



institut**Curie**

Comment prendre en compte le risque génétique : quels gènes ?

Risques relatifs de cancer du sein chez les femmes ayant une apparentée atteinte : méta-analyse de Pharoah sur 74 études

<u>Une apparentée premier degré</u>	<u>2,1</u> (2,0 – 2,2)
Mère atteinte	2,0 (1,8 – 2,1)
Sœur atteinte	2,3 (2,1 – 2,4)
Fille atteinte	1,8 (1,6 – 2)
<u>Mère et sœur atteinte</u>	<u>3,6</u> (2,5 – 5)
<u>Une apparentée second degré (grand-mère, tante)</u>	1,5 (1,4 – 1,6)

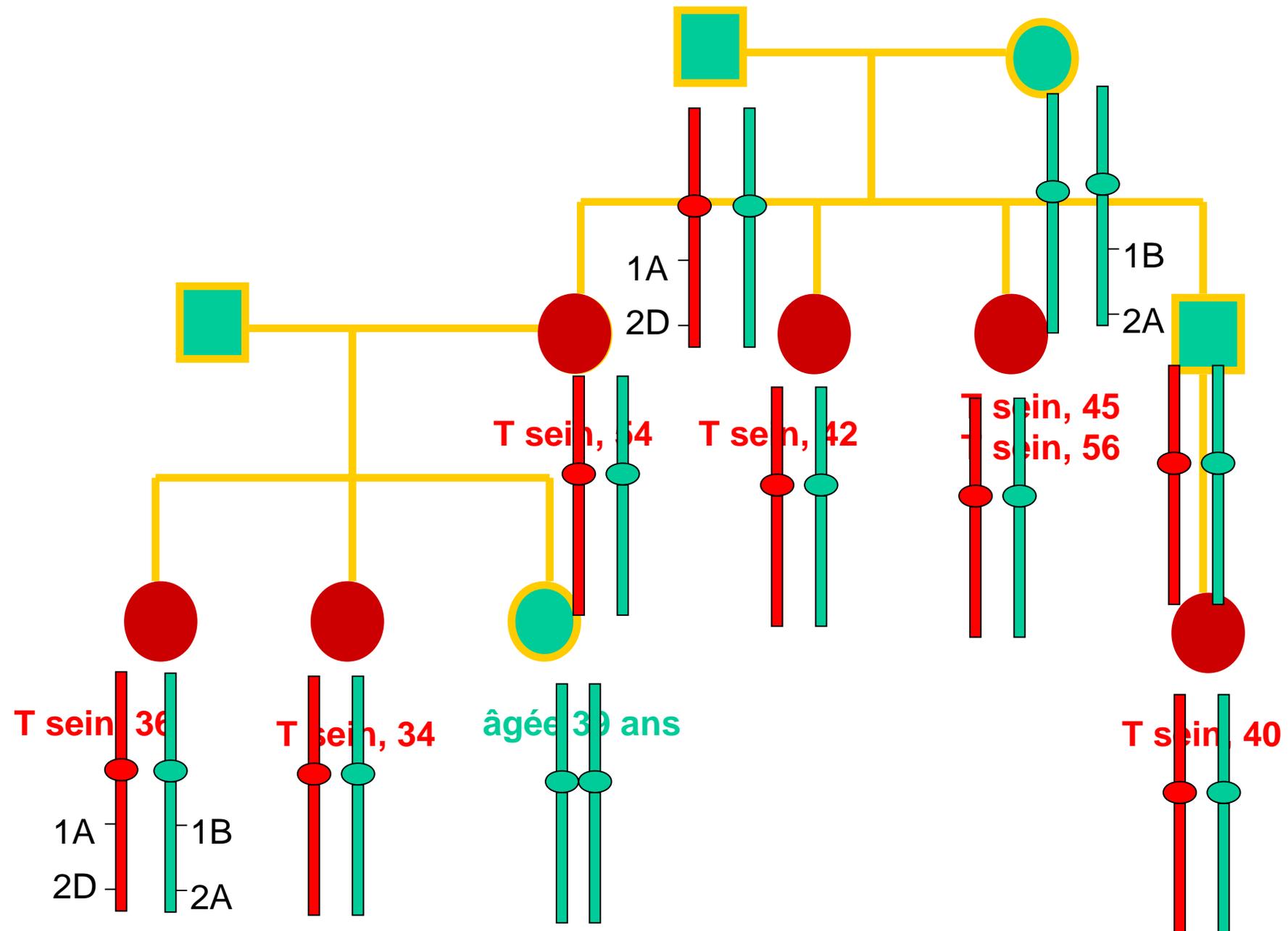
Pharoah, Int J Cancer 71: 800, 1997

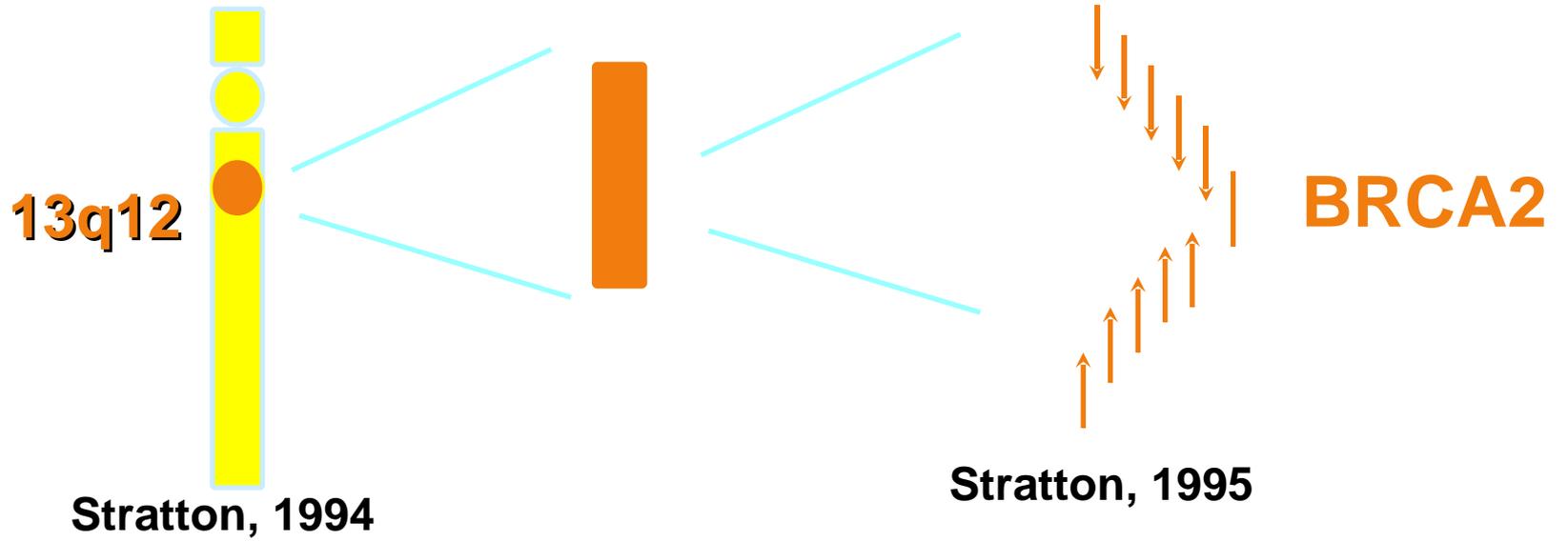
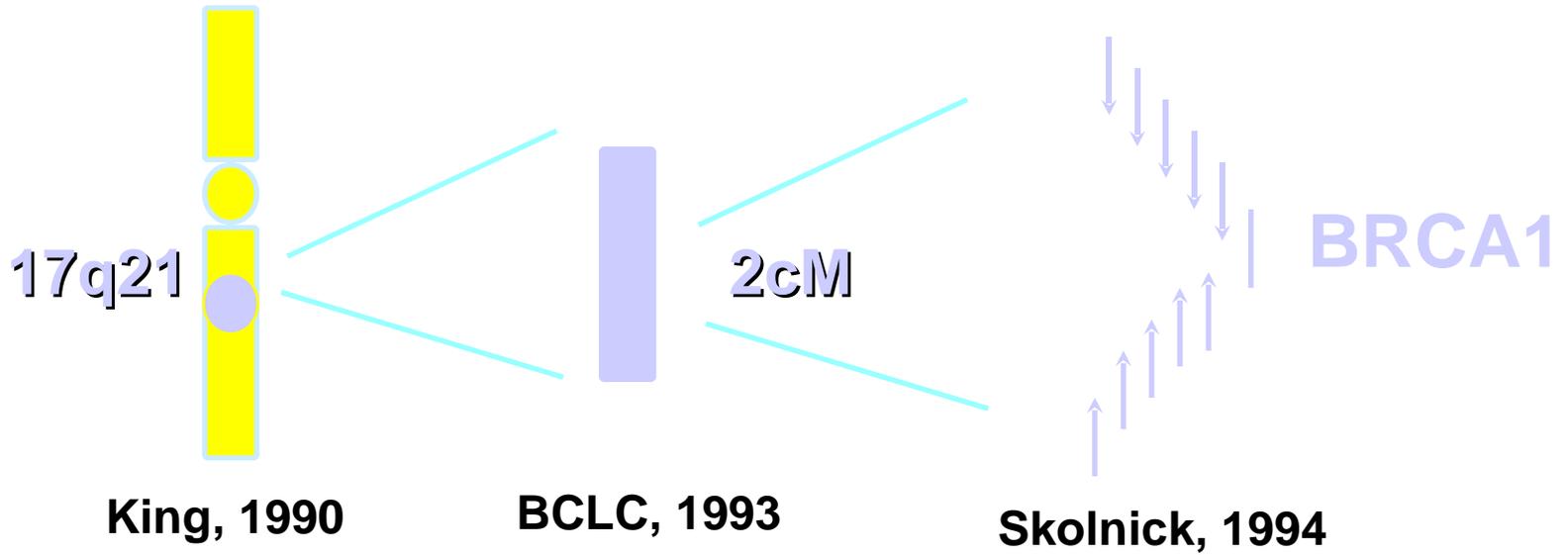
L'identification des facteurs génétiques de prédisposition aux cancers du sein

Des différences de stratégie, de valeur de risque et de retombées cliniques

- Études de liaison dans les familles à cas multiples : localisation d'un gène, recherche de mutation dans un gène situé dans la région d'intérêt
- Familles présentant une situation particulière (phénotype). Approche de liaison ou gène candidats et recherche de mutations rares
- Etude d'association de type cas-témoins avec une approche gène candidats dans des familles sans phénotype particulier : recherche de mutations rares chez les cas et chez les témoins
- Etude d'association de type cas-témoins génome entier. Recherche de variants fréquents (SNPs) chez les cas et les témoins

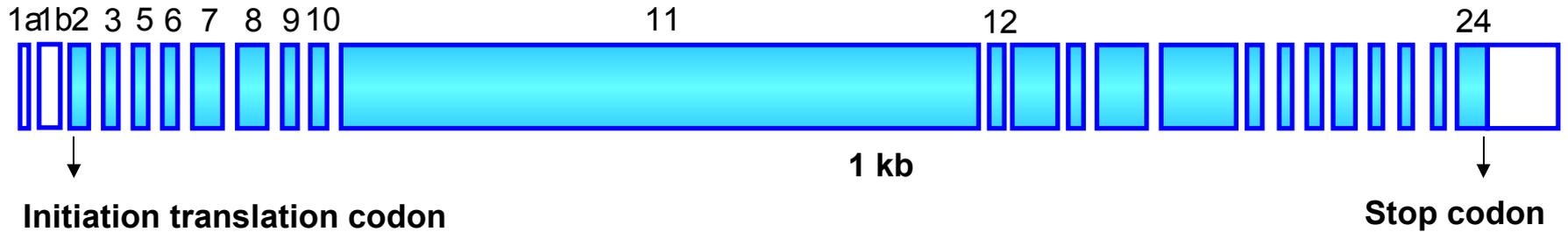






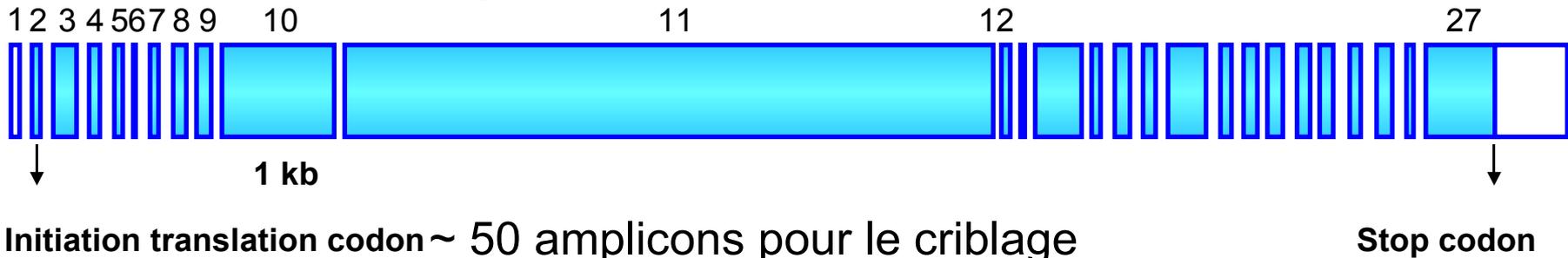
BRCA1 and *BRCA2*, deux très grands gènes !

