

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 polyposé adénomateuse familiale et le syndrome HNPCC.

La polyposé 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 polyposé) 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 polyposé adénomateuse.

Sylviane OLSCHWANG, Unité INSERM 434, Institut Curie, Paris

ments d'ADN répétitifs, nommés séquences microsatellites. Ces dernières ne contribuent pas au fonctionnement cellulaire, car elles ne codent pas de protéines ; elles sont pourtant très utiles pour le dépistage du cancer et pour l'identification génétique des suspects dans les enquêtes criminelles. L'absence d'une partie de ces séquences (ou une modification de leur taille) indique l'existence d'une mutation : une portion de chromosome contenant des séquences microsatellites a été détruite.

Lors d'une étude restreinte, nous avons recherché les séquences microsatellites anormales dans l'urine de patients présentant des symptômes de tumeur de la vessie. Nous avons trouvé des différences dans les séquences microsatellites de l'ADN extrait de l'urine et

dans les séquences de l'ADN extrait du sang : la vessie rejette des cellules cancéreuses dans l'urine, mais pas dans le sang, qui sert donc d'échantillon de contrôle. Pour 19 des 20 patients testés, nous avons découvert des modifications des séquences microsatellites révélatrices de l'absence d'une région chromosomique entière. Puis nous avons retrouvé ces mêmes anomalies dans des biopsies de tumeurs prélevées aux patients. Les patients non cancéreux ne présentent pas ces altérations. Bien que le test soit passé à côté d'un cas, le taux de détection, égal à 95 pour cent, est supérieur au taux de détection par des techniques plus classiques, telles que l'observation de frottis pour le dépistage des cancers du col de l'utérus.

Ces tests des séquences microsatellites sont plus simples et moins coûteux

que les recherches de mutations de gènes tels que *ras*. Ils peuvent être entièrement automatisés : les biologistes n'ont besoin que d'une goutte de sang et d'urine. Des machines à PCR dupliquent alors l'ADN et recherchent les séquences microsatellites, révélant rapidement les tumeurs invisibles de la vessie. Les essais de plus grande envergure semblent confirmer nos premiers résultats. Il reste à déterminer si cette méthode est adaptable à tous les types de cancers.

On pourrait également dépister des cancers en cherchant les protéines produites par des gènes mutés ou par les gènes normaux de cellules cancéreuses. Ainsi la PSA est un antigène spécifique de la prostate (*Prostate-Specific Antigen*), qui circule dans le sang de personnes atteintes de cancer de la

Les tests génétiques sont-ils prématurés ?

L'apparition de tests de dépistage des mutations génétiques transmises qui prédisposent au cancer a déclenché une polémique médicale. Dans les années 1980, des cancérologues ont découvert un premier marqueur de la prédisposition au cancer, une mutation génétique à l'origine du rétinoblastome, ou tumeur maligne de l'œil. Puis, au milieu des années 1990, la découverte de gènes associés au cancer du sein et la mise au point de tests de prédisposition à cette maladie ont suscité un débat public : que faire quand le test est positif ?

Cette question est difficile, parce que l'interprétation des résultats des tests est encore floue. Si un test indique la présence d'une mutation génétique, une femme avec des antécédents de cancer du sein dans sa famille a 85 pour cent de risque (mais pas de certitude) de contracter la maladie. D'autre part, le risque demeure inconnu pour une femme porteuse de la mutation, mais dont aucun parent n'a contracté la maladie.

Une femme qui connaît les résultats du test doit faire un choix difficile. Un test négatif peut donner une confiance injustifiée : le risque reste identique à celui du reste de la population pour les cancers non génétiques, qui représentent la quasi-totalité des cas. Il peut également résulter d'une imprécision du test.

Un test positif ne facilite pas non plus le choix. Une surveillance accrue peut être inefficace, car les mammographies ne détectent pas toutes les tumeurs, et l'ablation préventive des deux seins ne prévient pas la réapparition de tumeurs dans les tissus restants.

En outre, certains s'inquiètent de l'usage abusif que pourraient faire assureurs et employeurs des résultats de tests. Certains États américains ont déjà promulgué des lois pour empêcher les compagnies d'assurances d'établir une discrimination de leurs clients en fonction de tests génétiques. En outre, une loi fédérale mettant hors la loi ce type de discrimination est en cours d'élaboration. Jusqu'à ce que ces problèmes soient résolus, les centres de recherche sur le cancer ont demandé que les tests ne soient effectués que pour poursuivre les efforts de recherche.

Néanmoins, la course aux tests a commencé. Une clinique propose un test pour une mutation qui prédispose au cancer du sein, trouvée préférentiellement chez les femmes juives ashkénazes. Deux sociétés, *Myriad Genetics* et *Oncor-Med*, ont mis au point des tests plus complets, qui dépistent des mutations variées des deux gènes du cancer du sein les mieux connus, *BRCA1* et *BRCA2*. Ces tests devraient être utilisés couramment à l'hôpital d'ici quelques années.

Déjà les milieux médicaux commencent à accepter l'utilisation de ces tests hors des structures de recherche. L'Association américaine d'oncologie clinique s'est dissociée d'autres groupes, en recommandant que les tests soient autorisés aux personnes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Les partisans des tests estiment qu'il est inadmissible de ne pas utiliser des informations qui pourraient sauver les patients ; les ambiguïtés et les inquiétudes associées aux tests peuvent être résolues par une assistance appropriée.

D. Sidransky préconise que les femmes qui ont une mutation génétique qui prédispose au cancer du sein se soumettent à un programme de surveillance et soient candidates pour des essais de nouveaux médicaments. Naturellement les patients seront inquiets de se savoir porteur d'une mutation, mais ne vaut-il pas mieux être inquiet que mort ?

Tous les médecins ne partagent pas ce point de vue. Francis Collins, qui dirige le Centre américain de recherche sur le génome humain, est inquiet, car il pense que l'on saura dépister les prédispositions héréditaires avant de savoir conseiller médicalement les patients : sans ces conseils, comment les patients et leurs familles prendront-ils des décisions dont dépend leur qualité de vie ?

CHROMOSOME 17



Tomo Narashima