

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

BULLETIN
DE
L'INSTITUT NATIONAL
D'HYGIÈNE

TOME 8

N° 1. — JANVIER-MARS 1953

*VIRTUTE DVCE CO-
MITE FORTITVDINE*



COLLEGIUM CIVILE
AD SANITATEM

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN
===== PARIS (VI^e) =====

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU RÔLE DES FACTEURS HÉRÉDITAIRES
DANS LE CANCER**

Les documents recueillis au cours de l'enquête sur la condition biologique des porteurs de tumeurs ont été étudiés en vue d'apporter quelques éléments nouveaux à la discussion sur l'influence des facteurs héréditaires dans l'apparition des divers types de cancers. Nous avons rassemblé ici les éléments numériques de cette étude et nous les présentons avec un commentaire explicatif qui n'a d'autre ambition que de justifier et d'expliquer les calculs effectués. C'est donc dire qu'une analyse critique de ces résultats et qu'une bibliographie ne sauraient trouver place ici; nous renvoyons, pour cette étude approfondie, à la thèse publiée sur ce sujet par l'un de nous (1).

NATURE DES DOCUMENTS RECUEILLIS

Le matériel de base se compose de 3 331 dossiers recueillis dans les Centres Anticancéreux de France, dans les services spécialisés de l'Assistance Publique et, enfin, dans un hôpital militaire. Ce matériel n'a été l'objet d'aucune sélection préalable et comporte, pour chaque sujet, mention :

1° de la localisation du cancer traité;

2° de l'existence éventuelle d'un cancer chez les grands-parents, père et mère, frères et sœurs (nous appellerons systématiquement ces derniers « germains »). Aucun compte n'a été tenu de la mention éventuelle d'un cancer parmi les oncles ou neveux du proposant. Enfin, chaque famille n'est représentée qu'une fois dans notre échantillon.

La précision du diagnostic relatif au cas de cancer dans la famille est évidemment sujette à caution, mais nous ne pensons pas que cette enquête diffère qualitativement sur ce point des autres travaux similaires effectués tant en France qu'à l'étranger. Il est bien connu, en effet, que de par la nature même de la maladie, il est impossible de tenir un compte exact de l'influence des divers facteurs perturbateurs qui

(1) DENOIX (GILLES). Recherches et considérations sur les modalités héréditaires du cancer basées sur le dépouillement de 3 331 dossiers d'enquête. *Thèse*, Paris, 1953.

TABLEAU I

Localisation du proposant	Nombre total de proposants	Avec au moins 1 cas chez les ascendants		Avec au moins 1 cas chez les ascendants			Avec au moins 1 cas chez les ascendants		
		+ un germain au moins	Sans germain	Chez le père ou la mère	Chez les grands-parents	Dans les deux générations	Paternels	Maternels	Des deux côtés
Bucco-pharynx	473	8	60	54	11	3	33	33	2
Larynx	164	1	20	20	1	0	13	7	1
Col utérin	1 243	13	221	151	63	20	89	129	16
Vulve, vagin, trompes	95	1	20	14	3	4	8	10	3
Corps utérin	58	1	14	10	3	2	11	2	2
Verge, testicules	73	2	12	12	1	1	6	8	0
Ovaires	26	0	4	2	2	0	2	2	0
Tube digestif	224	5	31	25	8	3	14	14	3
Poumon, trachée	23	0	6	5	1	0	3	3	0
Sein	413	9	84	56	33	4	31	59	3
Peau exposée	251	6	31	27	6	4	15	20	2
Peau non exposée	62	1	14	11	2	2	7	8	0
Tissu osseux	45	0	6	3	3	0	2	4	0
Tissu hémopoïétique	65	1	10	6	5	0	6	5	0
Tissu musculaire et conjonctif	27	0	4	2	1	1	4	0	0
Péritoine, foie	34	0	9	8	0	1	4	5	0
Rein	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Urètre, vessie	26	0	4	4	0	0	2	2	0
Grandes endoctrines	19	0	3	2	0	1	2	1	0

risquent de fausser les statistiques (âge auquel a eu lieu le décès des parents ou des germains; évolution dans la sûreté du diagnostic des cancers, etc.).

I. *Incidence globale du cancer dans la famille des proposant.* — L'ensemble des informations est consigné dans le tableau I qui donne, en pourcentage, le nombre moyen, pour 100 proposant, des cas observés chez les grands-parents, parents ou germains. La classification que nous avons adoptée (voies aérodigestives supérieures, tube digestif, col utérin, sein, peau exposée et varia) peut sûrement être l'objet de critiques nombreuses. Nous l'avons choisie, tant pour permettre une comparaison facile entre les cancers chez le proposant et les cancers dans sa famille, que pour regrouper les dossiers en classes relativement homogènes et surtout représentées par un nombre de cas du même ordre de grandeur, ce qui était, *a priori*, une exigence nécessaire pour la suite des calculs.

