



# Métabolomique sérique prédiagnostique et risque de cancer du sein

---

LY TRINH  
ÉCOLE DE SANTÉ PUBLIQUE ET DES POPULATIONS, UNIVERSITÉ DE LA COLOMBIE-BRITANNIQUE  
CENTRE DE RECHERCHE SUR LE CANCER DE LA COLOMBIE-BRITANNIQUE

WEBINAIRE SUR LA RECHERCHE - STAGIAIRES CANPATH  
22 JANVIER 2024





# Introduction

## Épidémiologie du cancer du sein

---

Pourcentage de tous les cas de cancer estimés chez les femmes en 2023

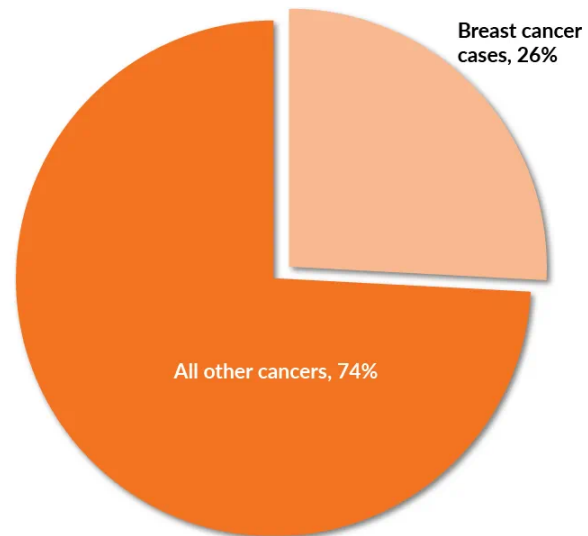
Cas de cancer du sein, 26 %

Tous les autres cancers, 74 %

Société canadienne du cancer

Source : cancer.ca

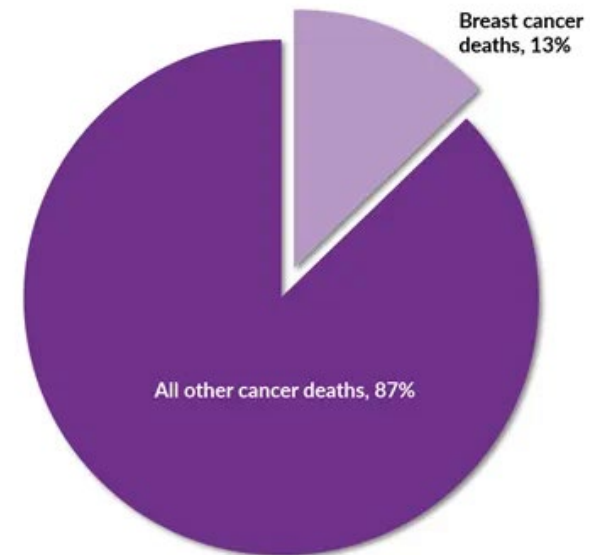
Percentage of All Estimated New Cancer Cases in Women in 2023



