

5

Epidémiologie génétique et modèles de prédisposition

C. BONAÏTI-PELLIÉ, L. ESSIUX, D. STOPPA-LYONNET, J. FEINGOLD

L'implication de facteurs génétiques dans le cancer du sein est soupçonnée depuis très longtemps. Le *Traité des tumeurs* de Broca (1866) rapporte une famille comportant de très nombreux cas de cancer apparaissant à un âge précoce sur quatre générations. L'existence de telles familles a été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature et leur fréquence non négligeable a fait penser à l'existence de formes particulières de cancer se transmettant comme des maladies héréditaires selon les lois de Mendel (Warthin, 1913). Un médecin américain, Henry Lynch (1974), s'est spécialisé dans l'étude de ce type de familles de cancers (du sein ou d'autres organes) qu'il voit en consultation et conseille depuis plus de vingt ans.

Parallèlement à ces observations, la démonstration de l'existence d'agents mutagènes et carcinogènes alimentait la théorie mutationnelle du cancer selon laquelle la tumeur serait le résultat d'un processus multi-étape. La phase d'initiation serait elle-même la conséquence de plusieurs événements, des mutations somatiques successives, dont le nombre pourrait être déduit de la variation avec l'âge de la mortalité par cancer (Ashley, 1969). Burch (1965) avait formulé l'hypothèse que, dans certains cas, la première mutation pourrait être germinale et donc se produire avant la conception, dans les gamètes de l'un des parents. Knudson (1971) a repris cette idée et développé une théorie dans le cas du rétinoblastome — tumeur de la rétine atteignant le très jeune enfant —, théorie qui tenait compte de la particularité de cette tumeur, à savoir son origine embryonnaire. En utilisant les données sur la transmission familiale de la tumeur et sur la distribution de l'âge de survenue, il a proposé l'hypothèse que deux mutations seulement étaient nécessaires au développement d'une tumeur dans une cellule. La première de ces mutations pourrait être germinale (héritée des parents ou *de novo*) — expliquant alors les formes familiales et bilatérales —, ou somatique. C'est la survenue d'une deuxième

mutation, toujours somatique, dans un rétinoblaste déjà touché par la première mutation, qui provoquerait le développement de la tumeur. Par la suite, Comings (1973) émit l'hypothèse que ces deux mutations pourraient concerner les deux allèles d'un même gène, hypothèse qui se trouva confirmée quelques années plus tard par la comparaison des génotypes constitutionnel et tumoral chez les individus porteurs d'une forme héréditaire (Godbout et coll., 1983 ; Cavenee et coll., 1983). Ce gène sera par la suite qualifié de gène suppresseur de tumeur ou anti-oncogène (Knudson, 1983) car l'apparition de la tumeur serait la conséquence d'une absence complète d'expression de ce gène. Le gène fut cloné quelques années plus tard (Friend et coll., 1986), aboutissant à la découverte du premier gène de prédisposition au cancer.

Depuis cette date, plus de dix gènes majeurs de prédisposition ont été mis en évidence, grâce aux progrès d'une part des techniques de biologie moléculaires, d'autre part des capacités de calcul des ordinateurs, qui sont venus nourrir le développement de l'épidémiologie génétique. Dans le cancer du sein, deux gènes majeurs, BRCA1 et BRCA2, ont été identifiés.

Une autre voie de recherche est actuellement amorcée, celle des gènes de prédisposition que l'on pourrait qualifier de « mineurs » dans le sens où les allèles de prédisposition ne donnent à eux seuls qu'une faible augmentation du risque de cancer, mais où ils pourraient agir en interaction avec des carcinogènes de l'environnement et avec d'autres gènes de susceptibilité. Dans le cancer du sein, on soupçonne en particulier l'allèle muté de l'ataxie-télangiectasie à l'état hétérozygote (Swift et coll., 1991).

