Société Française de
MEDECINE
PREDICTIVE &
PERSONNALISEE

Vers un dépistage personnalisé ?

Pr. Pascal PUJOL
CHU Montpellier

Wischwendter et al, ENVISION consortium, Nat Rev Clin Oncol, 25 juin 2020

Contexte National: stratégie décennale de lutte contre le cancer (ministère de la santé)

Déploiement d'un dépistage personnalisé

- Réaliser un million de dépistages en plus à horizon 2025,

Contexte Francilien

- Recommandations SENORIF
- Offre de dépistage personnalisé doit inclure le milieu libéral

2021-2022

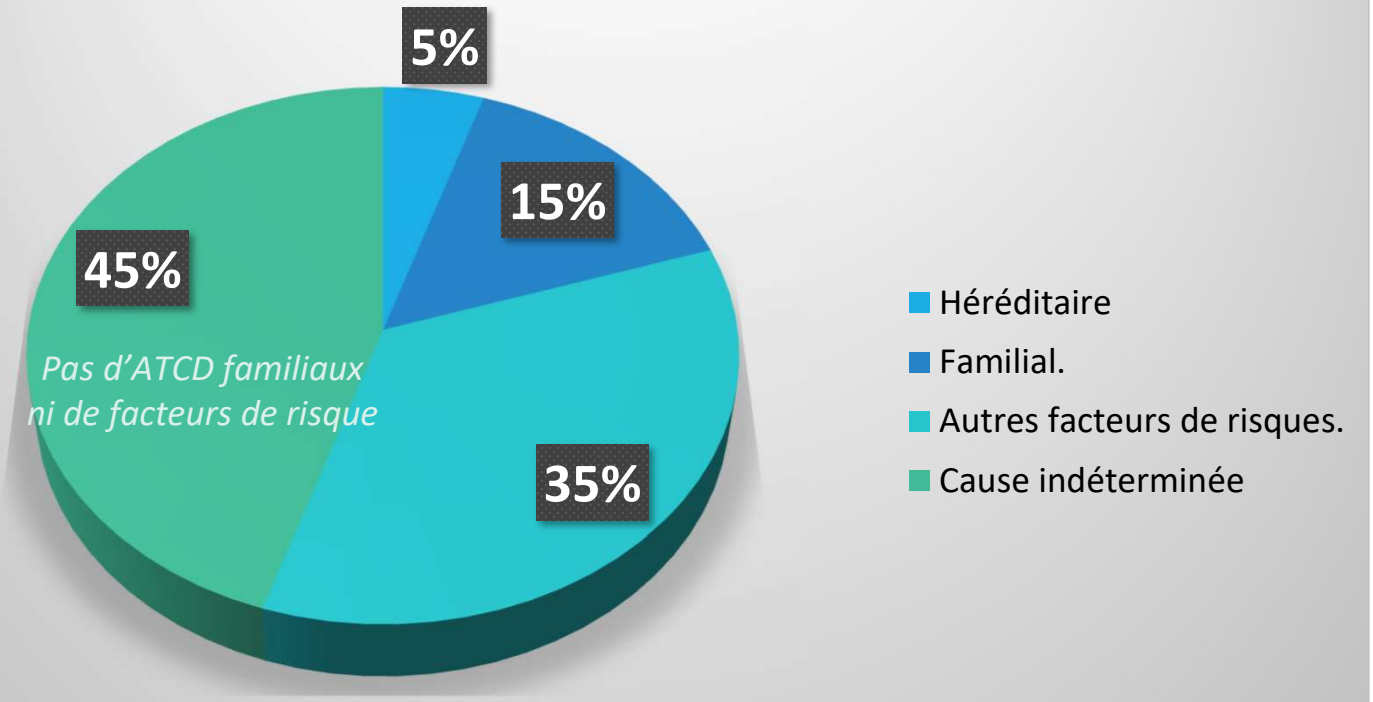
CANCERS ET PATHOLOGIES DU SEIN

Facteurs prédictifs du risque

- **Age**: le seul sur lequel se base le dépistage de masse organisé (50-74)

- **Les autres facteurs**
  - Les facteurs familiaux
  - Les facteurs hormonaux (exposition aux estrogènes)
  - Les lésions pré-invasives
  - La densité mammaire
  - Les ATCD d'irradiation
  - Surpoids et alimentation
  - Les PRS

