

INTÉRÊT DE L'UTILISATION DES SCORES DE RISQUES POLYGÉNIQUES DANS LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN ET LA MÉDECINE DE PRÉVENTION

CRÈVECOEUR J (1), DOCAMPO E (1), MARTIN M (1), BOURS V (1)

RÉSUMÉ : Malgré les programmes de dépistage, les nombreuses études cliniques et les nouvelles techniques d'imagerie mammaire, l'incidence du cancer du sein chez la femme continue à augmenter. L'arrivée de la médecine prédictive et personnalisée pourrait clairement redéfinir nos recommandations de dépistage. Une des approches prometteuses pour améliorer le dépistage serait d'utiliser les outils de prédiction du risque de développer un cancer du sein en incluant les scores de risques polygéniques (PRS). Cette approche permettra de proposer aux femmes un dépistage basé sur le risque en adaptant la fréquence des examens ainsi que le type et l'âge du début du dépistage. Cet article reprend quelques définitions concernant le PRS et le dépistage du cancer sein. Nous allons passer en revue les modèles de prédiction de risque qui ont été développés et les différentes études en cours sur le dépistage personnalisé.

MOTS-CLÉS : PRS - Cancer du sein - Génétique - Dépistage - Risque - Scores de risques polygéniques

INTEREST IN THE USE OF POLYGENIC RISK SCORES IN BREAST CANCER SCREENING AND PREVENTIVE MEDICINE

SUMMARY : Despite screening programmes, numerous clinical studies and new breast imaging techniques, breast cancer incidence for women continues to rise. The arrival of predictive and personalized medicine could clearly redefine our screening recommendations. One promising approach to improving screening would be to use tools to predict the risk of developing breast cancer, including polygenic risk scores (PRS). This approach will enable us to offer women risk-based screening by adapting the frequency, type and age of screening. This article reviews some definitions of the PRS and breast cancer screening. We also explain the risk assessment models that have been developed and the various studies underway on personalized screening.

KEYWORDS : Polygenic risk scores - PRS - Breast cancer - Genetic - Screening - Risk

INTRODUCTION

La prédiction du risque de développer un cancer est un élément essentiel dans la médecine préventive permettant de guider la prise en charge clinique des patients. Chez la femme, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent. Un numéro thématique complet lui a été consacré dans la revue en 2010 et est accessible online sur le site (<https://rmlg.uliege.be>). En Belgique, 11.319 nouveaux cas de cancer invasif du sein ont été enregistrés en 2021 (1). En 2019, 2.075 femmes en sont décédées (2).

Suite à la mise en place du dépistage et à l'évolution des traitements, la mortalité liée au cancer du sein diminue régulièrement depuis plusieurs années. Avec l'implantation de la mammographie de dépistage, une réduction d'approximativement 20 % de la mortalité par cancer du sein a été observée (3). L'incidence du cancer du sein continuant à augmenter, son dépistage, la prédiction de risque et la prévention restent à ce jour un défi majeur.

La prédiction du risque de développer un cancer du sein est basée sur plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, l'histoire familiale, le mode de vie, la prise de traitement hormonal, la densité mammaire et l'étude de gènes de prédisposition (BRCA1/2, panel HBOC («Hereditary Breast and Ovarian Cancer»)) (4). Depuis quelques années, divers modèles de risque ont été développés en incluant des informations génomiques telles que les SNPs («Single Nucleotide Polymorphisms») et le PRS («Polygenic Risk Score» ou score de risque polygénique) (5). Plusieurs outils ont été développés afin d'utiliser ces PRS dans la prédiction de risque du cancer du sein tels que le Mammorisk (Predilife, Villejuif, France) ou le CanRisk (<https://canrisk.org>) qui est l'interface web de nouvelle génération proposant la dernière version de BOADICEA («Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Algorithm»). Actuellement, plusieurs études sont en cours afin d'évaluer la mise en place d'un dépistage du cancer du sein stratifié en fonction du risque individuel en incluant les PRS dans ce calcul de risque. Il s'agit du projet BC-Predict en Angleterre (6), de Perspective au Canada (7), des études prospectives et randomisées telles que WISDOM («Women Informed to Screen Depending On Measures of risk») aux Etats-Unis (8) et MyPeBS («My Personalising Breast Screening») en Europe et en Israël (9).

