

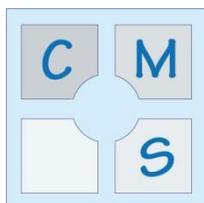


# Contraception orale et mutations génétiques

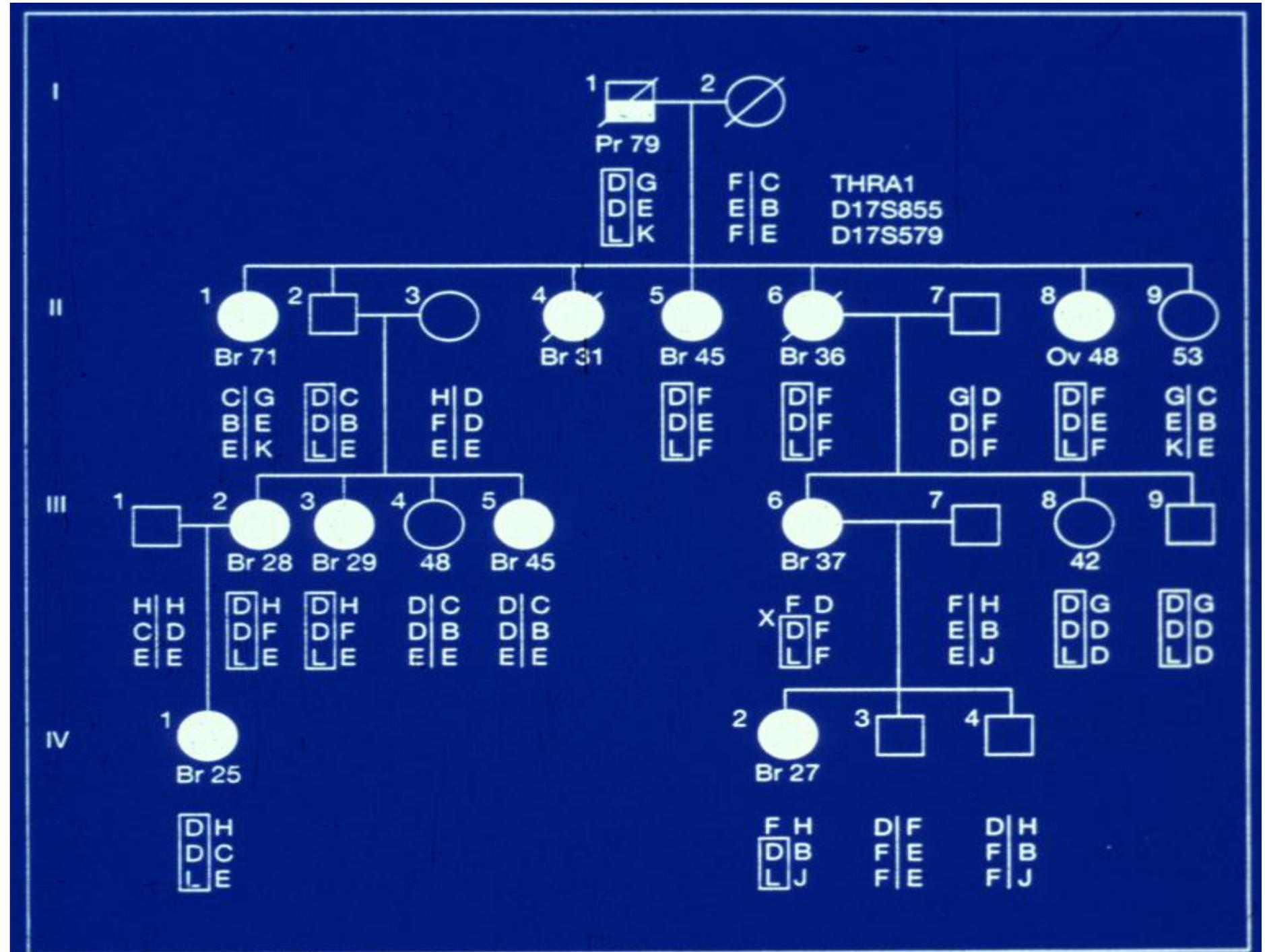
Marc Espié

Centre des maladies du sein- Oncologie médicale

Hôpital St Louis APHP



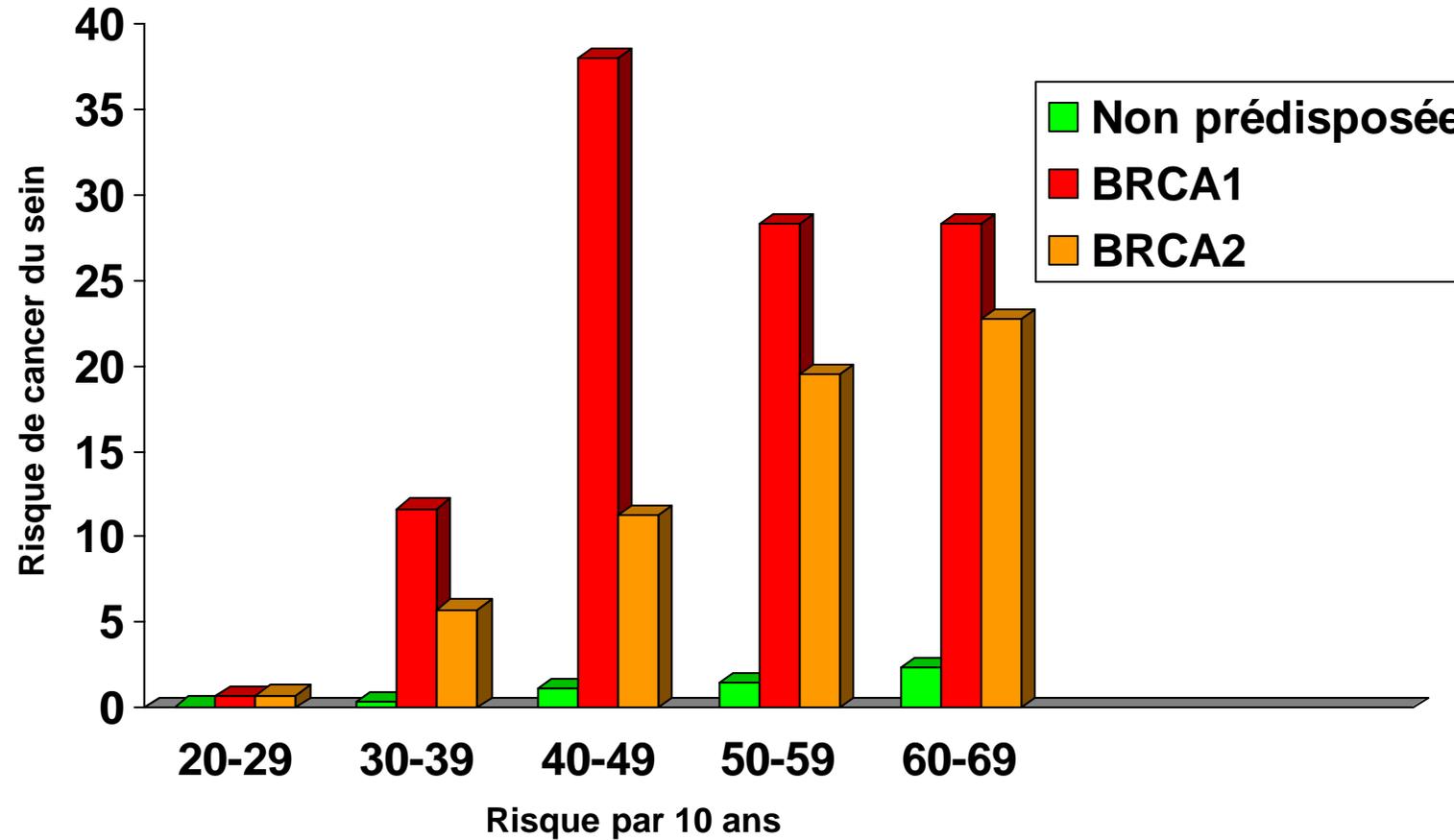
MC King:  
BRCA1



# Hérédité au cancer

- Transmission selon un mode autosomique dominant
  - Branche familiale paternelle ou maternelle
  - Distribution aléatoire de l'allèle muté : un enfant sur deux
  - Pénétrance incomplète
  - Variable selon le gène en cause
  - 5-20% de porteurs asymptomatiques
- 
- Précocité de survenue = une génération plus tôt : motif majeur justifiant la prise en charge des familles à risque

# Risque de cancer du sein par tranche de 10 ans et mutations *BRCA*



d'après Antoniou et al, 2003

# BRCA1

- Gène cloné en 1994
- Localisé en 17q21, gène de grande taille: 100 000 paires de bases
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque cumulé de 60 à 70% de développer un cancer jusqu'à l'âge de 70 ans en cas de mutation authentifiée
- Risque majoré de cancer de l'ovaire: 40% à 70 ans

