



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

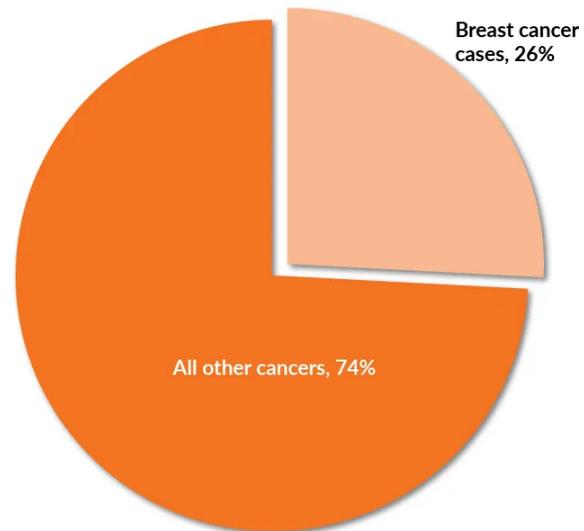
Épidémiologie du cancer du sein

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

Cas de cancer du sein, 26 %

Tous les autres cancers, 74 %

Percentage of All Estimated New Cancer Cases in Women in 2023



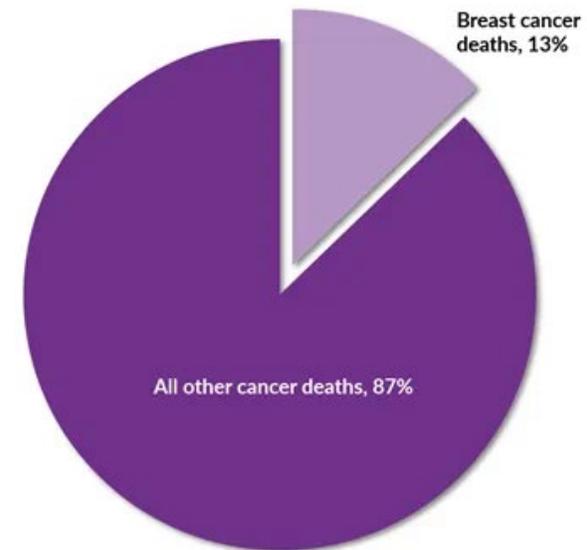
© Canadian Cancer Society

Société canadienne du cancer

Source : cancer.ca