(1) Service de Génétique humaine, CHU Liège, Belgique.

DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

LES SCORES DE RISQUES POLYGÉNIQUES

Les scores polygéniques sont généralement composés de centaines, voire de milliers de variants génétiques (généralement des SNP) qui sont combinés à l'aide d'une somme pondérée des dosages d'allèles multipliés par leurs tailles d'effet correspondantes, telles qu'estimées à partir d'une étude d'association pangénomique (GWAS, «Genome-Wide Association Study») pertinente (10, 11). En génétique, les SNP correspondent à un polymorphisme (variation présente sur une fraction suffisamment importante de la population considérée, généralement égale ou supérieure à 1 %) d'une seule paire de bases du génome entre individus d'une même espèce. Ces variations peuvent être silencieuses ou à l'origine de nos différences morphologiques, ou de prédisposition à une pathologie. Le PRS représente donc le nombre total de variants génétiques fréquents qui prédit la prédisposition génétique à un phénotype, et l'impact proportionnel de chaque variant sur ce risque, définissant par conséquent un risque personnalisé de développer la maladie concernée. Chaque variant ne confère qu'un faible risque mais c'est leur combinaison dans un PRS qui permet de prédire le risque. À l'inverse des gènes connus tels que BRCA1/2 qui confèrent un risque élevé de développer un cancer du sein tout au long de la vie lorsqu'ils sont mutés, les SNP sont considérablement plus fréquents dans la population générale, chaque SNP conférant une légère augmentation du risque. Le développement d'un PRS implique plusieurs étapes

dont, notamment, la sélection de l'ensemble des SNPs (10-12). Dans le cadre de la prédiction de risque de cancer du sein, plusieurs PRS ont été définis et validés chez les femmes d'origine européenne. Mavaddat et coll. ont déterminé que le meilleur PRS comprenait 313 SNPs, celui-ci étant plus prédictif que le PRS basé sur les 77 SNPs précédemment rapportés. La validation de ce PRS a été réalisée sur une dizaine de cohortes prospectives indépendantes (12).

LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN

En Belgique, il existe deux types de dépistage du cancer du sein. Le premier, le dépistage individuel, consiste en un bilan sénologique complet (anamnèse, examen clinique, mammographie 2D/3D, échographie si nécessaire). Il est prescrit aux femmes âgées de 40 à 80 ans par le médecin traitant ou le gynécologue. La fréquence de celui-ci est généralement bisannuelle, mais elle peut être adaptée par le sénologue en fonction, notamment, de la densité mammaire ou de la présence de microcalcifications ou d'anomalie bénigne à suivre (Tableau I).

Le deuxième, le dépistage organisé, propose aux femmes de 50 à 69 ans, via une lettre d'invitation, une mammographie bisannuelle. En Wallonie, le taux de participation au dépistage organisé est de +/- 6 % et celui au dépistage individuel est de +/- 50 % (13). Ces deux types de dépistage concernent uniquement les femmes issues de la population générale indemnes de cancer du sein ou sans antécédents familiaux significatifs. Pour les femmes avec des antécédents familiaux, les recommandations concernant le dépistage peuvent varier suivant le nombre de cancers, le type, l'histologie, l'âge de survenue, le degré

Tableau I. Description des différents types de dépistage du cancer du sein

Type de dépistage	Âge	Examens	Fréquence
Dépistage organisé	50 à 69 ans	Mammographie 2D	Bisannuelle
Dépistage individuel	40 à 80 ans	Anamnèse Examen clinique Mammographie 2D/3D*, deuxième lecture par IA ** Échographie	Bisannuelle sauf densité élevée ou anomalie à contrôler tous les 12 à 18 mois ou antécédents familiaux
Haut risque, mutation identifiée (BRCA 1/2)	25 à 80 ans	Échographie tous les 6 mois dès 25 ans 25-35 ans une IRM 1x/an Première mammographie à 30 ans (1x/an si microcalcifications détectées ou autres anomalies) 35-65 ans mammographie et IRM 1x/an en alternance 65-75 ans mammographie 1x/an Dès 75 ans mammographie tous les 2 ans	