Facteurs de risque du cancer du sein

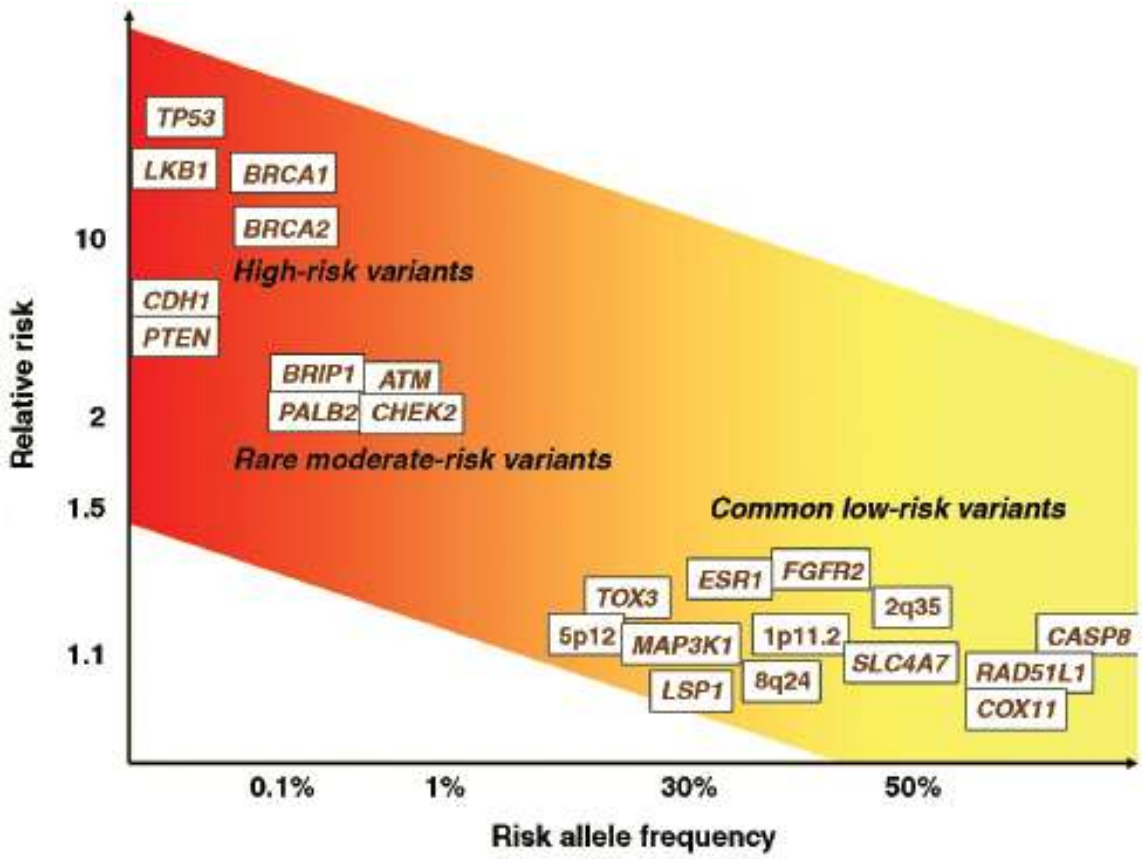


Estimation des risques : Modèles de calcul de risque

- Modèles intégratifs :
  - Gail
  - Tyrer Cuzick
  - BCSC
  - Mammorisk (age, densité, biopsie, ATCD familiaux, score polygénique)

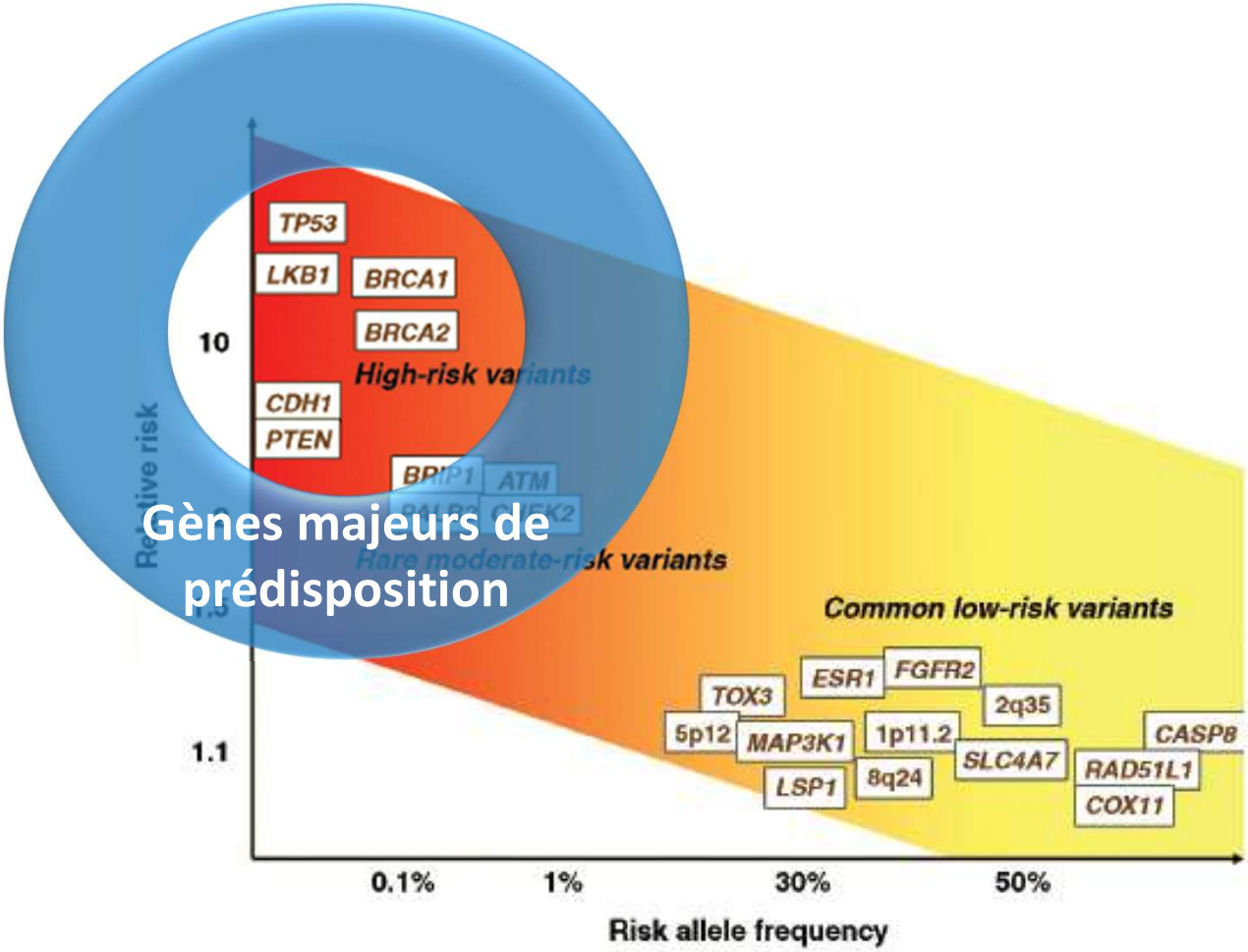
- Spécialisés sur les ATCD familiaux
  - Probabilité de mutation : boadicea, brcapro, PennII
  - Risque familial de cancer du sein: Manchester…