Dans ce chapitre, nous aborderons essentiellement la démarche qui a permis de conclure à l'existence de facteurs héréditaires dans le cancer du sein, les différents modèles génétiques qui sont maintenant admis et l'évolution des méthodes qui ont permis de reconnaître ces modèles. Enfin, nous verrons comment on peut évaluer le risque qu'un individu soit atteint en fonction de l'état des connaissances et de l'information dont on dispose sur lui et sur sa famille.

Abord épidémiologique de la composante familiale dans le cancer du sein

Hormis l'observation clinique de larges familles comportant plusieurs cas de cancer du sein, la recherche des facteurs génétiques a d'abord été abordée indirectement via les études cas-témoins, soit en comparant la fréquence des cas ayant des antécédents familiaux de cancer du sein à celle des témoins, soit en comparant la fréquence de ces cancers chez des apparentés de cas à la fréquence chez des sujets témoins. Malgré le biais de mémorisation concernant les antécédents familiaux des cas par rapport aux témoins, elles ont fourni une mesure de l'association entre le risque de cancer et les antécédents

familiaux. Le tableau ci-dessous (d'après la revue d'Offit et Brown, 1994) montre que les risques relatifs estimés sont dépendants du degré et du type de parenté, de la bilatéralité, du caractère pré- ou postménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparenté atteint.

Apparenté atteint	Risque relatif
mère	1,7-4
sœur	2-3
sœur, préménopausique	3,6-5
sœur, postménopausique	2
sœur, bilatéral, âge < 40	11*
sœur et mère	2,5-1,4
sœur et mère, préménopausique, bilatéral	39**
apparenté du second degré	1,4-2
apparenté du troisième degré	1,35

* intervalle de confiance à 95 % : 4-27

** risque pour la classe d'âge 20-39 qui a le risque de base le plus faible.

L'étude dérivée de l'étude CASH (cancer and steroid hormone) portant sur plus de 4 000 patientes âgées de 20 à 54 ans, a permis de mettre en évidence un effet de l'âge du proposant sur la force de l'association entre la maladie et l'existence d'apparentés atteints. Le risque des mères de cas était équivalent au risque des sœurs de cas, suggérant que les facteurs génétiques étaient plutôt dominants que récessifs (Claus et coll., 1990).

Les études cas-témoins ne permettent pas de proposer des modèles de prédisposition génétique, même simples, expliquant les observations de cancers familiaux. Elles ne permettent pas non plus d'estimer la proportion de sujets atteints, ni l'évolution du risque de survenue en fonction de l'âge chez les sujets susceptibles. Ces paramètres sont pourtant cruciaux car ils permettent d'appréhender la part de cancers attribuable à des gènes majeurs et ils sont également nécessaires pour la localisation d'éventuels gènes de susceptibilité.

Analyses de ségrégation

Les analyses de ségrégation permettent en partie de répondre à ces interrogations. Ces analyses étudient la distribution familiale des cancers dans des familles et cherchent à déterminer le modèle qui explique le mieux les données observées, notamment à mettre en évidence un éventuel gène majeur parmi l'ensemble des facteurs intervenant dans le déterminisme d'une maladie. Ces analyses ont été faites soit dans des familles clairement identifiées comme appartenant à des syndromes familiaux, soit dans des familles recensées par l'intermédiaire d'un cas non sélectionné pour ses antécédents familiaux. Dans le premier cas, ces analyses cherchent surtout à confirmer l'existence d'un gène dominant rare responsable de cette catégorie de familles

et essaient d'estimer les risques des sujets susceptibles. Dans le second cas, elles visent à proposer un modèle général expliquant l'excès de risque familial. Dans le cancer du sein, la plupart des études ont conclu à l'existence d'un gène majeur dominant rare expliquant 5 à 10 % de tous les cas (Williams et Anderson, 1984 ; Newman et coll., 1988). L'analyse de ségrégation basée sur l'étude CASH (Claus et coll., 1991) — dont la méthodologie est la moins contestée — a proposé l'existence d'un gène dominant ayant une fréquence de 0,003 dans la population et associé à un risque chez les susceptibles de 0,14 avant 40 ans, 0,38 avant 50 ans et 0,67 avant 70 ans. L'évolution du risque en fonction de l'âge des sujets susceptibles et l'excès de risque chez les sujets jeunes, sont compatibles avec la théorie multi-étape des cancers puisque les sujets susceptibles ont déjà, par l'existence d'une mutation constitutionnelle, « franchi » une étape (ou au moins une étape) dans le processus de la tumorigenèse. De plus cette courbe est totalement compatible avec l'excès de cas précoces observé dans les familles « historiques ».