© Canadian Cancer Society

Source : cancer.ca

Percentage of All Estimated Cancer Deaths in Women in 2023



© Canadian Cancer Society

Pourcentage de tous les décès par cancer estimés chez les femmes en 2023

Décès par suite d'un cancer du sein, 13 %

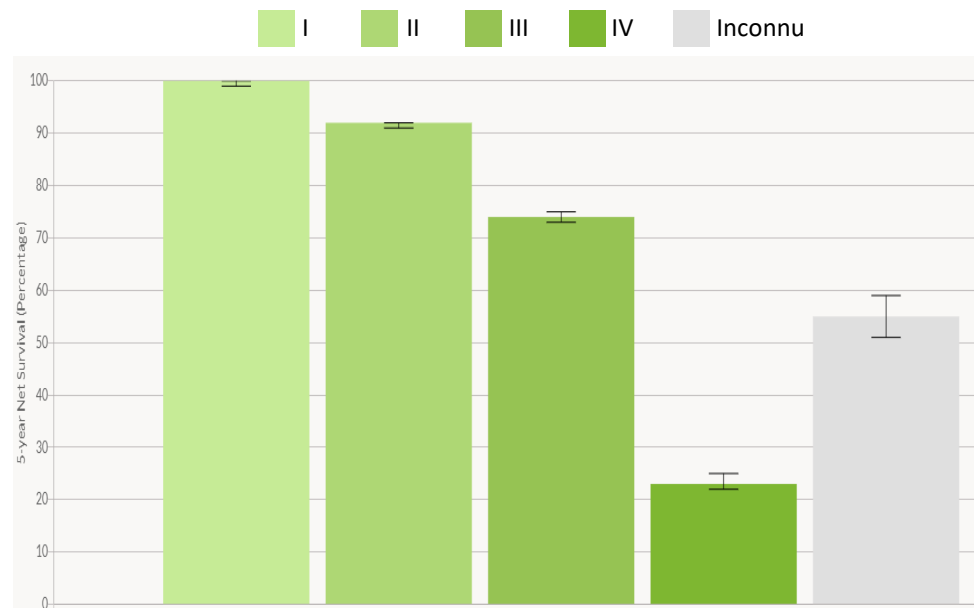
Tous les autres décès par cancer, 87 %

Société canadienne du cancer

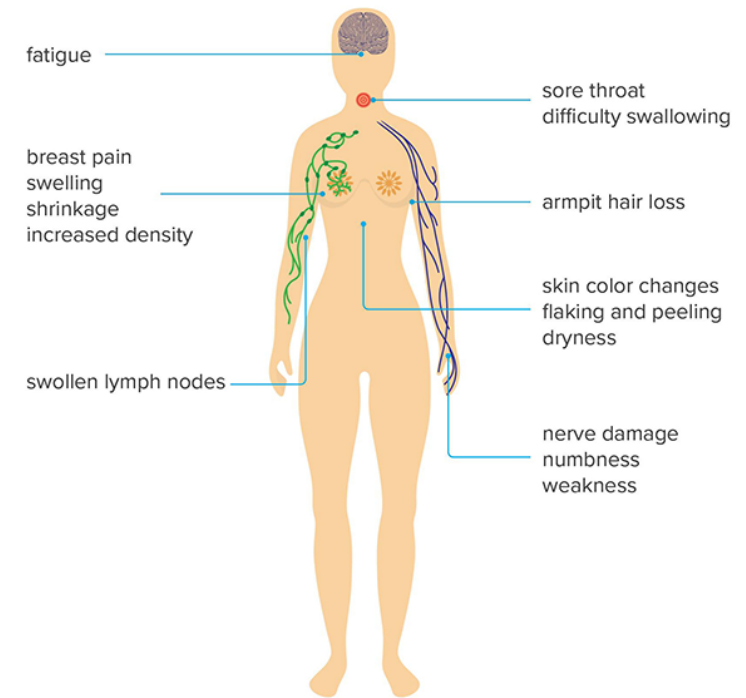
# Introduction

## Épidémiologie du cancer du sein

Survie au cancer du sein à un stade spécifique à cinq ans, 15 à 99 ans, Canada (à l'exception du Québec)  
Période 2010-2017



Source : cancerstats.ca



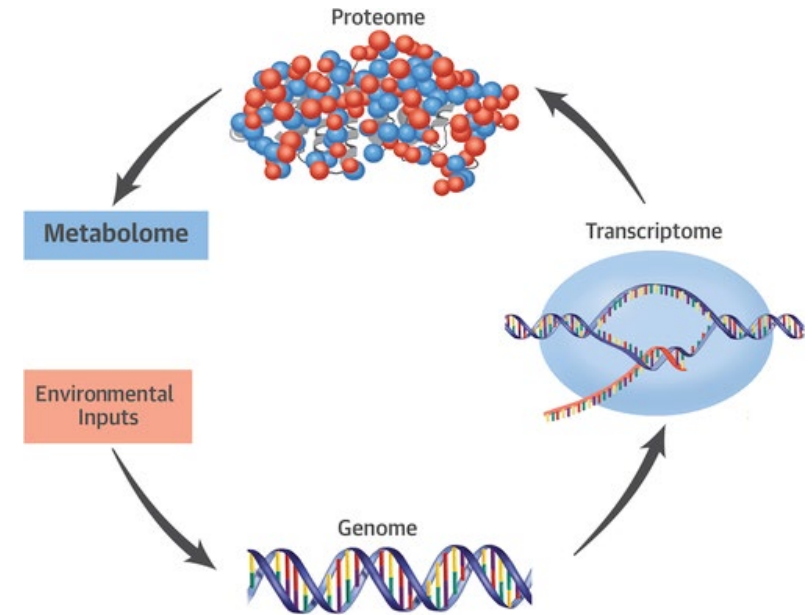
Source : ohcare.com

- La survie au cancer du sein reste faible à un stade avancé et les survivantes sont confrontées à des effets indésirables à long terme
- L'identification des patientes à haut risque permet une intervention ciblée et un meilleur dépistage