Génétique du cancer du sein



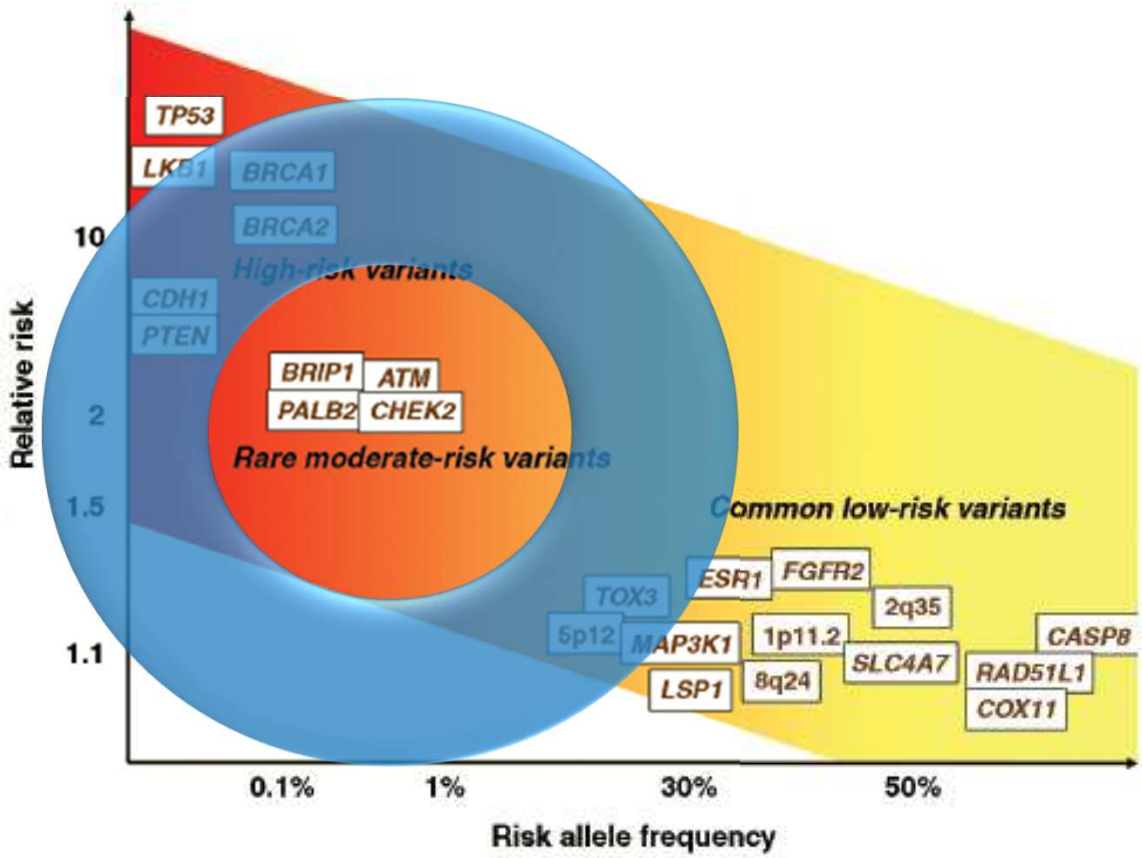
Derived from Doug Easton

Génétique du cancer du sein



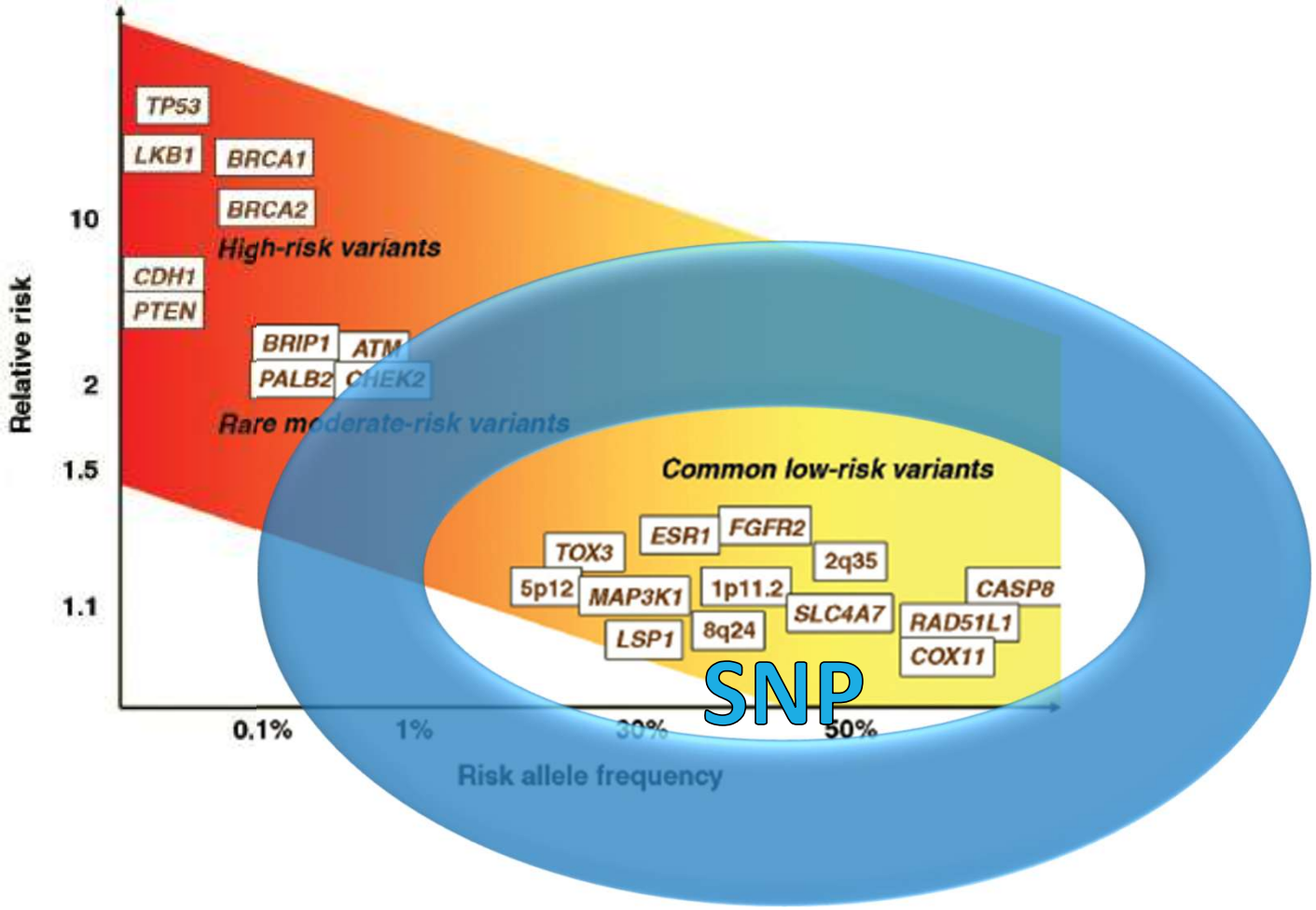
Derived from Doug Easton

Génétique du cancer du sein



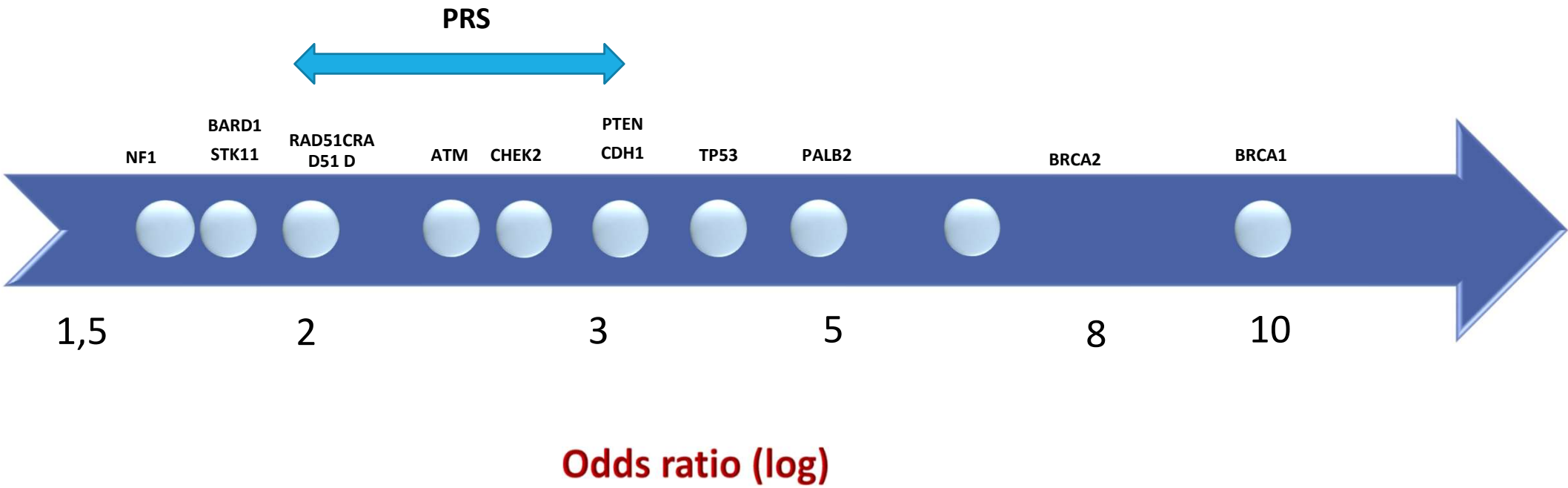
Derived from Doug Easton