Les résultats d'analyses de ségrégation doivent être interprétés avec prudence. En effet, les méthodes utilisées présentent en général des limites majeures. En particulier, ces méthodes comparent des modèles entre eux, de sorte que le modèle génétique retenu est le plus vraisemblable parmi ceux qui sont comparés, ce qui ne veut pas dire que les distributions familiales de cas soient effectivement expliquées par ce modèle. Ainsi les études qui ne comparent que des modèles monogéniques ne peuvent conclure à l'existence d'autres formes d'hérédité. Dans cet ordre d'idée, Dizier et coll. (1993) ont montré que l'on pouvait conclure à l'existence d'un gène dominant en présence de données générées sous un modèle supposant l'existence de deux gènes interagissant entre eux (phénomène d'épistasie). Par ailleurs, comme cela est désormais possible grâce aux développements des modèles dits régressifs (Bonney, 1986 ; Abel et Bonney, 1990 ; Demenais, 1991), il est important de prendre en compte l'effet de covariables environnementales qui peuvent expliquer une ressemblance familiale non génétique due aux expositions communes dans la famille. Ceci sera largement commenté dans le chapitre 6 « Interactions entre facteurs génétiques et facteurs de la vie reproductive dans l'étiologie du cancer du sein ». Enfin, il faut remarquer que les estimations des fréquences géniques et des pénétrances sont biaisées si l'on ne prend pas correctement en compte le recensement des familles.

Identification des gènes responsables des sous-entités mendéliennes

La localisation et l'identification des gènes de prédisposition à ces formes familiales a été possible grâce à l'étroite collaboration entre cliniciens, généticiens épidémiologistes et biologistes moléculaires.

Les études de liaison génétique ont permis dans un premier temps de localiser les gènes grâce à la méthode des lod scores (Morton, 1955). Cette approche

statistique est basée sur la coségrégation de gènes selon leur position sur un chromosome. Si deux locus sont proches sur le génome, l'haplotype constitué d'un allèle de chacun des locus situés sur le même chromosome, se transmet comme un seul gène. Si les locus sont éloignés ou situés sur deux chromosomes différents, on observera une ségrégation indépendante des allèles. Le pourcentage de recombinaison entre les deux locus, noté θ , est fonction de la distance entre les deux locus. Les analyses de liaison étudient la coségrégation de marqueurs génétiques (jouant le rôle de balise) avec le gène que l'on suppose être responsable de la maladie (de localisation inconnue) dans un échantillon de familles. On compare les hypothèses d'absence de liaison ($\theta = 0,5$) et d'existence d'une liaison ($\theta < 0,5$) en calculant le logarithme à base dix du rapport des probabilités des observations sous chacune des deux hypothèses. Si cette quantité, le lod score, est supérieure à 3, on conclut alors à l'existence d'une liaison. Risch (1992) explique les raisons de ce seuil très conservateur dans une revue sur la méthode des lod scores. Par rapport aux maladies génétiques le problème posé par les syndromes familiaux est plus complexe car il n'y a pas d'équivalence entre le caractère observé (atteint/non atteint) et le statut porteur ou non porteur d'une mutation. L'estimation du risque de cancer du sein en fonction de l'âge chez les sujets susceptibles et non susceptibles (les pénétrances) est nécessaire pour exprimer la relation entre les observations et le génotype au locus de susceptibilité.

