS), à laquelle participe activement la cohorte française GENEPSO, devraient permettre de répondre à ces questions [31].

Enfin, un autre défi reste à relever : l'identification des autres facteurs de prédisposition génétique au cancer du sein. Aujourd'hui, une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 est identifiée dans environ 20 % des formes familiales étudiées. La prise en compte de l'insuffisance de sensibilité des stratégies d'analyse de mutation, des variants de signification biologique inconnue dont certains sont associés à une augmentation du risque tumoral et, enfin, l'existence de formes familiales fortuites de cancer du sein n'expliquent pas les 80 % de formes familiales sans mutation identifiée. Lorsque ces gènes seront identifiés, se poseront à nouveau les mêmes questions. Ainsi, pas à pas, on devrait tendre vers une meilleure connaissance du risque individuel de cancer du sein.

## Références bibliographiques

- [1] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91: 219-37.
- [2] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 232-42.
- [3] Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-9.
- [4] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
- [5] Narod SA, Feunteun J, Lynch HT et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338: 82-3.
- [6] Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-92.
- [7] Smith SA, Easton DF, Evans DG et al. Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nat Genet* 1992; 2: 128-31.
- [8] Monteiro AN. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet* 2003; 19: 312-5.
- [9] Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89.
- [10] Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002; 31: 33-6.
- [11] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G et al. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet Epidemiol* 2001; 21: 1-18.
- [12] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002; 86: 76-83.

- [13] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-30.
- [14] Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L et al. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995; 64: 394-8.
- [15] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2328-35.
- [16] Thompson D and Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 410-9.
- [17] BCLC. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-6.
- [18] Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1358-65.
- [19] Chompret A, Brugieres L, Ronsin M et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000; 82: 1932-7.
- [20] Bell DW, Varley JM, Szydlo TE et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286: 2528-31.
- [21] Bougeard G, Limacher JM, Martin C et al. Detection of 11 germline inactivating TP53 mutations and absence of TP63 and HCHK2 mutations in 17 french families with Li-Fraumeni or Li-Fraumeni-like syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 253-7.
- [22] Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C et al. Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management. *Bull Cancer* 2001; 88: 581-7.
- [23] Longy M. Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach. *Bull Cancer* 2001; 88: 1153-8.
- [24] Lim W, Hearle N, Shah B et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003; 89: 308-13.
- [25] Olschwang S, Boisson C, Thomas G. Peutz-Jeghers families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. *J Med Genet* 2001; 38: 356-60.
- [26] Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K et al. Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer* 2001; 93: 288-93.
- [27] Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD et al. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 843-54.
- [28] Eisinger F, Alby N, Bremond A et al. Inserm ad hoc committee: Recommendations for the management of women with a genetic risk for developing cancer of the breast and/or the ovary. *Bull Cancer* 1999; 86: 307-13.
- [29] Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1206-10.
- [30] Meunier M, Stoppa-Lyonnet D. MRI for breast-cancer screening in women with predisposition: an advance in detection? *Med Sci (Paris)* 2005; 21: 26-7.
- [31] Antoniou AC, Goldgar DE, Andrieu N et al. A weighted cohort approach for analysing factors modifying disease risks in carriers of high-risk susceptibility genes. *Genet Epidemiol* 2005; 29: 1-11.
- [32] Ford D, Easton DF, Bishop DT et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994; 343: 692-5.