

Qu'est-ce que le haut risque génétique? Est-il surévalué ?

*Laurence OLIVIER-FAIVRE, Jeremy SKRZYPSKI, Amandine BAURAND, Caroline JACQUOT, Geoffrey BERTOLONE, Nadia PREITNER, Catherine LOUSTALOT, Charles COUTANT
Unité d'Oncogénétique, CHU Dijon et CGFL*

Introduction

- ❑ L'arrêté du 29/9/06 relatif aux programmes de dépistage des cancers, exclut les femmes ayant des facteurs de risque importants

- ❑ Différentes terminologies sont employées en France pour identifier les femmes à haut risque de cancer du sein:
 - femmes présentant « des facteurs de risque importants », « des risques aggravés », « des susceptibilités particulières »
 - Femmes «à risque élevé », «à risque très élevé », à « haut risque » (retenu par la HAS pour les 2 catégories précédentes)

- ❑ Dans le cadre du Plan Cancer 2009-2013, la HAS a souhaité élaborer des recommandations sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque, sans mutation prédisposante

Recommandations de surveillance

Risque élevé

- Surveillance à commencer 5 ans avant l'âge au diagnostic le plus jeune, mais au plus tôt à 40 ans
- Retour au dépistage organisé après 50 ans

A partir de 20 ans :
surveillance clinique
tous les ans

A partir de 40 ans :
mammographie annuelle
+/- échographie

Après 50 ans: tous les 2 ans

Risque très élevé

- Surveillance mammaire identique à celles des femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA
- Suivi plus précoce discuté au cas par cas

A partir de 20 ans :
surveillance clinique
tous les 6 mois

A partir de 30 ans : IRM,
mammographie annuelle
+/- échographie

Comment définir le haut risque?

- ❑ **Rôle majeur de la RCP**

- ❑ **Stratégie en 2 temps :**
 - En amont: définition d'un niveau de risque familial grâce à un logiciel
 - Lors de la RCP: validation de la surveillance adaptée au niveau de risque

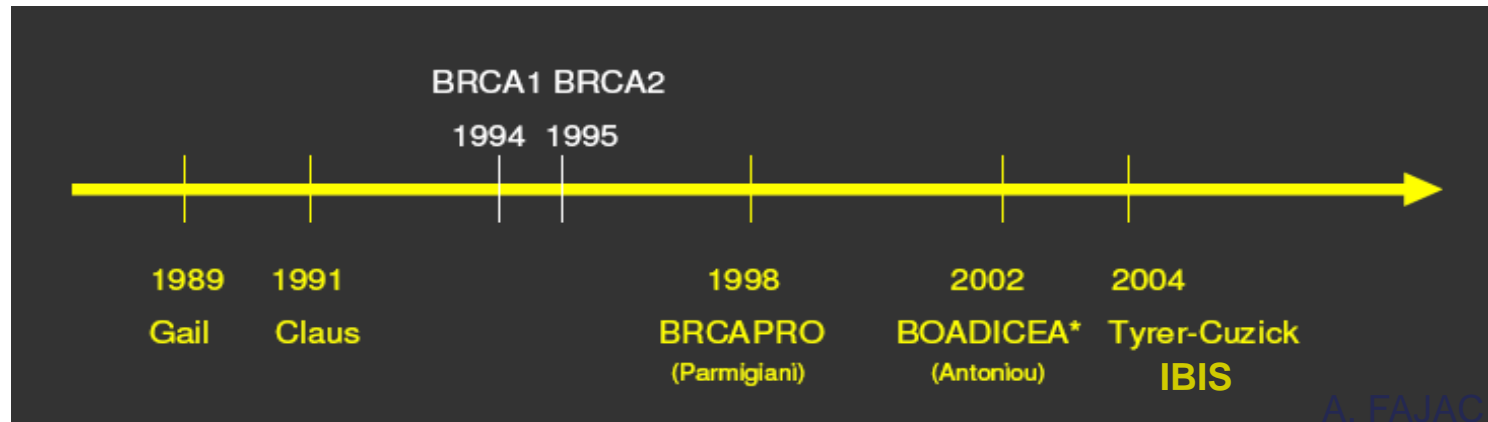
- ❑ **Sont en général concernés:**
 - Les femmes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire
 - Les apparentés de premier degré
 - Les apparentés de deuxième degré passant par un homme

- ❑ **Evaluation familiale:**
 - En général basé sur le cas index
 - Mais le risque peut s'avérer faible sur une femme âgée, ou au contraire élevée chez une femme jeune

Quel logiciel choisir?