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 %

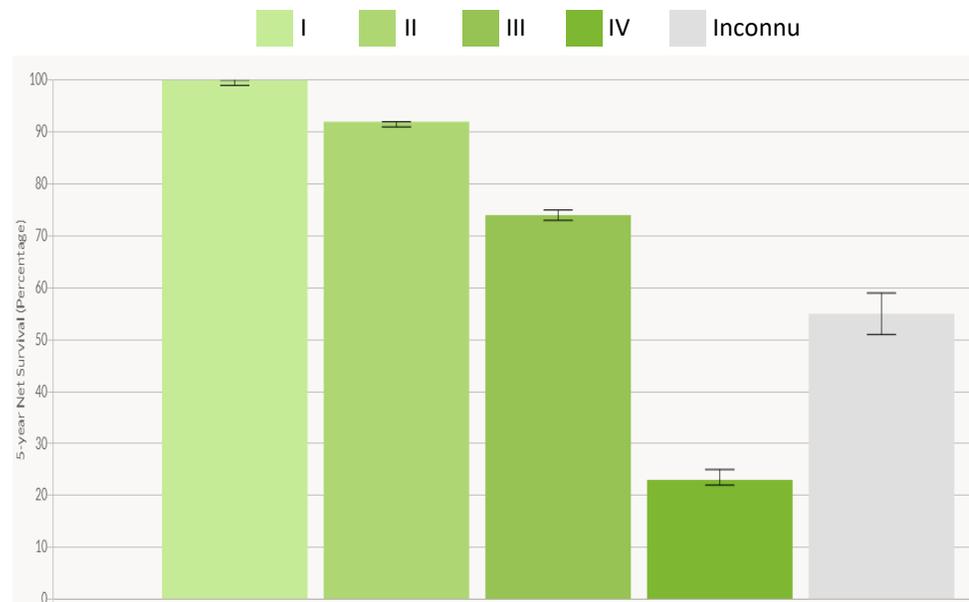
Tous les autres décès par cancer, 87 %

Société canadienne du cancer

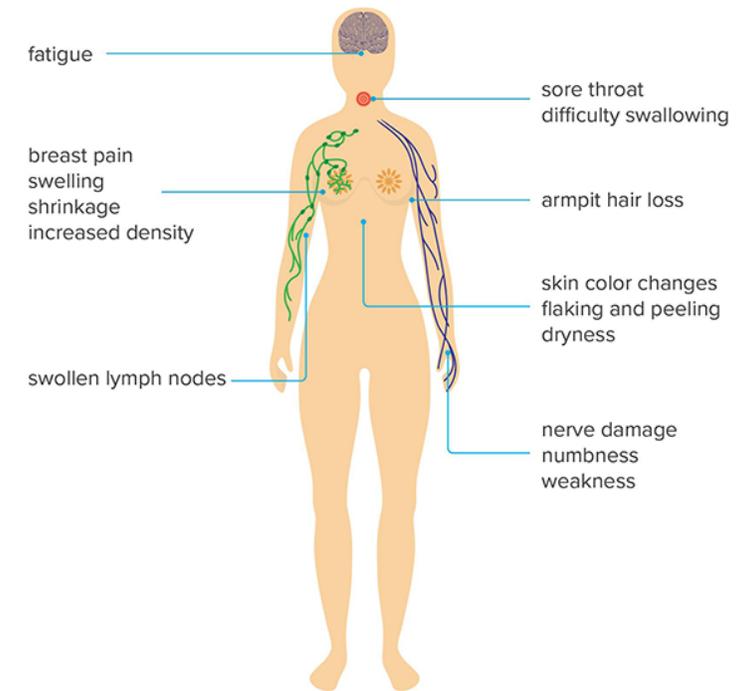
Introduction

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



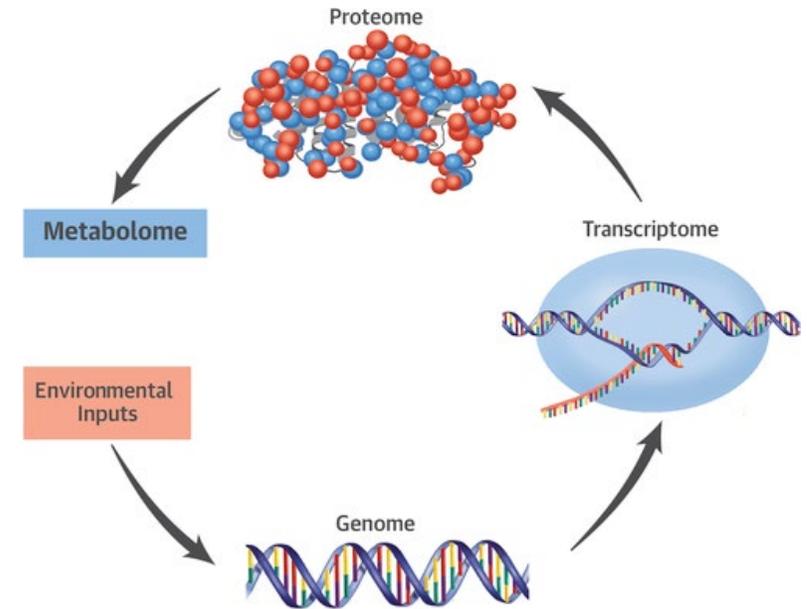
Source : ohcare.com

- 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



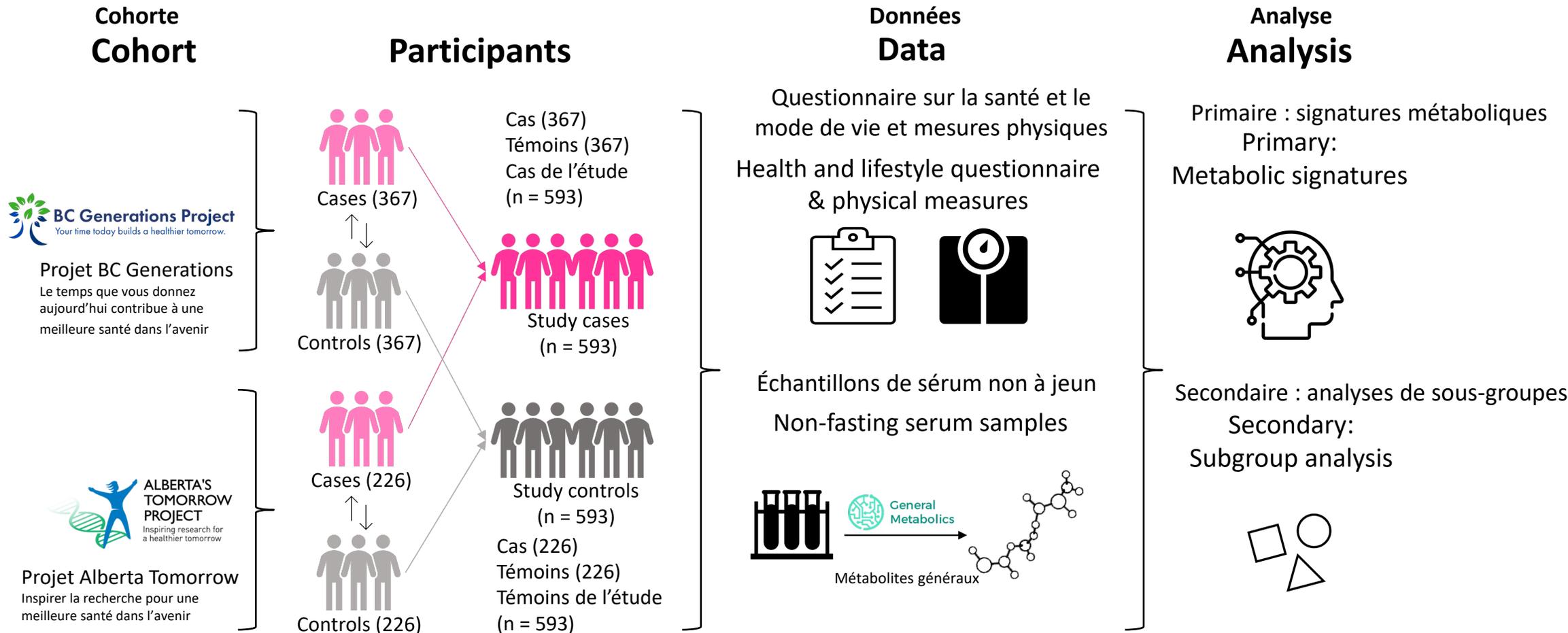