# BRCA2

- Gène cloné en 1995
- Localisé sur le chromosome 13 q12-13
- BRCA2 est deux fois plus grand que BRCA1 (>200 000 paires de bases)
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de cancer du sein de l'ordre de 60%
- Risque de cancer de l'ovaire de l'ordre de 25%, risque majoré de cancer de la prostate et du pancréas et de mélanome, cancer du sein chez l'homme

# Risque de développer un cancer du sein et/ou des ovaires en cas de mutation BRCA1/2

- Étude **prospective** britannique: 978 femmes mutées BRCA1 et 909 BRCA2 (988 non atteintes sein/ovaires, 1509 non atteintes ovaires et 651 avec un cancer du sein unilatéral) femmes suivies à 2, 5 et 8 ans
- BRCA1
  - Incidence cumulée à 70 ans de cancer du sein: 60% (44-75%), cancer des ovaires: 59% (43-76%) cancer du sein controlatéral: 83% (69-94%)
- BRCA2
  - cancer du sein: 55% (41-70%), cancer des ovaires: 16,5% (7,5-34%), cancer du sein controlatéral: 62% (44-79,5%)

# Mutations Génétiques

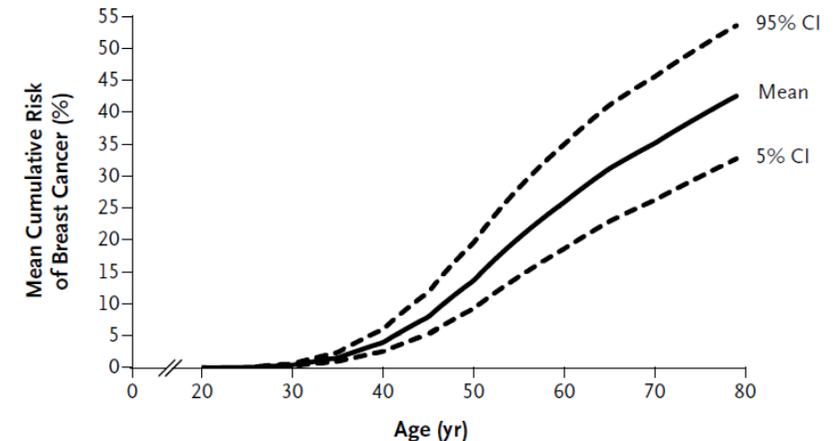
- Mutations du gène P53 et syndrome de Li Fraumeni
- Gène PTEN et syndrome de Cowden
- Mutation du gène de l'ataxie télangiectasie
- CHEK2, PALB2, BRIP1, CDH1....

# PALB2

(Partner and localizer of BRCA2)

- Gène muté retrouvé chez 0,5 à 4% des familles avec cancer du sein
- Rôle dans la réparation de l'ADN, gène suppressif de tumeur
- Risque cumulé de cancer du sein à 70 ans de 47,5%
- Risque de cancer des ovaires x 2
- Risque de cancer du sein chez l'homme
- Risque majoré de cancer du pancréas?