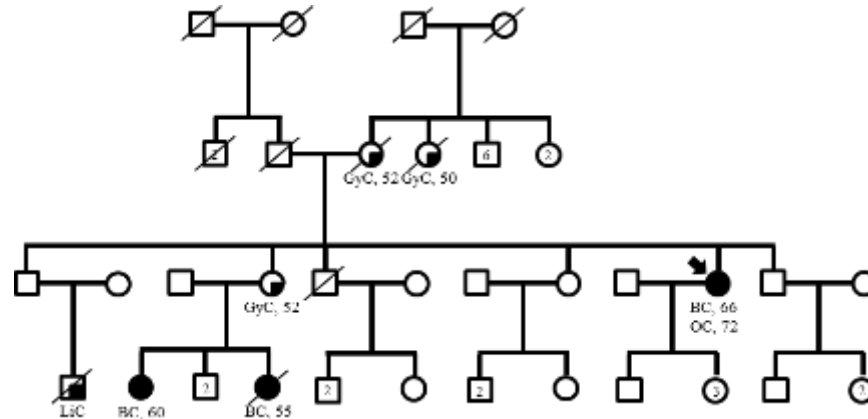
	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS
Facteurs de risque individuels					
Âge de la patiente	X	X	X	X	X
Âge aux premières règles	X				X
Âge à la ménopause					X
Parité	X				X
Âge à la première naissance	X				X
Indice de masse corporelle					X
Biopsie mammaire	X				
Antécédent d'hyperplasie atypique	X				X
Antécédent de carcinome lobulaire <i>in situ</i>	X				X
Facteurs de risque familiaux					
Cancer du sein, âge au diagnostic		X	X	X	X
Nombres d'apparentés atteints de cancer du sein	X	X	X	X	X
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic				X	X
Âges des apparentés indemnes			X	X	X
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic			X	X	X
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic	X		X	X	
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic			X	X	X
Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)			X	X	X
Cancer de la prostate, âge au diagnostic				X	
Cancer du pancréas, âge au diagnostic				X	
Effet cohorte (année de naissance)				X	
Origine ashkénaze			X	X	X
Présence/absence d'une mutation de <i>BRCA1</i> ou de <i>BRCA2</i>				X	X

Différences entre les logiciels



- ❑ Modèle de Gail empirique (RR estimés d'études cas-témoins)
- ❑ Modèle de Claus et BRCAPRO basés sur une hypothèse de facteur de prédisposition génétique unique (AD)
- ❑ BOADICEA et IBIS prennent en compte une autre composante génétique (pour expliquer le risque familial résiduel)
- ❑ Ibis introduit des facteurs de risques liés à la vie reproductives ou aux antécédents de biopsie
- ❑ BRCAPRO, Gail et Claus: population US; BOADICEA et IBIS population anglaise et galloise
- ❑ BOADICEA et BRCAPRO: cancer du sein infiltrant uniquement