Introduction

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

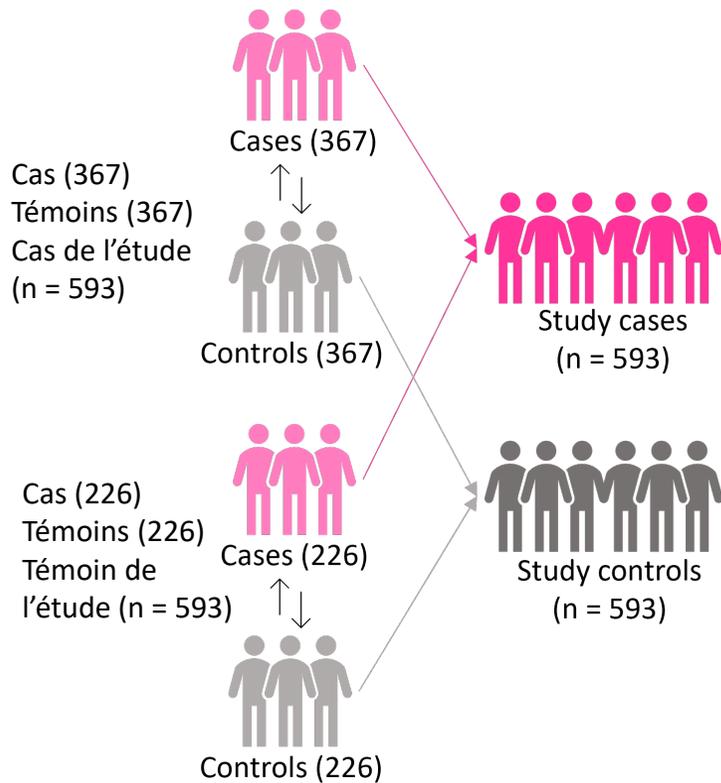
Méthode

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

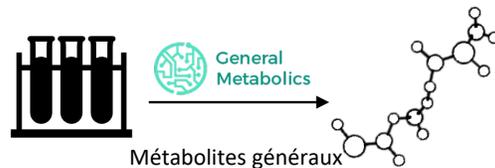
Méthodes

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

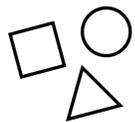
Méthodes

Analyse Analysis

Primaire : signatures métaboliques
Primary:
Metabolic signatures



Secondaire : analyses de sous-groupes