# Introduction

## Métabolomique

- La métabolomique est l'étude des molécules de faible poids moléculaire (c.-à-d., les métabolites) dans des échantillons biologiques
- Les métabolites fournissent une lecture fonctionnelle des gènes et de l'environnement
- Les échantillons prédiagnostiques sont essentiels pour la prédiction des risques



Source : Ussher et coll. (2016), JACC



# Introduction

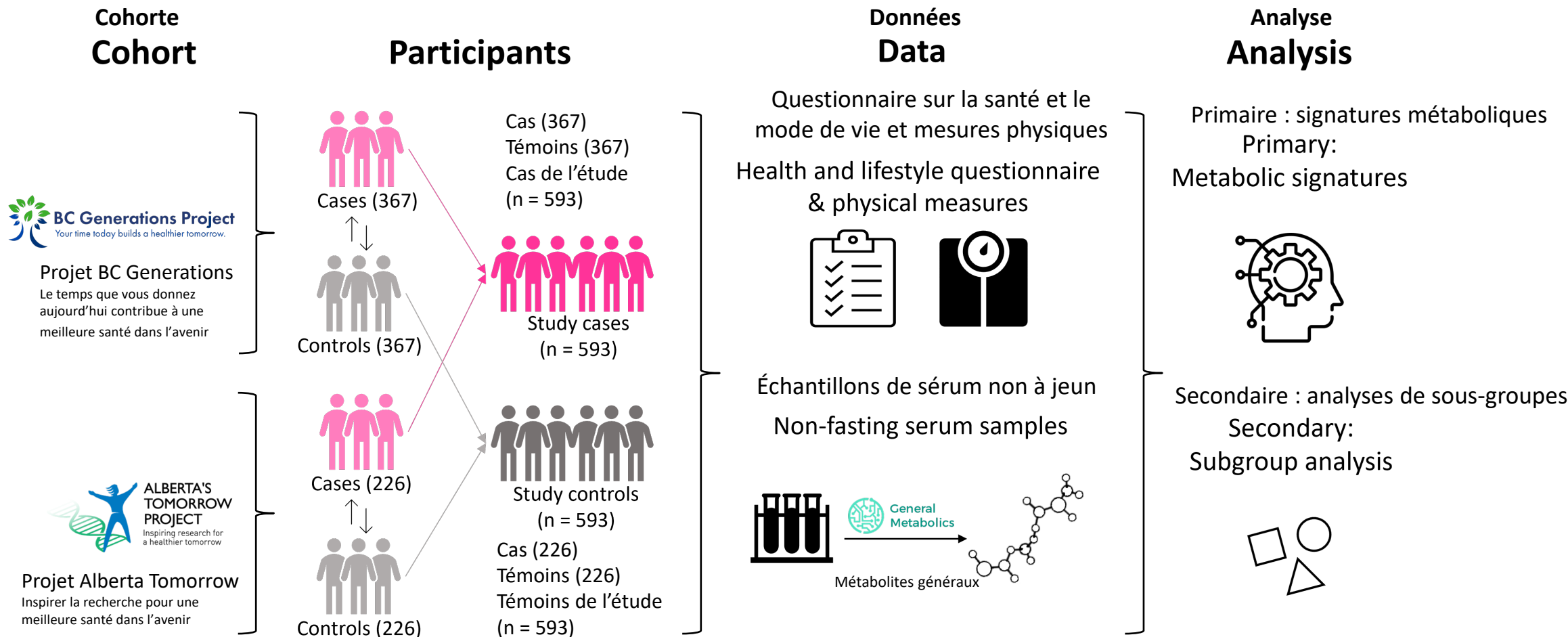
## Objectifs de l'étude

---

- Déterminer les signatures métabolomiques associées au risque de cancer du sein
- Utiliser les métabolites pour prédire le risque de cancer du sein