***BRCA1* : 5592 nucleotides codants**



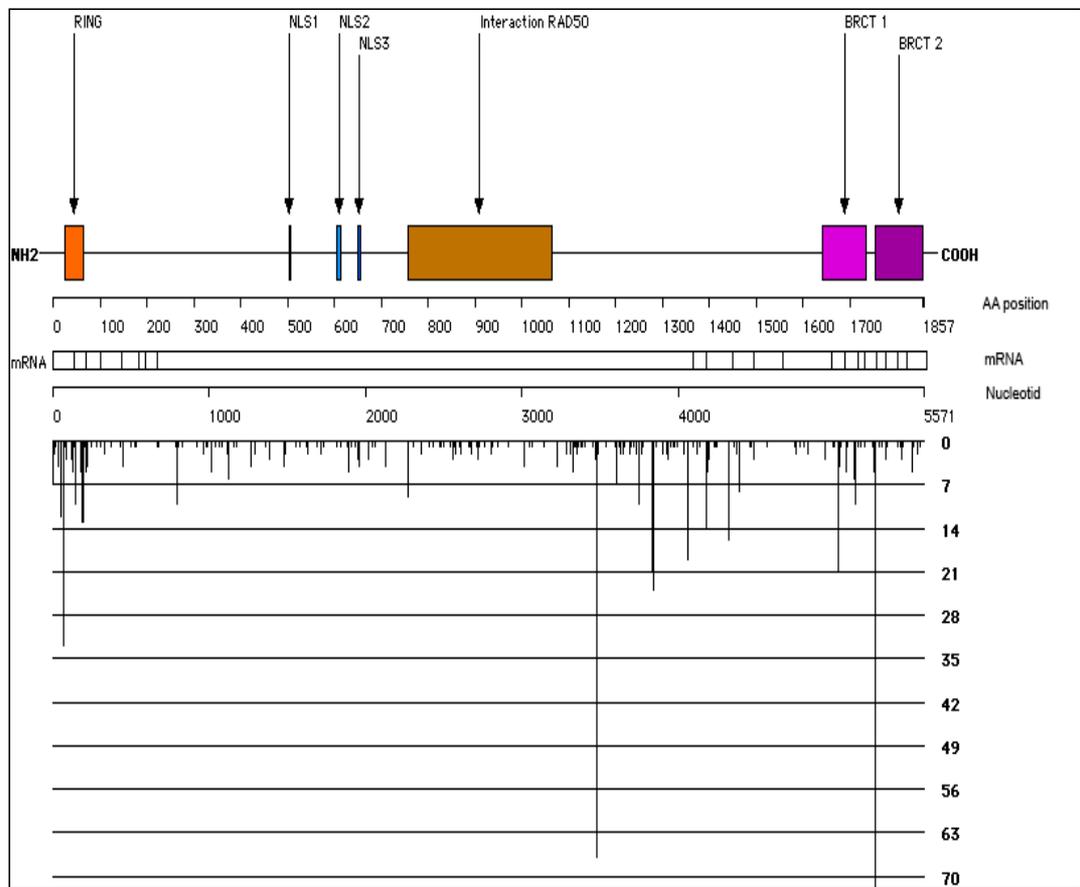
~ 35 amplicons pour le criblage

***BRCA2*: 10257 coding nucleotides**



~ 50 amplicons pour le criblage

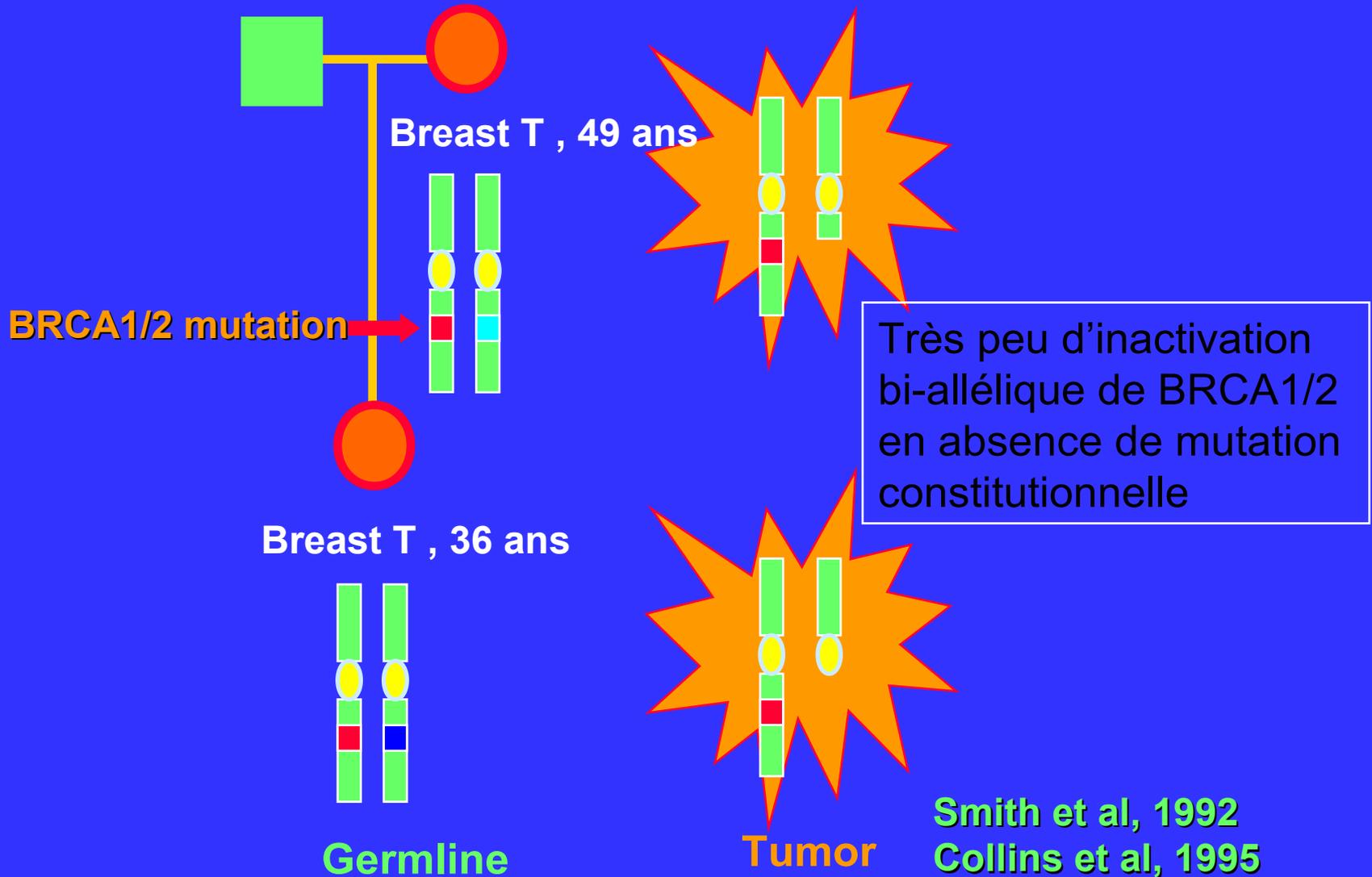
Près de 1000 mutations *BRCA1* ponctuelles rapportées dans la base de mutation du BIC



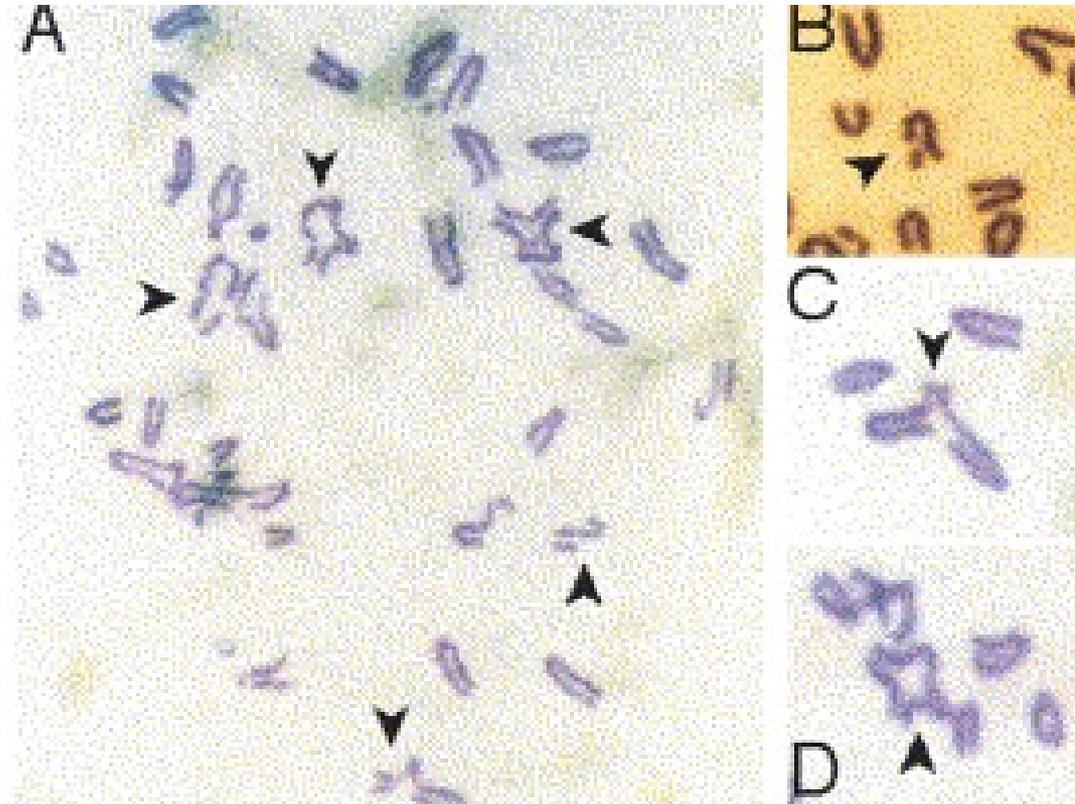
Lidereau et Bérroud, 2004

828 mutations délétères, 299 sont différentes (36%)

Inactivation somatique (acquise) du deuxième allèle au niveau tumoral



**Analyse cytogénétique des cellules invalidées pour
BRCA2 : des cassures, des figures radiales
évocatrices d'une anomalie de réparation de l'ADN**



Venkitaram, Cell, 2002

Fanconi anemia

- Genetics:

- recessive disease
- 13 genes (complementation groups)
- < 1/100 000

- Dysmorphic features: 70%

- Radius abnormality: 49%
- Kidney development abnormality: 34%
- Café au lait spots or hypopigmentation

- Fetal growth delay and small child and adult size

- Anemia

- High risk of cancer

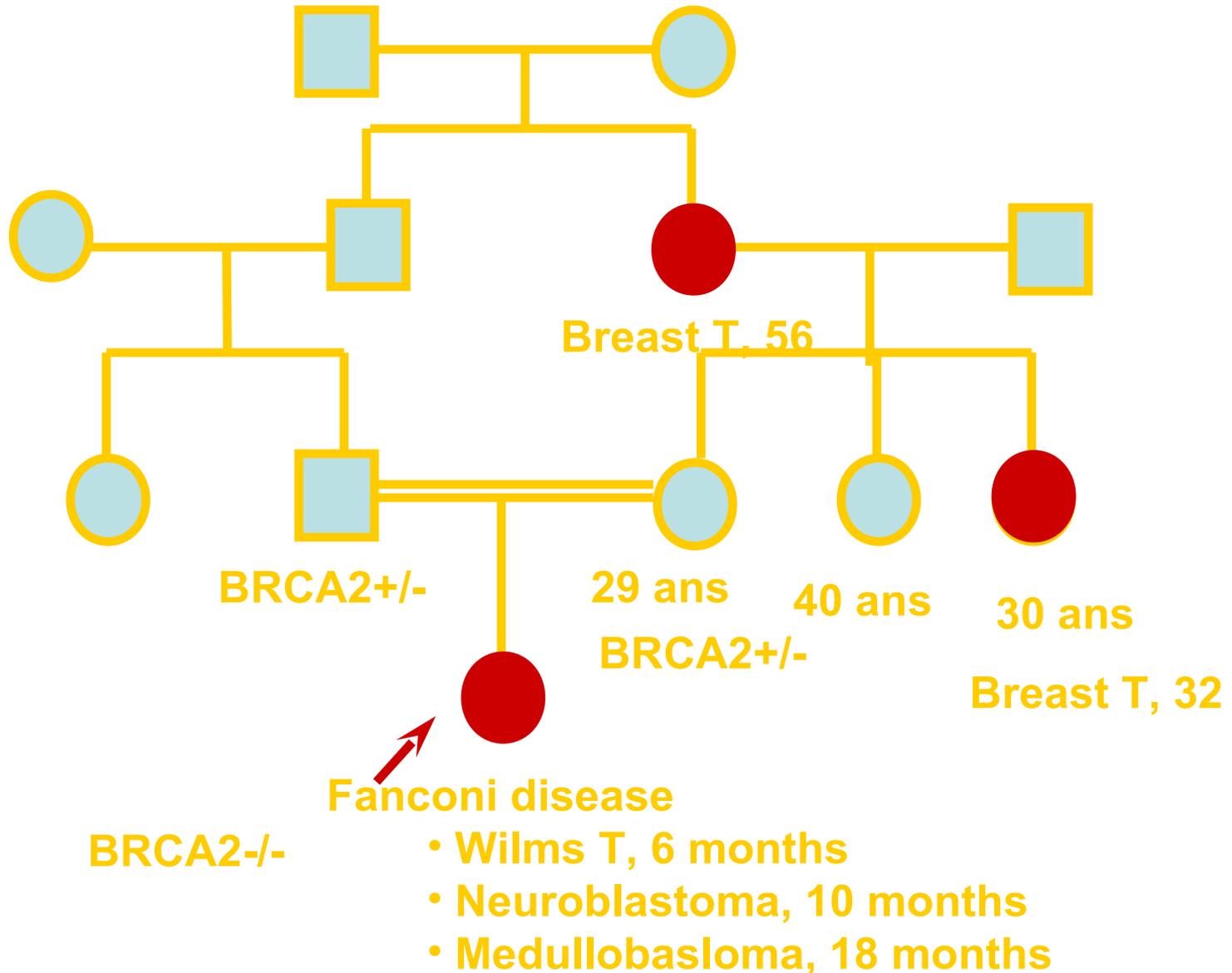
- leukemias (52%, 40 yrs)
- carcinomas (?%): esophagus, cervix, buccal cavity, liver

- Cytogenetics:

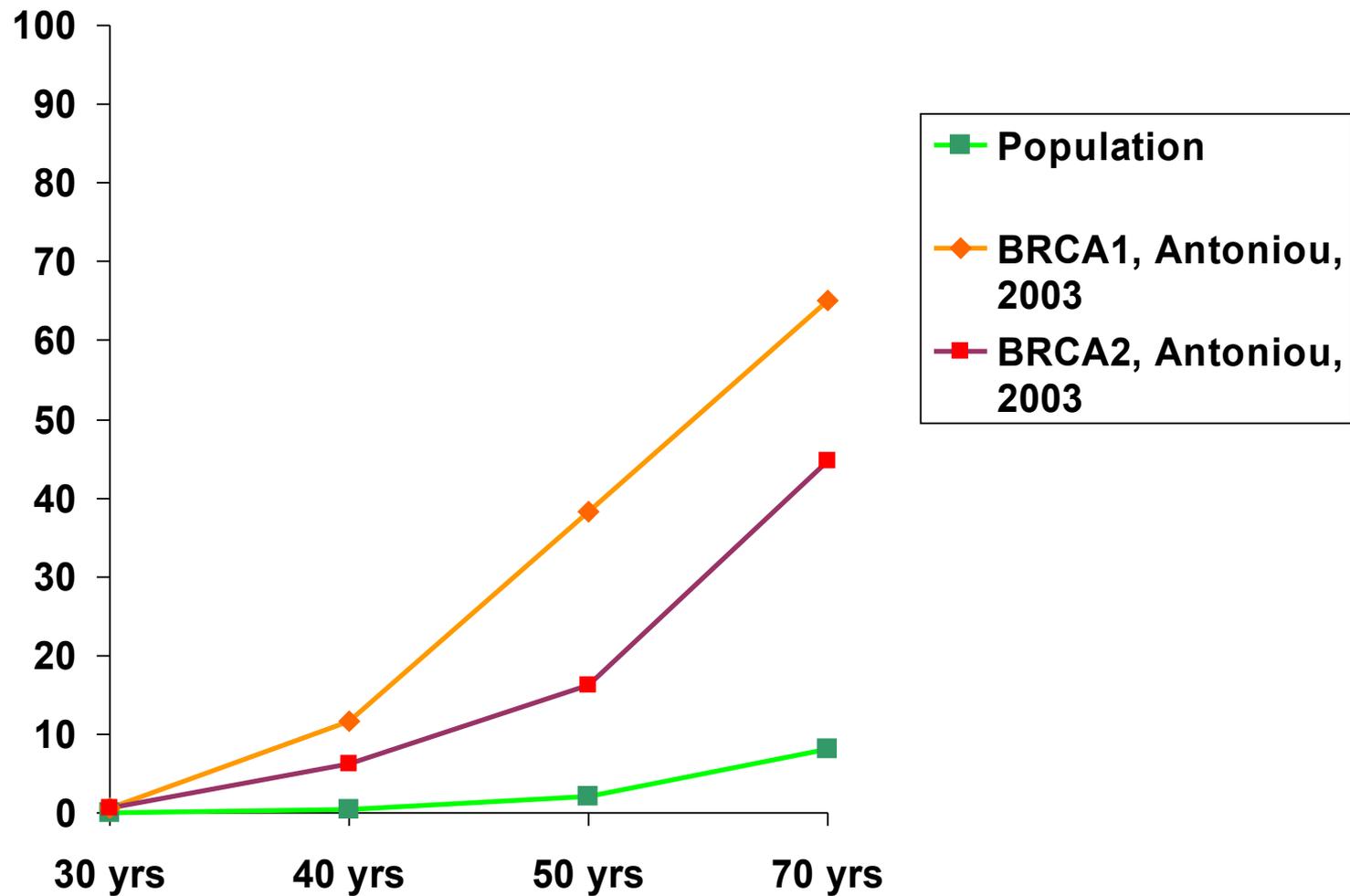
- high rate of chromosome breakages
- radial structures