Secondary:
Subgroup analysis

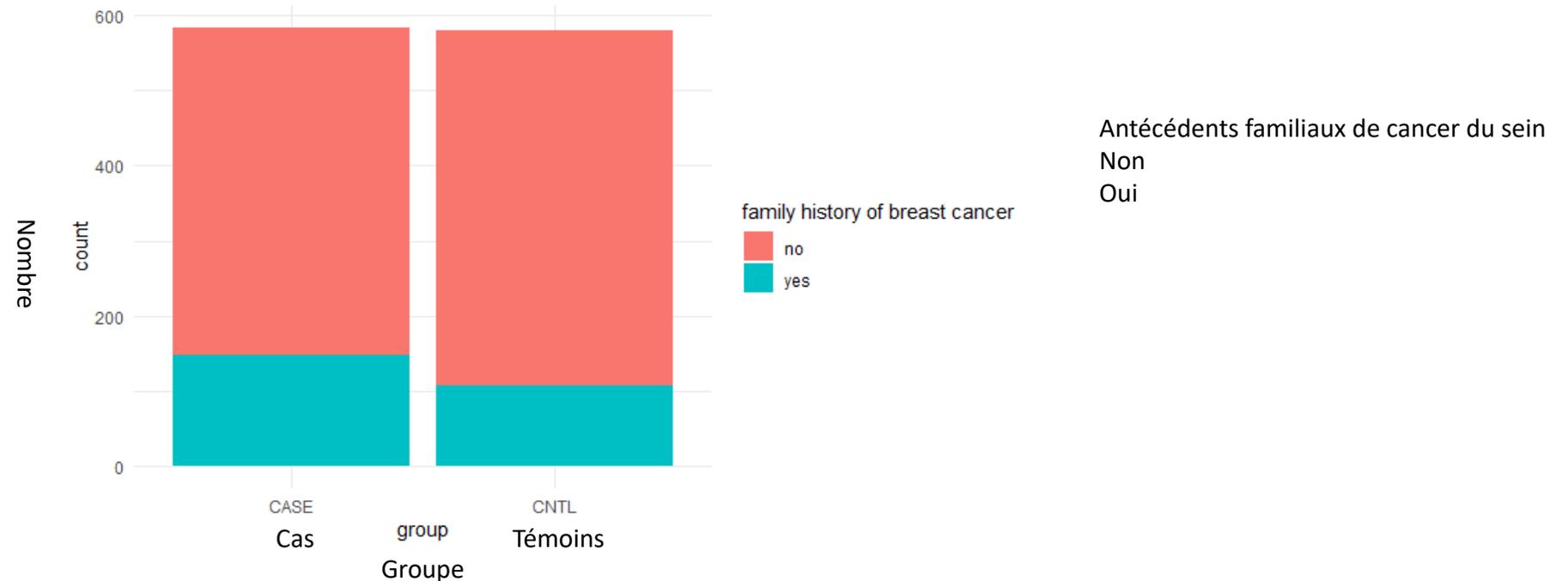


- Évaluer le risque de cancer du sein associé à chaque métabolite, en ajustant les facteurs d'appariement et les facteurs de confusion
- Prédiction du risque de cancer du sein à l'aide de données métabolomiques (en cours)
- Analyses de sous-groupes pour la ménopause (72 %), le carcinome canalaire (75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

