AVRIL 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/Thésaurus

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de la recommandation « Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / détection précoce et stratégies de réduction du risque du cancer du sein et des annexes » a été réalisée par l'Institut national du cancer

En collaboration avec le Groupe génétique et cancer (UNICANCER), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM) et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM).

Ont également pris part à ce travail, notamment dans la constitution du groupe de travail et de relecture,
la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG),
le Collège national des gynécologues et obstétriciens français,
la Société française de chirurgie (SFC),
la Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (SoFCPRE),
la Société française de pathologie (SFP),
la Société française d'endocrinologie (SFE),
la Société française de psycho-oncologie (SFPO),
la Société française de médecine prédictive personnalisée (SFMPP),
et le Collège de médecine générale (CMG).

Ce document s'inscrit dans la mise en œuvre du **Plan cancer 2014-2019,** action 1.5 : Proposer, par le médecin traitant, à chaque personne la modalité de dépistage et de suivi adaptée à son niveau de risque de cancer du sein ou de cancer colorectal, en intégrant les personnes à risque aggravé dans les programmes de dépistages, avec l'appui des structures de gestion et de l'Assurance maladie et action 2.7 : Définir et diffuser auprès des professionnels de santé et du public les pratiques cliniques de référence.

L'Institut national du cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations.

Ce document doit être cité comme suit : © */Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque*, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

INTRODUCTION 5
IDENTIFICATION DES BESOINS 6
QUESTIONS CLINIQUES 7
MODALITÉS DE DÉTECTION 7
CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE 9
APPROCHES HORMONALES 11
OBJECTIFS ET CIBLES 12
MÉTHODE 13
GRADATION DES RECOMMANDATIONS 13
NIVEAUX DE PREUVE 13
CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL ET DISPOSITIF DE PRÉVENTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS 14
ORGANISATION EN SOUS-GROUPES THÉMATIQUES 14
RELECTURE NATIONALE 15

RECOMMANDATIONS DE DÉPISTAGE ET DE STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES 17
FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER 18
FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN 19

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES 23
RISQUES DE CANCERS 23
CARACTÉRISTIQUES TUMORALES 34
PRONOSTIC 39

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 43
MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA 1/2 44
MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 71
IMPACT PSYCHOLOGIQUE DES MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN OU DU CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES BRCA1/2 75

STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE CHIRUGIE MAMMAIRE ET ANNEXIELLE 77
INTRODUCTION 77
CHIRURGIE MAMMAIRE DE RÉDUCTION DE RISQUE 78
CHIRURGIE ANNEXIELLE DE RÉDUCTION DU RISQUE 103
SURVEILLANCE APRÈS CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE 116

STRATÉGIES DE RÉDUCTION DU RISQUE, APPROCHES HORMONALES, HORMONOPRÉVENTION ET AUTRES ASPECTS DES SOINS 119
HORMONOPRÉVENTION 119
AUTRES ASPECTS DES SOINS 136

ASPECTS PSYCHOLOGIQUES 163
ACCEPTABILITÉ DES MODALITÉS DE DÉPISTAGE OU DE RÉDUCTION DU RISQUE, INTENTION, ADOPTION ET FACTEURS DE DÉCISION 164
INTERVENTIONS PSYCHOLOGIQUES, INFORMATIONS ÉCRITES ET AIDES À LA DÉCISION 169

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION 171
GROUPE DE TRAVAIL 171
COORDINATION 171

RELECTEURS 172
PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE 174

ANNEXES 176
ANNEXE 1. RISQUES CUMULÉS DE CANCER DU SEIN OU DE CANCER DES ANNEXES EN FONCTION DE L'ÂGE 176
ANNEXE 2. GÈNES MODIFICATEURS ET RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES BRCA1 OU BRCA2 177
ANNEXE 3. IMPACT DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE SUR LA RÉDUCTION DU RISQUE DE CANCERS 180
ANNEXE 4. IMPACT DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE SUR LA SURVIE 182
ANNEXE 5. PROTOCOLE SEE-FIM 184
ANNEXE 6. ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 185
ANNEXE 7. COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES 195
ANNEXE 8. TABLEAUX DE DONNÉES 205
ANNEXE 9. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 240

INTRODUCTION

En France, avec près de 54 000 nouveaux cas estimés en 2015 (incidence projetée), le cancer du sein se situe au 1er rang des cancers incidents chez la femme. Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique[1]. Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une altération constitutionnelle de deux gènes intervenant dans certains mécanismes de réparation de l'ADN : le gène BRCA1 (Breast cancer gene 1) et le gène BRCA2 (Breast cancer gene 2).

Il y aurait environ 2 femmes sur 1 000[2] qui seraient porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 et en France, près de 21 000 personnes porteuses de cette mutation ont été identifiées entre 2003 et 2014 dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique[3]. En comparaison au risque moyen de cancer du sein de la population générale, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 ont un risque plus élevé de développer un premier cancer du sein, surtout à un âge précoce, mais aussi un second cancer du sein (controlatéral ou 2ème événement homolatéral) ou de cancer des annexes.

En 2009, l'Institut national du cancer a coordonné la production de recommandations sur la chirurgie prophylactique des cancers pour les personnes ayant une prédisposition génétique[4], notamment les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, complétées par des recommandations spécifiques sur la gestion du risque de cancer du sein et des annexes (ovaire ou trompes) chez ces femmes[5].

En 2013, en raison de nouvelles données mettant en évidence une radiosensibilité accrue chez ces femmes porteuses de mutation de BRCA, l'Institut national du cancer a décidé de procéder à l'actualisation des recommandations sur les modalités de surveillance de ces femmes qui avaient été publiées en 2009.

[1] http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques#toc-mutation-des-g-nes-brca1-et-brca2

[2] http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques#toc-mutation-des-g-nes-brca1-et-brca2

[3] Oncogénétique en 2014 - Consultations, laboratoires et prise en charge, INCa, janvier 2016
http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Activite-en-oncogenetique-l-Institut-publie-la-synthese-2014

[4] Chirurgie prophylactique – Cancers avec prédisposition génétique – Rapport complet, INCA, août 2009
http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Une-prise-en-charge-adaptee

[5] Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, INCa, avril 2009
http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Principales-recommandations-de-prise-en-charge-des-femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2

IDENTIFICATION DES BESOINS

L'Institut national du cancer (INCa) a organisé en 2013 une consultation des sociétés savantes impliquées sur cette thématique afin d'identifier les questions cliniques à traiter dans le cadre d'une actualisation des recommandations de 2009.

L'INCa a organisé en juillet 2013 une étape de consultation des sociétés savantes impliquées sur cette thématique. Cette consultation avait pour objectifs de définir le périmètre de la mise à jour des recommandations publiées en 2009 et d'identifier les questions cliniques à traiter au regard des nouvelles connaissances, de leur impact attendu sur les pratiques actuelles et les éventuels risques de perte de chance pour les patientes.

Les sociétés savantes ayant participé à cette étape de consultation étaient :

- la Société d'imagerie de la femme (SIFEM) représentée par Anne Tardivon (Paris), Catherine Colin (Pierre-Bénite), Jocelyne Chopier (Paris), Isabelle Doutriaux (Saint-Herblain) et Nicolas Perrot (Paris) ;
- la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) représentée par Richard Villet (Paris), Anne Lesur (Nancy) et Luc Ceugnart (Lille) ;
- le Groupe Génétique et Cancer représenté par Catherine Noguès (Paris) et Valérie Bonadona (Lyon).

Au-delà des problématiques de surveillance, les discussions ont souligné l'intérêt d'intégrer également à ces recommandations les modalités des traitements prophylactiques chirurgicaux (mammaires et ovariens), ainsi que les questions liées aux traitements hormonaux (traitements hormonaux en prévention du cancer du sein, traitement hormonal de la ménopause), à la contraception, aux traitements des troubles de la fertilité chez ces femmes ainsi que les questions liées à la préservation de la fertilité pour les femmes atteintes de cancer du sein.

Il est à noter que ce projet s'inscrit en complémentarité des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en mars 2014[6], en réponse à une saisine provenant de l'INCa, sur les modalités d'identification des femmes à haut risque et de dépistage, mais pour lesquelles il a été retenu de ne pas inclure la population des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

[6] Recommandations de santé publique : « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage ». HAS, mars 2014.

QUESTIONS CLINIQUES

Les questions cliniques identifiées lors du cadrage sont les suivantes.

MODALITÉS DE DÉTECTION

CANCER DU SEIN

Examen clinique mammaire

QUESTION 1. À partir de quel âge, et selon quelle fréquence l'examen clinique devrait-il être réalisé ? En particulier, l'intérêt de l'examen clinique entre 20 et 30 ans devrait être précisé au regard de l'incidence du cancer dans cette tranche d'âge.

IRM

L'IRM est l'examen de référence, systématique pour le dépistage des femmes mutées.

QUESTION 2. Quel est le bénéfice rapporté de l'IRM aujourd'hui dans la littérature, en termes de performances dans la détection des lésions (sensibilité, spécificité) et en termes de survie du fait d'un recul plus important aujourd'hui sur les populations incluses dans les essais ?

QUESTION 3. À partir de quel âge l'IRM doit-elle être débutée, en tenant compte en particulier de l'évolution de l'incidence en fonction de l'âge au diagnostic et de l'apport de l'IRM en termes de survie ?

QUESTION 4. Jusqu'à quel âge la réalisation de l'IRM est-elle nécessaire ? Il est probable qu'au-delà d'un certain âge, le risque chez ces femmes mutées rejoigne le risque moyen, et ne nécessite donc pas de suivi différent de celui du dépistage organisé.

Mammographie

La mammographie permet la détection de microcalcifications non détectables à l'IRM, et donc potentiellement la détection de carcinome in situ révélé par la mammographie et non par l'IRM mais expose aux risques liés aux irradiations. Son bénéfice, en complément de l'IRM sur la détection des carcinomes in situ est actuellement discuté et nécessite une analyse des données actuelle de la littérature, à distinguer en fonction de l'âge :

QUESTION 5. En cas d'IRM normale, une mammographie est-elle toujours indiquée ?

QUESTION 6. Le risque de la mammographie lié à l'irradiation peut-il être évalué ?

QUESTION 7. Si elle est indiquée en complément de l'IRM dans l'objectif seul de permettre la détection des microcalcifications, une seule incidence est-elle suffisante ?

Échographie mammaire

En cas d'anomalie à l'imagerie (IRM, mammographie), l'échographie est indiquée. En revanche, elle n'apporterait pas de bénéfice si l'examen clinique, la mammographie et l'IRM préalables sont contributifs et normaux. Il n'y a pas de question clinique identifiée sur l'échographie nécessitant une analyse de la littérature, en revanche il conviendrait de rappeler qu'elle reste indiquée en cas de contre-indications à un examen IRM et lorsque l'examen clinique est anormal.

Séquençage des techniques d'imagerie

QUESTION 8. Si la mammographie est indiquée, doit-elle être couplée annuellement avec l'IRM ou en alternance avec l'IRM ? Certaines équipes proposent la réalisation des examens IRM et mammographie en alternance tous les 6 mois, particulièrement en cas de mutation BRCA1 du fait de l'agressivité tumorale. À noter qu'en cas d'IRM anormale, une mammographie (± une échographie) sera faite, induisant donc des mammographies et des échographies plus fréquentes (2/an). L'approche pourrait être discutée selon les tranches d'âge (populations à risques variables) afin de limiter le nombre de mammographies.

Autres techniques d'imagerie

Les techniques de tomosynthèse et d'angiographie mammaire sont à ce jour en cours d'évaluation, et ne bénéficient pas de contrôle qualité externe concernant la dose délivrée. Elles ne peuvent constituer à l'heure actuelle des techniques alternatives à la mammographie. Aucune question clinique particulière n'a été identifiée, il conviendrait cependant de le rappeler.

CANCER DES ANNEXES

Il conviendra d'identifier les études permettant de préciser l'incidence du cancer de l'ovaire par tranche d'âge.

Examen clinique gynécologique

QUESTION 9. L'examen clinique est-il utile pour la détection des cancers de l'ovaire, et le cas échéant selon quelle fréquence ?

Échographie ovarienne

Historiquement, l'échographie pelvienne annuelle était un examen proposé pour la détection des cancers de l'ovaire chez les femmes mutées. De nouvelles données remettent clairement en cause le bénéfice de l'échographie dans la détection des cancers de l'ovaire, en particulier du fait d'un risque élevé de faux positifs ainsi que de l'évolutivité rapide de certaines formes de ce cancer.

QUESTION 10. Au regard de ces nouvelles données, existe-t-il un bénéfice de l'échographie ovarienne dans le suivi des femmes mutées ? La distinction du bénéfice de l'échographie pourra être différenciée selon le risque, lié :

- au statut mutationnel (BRCA1 vs BRCA2) ;
- à l'histoire familiale d'antécédent ovarien ;
- au profil histologique des tumeurs ovariennes chez les femmes mutées, plus ou moins agressif (épithélial vs anaplasique) ;
- à l'acceptabilité psychologique d'une non-surveillance systématique par échographie.

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

CHIRURGIE MAMMAIRE PROPHYLACTIQUE

La mastectomie bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de soins devant être systématiquement discutée. Le bilan avant la chirurgie repose sur une IRM mammaire. Il n'est pas utile de la refaire si celle-ci date de moins de 6 mois. Dans le cas où celle-ci est anormale, il est recommandé de réaliser des prélèvements à visée diagnostique. La procédure de prélèvement du ganglion sentinelle est déconseillée lors d'une chirurgie préventive si l'IRM est normale[7].

Techniques chirurgicales

Plusieurs techniques de mastectomie sont aujourd'hui proposées :

- Radicale (résection de la PAM et d'un lambeau cutané)
- Avec conservation de l'étui cutané (résection de la PAM)
- Avec conservation de l'étui cutané et de la PAM

QUESTION 11. Selon les différentes techniques considérées, quelles sont les données actualisées en termes de :

- résultats esthétiques et fonctionnels ?
- risque résiduel de survenue du cancer (ou récidive en cas d'antécédent) ?
- risque de complications postopératoires (nécroses et reprises chirurgicales) ?
- satisfaction des femmes opérées ?

Reconstruction mammaire

QUESTION 12. Différentes techniques de reconstruction sont aujourd'hui proposées (implants prothétiques simples vs lambeaux myocutanés (pédiculé, libre, anastomosé) ou cutanéograisseux (DIEP)) : les taux de complications entre ces techniques sont-ils comparables ?

QUESTION 13. Le « lipofilling »[8] est une technique récente. Peut-on la proposer aujourd'hui chez des patientes mutées au même titre que les autres techniques ?

QUESTION 14. Le choix entre une chirurgie immédiate et différée doit tenir compte du choix de la patiente. Les données publiées permettent-elles de distinguer la satisfaction des femmes selon ces 2 approches ?

Pour ces questions, le travail veillera à identifier l'existence ou non de spécificité chez les femmes mutées par rapport aux techniques de reconstruction en général. Il conviendra de rappeler la nécessité de donner aux femmes des explications et une visibilité sur les différentes techniques et leurs résultats.

Surveillance après chirurgie prophylactique (avec ou sans reconstruction)

La surveillance est clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires et ganglionnaires selon un rythme annuel ou biennal. Aucune imagerie systématique n'est recommandée. Elle a pour objectifs d'une part, de prévenir un risque résiduel de survenue d'un cancer du sein homo ou controlatéral et d'autre part de détecter des complications liées à la reconstruction, en particulier lié au risque de laisser

[7] Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, Institut National du Cancer, décembre 2009
[8] autogreffe du tissu graisseux

en place une prothèse rompue[9]. Aucune question clinique particulière devant faire l'objet d'une revue de la littérature n'a été retenue pour ce projet.

Annexectomie prophylactique

Compte tenu de l'incertitude de l'efficacité de l'échographie ovarienne en termes de morbidité et mortalité, l'annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans (après accomplissement du projet de grossesse) et après validation pluridisciplinaire. L'âge de l'intervention peut être discuté en fonction du type de mutation et de l'histoire familiale. Le bénéfice de l'annexectomie sur le risque de cancer du sein est établi, quel que soit le type de mutation. Une revue actualisée des données permettra cependant de quantifier la réduction de risque de cancer du sein lié à une telle chirurgie[10], en tenant compte également de l'expression des récepteurs hormonaux.

[9] Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, Institut National du Cancer, décembre 2009
[10] La fimbriectomie radicale bilatérale, comme alternative à l'annexectomie, permettrait l'épargne ovarienne. Elle est actuellement en cours d'évaluation. PHRC 2011, Eric Leblanc, Oscar Lambret.

APPROCHES HORMONALES

TRAITEMENT ANTIHORMONAL À VISÉE PRÉVENTIVE

Le bénéfice des traitements antihormonaux (SERM, et anti-aromatases) chez les femmes mutées est encore débattu.

QUESTION 15. Quel bénéfice apportent-ils en termes de réduction de risque notamment de cancer du sein controlatéral et quels sont leurs effets secondaires potentiels (en particulier cancérigènes sur l'endomètre, thromboemboliques, et kystiques ovariens ainsi qu'en termes de qualité de vie liée aux effets ostéoarticulaires et fatigue) ?

CONTRACEPTION

Dans la population générale, la contraception orale chez les femmes jeunes peut être associée à une augmentation modérée du risque de cancer du sein.

QUESTION 16. Quel est ce risque chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 vs BRCA2 ?

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

QUESTION 17. Après annexectomie, le traitement hormonal substitutif (THS) peut-il être proposé en cas de symptômes ménopausiques, notamment observe-t-on des modifications du risque de cancer du sein ou de l'espérance de vie en cas de THS ?

Le champ couvrant ces questions a également été complété par des travaux relatifs aux **traitements de l'infertilité** traitant de l'impact de ces traitements sur le risque de cancer du sein et des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA et des travaux sur les techniques de **préservation de la fertilité** avant chimiothérapie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes de cancer du sein.

Un chapitre sur les **aspects psychologiques** a permis de traiter les questions (non identifiées lors du cadrage) sur l'acceptabilité des modalités de gestion du risque, l'intention, l'adoption et les facteurs de décision, ainsi que sur les interventions psychologiques, les informations écrites et les aides à la décision pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

OBJECTIFS ET CIBLES

Afin de mettre à disposition des professionnels de santé des informations sur les bonnes pratiques correspondant à l'état le plus récent des connaissances scientifiques, l'Institut national du cancer a souhaité actualiser les recommandations publiées en 2009 sur les stratégies chirurgicales de réduction du risque pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 en intégrant les problématiques de détection précoce du cancer du sein et du cancer des annexes (ovaire et trompes) de ces femmes ainsi que les questions liées aux traitements hormonaux (hormonoprévention, traitement hormonal de la ménopause, contraception, traitements de l'infertilité et traitements de préservation de la fertilité). Un chapitre introductif présente les principales données épidémiologiques sur les risques de cancer du sein et des annexes des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, ainsi que sur les caractéristiques tumorales et le pronostic des cancers chez ces femmes. Un chapitre traitant des aspects psychologiques (sur l'acceptabilité des modalités de gestion du risque, l'intention, l'adoption et les facteurs de décision, ainsi que sur les interventions psychologiques et les informations écrites et les outils d'aide à la décision) complète ce travail.

Dans chaque chapitre sont rappelées les recommandations concernées élaborées par l'INCa en 2009.

Ces recommandations nationales sont destinées aux médecins impliqués dans le suivi et le traitement des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 (notamment oncogénéticiens, radiologues, chirurgiens sénologues, chirurgiens gynécologues, anatomopathologistes, oncologues médicaux, psycho-oncologues). Elles contribuent à l'élaboration d'une stratégie de soins discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est rappelé que les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente.

La participation à des essais cliniques et à des programmes de recherche doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence[11].

[11] Le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie de l'INCa est consultable à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques

MÉTHODE

La méthode d'élaboration des recommandations a reposé :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Compte tenu du faible niveau de preuve pour plusieurs des questions cliniques identifiées lors du cadrage, plusieurs des recommandations proposées ci-dessous reposent sur l'avis des experts du groupe de travail.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre 2009 et 2014. Des références bibliographiques supplémentaires connues des membres du groupe de travail, issues de la bibliographie des études identifiées et de la veille bibliographique conduite jusqu'au 22 février 2016 ont pu être ajoutées. Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir : 68 articles pour le chapitre « Données épidémiologiques », 50 articles pour le chapitre « Détection précoce des cancers du sein et des annexes », 97 articles pour le chapitre « Stratégies chirurgicales de réduction des risques », 84 articles pour le chapitre « Approches hormonales » et 50 articles pour le chapitre « Aspects psychologiques ». Une analyse critique et une extraction des données de ces publications ont été réalisées. Des publications antérieures à 2009 restent cependant pertinentes pour argumenter certaines des recommandations établies dans ce document. Le lecteur est invité à se reporter à la publication intégrale des recommandations de 2009 pour un complément bibliographique.

Des réunions de sous-groupes (cf. rubrique « Organisation en sous-groupes thématiques ») se sont déroulées à 10 reprises en 2014 et à 6 reprises en 2015. De plus il y a eu en 2015, 3 réunions des coordonnateurs et 1 réunion plénière le 20 novembre 2015. Une 2ème réunion plénière a eu lieu le 21 mars 2016, suivie d'une réunion des coordonnateurs le 1er avril 2016.

La recherche bibliographique, l'analyse méthodologique et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'INCa, avec l'appui du groupe de travail. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire sous la coordination de l'INCa (cf. 13 - Groupe de travail et coordination).

GRADATION DES RECOMMANDATIONS

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis d'experts mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

NIVEAUX DE PREUVE

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles, ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats. Il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

- **Niveau A** : il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé ;
- **Niveau B** : il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation ;

- **Niveau C** : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
- **Niveau D** : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL ET DISPOSITIF DE PRÉVENTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par le suivi et le traitement des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et constitué suite à la sollicitation de sociétés savantes (Groupe génétique et cancer, Société de l'imagerie de la femme - SIFEM, Société française de sénologie et de pathologie mammaire SFSPM, Société française des chirurgiens plastique, reconstructrice et esthétique - SFCPRE, Société française d'endocrinologie - SFE, Société française d'oncologie gynécologique - SFOG) et suite à un appel à experts sur le site de l'INCa (cf. Groupe de travail et coordination). Chaque expert du groupe de travail a renseigné une déclaration d'intérêts. L'analyse des liens d'intérêts par l'INCa n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts.

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'INCa à partir des propositions des sociétés savantes sollicitées (SIFEM, SFSPM et Groupe génétique et cancer) et suite à un appel à experts publié sur le site internet de l'INCa, après analyse de leur déclaration d'intérêts selon la grille de dépistage prévue par le dispositif de prévention des conflits d'intérêts de l'INCa[12]. La composition du groupe de travail et les déclarations publiques d'intérêts de tous ses membres sont disponibles sur le site internet de l'INCa.

ORGANISATION EN SOUS-GROUPES THÉMATIQUES

Les questions cliniques ont été classées en sous-groupes thématiques afin de répartir le travail de préparation des argumentaires entre les membres du groupe de travail (sélection bibliographique, lecture critique des articles, participation à la rédaction) (cf. tableau ci-dessous – répartition des questions par sous-groupes thématiques).

Répartition des questions par sous-groupes thématiques

SOUS-GROUPES	QUESTIONS CLINIQUES
1. Données épidémiologiques	Pas de question clinique identifiée lors du cadrage. Ce chapitre permet de présenter les données publiées pour les femmes BRCA1/2 sur : les niveaux de risques de cancer du sein et de cancer des annexes. Les caractéristiques tumorales. Le pronostic du cancer du sein et du cancer des annexes.
2. Imagerie	Questions 1 à 10
3. Chirurgie	Questions 11 à 14
4. Approches hormonales	Questions 15 à 17

12 http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets

RELECTURE NATIONALE

Le document (recommandations et argumentaires) a été soumis à un processus de relecture nationale.

La sollicitation des sociétés savantes impliquées sur cette thématique[13], de l'ensemble des réseaux régionaux de cancérologie mais aussi des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) a permis d'identifier 208 professionnels indépendants du groupe de travail, représentatifs des spécialités médicales impliquées dans le suivi et les traitements des patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et des modes d'exercice sur l'ensemble du territoire national et pouvant participer à la relecture. 119 de ces professionnels de santé ont participé à la relecture en répondant aux questionnaires en ligne ou en adressant leurs réponses par courriel. De plus, une représentante de patientes de l'association BRCA France a également participé à la relecture.

Le document leur a été adressé pour relecture du 18 janvier 2016 au 22 février 2016. Une grille de relecture a été utilisée pour chaque chapitre, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document et de chaque question traitée au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion. Les 120 relecteurs sont présentés dans le chapitre 14 « Liste des relecteurs » et les principaux résultats de la relecture nationale sont présentés dans le chapitre 15.

Remarque

Le présent document constitue le rapport intégral des recommandations et comporte l'argumentaire, la synthèse des données analysées pour chaque chapitre et rubrique (conclusions) ainsi que les recommandations formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire.

Les annexes de ce rapport intégral comportent notamment les commentaires méthodologiques, les tableaux d'extraction des données ainsi que les références bibliographiques, sont présentées en fin de document.

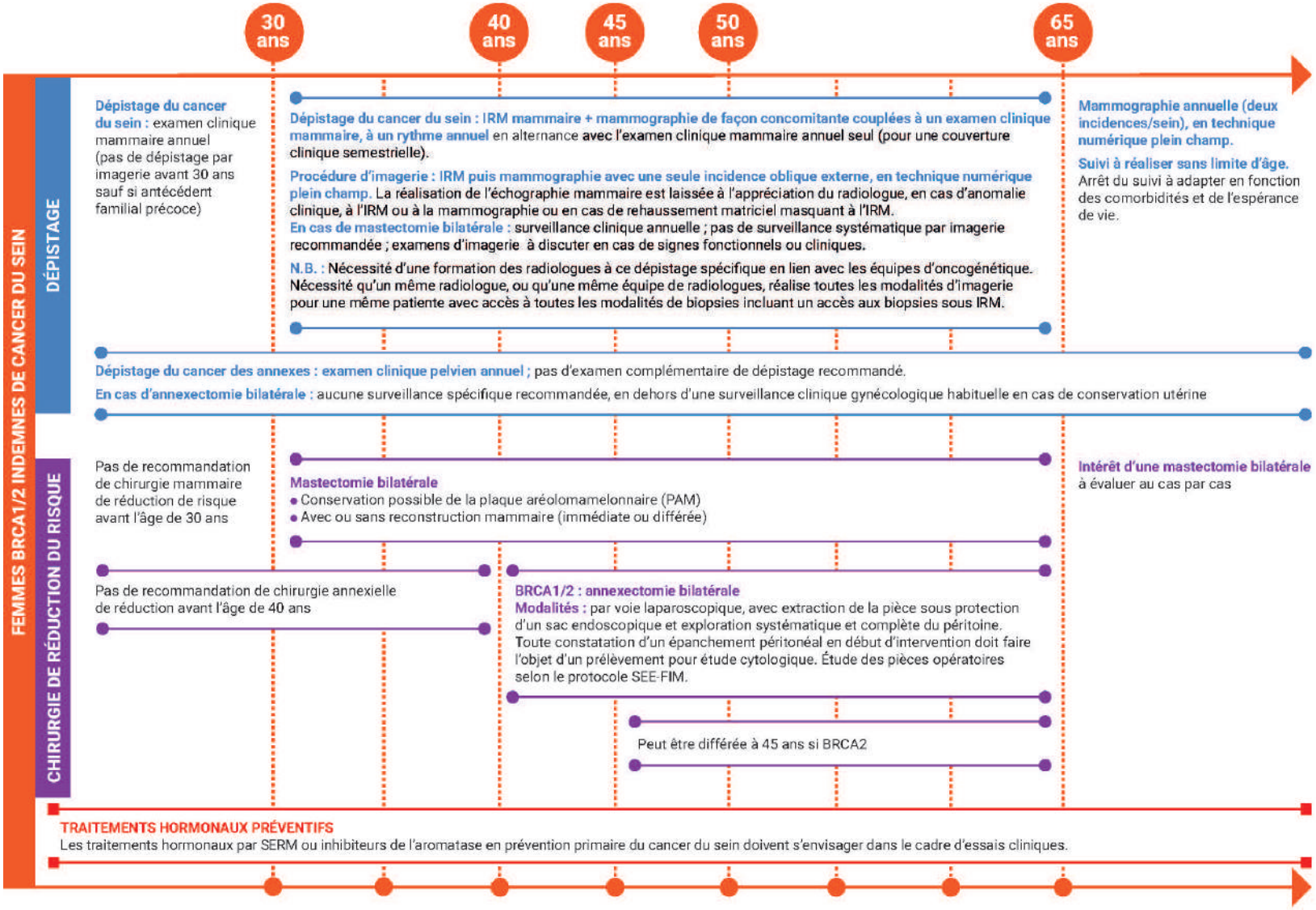
[13] Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Société d'Imagerie de la Femme (SIFEM), Groupe Génétique et Cancer, Société Française du Cancer (SFC), Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG), Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF), Société Française de Pathologie (SFP), Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO), Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP), Collège de Médecine Générale (CMG).

RECOMMANDATIONS DE DÉPISTAGE ET DE STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES

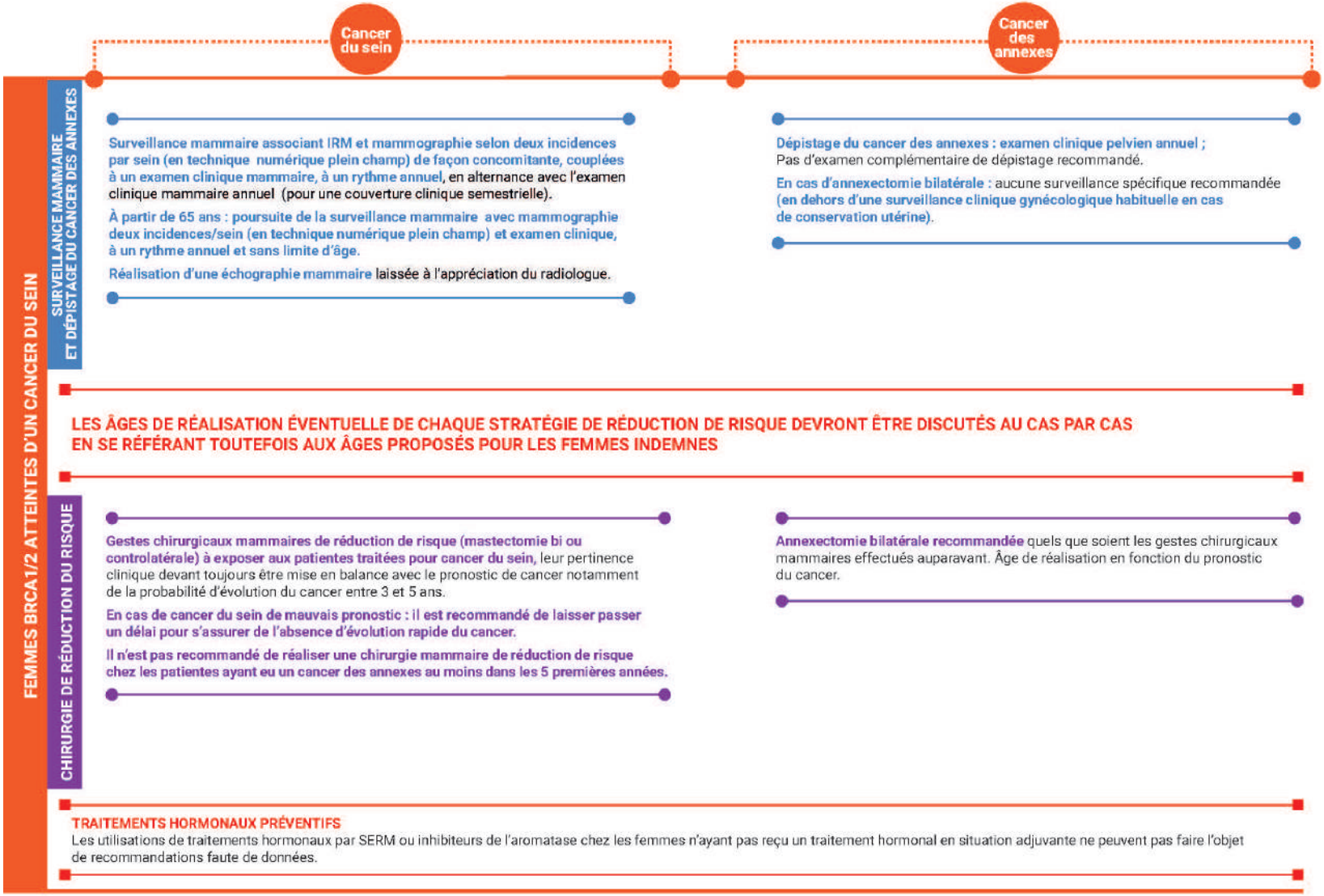
FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER (schéma 1)

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN (schéma 2)

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER



FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN



AUTRES RECOMMANDATIONS

APPROCHES HORMONALES, AUTRES ASPECTS DES SOINS, ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE

Traitement hormonal de la ménopause (THM)

Femmes indemnes de cancer

- le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques après annexectomie bilatérale, qu'elles aient eu ou non une mastectomie ;
- le THM peut se discuter chez les femmes sans symptômes climatériques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans.

Femmes ayant un antécédent de cancer du sein : le THM est contre-indiqué.

- Les règles de prescription du THM sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

Contraception chez les femmes indemnes de cancer

- L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein.
- Les règles de prescription de la contraception sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

Traitements de l'infertilité chez les femmes indemnes de cancer

- Les règles de traitements de l'infertilité sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

Préservation de la fertilité avant chimiothérapie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- La greffe du cortex ovarien, après cryoconservation, n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 en raison du principe de précaution.
- Les autres techniques de préservation de la fertilité peuvent être proposées en informant des limites des connaissances scientifiques.

Accompagnement psychologique

- Une information sur la nécessité d'un accompagnement psychologique dans ces situations doit être délivrée par le clinicien à la patiente au cours du suivi lié au risque de cancer.
- Cet accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé tout au long du parcours chirurgical (prise de décision chirurgicale, vécu de l'intervention, difficultés psychiques postopératoires) et doit être effectué par un psycho-oncologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

RISQUES DE CANCERS

CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME

Femmes indemnes

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Femmes BRCA1/2 indemnes – Risque de cancer du sein**

Les estimations des pénétrances sont très variables selon les études [CHEN2007] [OFFIT2006][14]. Le risque cumulé à 70 ans de cancer du sein est de 51 à 75 % pour une femme porteuse d'une mutation de BRCA1 et de 33 à 54 % pour une mutation de BRCA2.

Selon les données de l'Institut de veille sanitaire, dans la population générale, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 48 763 en 2012. Le risque d'être atteint de ce cancer entre 0 et 74 ans varie selon la cohorte de naissance. Il passe de 5,8 % pour la cohorte née en 1920 à 9,7 % pour celle née en 1945 puis diminue un peu à 9,1 % pour la cohorte née en 1950[15].

En comparaison des femmes de la population générale, les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 sont à risque plus élevé de développer un cancer du sein, surtout à un âge précoce (cf. Tableau 1, Tableau 2,

Tableau 3). Ce risque dépend du gène muté. Ainsi, pour une jeune femme de 20 ans, le risque cumulé à 70 ans est plus élevé en cas de mutation BRCA1 que de mutation BRCA2, selon les estimations issues d'une méta-analyse de référence (54 % vs 45 %) [CHEN2007] et les estimations récentes de l'étude de cohorte prospective anglaise EMBRACE (60 % vs 55 %) [MAVADDAT2013].

Les cancers du sein surviennent plus précocement en cas de mutation BRCA1 que de mutation BRCA2. L'âge médian au diagnostic est de 40-42 ans pour BRCA1 et de 43-45 ans pour BRCA2 [MAVADDAT2012] [MAVADDAT2013] (cf. TABLEAU 4). Dans la cohorte internationale de l'International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS), l'âge médian au diagnostic est de 40,9±11,4 ans pour BRCA1 et de 43,1±10,5 ans pour BRCA2 [ANDRIEU2006].