Les analyses de liaison permettent de mettre en évidence une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire l'existence de différents locus responsables de la prédisposition héréditaire. A la suite de la localisation de BRCA1 (Hall et coll., 1990), Easton et coll. (1993) ont ainsi mis en évidence une hétérogénéité génétique dans la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, qui a été confirmée par la suite par la localisation de BRCA2 (Wooster et coll., 1994). A partir des données du *Breast Cancer Linkage Consortium*, ils ont pu évaluer les proportions de familles expliquées par chacun de ces deux locus et par un hypothétique troisième locus pouvant lui-même être hétérogène et que nous noterons BRCA_X. Soient α_{17} , α_{13} et α_x les proportions de familles expliquées respectivement par BRCA1 (sur le chromosome 17, BRCA2 (sur le chromosome 13) et BRCA_X. Selon les manifestations cliniques observées dans la famille, ces estimations ne sont pas les mêmes. Dans les familles ayant au moins un cas de cancer de l'ovaire, $\alpha_{17} = 0,79$, $\alpha_{13} = 0,16$ et $\alpha_x = 0,05$ (non significativement différent de 0). Dans les familles comportant au moins un cas de cancer du sein chez l'homme, ces proportions sont inversées pour BRCA1 et BRCA2 avec : $\alpha_{17} = 0,21$, $\alpha_{13} = 0,76$ et $\alpha_x = 0,03$ (non significativement différent de 0). Enfin, lorsque l'on observe que des cancers du sein chez des femmes : $\alpha_{17} = 0,26$, $\alpha_{13} = 0,36$ et $\alpha_x = 0,38$ (significativement différent de 0).

La localisation et l'identification des gènes de prédisposition permet d'envisager de nouvelles approches, plus directes, pour l'étude des prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire. On peut essayer d'obtenir

de meilleures estimations de la fréquence génique et de la pénétrance associée aux gènes responsables, mais aussi tenter de mettre en évidence une éventuelle interaction avec des facteurs environnementaux ou d'autres facteurs génétiques. Ces paramètres sont cruciaux non seulement en conseil génétique mais aussi pour proposer un modèle général englobant l'ensemble des facteurs génétiques impliqués dans ce cancer, ce qui permet notamment de savoir si les sous-entités mendéliennes sont responsables ou non de l'intégralité de l'excès de risque familial. Easton et coll. (1995) ont ainsi estimé à partir des données de liaison génétique la pénétrance des mutations de BRCA1 et ont mis en évidence une hétérogénéité allélique. Cette information indirecte nécessite toutefois d'être confirmée par d'autres approches, à partir de l'identification des sujets porteurs de mutations.

Les études de fréquence de mutations germinales ont permis de révéler certains problèmes. Dans l'étude de Langston et coll. (1996) sur la recherche de mutations germinales BRCA1 dans une série de femmes jeunes, les auteurs remarquent que 2 mutations sont trouvées parmi 39 femmes ne présentant pas d'histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire. En dehors de l'hypothèse de transmission paternelle, cette observation peut s'expliquer par l'existence de mutations *de novo*. Ce taux de mutations *de novo*, inconnu actuellement, est un paramètre important dans l'étiologie des cancers précoces de l'adulte et son estimation est indissociable de celle de la fréquence génique. Au-delà de ce problème, ces analyses soulignent la difficulté d'appréhender le problème de l'estimation de la fréquence génique. Fitzgerald et coll. (1996), dans un échantillon comparable à celui de Langston et coll. (1996), trouvent 21 % de mutations 185delAG parmi 39 femmes juives ashkénazes atteintes de cancer avant 40 ans. L'existence d'un effet fondateur montre qu'il est délicat d'estimer une fréquence génique d'un gène délétère. En effet, ceci suppose que l'on puisse définir avec précision la population dans laquelle on se place.