Breast-Cancer Risk for Female *PALB2* Mutation Carriers



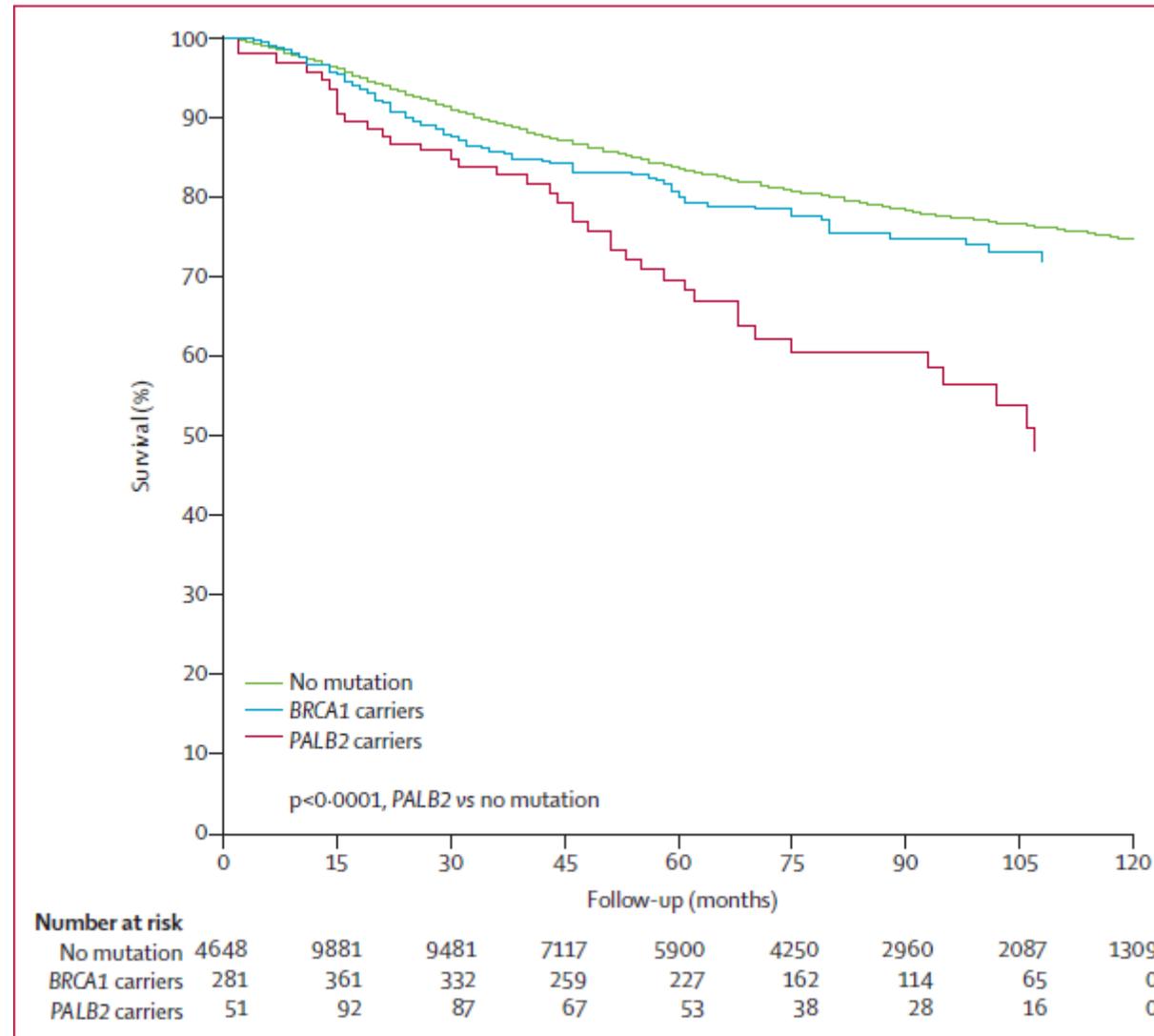
# PALB2 et pronostic

- Étude rétrospective en Pologne
- Patientes avec une mutation de PALB2(1996 – 2012) comparées à un groupe témoin de 4702 femmes sans cancer
- 116 patientes « mutées » parmi 12 529 patientes avec un cancer du sein et 10 femmes « mutées » parmi les 4702 témoins. OR = 4,39 (2,30-8,37)  $p < 0,0001$
- Survie à 10 ans en cas de cancer et de mutation: 48% versus 74,7% en l'absence de mutation
- HR = 2,27 (1,64-3,15)  $p < 0,0001$
- Surveillance accrue nécessaire: IRM