BRCA2, l'un des 13 gènes de la maladie de Fanconi



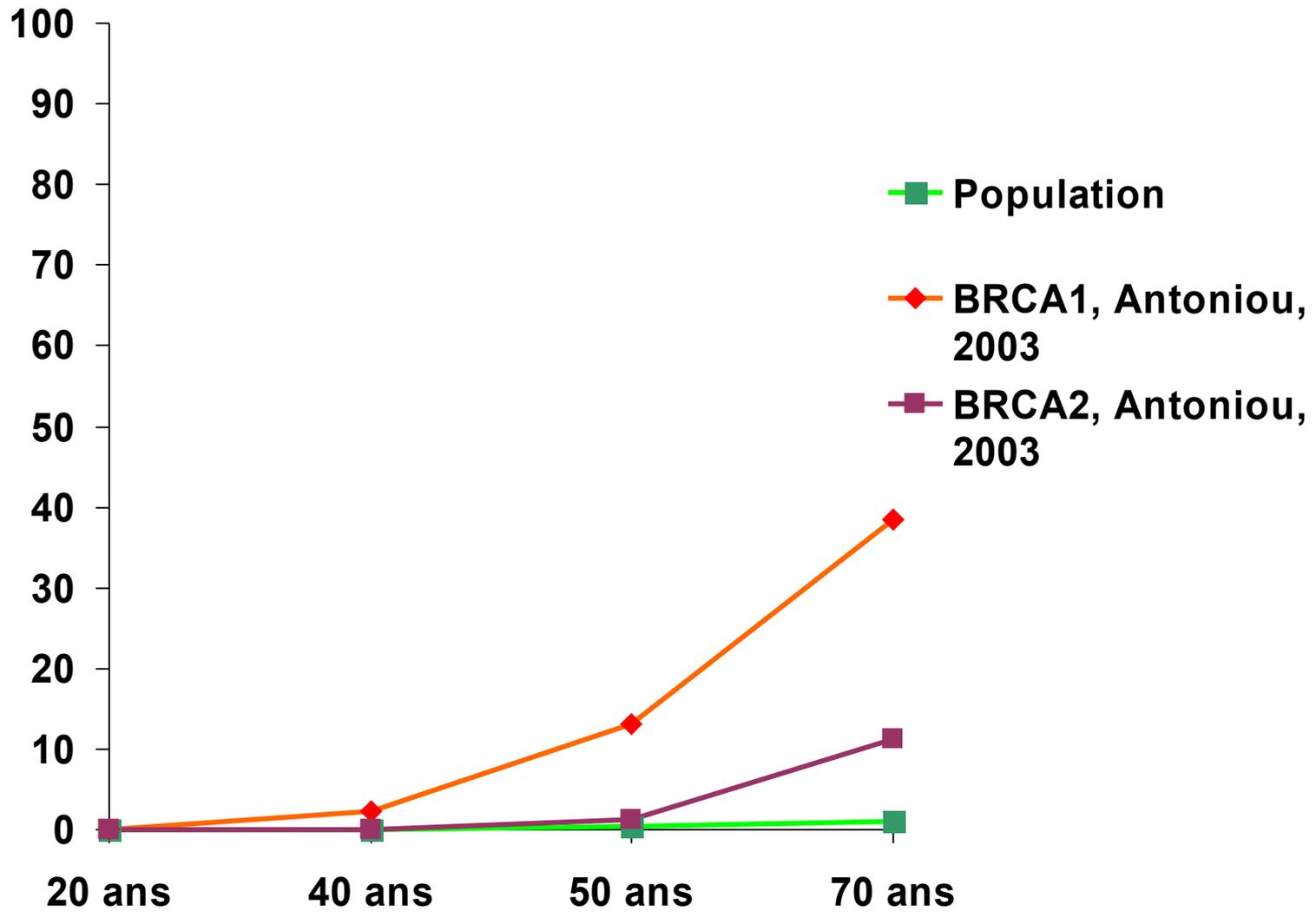
Risque de cancer du sein et altération de BRCA1/2



Risque annuel T sein controlatéral et *BRCA1/2*

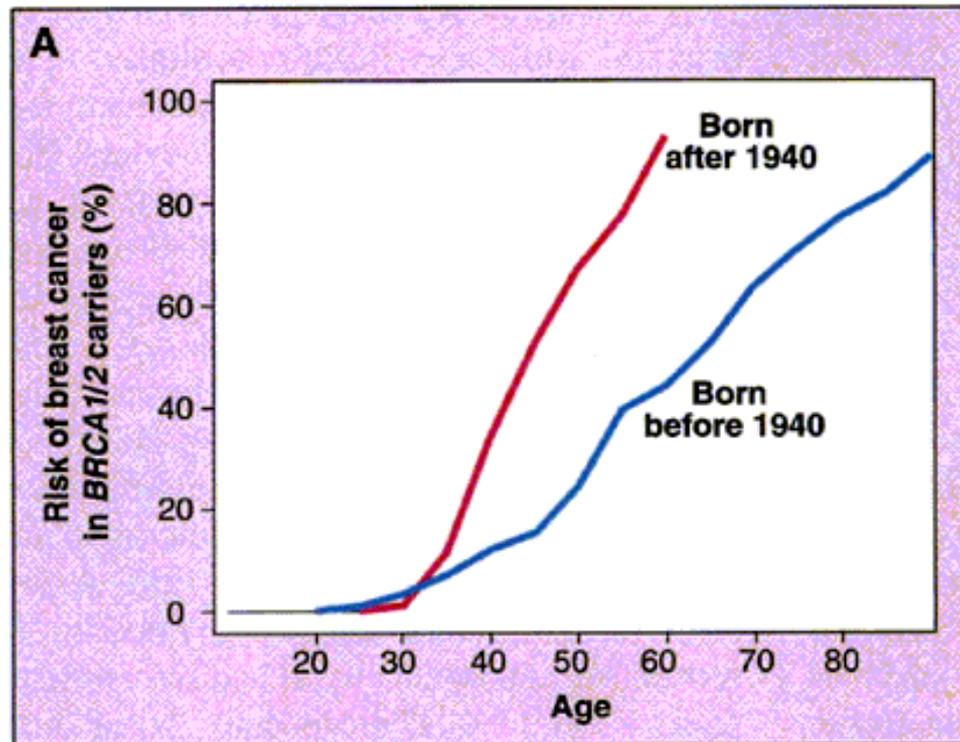
Etude	Nb BRCA cases, (age dx)	Nb Controls	Breast T rate / year	P
BRCA1, Marcus, 1996	72	187	3.8%	0.0003
BRCA1, Ansquer, 1998	15, (<36 yrs)	108	6.4%	0.01
BRCA1, Frank, 1998	63, (<50yrs)	nd	5.6%	0.01
BRCA1, Verhoog, 1998	49	196	3.8%	0.02
BRCA1, Hamman, 2000	36	49	4.8%	0.04
BRCA1, Verhoog, 2000	164	nd	6%	0.02
BRCA2, Marcus, 1996	66	187	2.1%	0.02
BRCA2, Frank, 1998	31, (<50yrs)	nd	4.2%	0.01
BRCA2, Verhoog, 1999	28	112	2.4%	0.02

Risque de cancer de l'ovaire et altération BRCA1/2



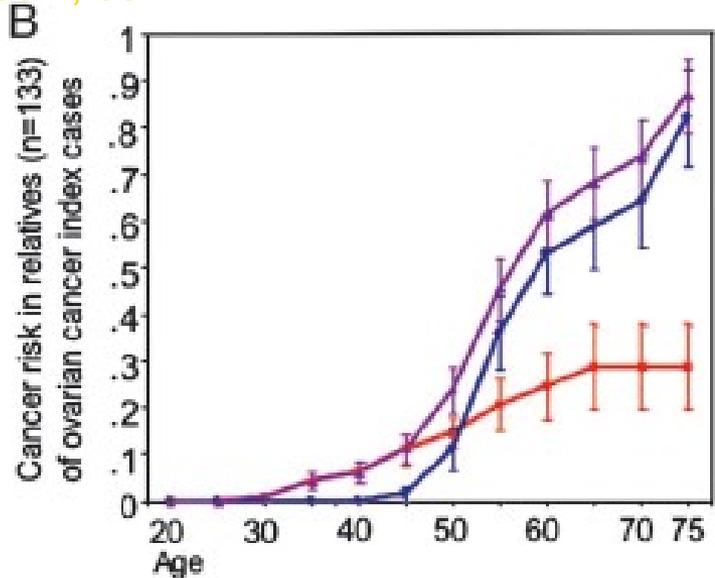
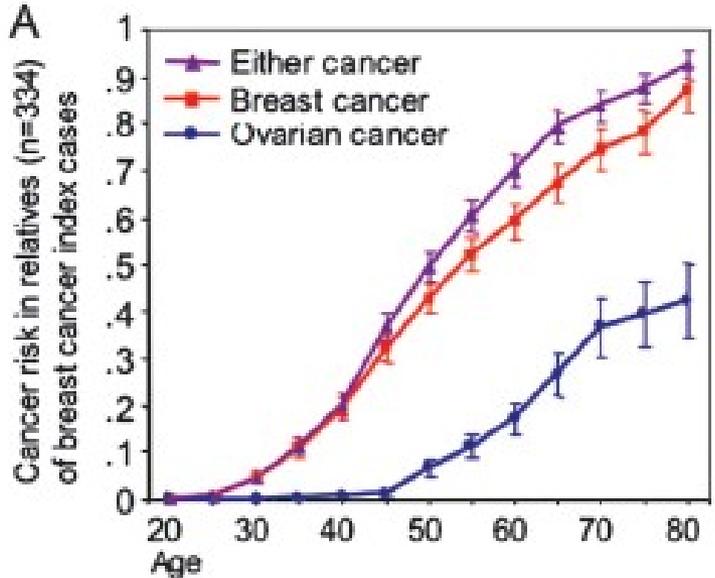
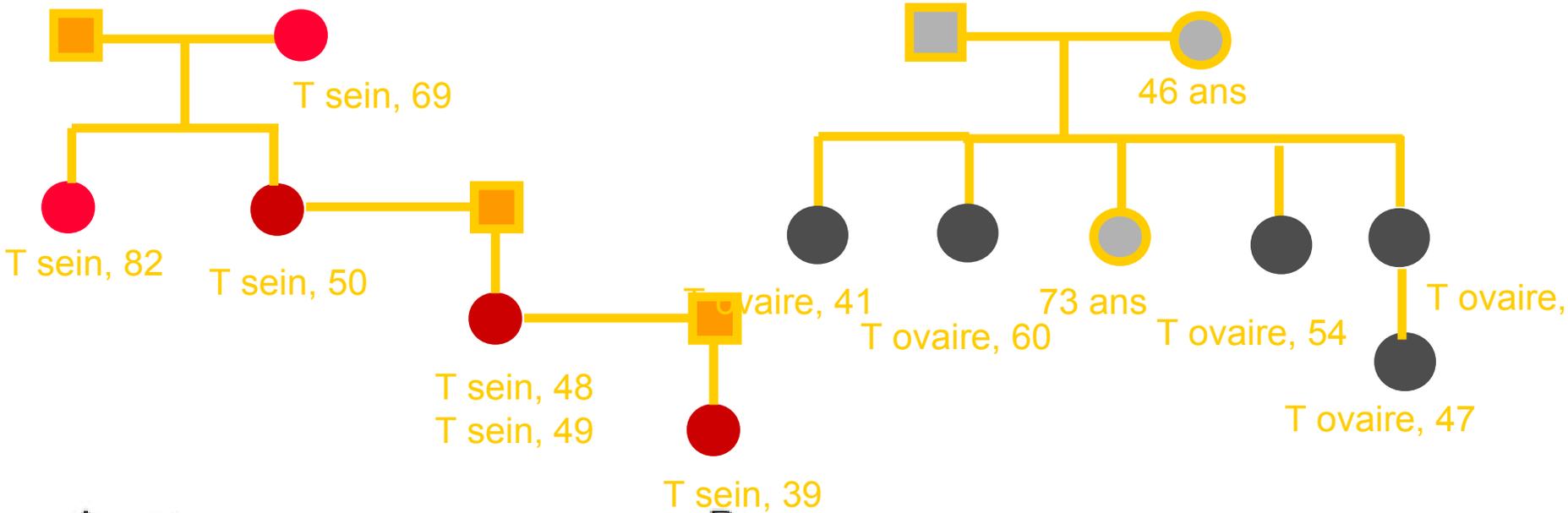
Variabilité du risque de cancer du sein

Tout n'est pas dans les gènes, l'exemple de la modification du risque de cancer du sein chez les femmes *BRCA1* au cours des dernières décennies



King et al, Science, 2003

Des facteurs génétiques modificateurs ?



Simchoni et al, 2006



Fréquence des altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

- Fréquence implication de *BRCA1/2* dans les familles de cancers du sein selon les études de liaison

4 breast cancers, dx < 60 yrs	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1/2</i>	Other genes ?
Breast-ovary	80%	15%	<u>95%</u>	5%
Breast-only	28%	37%	<u>65%</u>	35%

Ford et al, Am J Hum Genet 62: 676, 1998

- Fréquence des femmes porteuses de mutation *BRCA1/2* ^ parmi les femmes atteintes de cancer du sein (données de mutation)

1,9% des cas avant 70 ans ; 2.6% des cas avant 50 ans

- Fréquence des personnes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* dans la population générale (données de mutation)

0.24% or 1/420

Antoniou et al, Genet Epidemiol, 2001 ; Antoniou et al, Br J Cancer, 2002

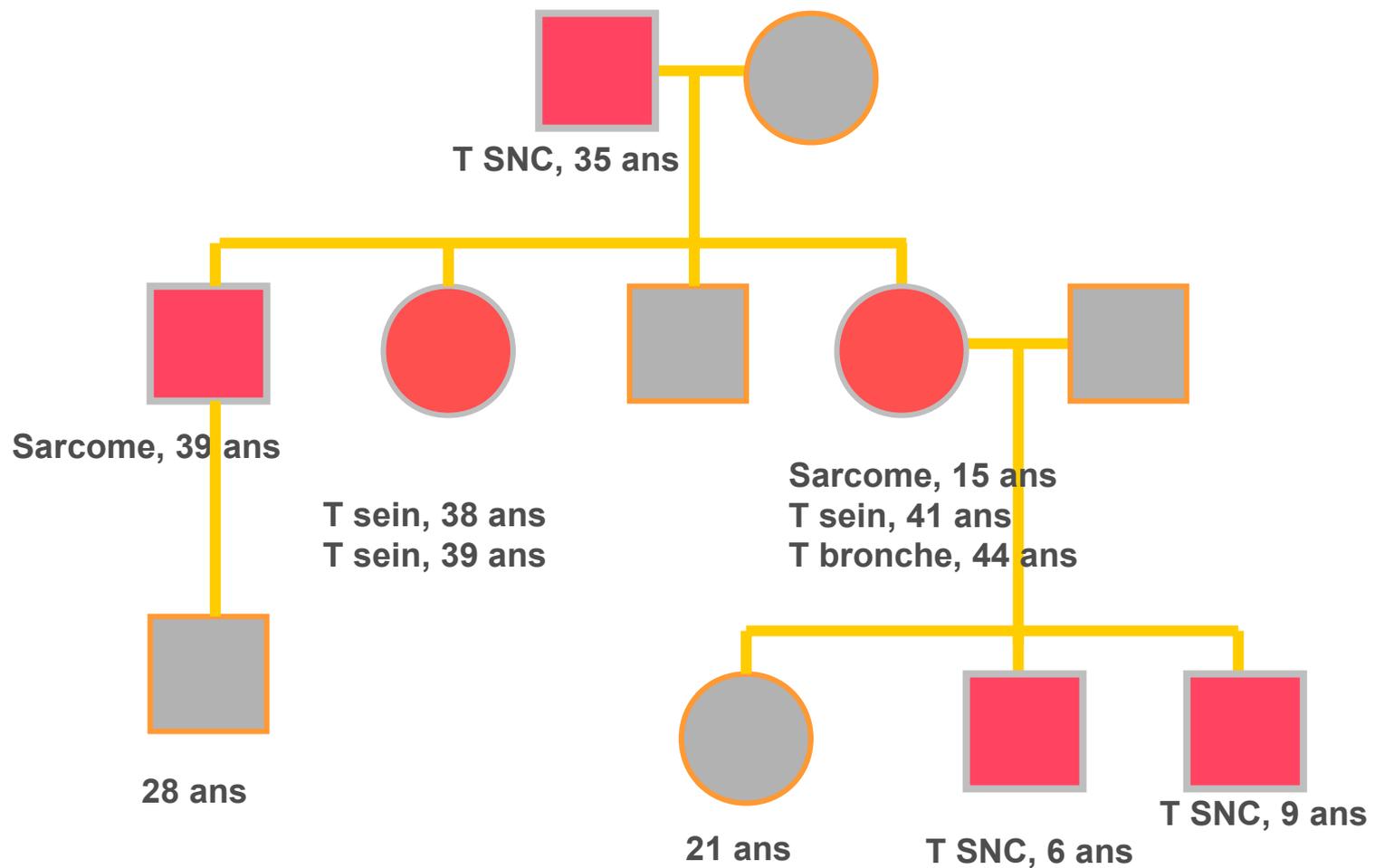
L'identification des facteurs génétiques de prédisposition aux cancers du sein