Autres facteurs génétiques dans le cancer du sein

A côté des sous-entités mendéliennes clairement identifiées, il existe peut-être d'autres facteurs génétiques pouvant agir en interaction avec des facteurs de risque non génétiques, en particulier ceux qui sont liés à la reproduction. On ne s'attend pas à ce que ces facteurs soient responsables de concentrations familiales remarquables. Il est possible que la modification du risque familial en fonction du nombre d'avortements trouvé par Andrieu et coll. (1993, 1995) soit en relation avec ce type de gène à effet « mineur ». L'existence de tumeurs bénignes du sein identifiées comme facteurs de risque de cancer et se transmettant dans les familles (Skolnick et coll., 1990) en est peut-être également un autre exemple.

Les stratégies à mettre en œuvre pour détecter le rôle de ces facteurs génétiques, et de leur éventuelle interaction avec des facteurs environnementaux,

seront nécessairement différentes de celles utilisées pour la mise en évidence de gènes majeurs. L'analyse familiale est généralement peu efficace dans ce type de modèle, même si la puissance de détection d'une concentration familiale peut être augmentée par la prise en compte d'un facteur environnemental causal. Les cas familiaux sont néanmoins peu nombreux, et, même si l'on arrive à en recenser un échantillon, l'utilisation de marqueurs génétiques pour mettre en évidence des gènes de susceptibilité par une recherche sur tout le génome, ne peut être envisagée comme dans le cas des sous-entités mendéliennes. L'analyse de linkage classique utilisant la méthode des lod scores doit être proscrite puisqu'on ne connaît pas le modèle sous-jacent, situation dans laquelle l'analyse manque totalement de puissance et de fiabilité (Clerget-Darpoux et coll., 1986 ; Clerget-Darpoux et Bonaiti-Pellié, 1992). Les analyses non paramétriques — c'est-à-dire ne spécifiant pas de modèle génétique — vont être confrontées à ce même problème de puissance et il paraît clair qu'une stratégie de gène candidat est à privilégier dans une telle situation. Cette stratégie est alors l'inverse de celle du clonage positionnel : il faut identifier des gènes dont le produit peut avoir un rôle dans le processus pathogénique et tester alors son implication dans la maladie à l'aide de polymorphismes fonctionnels ou neutres de ce gène. Différents tests non paramétriques ont été proposés, parmi lesquels la méthode des germains (Day et Simons, 1976), la méthode APM (*affected-pedigree-member*) (Weeks et Lange, 1988), le TDT (*transmission disequilibrium test*) (Spielman et coll., 1993), le WPC (*weighted pairwise correlation*), (Commenges, 1994). Pour avoir le maximum de puissance, on peut avoir intérêt à combiner l'information apportée par la coségrégation de la maladie et du marqueur et par un éventuel déséquilibre de linkage mesuré par une approche de type cas-témoin. C'est ce que fait par exemple la méthode MASC (Clerget-Darpoux et coll., 1988) qui n'a pour l'instant pas encore été utilisée dans le cancer du sein.

Nous aimerions évoquer un modèle tout à fait séduisant, mais qui n'a pas encore été confirmé, celui du risque de cancer du sein chez les hétérozygotes de l'ataxie-télangiectasie (A-T). Cette affection récessive rare, de l'ordre de 1/100 000, donne un risque de cancer très augmenté, en particulier de leucémie et de lymphome chez les enfants et les jeunes adultes qui en sont atteints. Les hétérozygotes n'ont aucune manifestation pathologique mais les femmes auraient selon certains auteurs un risque augmenté (jusqu'à 7 fois) de cancer du sein (Swift et coll., 1987, 1991 ; Pillard et coll., 1988 ; Borrensens et coll., 1990 ; Morrell et coll., 1990). Easton (1994) a fait une méta-analyse de ces publications et conclut à un risque relatif de 3,9 (I.C. à 95 % : 2,1-7,2). Compte tenu de la fréquence de l'allèle de l'A-T, ceci signifie que les hétérozygotes représenteraient une faible proportion des cas de cancer du sein ; ils n'expliqueraient également qu'une faible proportion des cas familiaux avec un risque absolu aussi modeste. Maintenant que le gène a été cloné (Savitsky et coll., 1995), il sera bientôt possible de vérifier cette hypothèse au niveau moléculaire.

