

Comment calculer le risque individuel : Quelle place pour les modèles prédictifs ?

A. De Pauw^{°°}, D. Stoppa-Lyonnet^{°°}, N. Andrieu[°]
B. Asselain[°]

[°] Unité de Biostatistique et U 900 Inserm, Institut Curie

^{°°}Service de Génétique Oncologique, Institut Curie

Plan

- Les différents modèles : comment ça marche ?
Étude de cinq modèles.
- Donnent ils les « mêmes » estimations du risque ?
Étude de 4 situations cliniques.
- Ont-ils un intérêt en pratique clinique (consultation d'oncogénétique) ?

Les différents modèles: Comment ça marche (I)?

- Des facteurs de risque individuels
 - **Hormonaux**
 - Règles précoces +
 - Ménopause tardive +
 - Contraceptifs oraux, +
 - THS +
 - **Vie reproductive**
 - Parité -
 - Allaitement -
 - **Physiologie**
 - Obésité en post ménopause +
 - Activité physique -
 - **Environnement**
 - Radiations ionisantes +
- Une histoire familiale => transmission génétique (mode de transmission, fréquence, pénétrance).

Les différents modèles: Comment ça marche (II) ?

- Un modèle mathématique de prédiction => Probabilité d'être atteint d'un cancer du sein = f (facteurs de risque individuels + risque familial selon modèle de transmission + ou – complexe).
- Pour établir et valider les paramètres du modèle, il faut des **données de grandes séries** (cohortes, essais...).

Le modèle « empirique » de Gail (1989)

- Modèle logistique pour estimer les risques relatifs : paramètres du modèle
 - Age actuel
 - Age aux premières règles
 - Age à la première grossesse menée à terme
 - Nombre de biopsies
 - Hyperplasie atypique
 - Nombre de K du S parmi les apparentés de 1er degré (0,1,>=2) : pas de « loi » de transmission génétique
- S'appuie sur les données du Breast Cancer Detection Project (BCDP)

Le modèle de Claus (1991)

- Avant les découvertes de BRCA1 et BRCA2
- Hypothèse d'un gène de transmission autosomique dominante et de forte pénétrance, dont les mutations sont rares ($p = 0.33\%$).
- Prend en compte uniquement les K du S, (pas les K de l'ovaire, ni la bilatéralité....)
- Apparentés du 1^{er} et 2^{eme} degré, age au K du Sein.
- S'appuie sur les données de l'étude « CASH » (4700 cas, 4700 contrôles) avec une analyse de ségrégation complexe.

Le modèle BRCAPRO (1998)

- Toute forme génétique de cancer du sein s'explique par la transmission de 2 gènes (BRCA1 et BRCA2), selon un mode autosomique dominant, avec une faible fréquence des mutations (0.06% BRCA1, 0.02% BRCA2)
- Tout K du S non expliqué par ces 2 gènes ne correspond pas à une forme génétique.
- Sont pris en compte K du S et K de l'ovaire, parmi les apparentés du 1^{er} et du 2^{eme} degré
- Paramètres du modèle issus d'études publiées

Le modèle IBIS (Tyrer et Cusick, 2004)

Modèle basé sur **3 gènes autosomiques dominants** :BRCA1 (0.11%), BRCA2 (0.12%), BRCAX (11%), fréquent mais de faible pénétrance,

Permet la prise en compte d'autres facteurs de risque classiques (dont BMI), en supposant que leur effet est le même pour les formes génétiques et sporadiques...

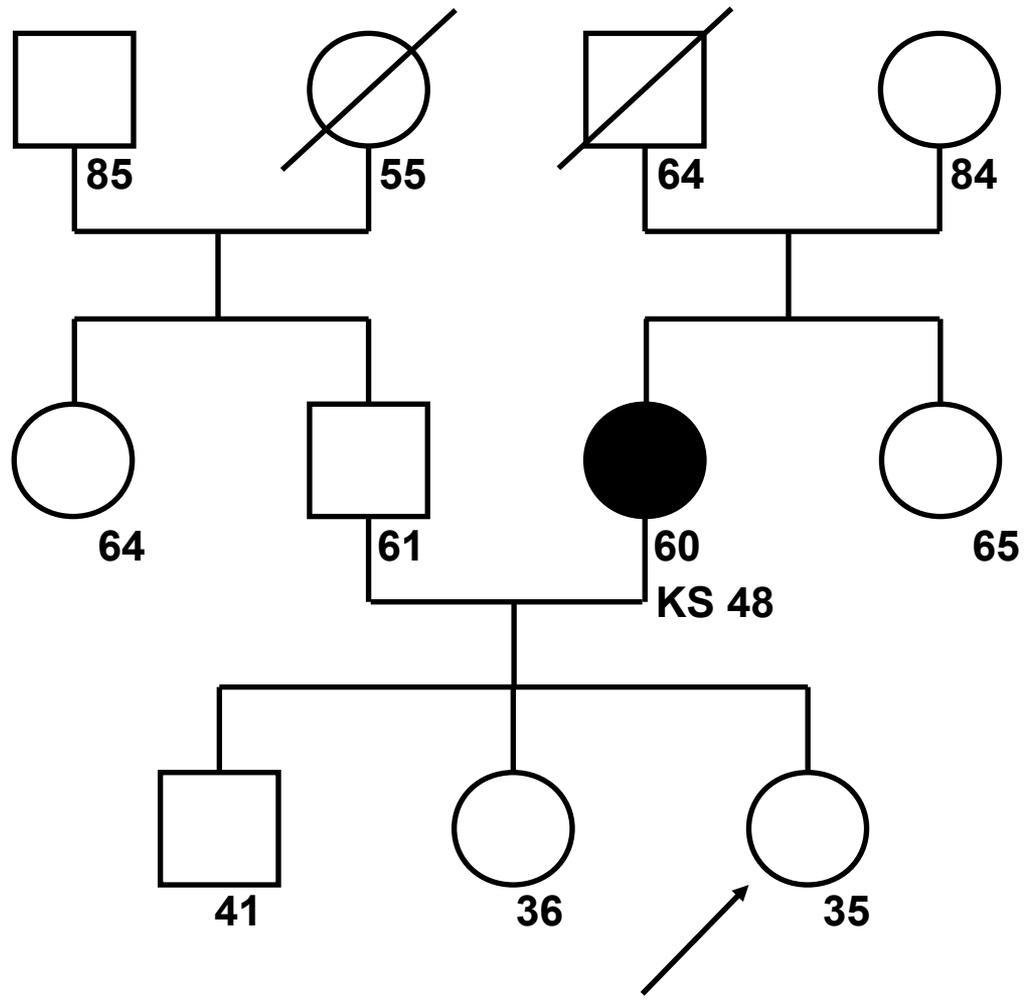
Le modèle BOADICEA (Antoniou 2002)

Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm

- Modèle le plus complexe:
BRCA1(0.06%), BRCA2(0.1%),
Composante polygénique (plusieurs gènes ayant un effet additif mineur sur le risque de K du S)
- Estimations obtenues à partir de données de populations (2785 femmes dont 537 porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2)

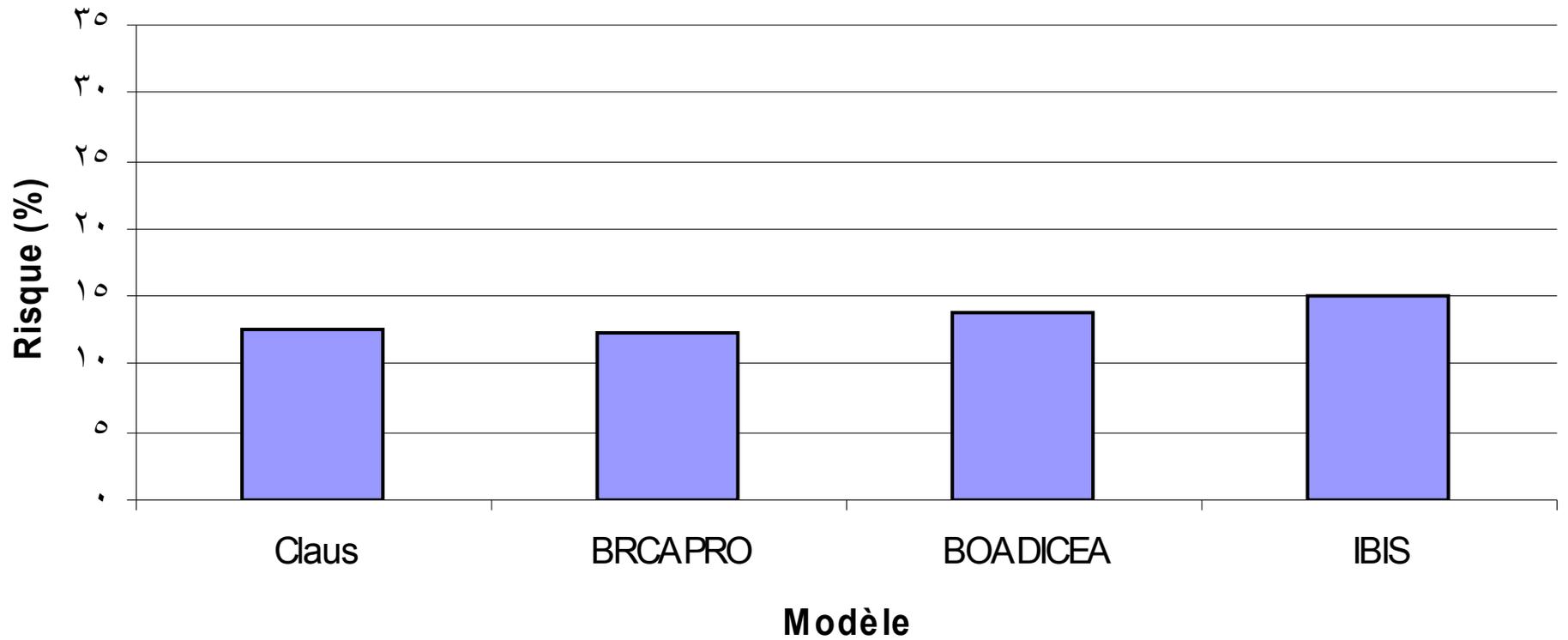
Une application clinique...