# PALB2, BRCA1 et pronostic

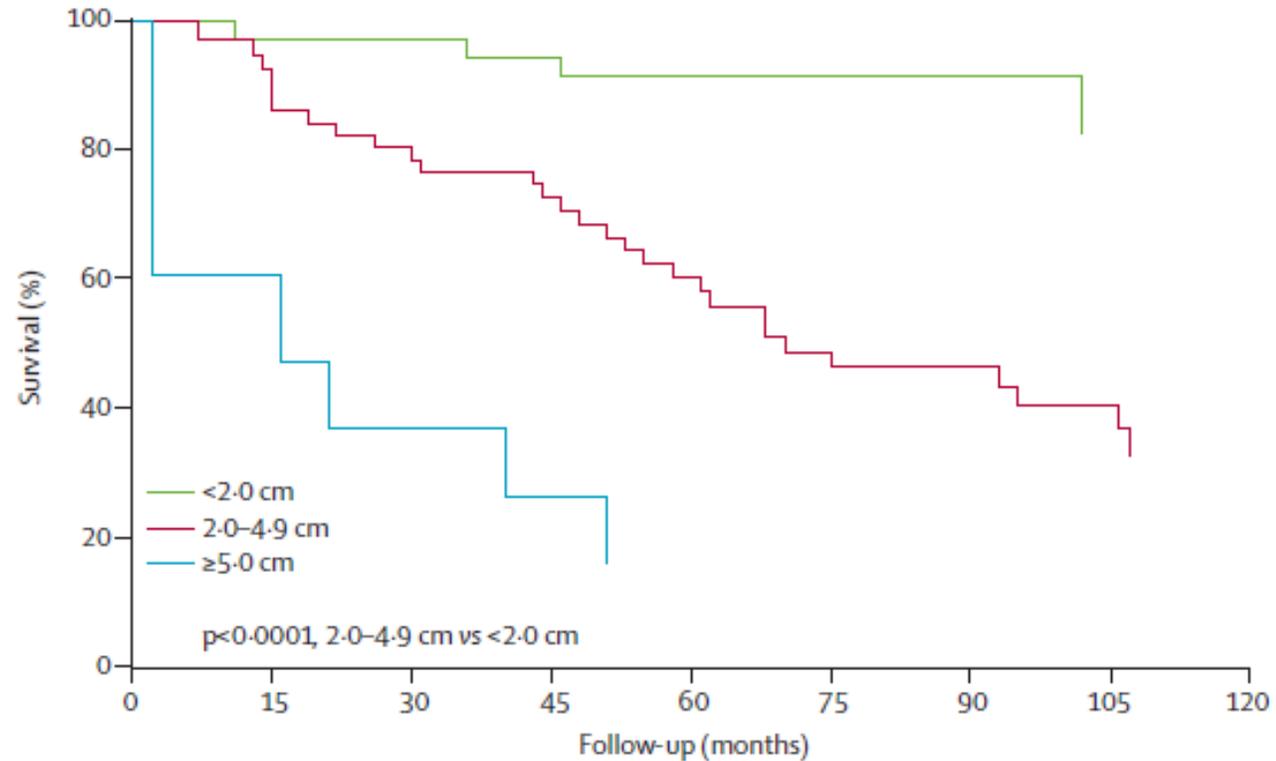
## PALB2:

- Davantage de cancers triple négatifs
- Le mauvais pronostic est surtout retrouvé pour les T>2cm
- 10% de cancer controlatéral à 5 ans



# PALB2 survie en fonction de la taille

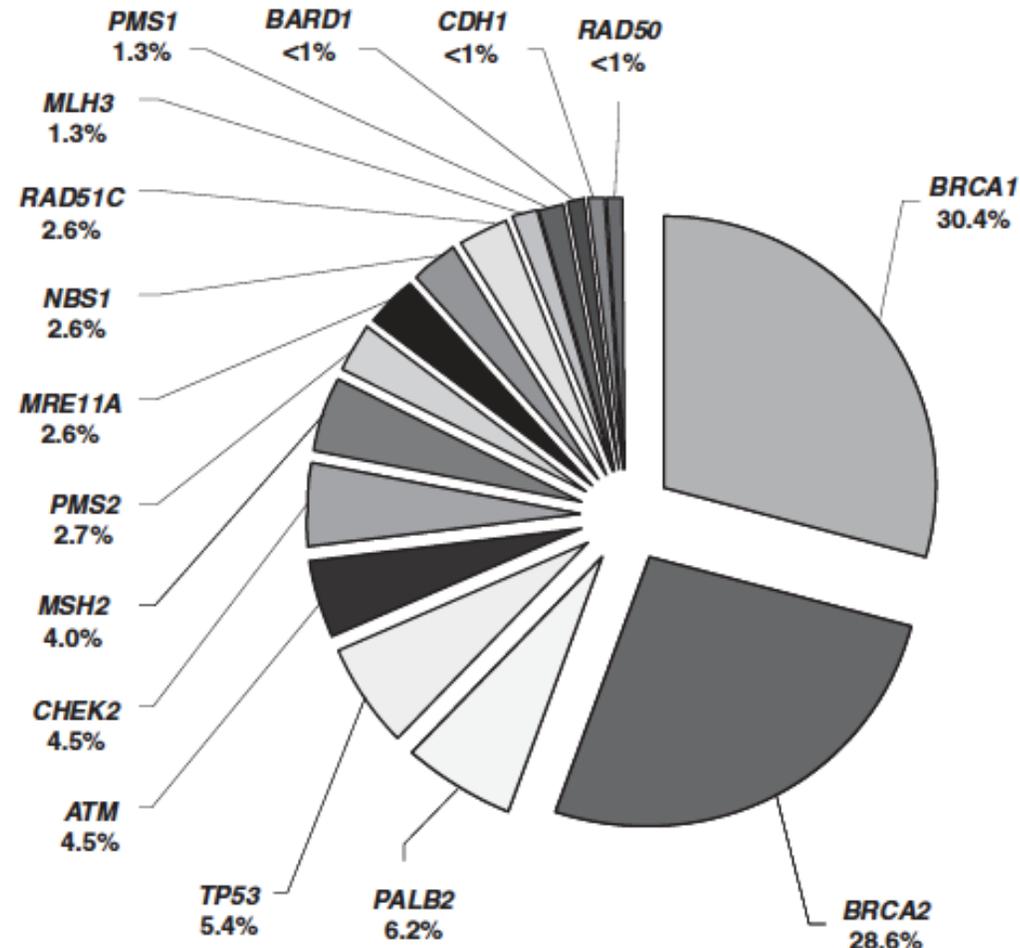
Survie à 10 ans:  
T < 2 cm: 82,4%  
T ≥ 2 – 4,9 cm = 32,4%