Les estimations des pénétrances sont très variables selon les études pour des raisons multiples liées notamment au type d'étude, aux critères de sélection des femmes (recrutement sur la base de l'histoire familiale ou non) ou à l'année de naissance. Globalement, ces pénétrances varient principalement selon le gène BRCA muté et l'âge.

Le mode de vie et les facteurs hormonaux peuvent moduler ce risque et faire augmenter ou diminuer la pénétrance [FRIEBEL2014]. D'autres facteurs tels que les gènes modificateurs, correspondant à des polymorphismes présents dans la population générale auraient une influence sur le risque de cancer chez ces femmes (cf. annexe 2). Les données actuelles ne sont cependant pas encore suffisantes pour conclure quant à leur impact éventuel sur le dépistage, les traitements et le suivi des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2.

[14] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 25 : 1329-33 6.
Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. J Natl Cancer Inst 2006; 98 : 1675-7

[15] Données INVS de 2012 – cancer du sein : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides

Une corrélation semble exister entre le génotype (position de la mutation) et le phénotype. Une étude multicentrique (55 centres) internationale (33 pays), publiée en 2015, a été menée chez 19 581 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 11 900 de BRCA2 [REBBECK2015]. Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, 3 régions spécifiques d'un risque élevé de cancer du sein (BCCR : breast cancer cluster region) ont été identifiées au niveau des nucléotides : c.179 à c.505 (R[16]= 1,46 ; IC95 % [1,22-1,74] ; p<0,001), c.4328 à c.5563 (R=1,34 ; IC95 % [1,01-1,78] ; p=0,042) et c.5261 à c.5563 (R=1,38 ; IC95 % [1,22-1,55] ; p<0,001). Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, 3 autres régions ont été identifiées entre les nucléotides : c.1 à c.596 (R=1,71 ; IC95 % [1,06-2,78] ; p=0,028), c.772 à c.1806 (R=1,63 ; IC95 % [1,10-2,40] ; p=0,014) et c.7394 à c.8904 (R=2,31 ; IC95 % [1,69-3,16] ; p<0,001).

Tableau 1. Risque annuel de cancer du sein en fonction de l'âge [ANTONIOU2003]

AGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,02 %	0,02 %
25-29 ans	0,11 %	0,12 %
30-34 ans	0,74 %	0,36 %
35-39 ans	1,59 %	0,78 %
40-44 ans	2,92 %	0,91 %
45-49 ans	**4,28 %**	1,34 %
50 -54 ans	2,65 %	1,76 %
55-59 ans	3,01 %	2,00 %
60-64 ans	2,70 %	2,17 %
65-69 ans	2,96 %	**2,38 %**

Tableau 2. Risques cumulés à 70 ans de cancer du sein en fonction de l'âge [CHEN2007]

AGE	BRCA1	BRCA2
20 ans	54 % ; IC95 % [46-63]	45 % ; IC95 % [38-53]
30 ans	54 % ; IC95 % [45-63]	45 % ; IC95 % [38-53]
40 ans	49 % ; IC95 % [41-58]	42 % ; IC95 % [34-49]
50 ans	37 % ; IC95 % [30-44]	32 % ; IC95 % [26-38]
60 ans	19 % ; IC95 % 15-24	17 % ; IC95 % [14-20]

(le tableau intégral relatif aux risques cumulés par décennie en fonction de l'âge est consultable en annexe 1)

Tableau 3. Risques cumulés de cancer du sein[17]à 45 ans et à 70 ans pour une femme âgée de 20 ans ou moins

	BRCA1	BRCA2
Risque cumulé à 45 ans	25 à 40 % [INCA2009]	7 à 20 % [INCA2009]
Risque cumulé à 70 ans	51 à 75 % [INCA2009] 65 % ; IC95 % [44-78] [ANTONIOU2003][18] 54 % ; IC95 % [46-63] [CHEN2007] 60 % ; IC95 % IC [44-75] [MAVADDAT2013]	33 à 54 % [INCA2009] 45 % ; IC95 % [31-56] [ANTONIOU2003] 45 % ; IC95 % [38-53] [CHEN2007] 55 % ; IC95 % [41-70] [MAVADDAT2013]

[16] R = Risque relatif du cancer du sein / Risque relatif du cancer des annexes ; R<1 indique un risque de cancer des annexes élevé ; R>1 indique un risque de cancer du sein élevé.
[17] http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique/les-predispositions-genetiques
[18] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72 : 1117-30.

Tableau 4. Age médian au diagnostic du cancer du sein

	BRCA1	BRCA2
Age médian au diagnostic	40 (IQR[19] : 12,3) ans [MAVADDAT2012] 42,0 (IQR : 16,4) ans [MAVADDAT2013] 47 ans [SHAH2009] 40 ans [21-55] [RAMON2011] 40,9±11,4 ans [ANDRIEU2006]	43 (IQR : 13,0) ans [MAVADDAT2012] 45,0 (IQR : 7,3) ans [MAVADDAT2013] 39 ans [29-71] [RAMON2011] 43,1±10,5 ans [ANDRIEU2006]

Femmes atteintes d'un 1er cancer du sein

CANCER DU SEIN CONTROLATÉRAL

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Femmes BRCA1/2 atteintes d'un cancer du sein – Risque de cancer du sein controlatéral**

Selon les séries, le risque de cancer du sein controlatéral à 10 ans varie de 25 à 31 % en cas de mutation BRCA1/2, alors qu'il est de 4 à 8 % pour les cas sporadiques. Cela correspond à un risque annuel de 2 à 3 % (LIEBENS2006)[20] et donc un risque relatif de 4 à 6 si l'on prend un risque de base annuel de 0,5 %.

En comparaison des femmes de la population générale, les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 et atteintes d'un premier cancer du sein sont à risque plus élevé de développer un cancer du sein controlatéral. Malone rapporte que le risque cumulé à 10 ans de cancer du sein controlatéral est environ 4 fois plus élevé chez les femmes porteuses de mutation BRCA1/2 qu'en cas de cancer du sein sporadique (cf. TABLEAU 5) [MALONE2010]. Dans une revue systématique de la littérature, Bordeleau met en évidence un risque à 10 ans de 20-40 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 vs 5-6 % dans la population générale [BORDELEAU2010].

Tableau 5 Risque cumulé à 10 ans de cancer du sein controlatéral en fonction de l'âge de survenue du 1er cancer du sein : BRCA1/2 vs cancers sporadiques [MALONE2010]

Age de survenue du 1er cancer du sein	BRCA1/2	Cancers sporadiques
25-29 ans	29,0 %	6,1 %
30-34 ans	31,6 %	6,8 %
35-39 ans	24,4 %	5,1 %
40-44 ans	20,0 %	4,1 %
45-49 ans	13,1 %	5,3 %
50 -54 ans	11,7 %	4,7 %

Le risque de cancer du sein controlatéral dépend du gène muté. Le risque cumulé à 10 ans de cancer du sein controlatéral est proche de 20 % en cas de mutation de BRCA1 et de 13 % en cas de mutation de BRCA2 ; ce risque à 25 ans est de 44-48 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 33-47 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [RHIEM2012] [GRAESER2009B]. Dans l'étude de cohorte prospective anglaise, le risque cumulé à 70 ans de cancer du sein controlatéral est de 83 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 62 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [MAVADDAT2013] (cf. TABLEAU 6).

Le cancer du sein controlatéral survient plus précocement en cas de mutation BRCA1 que de mutation BRCA2. L'âge médian au diagnostic est de 46-48 ans pour les BRCA1 et de 51-54 ans pour les BRCA2 [MAVADDAT2012] [MAVADDAT2013] (cf. TABLEAU 7).

[19] IQR: Interquartile range, ou l'écart interquartile est une mesure de dispersion qui s'obtient en faisant la différence entre le troisième et le premier quartile.
[20] Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. Eur J Cancer 2007; 43 : 238-57.

Le risque de cancer du sein controlatéral est fonction de l'âge de survenue du premier cancer du sein. Lorsque le 1er cancer est survenu à un âge relativement jeune (< 40 ans), le risque cumulé à 10 ans, 15 ans ou à 25 ans est plus élevé [RHIEM2012] [GRAESER2009B] [VANDENBROEK2016A] (cf. Tableau 6). Lorsque le 1er cancer a été diagnostiqué avant 41 ans, le risque cumulé à 10 ans est de 25,5 % (IC95 % [17,4-34,4]) et 17,2 % (IC95 % [5,4-34,7]), respectivement pour BRCA1 et BRCA2, comparé à 15,6 % (IC95 % [8,5-24,5] et 7,2 % (IC95 % [1,9-17,5]), respectivement, pour celles dont le 1er cancer a été diagnostiqué entre 41 ans et 49 ans, p=0,02 [VANDENBROEK2016A]).

Le risque cumulé le plus élevé est retrouvé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 avec un 1er cancer du sein survenant avant l'âge de 35 ans (risque cumulé à 25 ans : 61,6 % ; IC95 % [49,0-74,1] [RHIEM2012]) ou pour les 2 types mutationnels lorsque le 1er cancer du sein est survenu avant l'âge de 40 ans (BRCA1 : 62,9 % ; IC95 % [50,4-75,4] et BRCA2 : 63,0 % ; IC95 % [32,8-93,2] [GRAESER2009B].

D'autres facteurs associés au risque de cancer du sein controlatéral ont été étudiés. Le risque controlatéral augmenterait chez les femmes ayant un 1er cancer du sein avant 50 ans, n'ayant pas eu d'ovariectomie (risque cumulé à 15 ans : 58 %) mais aussi chez les femmes, quel que soit leur âge, ayant au moins 2 apparentées de 1er degré avec un cancer du sein (≥2 vs <2 : 50 % vs 36 % ; p=0,005). Le risque cumulé à 15 ans de cancer du sein controlatéral est plus élevé chez les femmes âgées de moins de 50 ans et porteuses de mutation de BRCA1 (RR=1,40 ; IC95 % [1,08-1,81] ; p=0,01) [METCALFE2011A] (cf. TABLEAU 8). L'étude de Rhiem n'a cependant pas retrouvé d'association significative avec ces facteurs [RHIEM2012].

Après ajustement sur les variables « hormonothérapie », « chimiothérapie », « radiothérapie » et « ovariectomie », ce risque cumulé reste plus élevé en cas de mutation de BRCA1 que de mutation de BRCA2 [METCALFE2011A] [RHIEM2012] (HR=1,58 ; IC95 % [1,07-2,33] ; p=0,02) [GRAESER2009B] [MALONE2010] (cf. Tableau 6).

Tableau 6. Risque annuel et risques cumulés de cancer du sein controlatéral, entre 5 et 25 ans après le 1er cancer du sein, et à l'âge de 70 ans.

	BRCA1	BRCA2
Risque annuel de cancer du sein controlatéral	4 à 6 % [INCA2009]	2 à 4 % [INCA2009]
Risque cumulé à 5 ans	10,4 % ; IC95 % [8,3-12,5] [RHIEM2012]	4,5 % ; IC95 % [2,5-6,5] [RHIEM2012]
Risque cumulé à 10 ans	20 – 40 % [BORDELEAU2010]	
	20,4 % ; IC95 % [17,1-23,7] [RHIEM2012] 18,5 % ; IC95 % [14,2-22,8] [GRAESER2009B] 21,1 % ; IC95 % [15,4-27,4] [VANDENBROEK2016A]	13,2 % ; IC95 % [9,2-17,2] [RHIEM2012] 13,2 % ;IC95 % [7,9-18,5] [GRAESER2009B] 10,8 % ; IC95 % [4,7-19,6] [VANDENBROEK2016A]
Risque cumulé à 15 ans	28,7 % ; IC95 % [24,4-32,9] [RHIEM2012] 36,1 % [METCALFE2011A]	19,0 % ; IC95 % [13,5-24,4] [RHIEM2012] 28,5 % [METCALFE2011A]
Risque cumulé à 25 ans	44,1 % ; IC95 % [37,6-50,6] [RHIEM2012] 48,1 % ; IC95 % [38,3-57,9] [GRAESER2009B]	33,5 % ; IC95 % [22,4-44,7] [RHIEM2012] 47,1 % ; IC95 % [28,9-65,3] [GRAESER2009B]
Risque cumulé à l'âge de 70 ans	83 % ; IC95 % [69-94] [MAVADDAT2013]	62 % ; IC95 % [44-79,5] [MAVADDAT2013]

Tableau 7. Age médian au diagnostic du cancer du sein controlatéral

Age médian au diagnostic	46 (IQR : 13,6) ans [MAVADDAT2012] 48,6 (IQR :14,4) [MAVADDAT2013]	51 (IQR : 13,9) ans [MAVADDAT2012] 54,1 (IQR : 14,6) [MAVADDAT2013]

Tableau 8. Risques cumulés de cancer du sein controlatéral en fonction de l'âge au diagnostic du 1er cancer du sein

Age au diagnostic du 1er cancer du sein	BRCA1	BRCA2
Risque cumulé à 15 ans		
< 40 ans	42,0 % [METCALFE2011A]	
< 50 ans	37,6 % [METCALFE2011A]	
> 50 ans	16,8 % [METCALFE2011A]	
Risque cumulé à 25 ans		
< 40 ans	55,1 ; IC95 % [45,4-64,9] [RHIEM2012] 62,9 % ; IC95 % [50,4-75,4] [GRAESER2009B]	38,4 ; IC95 % [18,5-58,2] [RHIEM2012] 63,0 % ; IC95 % [32,8-93,2] [GRAESER2009B]
40-50 ans	43,7 % ; IC95 % [24,9-62,5] [GRAESER2009B]	48,8 % ; IC95 % [22,7-74,9] [GRAESER2009B]
≥ 50 ans	21,6 % ; IC95 % [12,3-30,8] [RHIEM2012] 19,6 % ; IC95 % [5,3-33,9] [GRAESER2009B]	15,5 % ; IC95 % [7,8-23,3] [RHIEM2012] 16,7 % ; IC95 % [1,0-32,4] [GRAESER2009B]

CANCER DU SEIN HOMOLATÉRAL

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Femmes BRCA1/2 atteintes d'un cancer du sein - Risque de cancer du sein homolatéral**

Le risque de récidive locale dans le sein traité n'est pas très différent en cas de mutation BRCA1/2 et dans les formes sporadiques (LIEBENS2007)[21] (KIROVA2005)[22] (ROBSON2004)[23].

En termes de récidive (2ème événement) à 5 ans au niveau du sein homolatéral, la majorité des études analysées dans une revue systématique n'a pas montré de différence significative entre les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2 et les femmes ayant développé un cancer sporadique (en fonction des études : 14 % vs 16 % ; p=0,84 ; 6 % vs 7 % ; p=0,93 ; 17 % vs 15 % ; p=0,16) [BORDELEAU2010], et ce même après ajustement sur les différents facteurs pronostiques connus (âge, taille tumorale, atteinte ganglionnaire, statut des récepteurs hormonaux,…).

En revanche au-delà de 5 ans, une étude de cohorte prospective retrouve chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 atteintes de cancer du sein après un suivi de 12 ans, une augmentation significative du risque de 2ème événement homolatéral par rapport aux cas sporadiques (49 % vs 21 % ; p=0,007) [HAFFTY2002][24] (référencée dans la revue [BORDELEAU2010]). L'analyse de l'étude de Pierce qui comporte un suivi à plus long terme confirme une augmentation du risque homolatéral après 7 ans en cas de mutation de BRCA1 ou 2 (risque cumulé à 15 ans : 23,5 % en cas de traitement conservateur vs

[21] Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 238-57.
[22] Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41 : 2304-11.
[23] Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, *et al. À* combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6 : R8-R17.
[24] Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC et al (2002) Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet 359:1471–1477.

5,5 % en cas de mastectomie ; p<0,001) [PIERCE2010]. De même, l'étude de Metcalfe rapporte, en cas de traitement conservateur, un risque homolatéral cumulé à 15 ans de 15,8 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1 ou 2 (IC95 % [10,6–21,0%]) mais ne compare pas ce risque à celui retrouvé chez les femmes ayant eu une mastectomie du sein homolatéral [METCALFE2011B].

Une méta-analyse de 10 études publiée en 2014, portant sur 526 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et 2320 femmes non porteuses de mutation (témoins) et portant sur 10 études, évalue le risque de 2ème événement homolatéral chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein qui ont été traitées par une **chirurgie mammaire conservatrice** suivie d'une radiothérapie [VALACHIS2014]. Les résultats indiquent :

- qu'il n'existe globalement pas de différence significative entre les femmes porteuses de la mutation et la population générale (RR=1,45 ; IC95 % [0,98-2,14] ; p=0,07) ;
- mais qu'une différence significative apparaît dans les 5 études (1634 patientes) ayant un suivi ≥ à 7 ans (RR=1,51 ; IC95 % [1,15-1,98] ; p=0,003). Cette différence significative sur le long terme pourrait s'expliquer par une augmentation du risque de 2ème cancer homolatéral chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 par rapport aux non porteuses de mutation, ce qui est retrouvé dans les 2 études différenciant la vraie récidive locorégionale (RR=1,37 ; IC95 % [0,44-4,21] ; p=0,59) du 2ème cancer (RR=2,07 ; IC95 % [0,99-4,36] ; p=0,05) ;
- qu'il n'existe pas de différence significative en termes de risque de 2ème événement homolatéral entre les femmes BRCA1 et les femmes BRCA2 (RR=0,76 ; IC95 % [0,49-1,16] ; p=0,20).

CANCER DU SEIN CHEZ LES HOMMES PORTEURS D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

Dans la population générale, l'incidence de cancer du sein est estimée à 1,08 cas pour 100 000 hommes et le risque cumulé à 70 ans de risque de cancer du sein est de 0,067 % [TAI2007].

Chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, les risques cumulés de cancer du sein sont significativement plus élevés en comparaison des hommes de la population générale et diffèrent selon le gène muté [TAI2007]. Chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA2, le risque cumulé à 70 ans varie de 6,8 % (IC95 % [3,2-12]) [TAI2007] à 7,1 % [5,2-8,6] [EVANS2010] et à 80 ans il est de 8,4 % (IC95 % [6,2-10,6] [EVANS2010]). Chez les hommes porteurs de mutation BRCA1, le risque cumulé à 70 ans de cancer du sein est estimé à 1,2 % (IC95 % [0,22-2,8]) [TAI2007].

Dans la mise à jour de 2006 des recommandations Inserm-FNCLCC publiée en 1998 et 1999[25] sur l' « identification et la prise en charge des prédispositions héréditaires au cancer du sein et de l'ovaire », les auteurs précisent pour les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est proche de celui des femmes de 40 à 49 ans de la population générale [EISINGER2006].

[25] - Inserm–FNCLCC. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelles prises en charge ? Paris: Inserm; 1998.
- Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espiè M, Janiaud P, et al. Expertise collective Inserm–FNCLCC. Recommandations sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Bull Cancer 1999;86:307–13.

CANCER DES ANNEXES

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Risque de cancer des annexes**

Le risque de cancer des annexes est associé au risque de cancer du sein pour les mutations de BRCA1 et BRCA2. Le risque de cancer des annexes dépend de l'âge et du gène en cause [ROBSON2007B][26] [ANTONIOU2003][27] (cf. Tableau 9). Le risque cumulé à 70 ans est de 22 à 51 % pour BRCA1 et de 4 à 18 % pour BRCA2.

Selon les données de l'InVS, dans la population générale, le nombre de nouveaux cas de cancer des annexes a été estimé à 4 615 en 2012. L'âge médian au diagnostic est de 66 ans. Le risque d'être atteint de ce cancer entre 0 et 74 ans varie selon la cohorte de naissance. Il passe de 1,05 % à 1,09 %, pour les cohortes nées en 1920 et en 1930, puis diminue progressivement jusqu'à 0,90 % pour la cohorte née en 1950[28].

En comparaison des femmes de la population générale, les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 sont à risque plus élevé de développer un cancer des annexes. Ce risque varie selon le gène BRCA muté (cf. Tableau 9). Ainsi, pour une jeune femme de 20 ans, le risque cumulé à 70 ans est plus élevé en cas de mutation de BRCA1 que de mutation de BRCA2, selon les estimations de la méta-analyse de Chen (39 % versus 16 %) [CHEN2007] et selon celles de l'étude de cohorte prospective anglaise (59 % vs 16 %) [MAVADDAT2013].

Le cancer des annexes survient plus précocement en cas de mutation de BRCA1 que de mutation BRCA2. L'âge médian au diagnostic est de 60,1 ans (IQR ou écart interquartile : 15,6) pour les BRCA1 et de 62,0 ans (IQR ou écart interquartile : 13,2) pour les BRCA2 [MAVADDAT2013] (cf.TABLEAU 12).

Alors que l'âge au diagnostic est plus bas chez les femmes qui ont une mutation de BRCA1 que chez les femmes non porteuses de la mutation (52±10 ans vs 58±12 ans ; p<0,001), les femmes BRCA2 semblent un peu plus âgées au moment du diagnostic (60±11 ans vs 58±12 ans ; p=0,04) [BOLTON2012] (cf.TABLEAU 12].

Chez les femmes n'ayant pas eu d'ovariectomie, lorsque le risque de cancer des annexes/trompes/péritoine est évalué en fonction de l'âge, l'incidence annuelle la plus élevée est relevée entre 50 et 59 ans pour les femmes BRCA1 (risque annuel : 1,7 %) et entre 60 et 69 ans pour les BRCA2 (risque annuel : 0,63%) [FINCH2014] (cf.TABLEAU 13).

Les estimations des pénétrances varient principalement selon le gène BRCA muté et l'âge et diminuent en fonction de l'âge (cf. TABLEAU 10). Indépendamment de l'âge, le risque cumulé à 70 ans est de 22 à 59 % pour BRCA1 et de 4 à 18 % pour BRCA2 [CHEN2007] [INCA2009] [MAVADDAT2013] (cf. (le tableau intégral relatif aux risques cumulés par décennie en fonction de l'âge est consultable en annexe 1) Tableau 1).

Le mode de vie et les facteurs hormonaux peuvent moduler ce risque et faire augmenter ou diminuer la pénétrance [FRIEBEL2014]. D'autres facteurs tels que les gènes modificateurs, correspondant à des polymorphismes présents dans la population générale auraient une influence sur le risque de cancer des annexes chez ces femmes. Les données actuelles ne sont cependant pas encore suffisantes pour conclure quant à leur impact sur le dépistage, les traitements et le suivi des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2.

Une corrélation semble exister entre le génotype (position de la mutation) et le phénotype. Une étude récente multicentrique (55 centres) internationale (33 pays) a été menée chez 19 581 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 11 900 de BRCA2 [REBBECK2015]. Chez les femmes porteuses d'une

[26] Robson ME. Treatment of hereditary breast cancer. Semin Oncol 2007; 34 : 384-91.
[27] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72 : 1117-30.
[28] Données INVS de 2012 – cancer des annexes : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides

mutation de BRCA1, une région spécifique d'un risque élevé de cancer des annexes (OCCR : ovarian cancer cluster region) a été identifiée entre les nucléotides c.1380 et c.4062 (aux environs de l'exon 11) (R[29]= 0,62 ; IC95 % [0,56-0,70] ; p<0,001). Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, 3 régions ont été identifiées entre les nucléotides c.3249 à c.5681, adjacent au nucléotide c. 5946delT (6174delT ; RHR=0,51; IC95 % [0,44-0,60] ; p<0,001) et entre les nucléotides c.6645 à c.7471 (R=0,57 ; IC95 % [0,41-0,80] ; p=0,001).

Tableau 9. Risque annuel de cancer des annexes en fonction de l'âge [ANTONIOU2003]

AGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,001 %	0,001 %
25-29 ans	0,002 %	0,002 %
30-34 ans	0,18 %	0,004 %
35-39 ans	0,28 %	0,01 %
40-44 ans	0,87 %	0,08 %
45-49 ans	1,49 %	0,14 %
50 -54 ans	0,96 %	0,60 %
55-59 ans	1,19 %	**0,75 %**
60-64 ans	2,26 %	0,38 %
65-69 ans	**2,49 %**	0,42 %

Tableau 10. Risques cumulés à 70 ans de cancer des annexes en fonction de l'âge [CHEN2007]

AGE	BRCA1	BRCA2
20 ans	39 % ; IC95 % [34-44]	16 % ; IC95 % [12-20]
30 ans	39 % ; IC95 % [34-43]	16 % ; IC95 % [12-20]
40 ans	38 % ; IC95 % [33-41]	16 % ; IC95 % [12-20]
50 ans	34 % ; IC95 % [29-36]	14 % ; IC95 % [11-17]
60 ans	22 %; IC95 % [20-23]	9,8 % ; IC95 % [7,8-11]

(le tableau intégral relatif aux risques cumulés par décennie en fonction de l'âge est consultable en annexe 1)

Tableau 11. Risques cumulés de cancer des annexes[30] en fonction de l'âge à 45 ans et à 70 ans pour une femme âgée de 20 ans ou moins

	BRCA1	BRCA2
Risque cumulé à 45 ans	10 % [INCA2009]	1 % [INCA2009]
Risque cumulé à 70 ans	22 à 51 % [INCA2009] 40 % ; IC95 % [35-46] [CHEN2007] 59 % ; IC95 % [43-76] [MAVADDAT2013]	4 à 18 % [INCA2009] 18 % ; IC95 % [13-23] [CHEN2007] 16,5 % ; IC95 % [7,5-34,0] [MAVADDAT2013]
Risque de cancer des annexes associé à un cancer du sein	24 % [INCA2009]	8% [INCA2009]

Tableau 12. Age médian et moyen au diagnostic du cancer des annexes

	BRCA1	BRCA2
Age médian au diagnostic	60,1 (IQR : 15,6) ans [MAVADDAT2013]	62,0 (IQR : 13,2) ans [MAVADDAT2013]
Age moyen au diagnostic	52±10 ans [BOLTON2012]	60±11 ans [BOLTON2012]

[29] R = Risque relative du cancer du sein / Risque relatif du cancer des annexes ; R<1 indique un risque de cancer des annexes élevé ; R>1 indique un risque de cancer du sein élevé.

[30] http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique/les-predispositions-genetiques

Tableau 13. Risque annuel de cancer des annexes, des trompes de Fallope et du péritoine en fonction de l'âge [FINCH2014]

AGE	BRCA1	BRCA2
30-34 ans	0,23 %	0 %
35-39 ans	0,27 %	0 %
40-49 ans	1,09 %	0,085 %
50 -59 ans	1,67 %	0,59 %
60-69 ans	0,92 %	0,63 %
70-74 ans	0,61 %	0,27 %

AUTRES CANCERS : MÉLANOME, PANCRÉAS, PROSTATE

Chez les femmes ou hommes porteurs d'une mutation de BRCA1, même si les résultats des études ne sont pas concordants, il semble globalement qu'une mutation de BRCA1 ne soit pas associée à un sur-risque de mélanome ou de cancer de la prostate (cf. TABLEAU 14). Une augmentation du risque de cancer du pancréas associée à la mutation de BRCA1 est mise en évidence dans une étude [MOCCI2013], ce sur-risque n'étant pas retrouvé dans une autre étude [MORAN2012].

Les résultats apparaissent plus concordants en cas de mutation de BRCA2 et mettent en évidence une augmentation du risque de mélanome, de cancer du pancréas et de la prostate associée à une mutation de ce gène, mais ce sur-risque reste modéré (cf. Tableau).

Tableau 14. Risque de mélanome, de cancers du pancréas ou de la prostate chez les femmes ou les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

Cancers	BRCA1 vs non porteurs de la mutation	BRCA2 vs non porteurs de la mutation
Mélanome	RR=0,9 ; IC 95 % [0,1-3,1] (mélanome cutané) [MORAN2012]	RR=2,6 ; IC95 % [1,0-5,7] (mélanome cutané) RR=99,4 ; IC 95 % [11,1-359,8] (mélanome choroïdien) [MORAN2012]
Pancréas	RR=0,8 ; IC 95% [0,1-2,9][MORAN2012] SIR[31]= 4,11 ; IC95 % [2,94-5,76] [MOCCI2013]	RR=4,1 ; IC95 % [1,9-7,8] [MORAN2012] SIR=5,79 ; IC95 % [4,28-7,84] [MOCCI2013]
Prostate	OR=1,4 ; IC 95 % [0,6-3,2] [AGALLIU2009] Pas de différence significative ; p=0,71 [GALLAGHER2010] OR=1,36 ; IC95 % [0,87-2,14] ; p=0,18 [FACHAL2011] (méta-analyse avec données provenant uniquement de porteurs de mutation BRCA1 fondatrices juives Ashkénazes) RR=3,75 ; IC95 % [1,02-9,6] [LEONGAMORNLERT2012] RR=1,0 ; IC95 % [0,4-2,3] [MORAN2012]	OR=1,9 ; IC95 % [0,9-4,1] ; p NS [AGALLIU2009] OR=3,2 ; IC95 % [1,4-7,3] ; p S (pour score de Gleason entre 7 et 10) [AGALLIU2009] OR=3,18 ; IC95 % [1,52-6,66] ; p=0,002 [GALLAGHER2010] RR=6,3 ; IC95 % [4,3-9,0] [MORAN2012] (Significatif)

En termes de risque absolu, les données sont concordantes et suggèrent que peu de personnes porteuses d'une m

utation de BRCA1 ou de BRCA2 développeraient un mélanome ou un cancer du pancréas ou de la prostate et que, par ailleurs, ces cancers sont plus fréquemment observés en cas de mutation BRCA2 qu'en cas de mutation de BRCA1 (cf. tableau 16).

[31] Standardized Incidence Ratio

Tableau 15. Nombre de cas de mélanome, de cancers du pancréas ou de la prostate observés chez les femmes ou les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2 (sur un suivi moyen de 22 ans pour l'étude de Moran et suivi de 1950 à 2009 pour l'étude de Mocci)

Cancers	BRCA1	BRCA2
Mélanome	2,4/1815 (0,13 %) [MORAN2012]	6,0/1526 (0,39 %) [MORAN2012]
Pancréas	1,8/1815 (0,099 %) [MORAN2012] 61 familles/538 avec mutation de BRCA1 avec 1 membre atteint de cancer du pancréas (soit 11,3 %) et 4 familles/538 avec au moins 2 membres atteints de cancer du pancréas (0,7 %) [MOCCI2013]	8,9/1526 (0,58 %) [MORAN2012] 49 familles/383 avec mutation de BRCA2 avec 1 membre atteint de cancer du pancréas (soit 12,8 %) et 7 familles/538 avec au moins 2 membres atteints de cancer du pancréas (1,8 %) [MOCCI2013]
Prostate	6,1/80 hommes BRCA1/2 (7,63 %) [MORAN2012]	31,7/82 hommes BRCA1/2 (38,7 %) [MORAN2012]

CONCLUSIONS

Risques de cancers

Cancer du sein

Les études publiées depuis 2009 confirment un certain nombre de conclusions connues antérieurement.

Chez les femmes indemnes de cancer du sein

- Celles ayant une mutation de BRCA1/2 ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein à un âge précoce en comparaison des femmes de la population générale ;
- Le risque de développer un cancer du sein est plus important en cas de mutation de BRCA1 (risque cumulé à 70 ans de 51 % à 75 %) que de mutation de BRCA2 (risque cumulé à 70 ans de 33 à 55 %). Les cancers du sein surviennent plus précocement en cas de mutation de BRCA1 (âge médian : 40 ans) que de mutation de BRCA2 (âge médian : 43 ans). **Niveau de preuve : A.**

Chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein

- En cas de mutation de BRCA1 ou de BRCA2, le risque de cancer du sein controlatéral est plus élevé qu'en cas de cancer sporadique (risque multiplié par 4, de l'ordre de 20 à 40 % à 10 ans). **Niveau de preuve : B2.**
- Pour les 5 premières années de suivi, en cas de mutation de BRCA1 ou de BRCA2, après traitement conservateur, le risque de récidive homolatérale est similaire à celui des cancers sporadiques. **Niveau de preuve : B2.**

Les données publiées depuis 2009 apportent des informations complémentaires sur les aspects suivants.

Chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein

- En cas de mutation de BRCA1, le risque de cancer du sein controlatéral est plus élevé qu'en cas de mutation de BRCA2 et celui-ci survient plus précocement. Ce risque serait plus élevé lorsque le 1er cancer du sein est survenu à un âge relativement jeune (moins de 40 ans) ou chez les femmes âgées de moins de 50 ans ayant au moins 2 apparentées de 1er degré avec un cancer du sein. **Niveau de preuve : B2.**
- Au-delà de 5 ans, le risque de 2ème événement (récidive ou nouvelle tumeur) homolatéral chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 est augmenté en comparaison des femmes atteintes d'un cancer du sein de la population générale. **Niveau de preuve : A.**

Cancer du sein chez l'homme

- Chez les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est supérieur à celui des hommes de la population générale. Ce risque est plus élevé en cas de mutation BRCA2 (risque cumulé à 70 ans autour de 7 %) qu'en cas de mutation BRCA1 (risque cumulé à 70 ans autour de 1 %). **Niveau de preuve : C.**

Cancer des annexes

- Les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 sont également plus à risque de développer un cancer des annexes que les femmes de la population générale. **Niveau de preuve : A.**
- Ce risque varie également en fonction de l'âge et du gène muté : le risque de survenue de cancer des annexes est plus élevé et le cancer survient plus précocement en cas de mutation de BRCA1 (risque cumulé à 70 ans de 22 % à 59 % ; âge médian au diagnostic : 52 ans ± 10 ans) qu'en cas de mutation de BRCA2 (risque cumulé de 4 à 18 % à 70 ans ; âge médian au diagnostic : 60 ans ± 11 ans). **Niveau de preuve : B2.**

Autres cancers : mélanome de la peau, cancer du pancréas, cancer de la prostate[32]

- Bien que les études ne soient pas concordantes, une mutation de BRCA1 ne semble pas associée à un sur-risque de mélanome, de cancer du pancréas ou de cancer de la prostate. Les données semblent plus concordantes pour une mutation de BRCA2 qui serait associée à un sur-risque modéré de survenue de ces cancers. **Niveau de preuve : B2.**

[32] Le dépistage et les traitements de réduction du risque de ces cancers sort du champ de l'expertise de cette recommandation.

CARACTÉRISTIQUES TUMORALES

CANCER DU SEIN

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Caractéristiques tumorales – Cancer du sein**

Les cancers du sein liés à BRCA1 sont souvent « triple négatif » ou basal-like (pas de récepteurs estrogènes ou progestérone, pas de surexpression de HER2-neu) et souvent plus évolutifs que les formes sporadiques. À ce jour, les cancers du sein liés à BRCA2 n'ont pas été associés à un phénotype spécifique, mais des différences avec les cancers sporadiques ont été décrites, en particulier une grande fréquence de haut grade et de récepteurs positifs [BANE2007][33] [LAKHANI1998][34].

Cancers du sein invasifs

Les différences dans les phénotypes tumoraux observées entre les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 sont les suivantes :

- les cancers médullaires ou médullaires atypiques sont plus fréquents chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (9,4 % versus 2,2 % chez les BRCA2 ; OR[BRCA2]=0,25 ; IC95 % [0,18-0,35] ; p<0,001) [MAVADDAT2012] et les cancers lobulaires plus fréquents chez les BRCA2 (8,4 % versus 2,2 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ; OR[BRCA2]=3,3 ; IC95 % [2,4-4,4] ; p<0,001). Néanmoins, les histologies canalaires (carcinomes infiltrants de type non spécifique[35]) restent les plus fréquentes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (respectivement de 80 % et 83 %) [MAVADDAT2012] ;
- le grade histologique est plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 [RIJNSBURGER2010] [PASSAPERUMA2012] (77 % de grade 3 vs 50 % chez les BRCA2 : OR=0,32 ; IC95 % [0,23 – 0,45]) [MAVADDAT2012] ; toutefois, cette différence n'est plus significative après ajustement sur le statut RE (expression de récepteurs à l'œstrogène) [RIJNSBURGER2010] [MAVADDAT2012]. Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, les tumeurs de grade 3 seraient moins souvent de statut RE positif que les tumeurs de grade 1 (OR[RE+]=0,12 ; IC95 % [0,07-0,21] ; p<0,001) pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et OR[RE+]=0,33 ; IC95 % [0,17-0,63] ; p=0,001 pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2) [MAVADDAT2012] ;
- les tumeurs RE/RP négatives (non expression de récepteurs à l'œstrogène ou à la progestérone) chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1 ou BRCA2 (76,2 % vs 29,2 % ; p<0,0001) [MAURICE2012] [PASSAPERUMA2012] et triples négatives (68 % vs 16 %) sont plus fréquentes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 [MAVADDAT2012].