*La mammographie 3D n'est pas systématiquement réalisée, cela dépend des pratiques du service de radiologie. ** De plus en plus de services de radiologie recourent à un logiciel d'intelligence artificielle (IA) pour réaliser une deuxième lecture des mammographies. Pour le dépistage organisé, la deuxième lecture est réalisée par un deuxième radiologue.

Tableau II. Calcul du score d'Eisinger et conduite à tenir (14)

Pour calculer le score d'Eisinger, les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale		
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5	RÉSULTATS 3 ou + : consultation d'oncogénétique Inférieur à 3 : dépistage organisé
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4	
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3	
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2	
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1	
Cancer du sein chez l'homme	4	
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4	

de parenté. Il est recommandé d'utiliser le score d'Eisinger qui permet de valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique chez la patiente concernée et ainsi envisager une recherche de mutations (Tableau II) (14). Si une mutation au niveau d'un des gènes connus pour augmenter le risque de développer un cancer du sein, tel le BRCA1/2, est mise en évidence chez la femme, un dépistage pour femmes à haut risque est indiqué (Tableau I).

LES MODÈLES DE PRÉDICTION DU RISQUE

Les modèles de prédiction du risque de cancer du sein sont de plus en plus utilisés en recherche et en clinique afin d'identifier les femmes présentant un risque plus élevé. Cette approche leur permet ainsi de bénéficier d'un dépistage adapté ou de participer à des études cliniques de prévention. Plusieurs modèles de prédiction de risque ont été développés sur base des facteurs de risque connus tels que Gail (15), Claus (16), BRCAPRO (17), Tyrer-Cuzick (18), BOADICEA (12, 19) et IBIS («International Breast Cancer Intervention Study Model») (20). En 2019, Mavaddat et coll. (12) ont validé l'utilisation des PRS dans les modèles prédictifs de risque pour le cancer du sein. Il a également été démontré que l'ajout de la densité mammaire ainsi que du PRS combiné aux autres facteurs de risque augmentait la performance des modèles de prédiction de risque, comme BOADICEA et IBIS.

L'algorithme BOADICEA de prédiction de risque se base donc sur des facteurs génétiques et non génétiques. Il a été largement validé, notamment lorsqu'il intègre le PRS313 (21). Il est disponible via l'outil CanRisk (<https://canrisk.org>), la nouvelle interface web de la dernière version de BOADICEA. Afin de déterminer le risque, CanRisk reprend de nom-

breuses informations cliniques tels que les données personnelles de la patiente : sexe, âge, taille, poids, pays de résidence, habitudes de vie, antécédents gynéco-obstétriques (âge de la ménarche, prise de contraceptif ou de traitement hormonal substitutif, grossesses), antécédents médicaux, antécédents familiaux et personnels ainsi que la densité mammaire (5). Il est également possible d'introduire directement un PRS calculé ou de télécharger le fichier VCF reprenant l'analyse de tous les variants génétiques. L'interface est aussi dotée d'un générateur de pedigree, permettant au clinicien d'introduire et de visualiser les antécédents familiaux. Lorsque toutes les informations sont introduites sur la plateforme web, CanRisk nous donne une prédiction de risque chez la femme de développer un cancer du sein et de l'ovaire au cours des 5 et 10 prochaines années. Il donne également la probabilité d'être porteur d'une mutation pour les gènes suivants : BRCA1/2, PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, RAD51 D/C et BRIP1. L'outil CanRisk de BOADICEA a été inclus dans les recommandations dans le NCCN («National Comprehensive Cancer Network») Clinical Practice Guidelines in Oncology (22). Il est considéré comme un dispositif médical et porte le marquage CE, indiquant que le produit est conforme aux exigences de l'Union Européenne en matière de sécurité et de santé.