Résultats

Caractéristiques de l'étude

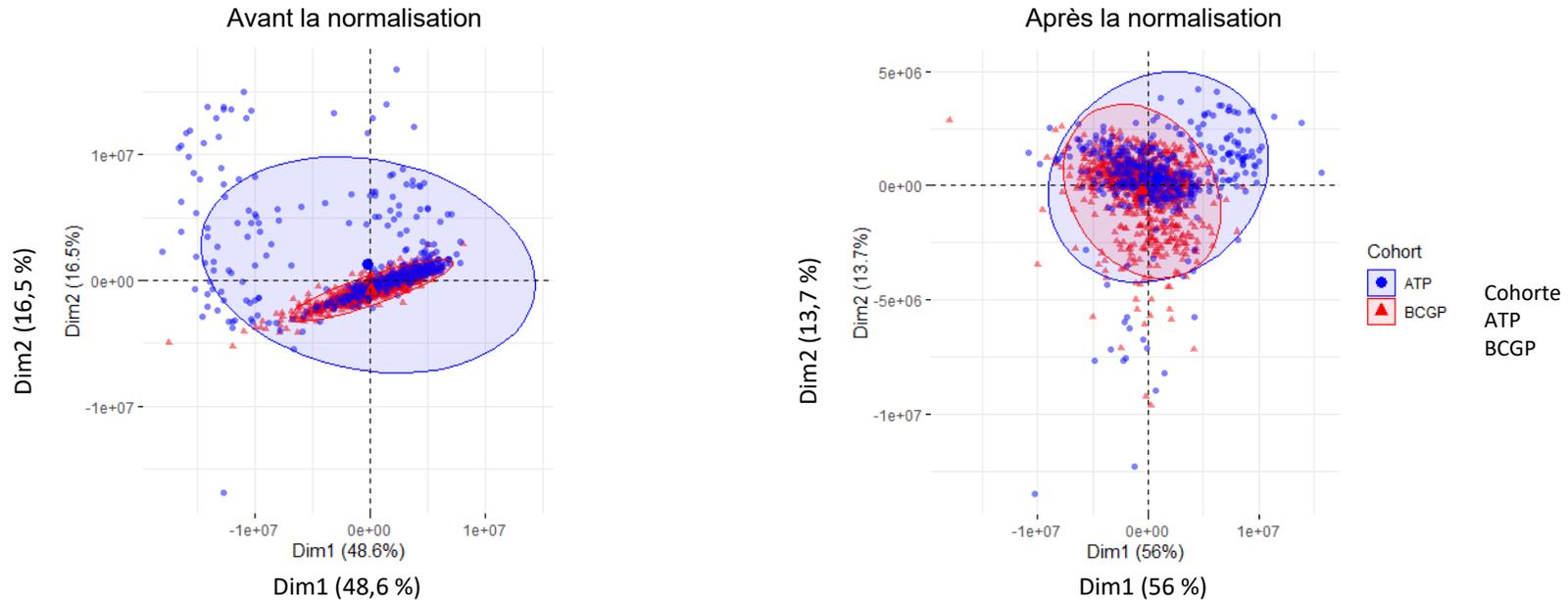
- Les cas sont plus susceptibles d'avoir des parents au premier degré atteints d'un cancer du sein
- La plupart des caractéristiques de santé et de mode de vie sont similaires entre les groupes d'étude