Des différences de stratégie, de valeur de risque et de retombées cliniques

- Études de liaison dans les familles à cas multiples : localisation d'un gène, recherche de mutation dans un gène situé dans la région d'intérêt
- Familles présentant une situation particulière (phénotype). Approche de liaison ou gène candidats et recherche de mutations rares
- Etude d'association de type cas-témoins avec une approche gène candidats dans des familles sans phénotype particulier : recherche de mutations rares chez les cas et chez les témoins
- Etude d'association de type cas-témoins génome entier. Recherche de variants fréquents (SNPs) chez les cas et les témoins



Syndrome de Li et Fraumeni



Syndrome de Li et Fraumeni

Spectre des cancers

- Sarcome des parties molles
- Ostéosarcome
- Cancer du sein
- Corticosurrénoalocarcinome
- Tumeurs cérébrales :
 médulloblastome, glioblastome, tumeurs
 des plexus choroïdes

Approché gène candidat : *TP53*

Risques cumulés de cancers

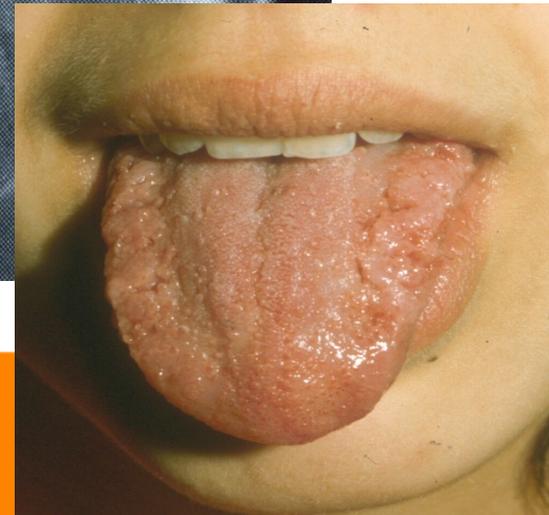
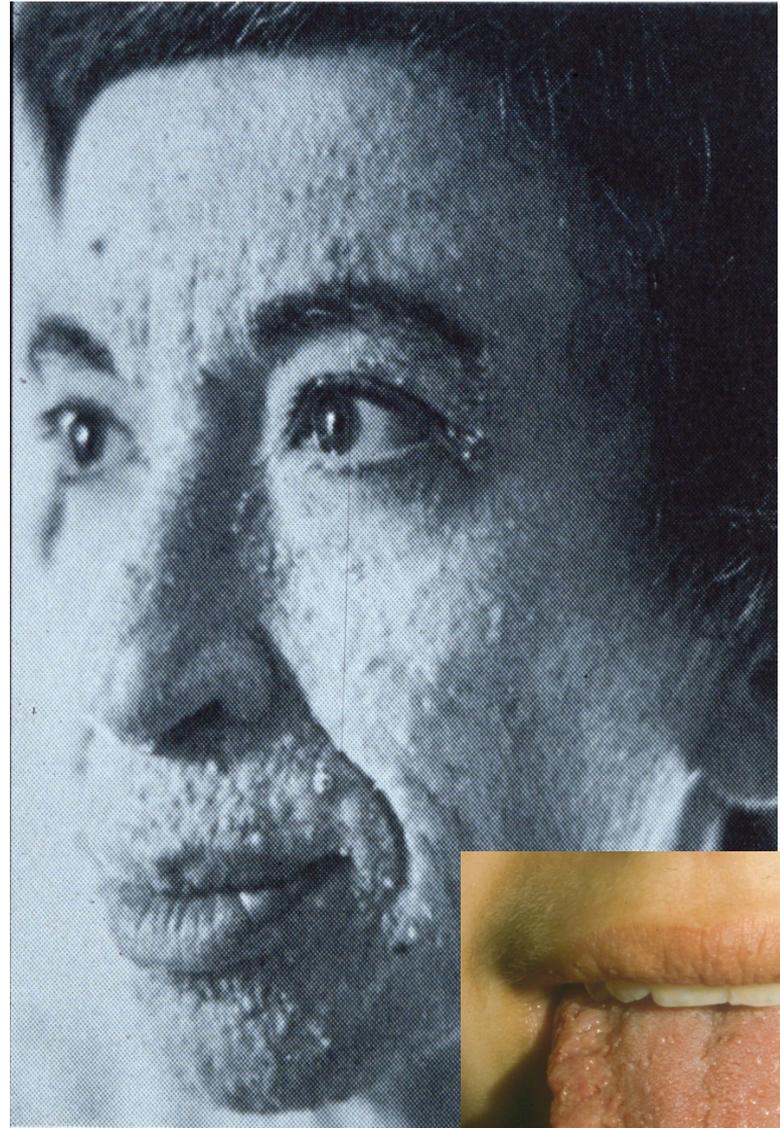
Age	Hommes	Femmes
0 - 15 ans	19%	12%
0 - 45 ans	41%	84%
0 - 85 ans	73%	100%

<< 1% des cancers du sein avant 40 ans

Chompret et al, Br J Cancer 82: 1932 (2000)

Maladie de Cowden ou maladie des hamartomes multiples

- Transmission dominante
- Gène PTEN
- Fréquence ~ 1/100 000
- Lésions cutanées,
thyroïde, polypes digestifs
hamartomateux
- Risque T sein ~ 30%, lié
à l'importance de la
Mastopathie
- < 1/1000 T sein



Maladie de Peutz-Jeghers ou lentiginose peri-orificielle

- Tâches pigmentées, polypes hamatomateux digestifs
- Transmission dominante
- Gène STK11 et ?
- Fréquence population ~ 1/100 000
- Risque T sein ~ 30% à 65 ans

Déficit en E-cadhérine

- Cancers gastriques à cellules isolées
- Transmission dominante
- Gène CDH1
- Fréquence population ~ 1/10 000 à 1/20 000
- Risque T sein lobulaire infiltrant : 39 % (IC : 12 – 84) !

L'identification des facteurs génétiques de prédisposition aux cancers du sein

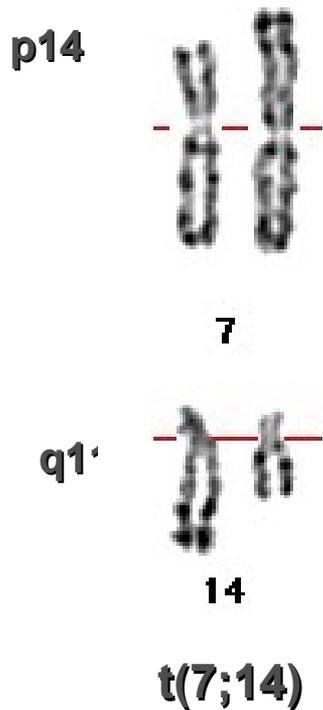
Des différences de stratégie, de valeur de risque et de retombées cliniques

- Études de liaison dans les familles à cas multiples : localisation d'un gène, recherche de mutation dans un gène situé dans la région d'intérêt
- Familles présentant une situation particulière (phénotype). Approche de liaison ou gène candidats et recherche de mutations rares
- Etude d'association de type cas-témoins avec une approche gène candidats dans des familles sans phénotype particulier : recherche de mutations rares chez les cas et chez les témoins
- Etude d'association de type cas-témoins génome entier. Recherche de variants fréquents (SNPs) chez les cas et les témoins



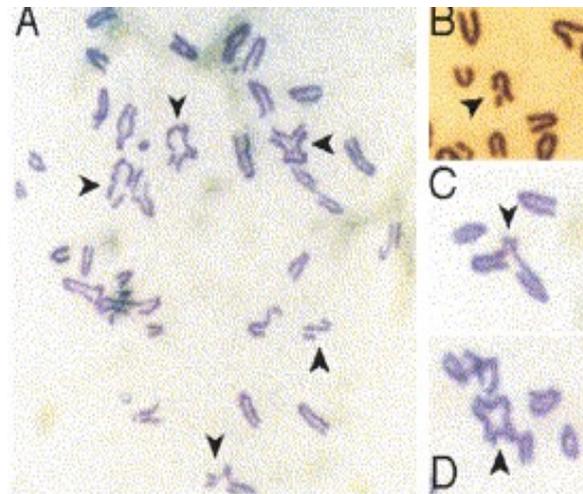
Maladies cassantes des chromosomes

Ataxie-télangiectasie



Couturier, 2005

Fanconi : structures radiales



Venkitaram, 2002

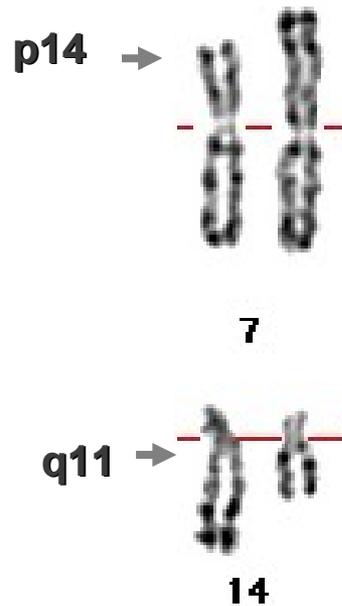
Bloom : échanges chromatides soeurs



Amor-Gueret, 2005

Ataxie Téléangiectasie

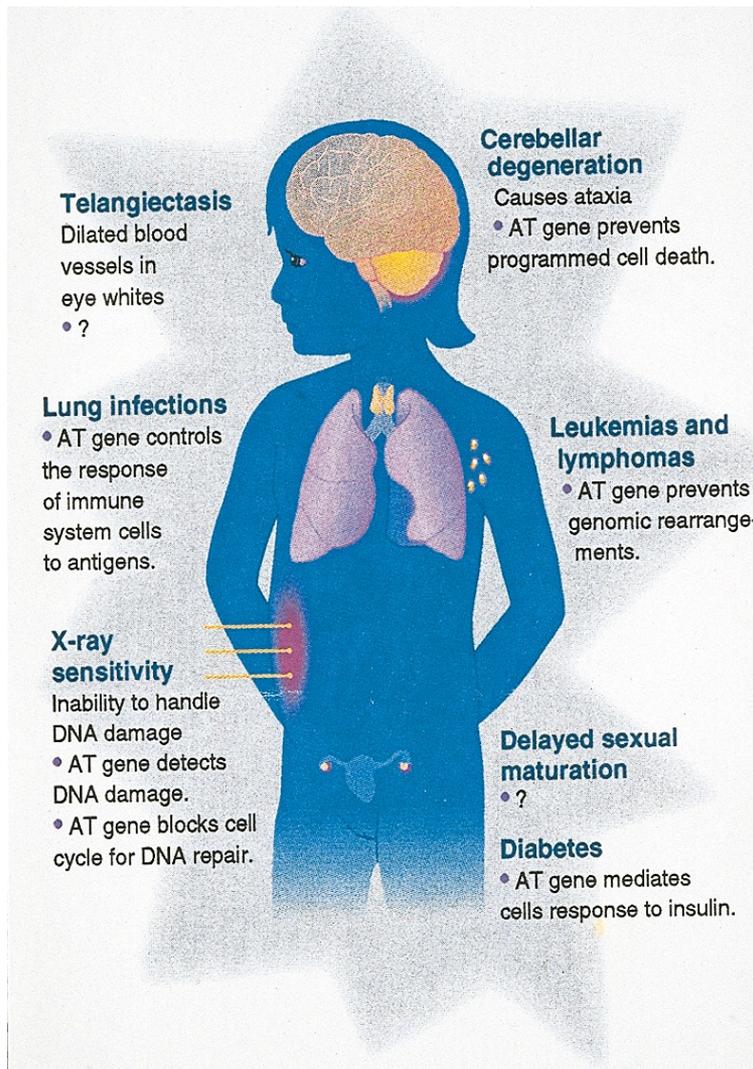
Le caryotype lymphocytaire : un très bon élément diagnostic



Couturier, 2005

t(7;14)

Ataxie Téléangiectasie



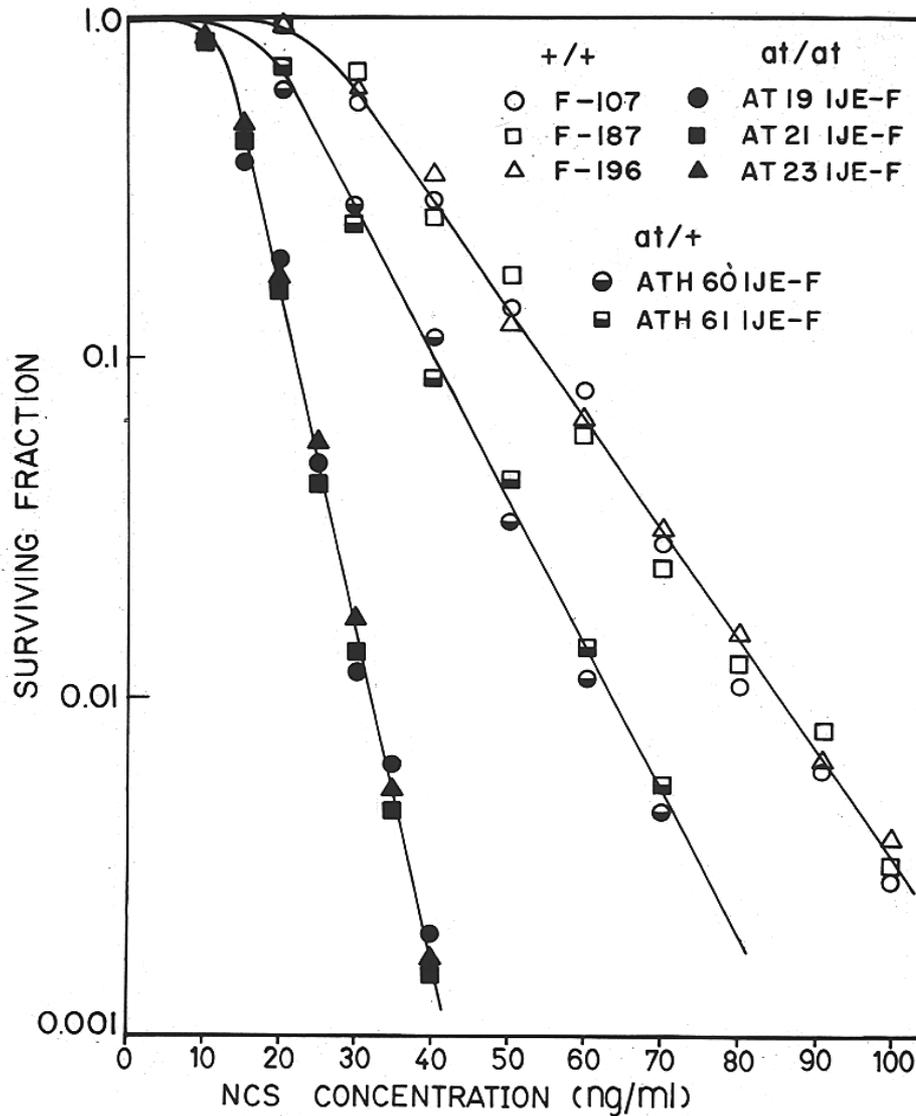
Signes cliniques :

- signes neurologiques dégénératifs
- téléangiectasies cutanées des conjonctives
- infections à répétitions
- risque élevé de cancer (35% à 20 ans)
- hypersensibilité aux radiations ionisantes

Signes biologiques :

