



Nadine Andrieu

Chef d'équipe

nadine.andrieu@curie.fr

Tél : +33 1 72 38 93 83

L'objectif principal de l'équipe d'Epidémiologie des cancers de l'U900 est d'étudier les facteurs génétiques susceptibles d'intervenir dans l'étiologie du cancer. Il s'agit d'évaluer le rôle de ces facteurs en prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque connus (ou pressentis) et de rechercher des interactions entre ces facteurs. En effet, les avancées des techniques de génétique moléculaire permettent aujourd'hui d'entreprendre l'étude de ces interactions. L'intérêt de ces études est croissant dans les maladies complexes comme le cancer car la plupart des gènes identifiés ont une pénétrance incomplète. Notre objectif est de mieux estimer les effets des facteurs de risque et de permettre in fine une meilleure estimation des risques individuels et donc d'améliorer les stratégies de dépistage et de suivi.

### **Interactions gène-« environnement-style de vie » dans l'étiologie du cancer du sein : Etudes GENECAN, GENEPSO et IBCCS.**

L'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 a constitué une avancée très importante dans la compréhension des prédispositions au cancer du sein (CS). Seulement, il y a plusieurs arguments biologiques et épidémiologiques qui suggèrent que les facteurs environnementaux ou de style de vie et en particulier les facteurs gynéco-obstétriques peuvent modifier le risque de cancer associé aux gènes BRCA1 et BRCA2. Notre équipe étudie l'effet de ces facteurs sur le risque génétique à partir de trois études multicentriques : GENECAN, GENEPSO et IBCCS.

- GENECAN est une étude familiale multicentrique d'envergure nationale, dont les familles ont été recrutées par les oncogénéticien(ne)s du Groupe génétique et cancer (GGC) de la Fédération des centres de lutte contre le cancer.
- GENEPSO est une cohorte nationale de personnes porteuses de mutations BRCA, initiée en 2000 et coordonnée par le Centre René-Huguenin (St Cloud), elle implique l'ensemble des consultations du GGC.

L'étude GENEPSO est également une composante majeure du projet international IBCCS qui réunit plusieurs centres majoritairement européens. Le recrutement actuel de l'étude IBCCS totalise 3580 sujets. 26% des participants proviennent de l'étude GENEPSO. Notre équipe est



## Épidémiologie génétique des cancers

### U900 - Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie

membre du groupe international d'analyse d'IBCCS qui prend en charge l'analyse des données et le développement des méthodes nécessaires pour effectuer ces analyses. Les premiers résultats ont porté sur les risques associés aux facteurs de la reproduction, aux expositions aux radiations, à la prise de contraceptifs oraux.

Etude CoF\_AT sur le risque de cancer chez les parents d'enfants atteints d'Ataxie-Télangiectasie.

L'Ataxie-Télangiectasie (AT) est une maladie rare de l'enfant caractérisée par un déficit immunitaire sévère et un handicap moteur progressif dû à la dégénérescence des neurones du cervelet. L'AT est aussi associée à un risque élevé de cancers (35% à l'âge de 20 ans). D'autre part, les mères d'enfants atteints semblent avoir un risque très élevé de CS.

Malgré la faible prévalence de l'AT, la fréquence des hétérozygotes AT (hetAT) dans la population générale peut atteindre 1%. Et le risque de développer un CS associé à l'hétérozygotie peut concerner un grand nombre de personnes (de 150 000 à 300 000 femmes en France).

C'est pourquoi notre équipe a mis en place une cohorte prospective de femmes apparentées à un enfant atteint d'AT pour :

- proposer un dépistage précoce du CS aux femmes hétérozygotes et non hétérozygotes pour l'AT ;
- estimer le risque de cancer, étudier le rôle de facteurs modificateurs, établir une banque de prélèvements sanguins et de tissu tumoral.

Les femmes sont incluses et suivies au sein des consultations d'oncogénétique et de génétique répartis au niveau national. La recherche de mutation est réalisée par le département d'oncologie génétique de l'Institut Curie. Le projet bénéficie depuis 2005 de subventions de la Fondation de France, d'EDF et de la Ligue nationale contre le cancer.

## Identification et caractérisation de nouveaux gènes de prédisposition au cancer du sein : Etude GENESIS

Parmi les formes familiales de cancer du sein conduisant à une étude moléculaire des gènes BRCA1 et BRCA2, seules 20% présentent une mutation. L'étude GENESIS (GENE SISTER), coordonnée par notre équipe en collaboration avec D. Stoppa-Lyonnet (oncologie génétique, Institut Curie) et O. Sinilnikova (Hospices Civils, Centre Léon-Bérard) a pour objectif d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition par l'étude de paires de sœurs atteintes et de leurs témoins : sœurs indemnes et proches non apparentées. Les personnes sont recrutées par l'intermédiaire du GGC. L'approche méthodologique est double : analyses de liaison génétique et d'association. Afin de minimiser la perte de puissance liée à une vraisemblable hétérogénéité génétique, nous stratifions les analyses sur des endophénotypes (densité mammaire, caractéristiques tumorales, radiosensibilité, ...).