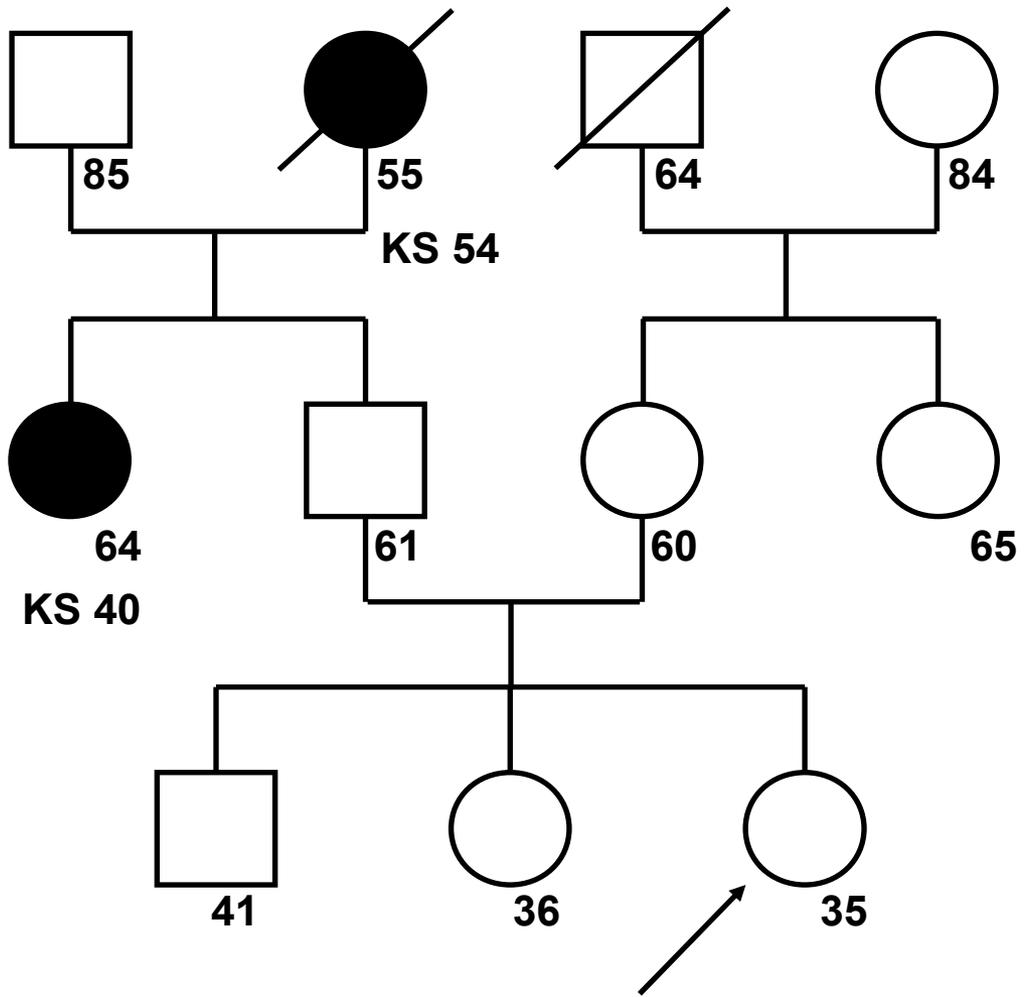
- Une jeune femme de 35 ans...
 - Quatre histoires familiales
 - Une mère atteinte
 - Une tante et une grand-mère atteintes
 - Une mère et deux grand-mère atteintes,
 - Une sœur, une tante et une grand-mère atteintes
- => Estimation du risque cumulé de cancer du sein à 75 ans par l'un des **4 modèles** (Claus, BRCAPRO, BOADICEA, IBIS)