La taille histologique des tumeurs chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 est plus souvent rapportée comme étant plus élevée en comparaison aux tumeurs avec mutation de BRCA2 [RIJNSBURGER2010] [HEIJNSDIJK2012] [MAURICE2012]. Néanmoins, ces résultats sont issus de petites séries dans lesquelles les modalités de surveillance des femmes avant la survenue du 1er cancer étaient hétérogènes.

Il n'est pas reporté de différence significative en termes d'atteinte ganglionnaire entre les cancers chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [RIJNSBURGER2010] [MAURICE2012] [PASSAPERUMA2012].

[33] Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. Am J Surg Pathol 2007; 31 : 121-8.
[34] Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst 1998; 90 : 1138-45.
[35] Carcinome infiltrant de type non spécifique (anciennement carcinome canalaire infiltrant) selon la classification histologique des cancers du sein de l'OMS 2012.

En termes de stade du cancer, les données sont manquantes sur les 3 articles identifiés [MAVADDAT2012] [RIJNSBURGER2010] [HEIJNSDIJK2012].

Les données comparant les cancers chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 aux cancers sporadiques sont encore limitées. Elles concernent surtout les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et retrouvent des cancers :

- de plus haut grade (95 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 vs 77 % pour les cancers sporadiques ; p<0,001) [GOODWIN2012] ;
- avec une activité mitotique élevée (OR=4,22 ; IC95 % [1,353-13,18] ; p=0,013) [DELACRUZ2012] ;
- plutôt de statut RE- (76,92 % vs 26,92 % ; p<0,001) ou de statut RP- (73,68 % vs 45,38 % ; p=0,003) [ARUN2009] ou triples négatives [SHAH2009] et donc moins souvent de statut RE+ ou équivoque (25,5 % vs 68,7 % ; p<0,001) [GOODWIN2012] (OR=0,243 ; IC95 % [0,070-0,840] ; p=0,025) [DELACRUZ2012] ou de statut RP+ ou équivoque (37,2 % vs 66,8 % ; p<0,001) [GOODWIN2012] ;
- plutôt HER2 négatifs, sur la base de données IHC sur une petite série (0 % vs 15 % ; p=0,2) [ARUN2009] [LAKHANI2002] ;
- moins fréquemment de stade I (51 % vs 63 % ; p<0,001) [GOODWIN2012] ; ces derniers semblent plutôt de statut tumoral RE- et RP- et de plus faible grade que les cancers chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 de stade avancé [GRAESER2009A].

Les cancers des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 ne sont pas très différents des cancers sporadiques [LAKHANI2002][36] [GOODWIN2012] sauf pour des grades plus élevés (2 et 3) plus fréquents (89 % vs 77 % ; p<0,001) [GOODWIN2012].

Le taux de cancers avec atteinte ganglionnaire chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 n'est pas significativement différent de celui retrouvé pour les cancers sporadiques. Dans l'étude de cohorte rétrospective de Noori incluant 235 patientes atteintes de cancer du sein dont 74 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et dont 92 femmes avec envahissement ganglionnaire, ce taux était de 45,9 % chez les femmes BRCA1/1 versus 36 % chez celles non porteuses d'une mutation (p=0,15) [NOORI2014].

Avec l'augmentation de l'âge au diagnostic, le taux des tumeurs de plus petite taille augmente [HEIJNSDIJK2012] ; la proportion des tumeurs RE-, RP- et triples négatives semble diminuer chez les femmes BRCA1 (respectivement, p<0,001, p=0,02 ; p=0,01) et augmenter chez les femmes BRCA2 en fonction de l'âge (respectivement, p<0,001 ; p<0,001 ; p=0,001) [MAVADDAT2012].

Les tumeurs RE+ seraient plus fréquentes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 « âgées » que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 « plus jeunes » (>60 ans vs <30 ans : 55,6 % vs 24,6 % ; p=0,009) [GRAESER2009A] (≥50 ans vs <50 ans : 57 % vs 29 % ; p=0,005) [TUNG2010].

Cancers du sein in situ (CCIS)

Les résultats pour 2010 du programme de dépistage organisé montrent que les CCIS représentent 15,2 % de l'ensemble des cancers du sein dépistés (pour 15,4 % en 2006 et 14,5 % en 2004).

Les données relatives aux cancers in situ chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 sont limitées.

La prévalence des mutations du gène BRCA1 et du gène BRCA2 en cas de carcinomes canalaires in situ issus de la population générale semble faible (0,8 % et 2,4 %, respectivement) [CLAUS2005][37]. À noter que dans cette étude, sur les 369 cas de CCIS issus d'une étude cas-témoins en population dans l'État du Connecticut aux USA, seules 3 femmes étaient porteuses d'une mutation BRCA1 et 9 femmes étaient porteuses d'une mutation de BRCA2. Les auteurs soulignent cependant que ces taux de prévalence sont similaires aux taux des cas invasifs de population, sans sélection sur l'âge et l'histoire familiale.

[36] Lakhani et al. 2002 ; J Clin Oncol. 2002 May 1;20(9):2310-8 ; The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2.

[37] JAMA. 2005 Feb 23;293(8):964-9 ; Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ.

À partir de la série de Claus [CLAUS2005], Mazzola a calculé la pénétrance des carcinomes in situ chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ; celle-ci semble plus élevée par rapport à celle dans la population générale (risque estimé des carcinomes in situ à l'horizon d'une vie 6,21 % vs 0,98 %, respectivement) [MAZZOLA2013].

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, la distribution de la pénétrance des carcinomes in situ purs en fonction de l'âge est comparable à celle de la population générale, malgré un léger décalage du pic de la courbe de pénétrance des femmes porteuses d'une mutation vers les âges les plus jeunes (âge médian de 46 ans versus 59 ans) [MAZZOLA2013].

La prévalence des mutations BRCA1/2 est significativement plus élevée chez les femmes chez lesquelles un carcinome in situ[38] a été diagnostiqué à un âge relativement jeune, sans histoire familiale de cancer du sein ou des annexes [HALL2010] :

- < 40 vs ≥ 40 ans : OR=1,8 ; IC95 % [1,3-2,3] ;
- < 50 vs ≥ 50 ans : OR=1,5 ; IC95 % [1,1-2,1].

Notons que dans cette série, le taux de carcinome canalaire in situ n'est pas précisé.

L'étude d'un sous-groupe de femmes ayant développé un premier cancer du sein in situ suivi d'un cancer invasif montre que l'intervalle de temps entre ces 2 types de cancer n'est pas significativement différent entre les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et les femmes n'ayant pas cette mutation (8,4±5,8 ans vs 7,9±6,6 ans ; p=0,6) [HALL2010].

L'existence d'un contingent canalaire in situ chez des femmes ayant développé un cancer du sein invasif est moins fréquemment observée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (48 % vs 70 % ; p=0,0074) [ARUN2009] (13 % vs 31 % ; p<0,001) [HEIJNSDIJK2012]. Les pourcentages de contingent canalaire in situ retrouvé chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et dans les cancers sporadiques sont similaires [ARUN2009].

Cancer du sein controlatéral

L'analyse des tumeurs mammaires controlatérales métachrones indique que [MAVADDAT2012] :

- 91 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 qui ont développé un cancer du sein RE-, vont développer un cancer du sein controlatéral RE- et 70 % de celles qui ont développé un cancer du sein RE+, vont développer un cancer du sein controlatéral RE- ;
- 52 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, qui ont développé un cancer du sein RE-, vont développer un cancer du sein controlatéral RE- et 12 % de celles qui ont développé un cancer du sein RE+, vont développer un cancer du sein controlatéral RE- ;
- le statut RE- du 1er cancer du sein serait prédictif du statut RE- du cancer controlatéral métachrone, et ce aussi bien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (OR=4,3 ; IC95 % [1,9-9,7] ; p<0,001) que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (OR=6,4 ; IC95 % [2,0-20,9] ; p=0,002) ; après ajustement sur le grade, cette association demeure significative uniquement chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1.

[38] Canalaire ou lobulaire, avec ou sans histoire familiale de cancer du sein invasif et/ou de cancer des annexes mais sans histoire personnelle de cancer du sein invasif ou de l'ovaire.

Cancer du sein multifocal

Il n'y a pas de données publiées sur le taux de cancer du sein multifocal chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2.

CANCER DES ANNEXES

Etat des lieux en 2009, d'après les données publiées par l'INCA [INCA2009] : La plupart des tumeurs des annexes (ovaires et trompes) liées à BRCA1/2 sont épithéliales, de type séreux de haut grade (BERCHUCK1998) (LAKHANI2004) (RUBIN1996) (SOWTER2005)[39], les cancers mucineux et les tumeurs frontières sont sous-représentés dans ce contexte génétique. La proportion de tumeurs à cellules claires et endométrioïdes est identique ou légèrement plus faible que dans les groupes sans contexte familial (CHETRIT2008)[40].

La comparaison des phénotypes tumoraux observés entre les femmes BRCA1 et les femmes BRCA2 montre [MAVADDAT2012]:

- Une similarité sur le plan morphologique : ce sont majoritairement des tumeurs épithéliales invasives de type séreux (tumeurs séreuses : 66 % vs 70 %, mucineuses : 1 % vs 1 %, endométrioïdes : 12 % vs 12 %, à cellules claires : 1 % vs 3 %) [MAVADDAT2012].
- Que plus de 70 % des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 sont de grade 3 (77 % versus 73 %). Pour les tumeurs séreuses, le grade 3 correspond aux tumeurs séreuses de haut grade selon la classification de Malpica ou M.D. Anderson.
- Qu'aucune association n'est retrouvée entre le grade et l'âge pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (p =0,4) [MAVADDAT2012] alors que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, le taux des tumeurs de grade 3 augmente légèrement en fonction de l'âge alors que le taux de grade 1 diminue (p=0,03) [MAVADDAT2012].

Par comparaison aux tumeurs chez les femmes non porteuses de mutation BRCA1/2, les tumeurs des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 sont plus fréquemment de type séreux (74 % pour les BRCA1 versus 67 % pour les non mutées, p=0,001 et 80 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 versus 67 % pour les non mutées, p=0,002) et moins souvent de type mucineux (1 % pour les BRCA1 versus 8 % pour les non mutées, p<0,001 et 0 % pour les BRCA2 versus 8 % pour les femmes non porteuses d'une mutation de BRCA1/2, p=0,02), de grade non différencié (78 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 vs 62 % chez les non porteuses de la mutation ; p<0,001 et 84 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 vs 62 % chez les non porteuses de la mutation ; p=0,001) et plutôt de stade III (64 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 vs 54 % chez les non porteuses de la mutation ; p=0,03 et 73 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 vs 54 % chez les non porteuses de la mutation ; p=0,007) et 84 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 vs 62 % chez les non porteuses de la mutation ; p<0,001) [BOLTON2012].

L'histoire personnelle de cancer du sein n'a pas d'impact sur la morphologie ni sur le grade des tumeurs des annexes [MAVADDAT2012].

[39] Berchuck A, Carney M, Lancaster JM, Marks J, Futreal AP. Familial breast-ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. Clin Obstet Gynecol 1998; 41 : 157-66.
Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. Clin Cancer Res 2004; 10 : 2473-81.
Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. N Engl J Med 1996; 335 : 1413-6.
Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. Carcinogenesis 2005; 26 : 1651-6.
[40] Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. J Clin Oncol 2008; 26 : 20-5.

CONCLUSIONS

Caractéristiques tumorales

Cancers du sein

Les études publiées depuis 2009 confirment un certain nombre de conclusions connues antérieurement.

- Les données comparant les cancers chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 aux cancers sporadiques sont encore limitées. Elles concernent surtout les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et retrouvent des cancers qui seraient plus souvent de haut grade avec une activité mitotique élevée et de phénotype « triple négatif », mais seraient plus souvent de stade I. La fréquence des phénotypes de grade 3 et « triple négatif » serait plus élevée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2. **Niveau de preuve : B2.**

Les données publiées depuis 2009 apportent des informations complémentaires sur les aspects suivants**.**

- Même si les données sont encore limitées, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 présentent également des cancers du sein in situ, avec un léger décalage de survenue vers des âges plus jeunes par rapport à la population générale. **Niveau de preuve : B2.**

Cancers des annexes

- La répartition des types histologiques des cancers des annexes est la même entre les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les patientes porteuses d'une mutation de BRCA2 avec une prédominance des tumeurs séreuses et des tumeurs de grade 3. **Niveau de preuve : B2.**

PRONOSTIC

CANCER DU SEIN

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

Les données en termes de survie n'avaient pas été analysées lors des dernières expertises. Elles restaient néanmoins parcellaires et ne semblaient pas montrer de différence de pronostic entre les cancers du sein des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et les autres.

Cas de cancer du sein chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 *versus* cas chez des femmes non porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (cancers sporadiques et cancers chez des femmes à haut risque familial)

En termes de survie globale, la majorité des études analysées jusqu'en 2009 dans une revue systématique n'a pas montré de différence significative entre les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2, ayant un cancer du sein et les femmes ayant développé un cancer sporadique [BORDELEAU2010], et ce aussi bien avant qu'après ajustement sur les différents facteurs pronostiques connus (âge, taille tumorale, atteinte ganglionnaire, statut des récepteurs hormonaux,…) [BORDELEAU2010]. Dans les études analysées, Il faut néanmoins noter la grande hétérogénéité des groupes « contrôle » (cas sporadiques issus de la population générale et cas issus de familles sans mutations BRCA1/2 retrouvées).

Pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ayant développé un cancer du sein, les risques de récidive à distance et de décès ne sont pas différents de ceux des cancers sporadiques, aussi bien avant qu'après ajustement sur les facteurs pronostiques connus.

Dans l'étude de Goodwin portant sur 94 cas avec mutations de BRCA1 versus 1550 cas de cancers sporadiques en population générale, aucune différence n'a été mise en évidence en termes de récidive à distance (en analyse multivariée ajustée[41]) : HR=0,83 ; IC95 % [0,51-1,35] ; p=0,46, et en termes de décès HR=0,99; IC95 % [0,62-1,59] ; p=0,98) [GOODWIN2012].

De même, une autre étude qui concerne uniquement 233 femmes porteuses des trois mutations fondatrices polonaises BRCA1 avec un cancer du sein avant 50 ans montre une survie globale à 10 ans identique à celles des 3112 cas de cancers sporadiques de la population générale (taux de survie à 10 ans : 80,9 % ; IC95 % [75,4-86,4] vs 82,2 % ; IC95 % [80,5-83,7]) [HUZARSKI2013]. Cependant, en analyse multivariée après ajustement sur les facteurs connus[42], les cancers BRCA1 seraient de moins bon pronostic que les cancers sporadiques ; cette différence est statistiquement significative (HR=1,81 ; IC95 % [1,26-2,61] ; p=0,002). Une telle différence disparaît dans le sous-groupe des femmes avec cancer « triple négatif » (135 femmes porteuses d'une mutation BRCA1 versus 350 ; p=0,38).

Dans l'étude de Goodwin, après ajustement sur les facteurs connus, aucune différence significative n'est retrouvée pour les 72 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 ayant développé un cancer du sein, par rapport aux cas de cancers sporadiques, en termes de récidive à distance (HR=1,00; IC95 % [0,62-1,61] ; p=1,00) et de décès (HR=1,12 ; IC95 % [0,70-1,79] ; p=0,64) [GOODWIN2012].

Dans une étude publiée en 2014 et portant sur 221 femmes atteintes d'un cancer du sein avant l'âge de 41 ans (traitées entre 1990 et 1995) et avec un suivi médian de 19 ans, les taux de survie globale à 5, 10, 15 et 20 ans étaient significativement plus bas chez les 20 femmes porteuses de mutations (dont 16

[41] Facteurs d'ajustement : âge au diagnostic, stade et grade tumoral, atteinte ganglionnaire, statut des récepteurs hormonaux, présence de métastases, hormonothérapie adjuvante, chimiothérapie adjuvante, annexectomie pré et post-ménopausique.
[42] Facteurs d'ajustement : âge au diagnostic, cohorte de naissance, taillle tumorale, atteinte ganglionnaire, statut des récepteurs hormonaux, staut HER2, hormonothérapie adjuvante, chimiothérapie adjuvante, annexectomie, hormonothérapie adjuvante et chimiothérapie adjuvante et neo-adjuvante.

BRCA1): 60 %, 45 %, 39 % et 39 % respectivement, que chez les non porteuses de la mutation : 82 %, 70 %, 59 % et 53 % respectivement [NILSSON2014A].

Les résultats d'une méta-analyse publiée en 2016 portant sur 66 études rapportent une tendance à une survie globale et une survie spécifique du cancer du sein moindres chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, et chez celles porteuses d'une mutation de BRCA2, en comparaison des femmes non BRCA1/2 (différence de 4,9 % du taux de survie globale à 10 ans, et de 6,8 % du taux de survie spécifique pour les BRCA1 ; différence de 2 % du taux de survie globale à 10 ans, et de 15 % du taux de survie spécifique pour les BRCA2), avec cependant un niveau de preuve ne permettant pas de conclure [VANDENBROEK2016B]. Ils montrent également, avec un niveau de preuve modéré (selon la méthodologie de la méta-analyse : 60 à 75 % des études de bonne qualité rapportant une survie sans récidive moindre) un taux de survie sans récidive moins élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes non porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Autres données de survie

Deux études dont l'objectif principal est d'évaluer des procédures de surveillance mammaire rapportent des données sur la survie globale et la survie sans récidive.

Dans une étude hollandaise, chez les 42 patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 avec un cancer du sein invasif, le taux de survie globale à 6 ans est de 92,7 % et le taux de survie cumulé sans métastases à 6 ans est de 83,9 % [RIJNSBURGER2010]. Chez les 43 patientes non porteuses de mutation de BRCA1/2 et à haut risque ou risque moyen de cancer du sein, parmi lesquelles 34 avaient un cancer du sein invasif, il n'y a eu aucune évolution métastatique et aucun décès observés (taux de survie sans métastase cumulé de 100 %).

Dans une étude anglaise, qui porte sur 21 patientes porteuses de mutation de BRCA1 et 24 femmes porteuses de mutation de BRCA2 et ayant eu un cancer du sein, bénéficiant d'une surveillance mammographique annuelle, le taux de survie globale à 10 ans est respectivement de 86 % et de 96 % [MAURICE2012].

Dans une étude de modélisation, la survie globale à l'âge de 70 ans (sans aucune intervention de prévention, y compris le dépistage) est estimée à 53 % en cas de mutation de BRCA1 et de 71 % en cas de mutation de BRCA2 versus 84 % en population générale (aux USA) [KURIAN2010].

CANCER DES ANNEXES

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Pronostic - Cancers des annexes**

Les données en termes de survie n'avaient pas été analysées lors des dernières expertises. Elles restaient néanmoins parcellaires et semblaient montrer un meilleur pronostic pour les cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1/2.

Cas de cancer des annexes chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 versus cas chez des femmes non porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (cancers sporadiques et cancers chez des femmes à haut risque familial)

Une méta-analyse de 35 études dont 25 portant sur les mutations constitutionnelles (soit 1686 femmes porteuses de mutation BRCA1/2 versus 4941 cas contrôle) [SUN2014] et une analyse rétrospective de données groupées à partir de 26 études [BOLTON2012] ont comparé la **survie globale et la survie sans progression** chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et d'une mutation de BRCA2, atteintes d'un cancer des annexes aux taux de survie chez les femmes non porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Dans l'étude de Bolton, la survie globale à 5 ans des 909 femmes porteuses de la mutation BRCA1 était de 44 % (IC95 % [40-48]) versus 36 % (IC95 % [34-38]) chez les 2666 femmes non BRCA1/2 porteuses de mutation. Après ajustement sur le stade, le grade, l'histologie et l'âge au diagnostic, les femmes BRCA1

présentaient une survie globale plus favorable que celle des femmes non porteuses de mutation BRCA1/2 (HR=0,73 ; IC95 % [0,64-0,84] ; p<0,001).

De même, dans la méta-analyse de Sun, après ajustement, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 présentaient une survie globale plus favorable que celle des femmes non porteuses de mutation BRCA1/2 (HR=0,78 ; IC95 % [0,69-0,87]).

Dans l'étude de Bolton, la survie globale à 5 ans des 304 femmes porteuses de mutation BRCA2 était de 52 % (IC95 % [46-58]) versus 36 % (IC95 % [34-38]) chez les 2666 femmes non porteuses de mutation BRCA1/2. Après ajustement sur le stade, le grade, l'histologie et l'âge au diagnostic, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 présentaient une survie globale plus favorable que celle des femmes non porteuses de mutation de BRCA1/2 (HR=0,49 ; IC95 % [0,39-0,61] ; p<0,001).

De même, dans la méta-analyse de Sun, après ajustement, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 présentaient une survie globale plus favorable que celle des femmes non porteuses de mutation de BRCA1/2 (HR=0,65; IC95 % [0,50-0,86]).

La survie sans progression à 3 ans est significativement plus élevée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 par comparaison aux femmes non porteuses de mutation BRCA1/2 (44 % vs 16 % ; HR=0,40 ; IC95 % [0,22-0,74] ; p=0,004) [YANG2011]. Ces résultats sont concordants avec ceux d'une analyse rétrospective de 190 femmes avec un cancer des annexes de stade III-IV [HYMAN2012], avec une survie sans progression à 3 ans plus élevée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 par comparaison aux femmes non porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (100 % vs 69,4 %).

De même, les résultats d'une étude de cohorte prospective monocentrique incluant 107 patientes Lithuaniennes atteintes d'un cancer des annexes au stade avancé (dont 55 patientes ayant une mutation de BRCA1/2 identifiée), traitées par chirurgie de réduction tumorale et chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine, mettent en évidence une association significative entre une survie sans progression plus courte et un âge plus élevé (HR=1,032; IC95 % [1,010-1,055]; p=0,0047), une chirurgie de réduction tumorale non optimale (HR=3,170; IC95 % [1,986-5,060] ; p< 0,0001), et une absence de mutation de BRCA1/2 (HR=1,625 ; IC95 % [1,003-2,632] ; p=0,0486), en analyse multivariée [RUDAITIS2014].

Globalement, ces études présentent un certain nombre de limites : elles portent sur de faibles effectifs ou un petit nombre d'événements ; les biais inhérents à l'inclusion de cas prévalents potentiels n'ont pas été pris en compte dans l'analyse statistique. Par ailleurs, les traitements reçus n'ont pas été relevés ; les données de survie rapportées pourraient donc traduire aussi bien le pronostic des patientes que la prédictivité de réponse aux traitements chez ces patientes.

Autres données de survie

Dans une étude avec un suivi médian de 69 mois, portant sur 119 femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et 28 femmes porteuses d'une mutation BRCA2, ayant un cancer des annexes, la médiane de **survie sans progression** est de 27,2 mois pour les femmes BRCA1 et de 45,6 mois pour les femmes BRCA2 (p=0,03). La médiane de survie globale est respectivement de 77,2 mois et de 111,5 mois (p=0,08) [LORUSSO2013].

Dans une étude rétrospective de 197 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (148 porteuses d'une mutation de BRCA1 et 49 porteuses d'une mutation de BRCA2) avec un cancer épithélial des annexes après un recul de 63 mois, aucune différence significative, en termes de survie sans événements, n'a été mise en évidence entre les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et les femmes porteuses d'une mutation BRCA2 (BRCA1 vs BRCA2, tous stades confondus : HR=0,84 ; IC95 % [0,57-1,24]). On retrouve les mêmes résultats pour les stades avancés (HR=0,83 IC95 % : 0,53 – 1,28). Par ailleurs, la survie globale à 5 ans est plus élevée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2 par comparaison aux femmes porteuses d'une mutation BRCA1, mais cette différence n'est pas significative (75 % vs 61 %). Une tendance, bien que non significative, à l'amélioration de la survie globale est observée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 avec un cancer des annexes de stade avancé (HR=0,59 ; IC95 % [0,32-1,08] ; p=0,08) [LIU2012].

Dans une étude de modélisation, en l'absence d'annexectomie, la mortalité par cancer des annexes est évaluée à 36 % à l'âge de 70 ans chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et à 20 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 versus 3 % en population générale [KURIAN2010].

CONCLUSIONS

Pronostic

Cancer du sein

- Avant 2009, les résultats des études étaient discordants, ne permettant pas de trancher clairement entre l'absence de différence de pronostic des cancers du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 par rapport à la population générale et un pronostic plus défavorable pour les cancers du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1. La plupart des études publiées depuis 2009 montrent que les risques de récidive à distance et de décès ne sont pas différents de ceux des cancers sporadiques, aussi bien avant qu'après ajustement sur les facteurs pronostiques connus. **Niveau de preuve : C.**

Cancer des annexes

À caractéristiques histopronostiques égales :

- en termes de survie globale, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques. **Niveau de preuve : B1**
- en termes de survie sans progression, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques. **Niveau de preuve B2.**

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DU CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Détection précoce du cancer du sein**

À partir de quand ? Le suivi clinique mammaire est biannuel et doit débuter dès l'âge de 20 ans. Le suivi radiologique mammaire débute dès l'âge de 30 ans. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont à discuter au cas par cas.

Comment ? Le suivi radiologique consiste en la réalisation, sur une période n'excédant pas 2 mois, d'une mammographie, d'une échographie en cas de seins denses, et d'un examen par IRM. Idéalement, l'examen IRM doit être réalisé en premier, ce qui permet d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée. Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un rythme annuel.

Sur quelle durée ? Dans l'état des connaissances actuelles, il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non.

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA 1/2

EXAMEN CLINIQUE MAMMAIRE

Performances générales de l'examen clinique

La sensibilité de l'examen clinique apparaît faible (7 % - 38 %) alors que sa spécificité est très élevée (97 %-99 %) [RIJNSBURGER2010] [SARDANELLI2011] [MAURICE2012].

Dans l'étude de Rijnsburger portant sur 2157 femmes à risque familial ou héréditaire suivies par mammographie et IRM annuelles (cohorte hollandaise MRISC), la sensibilité de l'examen clinique mammaire réalisé de façon biannuelle est de 20,6 % et sa spécificité de 97,9 %, avec une valeur prédictive positive de 10,3 % [RIJNSBURGER2010]. Dans le sous-groupe des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (n=422), la sensibilité de l'examen clinique est de 13,0 %, la spécificité de 96,9 % et la valeur prédictive positive (VPP) de 8,8 % et dans celui des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (n=172), la sensibilité de 7,7 %, la spécificité de 98,3 % et la VPP de 14,3 %. Parmi les 75 cas de cancers du sein dépistés, 3 cas ont été détectés par l'examen clinique seul (soit 4 %), dont un cas chez une patiente porteuse d'une mutation de BRCA1 (soit un cas sur 37 cas BRCA, 3 %).

Une étude prospective multicentrique évalue, sur 7 ans, les performances de l'examen clinique et de l'imagerie dans la détection du cancer du sein chez 501 femmes à haut risque dont 330 porteuses de la mutation [SARDANELLI2011]. Au total 49 cas de cancers ont été dépistés, aucun cas n'a été détecté avant 30 ans. Les résultats des performances diagnostiques de l'examen clinique ne sont fournis que pour l'ensemble des femmes incluses dans l'étude, en termes de sensibilité, spécificité, VPP et valeur prédictive négative (VPN) (17,6 %, 99,3 %, 56,3 % et 93,1 %, respectivement). Les cas de cancers détectés par examen clinique ou découverts par autopalpation ne sont pas détaillés.

Dans l'étude rétrospective de Maurice évaluant le dépistage par mammographie et par examen clinique annuel (mais pas par l'IRM), 5,9 % des cancers chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 étaient palpables sans traduction mammographique, alors que 61,8 % étaient détectés par mammographie mais non palpables (29,4 % des cancers dépistés à la mammographie étaient également palpables). Dans cette étude, la VPP de l'examen clinique est de 13 % (9/69) [MAURICE2012].

L'examen clinique, malgré sa faible sensibilité (5 % - 18 %), semble rassurer la majorité des femmes [SPIEGEL2009]. A partir d'une enquête réalisée auprès d'une cohorte de femmes BRCA1/2 participant à une étude sur le dépistage par IRM et mammographie annuelle, Spiegel révèle que seules 10 % d'entre elles sont anxieuses face à cet examen [SPIEGEL2009].

Performances selon le statut mutationnel

La sensibilité de l'examen clinique apparaît plus faible chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2 (7,7 %) que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (13,0 %), cependant cette différence n'est pas significative [RIJNSBURGER2010] [MAURICE2012]. La spécificité est en revanche similaire quelle que soit la mutation [RIJNSBURGER2010]. Dans l'étude de Rijnsburger, dans le groupe de femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, seuls 37 cancers sont détectés dont un seul cas détecté par examen clinique seul (BRCA1) ; les caractéristiques de ce dernier cas ne sont pas précisées [RIJNSBURGER2010].

Seule l'étude prospective multicentrique de Rijnsburger a comparé les performances des différentes modalités de détection précoce du cancer du sein entre les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2.

Maurice et al. rapportent que 6,25 % des tumeurs BRCA1 et 5,3 % des tumeurs BRCA2 étaient palpables à l'examen clinique mais non détectées par mammographie [MAURICE2012]. Rappelons que l'IRM de dépistage n'est pas utilisée dans cette série.

CONCLUSIONS

Examen clinique mammaire

- Les études actuellement disponibles sur le dépistage de cancer du sein par l'examen clinique chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 rapportent une sensibilité faible et une spécificité élevée. **Niveau de preuve : B2**
- L'examen clinique mammaire, peu sensible, ne peut être considéré comme un examen de dépistage du cancer du sein mais il est bien accepté, peu anxiogène et semble rassurer la majorité des femmes. **Niveau de preuve : C**
- L'examen clinique mammaire fait partie du suivi clinique gynécologique habituel annuel des femmes.

RECOMMANDATIONS

Examen clinique mammaire

L'examen clinique mammaire reste un moyen de surveiller les femmes en alternance avec le bilan radiologique annuel. Cet examen clinique des seins est fait lors du bilan gynécologique annuel recommandé à toute femme.

Deux situations en fonction de l'âge sont à distinguer :

Avant le début du dépistage par imagerie :

- L'examen clinique mammaire est intégré au suivi clinique gynécologique annuel.

À partir du début du dépistage par imagerie :

- Il est proposé d'alterner le dépistage annuel d'imagerie avec le suivi gynécologique annuel (incluant l'examen clinique mammaire), ce qui permet une couverture clinique mammaire semestrielle.
- Toute modification clinique suspecte (identifiée par la patiente notamment) doit entraîner une consultation d'imagerie.

Grossesse

- Pendant la grossesse, l'examen clinique mammaire doit faire partie du suivi régulier mensuel. Il n'y a pas lieu de prescrire une imagerie de manière systématique.

DÉPISTAGE PAR IMAGERIE

IRM de dépistage

Pour chacune des sous-questions suivantes, dans la mesure du possible, les données de performances de l'IRM selon le statut mutationnel (BRCA1 vs BRCA2) et par tranche d'âge sont présentées.

PERFORMANCES GLOBALES DE L'IRM DE DÉPISTAGE

Parmi les différentes modalités de détection précoce du cancer du sein chez les femmes BRCA1/2, les études analysées confirment que l'IRM présente les meilleures performances que les autres modalités d'imagerie de dépistage, en termes de sensibilité (67 % - 100 %), de valeur prédictive négative (99,6 %), de rapport de vraisemblance[43] négatif (LR-=0,09) et d'aire sous la courbe ROC[44] (0,97) [SARDANELLI2011[45]] [RIJNSBURGER2010] [WARNER2011B] [OBDEIJN2010] [RIEDL2015] (cf. TABLEAU 16).

Une étude prospective multicentrique conduite chez des femmes à haut risque, dont des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et des femmes avec une histoire personnelle de cancer du sein, évalue la valeur ajoutée de l'IRM et confirme la meilleure sensibilité de l'IRM (91 %) par rapport au couple mammographie + échographie mammaire (63 %). Cette étude montre aussi l'absence de valeur ajoutée significative de la mammographie + échographie mammaire à l'IRM [SARDANELLI2011]. Parmi les 52 cas de cancers diagnostiqués (49 cas dépistés et 3 cancers de l'intervalle) dont 31 cancers chez les femmes porteuses de la mutation, 16 cas (31 %) ont été diagnostiqués par IRM seule dont 8 chez les femmes âgées de moins de 50 ans (il n'est pas possible d'extraire les performances diagnostiques chez les femmes porteuses de la mutation seules). Un seul cas de cancer a été détecté par les autres techniques d'imagerie et non détecté à l'IRM ; il s'agissait d'un cancer lobulaire invasif (pT1b, 9 mm, G2, pN0) [SARDANELLI2011].

L'étude de Warner conduite sur 2 périodes 1997-2001 et 2001-2005, met en évidence, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, une évolution de la sensibilité de l'IRM passant de 77 % à 95 % entre ces deux périodes [WARNER2011B]. L'étude d'Obdeijn rapporte une sensibilité de l'IRM de 71 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou 2 [OBDEIJN2010]. Dans cette étude reprenant la cohorte hollandaise MRISC, sur un nombre total de 97 tumeurs détectées, 22 n'étaient pas dépistées à l'IRM (BI-RADS 1 ou 2). 21 de ces IRM négatives ont fait l'objet d'une réévaluation [OBDEIJN2010] : La relecture confirmait la classification BI-RADS 1 ou 2 pour 11 patientes (vrais faux négatifs de l'IRM). Il s'agissait dans 8 cas de cancers in situ « purs » ou avec micro invasion. Ces lésions non palpables étaient dépistées à la mammographie. Pour une patiente, la relecture classait l'IRM BI-RADS 0 car artéfactée. Les auteurs précisent que cet examen IRM aurait dû être à nouveau réalisé. Mais pour 9 patientes, la relecture modifiait la classification BI-RADS 1 ou 2 initiale en BI-RADS 3 (3/9), BI-RADS 4 (1/9) et BI-RADS 5 (4/9*).* Les cas faussement négatifs à la 1ère lecture sont dans 67 % des cas un défaut d'interprétation ou de détection et dans 33 % des cas une non-prise en considération de prise de contraste de petite taille inférieure à 5 mm. Les auteurs suggèrent ainsi la nécessité d'une courbe d'apprentissage de l'IRM, l'intérêt d'un contrôle rapproché des BI-RADS 3 et de la seconde lecture des IRM mammaires en situation de dépistage.

[43] Le rapport de vraisemblance (likelihood ratio LR) est plus largement utilisé pour décrire la validité d'un test diagnostique car il est plus robuste. LR+ est calculé selon la formule : sensibilité/ (1-spécificité). Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test (probabilité d'avoir la maladie avant le test dans la population générale) pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test positif. Le LR+ a habituellement de valeur >1,0. Plus il est élevé, plus le risque que le patient ait la maladie est élevé. On considère qu'un test est utile lorsque la valeur du LR+ dépasse 3-4. Le LR- est calculé selon la formule : (1-sensibilité) / spécificité. Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test négatif. Le LR- a une valeur < 1,0.

[44] « Receiver Operating Characteristic »

[45] [SARDANELLI2011] : population étudiée non exclusivement BRCA (population de 501 femmes dont 330 femmes BRCA1/2, 12 apparentées BRCA mais non testées et 159 femmes à haut risque).