LE DÉPISTAGE PERSONNALISÉ EN FONCTION DU RISQUE

Actuellement, les PRS ne sont pas encore utilisés en routine clinique, mais de grandes cohortes sont actuellement étudiées afin de déterminer si les facteurs de risque génétiques peuvent être pris en compte. WISDOM et MyPeBS sont les deux études cliniques en cours qui visent à évaluer une stratégie de dépistage personnalisé en fonction du risque

individuel de chaque femme de développer un cancer du sein.

Le but de ces études cliniques est d'évaluer si un dépistage personnalisé du cancer du sein pourrait être une meilleure stratégie de dépistage que celui qui est actuellement recommandé pour les femmes de 40 à 70 ans. MyPeBS est une étude internationale multicentrique randomisée qui a recruté 53.000 femmes résidant en Belgique, Espagne, France, Israël, Royaume-Uni et Italie. L'étude compare deux groupes de patientes, le premier groupe suit un dépistage standard (qui correspond en Belgique au dépistage organisé précédemment décrit) et le second groupe suit un dépistage personnalisé en fonction du risque de développer un cancer du sein dans les 5 années à venir. L'étude a été proposée aux femmes âgées de 40 à 70 ans sans antécédent personnel de cancer du sein ou déjà identifiées à très haut risque. L'objectif principal de l'étude MyPeBS est de démontrer la non-infériorité du dépistage personnalisé en termes de taux d'incidence du cancer du sein de stade 2 et plus par rapport au dépistage standard (organisé). Si cela est validé, l'objectif secondaire est de démontrer la supériorité du groupe basé sur le risque de réduire le taux d'incidence du cancer du sein par rapport au dépistage organisé (9). Le calcul de risque est déterminé à partir de plusieurs variables tels que l'âge, les antécédents familiaux, les antécédents de biopsie mammaire dont le résultat est bénin, les grossesses, la prise de contraceptifs ou de traitements hormonaux, la densité mammaire et le PRS comprenant les 313 SNPs. Le score de risque est donc déterminé lors de l'inclusion de la participante dans l'étude permettant ainsi d'indiquer à la participante la fréquence de dépistage liée à son risque (Tableau III). Les patientes de l'étude sont suivies pendant 4 ans, la fin de l'étude est prévue pour juillet 2027.

L'étude WISDOM est similaire à l'étude MyPeBS d'un point de vue objectif. Cependant,

elle diffère sur certains points. La tranche d'âge est étendue de 30 à 74 ans et le suivi est de 5 ans, sauf si la patiente désire prolonger celui-ci. Le nombre de femmes recrutées est deux fois plus important. Les femmes éligibles peuvent choisir deux types de cohortes : randomisée ou observationnelle. Le calcul de risque se base sur un PRS incluant 96 SNPs ainsi qu'une recherche de mutation sur les gènes suivants : BRCA1/2, TP53, STK11, PTEN, CDH1, ATM, PALB2 et CHEK2. En ce qui concerne la fréquence du dépistage, elle est comparable à celle proposée dans MyPeBS, sauf pour les femmes âgées de 40 à 49 ans pour lesquelles un risque faible a été déterminé : chez elles, aucune mammographie n'est préconisée avant 50 ans. La fin de l'étude WISDOM est prévue pour mars 2025.

Certains hôpitaux ou cliniques proposent déjà des analyses personnalisées. À l'hôpital américain de Paris, The Women's Risk Institute propose un bilan de prévention du cancer du sein. L'objectif est d'identifier les risques pour chaque femme et de proposer un dépistage précoce ainsi qu'une prévention ciblée du cancer du sein. Le bilan est composé d'un questionnaire en ligne permettant de recueillir les antécédents personnels et familiaux, un bilan sénologique complet comprenant une mammographie en 3D avec une évaluation de la densité mammaire et une échographie; enfin, un prélèvement salivaire est réalisé afin de calculer le PRS de la patiente. À l'issue de ce bilan, un dépistage personnalisé est proposé à la patiente. Pour les patientes qui ont eu recours à ce type de bilan, Saghatchian et coll. ont observé, pour 25 % d'entre elles, un risque faible, 33 % présentaient un risque intermédiaire et 42 % un haut risque (23). Aucune patiente n'a été identifiée comme étant à très haut risque. À noter que pour 40 % des patientes, leur calcul de risque a changé suite à l'ajout du PRS soit en passant d'un risque moyen vers un risque faible ou à l'inverse vers un risque élevé.