Proposante 1

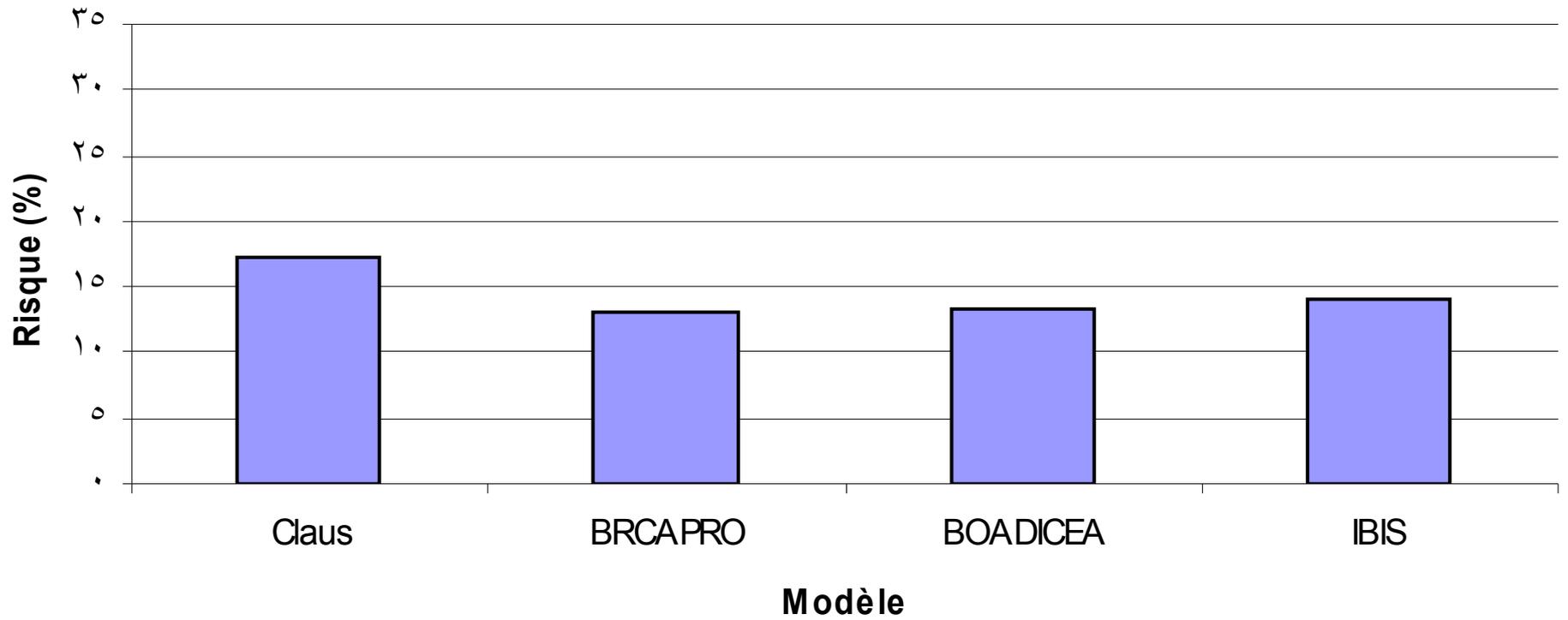
Risque Cancer du sein Proposante \

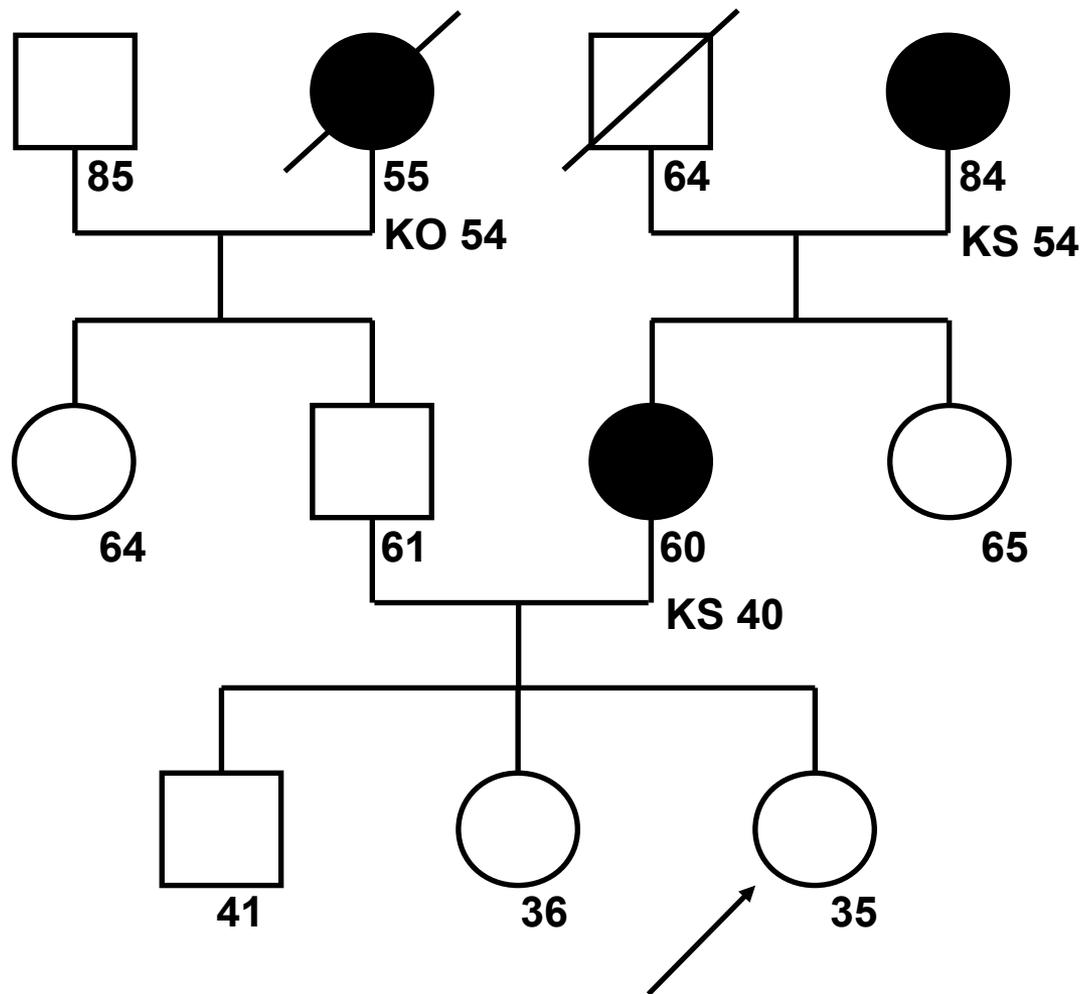




Proposante 2

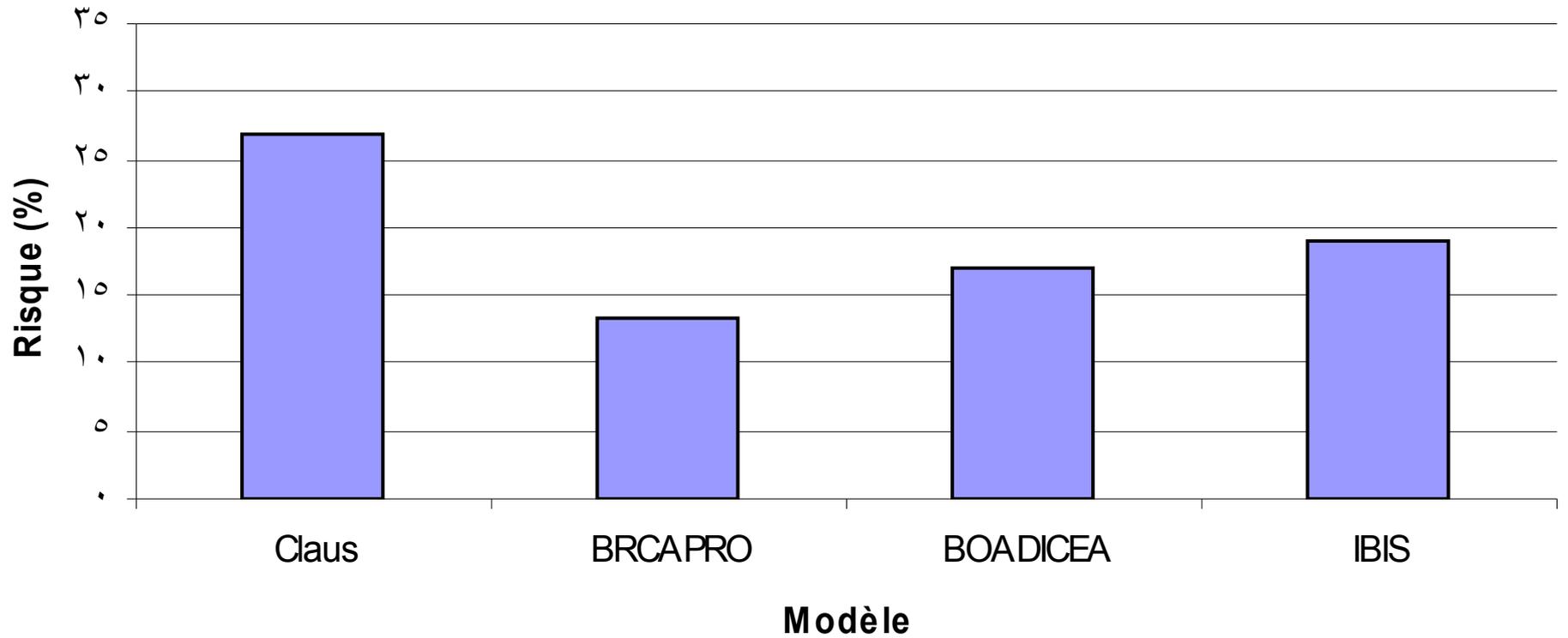
Risque Cancer du sein Proposante ♀

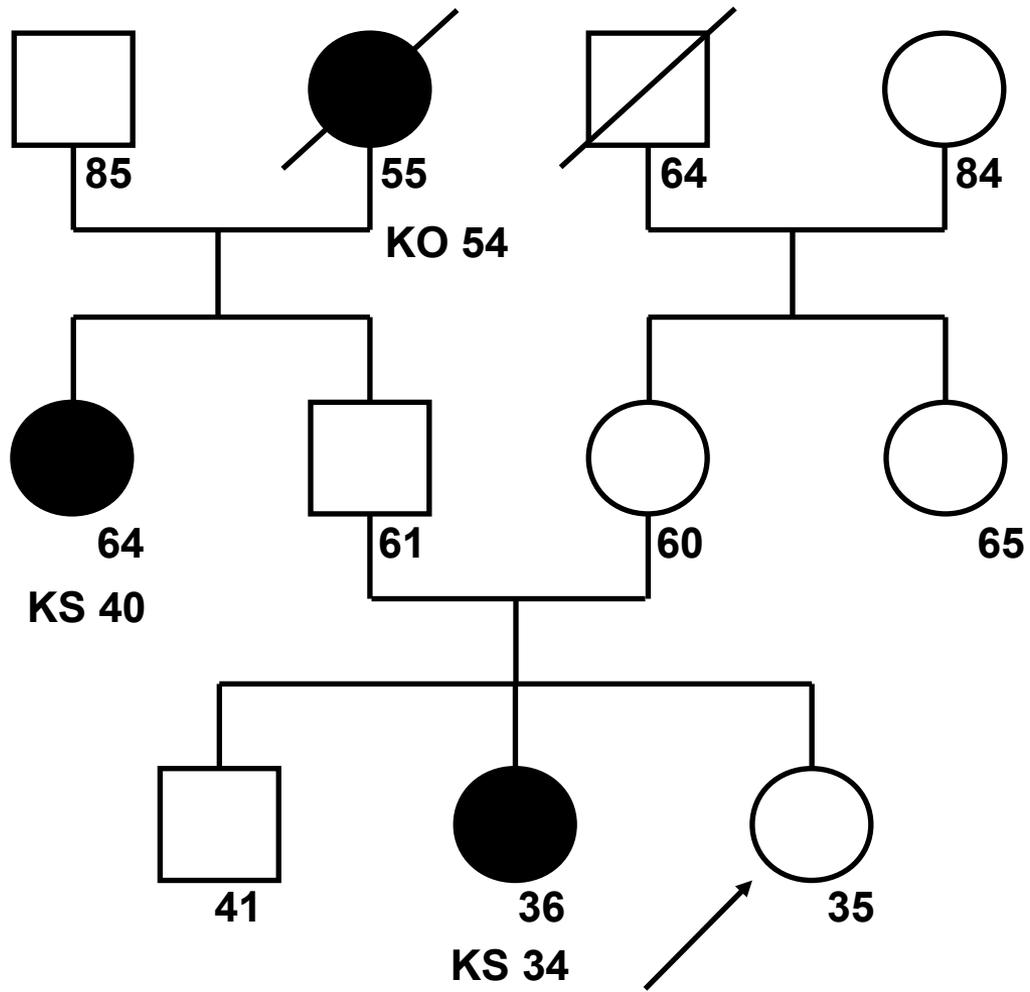




Proposante 3

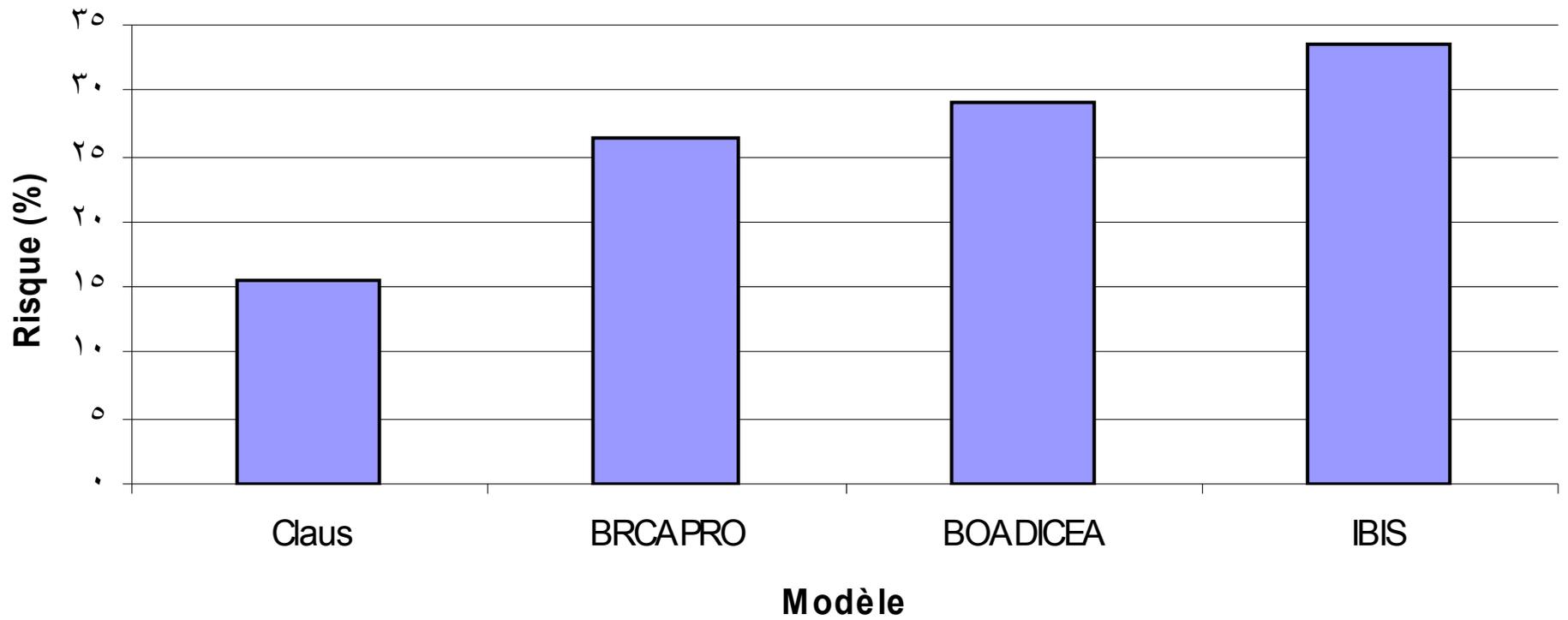
Risque Cancer du sein Proposante 3



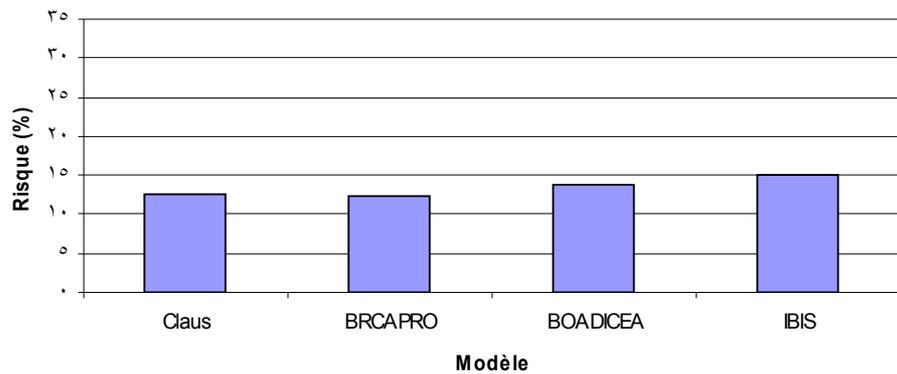


Proposante 4

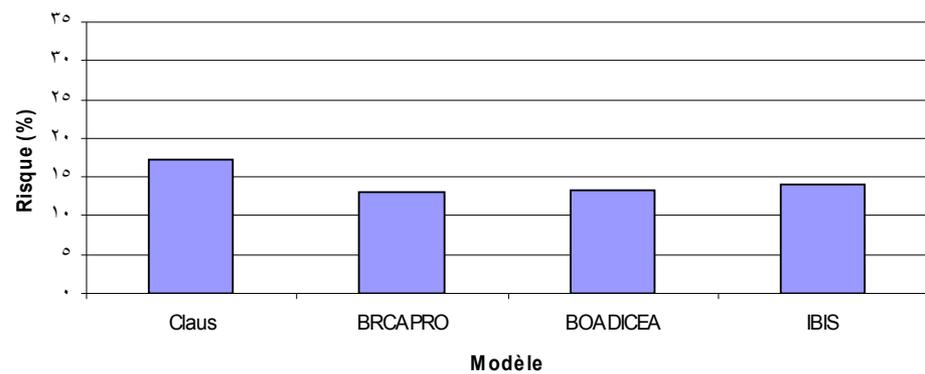