## Number at risk

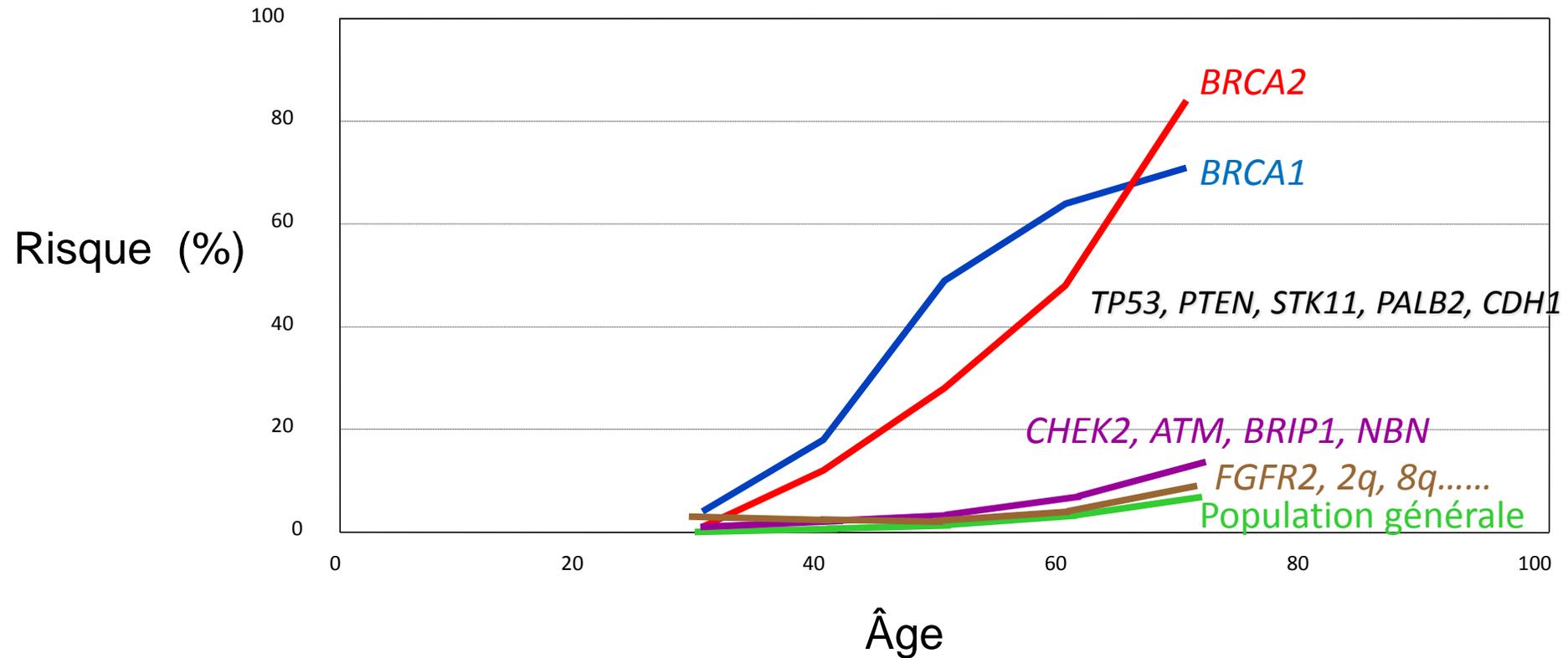
<2.0 cm	33	33	35	29	23	16	12	10	0
2.0-4.9 cm	32	42	44	35	28	20	15	8	0
≥5.0 cm	2	4	3	2	0	0	0	0	0