Tableau III. Description du dépistage proposé (fréquence et examens) en fonction du niveau de risque établi. Adapté de Rouge-Bugat M-E et coll. (9)

Niveau de risque	Faible	Moyen	Élevé	Très élevé
Risque de cancer du sein invasif à 5 ans	< 1 %	1 - 1,66 %	1,67 - 6 %	≥ 6 %
Mammographie	Tous les 4 ans	Bisannuelle	Annuelle	Annuelle
Examens additionnels	Sensibilisation annuelle au cancer du sein	Échographie si densité mammaire élevée	Échographie si densité mammaire élevée	IRM annuelle jusqu'à l'âge de 60 ans

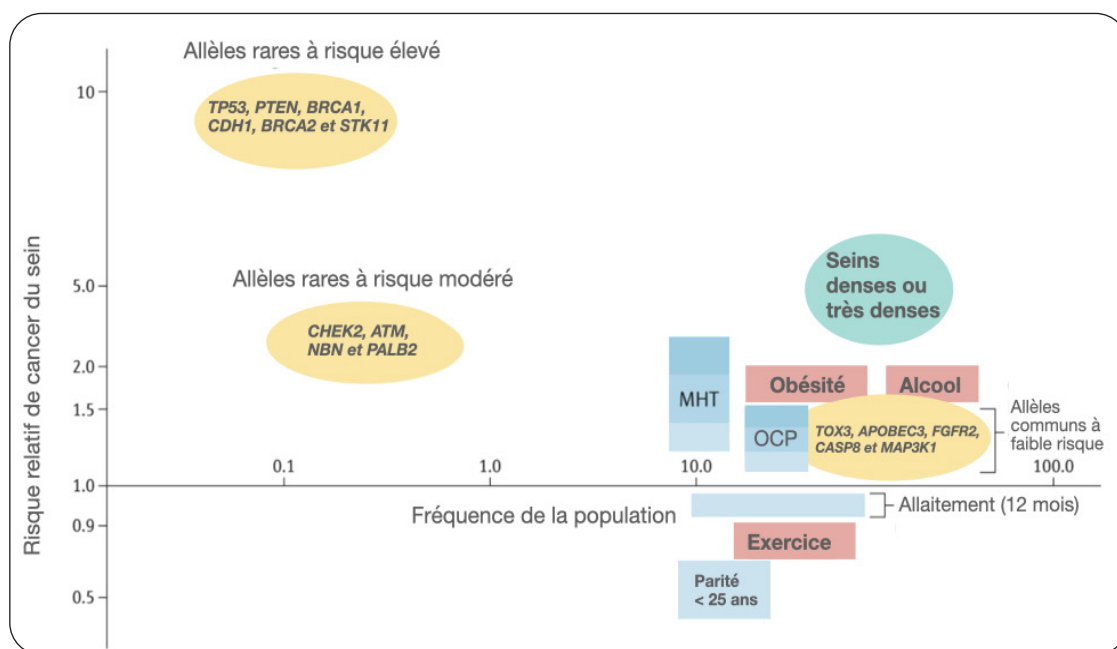
IRM : Imagerie par résonance magnétique.