Dans l'étude prospective monocentrique de Riedl, menée sur 559 femmes à haut risque dont 115 porteuses d'une mutation de BRCA1 et 41 porteuses d'une mutation de BRCA2, la sensibilité de l'IRM est de 90,0 % (vs 37,5 % pour la mammographie et 37,5 % pour l'échographie mammaire respectivement et 50 % pour la mammographie associée à l'échographie) et la spécificité de 88,9 % (vs 97,1 % pour la mammographie et 96,9 % pour l'échographie mammaire) sur l'ensemble de la population étudiée [RIEDL2015]. Tout comme dans l'étude de Sardanelli ([SARDANELLI2011]), l'étude de Riedl montre que la sensibilité de l'IRM associée à la mammographie n'est pas significativement supérieure à la sensibilité de l'IRM seule (95 % versus 90 %).

Dans la méta-analyse de Phi, portant sur 6 études prospectives menées chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (incluant l'étude de Rijnsburger), la sensibilité de l'IRM est de 85,3 % et la spécificité de 84,7 %, la sensibilité de la mammographie est de 39,6 % et sa spécificité de 93,6 %, [PHI2015]. Quand la mammographie est associée à l'IRM, la sensibilité des deux techniques cumulées est de 93,4 % et la spécificité de 80,3 % mais cette différence est non significative (SE p.28 et SP p .37).

La spécificité de l'IRM est inférieure à celle de la mammographie, [SARDANELLI2011] [PHI2015] [RIEDL2015]. Dans l'étude prospective monocentrique de Riedl, il est rapporté 166 faux positifs dont 147 avec l'IRM soit 88,6 % des faux positifs. La valeur prédictive positive de l'IRM était faible de 19,7 % vs 28,3 % pour la mammographie et 26,8 % pour l'échographie mammaire. Dans cette étude, la spécificité de l'IRM augmente de façon significative (p=0,001), à partir du second tour de dépistage passant de 85 % à 91 % [RIEDL2015]. Dans l'étude de Riedl, il n'y a eu aucun cancer dépisté par échographie mammaire seule ; 2 cancers ont été dépistés par mammographie seule (avec microcalcifications, 1 CCIS de grade III, 1 cancer mucineux avec contingent in situ et un rehaussement matriciel à l'IRM) et 18 cancers du sein ont été dépistés par IRM seule.

Dans l'étude de Trop évaluant un dépistage par mammographie, échographie mammaire et IRM, sur 184 femmes ayant une mutation de BRCA1/2 (75 BRCA1, 68 BRCA2) ou ayant un risque élevé de cancer du sein, le taux de rappel avec l'IRM était de 21,8 % versus 11,4 % avec l'échographie mammaire et 16,1 % avec la mammographie ; ce taux de rappel diminue au fur et à mesure des tours de dépistages réalisés [TROP2010]. Dans cette étude, la VPP de la biopsie sous IRM est supérieure à celle de la biopsie sous échographie (41,2 % vs 28,6).

À noter que dans ces 2 études ([RIEDL2015] ; [TROP2010]) aucun cancer n'a été diagnostiqué par échographie seule.

Le-Petross rapporte une spécificité de l'IRM de 87 %, avec un taux de faux positifs (FP) de l'IRM de 11 % inférieur au taux de faux positifs de 15 % de la mammographie [LEPETROSS2011]. Dans cette série, la VPP de la biopsie est de 50 % (10 cancers sur 20 biopsies). 5 des 10 biopsies ayant diagnostiqué un cancer ont été réalisées sous guidage IRM.

Ces résultats reposent sur 8 études concordantes rétrospectives ou prospectives et une méta-analyse. Aucun essai randomisé évaluant l'IRM n'a été retrouvé dans la littérature. La plupart des études reposent sur de faibles effectifs ou un faible nombre d'événements. Elles incluent une population non exclusivement porteuse d'une mutation de BRCA1/2 ou avec une histoire personnelle de cancer du sein ou analysent en sous-groupe ces femmes [[OBDEIJN2010] [TROP2010] [SARDANELLI2011] [WARNER2011B] [LEPETROSS] [RIEDL2015] [RIJNSBURGER2010] [PASSAPERUMA2012], méta-analyse : [PHI2015] et [PHI2016].

Tableau 16. Performances des différentes techniques de dépistage dans la détection du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

	Sensibilité		Spécificité	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
Examen clinique				
[RIJNSBURGER2010]	**13,0 %**	**7,7 %**	**96,9 %**	**98,3 %**
Mammographie				
[RIJNSBURGER2010]	25,0 %	61,5 %	94,6 %	93,8 %
[OBDEIJN2010]	44%		NP	NP
[WARNER2011B]	16% à 38 %		NP	NP
[LEPETROSS2011]	Non déterminée		82 %	
[PASSAPERUMA2012]	19 %	20 %	97 %	
	19 % ➔ Invasifs : 22 % ➔ In situ : 15 % ➔ < 40 ans : 25 % ➔ 40-49 ans : 20 % ➔ ≥50 ans : 16 %			
[RIEDL2015]	43.8 %		98.9 %	
[PHI2016] (tout âge confondu)	35,7 %	44,6 %	93,8 %	93,4 %
IRM				
[RIJNSBURGER2010]	66,7 %	69,2 %	91,0 %	91,9 %
[OBDEIJN2010]	71 % ➔ Invasifs : 78 % ➔ In situ : 39 %			
[WARNER2011B]	77 % à 95 %		NP	NP
[LEPETROSS2011]	92 %		87 %	
[PASSAPERUMA2012]	90 %	80 %	90 % (82 % au 1er tour de dépistage et 93 % pour les tours suivants	
	86 % pour la période entière de l'étude (pour la période A de 1997 à 2002 : 74 % ; pour la période B de 2003 à 2009 : 94 %) ➔ Invasifs : 89 % ➔ In situ : 80 % ➔ < 40 ans : 75 % ➔ 40-49 ans : 85 % ➔ ≥50 ans : 92 %			
[RIEDL2015]	81.3 %		94.3 %	
[PHI2016] (tout âge confondu)	88,6 %	80,1 %	84,4 %	85,3 %
Échographie				
[RIEDL2015]	37,5 %		99 %	

Cancers de l'intervalle (cf. tableau 17)

Une étude a comparé l'incidence cumulée du cancer du sein chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 bénéficiant d'une surveillance annuelle par IRM et mammographie à des femmes porteuses de la mutation suivies par mammographie seule [WARNER2011A]. Les auteurs rapportent que parmi la cohorte des 445 femmes dépistées par IRM + mammographie (avec examen clinique et échographie mammaire, celle-ci ayant été réalisée durant l'étude jusqu'à 2005, de façon simultanée), 41 cancers (31 cancers invasifs) ont été détectés, dont un seul cancer de l'intervalle (détecté par autopalpation), alors que parmi le groupe contrôle constitué de 830 femmes bénéficiant de mammographie sans IRM, le nombre de cancers de l'intervalle est significativement plus élevé (38/76 cancers (67 cancers invasifs) dépistés ; p=0,001) [WARNER2011A]. À noter que le groupe IRM est issu d'un seul centre (Toronto) alors que le groupe sans IRM est issu de 13 centres au sein desquels les modalités de dépistage étaient hétérogènes.

Deux études prospectives portant sur des populations de femmes porteuses de la mutation BRCA1/2, suivies par IRM, montrent un taux de cancers de l'intervalle variable selon le statut mutationnel, avec un taux proportionnellement plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 [PASSAPERUMA2012] [RIJNSBURGER2010].

Dans la cohorte de Passaperuma portant sur 496 femmes dépistées par IRM et mammographie annuelles (267 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, 229 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2), il y a eu 1 seul cancer de l'intervalle vrai chez une femme porteuse d'une mutation de BRCA1 (lésion palpable de 17 mm, correspondant à un cancer « triple négatif ») parmi les 57 cas de cancer du sein observés. Trois cas de cancer ont été détectés lors de la mastectomie prophylactique [PASSAPERUMA2012].

Dans la cohorte de Rijnsburger, le taux de cancers de l'intervalle découverts chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 était plus important que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 bien que la différence ne soit pas significative (32,3 % vs 6,3 % ; p=0,07) [RIJNSBURGER2010]. Sur les onze cancers de l'intervalle, tous invasifs, 10 concernaient des femmes porteuses de la mutation BRCA1. La taille moyenne de ces cancers de l'intervalle était de 20 mm. 7 de ces 11 cancers de l'intervalle étaient détectés moins d'un an après le dernier bilan de dépistage associant IRM, mammographie +/- échographie et examen clinique mammaire (délai médian = 8 mois [3-10], 6 concernaient des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (6/24) et 1 une femme porteuse d'une mutation de BRCA2 (1/13)). À noter que six cancers ont également été découverts lors d'une mastectomie prophylactique (4 cas concernaient une mutation de BRCA1 et 2 concernaient une mutation de BRCA2).

Dans l'étude de Sardanelli, sur les 3 cancers de l'intervalle diagnostiqués, 2 l'ont été chez des femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 (2/21) et zéro chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [SARDANELLI2011].

La synthèse méthodique de Heijnsdijk [HEIJNSDIJK2012] reprend les données de l'étude hollandaise MRISC ([KRIEGE2004] et [RIJNSBURGER2010]), d'une étude canadienne ([WARNER2004] et [WARNER2011A]) et celles de l'étude anglaise MARIBS [LEACH2005]. Parmi 1275 femmes BRCA1/2, 10 cancers de l'intervalle ont été diagnostiqués : 8 cancers de l'intervalle sur 73 cancers retrouvés soit 11 % chez 801 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, et 2/51 cancers retrouvés soit 4 % chez 474 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (p = 0,16).

Dans une étude publiée en 2015, menée chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1/2suivant une surveillance par IRM avec mammographie et échographie mammaire tous les 12 mois (avec au maximum 1 mois entre les différents types d'examen réalisés), 1 cancer de l'intervalle sur 10 cancers diagnostiqués au total a été retrouvé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 soit 10 % et aucun cancer de l'intervalle n'a été retrouvé (pour 6 cancers dépistés) chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [RIEDL2015].

Tableau 17. Détection des cancers de l'intervalle

	Nombre de cancers de l'intervalle diagnostiqués (par rapport au nombre de cancers dépistés)	
	BRCA1	**BRCA2**
[RIJNSBURGER2010] Période de l'étude : 1999 à 2006 (pour le diagnostic de cancer du sein) ou jusqu'à 2009 (pour les données relative aux récidives et aux décès)		
Examen clinique biannuel + mammographie et IRM annuelles (simultanément)	6/24 BRCA1	1/13 BRCA2
[WARNER2011A] Période d'inclusion 1997 à 2007		
IRM vs sans IRM	1 cancer de l'intervalle / 41 cancers dépistés (2,4 %) vs 38 cancers de l'intervalle / 76 cancers dépistés (50 %)	
[SARDANELLI2011] Période d'inclusion : de 2000 à 2007		
Examen clinique mammaire, ou mammographie, ou IRM, ou mammographie + échographie mammaire	2/21 BRCA1	0/10 BRCA2
[PASSAPERUMA2012] Période de l'étude : 1997 à 2012		
Mammographie + IRM annuelles	1/31 BRCA1 3 % pour la cohorte BRCA1	0/25 BRCA2
[OBDEIJN2014] Période de l'étude : 2003 à 2013 (femmes BRCA1 uniquement)		
Examen clinique mammaire + IRM + mammographie de façon annuelle	4 /94 cancers soit 4,3 %	
[RIEDL2015] Période d'inclusion : de 1999 à 2011		
IRM + mammographie + échographie/an et échographie mammaire tous les 6 mois pour les femmes BRCA	1 cancer de l'intervalle /10 cancers dépistés, soit 10 %	0 cancer de l'intervalle/6 cancers dépistés (soit 0 %)

PERFORMANCES DE L'IRM DE DÉTECTION VERSUS MAMMOGRAPHIE EN FONCTION DE L'ÂGE

Cf. chapitre « Données épidémiologiques » : risque annuel de cancer du sein par tranche d'âge dans la population générale et chez les femmes BRCA (cf. TABLEAU 1 Risque annuel de cancer du sein en fonction de l'âge).

La sensibilité de l'IRM est toujours nettement plus élevée que celle de la mammographie quel que soit l'âge. Deux études rapportent une tendance à l'augmentation de la sensibilité de l'IRM avec l'âge mais elle est non significative [PASSAPERUMA2012] [SARDANELLI2011]. Seuls Riedl et al. rapportent une tendance à la diminution de la sensibilité (également non significative ; p=0,602) avec l'âge (92,3 % chez les femmes ≤50 ans vs 85,7 % chez les femmes > 50 ans) [RIEDL2015] (cf. Tableau 19). Chez les femmes de plus de 50 ans, environ 47 % des cancers sont dépistés par IRM seule contre 36 % par mammographie seule (p<0,001) [PASSAPERUMA2012].

La spécificité de l'IRM varie peu selon l'âge de 96,6 % à 96,9 % dans l'étude de Sardanelli, de 83,5 % avant 50 ans à 88,5 % après 50 ans dans la méta-analyse de Phi et de 87,9 % à 91,3 % dans l'étude de Riedl ; la spécificité de l'IRM est inférieure à celle de la mammographie, quel que soit l'âge [SARDANELLI2011] [PHI2015] [RIEDL2015].

Tableau 18. Sensibilité et spécificité des techniques d'imagerie chez les femmes BRCA1/2 en fonction de l'âge (études : [SARDANELLI2011] [PHI2015] [RIEDL2015]).

	Sensibilité (< 50 ans vs ≥ 50 ans)	Spécificité (< 50 ans vs ≥ 50 ans)
Mammographie	45,5 % [24,4-67,8] vs 53,6 % [33,9-72,5] **[SARDANELLI2011]** 40,0 % [30,5- 50,3] vs 38,1 % [22,4-56,7] **[PHI2015]** 34,6 % vs 42,9 % (≤50 ans vs > 50 ans) ; p=0,736 (NS) **[RIEDL2015]**	98,7 % [97,5-99,5] vs 99,5 % [98,2-99,9] **[SARDANELLI2011]** 93,0 % [87,8-96,0] vs 95,9 % [92,1-97,9] ; p=0,005 **[PHI2015]** 96,8 % vs 97,9 % (≤50 ans vs > 50 ans) ; p=0,336 (NS) **[RIEDL2015]**
IRM	88,9 % [65,3-98,6] vs 92,9 % [76,5-99,1] **[SARDANELLI2011]** 85,7 % [69,4-94,1] vs 84,4 % [61,8-94,8]**[PHI2015]** 92,3 % vs 85,7 % (≤50 ans vs > 50 ans) **;** p= 0,602 (NS) **[RIEDL2015]**	96,6 % [94,8-97,9] vs 96,9 % [94,6-98,4] **[SARDANELLI2011]** 83,5 % [77,6-88,1] vs 88,5 % [83,5-92,2] ; p <0,001**[PHI2015]** 87,9 % vs 91,3 % (≤50 ans vs > 50 ans) **[RIEDL2015]** ; p=0,91 (NS)
Mammographie + IRM	93,2 % [79,3-98,0] vs 94,1 % [77,7-98,7] ; p=0,79 (NS)**[PHI2015]**	78,7 % [70,6-85,0] vs 85,3 % [78,5-90,2] ; p <0,001**[PHI2015]**

PERFORMANCES DE L'IRM DE DÉPISTAGE DANS LA DÉTECTION DES CANCERS INVASIFS

Les études rapportent une sensibilité plus élevée de l'IRM que celle de la mammographie dans la détection des cancers du sein invasifs (89 % vs 22 %) [PASSAPERUMA2012], [WARNER2011A] quels que soient le stade et le statut mutationnel [PASSAPERUMA2012].

Ces résultats s'appuient sur une étude prospective non randomisée [PASSAPERUMA2012] et sur une étude rétrospective de type cas-témoins [WARNER2011A], cette dernière étude présentant le plus de biais méthodologiques.

PERFORMANCES DE L'IRM DE DÉPISTAGE DANS LA DÉTECTION DES CANCERS IN SITU

Plusieurs études rapportent une meilleure **sensibilité de l'IRM que celle de la mammographie** dans la détection des carcinomes canalaires in situ (CCIS) (sensibilité de 39 %-80 % vs 15 % pour la mammographie) [PASSAPERUMA2012] [EVANS2014] [GILBERT2009], même lorsque la mammographie numérique est employée [OBDEIJN2014].

Dans l'étude d'Obdeijn, chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1, sur 12 CCIS dépistés (sur 94 cancers diagnostiqués au total), 2 l'ont été par la mammographie seule (soit 16,7 % des CCIS), alors que **l'IRM** a permis d'en détecter 10, dont 6 (soit 50 % des CCIS) par l'IRM seule [OBDEIJN2014].

Une autre étude rapporte, pour le groupe IRM, un taux plus élevé de CCIS détectés bien que la différence ne soit pas significative (incidence cumulée à 6 ans des CCIS de 5,1 % dans le bras IRM ; IC95 % [1,2 %-9,0 %] vs 1,6 % dans le bras contrôle sans IRM ; IC95 % [0,2 %-2,3 %] ; p=0,63) [WARNER2011A].

Dans une étude de cohorte anglaise, comparant l'absence de dépistage au dépistage mammographique et au dépistage associant mammographie et IRM, le taux détection des CCIS est de 3 % en l'absence de dépistage, 16 % avec dépistage mammographique et de 25 % avec le dépistage associant mammographie et IRM [EVANS2014] (Cf. TABLEAU20).

À noter qu'il n'y a aucune précision dans les études analysées concernant les caractéristiques de ces CCIS (âge au diagnostic, modalités de détection en mammographie avec présence de microcalcifications ou non).

Dans l'étude de Trop évaluant un dépistage par mammographie, échographie mammaire et IRM, sur 184 femmes ayant une mutation de BRCA1/2 (75 BRCA1, 68 BRCA2) ou ayant un risque élevé de cancer du sein (41 patientes avec un risque calculé >30 %), 3 CCIS ont été détectés chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 : 1 CCIS détecté seulement par la mammographie chez une femme porteuse d'une mutation de BRCA1 mais non détecté par l'IRM et 2 CCIS chez des femmes porteuses

d'une mutation de BRCA2 détectés par l'IRM dont 1 était visible également à la mammographie [TROP2010] (cf.TABLEAU19).

Dans l'étude de Riedl, 14 CCIS ont été détectés sur un total de 40 cancers diagnostiqués chez 559 femmes à haut risque non porteuses de la mutation ou porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (115 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 41 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2), dans le cadre du dépistage combinant 3 modalités d'imagerie (IRM, mammographie et échographie mammaire) [RIEDL2015] (cf.TABLEAU19). Ces 14 CCIS ont tous été détectés par l'IRM. Dans la population de femmes porteuses d'une mutation de BRCA, deux CCIS ont été détectés chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et deux chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 tous détectés par IRM, dont 2 CCIS détectés également par la mammographie.

La méta-analyse de Phi portant sur 6 études prospectives menées chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, rapporte 37 CCIS sur 184 cancers diagnostiqués soit 20,1 % des cancers. 15 CCIS ont été dépistés par l'IRM seule, 7 CCIS par la mammographie seule et 8 dépistés par les 2 modalités IRM et mammographie [PHI2015] (cf.TABLEAU19).Sur Les 15 CCIS dépistés à l'IRM seule, 9 CCIS l'étaient avant l'âge de 50 ans et 6 CCIS après 50 ans.

Les performances de l'IRM pour la détection des cancers in situ ont évolué rapidement au fil du temps. Dans une étude prospective monocentrique, la sensibilité de l'IRM (et de la mammographie) pour la détection des CCIS sur la période A « 1er novembre 1997 – 30 juin 2001 » a été comparée à celle après acquisition de l'expertise de détection des CCIS par IRM, c'est-à-dire sur la période B « 1 juillet 2001 – 31 mai 2005 » [WARNER2011B]. Le taux de détection de ces cancers a augmenté : durant la période A, 15 cas de cancers (14 parmi la population porteuse d'une mutation de BRCA) ont été détectés chez les 223 femmes ayant participé au dépistage, parmi lesquels 2 cas de CCIS (soit 13 % ; dont aucun n'a pu être détecté par IRM alors que durant la période B, 29 cas de cancers ont été détectés (27 cas pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2) chez les 391 femmes ayant participé au dépistage parmi lesquels 10 cas de CCIS (34 % ; p=0,04) tous détectés par IRM (dont 8 dépistés par l'IRM seule) ; 1/10 par IRM + mammographie et 1/10 par IRM + examen clinique mammaire. Cette augmentation au fil du temps de la sensibilité de l'IRM par rapport à celle de la mammographie pour la détection des CCIS est au moins aussi importante que celle relative à la détection des cancers invasifs (sensibilité de l'IRM de 77 % pour la période A vs 95 % pour la période B) [WARNER2011B].

Tableau 19. Modalités de détection des CCIS et cancers avec microinvasion : IRM seule, ou par mammographie seule, ou par IRM + mammographie

	IRM seule Nb CCIS/Nb total CCIS	Mammographie seule	IRM + Mammographie
[PASSAPERUMA2012] 14 CCIS	12 CCIS / 14 CCIS (85,7 %)	1 CCIS /14 CCIS (7,1 %)	1 CCIS /14 CCIS (7,1 %)
[WARNER2011B] Période B : 10 CCIS au total	8 CCIS/10 CCIS (80 %)	1 CCIS /10 (10 %)	1CCIS /10 CCIS (10 %)
[OBDEIJN2014] Étude de type série de cas (femmes BRCA1 exclusivement) 12CCIS	6 CCIS /12 CCIS (50 %)	2 CCIS /12 CCIS (16,7 %)	4 CCIS /12 CCIS (33 %)
[TROP2010] Étude de cohorte prospective comparative	1 CCIS /3 CCIS (33 %)	1 CCIS /3 CCIS (33 %)	1 CCIS (/3 CCIS (33 %)
[RIEDL2015] 4 CCIS tous vus à IRM	2 CCIS/4 CCIS (40 %)	0 CCIS /4 CCIS (0 %)	2 CCIS / 4 CCIS (50 %)
[PHI2015] Méta-analyse 37 CCIS (dont 7 cancers de l'intervalle)	15CCIS /31 CCIS dépistés (48 %)	7 CCIS /31 CCIS dépistés (22,6 %)	8 CCIS/31 CCIS dépistés (25,8 %)

Tableau 20. Nombre et pourcentage de CCIS par rapport aux cancers diagnostiqués chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et en fonction du statut mutationnel BRCA1 ou BRCA2

	Femmes BRCA1/2	BRCA1	BRCA2
[RIEDL2015]	4CCIS/16 cancers diagnostiqués (25 %)	2CCIS /10 cancers diagnostiqués (20 %)	2CCIS /6 10 cancers diagnostiqués (33,3 %)
[OBDEIJN2014] (Femmes BRCA1 uniquement)		12 CCIS/94 10 cancers diagnostiqués (12,8 %)	NA
[EVANS2014]	- 16 CCIS/63 cancers dépistés (25,4 %) dans le groupe IRM+ mammo		
[TROP2010]	3 CCIS/11 cancers diagnostiqués (27,3 %)	1 CCIS/ 6 cancers cancers diagnostiqués (16,7 %)	2CCCIS /5 cancers diagnostiqués (40 %)
[WARNER2011B] Période B	9 CCIS/ 27 cancers diagnostiqués soit (33,3 %)	3 CCIS/ 12 cancers diagnostiqués (25 %)	6 CCIS/ 15 cancers diagnostiqués (40 %)
[RIJNSBURGER2010]	5 CCIS /47 cancers diagnostiqués (10,6 %)	2 CCIS / 31 cancers diagnostiqués (6,5 %)	3 CCIS /16 10 cancers diagnostiqués (18,8 %)
[SARDANELLI2011]	4 CCIS/31 cancers diagnostiqués (12,9 %)	2 CCIS/21 cancers diagnostiqués (9,5 %)	2 CCIS/10 cancers diagnostiqués (20 %)

CARACTÉRISTIQUES DES CANCERS DÉTECTÉS À L'IRM

Taille tumorale

Trois études rapportent de façon concordante que les cancers invasifs détectés par IRM sont plus petits que ceux détectés par les autres examens d'imagerie (0,9 cm vs 1,8 cm ; p<0,001) [WARNER2011A] (6 mm vs 22 mm ; p<0,001) [CHEREAU2010] (1,16 cm durant la période de 1997 à 2002 et 0,77 cm durant la période de 2003 à 2009 vs 1,3 cm et 0,9 cm) [PASSAPERUMA2012], avec une différence qui reste significative en cas d'analyse en sous-groupe par gène muté, les cancers détectés étant plus petits chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [CHEREAU2010]. Par comparaison à la mammographie seule, l'adjonction de l'IRM annuelle permettrait la détection de cancers de plus petite taille (plus de stade T1a/b) [HEIJNSDIJK2012].

L'étude de Santoro (analyse complémentaire de la revue systématique d'Evans [EVANS2014]) retrouve parmi les cancers invasifs dépistés par IRM, 45 % de ces cancers avec une taille inférieure ou égale ≤ 10 mm (116/256 ; IC95 % [39–51 %]) et 23 % avec une atteinte ganglionnaire métastatique (61/266, IC95 % [18–28 %]) [SANTORO2014].

Aspects morphologiques

En imagerie, y compris à l'IRM, il n'y a pas d'expression spécifique en rapport avec le type mutationnel hormis les caractéristiques propres liées au phénotype de la tumeur [GILBERT2009].

Il convient de noter qu'il peut exister un aspect pseudo-bénin des cancers en rapport avec les phénotypes triples négatifs qui sont plus fréquents chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1.

PERFORMANCES DE L'IRM DE DÉPISTAGE EN FONCTION DU STATUT MUTATIONNEL

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, les données de performance des différentes modalités de dépistage en fonction du type mutationnel reposent sur deux études prospectives [RIJNSBURGER2010] [PASSAPERUMA2012] et sur une méta-analyse [PHI2016].

En termes de **sensibilité de l'IRM**, une première étude ne rapporte pas de différence significative entre les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (66 % vs 69 %) [RIJNSBURGER2010] alors que la seconde rapporte une sensibilité plus élevée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (90 % vs 80 %) [PASSAPERUMA2012]. Les résultats de la méta-analyse de Phi publiée en 2016 mettent en évidence une sensibilité de l'IRM lorsqu'elle est réalisée seule de 88,6 % (IC95 % [73,4-95,6]) pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et de

80,1 % (IC95 % [58,9-91,9]) pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, tout âge confondu [PHI2016]. Lorsque l'IRM est couplée à la mammographie, la sensibilité est de 92,5 % (IC95 % [80,1-97,4]) pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 92,7 % (IC95 % [79,3-97,7]) pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, La spécificité est similaire entre les 2 groupes (91 %-92 % dans l'étude de Rijnsburger et de 84,4 % - 85,3 % dans la méta-analyse de Phi) [RIJNSBURGER2010] [PHI2016] (cf.TABLEAU 16).

IMPACT DU DÉPISTAGE PAR IRM SUR LA SURVIE OU SUR LA MORTALITÉ

Les seules données disponibles à ce jour sur l'impact du dépistage par IRM évaluent la survie [RIJNSBURGER2010] [PASSAPERUMA2012] [CHEREAU2010] [MOLLER2013] [EVANS2014].

Deux études de cohorte prospectives [RIJNSBURGER2010] [PASSAPERUMA2012], 3 études rétrospectives [CHEREAU2010] [MOLLER2013] [EVANS2014] et une étude de modélisation [HEIJNSDIJK2012] ont été identifiées. Ces études évaluent la survie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 suivies par IRM et mammographie ainsi que la survie chez ces femmes après adjonction de l'IRM à la mammographie, et ce par comparaison à la mammographie seule.

Les études prospectives de Passaperuma et Rijnsburger rapportent, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 bénéficiant d'une surveillance annuelle par IRM et mammographie, des taux de survie spécifique du cancer du sein à 5 ans de 98 % [PASSAPERUMA2012], de survie sans métastases à 6 ans de 83,9 % [RIJNSBURGER2010] et de survie globale à 6 ans de 92,7 % [RIJNSBURGER2010]. Dans l'étude de Passaperuma, il est rapporté un taux annuel de mortalité spécifique de cancer du sein de 0,5 %, estimé à partir d'un seul cas de décès sur 28 femmes ayant développé un cancer du sein invasif après un suivi médian d'environ 8 ans [PASSAPERUMA2012].

Dans une étude de cohorte rétrospective française, la survie est augmentée de façon non significative dans le groupe IRM + mammographie par rapport au groupe mammographie, chez des patientes porteuses de la mutation BRCA1/2 (survie sans récidive à 3 ans : 93 % vs 74 % ; p=0,1 et survie globale à 3 ans : 100 % vs 92 % ; p=0,2) [CHEREAU2010]. Cependant, les deux groupes étaient hétérogènes en termes d'effectifs, de proportion des patientes porteuses de la mutation, d'âge médian, de taille de la tumeur, ne permettant pas une comparabilité correcte des résultats entre ces groupes.

Dans une étude de cohorte anglaise, aucune différence significative n'est retrouvée en termes de survie avec l'IRM associée à la mammographie en comparaison à la mammographie annuelle seule (taux de survie à 10 ans : 95,3 % vs 87,7 %). Cependant une différence significative est mise en évidence quand on compare dépistage par IRM et mammographie à l'absence de dépistage en termes de taux de survie à 10 ans (95,3 % vs 73,7 %) [EVANS2014].

Une étude prospective non randomisée à partir de la cohorte hollandaise MRISC montre une tendance à l'amélioration de la survie sans métastase à 10 ans dans la cohorte BRCA1 mais non significative (HR=0,30 ; IC95 % [0,08-1,13] ; p=0,055) alors qu'elle l'est dans la cohorte de femmes à haut risque de cancer du sein non porteuses de mutation BRCA1/2 (HR=0,21 ; IC95 % [0,04-0,95] ; p=0,024) suivie par IRM et mammographie de façon annuelle, par rapport au groupe contrôle sans IRM. Une différence également non significative et moins importante est observée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (HR=0,74 ; IC95 % [0,12-4,45] ; p=0,739) mais l'effectif est faible (18 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 vs 33 de BRCA1 et 42 femmes à haut risque de cancer du sein non porteuses d'une mutation de BRCA1/2) [SAADATMAND2015].

Par ailleurs, dans une cohorte norvégienne de femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 dépistées par mammographie et IRM annuelles et développant un cancer du sein (n=68), la survie spécifique du cancer du sein à 5 ans est de 75 % et à 10 ans de 69 % [MOLLER2013]. Dans cette étude, à 5 ans, la survie est plus faible chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ayant un cancer de stade I par comparaison aux femmes de la population générale ayant un cancer du sein de stade I[46] (82 % vs 98 % ; p<0,05). Les auteurs présentent une mise à jour des données de survie de cette cohorte qu'ils comparent à une cohorte suivie par mammographie seule. Les taux de survie à 5 et 10 ans de la cohorte

46 D'après le registre de cancer norvégien

suivie par mammographie sont respectivement de 81 % (IC95 % : 63-88) et 72 % (IC95 % : 60-86), et ceux de la cohorte suivie par IRM associée à la mammographie sont de 82 % (63-92) et de 73 % (52-86) [THARMARATNAM2014].

Une étude de modélisation a également évalué la valeur ajoutée de l'IRM par rapport à la mammographie en termes de réduction de la mortalité [HEIJNSDIJK2012]. Ainsi, Heijnsdijk a modélisé l'histoire naturelle des cancers du sein détectés chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, afin de prédire l'impact de différents protocoles de dépistage dans la détection du cancer du sein et dans la réduction de la mortalité (à 25 ans de dépistage) chez ces femmes. Le modèle s'appuie sur les données d'une étude hollandaise MRISC[47], celles d'une étude canadienne[48] et sur celles d'une étude anglaise (MARIBS[49]). Les variables incluses sont le statut mutationnel, l'âge au moment du diagnostic, la durée du suivi, les différents protocoles de dépistage et le stade de la tumeur [HEIJNSDIJK2012]. En termes de réduction de la mortalité, d'après le modèle, le dépistage par IRM semble avoir un bénéfice notable chez les femmes âgées de 26 à 60 ans. Par comparaison à la mammographie seule, d'après le modèle, l'adjonction de l'IRM annuelle entraîne une plus grande réduction de la mortalité (de 41,9 % à 50,1 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 46,8 % à 61,6 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2). Lorsque la mammographie est retirée du programme de dépistage, la réduction de la mortalité prédite diminue légèrement; elle est de 49,0 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 61,0 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [HEIJNSDIJK2012].

Néanmoins, ces résultats sont à considérer avec prudence dans la mesure où ils reposent sur un modèle qui compile les résultats de 3 cohortes dans lesquelles les pratiques de dépistage, le suivi et les caractéristiques de la population étudiée sont différents [HEIJNSDIJK2012].

INCONVÉNIENTS DE L'IRM DE DÉPISTAGE

Les effets délétères de l'IRM sont essentiellement liés à la gestion des faux positifs : anxiété, examens et biopsies supplémentaires. À ce jour de potentiels effets indésirables à long terme des injections répétées de gadolinium ne sont pas connus[50].

[47] - Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004;351:427–37.
- Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM, Boetes C, Loo CE, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. J Clin Oncol 2010;28:5265–73.

[48] Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004;292:1317–25.

[49] Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 2005;365(9473):1769–1778. [Published correction appears in Lancet 2005; 365(9474):1848.]

[50] Le 18 mars 2016, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a annoncé le début d'une évaluation des données de la littérature sur le risque de dépôts intracérébraux de gadolinium liés à la réalisation d'IRM au gadolinium.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Gadolinium-containing_contrast_agents/human_referral_prac_000056.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

CONCLUSIONS

IRM de dépistage

Performance globale de l'IRM

- L'IRM est l'examen d'imagerie ayant les meilleures performances en termes de sensibilité, de valeur prédictive négative, pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.
- La spécificité de l'IRM augmente à partir du second tour de dépistage. **Niveau de preuve : B1**
- L'IRM permet de réduire le taux de cancers de l'intervalle, par rapport aux autres modalités de dépistage. **Niveau de preuve : B2**
- Chez les femmes âgées de plus de 50 ans, l'IRM reste plus performante que la mammographie et sa sensibilité augmente avec l'âge. **Niveau de preuve : B1**
- L'IRM est également plus performante que la mammographie pour le dépistage des cancers du sein in situ. **Niveau de preuve : B2**
- L'IRM permet de détecter des cancers du sein de plus petite taille. **Niveau de preuve : B2**
- Il n'y a pas de caractéristique d'imagerie spécifique au statut de mutation de BRCA par rapport aux cancers des femmes non porteuses de la mutation. Les caractéristiques d'imagerie sont liées au phénotype tumoral (fréquence des aspects pseudo-bénins des cancers triples négatifs). **Niveau de preuve : B2**

Performance de l'IRM en fonction du statut mutationnel

- La sensibilité de l'IRM apparaît équivalente quel que soit le statut mutationnel. Le taux de cancer de l'intervalle est un peu plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, mais reste faible après dépistage par IRM, ne justifiant pas de moduler de façon spécifique le rythme du dépistage en fonction du statut mutationnel. **Niveau de preuve : B2**

Impact du dépistage par IRM sur la survie ou la mortalité

- A l'inverse d'une étude de modélisation, les études observationnelles ne montrent pas de différence statistiquement significative de survie entre les femmes suivies par IRM et celles suivies par mammographie seule. Cependant, une étude récente prospective montre une tendance à l'amélioration de la survie sans métastases pour les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 suivies par IRM et mammographie annuelles par rapport au groupe contrôle sans dépistage par imagerie. **Niveau de preuve : C**

Inconvénients de l'IRM

- À ce jour, les effets délétères liés à la gestion des faux-positifs (anxiété, contrôles IRM rapprochés, biopsies percutanées) de l'IRM ne sont pas évalués. **Niveau de preuve : D**
- À ce jour de potentiels effets indésirables à long terme des injections répétées de gadolinium ne sont pas connus.

Mammographie de dépistage

QUEL EST LE BÉNÉFICE DE LA MAMMOGRAPHIE EN COMPLÉMENT DE L'IRM ? EN CAS D'IRM NORMALE, UNE MAMMOGRAPHIE EST-ELLE TOUJOURS INDIQUÉE ?