L'étude nationale a débuté en avril 2007 et 1467 personnes ont été incluses en mars 2008. Ce projet devrait constituer une étape importante dans la compréhension de l'excès de risque familial de CS non encore expliqué. Le projet bénéficie depuis 2006 de subventions de la Ligue nationale contre le cancer et de l'Inca.

## Evaluation et développement de stratégies pour l'étude des interactions gène-environnement

Les différentes études sur les interactions que nous avons menées ont montré rapidement leurs limites. En effet, cette recherche rencontre des problèmes méthodologiques tels que le manque de puissance, l'interprétation des résultats compte tenu de la multiplicité des tests statistiques réalisés ou l'importance des données manquantes qui peuvent être très fréquentes dans les études de type familiale par exemple.

C'est pourquoi, l'équipe Epidémiologie propose d'évaluer les stratégies existantes et de développer de nouvelles approches pour améliorer la détection de ces interactions.

## Publications clés

### Année de publication : 2014

---

Daniel J Park, Kayoko Tao, Florence Le Calvez-Kelm, Tu Nguyen-Dumont, Nivonirina Robinot, Fleur Hammet, Fabrice Odefrey, Helen Tsimiklis, Zhi L Teo, Louise B Thingholm, Erin L Young, Catherine Voegele, Andrew Lonie, Bernard J Pope, Terrell C Roane, Russell Bell, Hao Hu, Shankaracharya, Chad D Huff, Jonathan Ellis, Jun Li, Igor V Makunin, Esther M John, Irene L Andrulis, Mary B Terry, Mary Daly, Sandra S Buys, Carrie Snyder, Henry T Lynch, Peter Devilee, Graham G Giles, John L Hopper, Bing-Jian Feng, Fabienne Lesueur, Sean V Tavtigian, Melissa C Southey, David E Goldgar (2014 May 2)

**Rare mutations in RINT1 predispose carriers to breast and Lynch syndrome-spectrum cancers.**

*Cancer discovery* : 804-15 : [DOI : 10.1158/2159-8290.CD-14-0212](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0212)

### Année de publication : 2013

---

Francesca Damiola, Maroulio Pertesi, Javier Oliver, Florence Le Calvez-Kelm, Catherine Voegele, Erin L Young, Nivonirina Robinot, Nathalie Forey, Geoffroy Durand, Maxime P Vallée, Kayoko Tao, Terrell C Roane, Gareth J Williams, John L Hopper, Melissa C Southey, Irene L Andrulis, Esther M John, David E Goldgar, Fabienne Lesueur, Sean V Tavtigian (2013 Oct 21)

**Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN**

**contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study.**

*Breast cancer research : BCR* : R58 : [DOI : 10.1186/bcr3669](https://doi.org/10.1186/bcr3669)

Elena Bonora, Cosmeri Rizzato, Chiara Diquigiovanni, Tiphaine Oudot-Mellakh, Daniele Campa, Manuela Vargiolu, Mickaël Guedj, , James D McKay, Giovanni Romeo, Federico Canzian, Fabienne Lesueur (2013 Apr 29)

**The FOXE1 locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma.**

*International journal of cancer* : 2098-107 : [DOI : 10.1002/ijc.28543](https://doi.org/10.1002/ijc.28543)

Année de publication : 2012

---

Anouk Pijpe, Nadine Andrieu, Douglas F Easton, Ausrele Kesminiene, Elisabeth Cardis, Catherine Noguès, Marion Gauthier-Villars, Christine Lasset, Jean-Pierre Fricker, Susan Peock, Debra Frost, D Gareth Evans, Rosalind A Eeles, Joan Paterson, Peggy Manders, Christi J van Asperen, Margreet G E M Ausems, Hanne Meijers-Heijboer, Isabelle Thierry-Chef, Michael Hauptmann, David Goldgar, Matti A Rookus, Flora E van Leeuwen, , , (2012 Sep 8)

**Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK).**

*BMJ (Clinical research ed.)* : e5660 : [DOI : 10.1136/bmj.e5660](https://doi.org/10.1136/bmj.e5660)

Julie Lecarpentier, Catherine Noguès, Emmanuelle Mouret-Fourme, Marion Gauthier-Villars, Christine Lasset, Jean-Pierre Fricker, Olivier Caron, Dominique Stoppa-Lyonnet, Pascaline Berthet, Laurence Faivre, Valérie Bonadona, Bruno Buecher, Isabelle Coupier, Laurence Gladiéff, Paul Gesta, François Eisinger, Marc Frénay, Elisabeth Luporsi, Alain Lortholary, Chrystelle Colas, Catherine Dugast, Michel Longy, Pascal Pujol, Julie Tinat, , Rosette Lidereau, Nadine Andrieu (2012 Feb 22)

**Variation in breast cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO).**

*Breast cancer research : BCR* : R99 : [DOI : 10.1186/bcr3218](https://doi.org/10.1186/bcr3218)