Le logiciel Boadicea



Réalisation d'un arbre généalogique



calcul

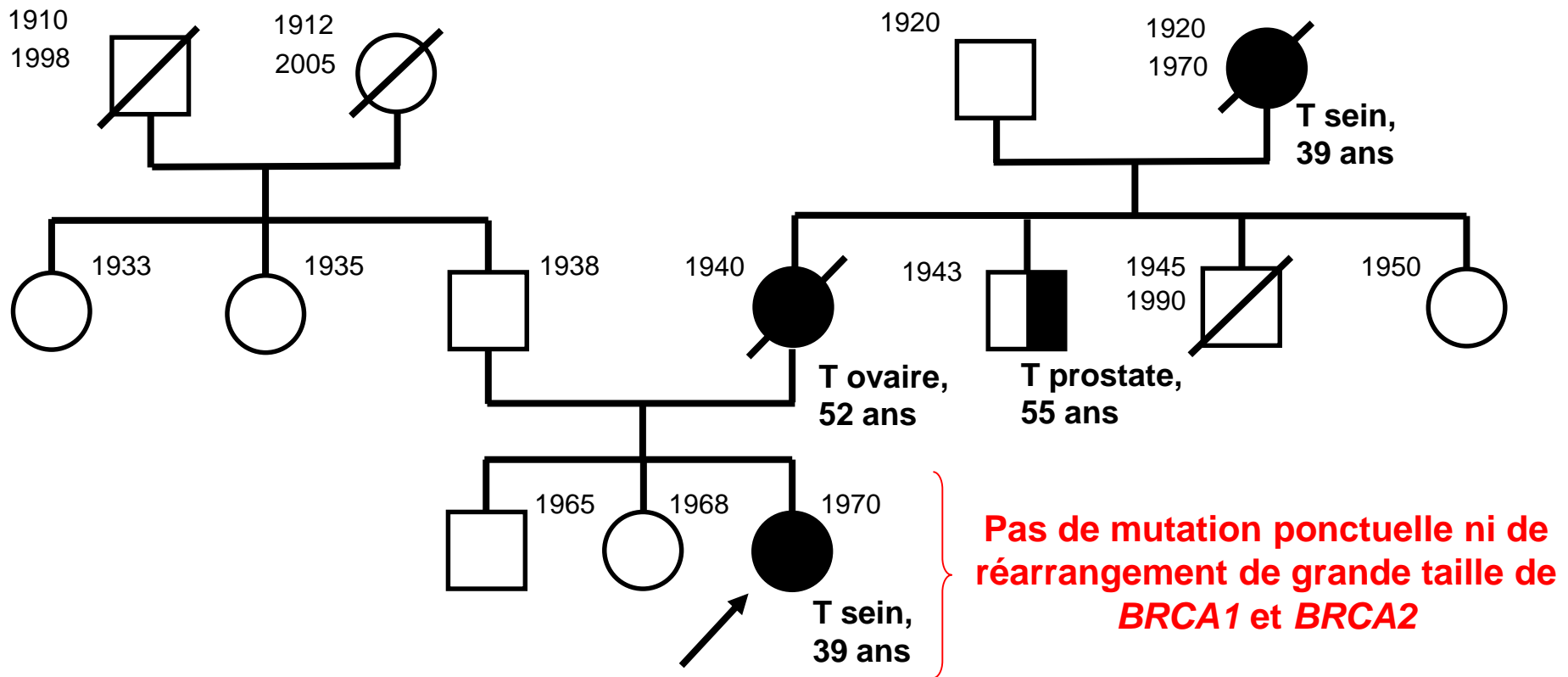
Si risque résiduel de cancer du sein >20 % à 80 ans et/ou si risque résiduel de cancer de l'ovaire >3 % à 80 ans évalué par le logiciel BODICEA



Classement du patient dans la catégorie très haut Risque
10 à 15 min par famille

Le logiciel Boadicea : exemple

Quelles recommandations de prise en charge mammaire et ovarienne pour à Mme X?



Le logiciel Boadicea : exemple

search a-z contact



Centre for Cancer Genetic Epidemiology

BOADICEA

Computed results

Computed results are as follows...

Genetic status	Mutation carrier probabilities (Percent)
BRCA1	10.9
BRCA2	16.2
No mutation	73.0

Model parameters	
Family member	Marie (1)
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8
Cancer incidence rates	UK

Age	Breast cancer risks (Percent)	Ovarian cancer risks (Percent)
46	0.9	0.1
47	1.9	0.2
48	2.8	0.4
49	3.8	0.5
50	4.8	0.6
55	9.7	1.6
60	14.2	3.0
65	18.5	4.1
70	22.4	5.1
75	25.2	6.0
80	27.3	6.9

If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.