# Analyse du génome dans des familles avec des cancers du sein ou des ovaires héréditaires



Étude par séquençage de nouvelle génération : (NGS)

# Risque de cancer du sein et prédisposition génétique



# Niveaux de risque

- Mutations rares mais risque élevé à un âge jeune:
  - BRCA1, BRCA2, PALB2, P53, PTEN...
- Mutations rares et risque modéré (x 2 à 3) mais à un âge jeune:
  - BRIP1, ATM, CHEK2, NBN...
- Mutations fréquentes, risque faible et âge de survenue identique à celui de la population générale
  - FGFR2, LSP1, TGFB1, TOX3, MAP3K1, TNP1/IGFBP5...

# CO, BRCA et cancer du sein: méta-analyse 2010

- 18 études incluses, regroupant 2855 femmes avec un cancer du sein et 1503 avec un cancer de l'ovaire
- Pas d'augmentation significative du risque:
- **SRR = 1,13 (0,88-1,45)**
  - BRCA1 SRR = 1,09 (0,77-1,54)
  - BRCA2 SRR = 1,15 (0,61-2,18)
- Pas d'effet durée
- Risque majoré pour les pilules prescrites avant 1975 : SRR = 1,47 (1,06-2,04)

# CO, cancer de l'ovaire et BRCA: méta analyse 2010

- Méta-analyse, 1503 cas de cancers de l'ovaire associés à une mutation BRCA1/2 repris dans 18 études
- **SRR = 0,5 (0,33-0,75)**
- 36% de réduction du risque pour chaque 10 ans supplémentaires d'utilisation (SSR = 0,64 IC: 0,53-0,78)  $p < 0,001$
- Pas d'élévation du risque de développer un cancer du sein

# CO, BRCA cancer du sein, cancer des ovaires méta analyse 2011

- Cancer des ovaires: 3 études cas-témoins retenues, 6 études exclues pour des problèmes méthodologiques
  - BRCA1: OR = 0,56 (0,49-0,69)
  - BRCA2: OR = 0,49 (0,32-0,77)
  - BRCA1 + BRCA2: OR = 0,57 (0,47-0,70)
  - Effet durée  $p < 0,001$
- Cancer du sein
  - Études hétérogènes
  - BRCA1: 1,08  $p = 0,250$
  - BRCA2: 1,03  $p = 0,788$
  - Mais une étude de cohorte montre un risque augmenté pour BRCA1: OR = 1,48 (1,14-1,92)

## CO et BRCA méta analyse 2000-2012

- 8 études sur le cancer du sein, six sur le cancer de l'ovaire
- **Sein: OR = 1,21 (0,93-1,58)**
  - BRCA1: OR = 1,19 (0,92-1,55)
  - BRCA2: OR = 1,36 (0,93-1,58)
  - Pas d'effet durée
- **Ovaire: OR = 0,58 (0,46-0,73)**
  - BRCA1 : OR = 0,55 (0,47-0,66)
  - BRCA2: OR = 0,65 (0,34-1,24)

# Méta analyse 2014 et cancer du sein/ovaires

- 7 études
- Pas d'élévation du risque pour les études cas-témoins:
  - ES = 0,78 (0,59-1,04)
- Augmentation du risque pour les études prospectives:
  - ES = 1,59 (1,32-1,92)
- Pas d'effet durée mis en évidence
- Réduction du risque de cancer des ovaires entre 33 et 80% pour BRCA1 et entre 58 et 63% pour BRCA2