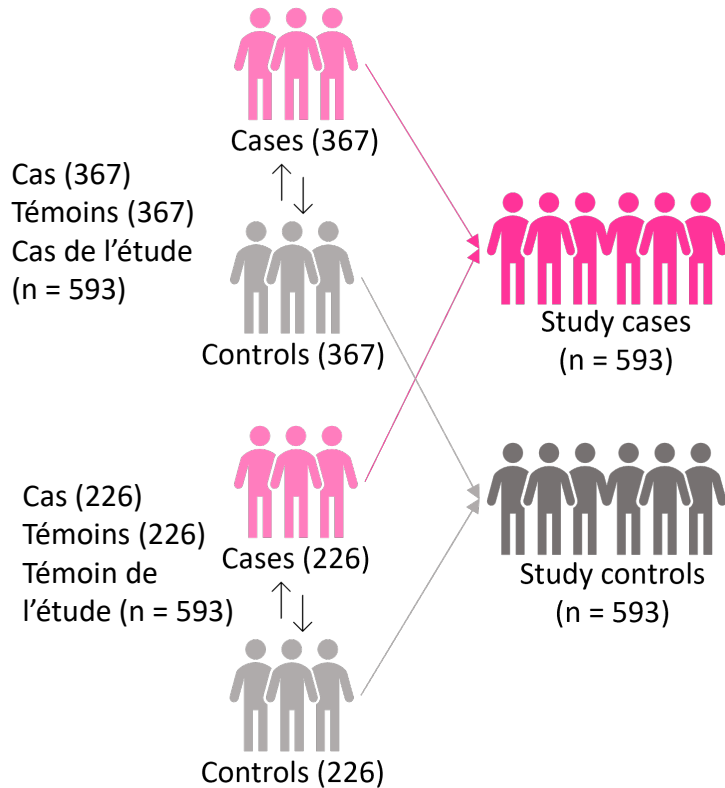
# Méthode

## Conception de l'étude



# Méthodes

## Participants



- Exempt de cancer au départ
- Diagnostic établi à l'aide des registres du cancer
- Appariement cas-témoins 1:1
  - Cohorte
  - Âge au moment de la prise de sang
  - Année de la prise de sang (+/-2 ans)
  - Statut ménopausal au départ

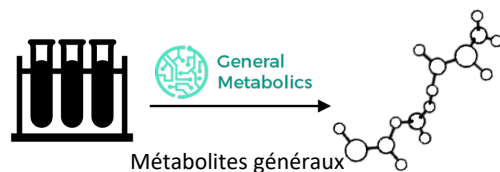
# Méthodes

## Données Data

Questionnaire sur la santé et le mode de vie et mesures physiques  
Health and lifestyle questionnaire & physical measures



Échantillons de sérum non à jeun  
Non-fasting serum samples



- Questionnaire de référence et mesures
  - Données démographiques
  - Antécédents familiaux et reproductifs
  - Comportements liés au mode de vie
- Métabolomique non ciblée
  - Échantillons de sang prélevés au départ
  - Spectrométrie de masse à temps de vol quadripolaire (Q-TOF-MS) par General Metabolics (Boston, MA)
  - Annotations composées basées sur HMDB, ChEBI et KEGG