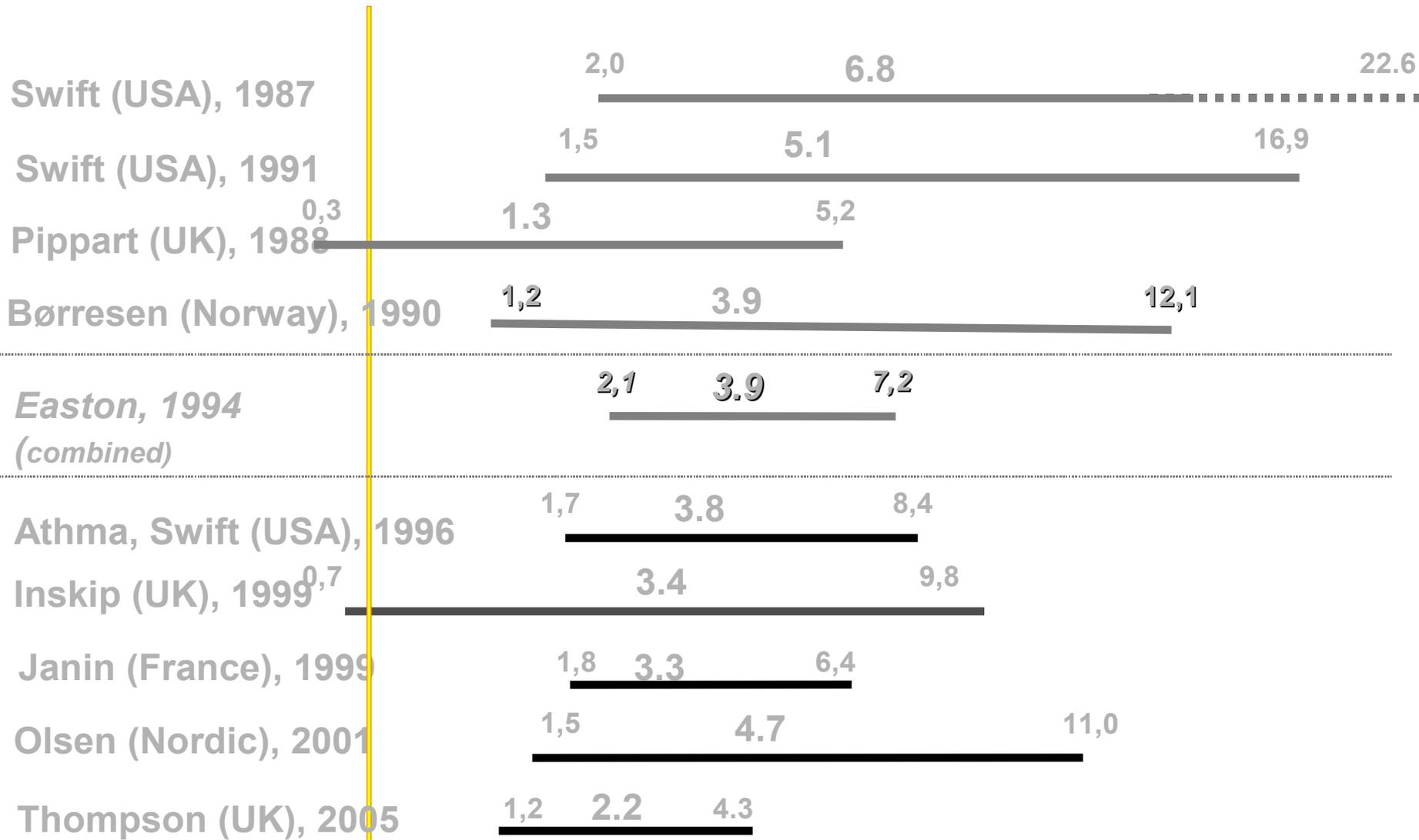
- déficit immunitaire (Ig A et Ig G1 et G2)
- augmentation de l'alphafoetoprotéine
- instabilité chromosomique t(7;14) lymphocytes

Sensibilité cellulaire aux radiomimétiques des mères des enfants A-T, porteuses à l'état hétérozygote d'une mutation du gène ATM



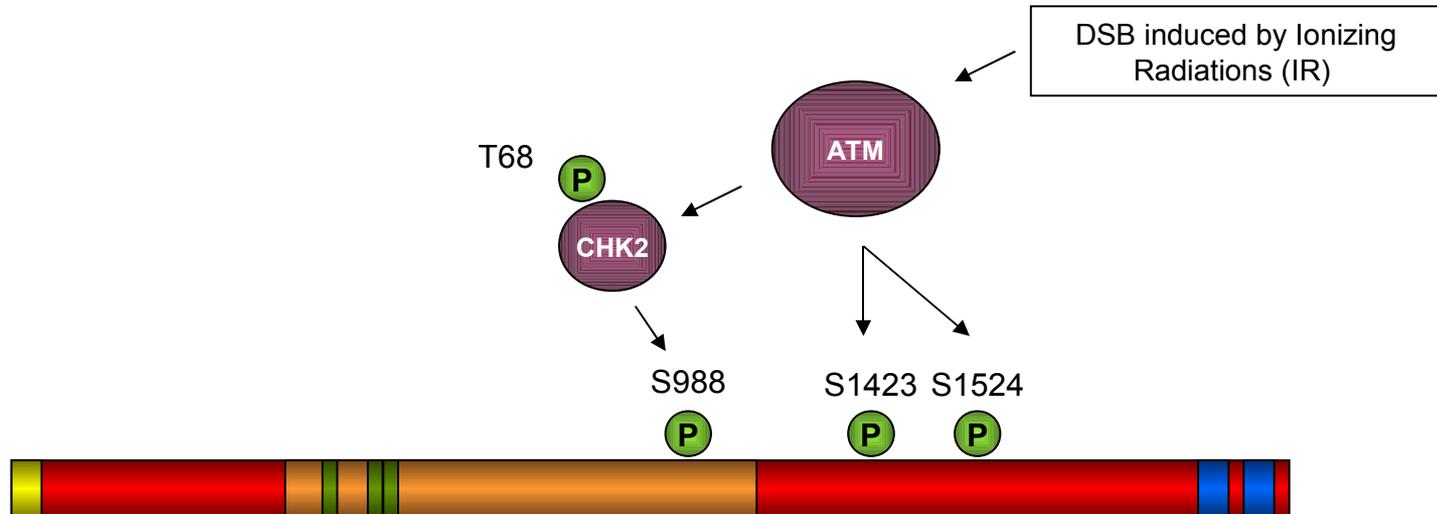
Chen et al, 1978

Breast cancer risk in A-T heterozygotes



RR = 1

ATM, active BRCA1 par phosphorylation



BRCA1 lacking two of those phosphorylation sites, Ser1423 and Ser1524, fails to rescue the radiation hypersensitivity of a BRCA1-deficient cell line.

ATM interacts with BRCA1 (in the BASC) and CHK2 colocalize with BRCA1 in foci after IR.

Phosphorylation of S988 by CHK2 represses NHEJ and stimulate HR after IR.

Mutations ATM et cancer du sein

Renwick et al, Nature Genetics, 2006

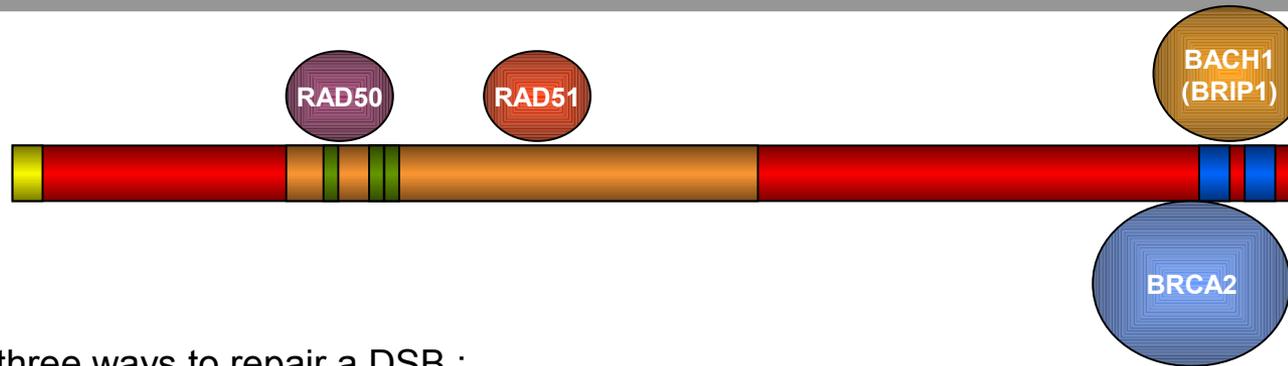
- 443 cas T sein, avec histoire familiale (≥ 3 cas)
- 521 Témoins

- Séquençage direct des 62 exons codants ATM
- Cas : 12 mutations dont 9 introduisant un codon stop (2,04%)
- Témoins : 2 mutations (0,4%)

- RR T sein chez les porteurs : 2,37 (95%IC: 1,51-3,78)
- Risque comparable avant et après 50 ans, mais tendance à une légère augmentation avant 50 ans 2,50 (IC: 1,41-4,17)

- Contribution T sein : 0,86% (95%IC : 0,23-1,72)

BACH1, partenaire de BRCA1 et l'un des gènes de la maladie de Fanconi



There is three ways to repair a DSB :

- (1) Homologous recombination (HR)
- (2) Single strand annealing (SSA)
- (3) Non homologous end joining (NHEJ)

RAD50 belongs to the MRE11-RAD50-NBS1 complex which is involved in the three ways.

RAD51 and BRCA2 are known mediators of HR.

BACH1 (Also known as BRIP1 or FANCI) as been recently shown to be critical for HR.

BRIP1 (BACH1, FANCI) et cancer du sein

Seal et al, Nature Genetics, 2006

- 1212 cas T sein, avec histoire familiale (≥ 1 cas T sein ou ovaire)
- 2081 Témoins
- Criblage par CSGE des 20 exons codants BRIP1 (BACH1)

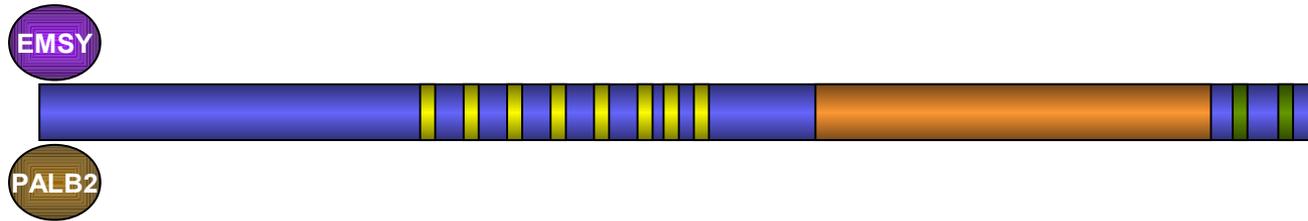
- Cas : 9 mutations introduisant un codon stop
- Témoins : 2 mutations

- RR T sein chez les porteurs : 2 (95%IC: 1,2-3,2) ; P = 0,012
- Risque légèrement augmenté avant 50 ans : 3,50 (IC: 1,9 - 5,7)

- Contribution T sein : 0,2% (95%IC : 0,04 – 0,44)

- *Rôle de mutations faux-sens ? P47A (AA très conservé, abolition activité hélicase), pas en faveur dans cet article*

PALB2, protéine interagissant avec BRCA2



Absence of PALB2 by siRNA depletion prevent the BRCA2 nuclear foci formation, showing that PALB2 is crucial for BRCA2 function in DNA repair.

PALB2 inactivated by siRNA induces cell sensitivity to Mitomycine C.

PALB2 is the FANCN gene !

PALB2 gene and breast cancer

Rahman et al, Nature Genetics, 2007

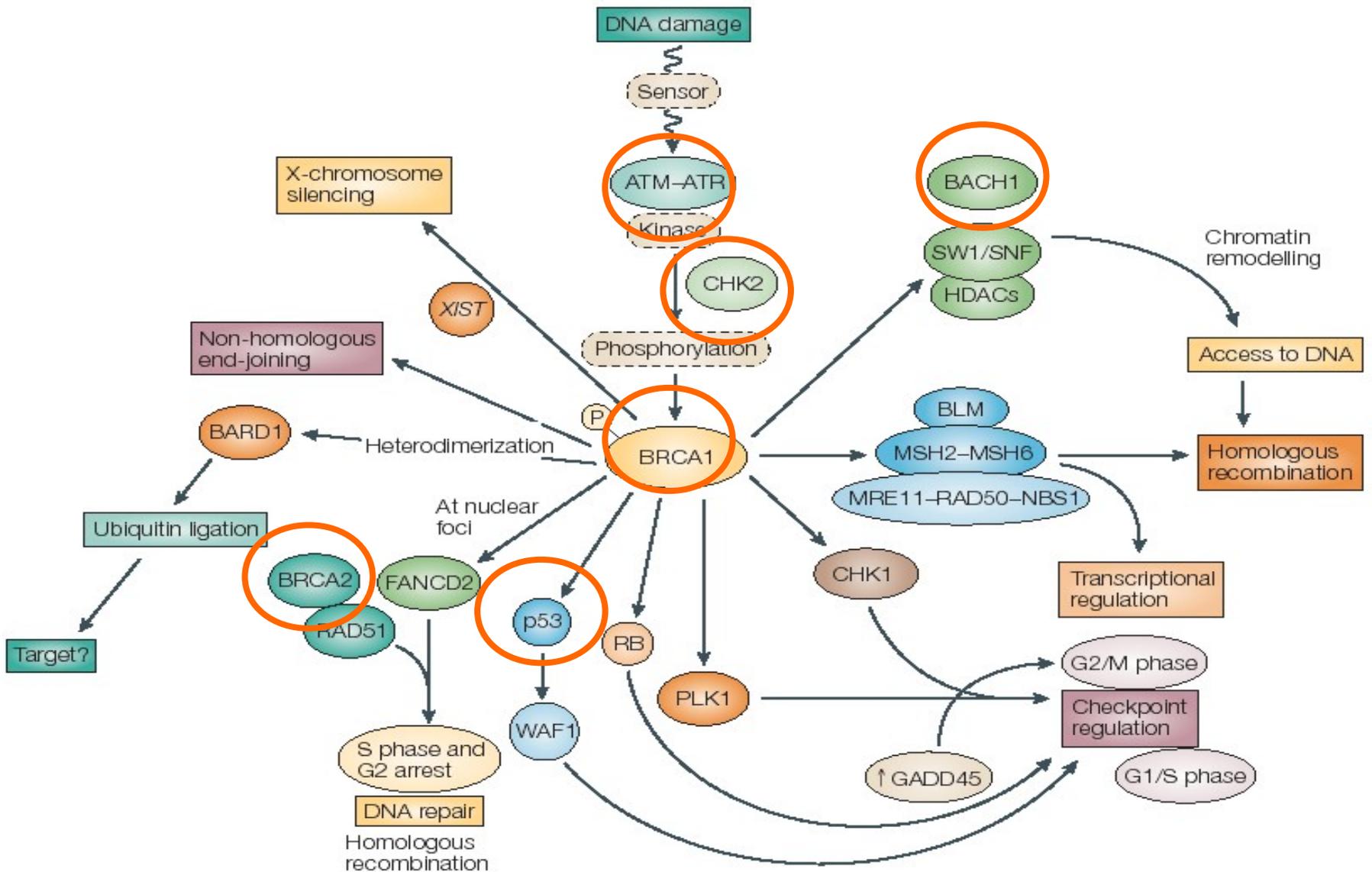
- 923 cas T sein, avec histoire familiale (≥ 3 cas)
- 1084 Témoins

- Séquençage direct des exons codants PALB2
- Cas : 10 mutations introduisant un codon stop (1,1%)
- Témoins : 0 mutation

- RR T sein chez les porteurs : 2,3 (95%IC: 1,4 - 3,9)
- Risque comparable plus élevé avant 50 ans : 3 (95%IC: 1,4 – 5,5)

- Contribution T sein : 0,23% (95%IC : 0,07-0,52)

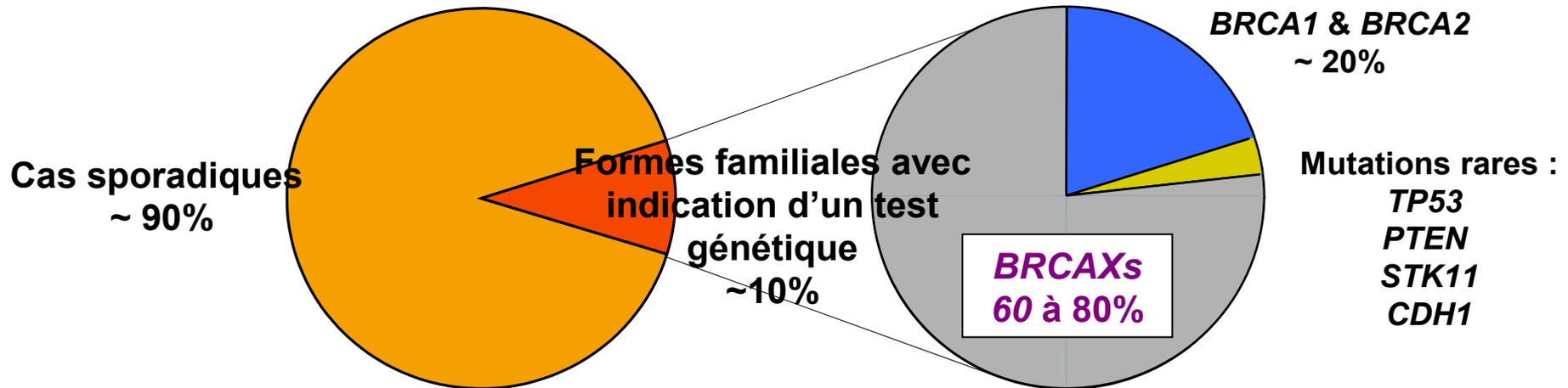
Des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire



Prédispositions génétiques aux cancers du sein

Cancers du sein

Formes familiales étudiées



- Mutations *BRCA1/2* non détectées ~ 4%
- Variants *BRCA1/2* de signification inconnue ~ 10%
- Agrégation familiale fortuite - Phénocopie
- Hétérozygotes pour mutations *ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2* ~ 2% + ~2%+ ~ 1%

Autres gènes de prédisposition encore inconnus ~ 60 à 80%

L'identification des facteurs génétiques de prédisposition aux cancers du sein

Des différences de stratégie, de valeur de risque et de retombées cliniques

- Études de liaison dans les familles à cas multiples : localisation d'un gène, recherche de mutation dans un gène situé dans la région d'intérêt
- Familles présentant une situation particulière (phénotype). Approche de liaison ou gène candidats et recherche de mutations rares
- Etude d'association de type cas-témoins avec une approche gène candidats dans des familles sans phénotype particulier : recherche de mutations rares chez les cas et chez les témoins
- Etude d'association de type cas-témoins génome entier. Recherche de variants fréquents (SNPs) chez les cas et les témoins



Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci

Douglas F. Easton¹, Karen A. Pooley², Alison M. Dunning², Paul D. P. Pharoah², Deborah Thompson¹, Dennis G. Ballinger³, Jeffery P. Struwing⁴, Jonathan Morrison², Helen Field², Robert Luben⁵, Nicholas Wareham⁵, Shahana Ahmed², Catherine S. Healey², Richard Bowman⁶, the SEARCH collaborators^{2*}, Kerstin B. Meyer⁷, Christopher A. Haiman⁸, Laurence K. Kolonel⁹, Brian E. Henderson⁸, Loic Le Marchand⁹, Paul Brennan¹⁰, Suleeporn Sangrajrang¹¹, Valerie Gaborieau¹⁰, Fabrice Odefrey¹⁰, Chen-Yang Shen¹², Pei-Ei Wu¹², Hui-Chun Wang¹², Diana Eccles¹³, D. Gareth Evans¹⁴, Julian Peto¹⁵, Olivia Fletcher¹⁶, Nichola Johnson¹⁶, Sheila Seal¹⁷, Michael R. Stratton^{17,18}, Nazneen Rahman¹⁷, Georgia Chenevix-Trench¹⁹, Stig E. Bojesen²⁰, Børge G. Nordestgaard²⁰, Christen K. Axelsson²¹, Montserrat Garcia-Closas²², Louise Brinton²², Stephen Chanock²³, Jolanta Lissowska²⁴, Beata Peplonska²⁵, Heli Nevanlinna²⁶, Rainer Fagerholm²⁶, Hannaleena Eerola^{26,27}, Daehee Kang²⁸, Keun-Young Yoo^{28,29}, Dong-Young Noh²⁸, Sei-Hyun Ahn³⁰, David J. Hunter^{31,32}, Susan E. Hankinson³², David G. Cox³¹, Per Hall³³, Sara Wedren³³, Jianjun Liu³⁴, Yen-Ling Low³⁴, Natalia Bogdanova^{35,36}, Peter Schürmann³⁶, Thilo Dörk³⁶, Rob A. E. M. Tollenaar³⁷, Catharina E. Jacobi³⁸, Peter Devilee³⁹, Jan G. M. Klijn⁴⁰, Alice J. Sigurdson⁴¹, Michele M. Doody⁴¹, Bruce H. Alexander⁴², Jinghui Zhang⁴, Angela Cox⁴³, Ian W. Brock⁴³, Gordon MacPherson⁴³, Malcolm W. R. Reed⁴⁴, Fergus J. Couch⁴⁵, Ellen L. Goode⁴⁵, Janet E. Olson⁴⁵, Hanne Meijers-Heijboer^{46,47}, Ans van den Ouweland⁴⁷, André Uitterlinden⁴⁸, Fernando Rivadeneira⁴⁸, Roger L. Milne⁴⁹, Gloria Ribas⁴⁹, Anna Gonzalez-Neira⁴⁹, Javier Benitez⁴⁹, John L. Hopper⁵⁰, Margaret McCredie⁵¹, Melissa Southey⁵⁰, Graham G. Giles⁵², Chris Schroen⁵³, Christina Justenhoven⁵⁴, Hiltrud Brauch⁵⁴, Ute Hamann⁵⁵, Yon-Dschun Ko⁵⁶, Amanda B. Spurdle¹⁹, Jonathan Beesley¹⁹, Xiaoqing Chen¹⁹, kConFab^{57*}, AOCs Management Group^{19,57*}, Arto Mannermaa^{58,59}, Veli-Matti Kosma^{58,59}, Vesa Kataja^{58,60}, Jaana Hartikainen^{58,59}, Nicholas E. Day⁵, David R. Cox³ & Bruce A. J. Ponder^{2,7}

Breast cancer exhibits familial aggregation, consistent with variation in genetic susceptibility to the disease. Known susceptibility genes account for less than 25% of the familial risk of breast cancer, and the residual genetic variance is likely to be due to variants conferring more moderate risks. To identify further susceptibility alleles, we conducted a two-stage genome-wide association study in 4,398 breast cancer cases and 4,316 controls, followed by a third stage in which 30 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were tested for confirmation in 21,860 cases and 22,578 controls from 22 studies. We used 227,876 SNPs that were estimated to correlate with 77% of known common SNPs in Europeans at $r^2 > 0.5$. SNPs in five novel independent loci exhibited strong and consistent evidence of association with breast cancer ($P < 10^{-7}$). Four of these contain plausible causative genes (*FGFR2*, *TNRC9*, *MAP3K1* and *LSP1*). At the second stage, 1,792 SNPs were significant at the $P < 0.05$ level compared with an estimated 1,343 that would be expected by chance, indicating that many additional common susceptibility alleles may be identifiable by this approach.

Etude d'association génome-entier

Easton et al, 2007

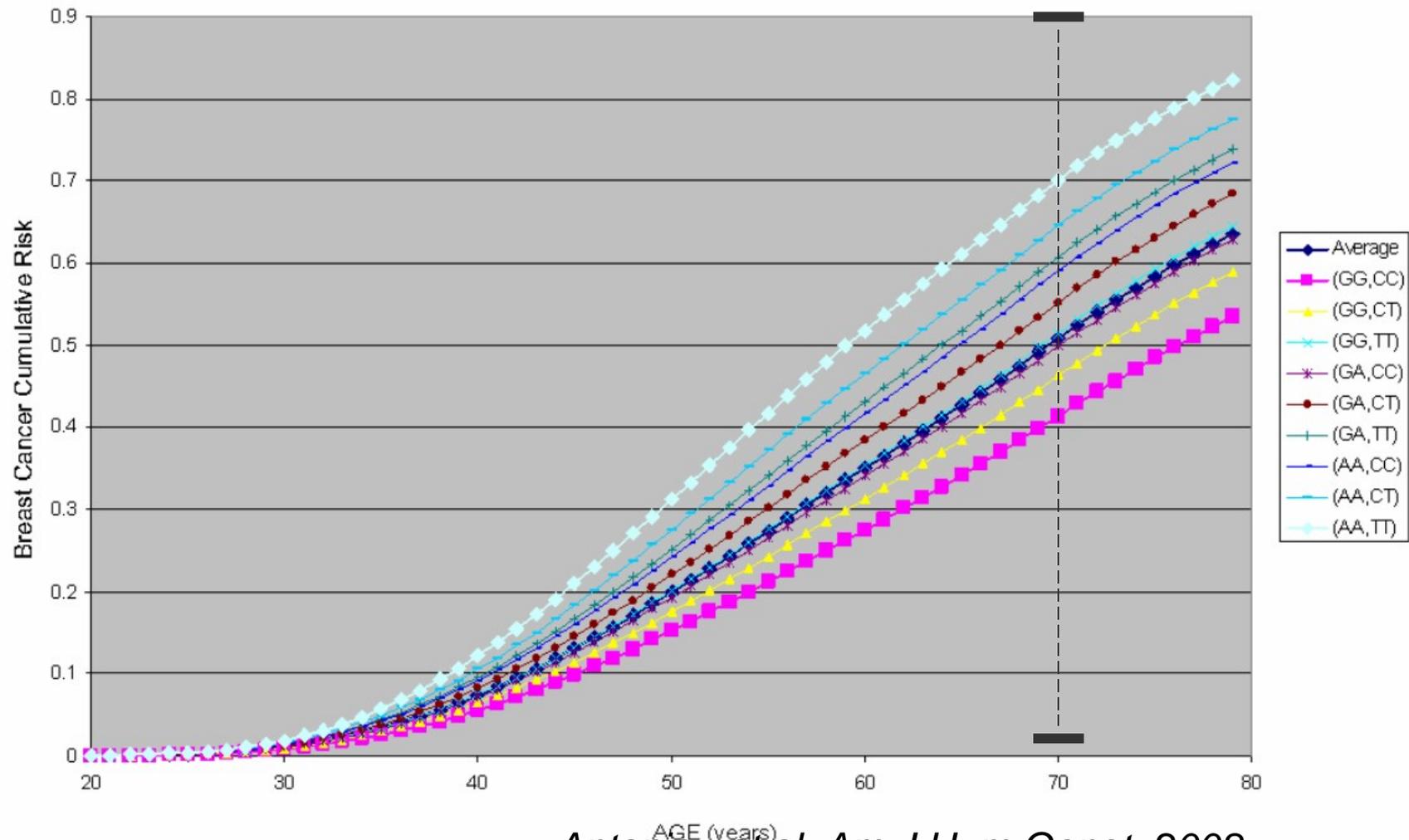
- 1ère étape
 - Utilisation d'un set de 266 722 SNPs (*représentatifs de l'ensemble du génome*)
 - 408 cas de cancer du sein, 400 témoins testés
(*cas ayant au moins deux apparentées atteintes de cancer du sein*)
- 2ème étape
 - Sélection de 12 711 SNPs (~ 5% de l'étape 1), plus fréquents dans les cas par rapport aux témoins
 - 3 990 cas de cancer du sein, 3 916 témoins testés
- 3ème étape
 - Sélection de 31 SNPs of the most significant in
 - 21 860 cas de cancer du sein, 22 578 témoins testés

Table 2 | Summary of results for eleven SNPs selected for stage 3 that showed evidence of an association

rs Number	Gene	Position*	m.a.f.†	Per allele OR (95% CI)	HetOR (95% CI)	HomOR (95% CI)
rs2981582	<i>FGFR2</i>	10q 123342307	0.38 (0.30)	1.26 (1.23-1.30)	1.23 (1.18-1.28)	1.63 (1.53-1.72)
rs12443621	<i>TNRC9/ LOC643714</i>	16q 51105538	0.46 (0.60)	1.11 (1.08-1.14)	1.14 (1.09-1.20)	1.23 (1.17-1.30)
rs8051542	<i>TNRC9/ LOC643714</i>	16q 51091668	0.44 (0.20)	1.09 (1.06-1.13)	1.10 (1.05-1.16)	1.19 (1.12-1.27)
rs889312	<i>MAP3K1</i>	5q 56067641	0.28 (0.54)	1.13 (1.10-1.16)	1.13 (1.09-1.18)	1.27 (1.19-1.36)
rs3817198	<i>LSP1</i>	11p 1865582	0.30 (0.14)	1.07 (1.04-1.11)	1.06 (1.02-1.11)	1.17 (1.08-1.25)
rs2107425	<i>H19</i>	11p 1977651	0.31 (0.44)	0.96 (0.93-0.99)	0.94 (0.90-0.98)	0.95 (0.89-1.01)
rs13281615		8q 128424800	0.40 (0.56)	1.08 (1.05-1.11)	1.06 (1.01-1.11)	1.18 (1.10-1.25)

Easton et al, Nature, 2007

Modification risque T sein chez les femmes *BRCA2* en fonction de l'effet combiné des différents génotypes aux loci *FGFR2* et *TNRC9*



Génotypes *FGFR2* : GG, GA ou AA ; Génotypes *TNRC9* : CC, CT ou TT

Les tests génétiques aujourd'hui : diagnostic ou recherche ?

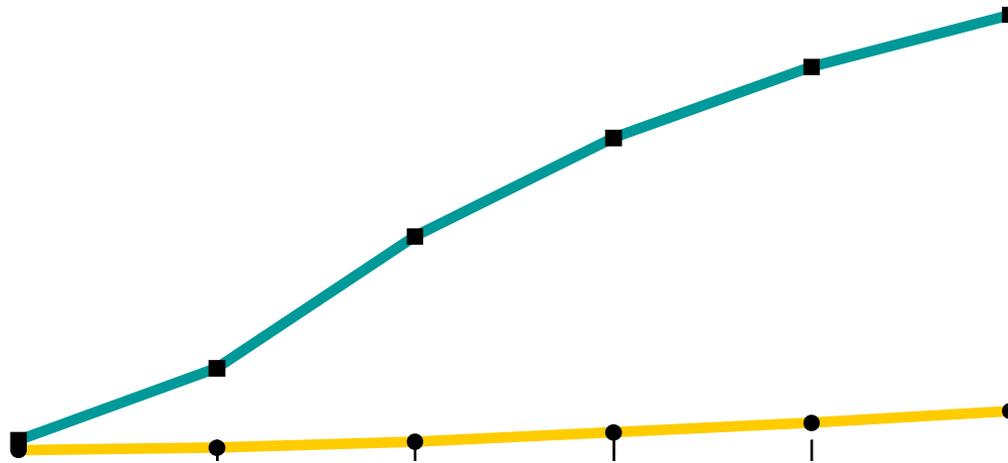
■ Diagnostic

- Tests *BRCA1*, *BRCA2*
- Tests dans un contexte particulier : *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*

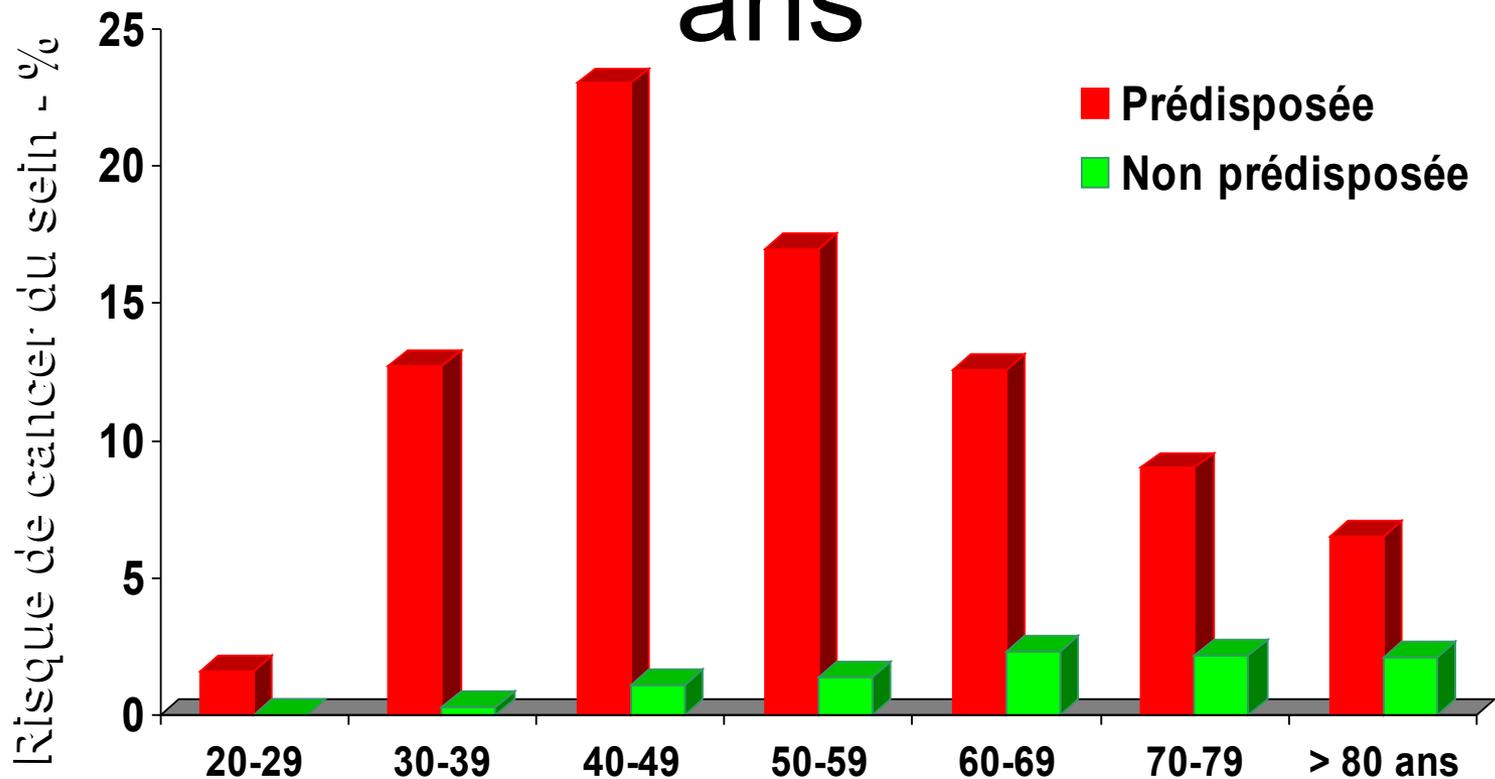
■ Recherche

- *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*, ...
- Recherche d'autres variants et de l'effet de leur combinaison
- Interactions gène-environnement