Génétique du cancer du sein

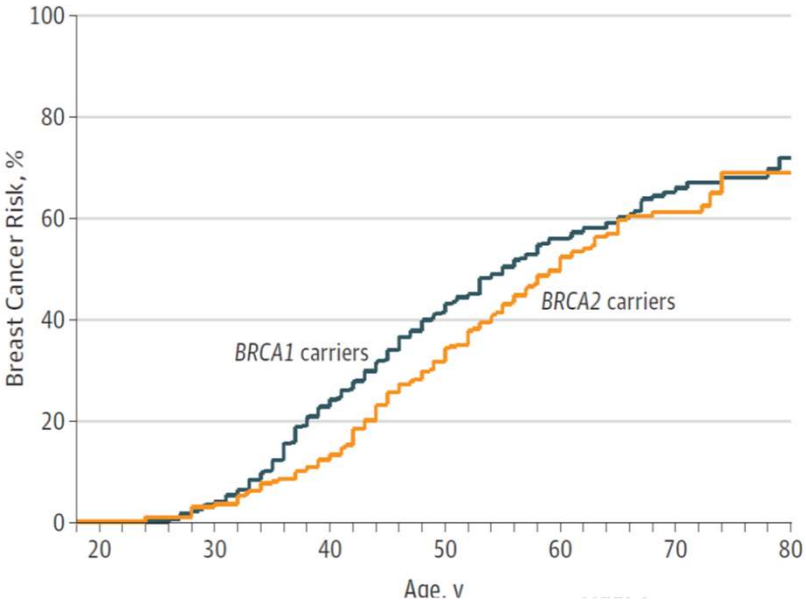


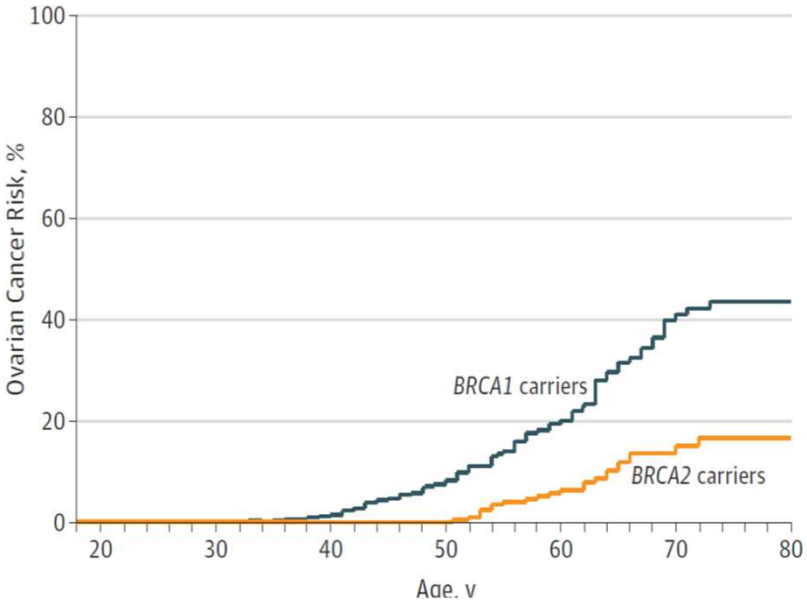
Derived from Doug Easton

Odds ratio according to the genes



Cumulative risk of breast/ovarian cancer in BRCA1/2

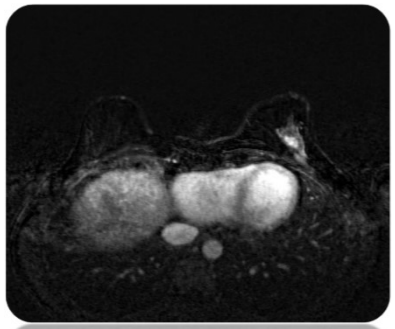




44% (95% CI, 35-53)