# CO, BRCA1 et âge

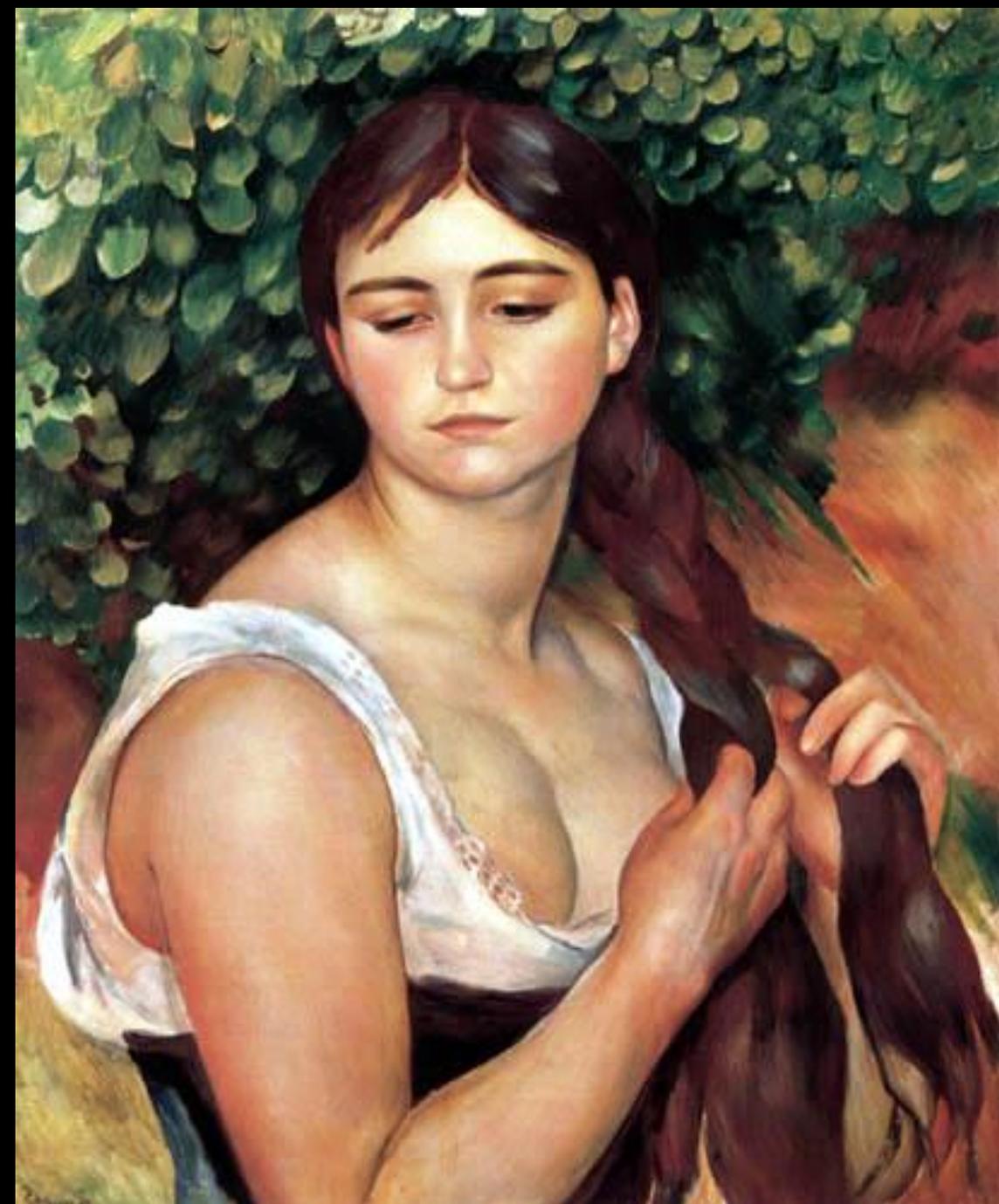
- Étude cas témoins (1048 cas/1084 témoins) mise en évidence d'un risque différent en fonction de l'âge de début de la contraception orale pour les femmes mutées BRCA1.
- Petit excès de risque : OR = 1,18 (1,03-1,36)
- **Pilule débutée avant 20 ans : OR = 1,45 (1,20-1,75)**
- Entre 20 et 25 ans : OR = 1,19 (0,99-1,42)
- Cette élévation du risque est limitée aux cancers du sein survenant avant 40 ans, il n'y a pas d'élévation associée à la pilule au-delà : OR = 0,97 (0,79-1,20)

# CO, BRCA et risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral

- Étude WECARE
- 705 femmes avec un cancer du sein asynchrone, 1398 avec un cancer du sein unilatéral dont 181 (109/72) femmes mutées BRCA1/2
- Pas d'augmentation du risque en l'absence de mutation:
  - RR = 0,87 (0,66-1,15)
- Pas d'augmentation du risque en cas de mutation BRCA2
  - RR = 0,82 (0,31-3,13)
- Augmentation non significative du risque en cas de mutation BRCA1
  - RR = 2,28 (0,72-7,83), pas d'effet durée

# Conclusion

- Résultats hétérogènes (études retenues ou non, études cas-témoins, études prospectives regroupées ou non...)
- Ne pas prescrire la CO pour autre chose que la contraception
- Éviter de la prescrire avant 20 ans en cas de mutation BRCA1 ?



Je vous remercie