Prédisposition aux cancers du sein (1)



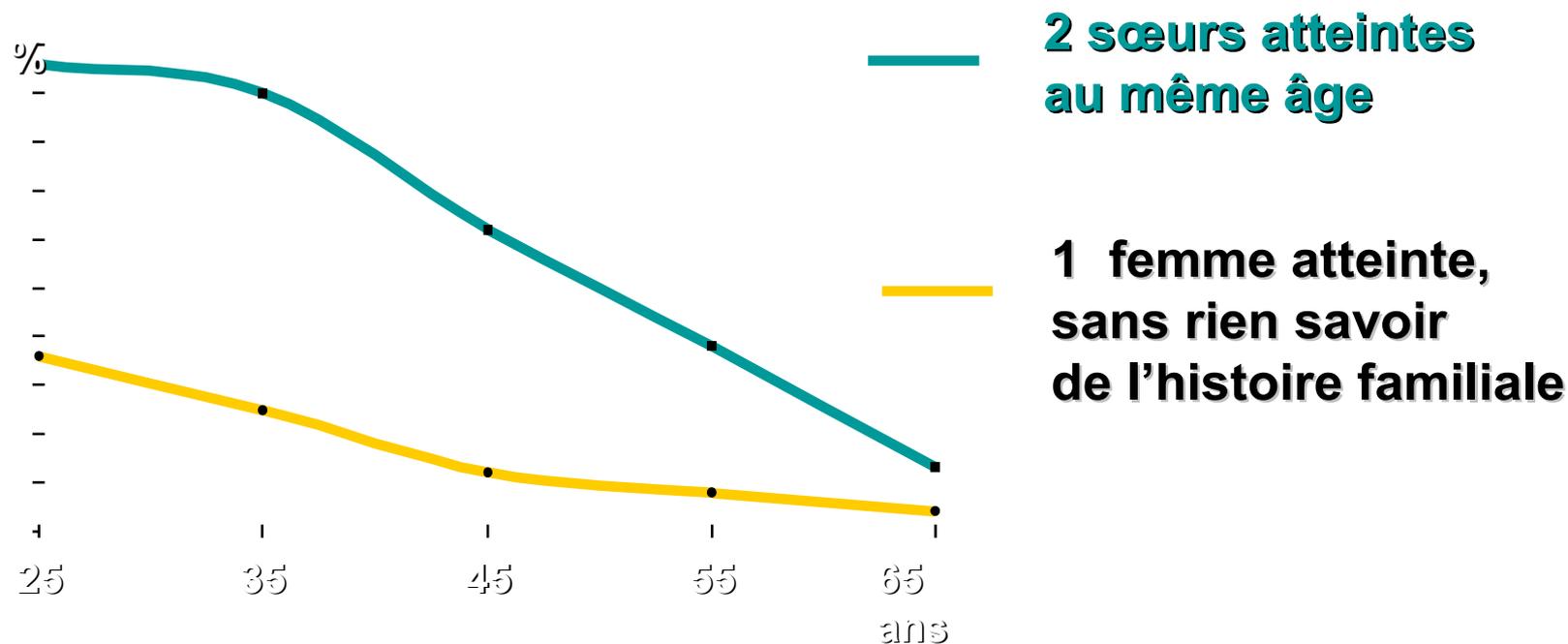
Risque de cancer du sein chez les sujets à risque et dans la population, présentés par classe de 10 ans



Risque de cancer du sein en fonction de l'âge

d'après Claus et al, 1991

Prédisposition aux cancers du sein (2)



Probabilité de prédisposition en fonction de l'âge au diagnostic (%)

Les challenges 2007 – 2015 !

La prise en charge mammaire des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2

- Place de l'IRM chez les femmes à haut risque ?**
- Entre surveillance et chirurgie prophylactique : aide à la décision**
- Traitement d'un cancer du sein : conservateur ou non conservateur place de la chimiothérapie ?**
- Possibilités de chimioprévention ?**
- Influences des facteurs génétiques et non génétiques sur les**

risques tumoraux

Optimisation du diagnostic de prédisposition au cancer du sein

- Etre plus performant sur la détection des mutations, caractérisation de la signification biologique des UV**
- Sortir de l'indication des tests fondée sur l'histoire familiale ; recherche d'une signature tumorale de prédisposition**
- Identification de nouveaux gènes**

Fréquence des altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

- Fréquence implication de *BRCA1/2* dans les familles de cancers du sein selon les études de liaison

4 breast cancers, dx < 60 yrs	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1/2</i>	Other genes ?
Breast-ovary	80%	15%	95%	5%
Breast-only	28%	37%	65%	35%

Ford et al, Am J Hum Genet 62: 676, 1998

- Fréquence des femmes porteuses de mutation *BRCA1/2* ^ parmi les femmes atteintes de cancer du sein (données de mutation)

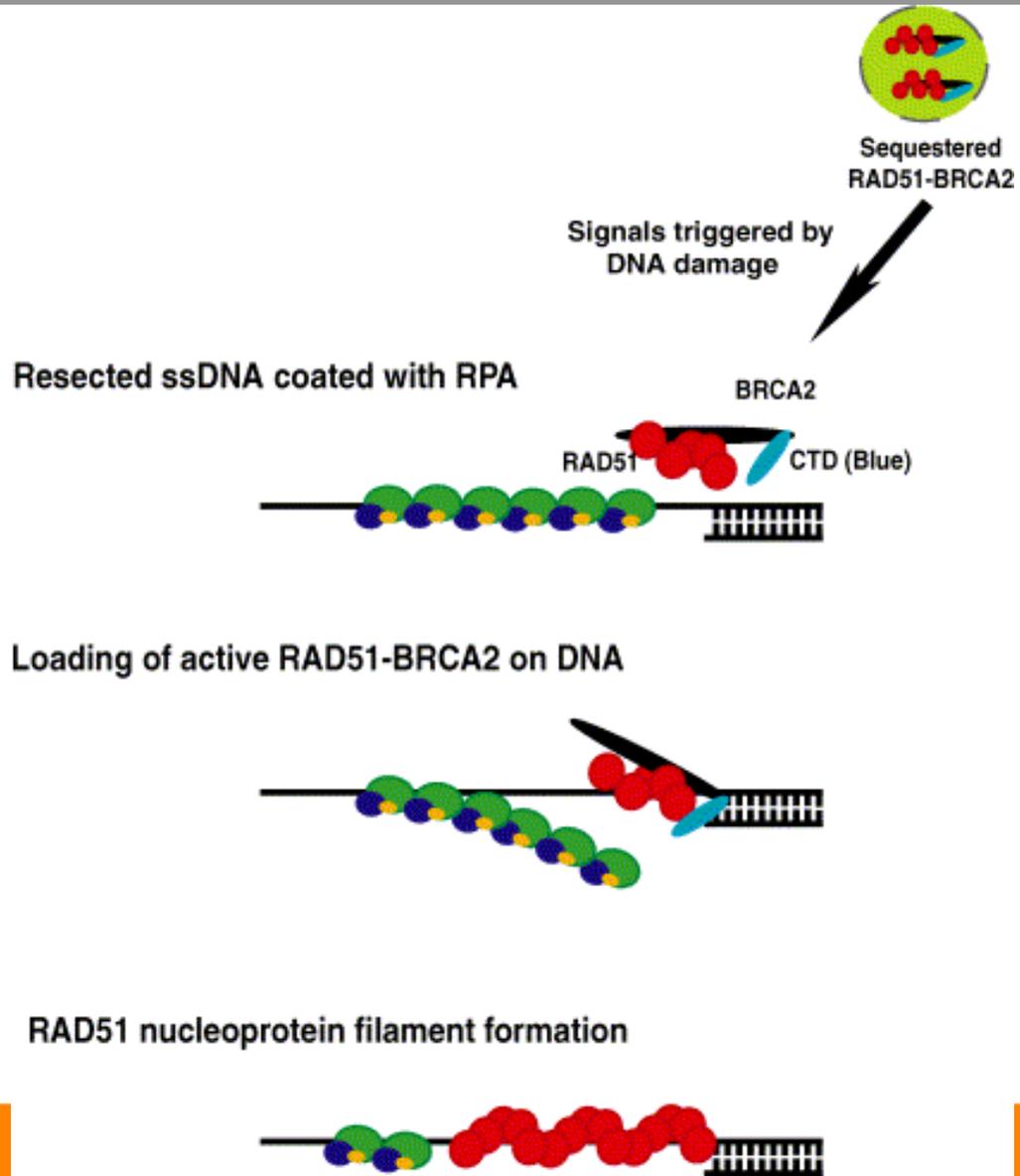
1,9% des cas avant 70 ans ; 2.6% des cas avant 50 ans

- Fréquence des personnes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* dans la population générale (données de mutation)

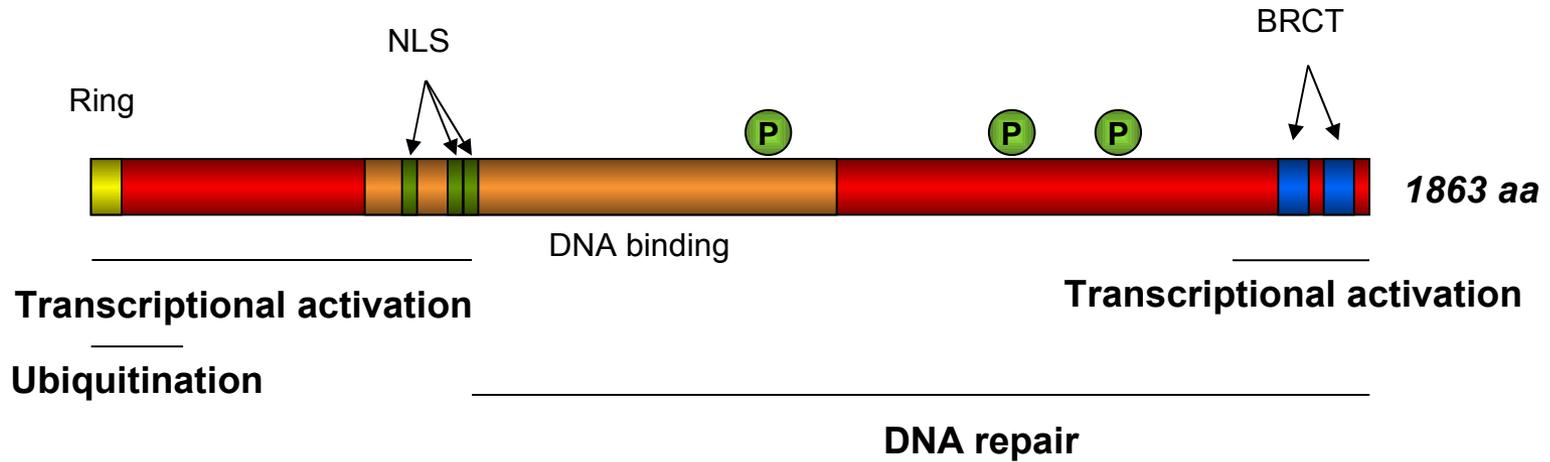
0.24% or 1/420

Antoniou et al, Genet Epidemiol, 2001 ; Antoniou et al, Br J Cancer, 2002

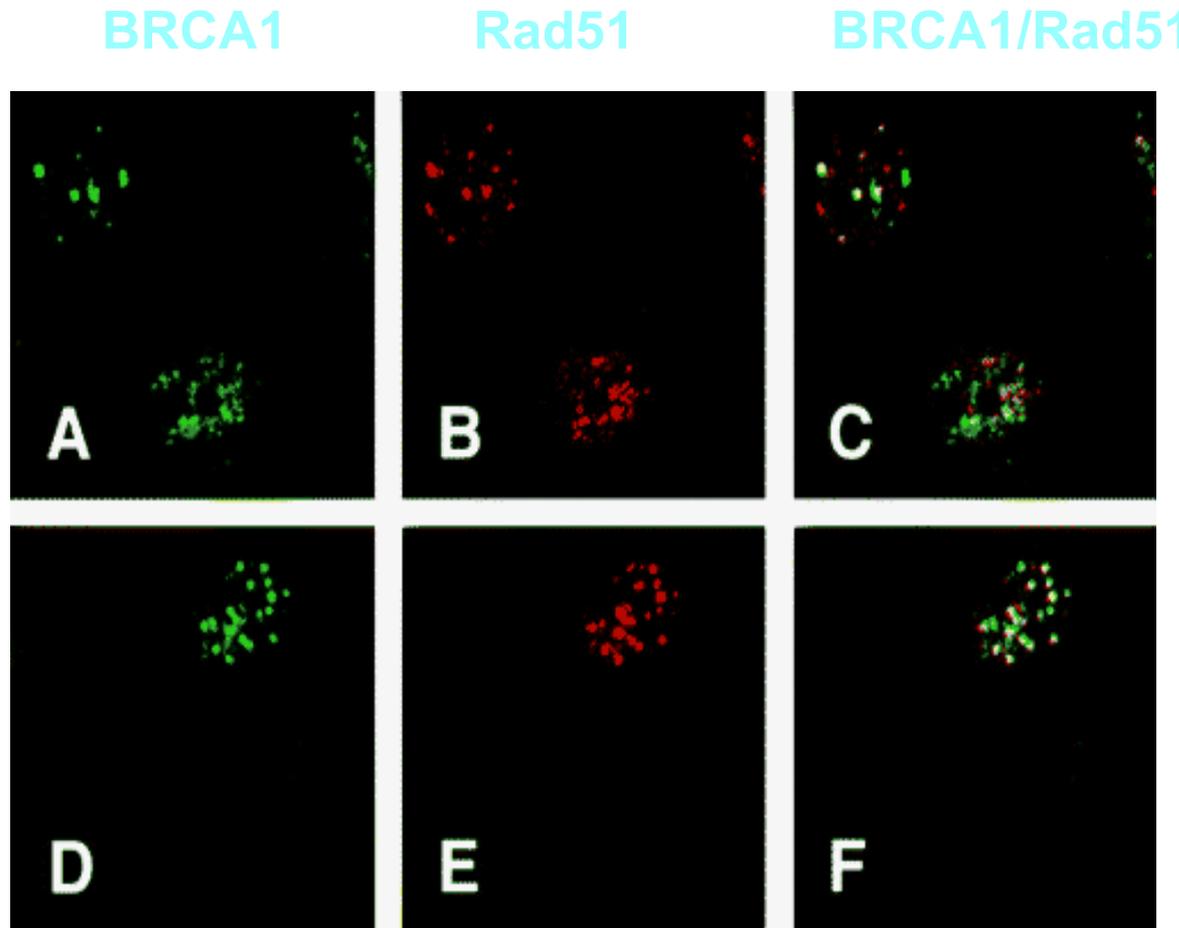
BRCA2, impliqué dans la recombinaison homologue



