

la vie, les cancers résultent d'altérations de l'ADN, la molécule qui stocke les informations génétiques. Les cellules n'acquièrent une capacité de prolifération incontrôlée et d'invasion des autres tissus qu'après l'apparition de mutations dans plusieurs gènes cancérogènes. Les progrès de la cancéro-

logie ont montré que de petits groupes de cellules précancéreuses (encore bénignes, mais sur le chemin du développement cancéreux) ou cancéreuses présentent souvent des changements génétiques détectables.

Les analyses cytologiques existantes, tel l'examen d'un frottis cellu-

laire au microscope, permettent rarement d'identifier de petits nombres de cellules anormales : les changements de taille ou de forme sont difficilement perceptibles. En revanche, l'analyse de l'ADN révèle la présence d'un petit nombre de cellules porteuses de mutation génétique libérées par un organe cancéreux dans les fluides de l'organisme (comme l'urine, les expectorations ou les écoulements mammaires). La technique d'amplification des gènes (*Polymerase Chain Reaction*, ou PCR) fabrique des millions de copies d'une molécule d'ADN provenant d'une cellule précancéreuse ou cancéreuse. Ainsi une seule goutte de fluide corporel suffit pour l'analyse.

L'ADN copié par PCR peut ensuite être hybridé : on sépare les deux brins de la double hélice d'ADN et l'on étudie la réassociation de ces brins avec des sondes génétiques constituées d'un brin d'ADN qui contient une mutation spécifique présente dans les cellules cancéreuses. Lorsque l'ADN testé se lie à la sonde, on déduit qu'il contient la mutation recherchée (l'association est révélée par un traceur radioactif ou par un colorant fluorescent, lié à la sonde : voir l'encadré, page 80).

À l'Université de médecine Johns Hopkins, nous étudions les mutations révélatrices du cancer dans les expectorations, l'urine et les selles. Il y a plusieurs années, notre équipe a détecté des mutations de l'oncogène *ras* en étudiant les selles de patients qui avaient des polypes (des excroissances précancéreuses) du côlon ou de patients atteints de cancer du côlon.

Nous avons alors cherché si la recherche de mutations du gène *ras* dans les selles serait une méthode de dépistage efficace : nous espérons détecter les polypes avant leur visualisation par coloscopie (l'examen endoscopique du côlon), afin d'avancer leur ablation et de réduire les risques de cancer.

Dans les années à venir, l'identification des mutations du gène *ras* pourrait devenir courante dans les laboratoires d'analyses médicales, mais ce n'est pas une panacée : quand on cherche les diverses mutations d'un même gène, les méthodes actuelles sont fastidieuses et coûteuses, parce qu'on doit utiliser une sonde différente pour rechercher chaque mutation. Une autre méthode de détection utilise des seg-

Susceptibilités au cancer colorectal

Les susceptibilités génétiques héréditaires sont dues à l'altération d'un gène, qui peut être transmise d'une génération à l'autre. Elles sont à l'origine de dix pour cent des cancers du côlon et du rectum, et concernent, en France, 3 000 nouvelles personnes et leur famille chaque année. Au Laboratoire de génétique des tumeurs de l'Institut Curie, nous avons mis au point des tests qui permettent d'établir le risque de cancer du côlon ou du rectum des personnes appartenant à des familles dans lesquelles existe une prédisposition génétique. Deux prédispositions sont aujourd'hui caractérisées, la polyposse adénomateuse familiale et le syndrome HNPCC.

La polyposse adénomateuse familiale se manifeste par le développement de centaines, voire de plusieurs milliers, de polypes, nommés adénomes, sur le côlon et le rectum. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, la croissance et la transformation d'un ou de plusieurs de ces polypes en cancer est inéluctable. L'intervention chirurgicale doit donc être entreprise avant l'apparition du cancer. Son but est de supprimer le risque de survenue d'un tel cancer. Les polypes apparaissent généralement dès l'âge de 10-12 ans, mais la transformation d'un polype en cancer ne se fait que très exceptionnellement avant l'âge de 20 ans. En revanche, en l'absence de traitement, ces polypes dégénèrent en cancer chez la plupart des patients avant l'âge de 40 ans. Idéalement, le traitement doit donc être réalisé avant l'âge de 20 ans.

La recherche de l'altération génétique responsable se fait à partir d'un prélèvement sanguin. L'efficacité des méthodes actuelles permet son identification dans près de 90 pour cent des cas. La surveillance, restreinte aux seules personnes porteuses de l'altération génétique, consiste en des coloscopies annuelles à partir de 11 ans.

Le syndrome HNPCC (cancer colorectal héréditaire sans polyposse) repose sur une histoire familiale que l'on peut résumer selon les trois critères suivants : au moins trois sujets ont été atteints de cancer colique ou rectal au sein de la même famille ; ces malades sont unis par un lien de parenté au premier degré (parent, fratrie) ; l'un au moins s'est révélé avant l'âge de 50 ans.

Les malades ou d'autres membres de leur famille peuvent avoir développé des cancers d'autres sites, en particulier de l'utérus. Les cancers sont le siège d'altérations génétiques caractéristiques dans plus de 90 pour cent des cas. Dans les familles répondant à ces critères, y compris lorsque aucune altération génétique causale n'a pu être identifiée, une surveillance coloscopique doit être proposée, à un rythme biennal, dès l'âge de 25 ans ou cinq ans avant l'âge au diagnostic de cancer le plus précoce dans la famille, s'il survient plus tôt, ainsi qu'une surveillance gynécologique annuelle chez les femmes après 30 ans, consistant en une échographie endovaginale, éventuellement complétée d'un frottis aspiratif.

La proportion des syndromes HNPCC associée à une mutation génétique constitutionnelle n'est pas établie. Elle est estimée à 70 pour cent. La recherche de cette mutation se fait de la même manière que dans la polyposse adénomateuse.

Sylviane OLSCHWANG, Unité INSERM 434, Institut Curie, Paris