Calcul de risque héréditaire

Les connaissances croissantes des facteurs génétiques dans le cancer du sein permettent aux médecins faisant du conseil génétique de disposer d'un certain nombre d'outils pour évaluer le risque pour un individu de développer un cancer sachant son histoire familiale.

Notons tout de suite qu'une évaluation du risque génétique n'a de sens que si l'on peut identifier avec suffisamment de certitude les sujets porteurs et que les risques de cancer associés sont connus. Le clonage des gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2 permet en théorie d'identifier directement les sujets susceptibles. Toutefois, la mise en évidence de mutations est encore techniquement délicate et n'est pas toujours possible. Pendant ce temps l'approche indirecte basée sur la ségrégation dans une famille de marqueurs flanquants le gène de susceptibilité peut être utile. Le but de cette méthode est de pouvoir identifier l'haplotype associé à l'allèle délétère ségrégeant dans une famille donnée et de déduire le génotype au locus de susceptibilité chez les sujets dont on veut calculer le risque en fonction de leur haplotype. L'informativité des marqueurs est la première limite de ce type d'approche et elle est commune à toutes les maladies génétiques. Dans le cas des prédispositions héréditaires au cancer du sein et de l'ovaire, il existe deux limites supplémentaires à l'utilisation de l'approche indirecte.

- D'une part, la survenue de la maladie chez un sujet d'une famille ne permet pas d'en déduire avec certitude son génotype au locus de prédisposition, car il peut s'agir d'un cas sporadique. A l'inverse, un sujet âgé non atteint peut être porteur d'une mutation délétère. En utilisant la fréquence de l'allèle de susceptibilité dans la population et les pénétrances pour chacun des 3 génotypes, on calcule la probabilité des génotypes d'un sujet en fonction de son phénotype, de l'ensemble des informations sur la famille et de la coségrégation de marqueurs avec la maladie. Dans la famille « 1 » (Bignon, communication personnelle), il existe 7 cas de cancer du sein. L'analyse de liaison avec des marqueurs proches de BRCA1 donne un lod score de 1,57. En utilisant le marqueur D17S800, on obtient pour les sujets 1 et 2 des probabilités d'être porteur de 0,99. Notons que l'on obtient des probabilités proches de 0 ou 1 uniquement dans des familles étendues, ici 7 cas de cancers et 18 sujets typés.

- D'autre part dans la plupart des cas, le syndrome présente une hétérogénéité génétique, nécessitant d'identifier préalablement le gène responsable du syndrome dans la famille concernée. Dans ce cas, on combine l'information de la coségrégation de marqueurs avec la proportion estimée de familles a priori liées à un locus, pour obtenir une probabilité que la famille soit effectivement liée au locus envisagé. Comme le soulignent Rowell et coll. (1993), un lod score faiblement positif dans une famille est peu prédictif. Considérons par exemple la famille 2, présentant un cas de cancer de l'ovaire et trois cas de cancers du sein. En BRCA1, le lod score obtenu est de 0,63, les quatre cas partageant le même haplotype. Sachant qu'a priori la proportion de familles liées à BRCA1 et présentant un cancer de l'ovaire est de 0,71 (Easton et coll.,

1993), on en déduit que la probabilité que cette famille soit liée à BRCA1 est de 0,91, ce qui laisse supposer que la famille est effectivement liée à BRCA1. En BRCA2, le lod score obtenu est de 0,69 avec une coségrégation marqueur-maladie identique. En prenant en compte les proportions a priori de liaison à BRCA1 et BRCA2, on obtient des probabilités a posteriori de liaison à BRCA1 de 0,74 et à BRCA2 de 0,23. La recherche de mutations en BRCA1 a été négative et la recherche est en cours sur BRCA2 (Stoppa-Lyonnet, communication personnelle).