La mammographie permet la détection de microcalcifications non détectables à l'IRM, et donc potentiellement la détection de carcinome in situ non vus à l'IRM. Les performances de la mammographie sont présentées dans les études retenues pour évaluer les performances de l'IRM (cf. TABLEAU 16).

Quels que soient le statut mutationnel et le type de cancer (invasif ou in situ), les études analysées rapportent, pour les femmes BRCA1/2, une sensibilité de la mammographie de 16 % à 61,5 %, une spécificité de 93,8 % à 98,9 % [RIJNSBURGER2010] [OBDEIJN2010] [WARNER2011B] [PASSAPERUMA2012] [RIEDL2015].

Selon l'étude de Passaperuma, la mammographie présente une sensibilité de 22 % pour la détection des cancers du sein invasifs [PASSAPERUMA2012].

Une étude prospective multicentrique chez des femmes à haut risque, dont des femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 et des femmes avec une histoire personnelle de cancer du sein, montre l'absence de valeur ajoutée du couple mammographie/échographie mammaire à l'IRM (IRM + mammographie + échographie mammaire : sensibilité de 93 % versus 91 % pour l'IRM seule (mais non significatif) [SARDANELLI2011].

Selon l'étude de Passaperuma, la mammographie présente une sensibilité de 15 % pour la détection des cancers du sein in situ [PASSAPERUMA2012].

Le taux de détection des cancers canalaires in situ est très variable selon les études, allant de 0 % à 50 % (cf. TABLEAU 19). La mammographie dépiste moins de CCIS que l'IRM. Cependant plusieurs études rapportent des cas de CCIS détectés uniquement par la mammographie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et BRCA2 ([WARNER2011A], [SARDANELLI2011], [RIJNSBURGER2010], [OBDEIJN2010], [OBEIJN2014]). Dans ces études, les modalités de la mammographie ne sont pas détaillées.

La méta-analyse de Phi évalue l'apport de l'addition de la mammographie à l'IRM chez les femmes porteuses de mutation BRCA1 et 2 [PHI2016]. Sur l'ensemble de la population BRCA1/2 la mammographie n'augmente pas la sensibilité du dépistage de manière significative et en diminue la spécificité. C'est dans le sous-groupe de patientes BRCA2 âgées de 40 ans ou moins, que l'ajout de la mammographie améliore le plus la sensibilité du dépistage (34 %). Dans ce sous-groupe, un tiers des cancers du sein, (6/18 dont 2 CCIS), n'ont été dépistés que par la mammographie

Ainsi, tout âge confondu, le nombre de mammographies nécessaire pour détecter un cancer supplémentaire non vu à l'IRM est beaucoup plus élevé pour les femmes BRCA1 que pour les femmes BRCA (quel que soit l'âge) :

- au 1er tour de dépistage : 527 mammographies pour trouver 1 cancer supplémentaire pour les BRCA1 vs 94 pour les BRCA2.
- aux tours de dépistage suivants : 717 mammographies pour 1 cancer supplémentaire pour les BRCA1 vs 231 pour les BRCA2.

PLACE DE LA MAMMOGRAPHIE NUMÉRIQUE PLEIN CHAMP VERSUS AUTRES MODALITÉS MAMMOGRAPHIQUES (ANALOGIQUE ET NUMÉRIQUE SUR PLAQUE) DANS LA DÉTECTION DES MICROCALCIFICATIONS

La revue de littérature évaluant la fiabilité de la mammographie numérique versus analogique pour la détection des calcifications et des CCIS est faite dans l'article de Colin et al, Radiology 2012 dans une autre catégorie de risque (post-hodgkin). Les auteurs recommandent en complément de l'IRM, de limiter la mammographie à une seule incidence oblique externe en technique numérique plein champs.

Risque de la mammographie lié à l'irradiation

L'évaluation de ce risque repose sur deux types de données : les études épidémiologiques et les études biologiques qui permettent de quantifier les dommages d'ADN notamment les cassures double-brin, les plus critiques en terme d'instabilité génomique. Les études épidémiologiques (2 études de cohorte rétrospective et 2 études de modélisation) et sur des données de recherche biologique ayant étudié in vitro les dommages spontanés d'ADN dans les cellules épithéliales mammaires comparativement à des patientes non porteuses de mutation ou sans histoire familiale de cancer du seinou de annexes (ovaire ou trompes), et les effets d'expositions mammographiques sur l'ADN de cellules épithéliales mammaires non tumorales. Cette double approche épidémiologique et radiobiologique est conforme aux approches européennes actuelles visant à étudier les effets des faibles doses des rayons X[51].

Etudes épidémiologiques de cohorte

Une large étude de cohorte européenne chez des patientes porteuses de la mutation BRCA1/2 a comparé deux populations, l'une exposée aux rayons X, l'autre non en tenant compte de l'effet dose. Les doses délivrées par examen radiologique ont été modélisées et standardisées avec recueil de données rétrospectives par questionnaire [PIJPE2012]. Il s'agit de la seule étude dans la littérature ayant pris en compte l'ensemble des expositions aux rayons X sur le sein (ont été pris en compte fluoroscopie, radiographie du thorax, radiographie de l'épaule, mammographie, ou tout autre examen radiologique ayant inclus dans le champ d'exposition le sein). La dosimétrie a été individualisée et standardisée par type d'examen.

Selon les résultats de cette étude, des expositions des seins aux rayons X avant l'âge de 30 ans sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein avec une relation dose-effet (HR=1,9 ; IC95 % [1,20-3]).

Tenant compte des doses cumulées extrêmement basses considérées, un effet dose était statistiquement significatif pour une dose cumulée supérieure ou égale à 17m Gy.

Dans cette étude, le sur-risque induit par les expositions aux rayonnements ionisants variait selon le statut mutationnel BRCA1 ou BRCA2. Il convient de noter que la mutation BRCA1 a été mise en évidence avant la mutation BRCA2 et que les femmes porteuses de la mutation BRCA2 étaient moins nombreuses dans l'étude.

Lorsque seule la mammographie est considérée isolément avant 30 ans, l'augmentation du risque n'atteint pas la significativité avec le nombre d'examen réalisé dans la tranche d'âge considérée et tenant compte de la durée de suivi dans l'étude (HR=1,43; IC95 % [0,85-2,40] ; p=0,040) [PIJPE2012]. Pour des expositions entre 30 et 39 ans, les résultats ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque de cancer du sein (HR=1,06 ; IC95 % [0,66-1,71]). Cependant, cela pourrait être dû à une durée de suivi des femmes et un âge atteint dans la cohorte insuffisants ne permettant pas de détecter une telle association.

La deuxième étude de cohorte récente visait à explorer dans une population de femmes porteuses de la mutation de BRCA1/2 le lien entre cancer du sein et expositions mammographiques [GIANNAKEAS2014]. Les autres modalités d'exposition aux rayons X dans la cohorte n'ont pas été prises en compte. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective-prospective incluant 2346 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 sans histoire personnelle de cancer, dont une majorité a bénéficié d'une mammographie (rythme non précisé) (77,1 %), notamment avant l'âge de 30 ans (11,2 %).

Dans cette étude, il n'a pas été observé d'association entre l'exposition aux mammographies et le risque de cancer du sein (indépendamment de l'âge d'exposition), et ce aussi bien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,79 ; IC95 % [0,53-1,19] ; p=0,26) que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (HR=0,90 ; IC95 % [0,35-2,34] ; p=0,83). De même, l'exposition avant l'âge de 30 ans n'était pas associée à une augmentation de ce risque aussi bien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,75 ; IC95 % [0,41-1,37] ; p=0,35) que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (HR=0,69 ; IC95 % [0,19-2,48] ; p=0,57).

[51] http://www.epiradbio.eu/

Cette étude présente cependant plusieurs biais et limites majeurs. Au moment de l'inclusion dans la cohorte, les femmes avec antécédent de cancer du sein ont été exclues alors que leur histoire d'exposition mammographique a été étudiée. 20 % des cancers du sein incidents n'ont pas été confirmés sur le plan anatomo-pathologique. Le suivi visant à établir la survenue de cancer du sein dans l'étude était de 5,3 ans en moyenne (0,1 à 26 ans). La limite la plus conséquente est que la dosimétrie par examen n'a pas été modélisée (en mGy) et l'effet-dose non étudié de façon pertinente. Le risque a été étudié sur la base de la comparaison « pas de mammographie » versus « une mammographie ou plus ».

Etudes de modélisation

Une première étude visait à estimer le risque sur la vie de cancer du sein radio-induit lié au dépistage par 5 mammographies effectuées annuellement avant 40 ans chez les femmes présentant une mutation de BRCA1 ou 2 [BERRINGTONDEGON2009]. Les taux de cancers dans la modélisation sont issus de 22 études incluant au total 8139 femmes.

Les auteurs concluent à un excès de mortalité par cancers radio-induits avec 5 expositions mammographiques de :

- 26 (IC95 % = 14-49) femmes sur 10 000 dépistées pour un dépistage entre 25 et 29 ans,
- 20 (IC95 % = 11-39) pour 10 000 pour un dépistage entre 30 et 34 ans,
- 13 (IC95 % = 7-23) pour 10 000 pour un dépistage entre 35 et 39 ans.

L'estimation de cet excès de mortalité était identique pour BRCA1 et BRCA2.

Le modèle a pris en compte une réduction de mortalité par dépistage chez les femmes jeunes de 15 à 25 % pour conclure à l'absence de bénéfice de la mammographie annuelle de dépistage avant 35 ans. Selon cette modélisation, il faut dépasser l'âge de 35 ans pour que la réduction de la mortalité attendue par mammographie de dépistage dépasse le risque de mortalité par cancer radio-induit.

Cette étude repose cependant sur un certain nombre d'hypothèses et d'extrapolations.

Elle était limitée aux effets de 5 expositions mammographiques sur les 3 tranches d'âge étudiées. Elle ne visait pas à explorer le risque des expositions mammographiques annuelles cumulées jusqu'à 39 ans, c'est-à-dire les effets de 15 expositions à l'âge de 39 ans pour un dépistage démarrant à 25 ans, ou les effets de 10 expositions pour un dépistage démarrant à 30 ans.

Chez les femmes jeunes, les auteurs partent de l'hypothèse que la mammographie entraîne une réduction de la mortalité spécifique du cancer du sein de 15-25 %. Or ce chiffre n'est démontré dans aucun essai clinique dans la population de femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Cette modélisation s'appuie sur une extrapolation à partir de 3 cohortes dont une cohorte d'enfants ayant reçu une radiothérapie thymique ; le niveau de doses considéré est recalculé pour simuler la mammographie, mais les conditions d'exposition ne sont pas comparables aux mammographies (débit de dose, type de rayonnement, etc.).

Enfin, les hypothèses suivantes ont été faites par les auteurs :

- la survie par cancer du sein chez les femmes ayant une mutation de BRCA1/2 est la même que dans la population générale. Le biais d'avance au diagnostic (lead time) étant inconnu dans cette population de femmes porteuses de la mutation, les auteurs ont appliqué celui de la population générale entre 40-49 ans, ce qui est discutable compte tenu du taux de croissance tumoral plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ;
- le risque augmente linéairement avec la dose ; or l'hypothèse d'un effet supra-additif des expositions répétées n'est actuellement pas exclue (suggéré par les études radiobiologiques).

Une deuxième étude récente visait à modéliser la stratégie de dépistage optimale mammographique et IRM chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 [LOWRY2012]. Dans cette étude, les différentes stratégies ont été évaluées avec ou sans risque de cancer radio-induit lié à la mammographie, utilisant 2 modèles d'excès de risque relatif (attained-age model et age-exposure

model), développés précédemment par d'autres auteurs [PRESTON2002][52] et issus de 8 cohortes de femmes exposées à divers rayonnements. Les auteurs rapportent dans leur simulation une proportion de cancers additionnels liés aux rayonnements : augmentation des cancers inférieure à 2 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et inférieure à 4 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2.

Une des limites de cette modélisation est liée aux divers types de rayonnements dont sont issus les modèles : bombe atomique (n=1), rayons ɣ Ra 226 (n=2), rayons X de haute énergie 80 à 250 kVp (n=3) ; seules 2 études sur 8 prenaient en compte les rayonnements de fluoroscopies thoraciques. Ces 8 études de cohorte concernaient la population générale et non les femmes porteuses de la mutation.

Etudes de recherche biologiques

De très nombreuses études font état de la fonction des gènes BRCA1 et BRCA2 dans les voies de signalisation et de réparation des dommages ADN.

Dans une étude radiobiologique récente utilisant un modèle cellulaire adéquat, les auteurs ont exploré les taux spontanés de dommages d'ADN ainsi que les effets des « faibles doses » ex vitro (2, 4 mGy) dans des conditions strictes d'exposition mammographique. L'étude a montré un taux plus important de dommages d'ADN spontanés dans les cellules mammaires issues de femmes porteuses de mutation ou identifiées à très haut risque familial par le généticien, avant toute exposition aux rayons X expérimentale [COLIN2011]. Il s'agissait de 30 lignées de cultures cellulaires épithéliales mammaires non tumorales et non transformées issues de deux populations de femmes :

- 19 lignées issues de femmes sans aucun antécédent familial connu de cancer du sein/des annexes (ovaire ou trompes) ;
- 11 lignées de cellules issues de femmes identifiées « haut risque équivalent de mutation ou porteuses de mutation » par le généticien (8 issues de femmes sans mutation trouvée ou recherchée, 3 BRCA2, 1 BRCA1, 1 PTEN).

Ces cellules ont été recueillies à l'occasion de biopsies échoguidées de tissu mammaire indemne d'anomalies en échographie. Les cultures d'épithélium ont été exposées en condition exactes d'exposition mammographiques afin de quantifier les dommages d'ADN radio-induits [COLIN2011]. 21 500 cellules, issues de 11 patientes à haut risque familial ou porteuses de la mutation et de 19 sans aucun risque familial identifié, ont donc été analysées.

Avant, puis après différentes conditions d'irradiation correspondant à celles délivrées par mammographie en dépistage (2 mGy pour une incidence, 2+2 mGy pour deux incidences, versus 4 mGy pour étudier l'effet répétition de dose éventuel), les cassures double-brin ont été mesurées par un biomarqueur (γH2AX) qui correspond à l'immunofluorescence de la variante X de l'histone H2A phosphorylée.

Il en ressort, par comparaison aux cellules de patientes à faible risque familial de survenue d'un cancer du sein, que les cellules de patientes à haut risque présentent plus de cassures double-brin spontanées et radio-induites non réparées à 24h.

Chez les patients à faible risque, un effet-dose significatif a été relevé à 24 heures après l'irradiation quelle que soit la dose. Chez les patientes à haut risque, l'effet-dose à 10 minutes était majoré par rapport à celui observé chez les patientes à faible risque (odds ratio : 1,34 [IC95 % : 1,08-1,66] p=0,01 pour 2mGy et 4 mGy. Cet effet-dose était également majoré 24 heures après l'irradiation pour les patientes à haut risque par rapport aux patientes à faible risque, mais cette différence n'était alors pas significative.

[52] Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. Radiat Res. 2002 Aug;158(2):220-35.

Un effet supra-additif de la répétition de faibles doses a été mis en évidence, l'effet LORD (LOw and Repeated Dose effect) : 2+2 mGy délivrés en quelques minutes (conditions du dépistage avec 2 incidences par sein) engendrent davantage de cassures double-brin radio-induites et non réparées qu'en cas de dose unique de 4 mGy (HR=1,37 ; IC95 % [1,1-1,71] ; p=0,006). Cet effet « répétition de doses » était majoré dans les cellules issues de femmes à haut risque.

Cette étude a mis en évidence, dans des conditions expérimentales in vitro, des dommages radio-induits d'ADN non réparés à 24h (cassures double-brin) après expositions mammographiques de cellules épithéliales mammaires non tumorales, sans que l'on puisse en déduire les conséquences potentielles en termes de cancérogenèse. Les trois effets mis en évidence ont été :

- des dommages d'ADN radio-induits à 2 mGy avec un effet dose ;
- un effet répétition de dose supra-additif ;
- une majoration de tous les effets radio-induits dans les cellules issues de patientes à haut risque quel que soit le statut non muté ou muté (BRCA1, BRCA2, PTEN dans cette série), qui, pour certains, n'atteignaient pas la significativité.

Les patientes porteuses de la mutation constituent une faible proportion de lignées dans cette étude, dont l'intérêt toutefois est de s'affranchir du statut mutationnel chez les patientes à haut risque familial pour constater que si l'on s'attache à explorer la fonction (réparation/non réparation), les constatations sont les mêmes dans tout le groupe de lignées cellulaires issues de « hauts risques familiaux » muté ou non, ce qui fait l'intérêt de cette étude.

Une abondante littérature[53] établit la non réparation de cassures d'ADN double-brin 24 h voir 72 h après de faibles doses d'exposition, ainsi qu'un lien entre le défaut de réparation des cassures double-brin et l'instabilité génomique ce qui pourrait inciter à la prudence en termes d'effets radio-induits chez les femmes à haut risque familial de cancer du sein.

SI LA MAMMOGRAPHIE EST INDIQUÉE EN COMPLÉMENT DE L'IRM DANS L'OBJECTIF SEUL DE PERMETTRE LA DÉTECTION DES MICROCALCIFICATIONS, UNE SEULE INCIDENCE EST-ELLE SUFFISANTE ?

Aucune étude portant sur l'évaluation du nombre optimal d'incidence mammographique n'a été retrouvée.

CONCLUSIONS

MAMMOGRAPHIE DE DÉPISTAGE EN COMPLÉMENT DE L'IRM

Performances de la mammographie en complément de l'IRM

- L'adjonction de la mammographie à l'IRM montre un bénéfice dans la détection de quelques cancers supplémentaires non détectés par l'IRM. **Niveau de preuve : C**
- La mammographie numérique plein champ est moins irradiante et plus performante que les autres modalités mammographiques (analogique et numérique sur plaque) pour la détection des calcifications. **Niveau de preuve : B2**
- Les autres techniques d'imagerie telles que la tomosynthèse et l'angiomammographie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la détection précoce du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : D**

Risque de cancer du sein lié à l'irradiation

- Une seule étude épidémiologique de cohortes dans la littérature a tenu compte de l'ensemble des modalités d'exposition radiologique sur le sein. Elle montre un lien entre cancer du sein et expositions radiologiques avant 30 ans pour des très doses faibles. Cette étude ne permet pas de conclure en ce qui concerne les effets potentiels de ces expositions après l'âge de 30 ans.

[53] Revues de la littérature dans Colin et al, Breast 2012, Revue Générale dans Bourguignon M, Medecine Nucléaire 2012 ;36 :424-428 Individual radiosensitivity and health risks from exposure to low levels fo medical ionizing radiation et 100 years of individual radiosensitivity: how we have forgotten the evidence. Foray N, Colin C, Bourguignon M. **Radiology**. 2012 Sep;264(3):627-31

- Un taux de dommages d'ADN spontanément élevé a été montré dans cette population par rapport à des femmes sans risque familial identifié, et un effet supra-additif de la répétition des doses dans ce groupe. Cette étude réalisée in vitro ne permet pas néanmoins d'en déduire des conséquences potentielles en termes de cancérogenèse. **Niveau de preuve : B2**
- Le nombre d'incidence mammographique optimal par sein, en association à l'IRM, n'a pas été évalué dans la littérature. **Niveau de preuve : D**

Modalités de dépistage du cancer du sein par imagerie

À PARTIR DE QUEL ÂGE ET JUSQU'À QUEL ÂGE LE DÉPISTAGE PAR IRM DOIT-IL ÊTRE RÉALISÉ ?

Un modèle, visant à déterminer l'âge optimal de l'initiation du dépistage, a été établi sur la base de la cohorte MRISC (les auteurs ont modélisé l'âge au diagnostic du cancer du sein d'apparentées de femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 et à haut risque), puis validé sur les données observées chez 26 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, 22 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 et 15 femmes à haut risque de la cohorte MARIBS (avec un suivi de 3,5 ans supplémentaires). Cette stratégie a ensuite été comparée aux recommandations qui s'appuient sur un âge fixe selon le groupe à risque (25 ans pour les BRCA1, 30 ans pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, 35 ans pour les femmes à haut risque non porteuses d'une mutation de BRCA1/2) d'une part et sur l'histoire familiale (5 ans avant le plus jeune âge au diagnostic parmi les apparentées du 1er et 2nd degré des cas index), d'autre part.

Dans la cohorte MRISC, l'approche s'appuyant sur le modèle génèrerait 11-12 ans de dépistage « inutile » ou « négatif » et ferait manquer un diagnostic de cancer chez 2 patientes (non BRCA1/2) ; des résultats similaires sont retrouvés par l'approche « âge fixe / groupe à risque » avec un cancer « manqué » chez une seule patiente [TILANUS2013]. Il en est de même pour la cohorte de validation MARIBS (14 années de dépistage « inutile » et aucun cancer « manqué »). Dans les 2 cohortes MRISC et MARIBS, la 3ème approche de dépistage fondée sur l'âge de l'apparentée la plus jeune est associée à un nombre de cancers non détectés plus élevé (4 pour MRISC et 13 pour MARIBS) [TILANUS2013].

Ce modèle permet de suggérer que l'âge au diagnostic moyen pour une famille dépend du groupe à risque dans laquelle elle se situe (7 % de la variance totale), des caractéristiques partagées par les individus qui la composent, de « l'effet famille » (14 % de la variance totale ; 23 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 11 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2), mais surtout d'autres facteurs inconnus (80 % de variance résiduelle) [TILANUS2013][54].

Une seconde modélisation reposant sur des données issues d'études publiées et de registres de cancers a comparé trois stratégies de dépistage du cancer du sein différentes (hollandaise, anglaise et américaine) chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, en termes d'efficacité (années de vie gagnées) et de rapport coût-efficacité (ratios coût-efficacité incrémentiels) [DEBOCK2013]. Chacune des stratégies de dépistage comportait une surveillance par mammographie et IRM avec un âge de début et de fin différents, ainsi que des séquences et des fréquences de réalisation différentes :

<u>Stratégie hollandaise :</u>

- Début à 25 ans avec de 25 à 30 ans : IRM annuelle.
- De 30 à 60 ans : IRM et mammographie annuelles.
- De 60 à 75 ans : mammographie tous les 2 ans dans le cadre du programme de dépistage organisé national.
- À partir de 75 ans : pas de dépistage.

[54] Or, ces données varient d'une cohorte à une autre limitant la portabilité de ce modèle. Le protocole de dépistage des cas index et des apparentées n'est pas explicite. La population n'inclut pas que les femmes BRCA1/2. L'impact qu'aurait l'âge de survenue du cancer du sein de la cohorte sur celui des descendantes, tel que décrit par Litton et al. [LITTON2012], n'a pas été considéré dans le modèle.

Stratégie anglaise :

- Début à 30 ans, avec de 30 à 50 ans : IRM et mammographie annuelles.
- De 50 à 70 ans : mammographie tous les 3 ans dans le cadre du programme de dépistage organisé national.
- À partir de 70 ans : pas de dépistage.

Stratégie américaine :

- À partir de 25 ans et sans limite d'âge : IRM et mammographie annuelles.

Les résultats montrent que :

- plus le dépistage commence tôt, plus il détecte de petites tumeurs (<2cm) et moins de tumeurs sont détectées avant le dépistage.
- Plus le dépistage par IRM est prolongé (à vie pour la stratégie américaine, versus jusqu'à 60 ans pour la stratégie hollandaise et 50 ans pour la stratégie anglaise) et moins on diagnostique de cancer après la fin du dépistage.
- Plus le rythme de dépistage est rapproché et moins on détecte de cancers de l'intervalle.
- Cependant, plus la période de dépistage est longue et plus la fréquence des examens est élevé et plus le taux de faux positifs (que ce soit par mammographie ou par IRM) est élevé (taux plus élevé avec la stratégie américaine qu'avec la stratégie anglaise).
- En termes de rapport coût-efficacité (cancer de l'intervalle et effet délétère du dépistage dû aux faux positifs), la stratégie hollandaise est la meilleure.
- En termes d'années de vie gagnées la stratégie américaine et la stratégie hollandaise sont meilleures que la stratégie anglaise. Le nombre d'années de vie gagnées est de :
- pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 : 1,620 avec la stratégie américaine et 1,614 avec la stratégie hollandaise vs 1,366 pour la stratégie anglaise ;
- pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA 2 : 1,221 avec la stratégie américaine et 1,217 avec la stratégie hollandaise vs 1,077 avec la stratégie anglaise.

QUELLES MODALITÉS DE DÉPISTAGE APRÈS LA FIN DU DÉPISTAGE PAR IRM MAMMAIRE ET QUELS TYPES DE CANCERS DÉTECTÉS ?

Dans l'étude de cohorte rétrospective évaluant le rythme du dépistage (annuel ou biennal) par mammographie après 60 ans, Saadatmand rapporte que plus de 70 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 âgées de 60 ans ou plus ont toujours l'un ou les 2 seins « intacts » (n'ont pas eu de mastectomie bilatérale prophylactique) et donc présentent 20 à 30 % de risque de développer un cancer du sein [SAADATMAND2014]. Après 60 ans, parmi les 148 cancers détectés au total sur 548 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 incluses (dont les cancers de l'intervalle), 53 % (30/57) des cancers détectés par mammographie biennale sont de pronostic péjoratif (taille tumorale ≥ 2 cm ou atteinte ganglionnaire ou métastases à distance) contre 21 % (12/56) de ceux qui sont détectés par mammographie annuelle.

Il en est de même lorsque chacun des 2 statuts mutationnels est considéré séparément. En analyse multivariée, après ajustement sur l'année au diagnostic (<2005 vs > 2005), le statut mutationnel, l'histoire personnelle de cancer du sein et sur l'âge au diagnostic du cancer du sein, le rythme de dépistage par mammographie demeure la seule variable significative influençant le stade tumoral au diagnostic (OR=4,07 ; IC95 % [1,79-9,3] ; p=0,001). Avec un dépistage mammographique biennal, 40 % (23/57) des cancers détectés par mammographie sont des cancers de l'intervalle versus 20 % avec un dépistage annuel (p=0,016). Parmi les cancers de l'intervalle, 74 % (17/23) des cancers détectés par mammographie biennale sont de mauvais pronostic versus 36 % (4/11) avec une mammographie annuelle (p=0,060). Cette étude n'évalue pas le dépistage par IRM après 60 ans.

Dans la méta-analyse de Phi reprenant les données de 6 études, 10 cancers du sein dont 1 cancer de l'intervalle (cancer lobulaire invasif) ont été diagnostiqués chez les femmes de plus de 60 ans (n=108) (soit 5,4 % des cancers) (50-59 ans : 18 % des cancers, 40-49 ans : 38 % et <40 ans : 38 % des cancers) [PHI2015]. Neuf de ces 10 cancers ont été détectés par l'IRM. Seuls 3 des cancers sur les 10 ont été détectés par la mammographie (tous vus à l'IRM). Il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de sensibilité entre la mammographie et l'IRM après stratification sur l'âge (âge au diagnostic,

taille et type histologique des cancers dépistés par IRM seule après 60 ans non précisé). La spécificité était augmentée pour la mammographie et l'IRM pour les femmes de 50 ans ou plus par rapport aux femmes de moins de 50 ans.

Dans l'étude de Riedl, sur les 40 cancers diagnostiqués, 2 l'ont été chez des femmes de plus de 65 ans : 1 cancer chez une femme de 80 ans, porteuse d'une mutation de BRCA2 visible dans les 3 modalités IRM-mammographie et échographie, et 1 cancer chez une femme de 66 ans, non porteuse de mutation, visible en IRM et échographie, sans traduction mammographique [RIEDL2015].

Il n'y a pas d'études spécifiques portant sur les femmes de plus de 65 ans.

SI LA MAMMOGRAPHIE EST INDIQUÉE, QUELLE EST LA SÉQUENCE DES EXAMENS D'IMAGERIE (ALTERNANCE/CONCOMITANCE) ?

Certaines équipes proposent la réalisation des examens d'imagerie en alternance tous les 6 mois particulièrement en cas de mutation BRCA1 du fait de l'agressivité tumorale. À noter qu'en cas d'IRM anormale, une échographie, associée à une mammographie, sera réalisée systématiquement, générant donc des mammographies et des échographies plus fréquentes.

On note que la plupart des études publiées évaluant les performances de l'IRM repose sur une stratégie de dépistage concomitante et rapporte un taux de cancer de l'intervalle variable mais réduit par l'adjonction de l'IRM (Cf. « cancers de l'intervalle » et tableau 17).

Étude de cohorte

Une seule étude rétrospective monocentrique non comparative (pas de groupe contrôle) évalue le dépistage IRM et mammographie en alternance tous les 6 mois entre 1997 et 2009, sur une population de 73 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, après un suivi médian de 2 ans [1-6] [LEPETROSS2011]. Les résultats indiquent que parmi les 13 cancers détectés chez 11 femmes (7 cancers canalaires invasifs, 3 cancers lobulaires invasifs et 3 cancers canalaires in situ), 12 cancers l'ont été par IRM sans qu'ils soient repérés à la mammographie réalisée 6 mois plus tôt (aucun cancer de l'intervalle n'est rapporté mais 1 cancer sur mastectomie prophylactique). Dans cette série, aucun cancer n'a été détecté par mammographie seule mais l'on constate un biais important, car la mammographie n'a été réalisée que dans 4 cas après IRM positive : dans 2 cas la mammographie est anormale avec apparition de microcalcifications. L'impact psychologique de ce dépistage semestriel n'est pas évalué (taux de faux positifs à l'IRM : 11 % et à la mammographie : 15 %). À noter que cette étude rétrospective, porte sur un effectif faible de 73 patientes avec peu d'événements rapportés (13 cancers).

Études de modélisation

Dans une étude de modélisation, ont été évaluées 26 stratégies de dépistage annuel débutant à 25, 30, 35 et 40 ans, incluant la mammographie numérique plein champ ou analogique, seule ou en association avec l'IRM en comparaison à l'examen clinique seul [LOWRY2012] :

- mammographie analogique (film)
- mammographie numérique plein champ (DR)
- mammographie analogique (film) et IRM simultanément
- mammographie numérique et IRM simultanément
- mammographie analogique et IRM en alternance tous les 6 mois
- mammographie numérique et IRM en alternance tous les 6 mois

Et deux autres stratégies :

- IRM annuelle débutant à 25 ans associée à la mammographie analogique débutant à 30 ans et en alternance.
- IRM annuelle débutant à 25 ans associée à la mammographie numérique débutant à 30 ans et en alternance.

Après introduction de modèles prenant en compte le risque lié aux radiations ionisantes des mammographies, les résultats suggèrent que les 2 stratégies suivantes incluant la mammographie numérique en alternance avec l'IRM sont associées à une meilleure espérance de vie (critère de

jugement principal) qu'en cas de mammographie analogique ou lorsque les 2 examens sont réalisés simultanément, et ce aussi bien chez les femmes BRCA1 que chez les femmes BRCA2 [LOWRY2012] :

- mammographie numérique et IRM, débutant à 25 ans, en alternance tous les 6 mois ;
- IRM annuelle débutant à 25 ans et mammographie numérique différée à 30 ans, en alternance tous les 6 mois.

Les auteurs soulignent néanmoins que débuter la mammographie à 25 ans au lieu de 30 ans entraîne un gain de survie modeste mais un taux plus élevé de faux positifs par femme BRCA1 (4,5 %) ou BRCA2 (8,1 %) qui engendrent donc des examens d'imagerie supplémentaires, des biopsies inutiles et de l'anxiété chez ces femmes.

Une seconde étude de modélisation, s'appuyant sur les résultats précédemment rapportés [LOWRY2012], a comparé la mammographie seule à trois stratégies combinant la mammographie en alternance avec l'IRM [COTTCHUBIZ2013] :

- Mammographie + IRM à 25 ans, en alternance tous les 6 mois ;
- IRM à 25 ans, puis mammographie + IRM à 30 ans en alternance tous les 6 mois ;
- Mammographie + IRM à 30 ans, en alternance tous les 6 mois.

Les résultats indiquent que la stratégie de dépistage à 30 ans combinant la mammographie et l'IRM en alternance tous les 6 mois est la plus efficace en termes de réduction de la mortalité spécifique, surtout chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1. Ainsi, lorsqu'elle est comparée à la mammographie seule à 30 ans, cette stratégie semble être associée à une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein sans pour autant augmenter le nombre de cancers du sein radio-induits. En revanche, on observe plus de faux positifs (examens d'imagerie et de biopsies) avec la stratégie de dépistage combinant la mammographie et l'IRM en alternance à partir de 30 ans qu'avec le dépistage par mammographie seule à partir de 30 ans, en particulier en cas de mutation de BRCA2 [COTTCHUBIZ2013]. L'étude de Cottchubiz ne compare pas la stratégie de dépistage par mammographie et IRM en alternance avec la stratégie concomitante.

Ces résultats de ces études ne sont pas concordants en termes d'âge du début de dépistage (25 ou 30 ans) mais concordent quant à la séquence IRM-mammographie (en alternance tous les 6 mois). Ils doivent cependant être considérés avec précaution dans la mesure où ils reposent sur des études de modélisation.

CONCLUSIONS

Modalités de dépistage

Age de début et de fin de dépistage par IRM

- Les données des études d'imagerie ne permettent pas de conclure sur l'âge optimal du début et de fin de dépistage par IRM. **Niveau de preuve : C**

Séquence des examens de dépistage : alternance ou concomitance IRM-mammographie

- Il n'y a pas d'étude comparant les stratégies en alternance et concomitante en dehors d'une étude de modélisation.
- Les experts soulignent le risque de multiplication des examens (clichés mammographiques, échographies ciblées, biopsies) en cas de stratégie en alternance du fait de l'augmentation des faux positifs.
- Les experts retiennent que la plupart des études publiées évaluant les performances de l'IRM en dépistage repose sur une stratégie de dépistage concomitante et rapporte un faible taux de cancer de l'intervalle. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Modalités de dépistage du cancer du sein par imagerie

IRM mammaire de dépistage

- Au vu des performances, l'IRM est l'examen de première intention pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Mammographie de dépistage (avis d'experts)

- En raison des effets potentiels des rayonnements sur le sein en termes de carcinogenèse, et du bénéfice rapporté de la mammographie additionnelle dans la détection de quelques cas supplémentaires de cancer, les experts recommandent lorsque l'IRM est normale (Bi-rads 1 ou 2 de l'ACR,) l'association d'une mammographie avec une seule incidence oblique externe par sein en technique numérique plein champ et ce tant que l'IRM est effectuée. Pour les cas où le dépistage IRM est indiqué avant l'âge de 30 ans, les experts ne recommandent pas la pratique d'une mammographie si l'IRM est normale (Bi-rads 1 ou 2 de l'ACR).
- Après l'arrêt du dépistage par IRM, les experts recommandent la poursuite d'un dépistage mammographique annuel avec 2 incidences par sein en technique numérique plein champ +/- échographie mammaire.
- Pour les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein, la surveillance associe IRM et mammographie annuelle selon 2 incidences par sein +/- échographie mammaire, sans limite d'âge.

Place de l'échographie mammaire (avis d'experts)

- L'échographie mammaire ne constitue pas un examen de dépistage. Sa réalisation en complément du dépistage IRM-mammographie est laissée à l'appréciation du radiologue. Cependant, elle constitue une modalité d'exploration complémentaire d'anomalies détectées soit en IRM, soit en mammographie ou encore cliniquement. La présence d'un rehaussement matriciel masquant en IRM peut impacter la décision de réaliser une échographie mammaire en complément.

Modalités de dépistage

Age de dépistage (avis d'experts)

- En se basant sur le risque annuel de cancer du sein en fonction de l'âge chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de BRCA2, les experts recommandent le début du dépistage par IRM à 30 ans.
- Un dépistage plus précoce, en raison d'une histoire familiale de cancer du sein avant 30 ans, sera à discuter au cas par cas.
- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, il est proposé de poursuivre le dépistage IRM jusqu'à 65 ans inclus en tenant compte des comorbidités des femmes.
- Après cet âge, une mammographie annuelle avec deux incidences par sein couplée à l'examen clinique +/- échographie mammaire est recommandée sans limite d'âge, en l'adaptant à l'espérance de vie et aux comorbidités.