TABLEAU I bis
Nombre moyen de cas de cancer observés pour 100 familles de proposant classés suivant le degré de parenté.

	Nombre de dossiers de proposant	Nombre de grands-parents cancéreux %	Nombre de pères et mères %	Nombre de germains %	Nombre de dossiers avec au moins un cancer dans la famille
V. A. D. S. (voies aéro-digestives supérieures).	637	2,2	12,4	6,1	115
T. D. (tube digestif).	224	4,9	13	5,8	44
Utérus	1 301	7	14,8	4,3	287
Sein	413	9,5	14,8	8	115
Peau exposée	251	3,9	12,7	8,4	51
Varia	505	5,7	15,9	5,9	125

On observera que la dernière colonne donne une indication sensiblement différente du reste du tableau; en effet, elle concerne le nombre de dossiers dans lesquels ont été relevés un ou plusieurs cancers parmi les membres de la famille du proposant. Les chiffres des autres colonnes sont relatifs au nombre de cas de cancer par dossier, qui est nécessairement plus élevé puisque de nombreux sujets présentent, par exemple, simultanément un cancer chez un de leurs grands-parents et chez un ou plusieurs de leurs germains. Aucun commentaire particulier n'est nécessité par ce tableau; on remarquera, toutefois, que la proportion des parents atteints de cancer est à peu près uniforme, quelle que soit la localisation du cancer (de l'ordre de 10 à 15 %) et qu'elle est très nettement plus forte que celle relative aux grands-parents. En dehors des raisons purement génétiques, il semble nécessaire d'invoquer là le rôle d'une méconnaissance des faits les plus anciens. Enfin, chez les ger-

mais, le pourcentage est relativement élevé par rapport à celui des parents, surtout si l'on tient compte de ce fait que, par définition, les germains sont à peu près du même âge que le malade dont on a recueilli l'observation.

II. *Distribution des localisations cancéreuses chez les parents des proposants* (tableau II). — Dans ce tableau nous avons donné, en chiffres absolus, le nombre de grands-parents, parents et germains présentant une localisation (colonne) pour chaque localisation (ligne) du proposant. Le nombre des cases qui ne sont pas représentées par aucun sujet rend nécessaire d'opérer des regroupements si l'on veut aboutir à quelque résultat. C'est ce qui a été fait dans le tableau III où nous avons totalisé, pour chaque paire de localisation, le nombre de cas observés.

La première hypothèse à vérifier est la liaison entre la localisation du sujet et celle qu'on rencontre dans sa famille. En supposant que,

TABLEAU II

		Localisations dans les familles									
		V.A.D.S.	T. D.	Utérus	Sein	Peau	Varia	Total			
Localisations des proposants.	V. A. D. S.	3 19 9	6 21 9	0 9 12	2 13 4	0 2 1	6 15 4	17 19 39			
	T. D.	1 1 0	4 10 2	0 1 3	1 1 0	3 2 2	2 14 6	11 29 13			
	Utérus	11 17 5	18 80 15	24 41 19	14 17 10	9 5 0	15 33 7	91 193 56			
	Sein	5 6 3	10 25 8	0 9 5	10 9 10	2 3 0	5 9 7	39 61 33			
	Peau exposée...	1 2 2	3 10 6	0 4 3	3 5 4	1 4 1	2 7 5	10 32 21			
	Varia	2 8 5	9 33 10	6 14 5	5 8 1	1 2 0	6 15 9	29 80 30			
	<i>Total</i>	23 53 24	50 179 50	37 78 47	35 53 29	16 18 4	36 93 38	197 474 192			
	Un sujet appartenant aux pères et mères, atteint de cancer de la peau, n'est pas compté dans ce tableau.										
N. B. Lire dans chaque case :		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 33%;">Grands-parents.</td> <td style="width: 33%;">Pères et mères.</td> <td style="width: 33%;">Germaines.</td> </tr> </table>							Grands-parents.	Pères et mères.	Germaines.
Grands-parents.	Pères et mères.	Germaines.									

quelle que soit la localisation du sujet, la même proportion de cas devrait être observée dans les différentes lignes du tableau, on aboutit aux valeurs théoriques indiquées entre parenthèses dans le tableau III. Il est très immédiat que les chiffres, situés dans la diagonale principale, présentent un net excès par rapport aux valeurs théoriques. Ceci indique que les membres de la famille d'un malade manifestent beaucoup plus souvent la même localisation que celui-ci; au total, en effet, on ne devrait trouver que 144 couples (proposant/membres de sa famille) présentant la même localisation, alors que l'on en a observé 196. Cette différence est très significative et nous permet d'établir, de manière formelle, une conclusion déjà souvent signalée par les différents auteurs qui se sont occupés de ces problèmes et qui est la tendance à l'apparition du cancer à une même localisation dans une même famille.