En parallèle à cela, d'autres études s'intéressent au risque génétique global de développer un cancer du sein chez les femmes porteuses d'un variant pathogène du gène BRCA1 ou BRCA2 en utilisant les PRS (24-25). L'objectif est de pouvoir clarifier au mieux le risque de chaque femme mutée et ainsi améliorer la stratégie de dépistage. Actuellement, la prise en charge clinique des femmes porteuses d'un variant pathogène repose sur un dépistage fréquent, associant plusieurs techniques d'imagerie ou sur une chirurgie prophylactique permettant une réduction drastique du risque. Plusieurs PRS ont été calculés à partir d'études pangénomiques basées sur une population ayant présenté un cancer du sein et en distinguant les cancers avec des récepteurs aux oestrogènes négatifs (RO-) ou positifs (RO+). Cela a permis de démontrer une association claire entre les PRS RO- et le risque de développer un cancer du sein chez les femmes porteuses d'un variant pathogène BRCA1 (26). Ces données corroborent ce qui est déjà décrit dans la littérature concernant ces femmes qui sont plus susceptibles de développer un cancer du sein RO- (27). Pour BRCA2, il existerait un lien entre la présence du variant pathogène BRCA2 et le PRS (313 SNPs) dans le risque global de développer un cancer du sein (24, 26). Les PRS moduleraient ainsi le risque et pourraient donc

être pris en compte dans le calcul de risque individuel de développer un cancer du sein chez les femmes porteuses d'un variant pathogène BRCA. À terme, les PRS pourraient être utilisés dans les recommandations de dépistage chez ces patientes à haut risque et influencer les prises de décision pour les chirurgies prophylactiques et la prévention. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces informations et, notamment, d'inclure d'autres paramètres dans le calcul de risque comme l'histoire familiale et les autres facteurs de risque.

Outre les facteurs de risque génétiques, il existe également des facteurs de risques non génétiques tels que : le vieillissement, un antécédent personnel d'une pathologie mammaire (une hyperplasie atypique ou un carcinome lobulaire *in situ*), les antécédents familiaux, une densité mammaire élevée, l'exposition à des radiations thoraciques thérapeutiques, un indice de masse corporelle élevé, la prise de traitement hormonal de substitution, la consommation d'alcool et de tabac, la sédentarité, les facteurs reproductifs (ménarche précoce, absence d'allaitement, ménopause tardive) (28). L'impact de ces facteurs génétiques et non génétiques sur le risque de cancer du sein ainsi que leur fréquence dans la population sont représentés dans la Figure 1. Ces facteurs doivent donc

Figure 1. Représentation des facteurs de risque du cancer du sein et la fréquence dans la population. La fréquence des facteurs de risque génétiques et non génétiques dans la population (axe x) est démontrée ainsi que leurs effets ou l'association de ceux-ci avec le risque relatif de cancer du sein (axe y). Adapté de (28)



MHT : traitement hormonal pour la ménopause; OCP : pilule contraceptive orale

être pris en compte dans les modèles de calcul de risque du cancer du sein. Certains facteurs non génétiques, comme ceux liés à notre mode de vie, la consommation d'alcool et de tabac, l'activité physique, l'obésité, sont des éléments importants dans nos recommandations de prévention du cancer du sein. Malheureusement, il est actuellement difficile de mesurer l'impact de la modification de l'hygiène de vie sur le risque de développer un cancer.

Enfin, l'impact socio-économique de ces modèles de prédiction de risque doit également être pris en compte. Un des objectifs secondaires de l'étude MyPeBS vise à analyser les caractéristiques socio-économiques et démographiques ainsi que la qualité de vie des participantes de l'étude. L'accès au dépistage, indépendamment du statut socio-économique et de l'origine culturelle des femmes, reste un objectif majeur dans les systèmes de soins de santé en Europe. En France, il a été observé que, malgré la gratuité du dépistage organisé, le taux de participation n'est que de 53,2 %. Il semblerait que pour les personnes plus vulnérables, la santé serait reléguée au second plan, laissant place d'abord aux inquiétudes quotidiennes comme se nourrir ou se loger (29). Des mesures incitatives pour participer au dépistage devront donc continuer à être prises, notamment par la sensibilisation via les médecins généralistes et les gynécologues.