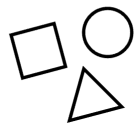
# Méthodes

## Analyse Analysis

Primaire : signatures métaboliques  
Primary:  
Metabolic signatures



Secondaire : analyses de sous-groupes  
Secondary:  
Subgroup analysis

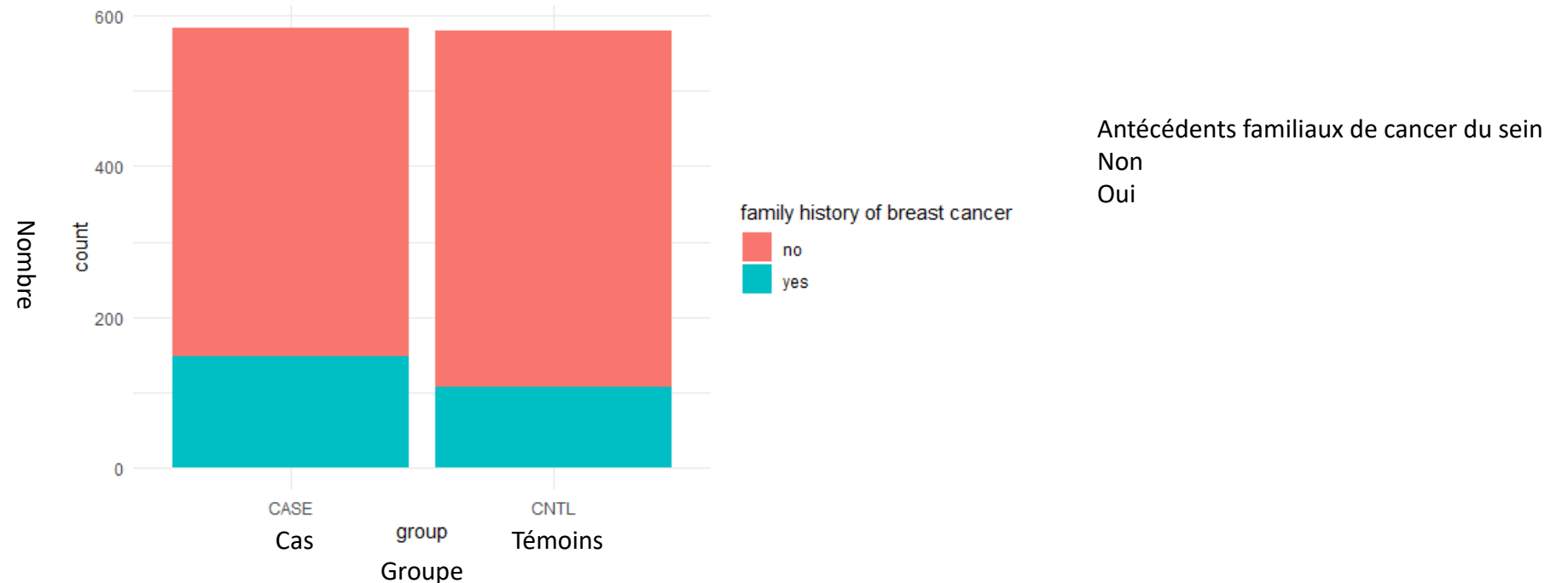


- Évaluer le risque de cancer du sein associé à chaque métabolite, en ajustant les facteurs d'appariement et les facteurs de confusion
- Prédiction du risque de cancer du sein à l'aide de données métabolomiques (en cours)
- Analyses de sous-groupes pour la ménopause (72 %), le carcinome canalaire (75 %) et les cas de positivité pour les récepteurs hormonaux (78 %) (en cours)