TABEAU III

		Localisations dans les familles					
		V. A. D. S.	T. D.	Utérus	Scin	Peau exp.	Varia
Localisations des proposants.	V. A. D. S.	31 (15,6)	36 (43,6)	21 (25,3)	19 (18,3)	3 (5,9)	25 (26,1)
	T. D.	2 (6,1)	16 (17,1)	4 (9,9)	2 (7,2)	7 (2,3)	22 (10,2)
	Utérus	33 (39,4)	113 (109,9)	84 (63,8)	41 (46,1)	14 (15)	55 (65,8)
	Scin	14 (15,4)	43 (43)	21 (25)	29 (18)	5 (5,8)	21 (25,7)
	Peau exposée...	5 (7,3)	19 (20,4)	7 (11,8)	12 (8,5)	6 (2,8)	14 (12,2)
	Varia	15 (16,1)	52 (44,9)	25 (26,1)	14 (18,8)	3 (6,1)	30 (26,9)
	Total	100	279	162	117	38	167 863

III. — Si nous voulons aller plus loin, il nous faut donc éliminer cette première influence. Nous avons donc calculé quelle serait la distribution du cancer dans la famille du proposant si on se limitait aux cas dont la localisation n'est pas la même que la sienne. Il s'en déduit des chiffres qui sont consignés entre parenthèses au tableau IV. Les chiffres ont été calculés de la manière suivante, soit : P_{ij} la probabilité pour un parent d'un proposant, présentant une localisation i , d'avoir, s'il est cancéreux, une localisation j . Le tableau III nous a montré que la probabilité P_{ii} était plus grande que les autres. Dans notre 2° hypo-

thèse, nous nous limitons donc aux probabilités P_{ij} correspondant à i différent de j . L'hypothèse selon laquelle celle-ci ne dépendrait pas de j quand $j = i$ revient à effectuer le calcul sur la base des probabilités

$$P'_{ij} = \frac{P_{ij}}{1 - P_{ii}}$$

pendantes de l'indice i caractérisant la localisation du sujet. Sans entrer dans les détails techniques de peu d'intérêt pour le lecteur non spécialisé, rappelons qu'il suffit pour cela de résoudre l'équation au maximum de vraisemblance puis d'en déduire les fréquences attendues du tableau V.

L'échantillon est sans doute trop restreint pour que l'on puisse prouver des déviations, à moins qu'elles ne soient très importantes. Nous sommes donc réduits à ne proposer que des hypothèses quant aux constellations familiales de localisations. Les cas correspondant à des différences marquées ont été indiqués d'un astérisque dans le tableau V. On notera que les cases correspondant à chacun des deux éléments de la triade (V. A. D. S. - utérus - sein) présentent un excès des nombres observés sur les nombres attendus. Sans pouvoir en déduire des conclusions formelles et à titre de simple hypothèse directrice pour des travaux ultérieurs, on suggérera que ces 3 localisations forment un groupe, à l'intérieur duquel tendrait à se manifester un certain type de prédisposition héréditaire. Il serait très nécessaire de multiplier le nombre d'observations, afin d'aboutir à des résultats plus sûrs qui pourraient révéler d'intéressantes liaisons entre les mécanismes favorisant le développement des tumeurs, notamment, il serait souhaitable de posséder un échantillon dont la répartition initiale entre les différentes localisations soit plus homogène.

Dans le cas des cancers de l'utérus et du sein le dépouillement complet des observations fournit les chiffres suivants :

TABLEAU IV

	Localisation de la famille													
	V. A. D. S.		T. D.		Utérus		Sein		Peau exp.		Varia		Total	
	Ut.	S.	Ut.	S.	Ut.	S.	Ut.	S.	Ut.	S.	Ut.	S.	Ut.	S.
Père	15	6	47	8	0	—	1	—	4	1	21	6	88	21
Mère	2	—	33	17	41	9	16	9	1	2	12	3	105	40
Frère	5	3	4	7	—	—	—	—	—	—	5	2	14	12
Sœur	—	—	11	1	19	5	10	10	—	—	2	5	42	21
Grand-père pat. ...	4	2	3	—	—	—	—	—	1	1	3	1	11	4
Grand-mère pat. ...	—	—	1	2	10	3	6	4	—	—	3	2	20	11
Grand-père mat. ...	7	2	6	4	—	—	—	—	1	1	1	—	15	7
Grand-mère mat. ..	—	1	8	4	14	4	8	6	7	—	8	2	45	17

(Ut. : proposantes présentant un cancer de l'utérus.)
(S. : proposantes présentant un cancer du sein.)