La médecine de prédiction et de prévention pourrait jouer un rôle sur le nombre d'examens prescrits ainsi que sur les traitements. Si les modèles de dépistage basés sur le risque individuel de développer un cancer du sein chez la femme sont validés, ils permettront de diminuer le nombre d'examens d'imagerie chez de nombreuses femmes pour lesquelles un risque faible aura été déterminé. À l'inverse, pour les femmes avec un risque élevé, le suivi intensif permettra soit un diagnostic précoce de la pathologie évitant ainsi un parcours de soins lourds, soit le recours à des chirurgies prophylactiques permettant une réduction drastique du risque. Il faudra tenir compte, dans les études de validation, de l'impact économique que représentera la mise en place du dépistage personnalisé, que ce soit, d'une part, le coût du calcul du risque avec le PRS et les examens médicaux prescrits et, d'autre part, le bénéfice réellement apporté dans la détection à un stade précoce de la pathologie, entraînant des traitements moins lourds et, *in fine*, une diminution de la mortalité par cancer.

CONCLUSION

Le dépistage et la prévention du cancer du sein restent un enjeu clé en Belgique et dans le reste du monde de par sa forte prévalence et son incidence chez la femme. L'arrivée de la médecine prédictive et personnalisée nous incite à repenser nos stratégies et nos recommandations de dépistage. Le dépistage organisé en Belgique n'a connu qu'une seule modification depuis sa création, en autorisant la mammographie numérique, et ce dépistage doit logiquement être redéfini, notamment en se basant sur le risque individuel de chaque femme. Plusieurs modèles d'estimation du risque de développer un cancer du sein dans les 5 à 10 années à venir ont été développés. L'intégration dans ces modèles du score PRS augmenterait la performance de ceux-ci (12). Des études sont en cours telles que MyPeBS ou WISDOM visant à évaluer une stratégie de dépistage personnalisée en fonction du risque individuel en incluant les PRS. Ces études permettront ainsi de valider les performances des scores de risques pour l'évaluation du risque de chaque femme et le dépistage personnalisé qui leur sera préconisé. Mais l'intérêt des PRS ne s'arrête pas au dépistage des femmes sans antécédent personnel de cancer du sein ou sans mutation identifiée. Chez les femmes porteuses d'un variant pathogène BRCA1/2, les PRS pourraient être utilisés dans la prédiction de risque et l'adaptation du dépistage recommandé (23-25). Par ailleurs, les PRS pourraient également nous aider dans les recommandations de dépistage ou de prévention chez les femmes avec de nombreux antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire pour lesquelles la recherche de mutations des gènes connus (ex : BRCA1/2) s'est révélée négative ou chez les femmes qui ont présenté un cancer du sein jeune (avant l'âge de 40 ans) et pour lesquelles aucun variant pathogène BRCA n'a été mis en évidence. Enfin, il faudra tenir compte de l'arrivée de l'intelligence artificielle (IA) dans notre pratique clinique. L'utilisation de l'IA dans le dépistage du cancer du sein est prometteuse. La société ICAD propose un logiciel d'IA (Profound AI Risk, <https://www.icadmed.com/breast-health>) permettant une estimation du risque de cancer du sein basé sur la mammographie. Des études doivent être menées afin de confirmer ce modèle de prédiction du risque. Il serait intéressant de l'ajouter aux modèles existants, avec les PRS.

En combinant ces éléments, on pourrait espérer que les modèles de risque permettent, un jour, de prédire non seulement le risque pour

une femme de développer ou non un cancer du sein, mais aussi à partir de quel âge ce risque est significatif et, ainsi, de définir le moment le plus approprié pour les interventions de dépistage, voire de prévention.