17% (95% CI, 11-25)

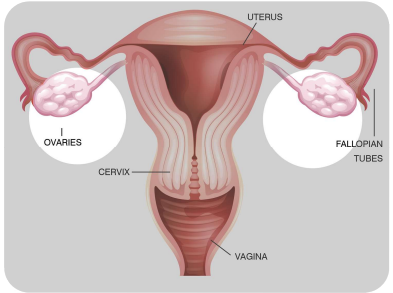
Screening and oophorectomy BRCA1/2



MRI breast screening

+

Oophorectomy >= 40

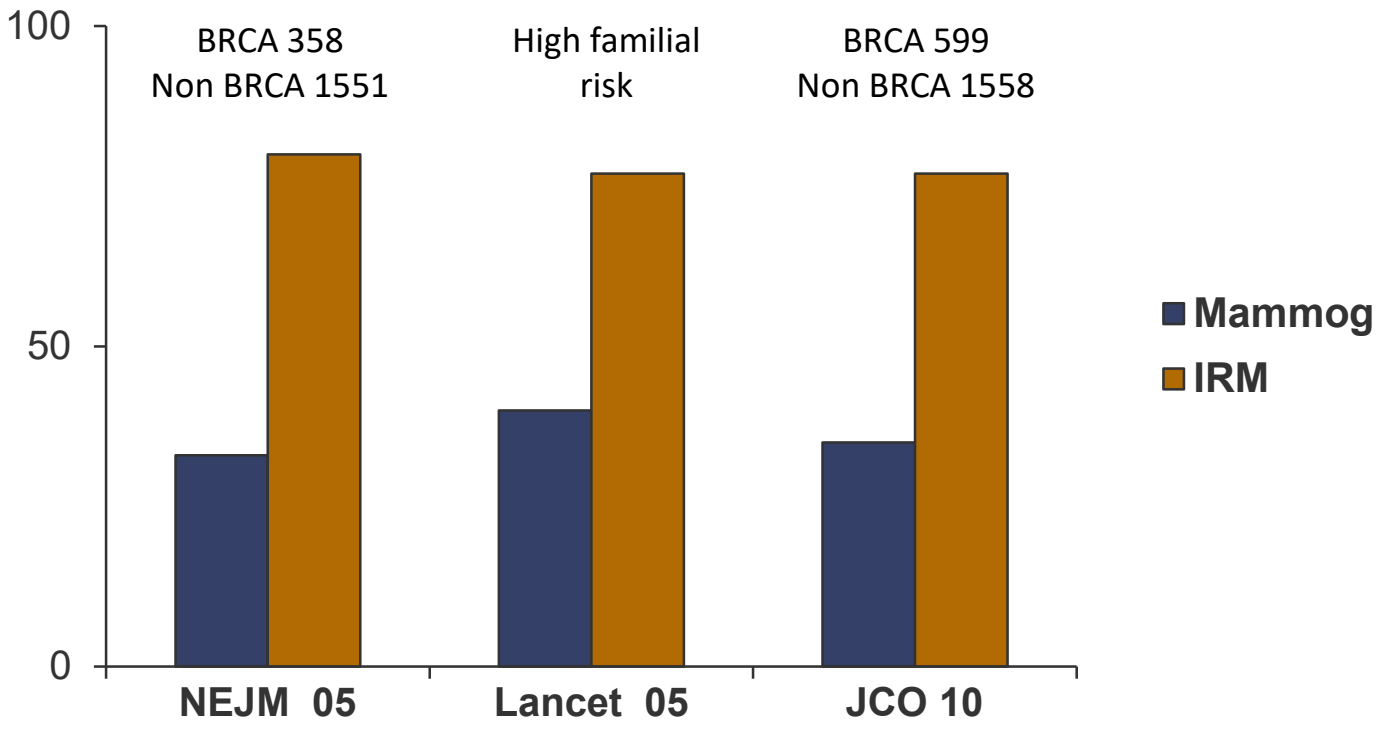


=

Specific mortality by BC and OC reduced by 80 %

Kurian 2010

Dépistage formes familiales : Sensibilité mammographie vs IRM



Quels critères de testing ?

- Plus de 30 guidelines dont 16 européens; pas de consensus; pas de reco françaises depuis 15 ans

- Nécessité de recommandations actualisées sur les indications de consultation et de testing (oncogénétique)

Société Française de
MEDECINE
PREDICTIVE &
PERSONNALISEE

Testing guidelines?

European Journal of Cancer 146 (2021) 30–47

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Review

Clinical practice guidelines for *BRCA1 and BRCA2* genetic testing☆

Pascal Pujol [a,b,*], Massimo Barberis [c], Philp Beer [d,e], Eitan Friedman [f,g], Josep M. Piulats [h,i], Ettore D. Capoluongo [j], Jesus Garcia Foncillas [k], Isabelle Ray-Coquard [l], Frédérique Penault-Llorca [m,n], William D. Foulkes [o], Clare Turnbull [p,q,r], Helen Hanson [p], Steven Narod [s,t], Banu K. Arun [u], Matti S. Aapro [v],