# Résultats

## Caractéristiques de l'étude

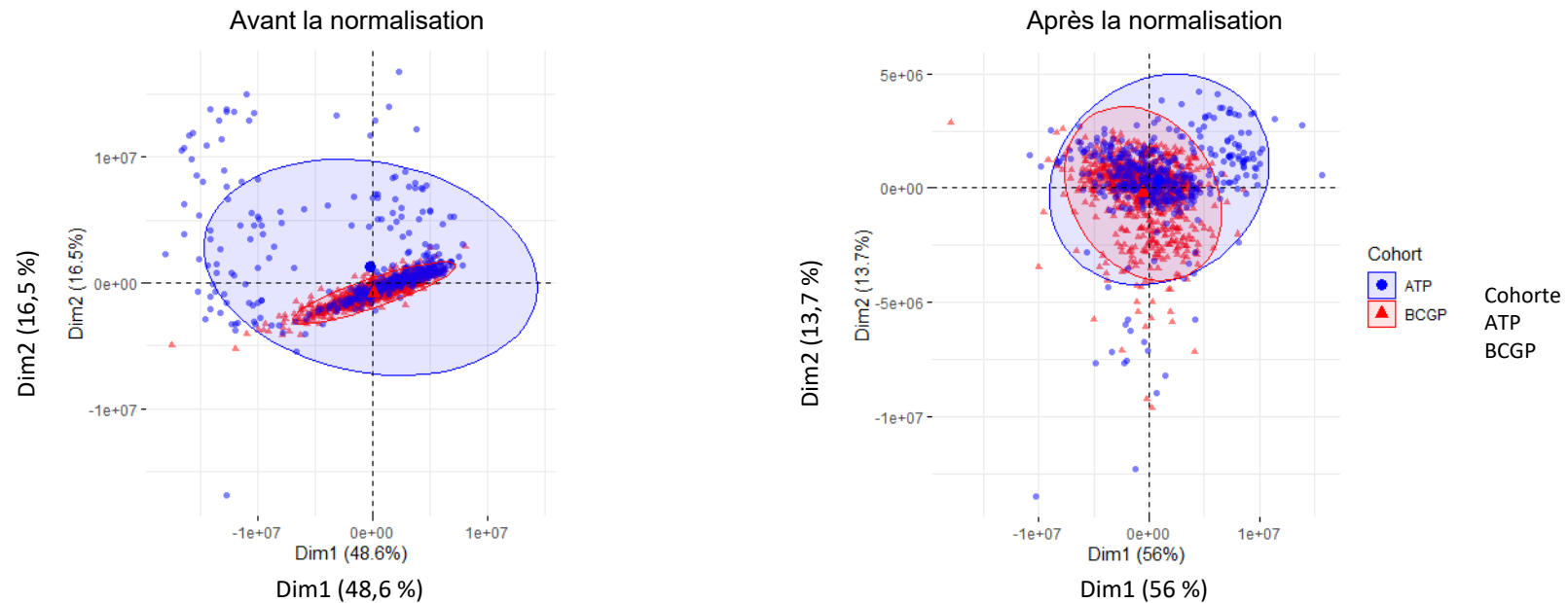
- Les cas sont plus susceptibles d'avoir des parents au premier degré atteints d'un cancer du sein
- La plupart des caractéristiques de santé et de mode de vie sont similaires entre les groupes d'étude



# Résultats

## Profilage métabolomique

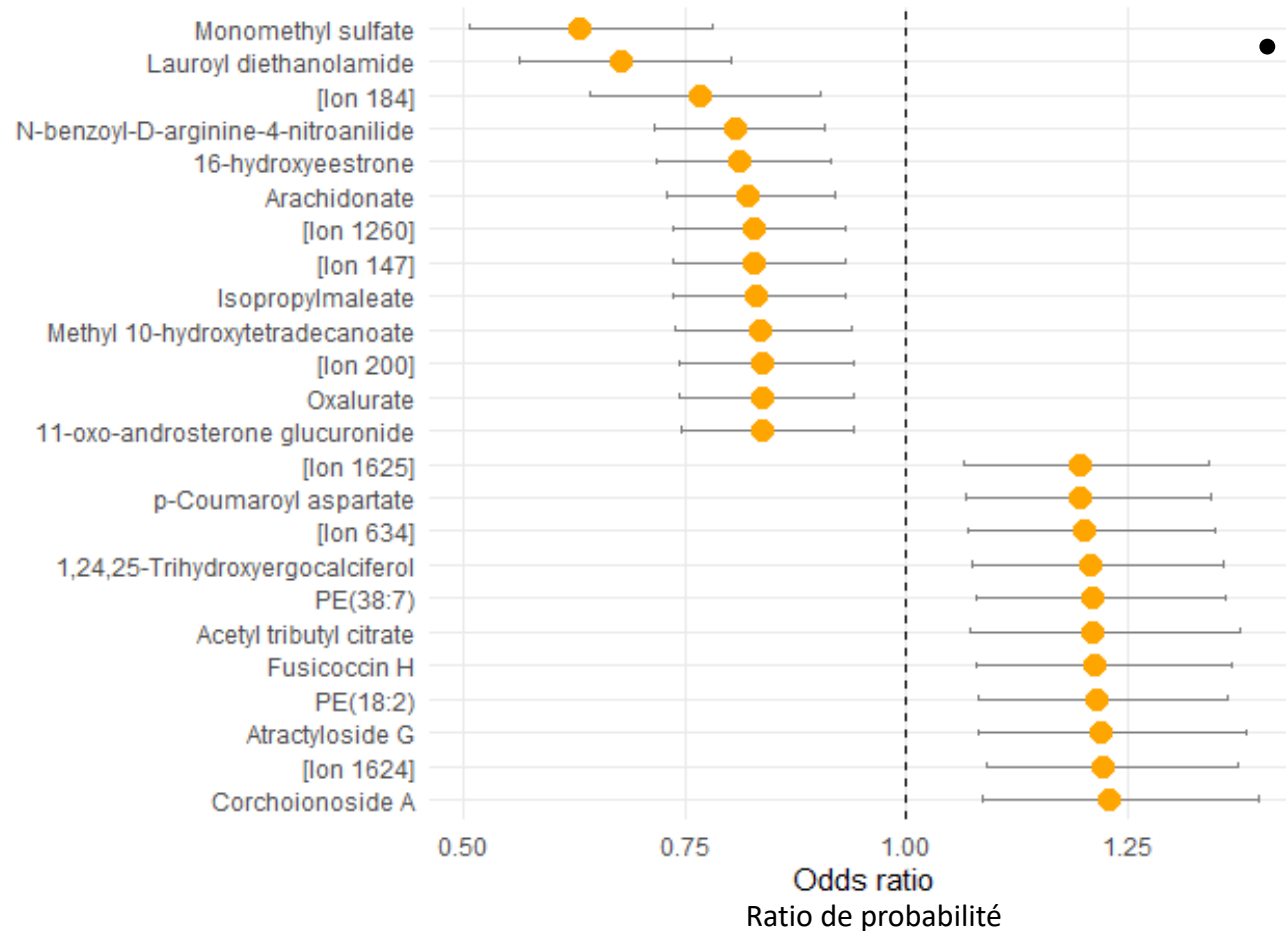
- 854 métabolites ont été détectés dans  $\geq 50\%$  des échantillons de l'étude
- 87 % des composés ont plusieurs annotations possibles
- Effet de cohorte présent, normalisation requise