Résultats

Profilage métabolomique

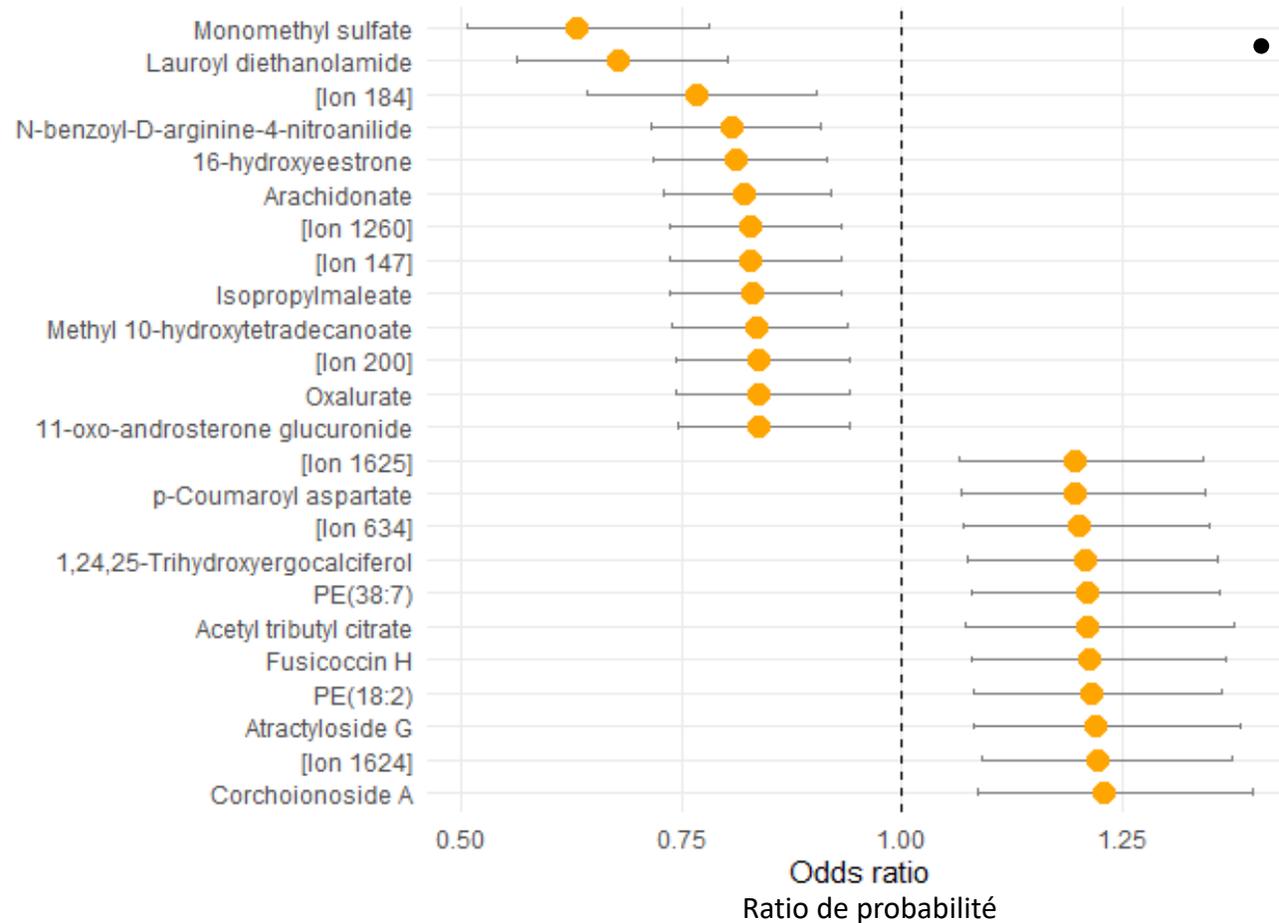
- 854 métabolites ont été détectés dans $\geq 50\%$ des échantillons de l'étude
- 87 % des composés ont plusieurs annotations possibles
- Effet de cohorte présent, normalisation requise



ACP des modèles de regroupement des métabolites avant et après normalisation

Résultats

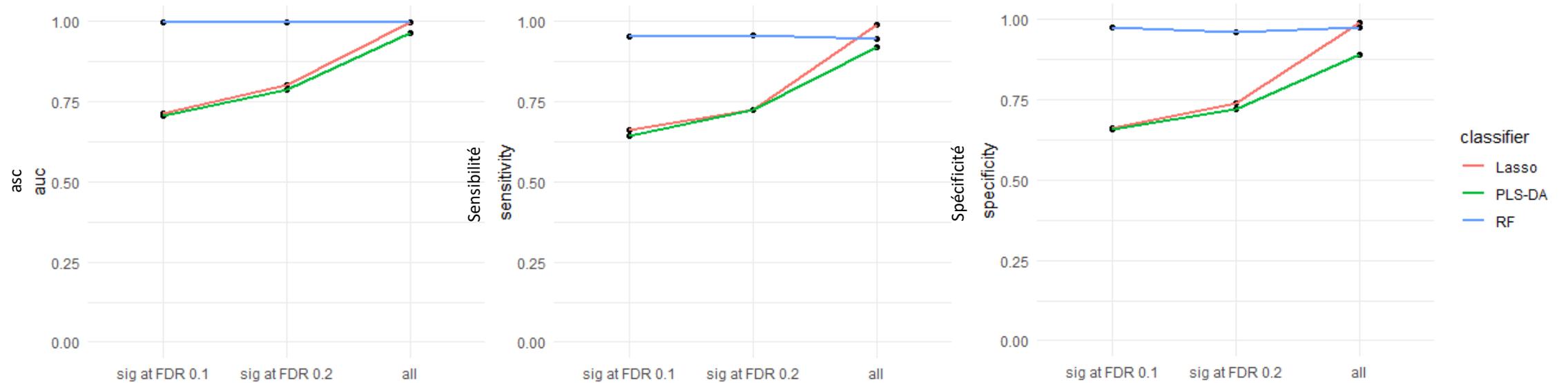
Liens métaboliques avec le cancer du sein



- 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_(tous) : 0,575 PLS-DA_(tous) : 0,576 RF_(0,1) : 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