L'intérêt des PRS en médecine personnalisée ne se limite bien sûr pas au cancer du sein et de multiples études ont été publiées ou sont en cours pour de très nombreuses pathologies complexes et multifactorielles. Les projets d'étude génomique des populations et de suivi longitudinal de larges cohortes, en incluant les données génétiques et environnementales, apporteront dans les années à venir de nouvelles données, autorisant la définition d'un risque individuel pour les pathologies les plus fréquentes, et donc l'avènement d'une politique médicale centrée sur la définition du risque et la médecine préventive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belgian Cancer Registry, Brussels, 2023. Cancer fact sheet breast Cancer ICD10: C50. Disponible sur: <https://kankerregister.org>
2. Statbel (Direction Générale Statistique – Statistics Belgium). Disponible sur: <http://www.statbel.fgov.be>
3. Kim G, Bahl M. Assessing risk of breast cancer: a review of risk prediction models. *J Breast Imaging* 2021;**3**:144-55.
4. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 2013;**108**:2205-40.
5. Carver T, Hartley S, Lee A, et al. CanRisk Tool - A web interface for the prediction of breast and ovarian cancer risk and the likelihood of carrying genetic pathogenic variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;**30**:469-73.
6. French DP, Astley S, Brentnall AR, et al. What are the benefits and harms of risk stratified screening as part of the NHS breast screening programme? Study protocol for a multi-site non-randomised comparison of BC-predict versus usual screening (NCT04359420). *BMC Cancer* 2020;**20**:570.
7. Brooks JD, Nabi HH, Andrulis IL, et al. Personalized risk assessment for prevention and early detection of breast cancer: integration and implementation (PERSPECTIVE I&I). *J Pers Med* 2021;**11**:511.
8. Esserman L, Eklund M, van't Veer L, et al. The WISDOM study: a new approach to screening can and should be tested. *Breast Cancer Res Treat* 2021;**189**:593-8.
9. Rouge-Bugat ME, Balleyguier C, Laurent N, et al. MyPeBS International randomized study comparing personalised, risk-stratified to standard breast cancer screening in women aged 40-70: Focus on recruitment strategy in France. *La Presse Médicale Open* 3 2022;**100022**:1-4.
10. Yang X, Kar S, Antoniou A, Pharoah P. Polygenic scores in cancer. *Nat Rev Cancer* 2023;**23**:619-30.
11. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. A guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc* 2020;**15**:2759-72.
12. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;**104**:21-34.
13. Dépistage organisé du cancer du sein en Région wallonne - Rapport d'activités 2007-2017. CCR (Centre Communautaire de Référence pour le dépistage des cancers). Disponible sur: https://www.ccref.org/pro/pdf/publications/CCR_depistage_cancer_sein_rapport_2007-2017_impression.pdf
14. Institut National du Cancer (INCA). Cancer du sein, quelles modalités de dépistage pour quelles femmes. INCA, 2018.
15. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999;**91**:1541-8.
16. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;**48**:232-42.
17. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;**62**:145-58.
18. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;**23**:1111-30.
19. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019;**21**:1708-18.
20. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat* 2017;**164**:263-84.
21. Yang X, Eriksson M, Czene K, et al. Prospective validation of the BOADICEA multifactorial breast cancer risk prediction model in a large prospective cohort study. *J Med Genetics* 2022;**59**:1196-205.
22. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;**19**:77-102.
23. Saghatchian M, Abehsera M, Yamgnane A, et al. Feasibility of personalized screening and prevention recommendations in the general population through breast cancer risk assessment: results from a dedicated risk clinic. *Breast Cancer Res Treat* 2022;**192**:375-83.
24. Barnes DR., Rookus MA, McGuffog L, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med* 2020;**22**:1653-66.
25. Berga-Švitina E, Maksimenko J, Miklasevics E, et al. Polygenic risk score predicts modified risk in BRCA1 pathogenic variant c.4035del and c.5266dup Carriers in Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)* 2023;**15**:2957.
26. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;**109**:djw302.
27. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: The influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res* 2004;**10**:2029-34.
28. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2020;**20**:417-36.
29. Kalecoski J, Régnier-Denois V, Ouédraogo S, et al. Dépistage organisé ou individuel du cancer du sein? Attitudes et représentations des femmes. *Santé Publique* 2015;**27**:213-20.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Crèvecoeur J, Service de Génétique humaine, CHU Liège, Belgique.
Email : julie.crevecoeur@chuliege.be