

Myriam BRONNER¹, Anne LESUR², Dominique SAINT-DIZIER², Joanna SOKOLOWSKA¹, Ludovic MANSUY²,
Philippe JONVEAUX¹, Elisabeth LUPORSI²

1 : Laboratoire de Génétique, CHU de Brabois, Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
2 : Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, Avenue de Bourgogne 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Introduction

Cette étude a pour but de comparer les âges de survenue des cancers et les histoires familiales (cancer du sein et/ou de l'ovaire) dans 2 cohortes de patientes (pts) ayant bénéficié d'une analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* :

- une cohorte de pts présentant des tumeurs triples négatives (TN) (pour lesquelles les analyses ont été réalisées de 2009 à 2013)
- une cohorte de pts non TN (pour lesquelles les analyses ont été réalisées en 2012).

Patientes

La cohorte de TN représente 146 pts (la triple négativité étant définie par <1% de récepteurs d'oestrogènes et de récepteurs de la progestérone, absence de sur-expression de HER2).

La cohorte témoin représente 498 pts non TN ayant les critères pour une étude des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

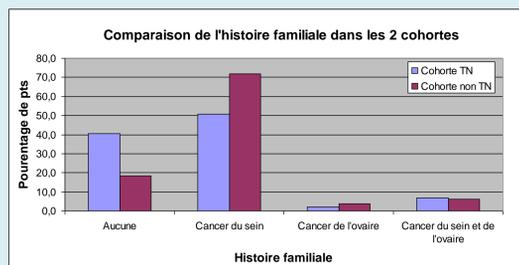
Toutes les pts ont donné leur consentement pour l'étude des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Dans ces 2 cohortes, nous avons relevé les âges de survenue du cancer et les histoires familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire.

Méthode d'analyse

L'analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été réalisée par High Resolution Melting (LightCycler 480® (Roche Applied Science)) et séquençage Sanger (séquenceur ABI 3130 XL Applied Biosystems) pour la recherche des mutations ponctuelles et par MLPA (kits MRC-Holland P002 et P090, séquenceur ABI 3130XL (Applied Biosystems)) pour la recherche des réarrangements de grande taille.

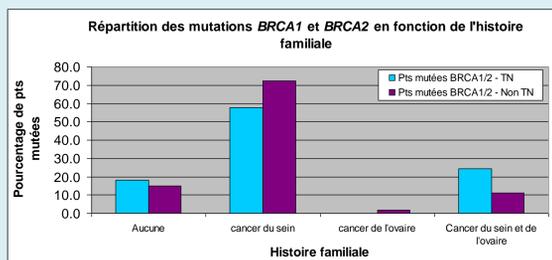
Histoire familiale



Le pourcentage de pts ne présentant pas d'histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire est plus important dans la cohorte TN (40%) que dans la cohorte non TN (18%) ($p < 0,01$). Ceci s'explique par le fait que le critère de sélection « tumeur du sein TN à un âge ≤ 50 ans » était considéré comme suffisant pour la recherche d'une mutation.

Cependant, le pourcentage de pts mutées *BRCA* ne présentant pas d'histoire familiale est équivalent dans les 2 populations.

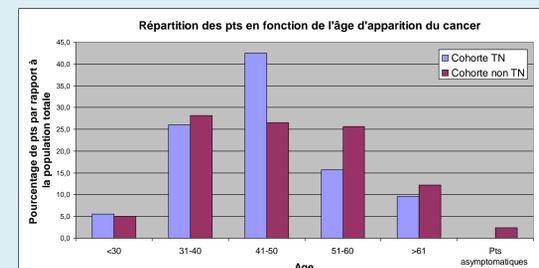
On note un pourcentage de mutations plus élevé dans le cas d'une histoire familiale de cancers du sein et de l'ovaire pour la cohorte TN (24%) que non TN (11%).



Conclusions

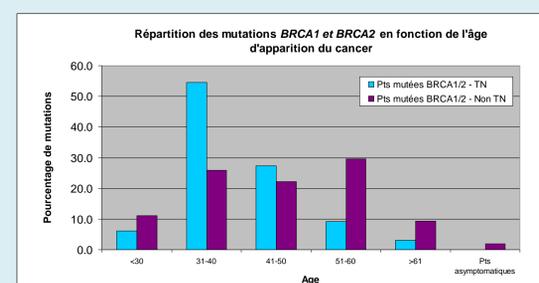
- L'importance de la présence d'une histoire familiale chez les pts mutées est identique dans la cohorte TN et dans la cohorte non TN.
- Le pourcentage de mutations est plus important dans la cohorte TN que chez les non TN.
- On note un pourcentage de mutations plus important chez des pts ayant développé un cancer avant 50 ans dans la cohorte TN que dans la cohorte non TN.
- La majorité des mutations observées dans la cohorte TN touchent le gène *BRCA1*
- La mutation *BRCA1* « 3600del11 » semble plus fréquente dans la population TN (3,5 fois selon cette étude préliminaire).

Age d'apparition des cancers

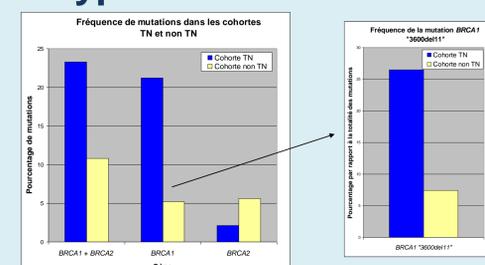


Le pourcentage de pts ayant présenté un cancer ≤ 50 ans est de 74% dans la cohorte TN vs 60% dans la cohorte non TN ($p = 0,01$). Ceci s'explique de nouveau par le critère de sélection des pts TN. La majorité des pts mutées dans la cohorte TN se situe à un âge compris entre 31 et 40 ans (54%) et entre 41 et 50 ans (27%), alors que dans la cohorte non TN, la majorité des mutations est répartie de façon homogène entre 31 et 60 ans (26% entre 31 et 40 ans, 22% entre 41 et 50 ans et 29% entre 51 et 60 ans).

Pour les TN, 88% des mutations sont retrouvées chez des pts ayant présenté un cancer avant 50 ans vs 59% dans la cohorte non TN ($p = 0,01$).



Types de mutations



Nous avons mis en évidence dans la cohorte TN, 34 mutations délétères (23%) dont 31 de *BRCA1* (21%) et 3 de *BRCA2* (2%). Le pourcentage de mutations délétères est moins important ($p = 0,01$) dans la cohorte non TN avec 54 mutations (soit 10,8%) dont 26 mutations de *BRCA1* (5,2%) et 28 mutations de *BRCA2* (5,6%).

Il existe en Lorraine une mutation de *BRCA1* avec effet fondateur : c.3481_3491del11 p.Glu1161Phefs*3 (« 3600del11 »). Elle représente ici 26,5% de la totalité des mutations pour la cohorte TN vs 7,4% dans la cohorte non TN ($p = 0,01$).