A titre d'exemple illustrant de manière assez frappante cette similitude des localisations, on peut extraire du tableau III les chiffres suivants qui sont particulièrement remarquables puisqu'ils ne concernent que des proposantes et des localisations chez les membres de la famille, pour lesquelles des erreurs de diagnostic sont relativement plus improbables :

Proposant	Total famille	
	Utérus	Sein
Utérus.....	84	41
Sein.....	21	29

IV. — De nombreux auteurs ont observé que, lorsqu'il s'agit d'une proposante, il se rencontrait beaucoup plus de cancers chez sa mère ou ses sœurs ou ses grands-mères que parmi les membres masculins de sa famille.

TABLEAU V

		Localisations dans les familles					Varia
		V. A. D. S.	T. D.	Utérus	Sein	Peau exp.	
Localisations des proposantes.	V. A. D. S.....		(41,30) 36*	(18,39) 21	(15,15) 19	(4,97) 3*	(24,18) 25*
	T. D.	(5,81) 2*		(9,15) 4*	(7,54) 2*	(2,47) 7	(13,03) 22
	Utérus.....	(30,74) 33	(108,67) 113		(39,88) 41	(13,09) 14	(61,62) 55*
	Sein.....	(12,09) 14	(42,73) 43	(19,03) 21		(5,15) 5*	(25,01) 21*
	Peau exposée...	(6,02) 5*	(21,26) 19	(9,47) 7*	(7,80) 12		(12,45) 14
	Varia.....	(13,92) 15	(49,19) 52	(21,91) 25	(18,05) 14*	(5,93) 3*	

A priori, ceci n'est nullement surprenant si l'on fait la supposition, bien naturelle, qu'il existe des facteurs héréditaires commandant, par exemple, l'apparition des cancers des organes génitaux et que, d'autre part, l'extériorisation de ces facteurs est plus facile chez les sujets du sexe féminin. D'autre part, il a été signalé, sans preuve bien formelle,

qu'une certaine matroclinie se manifesterait dans l'hérédité cancéreuse, c'est-à-dire que les filles seraient plus dépendantes du patrimoine héréditaire qu'elles ont reçu de leur grand-mère *maternelle* que de leur grand-mère *paternelle*. Le mécanisme de tels modes d'hérédité est extrêmement obscur si l'on se limite à un schéma mendélien. Il n'en serait que plus intéressant de déterminer exactement l'existence de semblables phénomènes. Nous avons donc repris sous cet angle les chiffres fournis par l'enquête. Pour cela, nous nous sommes limités aux localisations indépendantes à priori de toute influence sexuelle (V. A. D. S., tube digestif, peau, et varia non sexuel); les chiffres suivants ont été obtenus :

Sexe des proposant	Nombre de cas	
	Frères	Sœurs
Masculin	26	31
Féminin	13	16

Sexe des proposant	Nombre de cas		
	Pères	Mères	Total
Masculin	60 (53,4)	55 (61,6)	115
Féminin	25 (31,6)	43 (37,4)	68
<i>Total</i>	85	98	183

Aucune différence n'apparaît en ce qui concerne les frères et sœurs; par contre, en ce qui concerne les pères et les mères, la comparaison entre les chiffres observés et les chiffres attendus (entre parenthèses dans le tableau), dans l'hypothèse d'une non-influence des facteurs sexuels, est significative; il semble donc qu'on ne puisse assimiler rigoureusement les cancers, même de localisation non sexuelle, chez les hommes et chez les femmes. Enfin, le tableau suivant, donnant le nombre de cas de cancers chez les grands-parents en fonction du sexe du proposant, révèle une différence intéressante, bien que non significative.