Séquence des examens de dépistage (avis d'experts)

- Les experts recommandent chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 une stratégie de dépistage annuelle associant l'IRM et la mammographie de façon simultanée, l'IRM précédant la mammographie. Cette dernière sera réalisée avec une seule incidence (oblique externe) en technique numérique plein champ, couplée à une échographie si nécessaire.
- En cas de contre-indication à l'IRM, il est proposé de réaliser une mammographie annuelle selon deux incidences (face et oblique externe) par sein associée à une échographie si besoin.
- Les modalités de dépistage sont identiques quel que soit le statut mutationnel BRCA1 ou BRCA2.
- Les experts recommandent de suivre les bonnes pratique IRM (SFR guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; gbu.radiologie.fr)

- Les experts expriment la nécessité d'un cahier des charges encadrant la pratique de ce dépistage, au même titre que le dépistage organisé par mammographie, avec notamment la nécessité d'une formation des radiologues à ce suivi spécifique en lien avec les équipes d'oncogénétique. Ils soulignent la nécessité qu'un même radiologue ou qu'une même équipe de radiologues réalise toutes les modalités d'imagerie pour une même patiente avec accès à toutes les modalités de biopsies incluant un accès aux biopsies sous IRM.
- La nécessité d'une évaluation des résultats de ce dépistage est soulignée par les experts.

Cas particuliers

Bilan d'imagerie avant chirurgie mammaire de réduction de risque

- Il est recommandé de réaliser un nouveau bilan de dépistage par imagerie avant une chirurgie de réduction du risque mammaire si le précédent bilan date de plus de 6 mois (avis d'experts).

Grossesse

- Pendant la grossesse, l'examen clinique mammaire doit faire partie du suivi régulier mensuel pendant la grossesse. Il n'y a pas lieu de prescrire une imagerie de manière systématique **(avis d'experts).**

En cas de projet de grossesse

- Avant le début du dépistage par imagerie, il n'y a pas lieu de prescrire un premier bilan d'imagerie de dépistage de façon systématique.
- Après le début du dépistage par imagerie, il n'y a pas lieu de le renouveler si le dernier bilan date de moins d'un an **(avis d'experts).**

Après la grossesse

- Reprise des modalités de dépistage habituelles après l'accouchement ou l'arrêt de l'allaitement **(avis d'experts).**

SURVEILLANCE APRÈS UNE CHIRURGIE MAMMAIRE DE RÉDUCTION DES RISQUES, AVEC OU SANS RECONSTRUCTION MAMMAIRE

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Quelle surveillance après reconstruction ?**

« Il n'existe actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement au suivi des femmes porteuses d'une mutation ayant bénéficié d'une chirurgie prophylactique mammaire (avec ou sans reconstruction).
Les deux enjeux de cette surveillance sont d'une part la détection de la survenue d'un cancer et d'autre part la détection des complications de la reconstruction. Compte tenu du faible risque de cancer ultérieur, de leur localisation essentiellement superficielle (cf. supra) d'une part, et compte tenu du choix prophylactique fait pour « soulager » les patientes de leur anxiété vis-à-vis du cancer d'autre part, il ne semble pas utile de proposer plus qu'une surveillance clinique avec inspection et palpation des sites mammaires et ganglionnaires indépendants. Reste le problème des complications à long terme de la reconstruction. Le seul ne relevant éventuellement pas d'un examen clinique pour sa détection, est le risque de rupture prothétique asymptomatique. La question essentielle est de savoir s'il existe un inconvénient à laisser en place une prothèse rompue sans retentissement clinique, y compris esthétique et quel serait pour la patiente le bénéfice à en faire le dépistage pré-symptomatique par un bilan d'imagerie. Cette question n'est pas résolue actuellement. »
« Après la reconstruction, il est recommandé de proposer une surveillance clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biennal (accord professionnel). Aucune imagerie systématique n'est recommandée (accord professionnel). »

Une revue systématique de la littérature, publiée en 2007, ne retrouvait aucune étude ayant évalué l'intérêt d'une surveillance clinique ou en imagerie, chez les femmes porteuses de mutations ayant eu une chirurgie mammaire prophylactique [ALLAIN2007]. Une seule étude est citée sur l'intérêt d'un complément par échographie en cas de découverte d'une anomalie clinique [KASPRZAK2005]. Les auteurs recommandent seulement la pratique d'un suivi clinique annuel ou semestriel.

Depuis cette revue, plusieurs études prospectives et rétrospectives non comparatives ont été identifiées.

Dans une étude rétrospective unicentrique de 1995 à 2008, une équipe néerlandaise évalue le devenir de 254 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ayant eu une chirurgie mammaire de réduction de risque : 147 femmes indemnes (100 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 47 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2) ayant eu une mastectomie bilatérale prophylactique, avec ou sans reconstruction, et 107 patientes (79 BRCA1 et 28 BRCA2) ayant eu un cancer du sein traité par mastectomie totale et une mastectomie controlatérale prophylactique réalisée en moyenne 3,6 ans après le traitement du cancer [KAAS2010]. La surveillance conseillée était un examen clinique mensuel, une mammographie annuelle et après 1998, une IRM. Dans le groupe des femmes indemnes, aucun cancer du sein n'a été diagnostiqué aves un recul de 778 femmes-années (soit aucun cas de cancer pour 778 femmes suivies pendant 1 an), 1 cancer invasif a été détecté du côté de la chirurgie de réduction de risque parmi les femmes non indemnes. Avec un risque estimé de cancer du sein inférieur à 0,2 pour 100 femmes-année (ce qui correspond à 2 cas de cancer pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an, ou bien pour 100 femmes suivies pendant 10 ans) chez les femmes indemnes ayant eu une chirurgie mammaire bilatérale, aucune surveillance (clinique ou en imagerie) n'est recommandée chez ces femmes.

Dans une série danoise multicentrique suivie prospectivement (sans précision sur le type de suivi) de 96 patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (dont 67 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1), indemnes ayant eu une mastectomie bilatérale, 3 cancers du sein (toutes les patientes atteintes étant porteuses d'une mutation de BRCA1) ont été diagnostiqués à 2, 5 et 7 ans sans précision sur les modalités de diagnostic [SKYTTE2011]. Avec une incidence annuelle de 1,1 % de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 0 % chez les femmes porteuses d'une mutation de

BRCA2, les auteurs concluent qu'il est impossible de préciser l'intérêt d'une surveillance chez ces femmes indemnes.

Dans une étude observationnelle rétrospective de 119 patientes (porteuses de la mutation ou non sans autre précision) ayant eu une mastectomie avec reconstruction (implant ou lambeau) dans le cadre d'un traitement pour cancer du sein et suivies par IRM, 37 patientes (31 %) se sont vues découvrir des anomalies nécessitant des investigations complémentaires [PINEL-GIROUX2013]. Trente-deux de ces anomalies étaient des lésions bénignes (essentiellement cytostéatonécrose et fibrose). Cinq récidives de cancer ont été diagnostiquées, sans précision sur leurs circonstances de découverte (clinique ou infra-clinique, superficielle ou profonde), 3 de ces patientes étaient porteuses de la mutation. Aucune donnée n'est disponible sur l'intérêt pronostique de la découverte de ces récidives par IRM.

Dans une revue de la littérature, le risque de cancer du sein après mastectomie bilatérale prophylactique est évalué entre 3 et 9 % en risque cumulé sur la vie [ZAKHIREK2010]. Après reconstruction autologue, il est estimé que 50 à 72 % de ces cancers surviendront dans la zone cutanée ou sous-cutanée et seront accessibles à l'examen clinique. Le risque résiduel de cancer infra-clinique est estimé entre 1 et 4 % en risque cumulé sur la vie et ne justifie pas pour les auteurs une surveillance annuelle en imagerie (par IRM ou mammographie).

Dans une série rétrospective de 227 patientes ayant eu un cancer du sein et une mastectomie avec reconstruction (uni ou bilatérale) par implants (15) ou lambeaux autologues, 116 femmes ont eu une surveillance mammographique systématique de la reconstruction, les autres n'ayant des examens d'imagerie qu'en cas de symptomatologie clinique [SIM2012]. Dans le cadre de la surveillance mammographique systématique (n=116), 75 % des examens étaient considérés comme normaux, 21 % montraient des lésions bénignes typiques, 4 % (n=5) montraient des images suspectes nécessitant des investigations complémentaires, une seule de ces images correspondait à un cancer. Une autre récidive a été diagnostiquée sur un nodule palpable apparu entre 2 mammographies (récidive de l'intervalle). Les auteurs concluent à l'absence de preuve permettant de proposer une surveillance mammographique systématique en l'absence de symptomatologie clinique. Il n'est pas précisé dans cette série le statut mutationnel des femmes.

Pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, Il n'a été retrouvé aucune donnée sur l'impact pronostique possible d'une découverte par imagerie seule (lésion infra-clinique versus lésion symptomatique) d'un cancer du sein après mastectomie prophylactique ou d'une récidive après mastectomie curative.

CONCLUSIONS

Surveillance après une chirurgie mammaire de réduction des risques, avec ou sans reconstruction mammaire

- Il n'existe que très peu de données sur l'intérêt d'une surveillance systématique en imagerie des patientes ayant eu une mastectomie totale, prophylactique ou thérapeutique, avec ou sans reconstruction. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Surveillance après une chirurgie mammaire de réduction des risques, avec ou sans reconstruction mammaire

- Le niveau de risque des événements constatés après ce type de chirurgie et leur caractère généralement superficiel (cutané ou sous-cutané) ne justifie pas une surveillance systématique en imagerie, quelles qu'en soient les modalités. Qu'il y ait ou non une reconstruction mammaire et quel que soit le type de reconstruction, avec ou sans conservation de la PAM, seule une surveillance clinique annuelle est à recommander après mastectomies prophylactiques et thérapeutiques. Ce n'est qu'en cas de signes fonctionnels ou d'anomalies cliniques que des examens d'imagerie seront réalisés.

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES HOMMES PORTEURS D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

Cf. argumentaire dans le chapitre « Données épidémiologiques » (risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation BRCA1/2).

CONCLUSIONS

Risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2 (cf. chapitre « données épidémiologiques »)

- Chez les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est supérieur à celui des hommes de la population générale. Ce risque est plus élevé en cas de mutation BRCA2 (risque cumulé à 70 ans autour de 7 %) qu'en cas de mutation BRCA1 (risque cumulé à 70 ans autour de 1 %). **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Dépistage du cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

- Compte tenu des données épidémiologiques, l'imagerie n'est pas indiquée de manière systématique **(avis d'experts).**
- Il est important de sensibiliser les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2 à l'examen clinique des seins et de les informer que toute modification clinique au niveau mammaire doit justifier d'une consultation auprès d'un médecin.

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Détection précoce du cancer des annexes**

Il n'existe pas à ce jour de modalités de surveillance avec une efficacité démontrée.
Aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique (accord professionnel). Une surveillance clinique, échographique et biologique (CA125) est quand même régulièrement proposée (et correspond aux études en cours) pour les femmes qui ne sont pas prêtes à la chirurgie annexielle.

Il n'existe pas d'études sur des stratégies de dépistage dans les populations BRCA1/2. En population générale, trois essais ont été réalisés. Deux essais ne montrent pas de bénéfice (bras « dépistage » annuel avec examen clinique gynécologique, échographie endovaginale et dosage du CA-125 versus bras sans dépistage dans l'essai japonais de Kobayachi [KOBAYACHI2008] ; bras « dépistage » annuel avec échographie pelvienne endovaginale et dosage du CA-125 versus bras sans dépistage dans l'essai américain PLCO [PARTRIDGE2009] [BUYS2011]). L'essai anglais [JACOBS2015] compare deux modalités de dépistage (échographie seule annuelle ou échographie avec dosage du CA-125 et utilisation de l'algorithme ROCA de façon annuelle) versus un bras sans dépistage et ne montre pas de bénéfice en termes de réduction de la mortalité dans le bras de dépistage « multimodalité » et après exclusion des cas prévalents. Dans cette étude, parmi les tumeurs diagnostiquées, il existe un nombre important de tumeurs de meilleur pronostic (tumeurs borderline et tumeurs de Sertoli) et de tumeurs de la granulosa, ne faisant pas partie du spectre habituel des tumeurs rencontrées chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA. Ces données ne permettent pas de conclure sur l'efficience d'un dépistage du cancer des annexes en population générale.

DÉPISTAGE PAR EXAMEN CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

L'examen clinique gynécologique est-il utile et, le cas échéant, selon quelle fréquence ?

Cf. chapitre « Qualité de vie – détection précoce du cancer du sein ou du cancer des annexes » (Impact psychologique).
Cf. chapitre « Données épidémiologiques » (Incidence du cancer des annexes par tranche d'âge).

L'examen clinique dans le dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 présente une sensibilité et une valeur prédictive positive (VPP) faibles (33,3 % et 20,0 %, respectivement), une spécificité et une valeur prédictive négative (VPN) relativement élevées (98,8 % et 99,4 %, respectivement) [VANDERVELDE2009]. Les auteurs rapportent un taux de faux positifs de 1,2 % (4/331).

Cependant ces résultats reposent sur une seule étude rétrospective [VANDERVELDE2009], dont la durée de suivi est limitée (moyenne = 1,8 ans), et dont le nombre d'événements analysés est très faible (soit 3 cas de cancer des annexes dont un cas prévalent).

CONCLUSIONS

Examen clinique gynécologique

- L'examen clinique gynécologique est peu sensible et ne peut être considéré comme un examen de dépistage du cancer des annexes. **Niveau de preuve : C.**

DÉPISTAGE PAR EXAMENS D'IMAGERIE OU EXAMENS BIOLOGIQUES

Existe-t-il un bénéfice de l'échographie pelvienne dans le suivi des femmes porteuses de la mutation ?

Cf. chapitre « Qualité de vie – détection précoce du cancer du sein ou du cancer des annexes » (Acceptabilité psychologique d'une « non surveillance » systématique par échographie)

Cf. chapitre « Données épidémiologiques » (Estimation du risque de cancer des annexes en fonction de l'âge et du statut mutationnel ; Estimation du risque en fonction de l'histoire familiale d'antécédent de cancer des annexes ; Profil histologique des tumeurs ovariennes chez les femmes porteuses de la mutation).

PERFORMANCES DE DÉTECTION DE L'ÉCHOGRAPHIE ENDOVAGINALE

L'efficacité de l'échographie endovaginale annuelle dans le dépistage du cancer des annexes a été évaluée dans plusieurs études, chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2, en termes de performances de détection ([OEI2006][VANDERVELDE2009] [TAIEB2011]).

Dans l'étude de cohorte prospective de Oei, concernant 512 femmes à haut risque dont 265 femmes porteuses de mutation BRCA1 ou BRCA2 [OEI2006], il était proposé soit une surveillance annuelle par examen clinique gynécologique, échographie endovaginale et dosage sérique du CA-125, soit une annexectomie prophylactique bilatérale. Seuls 2 cas de cancer des annexes ont été diagnostiqués durant l'étude : un cancer des annexes au stade IIIc retrouvé lors de la chirurgie à visée diagnostique chez une patiente porteuse de la mutation de BRCA1 et un cancer des annexes occulte diagnostiqué lors de l'annexectomie prophylactique, parmi les 169 patientes (dont 149 femmes porteuses de la mutation de BRCA1 et 2) ayant choisi cette intervention.

Une équipe hollandaise rapporte dans une étude rétrospective, portant sur 241 femmes qui ont participé à 470 dépistages au total (un dépistage comportant un examen clinique pelvien, une échographie endovaginale et un dosage de CA125, à réaliser annuellement) que l'échographie endovaginale dans le dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 présente une sensibilité (sur seulement 3 cas) et une VPP relativement faibles (33,3 % pour les deux), une spécificité et une VPN relativement élevées (99,5 % pour les deux) [VANDERVELDE2009]. Deux cancers de l'ovaire et 1 cancer des trompes ont pu être détectés : 1 cancer prévalent (détecté par un taux de CA125 élevé), 1 cancer de l'intervalle et 1 cancer incident (détecté par échographie), tous chez les femmes porteuses de la mutation de BRCA1 et de stade avancé selon la classification FIGO (stade IIIc).

TYPE DE CANCERS DÉTECTÉS

Taille et stade

L'échographie pelvienne semble détecter des tumeurs de plus petite taille chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 ; le taux de tumeurs de stade 3/4 est plus faible dans les cas incidents que dans les cas prévalents : 61 % vs 81 %. Néanmoins, la survie des cas incidents n'est pas meilleure que celle des cas prévalents [EVANS2009].

Même lorsque l'échographie endovaginale est réalisée avec une fréquence plus rapprochée (tous les 6 mois), les cancers dépistés le sont à un stade avancé [TAIEB2011]. Sur 40 femmes évaluées, 2 cas incidents de carcinose péritonéale ont été détectés chez des femmes porteuses de la mutation de

BRCA1 asymptomatiques ; l'un des cas a été détecté à la fois par l'échographie et l'élévation du CA125, le second par l'élévation du marqueur mais avec une échographie normale.

Cancers de l'intervalle

Dans l'étude de Van Der Velde, durant la période de surveillance de 241 femmes BRCA1/2, 1 seul cancer ovarien de l'intervalle a été diagnostiqué (stade IIIc) [VANDERVELDE2009].

Dans l'étude d'Evans, parmi 3532 femmes à haut risque de cancer des annexes (dont 981 femmes porteuses d'une mutation BRCA), il est rapporté 11 cancers de l'intervalle dont 9 chez des femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 [EVANS2009]. Sur les 9 femmes porteuses de la mutation de BRCA1/2 ayant eu un cancer de l'intervalle, 2 seulement étaient encore en vie 2 ans après le diagnostic.

Impact sur la survie

Evans et al. ont étudié la mortalité des cas de cancers des annexes (64 cas dont 49 chez des femmes porteuses de la mutation BRCA1/2) développés dans une cohorte multicentrique de femmes à haut risque bénéficiant d'un dépistage annuel par échographie endovaginale et dosage sérique de CA125. Les auteurs mettent en évidence une survie globale plus faible chez les femmes porteuses de la mutation que chez les femmes non porteuses de la mutation (à 5 ans : 58,6 % ; IC95 % [50,9-66,3] vs 91,8 % ; IC95 % [84,0-99,6] : p=0,015 - à 10 ans : 36 % ; IC95 % [27-45] vs 91,8 % ; IC95 % [84,0-99,6] ; p=0,015) [EVANS2009], même si cette différence en termes de survie n'est plus significative lorsque les tumeurs non invasives (borderline) ont été exclues (n=5) (survie des non porteuses de la mutation à 5 ans : 84 %, idem à 10 ans).

Aucune donnée comparant la survie ou la mortalité dans des cohortes de femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 avec et sans dépistage par échographie endovaginale n'est retrouvée.

Effets délétères de l'échographie pelvienne

L'échographie pelvienne endovaginale utilisée dans le dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA, en association ou non à d'autres examens (examen clinique gynécologique, dosage du CA-125…) pourrait avoir des effets délétères liés notamment aux gestes chirurgicaux à visée diagnostique qu'elle peut entraîner en cas d'anomalies détectées par l'échographie.

Différentes études rapportent des données concernant le nombre et le pourcentage de laparoscopies diagnostiques (éventuellement converties en laparotomies) réalisées suite à la découverte d'anomalies à l'échographie endovaginale.

Dans l'étude de Oei, 24 laparoscopies diagnostiques (indiquées en cas d'anomalies persistantes aux examens de surveillance) ont été réalisées pour un total de 1621 examens de surveillance, dont 21 suite à la découverte d'anomalies à l'échographie endovaginale (associée ou non à un examen clinique gynécologique ou au dosage du CA-125) [OEI2006]. La laparoscopie diagnostique a été convertie en laparotomie dans 3 cas soit dans 12,5 % des laparoscopies diagnostiques réalisées. 1 seul cas de cancer des annexes au stade IIIC a été diagnostiqué chez une patiente porteuse de la mutation de BRCA1 durant la laparoscopie diagnostique.

Dosage du CA-125

Le dosage du marqueur biologique CA-125 dans le cadre du dépistage du cancer des annexes chez les femmes présentant une mutation BRCA1 ou 2, a une sensibilité faible (33,3 %), une VPP très faible (3 %) ainsi qu'une spécificité (92 %) et une VPN (99,4 %) relativement élevées [VANDERVELDE2009]. L'étude hollandaise rapporte un taux de faux positifs de 7,6 % [VANDERVELDE2009].

SURVEILLANCE APRÈS CHIRURGIE DE RÉDUCTION DE RISQUE ANNEXIEL

Il n'existe pas de données montrant l'intérêt d'une surveillance par imagerie quelle qu'elle soit et/ou par marqueurs biologiques après annexectomie prophylactique.

CONCLUSIONS

Dépistage du cancer des annexes par examens d'imagerie ou examens biologiques

- Il n'y a pas d'études démontrant l'intérêt du dépistage du cancer des annexes par échographie endovaginale en termes de réduction de la mortalité dans la population BRCA1/2. **Niveau de preuve : D.**
- L'échographie par voie endovaginale est peu sensible et ne répond pas aux critères d'un test de dépistage. **Niveau de preuve : C.**
- Les experts rappellent l'effet délétère potentiel de l'échographie en termes de faux positifs pouvant générer la réalisation de laparoscopies diagnostiques. **Niveau de preuve : C.**
- L'examen TDM et l'IRM et le TEP-TDM n'ont pas d'indication dans le cadre du dépistage du cancer des annexes.
- Le dosage du marqueur CA-125 est peu sensible et ne répond pas aux critères d'un test de dépistage. **Niveau de preuve : C**
- Il n'existe pas de données montrant l'intérêt d'une surveillance par imagerie quelle qu'elle soit et/ou par marqueurs biologiques après annexectomie prophylactique. **Niveau de preuve : D.**

RECOMMANDATIONS

Détection précoce du cancer des annexes

- Aucun examen clinique, radiologique et/ou biologique n'a fait la preuve de son intérêt dans le cadre du dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2. Il n'y a donc pas de mesure de dépistage efficace à recommander **(avis d'experts).**
- Avant une chirurgie de réduction du risque annexiel, il est recommandé de réaliser, dans le bilan préopératoire, une échographie pelvienne et un dosage du CA-125 **(avis d'experts).**
- Aucune mesure de surveillance clinique, d'imagerie ou biologique n'est recommandée après une chirurgie de réduction de risque annexiel (en dehors d'une surveillance gynécologique clinique habituelle en cas de conservation utérine). En revanche, il n'y a pas lieu de modifier le dépistage spécifique mammaire recommandé.

IMPACT PSYCHOLOGIQUE DES MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN OU DU CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES BRCA1/2

Les études évaluant l'impact psychologique de la détection précoce du **cancer du sein** chez des femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 sont relativement rares. On dénombre seulement trois études spécifiques réalisées au Canada et aux USA au cours de ces 5 dernières années. Ces études quantitatives portent sur des échantillons de plus de 100 femmes, les taux de réponses aux questionnaires varient de 61 à 67 %, la majorité des questionnaires utilisés ont été validés et rapportés dans la littérature. Deux de ces études présentent, toutefois, des limites méthodologiques. En effet, dans l'étude de Spiegel, l'effectif est faible et 2 femmes avaient une histoire de cancer du sein. Le questionnaire n'a pas été validé. Le niveau socio-culturel n'a pas été rapporté, par conséquent, le degré de compréhension des questions est difficilement estimable [SPIEGEL2009]. Dans la 2nde étude [ONEILL2009], la population à haut risque ne comprend pas exclusivement des femmes porteuses de mutation BRCA1 ou BRCA2. Un taux important de femmes avait une histoire personnelle de cancer du sein (58 %). Seule la 3ème étude semble de qualité correcte [SPIEGEL2011] ; elle est prospective et inclut un échantillon homogène de femmes BRCA1/2. Le questionnaire employé (HADS) est validé avec une bonne reproductibilité interne (α de Cronbach élevé). Le groupe des femmes « rappelées » est similaire à celui des femmes « non rappelées » en termes de statut BRCA1/2, d'âge, de niveau socio-culturel, de mammographies antérieures, et de cycle de dépistage durant lequel le questionnaire a été soumis.

Les résultats de ces études suggèrent que :

- l'examen clinique, malgré sa faible sensibilité (5 % - 18 %), semble rassurer la majorité des femmes [SPIEGEL2009]. En effet, à partir d'une enquête réalisée auprès d'une cohorte de femmes BRCA1/2 participant à une étude sur le dépistage par IRM à Toronto, Spiegel montre que l'examen clinique génère une anxiété supplémentaire chez seulement 10 % d'entre elles [SPIEGEL2009].
- le dépistage reposant sur l'IRM, s'il s'avère nettement plus sensible, induit un grand nombre de faux positifs qui nécessitent des examens d'imagerie supplémentaires et des biopsies inutiles. Ces procédures complémentaires entraînent :
- une **augmentation significative de l'anxiété** (évaluée à partir de l'IES – *Impact Event Scale*) et une moindre adhésion au principe de dépistage chez les femmes à risque rappelées (BI-RADS ≥ 3) comparativement à celles dont l'IRM s'est avérée normale (BIRADS ≤ 2) [ONEILL2009]. Si on isole spécifiquement les femmes BRCA1/2, l'anxiété apparait en constante augmentation à la 2ème IRM quels que soient les résultats de la 1ère IRM [ONEILL2009].
- une **augmentation spécifique de l'anxiété suite à l'annonce du résultat suspect à l'IRM**. Evaluée à différents temps du dépistage (T1 : 1-2 semaines avant la surveillance, T2 : 4-6 semaines après le premier examen suspect et T3 : 6 mois après le deuxième examen), l'anxiété s'avère associée à l'incertitude quant au résultat de l'examen. Seules les femmes rappelées présentent une augmentation de l'anxiété (évaluée à partir de l'HADS – *Hospital Depression Scale*) à T2. À T3 et jusqu'à 1 an après le premier examen suspect, l'anxiété revient à la normale chez les femmes rappelées au point d'être identique à celle des femmes non rappelées [SPIEGEL2011] [PORTNOY2014].
- Le niveau de **dépression** (évaluée à partir de l'HADS) n'apparaît pas modifié durant les différentes phases du dépistage (T1 : 1-2 semaines avant, T2 : 4-6 semaines après et T3 : 6 mois après) entre les femmes rappelées et les femmes non rappelées [SPIEGEL2011].

Les données relatives aux déterminants des choix des modes de gestion du risque de cancer du sein et du cancer des annexes par les femmes porteuses de la mutation BRCA sont présentées plus loin dans le chapitre « Aspects psychologiques » dans la rubrique « Détection précoce ».

En ce qui concerne la détection précoce du **cancer des annexes,** aucune étude évaluant l'acceptabilité psychologique d'une « non surveillance » systématique par échographie n'a été retrouvée.

CONCLUSIONS

Impact psychologique des modalités de détection précoce du cancer du sein ou du cancer des annexes chez les femmes BRCA1/2

- Le résultat faussement positif de dépistage du cancer du sein n'est pas associé à une augmentation importante et prolongée d'anxiété chez la plupart des femmes. Un niveau d'anxiété de base plus élevé peut conduire à arrêter le dépistage pour choisir la chirurgie mammaire de réduction de risque. **Niveau de preuve : C**
- L'acceptabilité psychologique d'une « non surveillance » systématique par échographie n'a pas été évaluée. **Niveau de preuve : D**

RECOMMANDATIONS

Impact psychologique

- Il est important d'informer les femmes sur la possibilité de résultat faussement positif du dépistage pouvant justifier des examens complémentaires ou un suivi rapproché. L'anxiété étant un facteur prédictif de sélection de la chirurgie de réduction du risque, il est important de s'assurer du caractère bien informé du choix des femmes.

STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE CHIRUGIE MAMMAIRE ET ANNEXIELLE

INTRODUCTION

Plusieurs stratégies de réduction du risque de cancer du sein ou des annexes (ovaires et trompes) en prévention primaire ou en prévention secondaire peuvent être proposées aux femmes porteuses de mutation BRCA1/2. Ces stratégies comprennent :

- la chirurgie de réduction de risque avec la mastectomie et l'annexectomie ;
- l'hormonoprévention.

Le choix repose sur la balance bénéfice/risque de chacune de ces différentes stratégies en fonction du statut mutationnel, de l'âge et des antécédents familiaux et personnels (notamment de cancer du sein et/ou des annexes de la patiente et de ses préférences. Ce choix doit tenir compte notamment des complications immédiates et tardives possibles ainsi que de leur effets délétères (comme la morbidité liée à la ménopause chirurgicale suite à l'annexectomie, l'augmentation du risque thromboembolique et du risque de cancer de l'endomètre avec l'hormonoprévention) et de l'impact psychologique de ces différentes interventions.

Lorsque ces propositions de stratégie de réduction de risque concernent des patientes déjà atteintes d'un cancer, les traitements prophylactiques doivent en outre tenir compte du risque évolutif du cancer déjà traité ainsi que du risque de récidive homolatérale, du risque de cancer du sein controlatéral et des éventuels facteurs de risque qui peuvent moduler le risque de cancer du sein homolatéral ou controlatéral, mais aussi du bénéfice potentiel en termes de survie.

CHIRURGIE MAMMAIRE DE RÉDUCTION DE RISQUE

La gestion du risque de cancer du sein des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 doit être personnalisée et basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique. Elle relève d'équipes pluridisciplinaires spécialisées et doit se réaliser dans le cadre des programmes de prise en charge multidisciplinaire des personnes prédisposées héréditairement au cancer[55] déployés au niveau national depuis 2012.

La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncogénétique n'a pas vocation à décider de la stratégie de traitement ou de suivi mais à valider le choix de la patiente réalisé dans le cadre d'une décision médicale partagée.

IMPACT DE LA CHIRURGIE MAMMAIRE

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Chirurgie mammaire de réduction de risque - Impact**

Femmes indemnes

Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées. Les études récentes confirment l'efficacité de la mastectomie.

L'efficacité de cette intervention ne peut être remise en cause ; son niveau peut être, néanmoins, discuté et la position des experts d'un groupe de travail réuni en 2004 est que le chiffre présenté de 90 % de réduction du risque de survenue du cancer du sein apparaît comme une « estimation raisonnable ». [EISINGER2004][56].

Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée. Il s'agit d'un choix personnel de la personne porteuse d'une mutation BRCA1/2. La décision de la patiente, qu'elle soit de recourir, ou de ne pas recourir, à la chirurgie prophylactique est légitime.

Femmes atteintes

La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

[55] Dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Une-prise-en-charge-adaptee#toc-programmes-de-prise-en-charge-multidisciplinaire

[56] http://www.jle.com/download/-bdc-262410-identification_et_prise_en_charge_des_predispositions_hereditaires_aux_cancers_du_sein_et_de_lovaire_mise_a_jour_2004_-VHYNE38AAQEAAC8od7oAAAAG.pdf

Femmes indemnes

RÉDUCTION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

Dans une étude de cohorte prospective multicentrique, publiée en 2010, portant sur 1619 femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 avec un suivi médian de 4 ans, un cancer du sein a été diagnostiqué chez 98 des 1372 femmes n'ayant pas eu de mastectomie (7 %) alors que dans le groupe mastectomisé, il n'y a pas eu de cancer (0/247) [DOMCHEK2010].

Les mêmes résultats sont observés dans 2 autres études. Dans une étude rétrospective descriptive unicentrique concernant 254 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 mais suivies en moyenne pendant 5,3 ans, parmi les 147 femmes indemnes au début de l'étude et ayant eu une mastectomie bilatérale, un seul cancer du sein occulte (de type invasif) a été diagnostiqué durant la période de suivi post-mastectomie bilatérale (5,3 ans) soit 0,7 %, et 6 cancers ont été diagnostiqués au moment de la mastectomie soit 4,1 % [KAAS2010]. Sur la base des taux d'incidence de cancer du sein en fonction de l'âge, des caractéristiques de la cohorte et du type mutationnel, les résultats indiquent que dans le sous-groupe de 147 femmes indemnes ayant eu une mastectomie bilatérale, 15 premiers cancers invasifs ont pu ainsi être évités pendant la période de suivi post-mastectomie bilatérale [KAAS2010].

De même, une étude néerlandaise prospective incluant 570 femmes porteuses de la mutation non atteintes d'un 1er cancer du sein parmi lesquelles 212 femmes qui ont eu une mastectomie bilatérale et 358 femmes qui ont bénéficié d'une surveillance (consistant en un examen clinique mammaire annuel, une mammographie annuelle, et la recommandation aux patientes de réaliser une autopalpation des seins de façon mensuelle) rapporte, avec un recul de 6,5 ans (2037 personnes-années d'observation), qu'aucun cancer du sein n'a été détecté dans le groupe mastectomie bilatérale alors que 57 cancers du sein ont été détectés dans le groupe de femmes sous surveillance (taux d'incidence respectifs de 0 et de 28 pour 1000 personnes-années d'observation ce qui correspondrait pour ce dernier taux à 28 nouveaux cas de cancers du sein pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an ou pour 100 femmes suivies pendant 10 ans ; p<0,001) [HEEMSKERK-GERRITSEN2013].

Une étude de modélisation rapporte que, lorsque les 2 statuts mutationnels sont considérés séparément, la mastectomie à 40 ans ramènerait le risque résiduel cumulé de cancer du sein à 70 ans à 27 % chez les femmes BRCA1 et à 14 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [KURIAN2010].

L'étude de Skytte portant sur 96 femmes indemnes avec une mastectomie bilatérale, 67 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 29 porteuses d'une mutation de BRCA2, avec une durée de suivi de 6 ans montre un risque résiduel de 0,8 cas pour 100 personnes-années (ce qui correspond à 8 nouveaux cas pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an) pour l'ensemble des patientes porteuses de la mutation [SKYTTE2011]. Les 3 cas de cancers du sein sont survenus chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 avec une estimation du risque résiduel de 1,1 % chez ces femmes. Cette étude rapporte donc une réduction de risque de cancer du sein de 60 % mais non significative (HR=0,394 ; IC95 % [0,115-1,355] ; p=0,14), même après ajustement sur la variable âge [SKYTTE2011].

D'autres études rapportent des résultats similaires :

- En termes de réduction du risque de cancer du sein allant de 85 à 100 % selon des études [MEIJERS-HEIJBOER2001] [HARTMANN2001] [REBBECK2004] [LOSTUMBO2010].
- En termes de risque résiduel : selon l'étude de Rebbeck, il serait de 7 % à l'âge de 70 ans pour les femmes BRCA ayant eu une mastectomie bilatérale mais n'ayant pas eu d'ovariectomie bilatérale (avec 90 % de réduction du risque dans cette population ayant un risque de cancer du sein avant mastectomie bilatérale de 73 % à l'âge de 70 ans).

CONCLUSIONS

Impact de la mastectomie bilatérale sur la réduction du risque de cancer du sein

- La mastectomie bilatérale reste la stratégie qui réduit le plus le risque de cancer du sein. Même si les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer précisément les risques résiduels après chirurgie, le risque résiduel annuel de cancer du sein serait inférieur à 1 %. **Niveau de preuve : B2.**

RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ ET GAIN EN SURVIE

Une étude néerlandaise prospective a porté sur 570 femmes porteuses de la mutation non atteintes d'un 1er cancer du sein parmi lesquelles 212 femmes qui ont eu une mastectomie bilatérale et 358 femmes qui ont bénéficié d'une surveillance [HEEMSKERK-GERRITSEN2013]. Avec un recul de 6,5 ans, aucun cancer du sein n'a été détecté en cas de mastectomie bilatérale alors que 57 cancers du sein ont été détectés dans le groupe de femmes sous surveillance après un suivi de 5,7 ans ($p<0,001$) parmi lesquelles 4 femmes sont décédées de leur cancer du sein (taux de mortalité : 1,1 %).

De même, dans l'étude de Domchek, après un suivi d'environ 4 ans, aucun cas de décès n'a été relevé dans le groupe de femmes indemnes ayant eu une mastectomie (n=151 femmes) alors que 2 décès associés à un cancer du sein ont été rapportés dans le groupe de femmes qui n'ont pas été mastectomisées (n=293 femmes) [DOMCHEK2010].