Logout Reset

Go Back

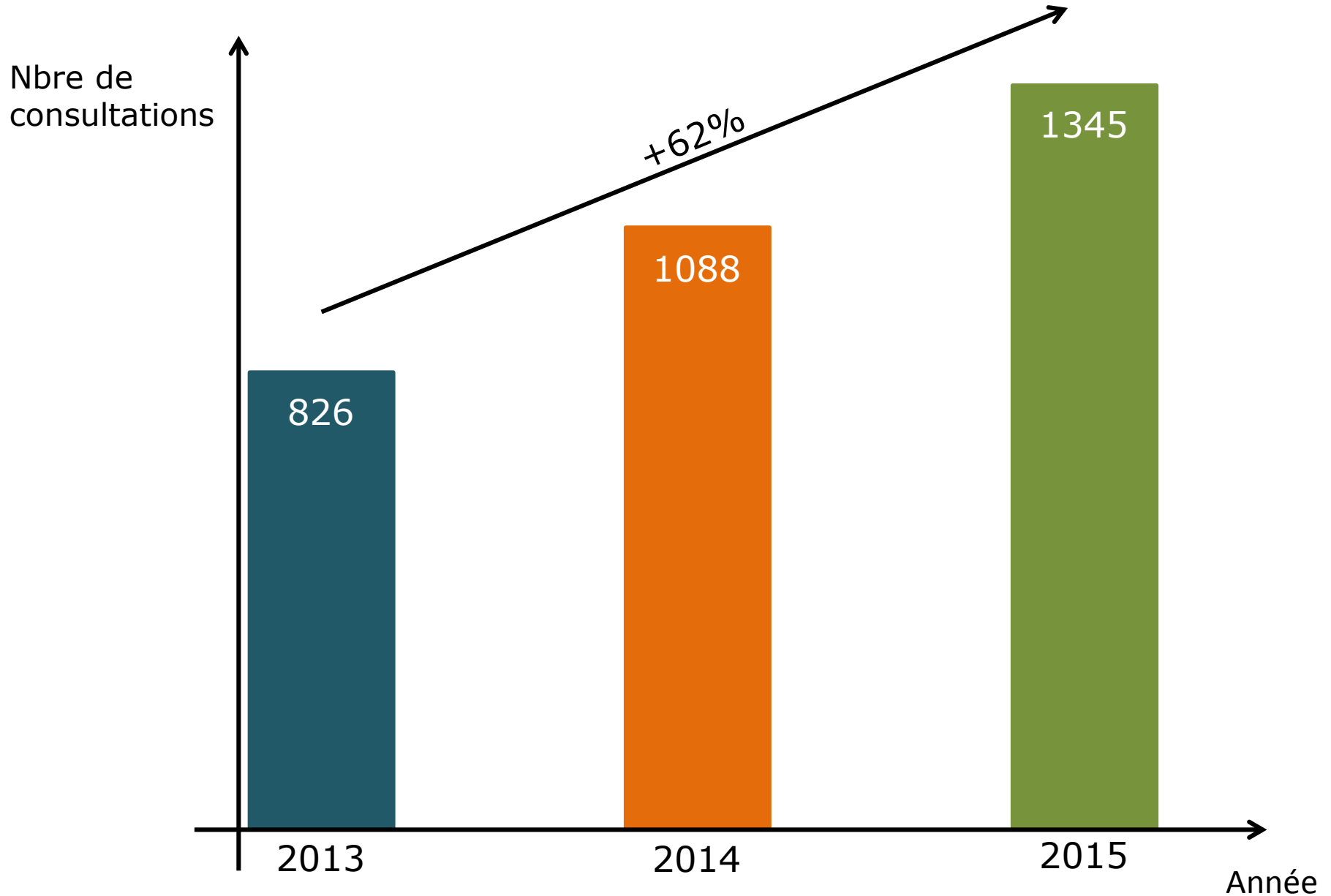
Graph Breast Cancer Risks

Graph Ovarian Cancer Risks

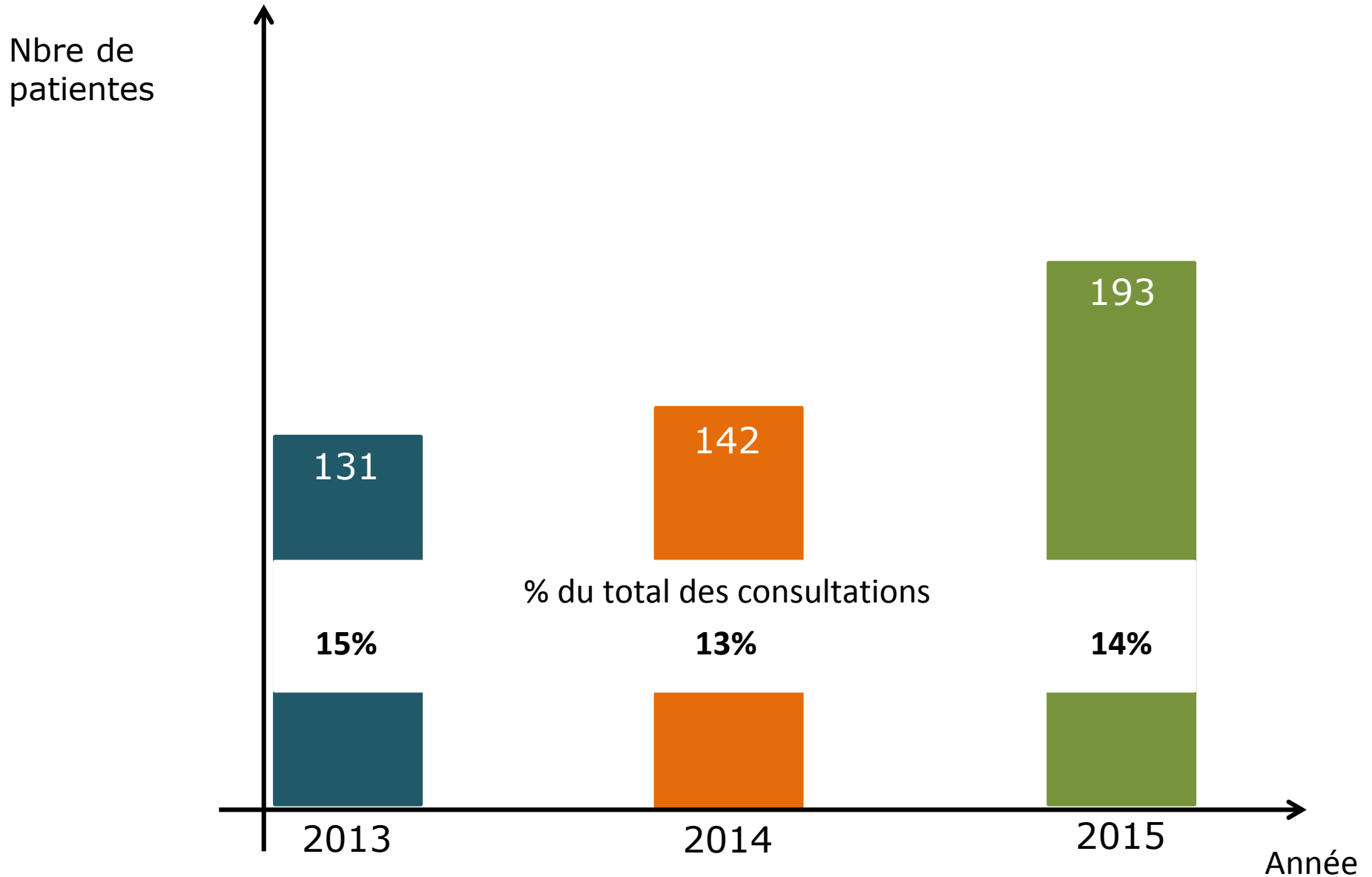
Reformat

Generate Report

Surestimation du haut risque? Ex Bourgogne



Surestimation du haut risque? Ex Bourgogne



Conclusion

- ❑ Forte augmentation des consultations du fait d'un assouplissement des critères de diagnostic, essentiellement par des familles à risque moins élevé
- ❑ Faible augmentation des familles à très haut risque génétique, ce qui reste compatible avec une prise en charge adaptée
- ❑ Le développement des techniques de séquençage de nouvelle génération permet d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition génétique. Il est important de bien identifier et réévaluer régulièrement les patients classés à très haut risque, pour optimiser leur prise en charge et celle de leurs apparentés.

Conflits d'intérêts

Je n'ai aucun conflit...

...Mais j'ai beaucoup d'intérêts