Sexe du proposant	Nombre de cas	
	Grand-père paternel	Grand-mère paternelle
Masculin	12	11
Féminin	2	8

Sexe du proposant	Grand-père maternel	Grand-mère maternelle
	Masculin	7
Féminin	5	4

Regroupant ce tableau, on observe 19 cas de cancers chez des sujets mâles présentant un cancer parmi leurs *grands-parents mâles*, alors que

17,0 seulement auraient dû être observés s'il n'y avait pas d'influence sexuelle. Mais, regroupant d'une autre manière, on observe 23 cancers chez des sujets mâles, présentant aussi un autre cas chez leurs grands-parents paternels, au lieu du nombre attendu : 21,6. Une fois de plus, il ne s'agit là que d'une simple indication qui demanderait à être précisée sur des nombres plus grands. Les chiffres correspondants pour les cancers sexuels féminins ont été donnés dans le tableau IV.

Enfin, le total général des cas de cancers, en fonction du sexe du proposant et des membres de sa famille, donne les chiffres suivants :

Nombre de cas chez ses	Sexe du proposant	
	Masculin	Féminin
- frères	26	39
- sœurs	31	79
- père	60	134 ←
- mère	55	188 ←
- grand-père paternel	12	17 ←
- grand-mère paternelle	11	39 ←
- grand-père maternel	7	27 ←
- grand-mère maternelle	6	66 ←

Les oppositions significatives sont marquées d'une double flèche et l'on observera que, chez les proposantes, il y a bien cette matroclinie qui n'était qu'indiquée chez les proposantes. Ce résultat nous paraît fort important, il est regrettable qu'il soit basé, peut-être, sur un nombre de cas trop peu élevé pour que l'on puisse tenir compte des différents facteurs susceptibles d'en fausser la signification. Toutefois, il ne semble pas très clair comment une erreur systématique pourrait entraîner les femmes à se souvenir plus d'un cancer chez leurs grands-parents maternels que les hommes chez leurs grands-parents paternels; nous sommes persuadés, quant à nous, qu'il s'agit bien là d'une réalité et non point d'un artéfact statistique.

CONCLUSION

L'étude des 3 331 dossiers nous a permis de comparer la fréquence du cancer chez les parents les plus proches des proposantes, en fonction de la localisation.

Il est certain que la même localisation se retrouve préférentiellement dans toute la famille d'un proposant. Il semble que, au delà de ce fait, il existe une certaine inégalité dans la distribution des cancers de la

famille, en fonction de la localisation du proposant, et on peut suggérer l'association V. A. D. S.-utérus-sein. Enfin, l'examen des chiffres relatifs aux G. P. semble indiquer l'existence d'une matroclinie et d'une patroclinie dont l'interprétation est extrêmement difficile et qui mériterait des recherches ultérieures. Dans ce but, il nous semblerait indiqué de reprendre une semblable enquête sur un nombre plus considérable de sujets et surtout sur un échantillon mieux représenté en divers types importants, tels que les cancers digestifs. Il serait, de même, très utile de ne pas être obligé de regrouper ensemble des cancers aussi divers que les cancers du rein ou du poumon, qui semblent présenter d'ailleurs de grandes différences dans le rôle qu'y jouent pour eux les facteurs héréditaires. Afin de simplifier au maximum le travail des enquêteurs, il semble qu'on pourrait se limiter à la seule mention des données figurant dans la fiche ci-jointe que nous soumettrons à l'appréciation des cancérologues.

Travail de la Section Cancer, présenté par

P. F. DENOIX, M. P. SCHÜTZENBERGER, G. DENOIX.

PROJET DE QUESTIONNAIRE
POUR UNE ENQUÊTE SUR L'HÉRÉDITÉ DU CANCER

**Enquête hospitalière
sur l'hérédité morbide des porteurs de tumeurs.**

Nom du malade Prénom..... Sexe.....
N° du dossier hospitalier.....
Service hospitalier

Age du malade au 1 ^{er} signe de cancer (ou, faute de mieux, à la 1 ^{re} consultation où le diagnostic de cancer a été envisagé).		Diagnostic du cancer (variété histologique ou signe de certitude).	
Causes de décès (ou existence d'un cancer guéri, en évolution ou ayant cédé le pas à une autre cause de mort).			
du père :		de la mère :	
âge de décès (ou âge actuel).		âge de décès (ou âge actuel).	
du grand-père paternel :	de la grand-mère paternelle :	du grand-père maternel :	de la grand-mère maternelle :
âge de décès (ou âge actuel).	âge de décès (ou âge actuel).	âge de décès (ou âge actuel).	âge de décès (ou âge actuel).
des frères :		des sœurs :	
.....	
S'il existe des oncles ou tantes ayant présenté un cancer : quels sont-ils ? quel cancer ?			

Nota. — Mieux vaut écrire un diagnostic sans précision qu'un diagnostic plus précis mais moins sûr.