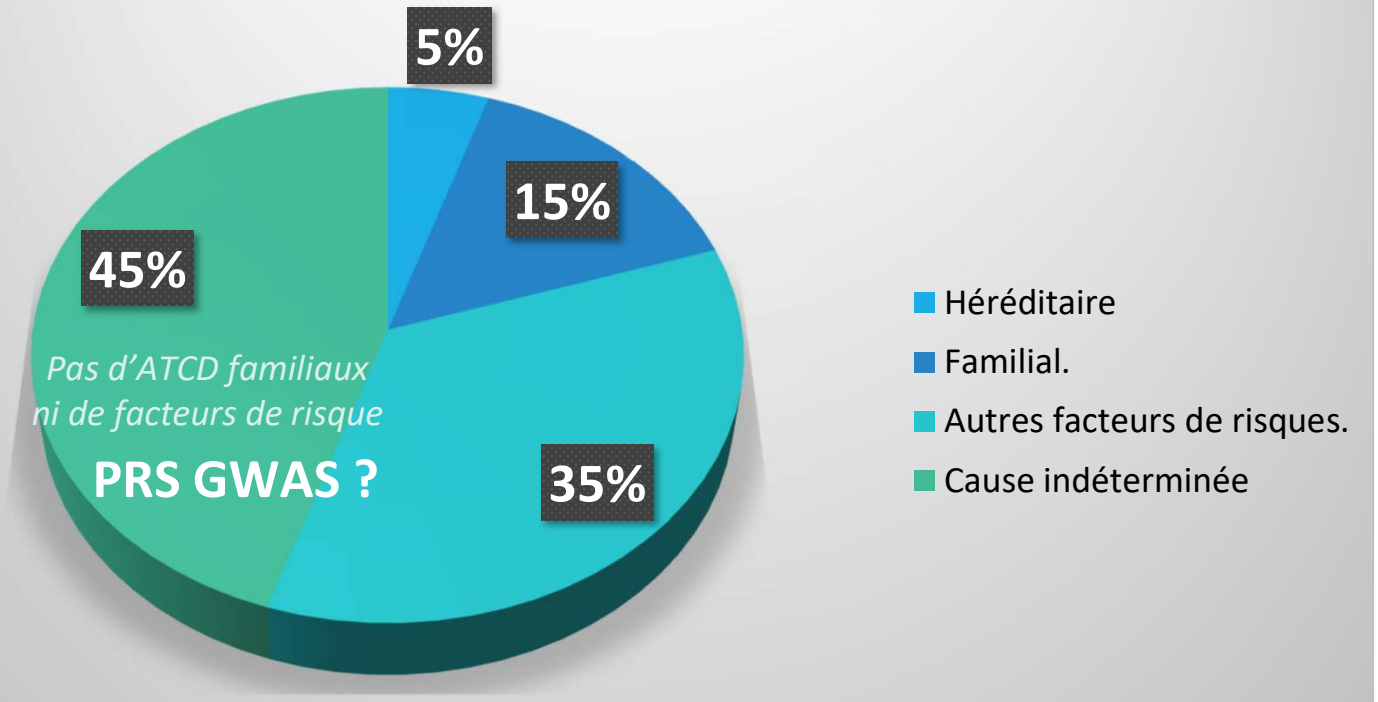
Table 7
Grade A BRCA testing criteria.

Criteria	
Individual (BC)	Age ≤ 40
	Age ≤ 50: bilateral[£], founder effect[$]
	Age ≤ 60 triple negative
	Male
Family history	BC with BC in two FDR*
	BC with any of individual above criteria in a FDR**
	Any relative of a known BRCA mutation carrier
Theragnostic	Epithelial ovarian cancer***
	Metastatic HR and TN BC
	Metastatic HR prostate cancer
	Metastatic platinum-sensitive pancreatic cancer

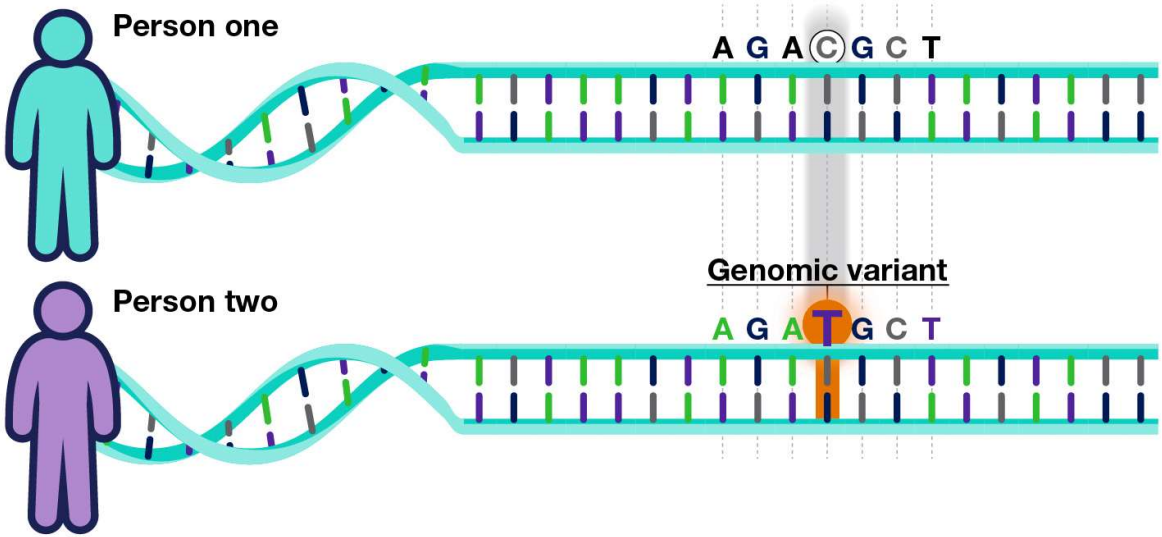
Table 8
Grade B BRCA testing criteria.

Criteria
Individual *(BC)*
• Age 41-45
• TNBC age >60
• Bilateral (first after age 50)
• BC >50 with founder effect*
***Family history* or combined**
• BC with 2 cases of BC in a second- or third-degree relative
• BC with individual grade A criteria (TNBC, age ≤ 40, male, ovarian cancer) in a second- or third-degree relative
• BC and 1 case of BC in first-degree relative with one age ≤ 50
• BC and a bilateral BC in first-degree relative (first after age 50)
• BC and 1 case of prostate cancer (Gleason score ≥ 7, metastatic or age ≤ 60) in an FDR
• BC and 1 case of pancreas cancer in an FDR
• BC with association of 2 cases of prostate (Gleason score ≥ 7, metastatic or age ≤ 60 years), pancreas or melanoma cancer in a CR
• Prostate or pancreatic cancer with AJ or Icelandic heritage
• Family history[a] of pancreatic and/or prostate cancer
• Person with an FDR with one of individual grade A criteria and no possibility for testing[b]

Facteurs de risque du cancer du sein



Qu’est-ce qu’un SNP ?