ACP des modèles de regroupement des métabolites avant et après normalisation

# Résultats

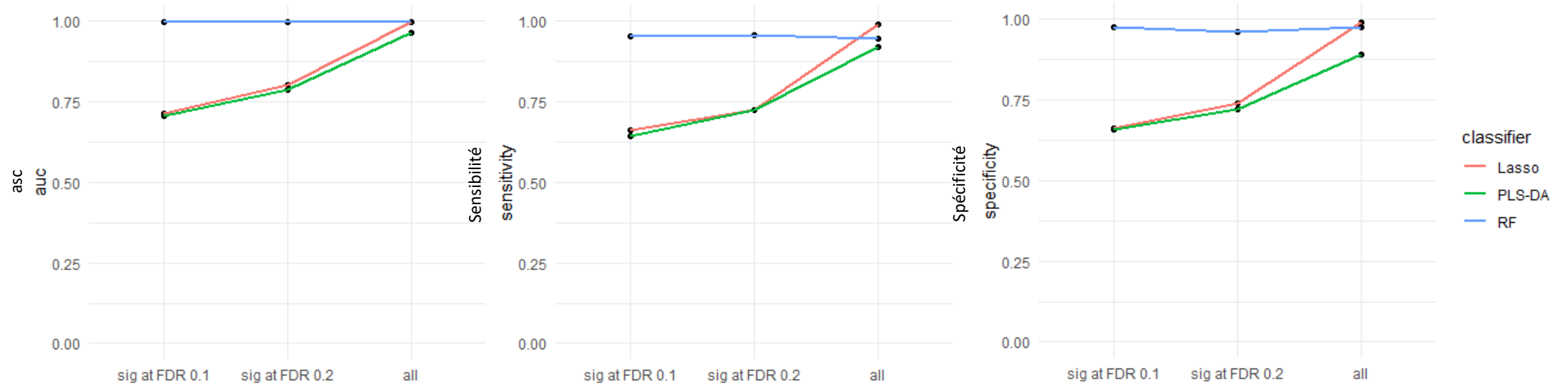
## Liens métaboliques avec le cancer du sein



- Des liens significatifs ont été trouvés pour 24 métabolites
  - 13 associés à un risque plus faible
  - 11 associés à un risque plus élevé

# Résultats

## Prédiction des risques (préliminaire)



sig à FDR 0,1 sig à FDR 0,2 tous  
1,00 0,75 0,50 0,25 0,00

Validation croisée de l'ASC, de la sensibilité et de la spécificité pour les prédictions du cancer du sein à l'aide de métabolites significatifs après correction pour des tests multiples à FDR = 0,1 et 0,2, et tous les métabolites

