



ETUDE « VERONIQUE »

Sur les facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes jeunes

RESUME

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme en Europe. A Genève et dans le canton de Vaud, les taux d'incidence de ce cancer sont parmi les plus élevés du monde : 1 femme sur 8 en sera atteinte. Récemment on observe à Genève et, dans une moindre mesure, dans le canton de Vaud, une augmentation importante du nombre de jeunes femmes atteintes. A Genève le nombre de jeunes femmes de moins de 40 ans touchées chaque année est passé de 10 à 30 entre 2000 et 2004.

Si de nombreuses recherches ont été effectuées sur les facteurs de risque du cancer du sein en général, très peu se sont intéressées aux femmes très jeunes. Une exposition très précoce à des substances d'origine endogène ou exogène et des facteurs génétiques ou épigénétiques pourrait constituer des facteurs de risque importants de survenue de cancer du sein avant l'âge de 40 ans.

Cette étude a pour objectif de déterminer les facteurs de risques du cancer du sein survenant chez ces femmes jeunes.

Elle a été proposée et préparée dans le cadre de la Commission Romande des Effets Adverses – CREA, commission du Réseau Cancer du Sein, sous l'égide du Registre genevois des tumeurs.

Elle a pour originalité d'être co-élaborée avec des patientes et des professionnel-le-s concerné-e-s par le cancer du sein et d'explorer des nouveaux facteurs de risques. Dans sa phase d'élaboration, le Groupe de l'Etude a rencontré une vingtaine de expert-e-s de domaines très divers : biologie moléculaire et cellulaire, environnement, toxicologie alimentaire, toxicologie industrielle, pollution intérieure, nutrition, prévention, médecines complémentaires, anatomo-pathologie, méthodologie statistique et épidémiologie génétique des maladies.

C'est une des rares études à se consacrer uniquement aux femmes très jeunes (de 20 à 40 ans) chez qui le cancer du sein est un évènement « contre nature » et de rechercher des expositions très précoces lors de moments-clés dans le développement mammaire à savoir *in utero* et à la puberté.

La plus jeune femme diagnostiquée d'un cancer du sein enregistrée par le Registre genevois des tumeurs avait 22 ans lors du diagnostic. La mortalité par cancer du sein chez ces jeunes femmes est plus élevée.

Pour les femmes dans cette tranche d'âge qui ont la chance de survivre, la maladie et les traitements vont compromettre la presque totalité de leur vie adulte, avec des conséquences à plusieurs niveaux : carrière professionnelle, maternité, relation amoureuse, vie familiale, etc. Leur maladie reste un évènement qui ne devrait pas avoir lieu et pour lequel les femmes jeunes touchées cherchent une réponse.

Cette étude a été nommée Etude « Véronique », en souvenir d'une jeune femme membre du Comité Qualité de Vie et Cancer du Sein, décédée d'un cancer du sein en 2003 et qui a collaboré activement jusqu'à son décès aux activités du Réseau Cancer du Sein.

Objectifs

Les objectifs principaux de ce projet sont d'évaluer :

- le risque de cancer du sein chez la femme jeune associé à une exposition à des facteurs environnementaux (en particulier à des perturbateurs hormonaux, *in utero* et durant l'enfance et l'adolescence) et à des facteurs génétiques et épigénétiques (en particulier le polymorphisme et la méthylation de gènes impliqués dans le métabolisme des hormones et dans la réparation de l'ADN)

Note : malgré son approbation en 2010 par les Commissions d'éthique des HUG et de l'AMG, cette étude n'a pas pu être réalisée faute de financement en Suisse. Elle sera éventuellement reprise par des instituts de recherche à l'étranger.

- les différences génétiques et épigénétiques de l'ADN constitutionnel, ainsi que l'héritabilité des modifications épigénétiques, entre les femmes atteintes d'un cancer du sein et leurs mères
- les différences génétiques et épigénétiques dans le tissu mammaire tumoral et le tissu mammaire sain chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Pour répondre à ces objectifs, une étude cas-témoins est prévue dans les cantons de Genève et de Vaud.

Protocole

Les cas seront les femmes ayant eu un cancer du sein (invasif ou in situ) avant l'âge de 40 ans et diagnostiquées entre 2000 et 2010.

Pour Genève; elles seront identifiées à partir du Registre genevois des tumeurs. Pour chaque cas, deux témoins appariés sur l'âge seront inclus : le premier témoin sera une amie du cas et le second témoin sera sélectionné par tirage au sort dans la population féminine de Genève. Les mères des cas et des témoins amies seront également incluses. Le nombre attendu de cancer du sein avant l'âge de 40 ans est de 250 dans la période de l'étude. Notre recherche portera sur ces 250 cas et leurs mères, 250 témoins amies des cas et leurs mères, et 250 témoins de la population générale.

Ces modalités d'invitation à la participation seront adaptées pour le canton de Vaud avant soumission aux commissions d'éthique de ce canton.

Le protocole de l'étude a déjà reçu, sans demande de modification, l'approbation des Commissions éthiques des Hôpitaux universitaires de Genève et de l'Association des médecins du canton de Genève. A Genève, l'étude peut donc démarrer dès réception du premier financement.

Pour chaque femme acceptant de participer à l'étude, des données détaillées sur ses antécédents médicaux, personnels et familiaux ainsi que sur sa vie reproductive et son mode de vie seront recueillis lors d'un interrogatoire réalisé par une infirmière. Un prélèvement de sang sera également effectué pour les cas et leurs mères, pour tous les témoins, et pour les mères des témoins amies. La séparation des éléments sanguins sera effectuée dans les 24 heures et les aliquotes seront stockés à -80°C. Une recherche de mutations BRCA1/BRCA2 sera proposée à chaque femme ayant eu un cancer du sein dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. Enfin, les blocs de tissu tumoral inclus en paraffine seront collectés auprès des laboratoires ayant effectué les diagnostics de cancer du sein. La plupart des analyses génétiques et épigénétiques sera réalisée sur la plateforme de biologie intégrée de l'Institut Gustave Roussy, à Paris.

Le recrutement des sujets est prévu jusqu'à fin 2014.

Les effectifs permettront d'avoir une puissance de 80% pour mettre en évidence des ORs de 1.6 ou plus, en considérant des fréquences d'exposition (environnementales ou génétiques) comprises entre 30% et 50% dans la population générale.

L'intégralité du protocole et la revue de la littérature sont fournis en annexe.

Organisation

Un Groupe « Etude Véronique » (The Veronique Study Group) a été constitué ainsi qu'un Comité exécutif (statuts du groupe et composition du comité en annexe).

Apports pour la santé publique

Les retombées de notre étude, menée dans un contexte multidisciplinaire, sont importantes pour améliorer la connaissance des mécanismes physiopathologiques de survenue d'un cancer du sein avant l'âge de 40 ans.

D'autre part, sur le plan de la santé publique, elle permettra à terme d'améliorer les stratégies de prévention et de surveillance de cette maladie notamment pour les femmes haut risque.

Genève le 14 juin 2010