Comment calcule-t-on un risque polygénique ?

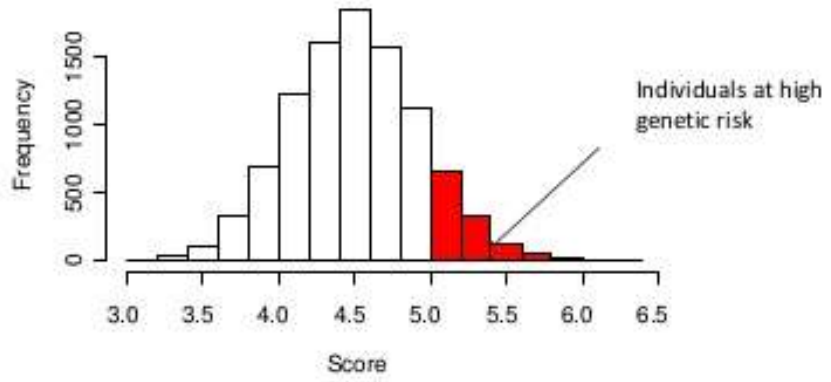
Polygenic risk scores

Calculated as $S = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_k X_k$,

$X_2, \ldots, X_k$ - allele dosages for k independent markers (SNP-s),

$\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_k$ – weights

Polygenic risk score for type II diabetes: histogram of the score in 7462 individuals (Estonian Biobank)



PRS

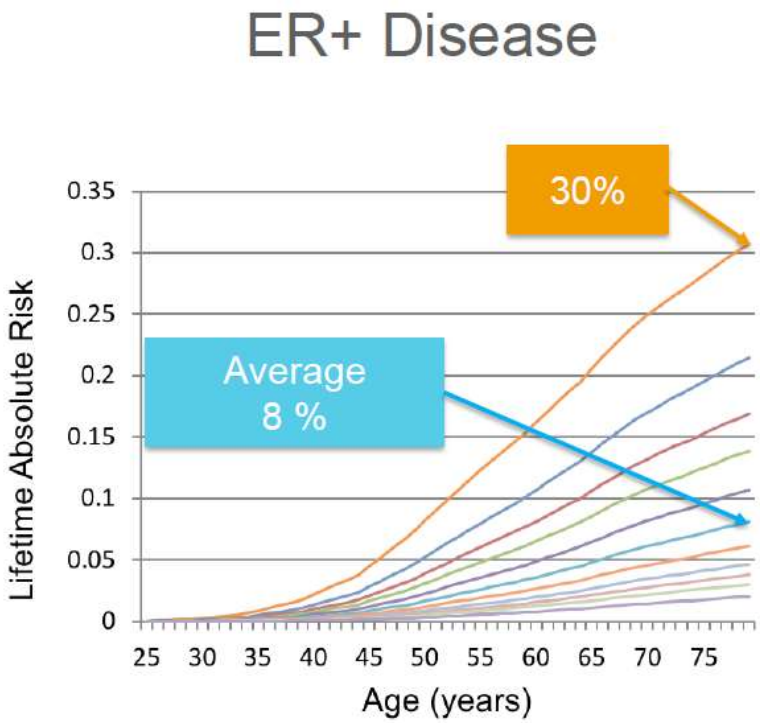
Sigma des Fréquences alléliques

X

Odds ratio

SNP isolé : peu d'effets sur le risque
mais leur combinaison (score) = risques significativement plus forts ou faibles

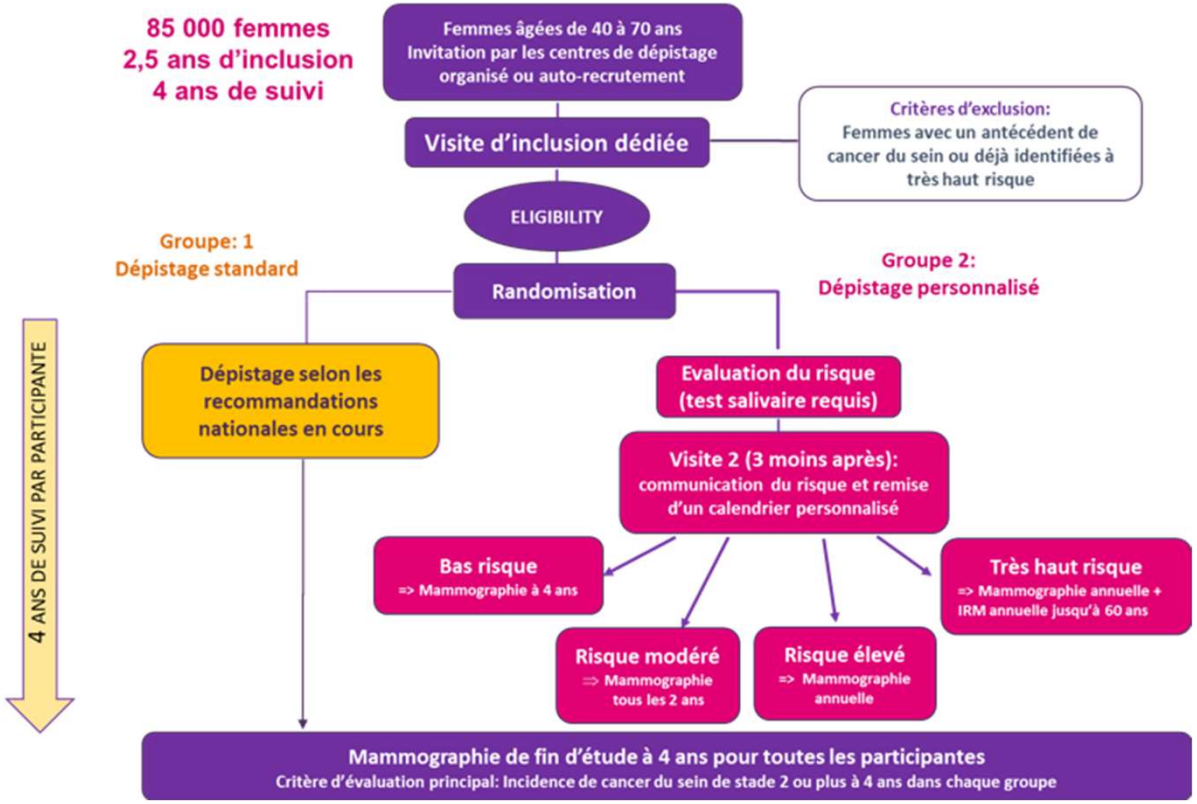
313 SNP
score performance
(Cambridge)