Risque Cancer du sein Proposante €



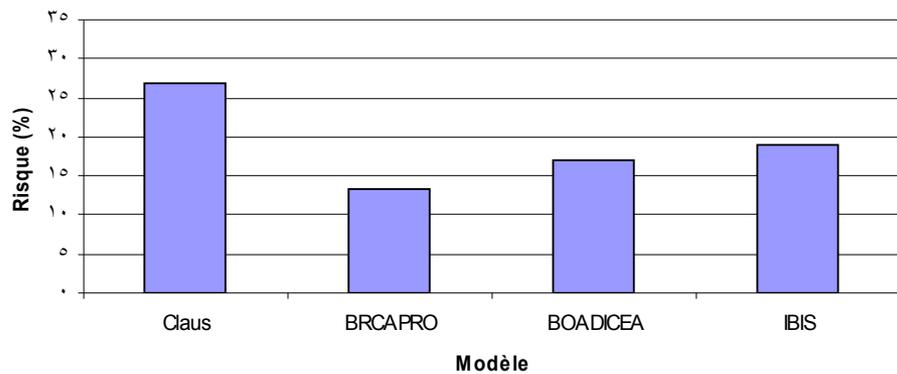
Risque Cancer du sein Proposante 1



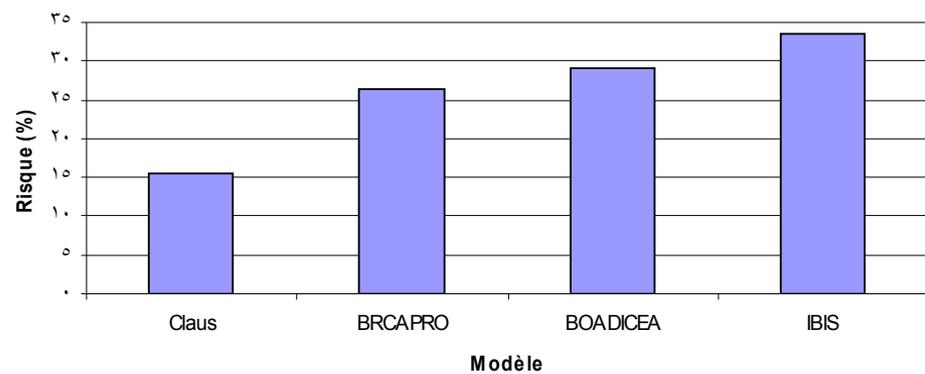
Risque Cancer du sein Proposante 2



Risque Cancer du sein Proposante 3

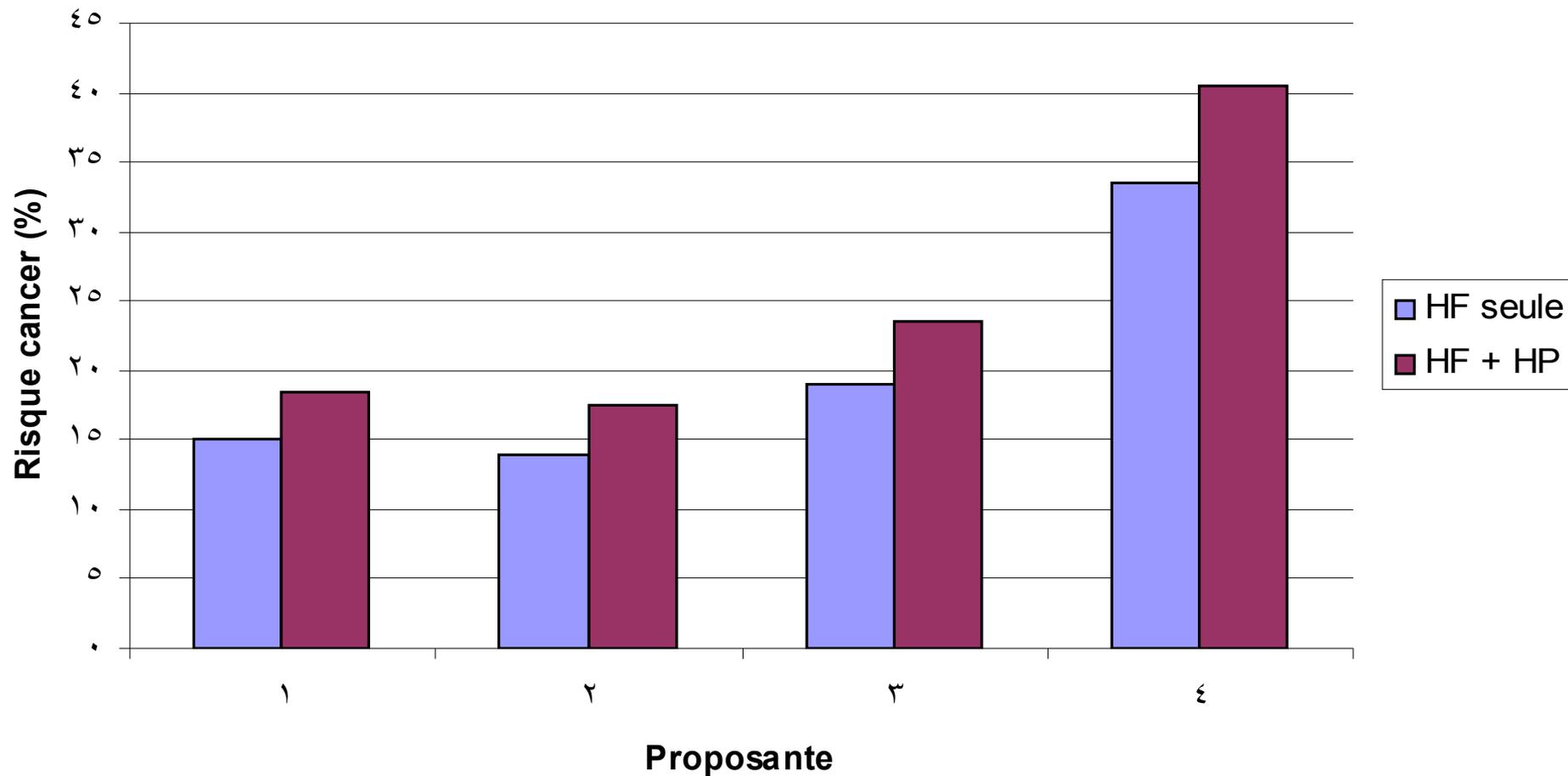


Risque Cancer du sein Proposante 4



- L'interrogatoire nous en apprend un peu plus...
 - Notre jeune femme de 35 ans,
 - A eu ses premières règles à 11 ans,
 - Elle est nullipare,