Si l'histoire familiale ne permet pas d'identifier un syndrome, le calcul de risque se base sur des études de population. Comme le soulignent Offit et Brown (1994), l'estimation du risque absolu de développer un cancer est plus utile en conseil génétique que l'estimation du risque relatif. Seule l'étude CASH (Claus et coll., 1990) a permis de telles estimations.

Dans l'évaluation du risque de cancer associé à une histoire familiale de cancer, il peut être important de prendre en compte les autres facteurs de risque de la maladie. La difficulté de combiner les différents facteurs de risques est que ceux-ci ne s'additionnent vraisemblablement pas et que les différents facteurs étiologiques ne jouent certainement pas le même rôle d'un sujet à l'autre. L'étude de Gail et coll. (1989) est la seule qui estime le risque de cancer du sein en fonction de l'histoire familiale de cancer et des autres facteurs de risque de la maladie. Il existe à l'évidence un grand besoin de telles études, en incorporant les données génotypiques, pour permettre une évaluation plus juste du risque tumoral.

Conclusion

Les méthodes d'épidémiologie génétique ont permis d'affiner progressivement les connaissances sur les modèles de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Le modèle monogénique expliquant une petite proportion de cas à forte pénétrance, au sein d'une majorité de cas sporadiques, s'est trouvé confirmé par la mise en évidence de deux gènes de prédisposition. Ces deux gènes confèrent de toute évidence un risque très élevé de tumeur. Leur identification va permettre d'améliorer les connaissances et en particulier, de déterminer si

- certaines mutations, parmi les très nombreuses qui ont déjà été identifiées, donnent un risque plus élevé que d'autres,
- l'expression de ces gènes n'est pas modulée par les facteurs de risque liés à la reproduction, et il s'agit des seuls facteurs génétiques en cause. Il est probable en effet qu'il existe des gènes mineurs, dont l'expression est influencée par les facteurs non génétiques que nous avons mentionnés et qui peuvent interagir entre eux.

L'amélioration des méthodes d'analyse génétique, ainsi qu'une meilleure compréhension des phénomènes biologiques permettront probablement de répondre à ces questions au cours des prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL L et BONNEY GE. A time-dependant logistic hazard function for modeling variable age of onset in analysis of familial diseases. *Genet Epidemiol* 1990 **7** : 391-407

ANDRIEU N, CLAVEL F, AUQUIER A et coll. Variations in the risk of breast cancer associated with a family history of breast cancer according to age at onset and reproductive factors. *J Clin Epidemiol* 1993 **46** : 973-980

ANDRIEU N, DUFFY SW, ROHAN TE et coll. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer - a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 **72** : 744-751

ASHLEY DJB. The two "hit" and multiple "hit" theories of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1969, **23** : 313-328

BONNEY GE. Regressive logistic models for familial disease and other binary traits. *Biometrics* 1986 **42** : 611-625

BORRESEN AL, ANDERSEN TI, TRETLI S, HEIBERG A, MOLLER P. Breast cancer and other cancers in Norwegian families with ataxia-telangiectasia. *Genes Chromosomes Cancer* 1990 **2** : 339-340

BROCA P. *Traité des tumeurs*. Paris 1866

BURCH PRJ. Natural and radiation carcinogenesis in man. *Proc Roy Soc (London)* 1965 **162B** : 223-287

CAVENEY WK, DRYJA TP, PHILLIPS RA et coll. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983 **305** : 779-784

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-242

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 961-972

CLERGET-DARPOUX F, BABRON MC, PRUM B, LATHROP GM, DESCHAMPS I, HORS J. A new method to test genetic models in HLA associated diseases : the MASC method. *Ann Hum Genet* 1988 **52** : 247-258

CLERGET-DARPOUX F, BONAITI-PELLIÉ C. Strategies based on marker information in the study of human diseases. *Ann Hum Genet* 1992 **56** : 145-153

CLERGET-DARPOUX F, BONAITI-PELLIÉ C, HOCHER J. Effects of misspecifying genetic parameters in lod score analysis. *Biometrics* 1986 **42** : 393-399