Un suivi plus long serait nécessaire pour conclure quant à l'impact de la mastectomie bilatérale sur la mortalité chez les femmes indemnes.

L'impact de la chirurgie préventive semble plus important en cas de mutation de BRCA1. Ainsi dans l'étude de Heemskerk-Gerritsen, le gain de survie est estimé à 20 % en cas de mutation de BRCA1 (n=156 femmes) et de 7 % en cas de mutation de BRCA2 (n=56 femmes) [HEEMSKERK-GERRITSEN2013]. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans une étude de modélisation : la mastectomie bilatérale à 40 ans entraînerait un gain absolu en survie de 11 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 7 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [KURIAN2010]. Lorsque la mastectomie bilatérale est réalisée à 25 ans au lieu de 40 ans, le gain supplémentaire en survie apparaît en revanche très faible (1 à 2 %) [KURIAN2010].

CONCLUSIONS

Impact de la mastectomie bilatérale sur la mortalité et le gain en survie

- La mastectomie bilatérale entraînerait une réduction de la mortalité spécifique dont l'importance reste à préciser, celle-ci semblant plus nette chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez celles ayant une mutation de BRCA2. Les données sont encore insuffisantes pour préciser le gain en survie en fonction de l'âge de réalisation de la mastectomie. **Niveau de preuve : B2**

RECOMMANDATIONS

Impact de la mastectomie bilatérale

- Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation de BRCA1/2.
- Chez les femmes indemnes de cancer porteuses d'une mutation de BRCA1/2, la mastectomie bilatérale doit faire partie des propositions de traitements exposées aux patientes.
- Elle relève d'une prise de décision personnelle de la patiente après exposé des enjeux par un oncogénéticien et un chirurgien et après un délai de réflexion minimum. Sa réalisation n'a jamais de

caractère d'urgence. Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente dans le cadre de cette procédure.

- Le choix d'une mastectomie préventive sera entériné avant sa réalisation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncogénétique. Cette RCP n'a cependant pas vocation à proposer une stratégie de traitement plutôt qu'une autre.
- Le traitement et le suivi de ces femmes qui choisissent une stratégie de réduction de risque chirurgicale relève d'équipes spécialisées multidisciplinaires. La chirurgie mammaire de réduction de risque doit être réalisée par des chirurgiens spécialisés le traitement du cancer (avis d'experts).
- Les patientes qui ne choisissent pas cette option doivent également être informées qu'elles peuvent revenir ultérieurement sur leur choix.

Age de réalisation de la mastectomie bilatérale

- Les données actuelles ne permettent pas de déterminer l'âge optimal de réalisation de la mastectomie bilatérale. Cependant, compte-tenu de la rareté de survenue des cancers du sein avant l'âge de 30 ans, il n'est pas pertinent de proposer cette intervention avant cet âge, sauf cas particulier d'âge de survenue très précoce de cancer du sein dans la famille.
- Il n'existe pas de données permettant de préciser l'âge au-delà duquel la réalisation de la mastectomie bilatérale n'apporterait pas de gain en survie. Cependant, au-delà de 65 ans la balance bénéfice-risque d'une stratégie chirurgicale mammaire de réduction de risque doit être évaluée au cas par cas (avis d'experts).

Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

Le diagnostic de mutation de BRCA est réalisé en même temps ou après le diagnostic de cancer du sein chez de nombreuses patientes. Les situations sont différentes selon que le cancer du sein vient d'être diagnostiqué ou est surveillé. La pertinence clinique des stratégies de réduction du risque (SRR) comme la mastectomie, en termes d'impact sur la réduction du risque de cancer du sein homolatéral (2ème événement) ou controlatéral et la survie par rapport au traitement chirurgical conservateur dépend fortement du pronostic du cancer.

IMPACT DU TRAITEMENT CONSERVATEUR ET DE LA MASTECTOMIE SUR LE RISQUE DE CANCER HOMOLATÉRAL ET LA SURVIE CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES DE CANCER DU SEIN

Une méta-analyse publiée en 2014, incluant 10 études portant sur 526 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et 2320 femmes non porteuses de la mutation (témoins), a évalué le risque de 2ème événement homolatéral chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein traitées par une **chirurgie mammaire conservatrice** suivie d'une radiothérapie [VALACHIS2014]. Les résultats indiquent :

- qu'il n'existe globalement pas de différence significative entre les femmes porteuses de la mutation et la population générale (RR=1,45 ; IC95 % [0,98-2,14] ; p=0,07) ;
- mais qu'une différence significative apparaît dans les 5 études (n=1634 patientes) ayant un suivi ≥ à 7 ans (RR=1,51 ; IC95 % [1,15-1,98] ; p=0,003). Cette différence sur le long terme pourrait s'expliquer par une augmentation du risque de 2ème cancer homolatéral chez les femmes porteuses de la mutation par rapport aux non porteuses de la mutation, ce qui est retrouvé dans les 2 études différenciant la vraie récidive locorégionale (RR=1,37 ; IC95 % [0,44-4,21] ; p=0,59) du 2ème cancer (RR=2,07 ; IC95 % [0,99-4,36] ; p=0,05) ;
- qu'il n'existe pas de différence significative en termes de risque de récidive homolatérale entre les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (RR calculé à partir de 4 études publiées avant 2009 = 0,76 ; IC95 % [0,49-1,16] ; p=0,20).

Dans l'étude de Pierce, portant sur 655 femmes porteuses d'une mutation de BRCA (dont 302 traitées de façon conservatrice et 353 traitées par mastectomie), le risque de 2ème événement homolatéral est plus élevé en cas de traitement conservateur (risque estimé à 10 ans de 10,5 % versus 3,5 % et risque estimé à 15 ans de 23,5 % versus 5,5 % ; p<0,0001), sans différence à 15 ans sur la survie globale (87,3 % vs 89,8 % ; p=0,73) ni sur la survie spécifique de cancer du sein (91,7 % vs 92,8 %) [PIERCE2010].

L'étude de Nilsson, menée sur 162 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 et atteintes d'un cancer du sein invasif, a comparé l'efficacité du traitement chirurgical conservateur (réalisé chez 45 patientes) à celle du traitement par mastectomie (réalisée chez 117 patientes jusqu'à un an après le diagnostic de cancer du sein) en termes de récidive locale, de survie globale, de mortalité spécifique du cancer du sein et de récidive à distance [NILSSON2014B]. Dans cette étude, le traitement conservateur est associé à un risque plus élevé de récidive locale par rapport à la mastectomie (HR=2,9 ; IC95 % [1,1-7,8] en analyse multivariée après ajustement sur le stade de la tumeur, l'âge et l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante). Après mastectomie, tous les cas de récidive locale étaient observés dans les 5 ans suivant le diagnostic de cancer du sein alors que, après tumorectomie, le taux de récidive locale restait élevé au-delà des 5 ans suivant le diagnostic (dans ce groupe, le taux cumulé de récidive locale à 5, 10 et 15 ans était de 15 %, 25 % et 32 % respectivement). Les résultats ne rapportaient pas de différence significative entre le traitement chirurgical conservateur et la mastectomie en termes de survie globale, de mortalité liée au cancer du sein ou en termes de récidive à distance.

CONCLUSIONS

Impact du traitement conservateur et de la mastectomie sur le risque de cancer homolatéral et la survie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes de cancer du sein

- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein, la mastectomie entraîne une réduction plus importante du risque de 2ème événement homolatéral à 15 ans que le traitement conservateur, mais sans impact démontré sur la survie. **Niveau de preuve : A**
- A noter qu'il n'existe pas de données comparant les bénéfices entre d'une part une mastectomie et d'autre part un traitement conservateur associé aux autres mesures de réduction de risque (annexectomie et hormonothérapie).

IMPACT DE LA MASTECTOMIE CONTROLATÉRALE PROPHYLACTIQUE (MTCP) SUR LE RISQUE DE CANCER DU SEIN CONTROLATÉRAL

Une étude néerlandaise a analysé prospectivement 583 patientes porteuses de la mutation ayant eu un cancer du sein dont 242 femmes ayant eu une mastectomie controlatérale prophylactique (MTCP) et 341 femmes qui ont bénéficié d'une surveillance après mastectomie unilatérale thérapeutique [HEEMSKERK-GERRITSEN2015A]. Avec un recul moyen de 11,4 ans, le taux de cancer controlatéral est de 2 % dans le groupe MTCP et de 19 % dans le groupe « surveillance » (p<0,001).

CONCLUSIONS

Impact de la mastectomie controlatérale prophylactique (MTCP) sur le risque de cancer du sein controlatéral

- La mastectomie controlatérale prophylactique entraîne une réduction du risque de cancer du sein controlatéral. **Niveau de preuve : B2.**

IMPACT DE LA MASTECTOMIE CONTROLATÉRALE PROPHYLACTIQUE (MTCP) SUR LA MORTALITÉ ET LA SURVIE

Dans une étude cas-témoins de femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 atteintes d'un 1er cancer du sein[57], la mastectomie controlatérale est associée à une amélioration de la survie globale à 10 ans (taux de survie à 10 ans : 89 % vs 71 % ; p<0,001) [EVANS2013]. Cette amélioration demeure

[57] Dans cette étude, l'ajustement aux variables « grade » et « statut RE » n'est pas optimal puisque les données de ces paramètres étaient manquantes chez 218 cas et 328 cas, respectivement. Les variables « traitement adjuvant reçu » et « âge » des patientes n'ont pas été considérées. Nous relevons un biais de survie car la survie globale ainsi déterminée ne prend pas en compte les décès inhérents au cancer du sein homolatéral.

significative même après ajustement sur la variable annexectomie seule (HR=0,42 ; IC95 % [0,21-0,85] ; p=0,016) ou après ajustement sur les variables annexectomie, type mutationnel, grade et stade (HR=0,7 ; IC95 % [0,17-0,80] ; p=0,008) [EVANS2013].

Une étude néerlandaise a analysé prospectivement 583 patientes porteuses de la mutation ayant eu un cancer du sein avec 242 femmes ayant eu une mastectomie controlatérale et 341 femmes qui ont bénéficié d'une surveillance (après une mastectomie unilatérale thérapeutique) [HEEMSKERK-GERRITSEN2015A]. La mortalité est de 9,6/1 000 femmes-années (soit 9 à 10 décès observés pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an ou 100 femmes suivies pendant 10 ans) pour les femmes ayant eu une mastectomie controlatérale prophylactique vs 21,6/1 000 femmes années (soit 21 à 22 décès observés pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an ou 100 femmes suivies pendant 10 ans) pour celles sous surveillance après mastectomie thérapeutique (HR=0,49 ; IC95 % [0,29-0,82]) [HEEMSKERK-GERRITSEN2015A]. Le bénéfice en survie en cas de mastectomie controlatérale prophylactique n'apparaît significatif que chez les patientes de moins de 40 ans, ayant une tumeur de bas grade, ou n'étant pas « triple négative » ou n'ayant pas eu de chimiothérapie [HEEMSKERK-GERRITSEN2015A] (cf.TABLEAU 21).

Tableau 21. Impact de la mastectomie controlatérale prophylactique sur la mortalité (en comparaison à la surveillance seule) chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 atteintes de cancer du sein selon l'étude de Heemskerk-Gerritsen [HEEMSKERK-GERRITSEN2015A]

Population Caractéristiques des cancers	Hazard-ratios
< 40 ans vs ≥ 40 ans	HR=0,33 ; IC95 % [0,14-0,76] versus HR=0,71 ; IC95 % [0,35-1,42]
Grade < 3 vs 3	HR=0,09 ; IC95 % [0,01-0,69] versus HR=0,65 ; IC95 % [0,36-1,15]
Triples négatives vs non triples négatives	HR=0,98 ; IC95 % [0,43-2,21] versus HR=0,33 ; IC95 % [0,13-0,83]
Chimiothérapie vs pas de chimiothérapie	HR=0,62 ; IC95 % [0,33-1,18] versus HR=0,30 ; IC95 % [0,11-0,78]

Une étude rétrospective a comparé les taux de mortalité des patientes porteuses de la mutation ayant une mastectomie thérapeutique unilatérale versus celles ayant eu en plus (de manière synchrone ou non) une MTCP (correspondant donc au groupe « mastectomie bilatérale »), suivies pendant 20 ans [METCALFE2014A]. 79 femmes sont décédées d'un cancer du sein (soit 20 %), avec 18 femmes décédées dans le groupe « mastectomie bilatérale » et 61 dans le groupe « mastectomie unilatérale » avec une survenue de ces décès principalement dans les 10 premières années suivant la chirurgie (59 décès) et 20 décès observés durant la 2ème décennie (dont 2 décès de femmes ayant eu une mastectomie controlatérale donc appartenant au groupe « mastectomie bilatérale ») tandis qu'après mastectomie controlatérale, la réduction de la mortalité spécifique du cancer du sein la plus élevée a été observée lors de la 2ème décennie (80 % vs 35 % pour la 1ère décennie). Ainsi, la survie globale à 20 ans est de 88 % en cas de mastectomie bilatérale et de 66 % en cas de mastectomie unilatérale ; la mortalité spécifique du cancer du sein à 20 ans est divisée par deux (48 % ; HR=0,52 ; IC95 % [0,29-0,93] ; p=0,03) [METCALFE2014A]. Cependant cette association de la mastectomie controlatérale avec la réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein perd sa significativité après appariement selon 79 paires sur la base d'un score de propension qui prend en compte le statut mutationnel, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'âge au diagnostic, l'année du diagnostic, la radiothérapie, le tamoxifène et la chimiothérapie (HR=0,60 ; IC95 % [0,34-1,06] ; p=0,08)[58] [METCALFE2014A]. Dans cette étude, le délai moyen entre le diagnostic de 1er cancer et la mastectomie controlatérale prophylactique était de 2,3 ans, alors que le délai entre la survenue du 1er cancer et celle du cancer controlatéral était en moyenne de 5,7 ans [METCALFE2014A].

[58] Dans cette étude, l'analyse multivariée a été conduite après ajustement sur plusieurs variables (âge au diagnostic, année de diagnostic, traitement reçu, type mutationnel, taille tumorale, atteinte ganglionnaire) ; toutefois d'autres paramètres pronostiques non pris en compte peuvent être des facteurs confondants (statuts RH, HER2, modalités de la mastectomie homolatérale et controlatérale,…).

CONCLUSION

IMPACT DE LA MASTECTOMIE CONTROLATÉRALE PROPHYLACTIQUE (MTCP) SUR LA MORTALITÉ ET LA SURVIE

- La mastectomie controlatérale prophylactique semble entraîner une réduction de la mortalité spécifique et une amélioration de la survie spécifique de cancer du sein et de la survie globale. Cependant ce résultat n'est retrouvé que dans des études qui incluent des patientes ayant eu un cancer du sein de bon pronostic. **Niveau de preuve : B2.**

RECOMMANDATIONS

CHIRURGIE MAMMAIRE DE RÉDUCTION DE RISQUE CHEZ LES FEMMES PORTEUSES DE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

- Les gestes mammaires de réduction de risque (mastectomie bi ou controlatérale) doivent être exposés aux patientes traitées pour un cancer du sein. Leur pertinence clinique doit toujours être mise en balance avec le pronostic du cancer et notamment la probabilité d'évolution du 1er cancer entre 3 et 5 ans. Leur réalisation n'a jamais de caractère d'urgence dans le cadre du traitement initial du cancer du sein.
- En cas de cancer de mauvais pronostic et notamment en cas de risque d'évolution rapide entre 3 et 5 ans, il est recommandé de ne pas envisager cette chirurgie de réduction de risque de manière immédiate mais de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer.
- À noter que compte tenu du pronostic des cancers des annexes (ovaires et trompes), il n'est pas recommandé de réaliser une chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes ayant eu un cancer des annexes au moins dans les 5 premières années.

Impact de la chirurgie mammaire de réduction des risques avec ou sans reconstruction mammaire sur la qualité de vie

Sept études portant sur la mastectomie bilatérale ont été analysées (2 en Suède, 2 aux Pays-Bas, 1 en Norvège, 1 aux USA, 1 au Canada) [BRANDBERG2012] [DENHEIJER2012] [GAHM2010B] [GOPIE2013] [HAGEN2014] [HAROUN2010] [LITTON2009]. Les critères d'évaluation de la qualité de vie, après mastectomie de réduction de risque, comprennent la satisfaction vis-à-vis de la décision, l'image du corps, la détresse psychologique, la douleur, l'inconfort, les difficultés sexuelles, le regret, l'impact des complications chirurgicales sur la satisfaction face à l'intervention ou la perception de soulagement lié à l'intervention.

SATISFACTION

La majorité des femmes (74-95 %) sont satisfaites de leur décision [HAGEN2014] [HAROUN2010] [LITTON2009]. Elles se sentent libérées, soulagées et rassurées [HAGEN2014] [HAROUN2010] et n'expriment ni regrets [GAHM2010B] ni doute quant à la décision d'avoir procédé à cette intervention [HAGEN2014]. La détresse émotionnelle liée au risque de la maladie décroit significativement 6 mois après la mastectomie, cet effet se prolongeait sur le long terme (7 ans) [DENHEIJER2012]. Malgré les complications chirurgicales fréquentes (39,7 %), la plupart des femmes (86 %) se disaient prêtes à refaire cette intervention [HAGEN2014].

IMAGE DU CORPS

La mastectomie bilatérale altère tout particulièrement l'image du corps et plus spécifiquement l'image des seins durant les mois qui suivent la chirurgie initiale (21-37 %) [GOPIE2012] [DENHEIJER2012]. Les difficultés physiques sont fréquentes et ont un impact négatif sur la perception de l'image de soi : 40 % des femmes estiment que leurs seins manquent de souplesse et 40 % sont aussi gênées par les cicatrices

[BRANDBERG2012] ; 69 % des femmes rapportent des douleurs et 87 % relatent des sensations d'inconfort mammaire [GAHM2010].

Après 6 mois d'une mastectomie de réduction de risque avec reconstruction, l'image du corps s'améliore ($p<0,05$) [DENHEIJER2013].

COMPLICATIONS CHIRURGICALES

Après l'intervention initiale, des complications chirurgicales mineures sont courantes (39 %) et des interventions esthétiques (31 %) sont nécessaires afin de corriger les imperfections [DENHEIJER2012] [HAGEN2014]. Une fois ces corrections physiques terminées, l'image du corps s'améliore significativement (12-35 mois plus tard) [GOPIE2013] et reste stable des années après [DENHEIJER2012]. La satisfaction purement esthétique liée à la reconstruction mammaire reste contrastée : elle oscille entre 37 % des femmes qui n'apprécient pas leurs seins [GOPIE2012] à 70 % des patientes qui estiment le résultat global conforme à leurs attentes [BRANDBERG2011].

La qualité de vie globale (mesurée à partir du questionnaire SF-36) ne semble pas avoir été altérée par les difficultés de l'intervention chirurgicale [GAHM2010], excepté la perception de la douleur (69 %).

SEXUALITÉ

L'influence de la mastectomie sur la sexualité est notable, elle altère significativement la sensibilité des seins. Selon les études, 73 % [BRANDBERG2011] à 85 % [GAHM2010B] des femmes déclarent ne plus éprouver de sensations mammaires et voient leur plaisir sexuel diminué (75 %) [GAHM2010B].

Par ailleurs, les femmes se sentent moins féminines, moins attrayantes sexuellement [BRANDBERG2012] [DENHEIJER2012] et sont embarrassées en situation de nudité [GOPIE2012]. 49 % des femmes perçoivent leurs seins comme trop durs [BRANDBERG2012] et 71 % ressentent un inconfort au niveau des seins [GAHM2010B]. Gopie et al. observent une diminution de la satisfaction sexuelle. Ces difficultés n'altèrent cependant pas la relation avec le partenaire [GOPIE2012].

FACTEURS AYANT UN IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

Certains facteurs tels que la présence d'un environnement social soutenant et la recherche d'informations complémentaires quant aux résultats de la mastectomie bilatérale (témoignant d'un « coping[59] actif ») semblent prédictifs d'une meilleure image du corps post chirurgicale [DENHEIJER2012]. Par ailleurs, une mauvaise image du corps avant la mastectomie semble induire des difficultés supplémentaires après cette intervention [DENHEIJER2012]. De même, la détresse préopératoire a un impact négatif sur l'image du corps consécutive à cette intervention [GOPIE2013].

RECONSTRUCTION MAMMAIRE

Une étude a comparé l'impact sur la qualité de vie de la reconstruction par implant par rapport à la reconstruction par lambeau DIEP [GOPIE2013]. Elle a mis en évidence : une diminution de la détresse spécifique au cancer quel que soit le type de reconstruction ; plus de symptômes dépressifs associés à la reconstruction DIEP ; plus de symptômes dépressifs ou anxieux quel que soit le type de reconstruction si des complications apparaissaient. Il convient cependant de noter que les groupes de femmes n'étaient pas comparables, la sélection des sujets ayant été faite selon leurs caractéristiques cliniques pour l'un ou l'autre type de reconstruction du sein.

[59] Le coping est en quelque sorte la manière utilisée par les individus pour appréhender le facteur de stress. Le coping, au final, englobe l'émotion produite et le mécanisme ou si l'on préfère le plan d'action mis en place pour s'adapter à ce stress. Le coping actif est associé à un faible niveau d'anxiété, de dépression, de burn-out et à une identité positive. Des résultats inverses sont trouvés avec l'usage de stratégies passives. Par ailleurs, le coping actif renforce le sens de l'accomplissement personnel et favorise le processus de personnalisation.

CONCLUSIONS

Impact de la chirurgie mammaire de réduction des risques avec ou sans reconstruction mammaire sur la qualité de vie

- Globalement, les femmes semblent satisfaites par rapport à la décision de mastectomie bilatérale malgré son impact négatif immédiat sur l'image du corps et la qualité de vie.
- Concentrées sur la volonté de réduire le risque de cancer et malgré les informations données avant la chirurgie, il est difficile pour les femmes de percevoir les conséquences physiques et psychologiques de cette intervention.
- Plus les femmes ont été actives dans la prise de décision de cette intervention, moins elles souffrent des effets indésirables de celle-ci. **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Impact de la chirurgie mammaire de réduction des risques avec ou sans reconstruction mammaire sur la qualité de vie

- Il est essentiel d'insister non seulement sur le risque de complications, mais également sur les conséquences de cette intervention afin de permettre aux femmes d'anticiper au mieux ces difficultés. Il est notamment nécessaire d'informer les patientes sur les risques majeurs d'insensibilité des reconstructions chirurgicales et de l'impact de la mastectomie bilatérale sur la sexualité.

Stratégie de réduction de risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

Dans la population générale, l'incidence de cancer du sein est estimée à 1,08 cas pour 100 000 hommes et le risque cumulé à 70 ans de risque de cancer du sein est de 0,067 % [TAI2007].

Chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, les risques cumulés de cancer du sein sont significativement plus élevés en comparaison des hommes de la population générale et diffèrent selon le gène muté [TAI2007]. Chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA2, le risque cumulé à 70 ans varie de 6,8 % (IC95 % [3,2-12]) [TAI2007] à 7,1 % [5,2-8,6] [EVANS2010] et à 80 ans il est de 8,4 % (IC95 % [6,2-10,6] [EVANS2010]). Chez les hommes porteurs de mutation BRCA1, le risque cumulé à 70 ans de cancer du sein est estimé à 1,2 % (IC95 % [0,22-2,8]) [TAI2007]. Dans la mise à jour de 2006 des recommandations Inserm-FNCLCC publiée en 1998 et 1999[60] sur l' *« identification et la prise en charge des prédispositions héréditaires au cancer du sein et de l'ovaire »,* les auteurs précisent pour les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est proche de celui des femmes de 40 à 49 ans de la population générale [EISINGER2006].

Il n'existe pas de données sur la majoration éventuelle du risque de cancer du sein en cas de gynécomastie chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2.

[60] - Inserm–FNCLCC. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelles prises en charge ? Paris: Inserm; 1998.
- Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espiè M, Janiaud P, et al. Expertise collective Inserm–FNCLCC. Recommandations sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Bull Cancer 1999;86:307–13.

CONCLUSION

Stratégie de réduction de risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

- Chez les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est supérieur à celui des hommes de la population générale. Ce risque est plus élevé en cas de mutation BRCA2 (risque cumulé à 70 ans autour de 7 %) qu'en cas de mutation BRCA1 (risque cumulé à 70 ans autour de 1 %). **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Stratégie de réduction de risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

- Compte tenu du faible risque de survenue de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2, il n'est pas recommandé de leur proposer de stratégie chirurgicale de réduction de risque (mastectomie bi- ou controlatérale).
- Bien qu'il n'existe pas de données sur la majoration éventuelle du risque de cancer du sein en cas de gynécomastie chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2, une mastectomie prophylactique peut être réalisée dans ce contexte pour les hommes qui le souhaitent **(avis d'experts).**

CHIRURGIE MAMMAIRE DE RÉDUCTION DE RISQUE, MODALITÉS

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Chirurgie mammaire de réduction de risque, modalités**

Femmes indemnes
Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire selon trois techniques (Grade C) :
- mastectomie avec résection de peau et de la PAM ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM.

Pour faire le choix de la technique chirurgicale, la patiente devra être informée au préalable :
- du risque résiduel de cancer après mastectomie bilatérale prophylactique, vraisemblablement très faible, mais qu'on ne peut pas exclure en particulier en cas de préservation cutanée et surtout de la PAM ;
- que les résultats esthétiques varient selon le type de mastectomie envisagé : ainsi les mastectomies avec conservation de l'étui cutané donnent de meilleurs résultats que les mastectomies conventionnelles et les mastectomies préservant la PAM donnent de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui ;
- qu'aucun bénéfice fonctionnel (sensibilité, facilité d'intégration de la reconstruction au schéma corporel, etc.) n'a été clairement démontré pour un type de mastectomie par rapport à un autre.

La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction) (accord professionnel). La reconstruction par lambeaux libres peut être un choix technique retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques. Si cette option intéresse ou est retenue par la patiente, il faut alors savoir la référer, au moins pour avis, aux (rares) équipes spécialisées qui réalisent actuellement ce type de chirurgie (accord professionnel).
Après la reconstruction, il est recommandé de proposer une surveillance clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biennal (accord professionnel). Aucune imagerie systématique n'est recommandée (accord professionnel).

Femmes atteintes
La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

Peut-on ou non conserver la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) en cas de mastectomie prophylactique chez les BRCA1/2 ?

Quatre éléments sont à prendre en compte pour répondre à cette question :

- le risque de cancer après chirurgie avec conservation de la PAM ;
- le risque de découverte de lésions occultes lors de la chirurgie ;
- la morbidité propre de ce type de chirurgie (nécrose de la PAM) et ses facteurs de risque ;
- les résultats esthétiques et la qualité de vie.

SÉCURITÉ ONCOLOGIQUE DE LA CONSERVATION DE LA PAM

Une revue récente de la littérature a inclus 23 études regroupant 2300 cas de mastectomie avec conservation de la PAM quelle qu'en soit l'indication (hors BRCA1/2) [FERON2014][61]. Le taux de récidives cutanées (et/ou de cancer) est estimé à 4,2 % [0 - 22,8 %] et le taux de récidives (ou de cancer)

[61] Annales Chirurgie Plastique Esthétique 2014

sur la PAM à 0,9 % [0-12 %]. Le recul moyen est cependant faible (38,4 mois [7,9-101]) et les effectifs de petite taille dans la plupart des études incluses qui sont toutes rétrospectives.

Quatre études récentes ont exploré le devenir oncologique spécifiquement chez les patientes porteuses de mutation de BRCA1/2 en différenciant les mastectomies prophylactiques des mastectomies thérapeutiques (patientes ayant eu un cancer du sein).

De Alcantara, dans une étude de cohorte rétrospective, ne retrouve aucune récidive locale après un suivi médian de 10,38 mois pour 36 mastectomies (MT) avec conservation de la PAM chez des patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (22 MT prophylactiques, 14 MT thérapeutiques). [DEALCANTARA2011].

Peled, dans une cohorte de 53 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 suivies en moyenne pendant 44,2 mois, ne dénombre aucune récidive locale dans le groupe mastectomie prophylactique avec conservation de la PAM (26 patientes) [PELED2014].

Yao, dans une cohorte bicentrique de 201 femmes porteuses de la mutation BRCA ayant eu une chirurgie avec conservation de la PAM, à visée prophylactique (298 MT) ou thérapeutique (99 MT), ne trouve aucune récidive sur la PAM avec un recul moyen de 32,6 mois. Il est noté 2 % d'événements carcinologiques locorégionaux ou à distance (dont 1 cancer avec localisation cutanée extra-PAM dans les MT prophylactiques) [YAO2014].

Dans une cohorte de 89 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 pour lesquelles 177 mastectomies (mastectomie prophylactique bilatérale pour 63 patientes et mastectomie thérapeutique avec mastectomie controlatérale prophylactique pour 26 autres patientes) avec conservation de la PAM ont été réalisées, , aucune récidive locale ou régionale n'a été détectée chez les patientes ayant eu une mastectomie thérapeutique après un suivi médian de 28 mois et aucun nouveau cas de cancer du sein n'a été diagnostiqué chez les 63 femmes ayant eu une mastectomie prophylactique bilatérale après un suivi médian de 26 mois [MANNING2015].

EVALUATION PÉRIOPÉRATOIRE DE LA PAM ET DÉCOUVERTE DE LÉSIONS OCCULTES

Des études récentes se sont spécifiquement intéressées à la découverte de lésions occultes au niveau de la PAM dans le cadre d'une mastectomie chez des patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Deux études portant sur des MT avec conservation de la PAM décrivent, dans les prélèvements rétro-PAM, des taux de 1,9 et 2,7 % de lésions malignes (toutes CCIS) [PELED2014] [YAO2014].

Une 3ème étude a évalué le taux d'atteinte dans les PAM reséquées chez des femmes ayant eu une MT avec conservation de l'étui cutané seul : aucune lésion maligne ou précancéreuse n'a été retrouvée dans les 33 MT prophylactiques [REYNOLDS2011]. À noter que, dans cette étude, a également été recherchée la présence ou non d'unité ducto-lobulaire terminale (UDLT) dans la PAM, source possible de cancer : ces UDLT sont présentes dans 24 % des cas (16 % uniquement dans le tissu de la base de la PAM, 8 % également dans le mamelon).

CONCLUSION

Sécurité oncologique de la conservation de la PAM en cas de mastectomie bilatérale

Risque résiduel de cancer du sein en cas de conservation de la PAM

- Aucune étude n'a actuellement mis en évidence de sur-risque résiduel de cancer du sein dans les mastectomies prophylactiques avec conservation de la PAM, chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : B2.**

Évaluation péri-opératoire de la PAM et découverte de lésions occultes

- Le taux de lésions occultes dans la PAM apparaît faible (de l'ordre de 1,9 à 2,7 %). **Niveau de preuve : B2.**

MORBIDITÉ DE LA TECHNIQUE

Risque de complications et de nécrose de la PAM

Une étude appariant 113 cas de femmes (indemnes ou atteintes de cancer du sein ; dont 40 cas de mastectomie bilatérale, non spécifiquement porteuses d'une mutation de BRCA1/2) ayant eu une mastectomie avec conservation de la PAM à 120 cas de femmes ayant eu une mastectomie avec conservation de l'étui cutané seul ne montre pas de différence dans les taux de complications global entre les 2 groupes (28 % vs 27 %) [GOULD2013].

Concernant l'étude des complications spécifiques de la préservation de la PAM (nécrose partielle ou totale de celle-ci), les taux rapportés sont variables : dans une revue de 20 études compilant 2600 cas dans une population générale de femmes, il est rapporté une incidence de 2,9 % de nécrose complète et 6,3 % de nécrose partielle [FERON2014].

De Alcantara rapporte un taux de 0,1 % de nécrose partielle de la PAM sur 353 MT avec conservation de la PAM (19,5 % de nécroses cutanées, 3,3 % de ré-interventions, 1 % d'explantation) dans une population de femmes hors ptoses importantes (grade 4), gros seins sans autre précision et facteurs généraux de risque vasculaire (diabète, tabagisme, obésité) [DEALCANTARA2011]. Stolier [STOLIER2013] présente un taux de nécrose de la PAM de 2,6 % (0,8 % de nécrose totale) en ayant exclu les grandes ptoses et grande obésité ainsi que le tabagisme.

Dans les études s'intéressant spécifiquement aux patientes porteuses de la mutation BRCA1/2, les taux de nécrose de la PAM sont de 2 % en cas de MT prophylactique (3,8 % de nécrose cutanée, 5,1 % d'explantation) et de 0,9 % en cas de MT thérapeutique (4,6 % de nécrose cutanée, 1 % d'explantation) dans une cohorte de 53 femmes ayant eu une MT avec conservation de la PAM [PELED2014].

Dans une autre étude menée auprès de 397 patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, le taux de perte de la PAM est de 1,8 % (3 pour atteinte histologique occulte, 4 pour nécrose) [YAO2014].

Enfin, une étude s'est intéressée aux complications chez les patientes ayant eu une irradiation. Les taux de nécrose complète de PAM et de nécrose partielle étaient tous les deux de 3,8 %, pour 26 patientes. Aucune différence significative n'était retrouvée en termes de complications globales ou de nécrose de PAM quand étaient comparées des patientes non irradiées et des patients ayant eu une irradiation mais le nombre de patientes irradiées était très faible (26 vs 475) [ALPEROVICH2014][62].

Facteurs de risque de nécrose de la PAM

Dans une étude portant sur 71 femmes ayant eu une MT avec conservation de la PAM et rapportant un taux de nécrose partielle de 28,2 %, Carlson et al ont étudié les facteurs possibles de nécrose (liés à la patiente, aux thérapeutiques associées ou aux modalités chirurgicales) [CARLSON2014]. Dans un modèle de régression statistique, seules 2 variables apparaissent comme facteurs de risque de nécrose : la MT thérapeutique (vs indication prophylactique) et le type d'incision (périaréolaire vs autre).

L'étude la plus détaillée de ces possibles facteurs de risque a été faite sur une série de 113 MT avec conservation de la PAM avec un taux de 19 % de nécrose partielle et de 2 % de nécrose totale [GOULD2013]. Les multiples facteurs étudiés étaient liés à la patiente (IMC, comorbidité vasculaire, tabagisme), aux caractéristiques du sein (bonnet, degré de ptose), aux critères thérapeutiques (distance tumeur-PAM, indication thérapeutique ou prophylactique, chimiothérapie ou radiothérapie) ainsi qu'aux modalités chirurgicales (type d'incision, chirurgie axillaire associée ou non, expérience du chirurgien, technique de reconstruction, volume de la prothèse ou de l'expandeur, association ou non de matrice allodermique). La seule variable associée de façon significative au risque de nécrose était la taille du sein (≥ bonnet C).

[62] Alperovich M1, Choi M, Frey JD, Lee ZH, Levine JP, Saadeh PB, Shapiro RL, Axelrod DM, Guth AA, Karp NS. Nipple-sparing mastectomy in patients with prior breast irradiation: are patients at higher risk for reconstructive complications? Plast Reconstr Surg. 2014 Aug;134(2).

Résultats esthétiques

Dans l'étude rétrospective de Boneti, portant sur 293 patientes (dont 282 ayant un cancer du sein et 11 patientes ayant eu une chirurgie à visée prophylactique parmi lesquelles des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2) ayant soit une mastectomie avec conservation de la PAM ou une mastectomie avec conservation de l'étui cutané mammaire seul, la satisfaction esthétique des patientes est significativement supérieure en cas de conservation de l'étui cutané et de la PAM qu'en cas de conservation de l'étui cutané seul (score de satisfaction sur le plan esthétique : 9,2±1,1 vs 8,3±1,9 ; p=0,04) [BONETI2011].