 - Elle pèse 70 kg pour 1.60 m (BMI = 27.3)
 - Elle n'a jamais eu de ponction mammaire

Risque de cancer du sein selon le modèle IBIS



Discussion

- Résultats assez proches avec les trois modèles les plus récents, le modèle de Claus ayant un comportement un peu différent (ne prend pas en compte les cancers de l'ovaire).
- Estimations de **IBIS** > **BOADICEA** > **BRCAPRO**.
- Nécessité de validation prospective plus large pour les modèles récents.

Utilité de ces modèles ?

- Au niveau individuel: identifier les femmes à haut risque de K du S (ou de l'ovaire)
 - Dépistage ciblé, chimio prévention, chirurgie prophylactique...
 - Décision de réaliser une étude génétique
- Critère d'inclusion dans un essai de dépistage ou de prévention
- Estimations médico-économiques : => évaluation du rapport coût/ efficacité de programmes d'intervention spécifiques

Au total

- Lourd à mettre en œuvre: reconstitution et saisie de l'arbre généalogique > une demi heure...
- Modèle => estime une « Probabilité » d'être atteint d'un cancer du sein au cours de sa vie.
- Ne répond pas à la question : « **Aurais je ou non un cancer du sein ?** »
- Peu d'intérêt quand le risque reste faible, proche de celui de la population générale.
- Pour les risques plus élevés, discussion d'un seuil de risque => mesure de prévention : 20%, 25% ? Pas de réponse univoque => **Nécessité d'un consensus...**