COMINGS DE. General theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 **70** : 3324-3328

COMMENGES D. Robust genetic linkage analysis based on a score test of homogeneity : the weighted pairwise correlation statistic. *Genet Epidemiol* 1994 **11** : 189-200

DAY NE, SIMONS MJ. Disease susceptibility genes - their identification by multiple case family studies. *Tissue Antigens* 1976 **8** : 109-119

DEMENAIS FM. Regressive logistic models for familial diseases : a formulation assuming an underlying liability model. *Am J Hum Genet* 1991 **49** : 773-785

DIZIER M-H, BONAÏTI-PELLIÉ C, CLERGET-DARPOUX F. Conclusions of segregation analysis for family data generated under two-locus models. *Am J Hum Genet* 1993 **53** : 1338-1346

EASTON D, FORD D, BISHOP DT and the Breast Cancer Linkage Consortium : Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271

EASTON DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994 **66** : S177-S182

EASTON DF, BISHOP DT, FORD D, CROCKFORD GP and the Breast Cancer Linkage Consortium : Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 678-701

FITZGERALD MG, MACDONALD DJ, KRAINER M et coll. Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1996 **334** : 143-149

FRIEND SH, BERNARDS R, ROGELJI S et coll. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986 **323** : 643-646

GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP et coll. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989 **81** : 1879-1886

GODBOUT R, DRYJA TP, SQUIRRE J, GALLIE BL, PHILLIPS RA. Somatic inactivation of genes on chromosome 13 is a common event in retinoblastoma. *Nature* 1983 **219** : 971-973

HALL JM, LEE MK, NEWMAN B et coll. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 **250** : 1684-1689

KNUDSON AG. Model hereditary cancers in man. *Prog Nucleic Acids Res Mol Biol* 1983 **29** : 17-25

KNUDSON AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971 **68** : 820-823

LANGSTON AA, MALONE KE, THOMPSON JD et coll. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996 **334**, **3** : 137-142

LYNCH HT. Familial prevalence spanning eight years. *Arch Intern Med* 1974 **134** : 931-938

MORRELL D, CHASE CL, SWIFT M. Cancers in 44 families with ataxia-telangiectasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990 **50** : 119-123

- MORTON NE, Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet* 1955 **7** : 277-318
- NEWMANN B, AUSTIN MA, LEE M, KING MC. Inheritance of human breast cancer : Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 **85** : 3044-3048
- OFFIT K, BROWN K. Quantitating familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 1994 **12** : 1724-1736
- PIPPARD EC, HALL AJ, BARKER DJP, BRIDGES BA. Cancer in homozygotes and heterozygotes of ataxia-telangiectasia and xeroderma pigmentosum in Britain. *Cancer Res* 1988 **48** : 2929-2932
- RISCH N, Genetic linkage : interpreting lod scores. *Science* 1992 **255** : 803-804
- ROWELL S, NEWMAN B, BOYD J, KING MC. Inherited predisposition to breast and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : 861-865
- SAVITSKY K, BAR-SHIRA A, GILAD S et coll. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to a PI-3 kinase. *Science* 1995 **268** : 1749-1753
- SKOLNICK MH, CANNON-ALBRIGHT LA, GOLDFAR DE et coll. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science* 1990 **250** : 1715-1720
- SPIELMAN RS, MCGINNIS RE, EXENS WJ. Transmission test for linkage disequilibrium : the insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 506-516
- SWIFT M, MORREL D, MASSEY RB, CHASE CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991 **325** : 1831-1836
- SWIFT M, REITNAUER PJ, MORRELL D, CHASE CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987 **316** : 1289-1294
- WARTHIN AS, Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913 **12** : 546-555
- WEEKS DE, LANGE K. The affected-pedigree-member method for linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1988 **42** : 315-326
- WILLIAMS W, ANDERSON D. Genetic epidemiology of breast cancer : segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol* 1984 **1** : 7-20
- WOOSTER R, NEUHAUSEN S, MANGION J et coll. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994 **265** : 2088-2090