ASC sur l'ensemble de test de rétention à 10 % :

Lasso<sub>(tous)</sub> : 0,575 PLS-DA<sub>(tous)</sub> : 0,576 RF<sub>(0,1)</sub> : 0,517

# Résultats

## Analyses des sous-groupes (préliminaires)

- Les expressions différentielles des métabolites étaient pour la plupart cohérentes dans les analyses complètes et les analyses de sous-groupes
- Des liens ont été observés pour de nouveaux métabolites, mais avec une forte variation en raison de la taille réduite de l'échantillon

Métabolite	Entier	Ménopausées	Canalaire	ER+/PR+
1 Sulfate de monométhyle	0,63 (0,51 - 0,78)	0,57 (0,44 - 0,75)	0,65 (0,50 - 0,83)	-
2 Lauramide de diéthanolamide	0,67 (0,56 - 0,80)	0,61 (0,49 - 0,76)	0,65 (0,51 - 0,81)	0,72 (0,58 - 0,88)
3 [Ion 184]	0,77 (0,64 - 0,90)	0,68 (0,54 - 0,84)	-	0,67 (0,53 - 0,85)
4 N-benzoyle-D-arginine-4-nitroanilide	0,81 (0,72 - 0,91)	0,80 (0,69 - 0,92)	-	0,75 (0,63 - 0,89)
5 [Ion 184]	0,81 (0,72 - 0,92)	0,75 (0,64 - 0,88)	0,79 (0,68 - 0,91)	-
6 Arachidonate	0,82 (0,73 - 0,92)	0,77 (0,66 - 0,88)	-	-
7 [Ion 147]	0,83 (0,74 - 0,93)	-	0,81 (0,71 - 0,93)	-
8 Maléate d'isopropyle	0,83 (0,74 - 0,94)	0,77 (0,67 - 0,89)	-	-
9 10-hydroxytétradécanoate de méthyle	0,83 (0,74 - 0,94)	-	0,81 (0,71 - 0,93)	-
10 [Ion 200]	0,84 (0,74 - 0,94)	-	0,78 (0,68 - 0,90)	-
11 [Ion 123]	0,84 (0,74 - 0,94)	0,8 (0,69 - 0,93)	-	-
12 Glucuronide de 11-oxo-androstérone	0,84 (0,75 - 0,94)	-	-	0,76 (0,65 - 0,89)
13 Aspartate de p-coumaroyle	1,20 (1,07 - 1,34)	1,23 (1,08 - 1,41)	1,26 (1,10 - 1,44)	-
14 [Ion 1282]	1,21 (1,08 - 1,36)	-	1,35 (1,18 - 1,56)	-
15 Phosphatidyléthanolamine(38:7)	1,21 (1,08 - 1,36)	-	1,33 (1,16 - 1,52)	-
16 Fusicoccine H	1,21 (1,08 - 1,37)	-	1,29 (1,13 - 1,49)	-
17 PE(18:2)	1,21 (1,08 - 1,36)	1,23 (1,08 - 1,42)	-	-
18 [Ion 1624]	1,22 (1,09 - 1,37)	-	1,34 (1,18 - 1,54)	-

# Discussion

## Prochaines étapes et orientations futures

---

### Prochaines étapes

- Revue de la littérature pour évaluer l'importance biologique des métabolites identifiés dans l'analyse de régression
- Modélisation prédictive pour les sous-groupes

### Orientations futures

- Études à plus grande échelle avec des échantillons de participants diversifiés
- Intégrer d'autres méthodes de prédiction du cancer du sein

# Remerciements

---

Parveen Bhatti  
Rachel Murphy  
Andrew Roth

## **PBCG**

Jaclyn Parcs  
Jessica Chu  
Treena McDonalds

## **PAT**

Laura Grant

## **Métabolisme général**

Edward Driggers  
Brendan Ryback  
Duncan Holbrook-Smith  
Katelyn Foppe

## **Participants de CanPath**

## **Société de la recherche sur le cancer**



Projet Alberta Tomorrow



Société de la recherche  
sur le cancer



Université de la  
Colombie-Britannique



THE UNIVERSITY  
OF BRITISH COLUMBIA