Mavaddat et al 313 SNP PRS 2019 Ah J Human Genet

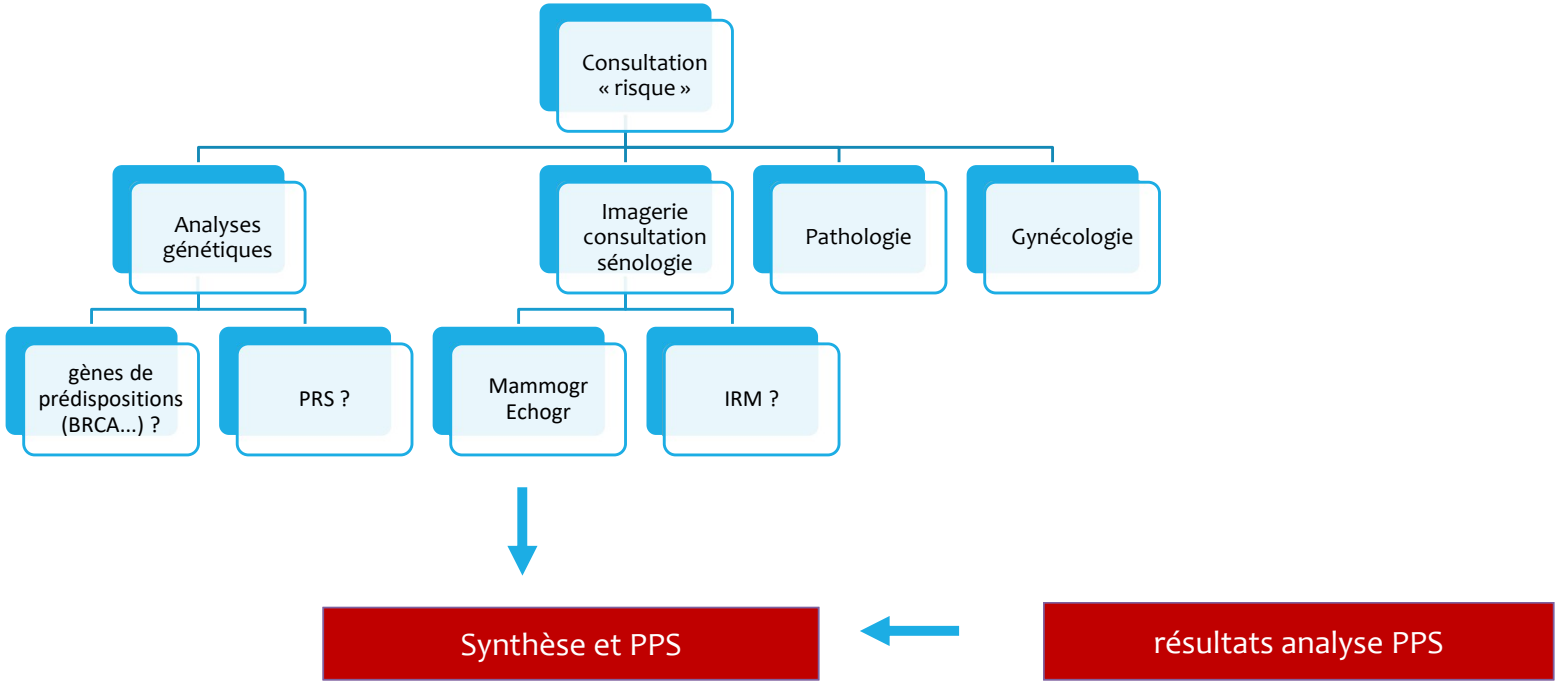
MyPeBS

Personalising
Breast Screening



Consultation évaluation du risque /dépistage personnalisé : Projet ERMES

Évaluation du Risque Mammaire et Établissement d'une Surveillance personnalisée CARDINET



Référentiel Cancer du sein SENORIF (APHP – IGR – Curie)

			IRM mammaire	mammographie	Echographie mammaire	Examen clinique
BRCA1, BRCA2, PALB2	Indemne	20-29 ans	NON*	NON	NON *	annuel
		30-65 ans	OUI	Oui 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	Oui 2 incidences	optionnelle	semestriel
	Ayant eu un cancer du sein	≤ 65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
		> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel
*TP 53***	Indemne	20-29 ans	OUI	NON	OUI	semestriel
		≥ 30 ans	OUI	OUI 1 incidence oblique externe	Optionnelle	
	Ayant eu un cancer du sein		OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	

Référentiel Cancer du sein SENORIF (APHP – IGR – Curie)

Après consultation d'oncogénétique et évaluation du risque résiduel familial :
BOADICEA ≥ 20% ou score de Claus ≥ 40%

		IRM mammaire annuelle	Mammographie Annuelle	Echographie mammaire annuelle	Examen clinique	Durée du suivi
Indemne	A partir de 30 ans	OUI*	OUI 1 incidence oblique externe	optionnelle	semestriel	Surveillance radiologique **à réévaluer tous les 10 ans** en particulier la poursuite de l'IRM et le rythme
Ayant eu un cancer du sein	30-65 ans	OUI	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel	
	> 65 ans	NON	OUI 2 incidences	optionnelle	semestriel	

CONCLUSION

- Tous les cliniciens impliqués dans la prise en charge du risque en population générale sont concernés (au premier plan : MG, gynécologues, radiologues)
- Estimation du risque : approche multidisciplinaire et intégrative (exposition hormonale, pathologie, radiologie et génétique)
- Etablissement d'un programme personnalisé de surveillance
- Importance de la discussion avec la patiente pour une bonne compréhension des enjeux, dimension psychologique