La protéine BRCA1

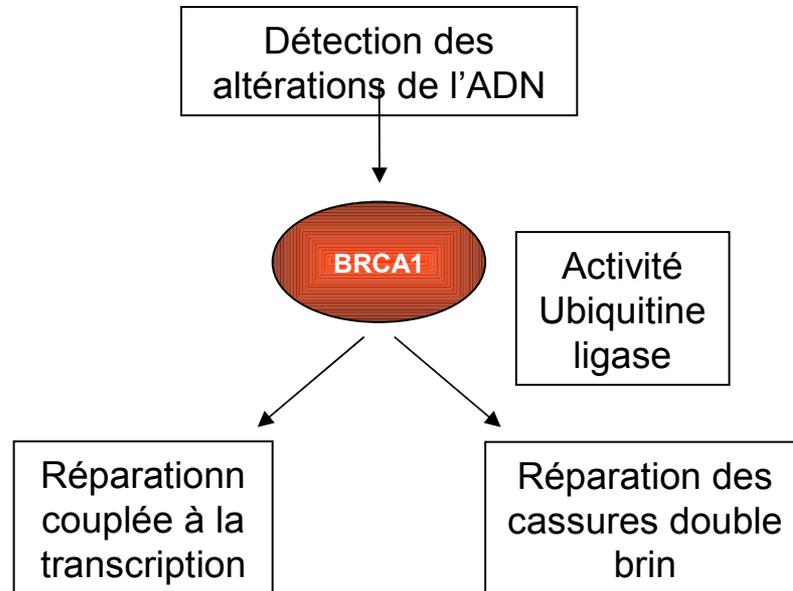


Colocalisation nucléaire de BRCA1 et Rad51

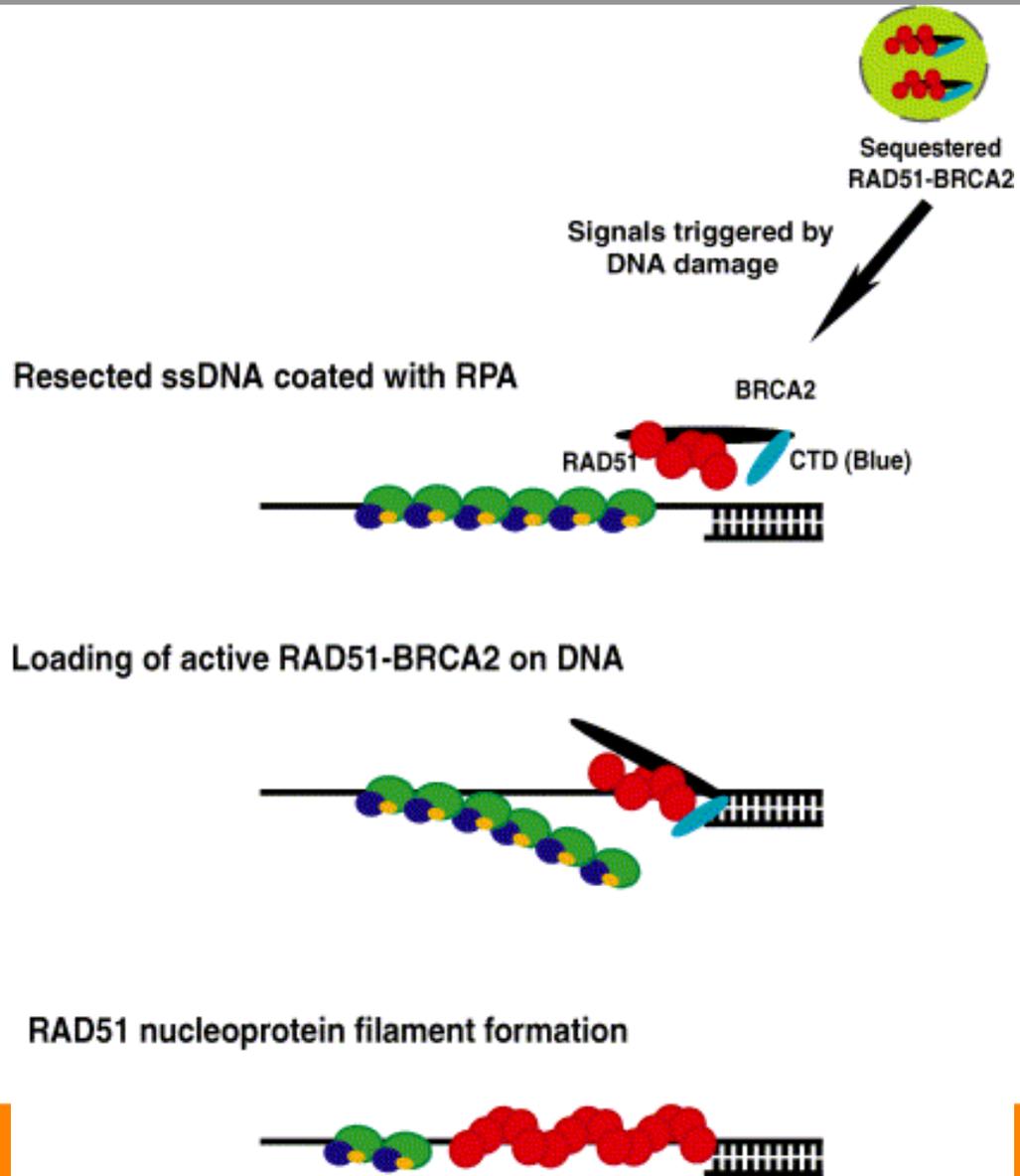


Scully, Cell, 1997

Résumé BRCA1



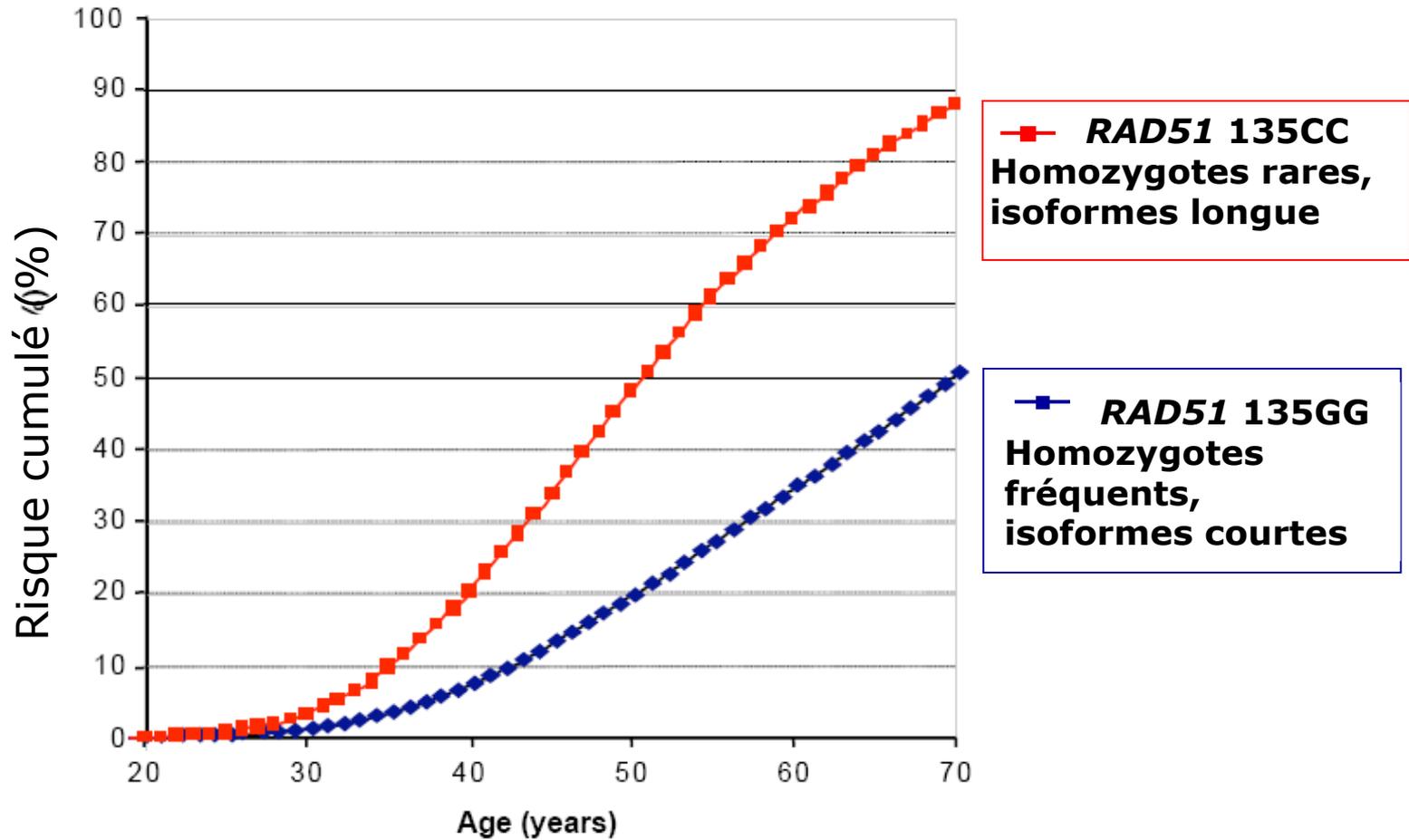
BRCA2, impliqué dans la recombinaison homologue



Variant 5'UTR 135G>C de *RAD51* et risque de cancer du sein

<i>RAD51</i> Genotype	Unaffected (%)	Affected (%)	HR	95%CI	<i>P</i> value
<i>BRCA1/2</i>					
GG	3485 (85.6)	3838 (86.4)	1.00		
GC	565 (13.9)	567 (12.7)	0.95	0.83-1.07	0.292
CC	19 (0.5)	38 (0.9)	1.92	1.25-2.94	0.0008
					0.002
<i>BRCA1</i>					
GG	2456 (84.6)	2475 (86.0)	1.00		
GC	429 (14.8)	376 (13.1)	0.86	0.77-1.02	0.095
CC	17 (0.6)	25 (0.9)	1.59	0.96-2.63	0.067
					0.046
<i>BRCA2</i>					
GG	1036 (88.2)	1370 (87.0)	1.00		
GC	136 (11.6)	191 (12.1)	1.17	0.91-1.51	0.123
CC	2 (0.2)	13 (0.8)	3.18	1.39-7.27	0.0004
					0.0007

Risque cumulé de cancer du sein, en fonction du génotype de *RAD51* 135G>C, chez les porteuses de mutations *BRCA2*

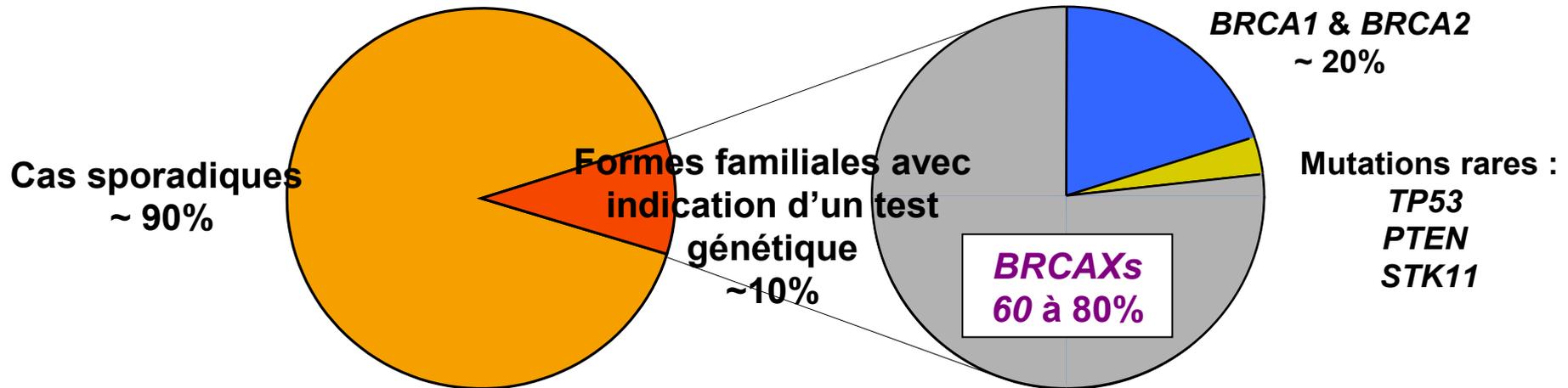


Age

Prédispositions génétiques aux cancers du sein

Cancers du sein

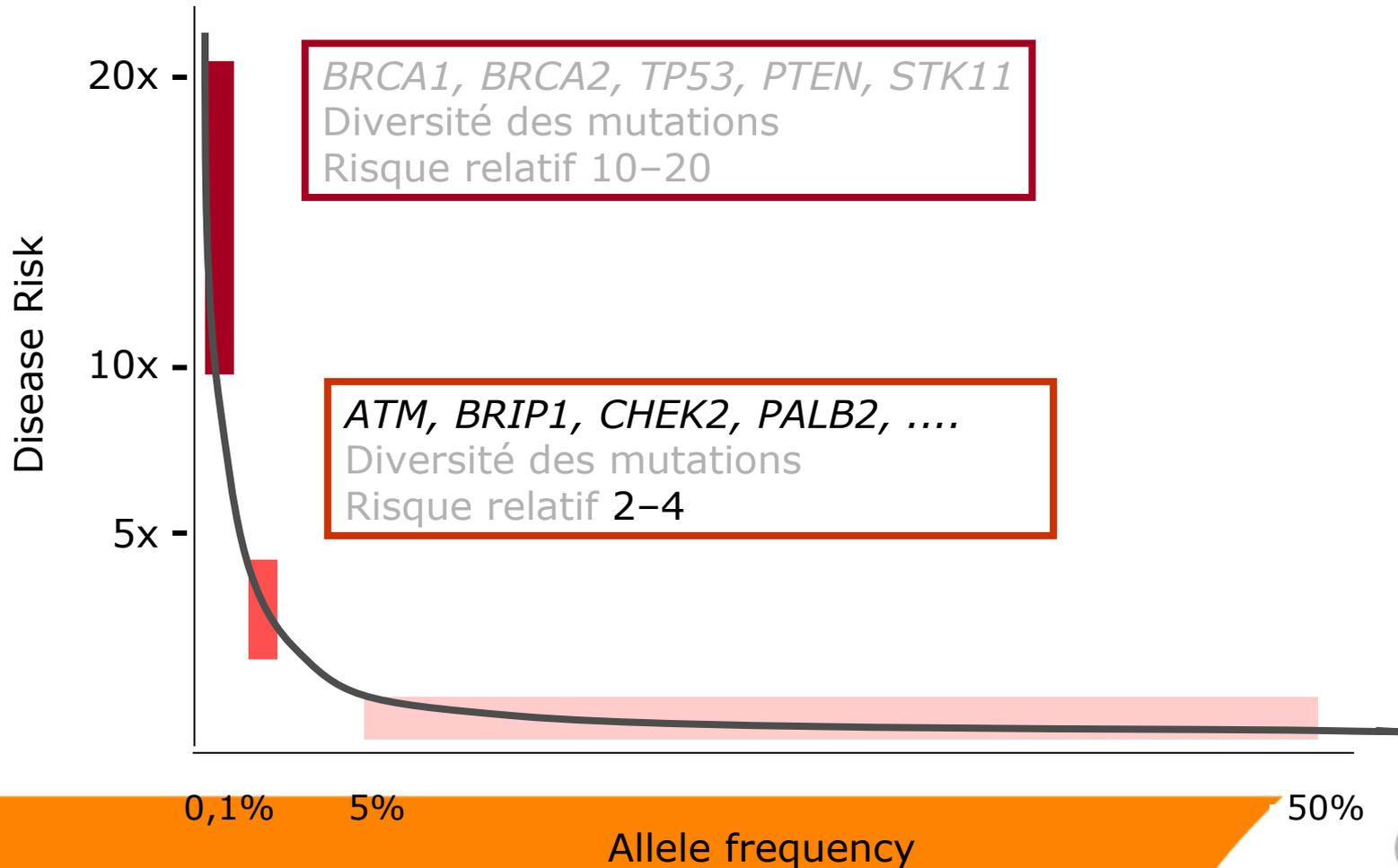
Formes familiales étudiées



- Mutations *BRCA1/2* non détectées ~ 4%
- Variants *BRCA1/2* de signification inconnue ~ 10%
- Agrégation familiale fortuite - Phénocopie
- Hétérozygotes pour mutations *ATM* et *CHEK2* ~ 2% + ~2%

Autres gènes de prédisposition encore inconnus ~ 60 à 80%

Gènes associés à un risque modéré de cancer du sein



Gènes ou plutôt variants polymorphes associés à un risque faible de cancer du sein