Tableau 22. Mastectomie avec conservation de la PAM : résultats carcinologiques

Référence	Population Suivi	Taux de femmes BRCA 1/2	Mastectomie		Risque résiduel : atteinte de la PAM	Présence d'unités lobulaires au niveau du canal terminal	Récidive locorégionale	Métastases
			Thérapeutique	Prophylactique				
[BONETI2011] **Étude rétrospective**	263 patientes Non irradiées Suivi : 25,3 mois [3-102] vs 38,2 mois [4-144] ; p<0,001	NP	96,3 %	3,7 % dont BRCA1	4/156 cas (2,5 %)	-	**Conservation de l'étui cutané et de la PAM (n=281) vs Conservation de l'étui cutané (n=227)** 4,6 % vs 5,0 % ; p=0,89 (NS)	-
[DEALCANTRA2011] **Étude rétrospective**	200 patientes 10,38 mois [0-109]	37,5 %	353 mastectomies avec conservation du mamelon dont 341 conservations de la PAM (96,7 %) et 11 non conservations de la PAM (3,1 %) pour 8 cas de cancers invasifs et 3 cas de cancers in situ		0 cas	-	0 cas	1 cas / 157 mastectomies thérapeutiques
			44,5 %	55,5 % dont 18 % BRCA1/2				
[REYNOLDS2011] **Étude rétrospective**	33 patientes	100 %	33 échantillons	29 échantillons	**Chirurgie prophylactique** Aucune **Chirurgie thérapeutique** Malignes : 2 /29 seins (7 %) Pré-malignes : 1 /29 seins (3 %)	15 échantillons (24 %) - 9 échantillons (31 %) issus de la mastectomie thérapeutique, - 6 échantillons (37 %) issus de la mastectomie prophylactique controlatérale ou bilatérale	-	-
[GOULD2013] **Étude rétrospective comparative**	233 patientes	NP	**113** mastectomies prophylactiques ou thérapeutiques avec **conservation du mamelon** (dont 40 patientes avec mastectomie bilatérale) **120** mastectomies prophylactiques ou thérapeutiques avec **conservation de l'étui cutané**		-	-	-	-
[MURTHY2013] **Revue systématique (1979-2010)**	NA	NP	Prophylactique ou thérapeutique avec conservation du mamelon		0-58 %	-	-	-
[STOLIER2013] **Étude rétrospective**	230 patientes	21,7 %	137 patientes (59 %) dont 50 patientes BRCA1/2	93 patientes (40 %)	**Chirurgie thérapeutique** : 3,2 %	-	-	-
[CARLSON2014] **Étude rétrospective prospective**	45 patientes	NP	43,7 %	56,3 %	-	-	-	-
[PELED2014] **Étude prospective cas-témoins**	106 patientes 53 cas BRCA1/2 vs 53 témoins non	50 %	26 patientes (49 % des cas)	27 patientes (51 % des cas)	**Cohorte « prophylactique » : BRCA1/2 vs non**	-	**Cohorte « prophylactique » : BRCA1/2 vs non BRCA1/2** nouveaux cancers à 51,4 mois :	-

	BRCA1/2 <u>Radiothérapie post-mastectomie</u> : 7,4 % vs 11,1 %				**BRCA1/2** (tous in situ) : 1,9 % vs 3,8 % ; p=1 (NS) **Cohorte « thérapeutique » : BRCA1/2 vs non BRCA1/2** 0 % vs 3,7 % (1 cas in situ et 1cas invasif) ; p=0,49 (NS)		0 % vs 0 % **Cohorte « thérapeutique » : BRCA1/2 vs non BRCA1/2** <u>à 37,3 mois</u> : 0 % vs 3,7 % (1 cas à distance de la PAM) ; p=1 (NS)	

Tableau 23. Mastectomie avec conservation de la PAM : complications

Référence	Population Suivi	BRCA 1/2	Mastectomie		Globales	Infections	Nécroses	Autres
			Thérapeutique	Prophylactique				
[BONETI2011] Étude rétrospective	263 patientes Non irradiées Suivi : 25,3 mois [3-102] vs 38,2 mois [4-144] ; p<0,001	NP	96,3 %	3,7 % dont BRCA1/2	**Conservation de l'étui cutané et de la PAM (n=281) vs Conservation de l'étui cutané (n=227)**			
					7,1 % vs 6,2 % ; p=0,67 (NS)	1,7 % vs 2,6 % ; p=0,79 (NS)	4,6 % vs 3,1 % ; p=0,37 (NS)	-
[DEALCANTRA2011] Étude rétrospective	200 patientes 10,38 mois [0-109]	37,5 %	353 mastectomies avec conservation du mamelon dont 341 conservations de la PAM (96,7 %) et 11 non conservations de la PAM (3,1 %) pour 8 cas de cancers invasifs et 3 cas de cancers in situ		-	6 patientes (2 %)	69 seins (19,5 %) dont 12 nécessitent une intervention pour débridement dont 3 seins (1 %) nécessitent le retrait de la prothèse	-
			44,5 %	55,5 % dont 18 % BRCA1/2 : 36 patientes				
[GOULD2013] Étude rétrospective comparative	233 patientes	NP	**113** mastectomies prophylactiques ou thérapeutiques avec **conservation du mamelon** (dont 40 patientes avec mastectomie bilatérale) **120** mastectomies prophylactiques ou thérapeutiques avec **conservation de l'étui cutané**		**Conservation du mamelon vs conservation de l'étui cutané**			
					28 % vs 27 % ; p=0,99 (NS) → Sous-groupe mastectomie prophylactique seule sans curage axillaire : 26 % vs 9 % ; p=0,06 → Sous-groupe avec curage axillaire : 31 % vs 34 % ; p=0,71 (NS)	-	→ Nécrose complète : 2 % vs → Nécrose partielle : 19 % vs **Facteurs pronostiques de la nécrose en cas de conservation du mamelon** → bonnet C ou plus vs bonnets A ou B : 34 % vs 6 % ; p=0,003 → tabagisme : p=0,08 (NS) → comorbidités vasculaires : p=0,09 (NS) → IMC ≤29 vs ≥30 : p=0,35 (NS) → distance lésion-PAM < 5 cm vs ≥ 5 cm : p=0,86 (NS) → chimiothérapie néoadjuvante : p=0,42 (NS)	-
[MURTHY2013] Revue systématique (1970-2010)	NA		Prophylactique ou thérapeutique avec conservation du mamelon		-	-	Nécrose partielle du mamelon : 2,0 % à 7,4 % Nécrose totale du mamelon : 0 % à 7,9 % Insensibilité au niveau du mamelon Perte de la fonction sexuelle	-
[STOLIER2013] Étude rétrospective	230 patientes	21,7 %	137 patientes (59 %) dont 50 patientes BRCA1/2	93 patientes (40 %)	-	0 %	Nécrose partielle du mamelon : 6 patientes Nécrose complète du mamelon : 3 patientes	Perte de lambeaux DIEP (flap loss) : 2 patientes Hématomes : 14

								patientes
[CARLSON2014] Étude rétrospective prospective (patientes sélectionnées rétrospectivement, données collectées prospectivement)	45 patientes		43,7 %	56,3 %	-	-	Nécrose partielle du mamelon vs sans nécrose 28,2 % vs 71,8 % → **chimiothérapie** : 35,0 % vs 13,7 % ; p=0,04 → **mastectomie thérapeutique** (dissection du canal mamelonnaire) : 80,0 % vs 47,1 % ; p=0,01 En fonction du type d'incision ; p=0,06 → incision infra-mamelonnaire (66% des cas) dont 19 % de nécrose → incision radiale (17 % des cas) dont 33 % de nécrose → **incision périaréolaire (14 % des cas) dont 60 % de nécrose ; p=0,06** → incision verticale (3 % des cas) dont 50 % de nécrose En analyse multivariée[63] **Mastectomie thérapeutique** (dissection du canal mamelonnaire) : OR=10,54 ; IC95 % [1,88-59,04] ; p=0,007 **Incision périaréolaire** : OR=9,69 ; IC95 % [1,57-59,77] ; p=0,014	-
[PELED2014] Étude prospective cas-témoins	106 patientes 53 cas BRCA1/2 vs 53 témoins non BRCA1/2 Radiothérapie post-mastectomie : 7,4 % vs 11,1 %	50 %	26 patientes (49 % des cas)	27 patientes (51 % des cas)	**Cohorte « prophylactique » : BRCA1/2 vs non BRCA1/2**			
					-	9 cas (8,6 %)	Nécrose de la peau : 4 cas (3,8 %) Nécrose de la PAM : 2 cas (2 %)	Lymphocèle : 4 cas (3,8 %) Perte de l'implant : 4 cas (5,1 % des reconstructions prothétiques)
					Cohorte « thérapeutique » : BRCA1/2 vs non BRCA1/2			
					-	6 cas (5,6 %)	-	Lymphocèle : 3 cas (2,8 %) Perte de l'implant : 1 cas (1 % des reconstructions prothétiques)

[63] Autres variables incluses dans l'analyse multivariée : âge, IMC, tabagisme, irradiation, reconstruction immédiate, emploi d'une solution tumescente, masse de la mastectomie.

CONCLUSION

Sécurité « technique » de la conservation de la PAM

- Les taux de nécrose totale sont faibles en cas de mastectomie avec conservation de la PAM. Les facteurs de risque de nécrose de la PAM sont : la mastectomie thérapeutique (par rapport à la mastectomie prophylactique, notamment en cas de radiothérapie), la radiothérapie, le type d'incision et le volume du sein (bonnet > C) et/ou un degré de ptose important ainsi que l'existence de facteurs généraux de risque vasculaire (tabac, diabète...).
- Sur le plan esthétique, les patientes semblent plus satisfaites en cas de conservation de la PAM. **Niveau de preuve : B1.**

CONCLUSION

Sécurité oncologique de la conservation de la PAM en cas de mastectomie thérapeutique

- Dans le cadre d'une mastectomie thérapeutique, les risques oncologiques liés à la conservation de la PAM sont peu documentés, ne permettant pas actuellement de formuler des recommandations dans ce type de situation chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Conservation de la PAM en cas de chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes indemnes de cancer du sein

- En cas de mastectomie prophylactique avec reconstruction immédiate, la conservation de l'étui cutané y compris la PAM est une technique envisageable. Le risque résiduel de cancer du sein ne semble pas majoré sous réserve du faible recul des études publiées. Ce risque faible semble essentiellement lié aux modalités de réalisation de la mastectomie (épaisseur du tissu laissé en place sous la peau) plutôt qu'à la conservation ou non de la PAM (avis d'experts).
- Si aucun facteur de risque ischémique (facteurs de risque vasculaires généraux, taille et degré de ptose des seins, type d'incision chirurgicale…) ne peut actuellement être retenu comme contre-indication absolue à la conservation de la PAM, l'existence de ces facteurs doit rendre prudent dans l'indication d'une telle technique, et ce d'autant qu'ils sont extrêmement marqués et/ou associés.
- En cas de mastectomie avec conservation de la PAM, un prélèvement retro-PAM doit être réalisé pour étude histologique définitive. En cas de découverte de lésion carcinomateuse sur ce prélèvement à l'examen définitif, une résection secondaire de la PAM doit être proposée.
- Les patientes doivent être informées de la perte fonctionnelle habituelle de la PAM conservée (sensibilité, capacité érectile…).

Modalités de reconstruction mammaire après mastectomie bilatérale

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Reconstruction mammaire**

Femmes indemnes
Les lambeaux libres (DIEP, fessiers, « Rubens »…) donnent un résultat plus proche du sein naturel : volume, degré de ptose, consistance, mobilité, évolution à long terme, voire sensibilité permettant le plus souvent d'éviter la mise en place d'un corps étranger prothétique et ses inconvénients (niveau de preuve 4). En revanche, il s'agit d'une chirurgie lourde en moyens humains et matériels pour sa réalisation, nécessitant des équipes rompues à la microchirurgie, avec souvent un recours à deux équipes chirurgicales pour limiter le temps opératoire qui reste long, de 7 à 10 heures en moyenne (niveau de preuve 4). Pour la patiente, c'est accepter un site cicatriciel supplémentaire. La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction) (accord professionnel). La reconstruction par lambeaux libres peut être un choix technique retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques. Si cette option intéresse ou est retenue par la patiente, il faut alors savoir la référer, au moins pour avis, aux (rares) équipes spécialisées qui réalisent actuellement ce type de chirurgie (accord professionnel). Au total, la reconstruction est le plus souvent immédiate et par implants prothétiques. L'utilisation des lambeaux libres reste rare. Il s'agit cependant d'une option possible pour le choix d'une reconstruction bilatérale. »

Femmes atteintes
Pas de conclusions ou de recommandations explicites dans le rapport de 2009.

Toutes les techniques de reconstruction mammaire peuvent se discuter dans les traitements des femmes porteuses de mutation de BRCA1 ou BRCA2.

L'argumentaire et les recommandations formulées dans ce document se limitent aux mastectomies bilatérales de réduction du risque chez les femmes indemnes de cancer du sein.

La reconstruction mammaire est le plus souvent réalisée lors de la mastectomie (reconstruction immédiate) mais peut également être différée (« reconstruction secondaire »). Lorsque plusieurs techniques de reconstruction sont possibles, elles doivent toutes être proposées à la patiente et la décision d'une technique plutôt qu'une autre relève alors de la patiente, après exposé de leurs avantages et inconvénients. La reconstruction mammaire nécessite en général plusieurs interventions (2 à 3 en moyenne).

RECONSTRUCTION BILATÉRALE PAR PROTHÈSES (IMPLANTS MAMMAIRES)

C'est la technique la plus couramment utilisée qui consiste à mettre en place une prothèse située au moins en partie en position rétromusculaire (rétropectorale). Ces prothèses sont constituées d'une enveloppe de silicone et contiennent le plus souvent du gel de silicone.

L'avantage principal est d'éviter un prélèvement tissulaire et des cicatrices à distance.

Les deux inconvénients principaux sont :

- Le risque de complications précoces (infection, hématome, nécrose cutanée) pouvant aboutir à une dépose de prothèse. Deux articles analysent le taux de complications précoces chez les femmes sans antécédents de cancer du sein : dans une série de 223 femmes d'âge moyen 40 ans, le taux de dépose de prothèse est de 10 % [ARVER2011]. Dans une autre série de 177 femmes indemnes dont 159 ont opté pour une reconstruction mammaire bilatérale par implants [HEEMSKERK-GERRITSEN2007] : le taux de complications est de 25 % avec 9 % de réintervention.
- Le risque de réintervention à distance (pour coque périprothétique, rupture d'implant, détérioration du résultat esthétique) : sur une période de suivi moyen de 4,4 ans, 30 % des femmes sont réopérées [HEEMSKERK-GERRITSEN2007] ; dans l'étude d'Arver, avec un recul de 6,6 ans, 64 % des femmes ont été réopérées [ARVER2011].

Dans ces deux études, les interventions ont été réalisées dans des centres de référence.

Les taux de complications des études publiées sur la reconstruction mammaire bilatérale par implants sont présentés dans le tableau 25.

Rappelons qu'il existe un risque de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) sur implant mammaire qui est cependant exceptionnel (estimation de l'incidence cumulée sur une période de 6 années de 1 à 2 cas pour 100 000 femmes-années, soit 1 à 2 femmes pour 10 000 femmes porteuses d'implants mammaires en France pendant 10 ans) [avis d'experts « Lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire », INCA 2015]. La HAS a publié en 2015 un rapport sur les techniques de reconstruction mammaire après ablation d'implant mammaire dans le contexte de LAGC-AIM (lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires) [HAS2015A][64].

[64] HAS. Rapport d'évaluation des technologies de santé : « Techniques de reconstruction mammaire après ablation d'implant mammaire dans le contexte de LAGC-AIM ». Juillet 2015.

Tableau 24 : Reconstruction mammaire par implants avec ou sans expandeurs (durées opératoires et durées d'hospitalisations non précisées dans les articles)

Références	Indication prophylactique	N patient N sein	Suivi (mois)	Taux de complication global	Taux d'échec	Taux de complications précoces (selon les études ≤30 jours ou ≤ 6 semaines)	Taux de complica-tions tardives (selon les études > 30 jours ou > 6 semaines)	Taux de réintervention	Nécrose	Fuite/rup-ture (implant)	Coque périprothé_ tique	Complication systémiques	Trans-fusion
[BACILIOUS2002] **(expandeurs – implants)**	Non (patientes avec K sein après LH)	7 NC	36	14,20 %	0 %	NC	NC	NC	0 %	0	2 contractures stade 3	0	0
[ZION2003]	100 %	593 1186	170,4 (médiane)	NC	NC	NC	NC	52 % (durant un suivi médian de 14 ans)	-	-	-	-	-
[BARTON2005]	100 %	186 372	88,8 (1,7-243) non spécifique	66 % à 1 an	3 %	NC	NC	NC	-	-	15 %	7 %	-
[HEEMSKERK-GERRITSEN2007]	100 %	159 318	52,8	76,5 %	NC	25 %	51 %	9 % pour complications précoces 30 % pour complications tardives	6,6 %	NC	18,7 %		NC
[MISSANA2008]	Partielle	14 28	19	-	-	-	-	-	7,14 %	0%	0%	-	-
[GAHM2010A]	Oui	36 72	30 (24-49)	NC	NC (pour taux d'échec global)				4,16 %		3 patientes/36	-	-
[ARVER2011]	100 %	208 (dont 129 BRCA1/2 soit 58 %)		-	-	-	-	-	21 femmes soit 10,1 %	14 femmes soit 6,7 %	29 femmes soit 13,9 %	-	-
[ANTONY2013] **(expandeurs/implants)**	NC	365 730	40 (25)	9,3 % péri-opératoire (38,20 % total)	1,60 %	-	-	-	-	1,60 %	8,40 %	-	-
[IRWIN2013] **(implants + myodermal flap)**	Partielle	25 patientes avec RM bilatérale 50 (RM bilatérale)	35 (4-53)	56,2 % des patientes	3,8 % des seins reconstruits	-	-	-	-	-	-	-	-

RECONSTRUCTION BILATÉRALE PAR TISSUS AUTOLOGUES

Les techniques de reconstruction par lambeaux autologues consistent à utiliser les tissus (lambeaux) de la patiente transférés sur le site de mastectomie. Les lambeaux peuvent être pédiculés (pas de microchirurgie) ou libres (avec anastomose vasculaire microchirurgicale).

Dans le cadre d'une chirurgie prophylactique bilatérale, la technique de reconstruction autologue de première intention est le DIEP (Deep Inferior Epigastric artery Perforator flap). Il s'agit du prélèvement de la peau et de la graisse sous-ombilicale sans prélèvement musculaire. Il ne peut être réalisé que lorsqu'il existe un volume cutanéo-graisseux abdominal suffisant.

L'avantage du DIEP est de permettre une reconstruction avec une consistance proche du sein naturel et une stabilité du résultat esthétique dans le temps. L'inconvénient est de créer une cicatrice supplémentaire abdominale.

Complications des reconstructions bilatérales par DIEP (cf. Tableau 26)

Une revue de la littérature avec méta-analyse a inclus les publications anglophones de 1994 à 2012 [WORMALD2014]. Elle fournit une évaluation des complications publiées à partir de 17 études retenues comportant 762 patientes ayant eu des DIEP bilatéraux et reportées dans le TABLEAU 6.

Dans cette étude, les complications générales rapportées se limitent aux infections (pas de notion sur le risque thrombotique et embolique pulmonaire par exemple). Il n'y a pas de données sur le taux de réinterventions postopératoires pour complications ou sur les réinterventions à moyen ou long terme pour « amélioration » du résultat cosmétique ou fonctionnel. Le taux de complications vasculaires sur le lambeau est de 6,2 % dans cette série avec un taux de nécrose totale d'un des deux lambeaux de 3,3 %.

Le rapport de la HAS sur la technique du DIEP, publié en 2011, s'appuie sur 56 études cliniques (dont certaines reprises dans la revue ci-dessus) portant majoritairement sur des femmes ayant eu une reconstruction unilatérale |HAS2011]. Les taux de complications relevés pour les DIEP unilatéraux ou bilatéraux sont reportés dans le tableau 26.

À long terme, la morbidité des DIEP est celle du site donneur : 0 à 12 % de hernies et 0 à 5 % de voussures abdominales.

Tableau 25. Complications des reconstructions par DIEP

	Revue Wormald (DIEP bilatéral) [WORMALD2014]	Rapport HAS 2011 (DIEP uni ou bilatéral)
Complications des lambeaux		
Nécrose totale	3.3 %	**0 à 6 %**
Nécrose partielle	4.6 %	**0 à 12 %**
Complications vasculaires*	6.2 %	**3 à 10 %**
hématomes	5.3 %	
Epanchements (séromes)	4.5 %	
Nécrose graisseuse	16.9 %	**8 à 43 %**
Réinterventions immédiates		**7 %**
Complications du site donneur		
Hématomes	3.6 %	
Epanchements (séromes)	9.6 %	
Hernie ou voussûres	4.7 %	**Hernies : 0 à 12 %** **Voussûres : 0 à 5 %**
Complications générales		
infection	3.1 %	
Décès	**Aucun décès postopératoire observé**	

* complications vasculaires : congestion ou thrombose veineuse et /ou ischémie ou thrombose artérielle.

D'autres techniques autologues ont été proposées :

- Les reconstructions par lambeau pédiculé bilatéral (de TRAM ou de grand dorsal) sont rarement utilisées en raison du risque de séquelles au niveau du site donneur.
- La reconstruction peut être réalisée par d'autres lambeaux libres (fessier et gracilis) proposés notamment quand le lambeau abdominal n'est pas utilisable.
- Les reconstructions par injections de graisse exclusive sont exceptionnellement possibles dans ce cadre. Elles nécessitent de nombreux temps opératoires. Un rapport d'évaluation des technologiques de santé de la HAS a été publié en 2015 sur l'autogreffe de tissu adipeux dans le sein et conclut que cette technique constitue une modalité chirurgicale possible dans la chirurgie réparatrice, reconstructrice et esthétique du sein, en dehors de la symétrisation du sein controlatéral au décours d'une chirurgie carcinologique mammaire [HAS2015][65].

CONCLUSIONS

Reconstruction mammaire bilatérale

- Les techniques de reconstruction mammaire immédiate après mastectomie prophylactique ne présentent pas de spécificités par rapport aux reconstructions mammaires en général en dehors du caractère bilatéral systématique.
- Bien que toutes les techniques de reconstruction mammaire puissent être proposées aux femmes porteuses de mutation BRCA, après une mastectomie bilatérale, ces techniques sont le plus souvent représentées par la pose de deux implants, plus rarement par un double lambeau, le plus souvent libre avec épargne musculaire afin de limiter les conséquences fonctionnelles de ce type de reconstruction (le DIEP bilatéral étant alors le plus fréquemment utilisé).
- La reconstruction bilatérale par implants mammaires est associée à un risque de complications précoces, pouvant aboutir à une dépose de la prothèse (dans 10 % des cas) et à un risque de réinterventions à distance du fait de la dégradation du résultat esthétique et/ou plus rarement de l'usure des implants avec le temps. Les données de la littérature ne permettent actuellement pas de chiffrer ce taux de réinterventions à distance dans les gestes bilatéraux. Par ailleurs, il existe un très faible risque de lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire.
- La reconstruction bilatérale par lambeaux DIEP est, quant à elle, une intervention longue dont le principal risque est la thrombose du pédicule vasculaire pouvant entraîner une nécrose partielle ou totale. Outre la cicatrice abdominale, les inconvénients de ce type de reconstruction à long terme sont les séquelles du site donneur. **Niveau de preuve : A.**
- La technique du double DIEP n'est envisageable que chez les patientes présentant un excédent cutanéo-graisseux abdominal et elle est contre-indiquée chez les patientes fumeuses au moment de la reconstruction, chez les obèses et en cas d'antécédent de certaines chirurgies abdominales.

[65] HAS. Rapport d'évaluation des technologiques de santé : « Évaluation de la sécurité et des conditions de réalisation de l'autogreffe de tissu adipeux dans la chirurgie reconstructrice, réparatrice et esthétique du sein ». Janvier 2015.

RECOMMANDATIONS

Reconstruction mammaire après mastectomie bilatérale

- La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction) (avis d'experts). La reconstruction par lambeaux libres peut être un choix technique retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques.
- Les deux principales techniques utilisées en reconstruction bilatérale sont les implants et les lambeaux libres avec épargne musculaire. Cependant, il revient au chirurgien de juger s'il n'y a pas de conditions défavorables à l'une de ces techniques. Si les deux solutions peuvent être proposées, elles seront exposées à la patiente avec les avantages et inconvénients de chacune d'entre elles. Les patientes doivent être informées des techniques pratiquées par l'équipe chirurgicale qu'elles consultent. Si cette équipe ne pratique pas les lambeaux libres, elle doit proposer aux patientes un avis auprès d'une équipe réalisant ce type de chirurgie.
- Quelle que soit la technique de reconstruction de volume utilisée, les patientes doivent être informées que la réalisation complète d'une reconstruction nécessitera très souvent plusieurs temps opératoires initiaux (hors complications et réinterventions tardives).
- La mastectomie sans reconstruction est une possibilité si tel est le choix de la patiente.

CHIRURGIE ANNEXIELLE DE RÉDUCTION DU RISQUE

CHIRUGIE DES ANNEXES, IMPACTS CHEZ LES FEMMES INDEMNES DE CANCER DU SEIN

Impact de l'annexectomie sur la réduction du risque de cancer et la survie chez les femmes indemnes

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Chirurgie annexielle de réduction de risque**

Compte tenu de l'incertitude de l'efficacité de l'échographie ovarienne en termes de morbidité et mortalité, l'annexectomie bilatérale est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (Grade B). L'âge de l'intervention se discute généralement après 40 ans (après accomplissement du projet de grossesse) avec la patiente, en concertation avec le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans sa prise en charge (accord professionnel).
Cet âge est modulé en fonction de la demande de la patiente et du gène en cause (accord professionnel) ; le risque lié à BRCA2 étant plus faible et plus tardif, la présence de cancers ovariens et leur âge de survenue dans la famille, un antécédent personnel de cancer du sein ayant induit une ménopause précoce.
L'information nécessite une discussion sur les risques, le degré de protection mammaire et ovarien, les symptômes de la ménopause et leur possibilité de prise en charge (THS de courte durée).
Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.

Les données relatives au risque de cancer des annexes dans la population des femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 sont traitées dans le chapitre « données épidémiologiques ».

Les conséquences de la privation hormonale liée à la ménopause chirurgicale suite à une annexectomie bilatérale chez les femmes jeunes sont traitées dans le chapitre « approches hormonales » (3.3.1.1 Retentissement de la privation hormonale chez les femmes jeunes en cas de ménopause chirurgicale).

RÉDUCTION DU RISQUE DES CANCERS DES ANNEXES ET DU PÉRITOINE

Chez les femmes non atteintes d'un cancer du sein et/ou des annexes l'annexectomie entraînerait une réduction du risque de cancer des annexes de 70 à 80 % (HR=0,28 ; IC95 % [0,12-0,69]) (HR=0,21 ; IC95 % [0,12-0,39] dans l'étude de Rebbeck [REBBECK2009] ; HR=0,20 ; IC95 % [0,13-0,30] dans l'étude de Finch [FINCH2014]).

Le risque résiduel cumulé à l'âge de 70 ans après annexectomie bilatérale prophylactique réalisée à l'âge de 40 ans semble plus important chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (risque résiduel cumulé à 70 ans de 9 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 vs 2 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2) [KURIAN2010].

Selon l'étude de Domchek, l'annexectomie bilatérale prophylactique est associée à une réduction du risque de cancer des annexes de 69 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,31 ; IC95 % [0,12-0,82]). Dans cette même étude, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 ayant eu une annexectomie , aucun cas de cancer des annexes n'a été observé durant une période de suivi de 6 ans après l'intervention [DOMCHEK2010].

La méta-analyse de Marchetti, portant sur 3 études prospectives menées chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 évaluant l'impact de l'annexectomie sur le risque de cancer des annexes (dont l'étude de Finch et celle de Domchek [FINCH2014] [DOMCHEK2010]), met en évidence une réduction du risque de cancer des annexes (pour l'ensemble de la population étudiée : HR=0,19 ; IC95 % [0,13-0,27] ; p<0,00001) [MARCHETTI2014]. Si l'on considère le statut mutationnel BRCA1 ou BRCA2, cette réduction du risque de cancer des annexes est de l'ordre de 80 % mais elle n'est significative que

pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (BRCA1 : HR= 0,20 ; IC95 % [0,12-0,32], p<0,00001 ; BRCA2 : HR=0,21 ; IC95 % [0,02-1,91] ; p=0,22).

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque de cancer des annexes et du péritoine

- Chez les femmes porteuses de la mutation de BRCA et indemnes de cancer du sein et/ou des annexes, l'annexectomie bilatérale est associée à une réduction du risque de cancer des annexes et du péritoine. Le risque résiduel annuel de carcinose péritonéale est de l'ordre de 0,2 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 0,1 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2. **Niveau de preuve : B1**

RÉDUCTION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

La méta-analyse de Rebbeck confirme que l'annexectomie réduit le risque de cancer du sein de 51 % (HR=0,49 ; IC95 % [0,37-0,65] ; p hétérogénéité = 0,998). Cette réduction semble similaire chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,47 ; IC95 % [0,35-0,64] ; p hétérogénéité = 1,000) et les femmes BRCA2 (HR=0,47 ; IC95 % [0,26-0,84] ; p hétérogénéité = 0,604) (REBBECK2009).

Dans l'étude de cohorte rétrospective-prospective hollandaise de Heemskerk-Gerritsen, incluant 551 à 934 (taille de la population variant selon les critères d'éligibilité retenus) femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, après un suivi médian de 2,7 à 4,6 ans, et après application des méthodes d'analyse des données utilisées dans 4 autres études majeures ([EISEN2005], [DOMCHEK2006], [KAUFF2008], [DOMCHEK2010]), la réduction du risque de cancer du sein variait de 38 % à 64 % (respectivement : OR = 0,46 [IC95 % : 0,32 -0,65], HR = 0,36 [IC95 % : 0,20- 0,67], HR = 0,53 [IC95 % : 0,29-0,96] ; HR = 0,54 [IC95 % : 0,37-0,79]), ce qui est similaire aux résultats obtenus précédemment [HEEMSKERK-GERRITSEN2015B]. Cependant, après modification du design et utilisation d'un modèle de Cox afin de minimiser les biais et après un suivi médian de 3,2 ans, le hazard ratio calculé était de 1,09 (IC95 % [0,67-1,77]), les auteurs concluant donc à une absence de réduction du risque de cancer du sein avec l'annexectomie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de BRCA2.

Deux études suggèrent une réduction du risque après annexectomie plus importante (bien que non significative) chez les femmes BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (49 % vs 31 % [KURIAN2010]) notamment lorsqu'elle est réalisée avant 45 ans (HR=0,38 chez les BRCA1 < 45 ans ; IC95 % [0,13-1,13]; p=0,08 vs HR=0,44 chez les BRCA2 < 45 ans ; IC95 % [0,14-1,38] ; p=0,16 [MAVADDAT2013]).

Cependant, pour une autre étude, cette réduction est plus importante pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (HR=0,36; IC95 % [0,16-0,82]) que pour les femmes BRCA1 (HR=0,63 ; IC95 % [0,41-0,96]) [DOMCHEK2010].

Dans l'étude de Domchek, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, la réduction de ce risque est de 49 % lorsque l'annexectomie est réalisée avant l'âge de 50 ans (HR=0,51 ; IC95 % [0,32-0,82]) alors qu'elle n'est plus retrouvée après 50 ans (HR=1,36 ; IC95 % [0,26-7,05]) [DOMCHEK2010].

Une autre étude suggère que chez les femmes ménopausées, l'annexectomie entraîne une réduction du risque de cancer du sein beaucoup plus élevée (OR=0,13 ; IC95 % [0,02-0,54] ; p=0,006) que celle chez les femmes non ménopausées, (OR=0,52 ; IC95 % [0,40-0,66] ; p<0,0001) [KOTSOPOULOS2012].

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque de cancer du sein

- Dans la majorité des études analysées, l'annexectomie bilatérale entraîne une réduction du risque de cancer du sein comprise entre 40 et 60 %. Le bénéfice serait plus important lorsque l'intervention est réalisée avant 50 ans voire avant 45 ans. **Niveau de preuve : B2**

RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ ET GAIN EN SURVIE

Dans l'étude de Domchek, en l'absence d'une histoire personnelle de cancer du sein, l'annexectomie entraînerait :

- Une réduction de la mortalité globale (HR=0,45; IC95 % [0,21-0,95]). Cette réduction serait de 48 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,52 ; IC95 % [0,24-1,14]). Aucun décès n'a été observé chez les 523 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 et indemnes de cancer du sein. Quel que soit le statut mutationnel, la réduction de la mortalité globale est plus importante en cas de réalisation de l'annexectomie à partir de 50 ans (HR=0,28 ; IC95 % [0,03-2,42]) qu'avant 50 ans (HR=0,70 ; IC95 % [0,31-1,57]) [DOMCHEK2010]. Si on prend en compte le statut mutationnel, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 indemnes de cancer du sein, la réduction est par contre plus importante chez celles ayant eu une annexectomie avant 50 ans (HR= 0,50 ; IC95 % [0,21-1,20]) que chez celles ayant eu une annexectomie à partir de 50 ans (HR= 0,93 [0,11-8,12]).
- Une réduction non significative de la mortalité spécifique du cancer du sein (HR=0,27 ; IC95 % [0,05-1,33]). Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 le HR était de 0,30 ; IC95 % [0,06-1,53]. Il n'y a pas eu de décès lié au cancer du sein observé dans le groupe des femmes porteuses d'une mutation de BRCA2.
- Une réduction non significative de la mortalité spécifique du cancer des annexes (HR=0,39 ; IC95 % [0,12-1,29]) notamment chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,46; IC95 % [0,08-2,72]). Il n'y a pas eu de décès lié au cancer des annexes observé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 indemnes de cancer du sein et ayant eu une annexectomie, après un suivi de 6 ans.

Dans l'étude de Finch, l'annexectomie réduit la mortalité globale à l'âge de 70 ans de 77 % (HR = 0,23 ; IC95 % [0,13-0,39] ; p<0,001) [FINCH2014]. Cette réduction est équivalente quel que soit le statut mutationnel.

Cette réduction de la mortalité globale associée à l'annexectomie est également mise en évidence dans la méta-analyse de Marchetti (pour l'ensemble de la population étudiée RR=0,32 ; IC95 % [0,27-0,38] ; p<0,001) [MARCHETTI2014]. Dans cette méta-analyse, la réduction de la mortalité est un peu plus importante chez les femmes indemnes de cancer du sein (RR=0,29 ; IC95 % [0,19-046] ; p<0,00001) que chez les femmes atteintes de cancer du sein (RR=0,32 ; IC95 % [0,26-0,39] ; p<0,001). La réduction de la mortalité globale est retrouvée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,30 ; IC95 % [0,26-0,38] ; p<0,001) et chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (HR=0,36 ; IC95 % [0,25-0,25] ; p<0,001).

Selon l'étude de modélisation de Kurian, en l'absence de chirurgie de réduction du risque, la probabilité de survie à l'âge de 70 ans des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 est de 53 % et chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 de 71 % [KURIAN2010]. En termes de gain en survie, l'annexectomie prophylactique à 40 ans serait l'intervention (de façon isolée) la plus efficace chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 avec un gain absolu en survie de 15 %. Lorsqu'elle est retardée à 50 ans (âge approximatif de la ménopause naturelle), ce gain serait divisé par 2 environ (8 %) [KURIAN2010]. Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, l'annexectomie réalisée à l'âge de 40 ans permet un gain en survie de 4 % (pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, la mastectomie constitue l'intervention « isolée » la plus efficace en termes de gain en survie avec 8 %). Si la réalisation de l'annexectomie est retardée à l'âge de 50 ans, le gain en survie n'est plus que de 2 %.

CONCLUSION

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction de la mortalité et le gain en survie

- L'annexectomie bilatérale réduit le risque de décès chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, quel que soit le statut mutationnel. Si l'on prend en compte le statut mutationnel et l'âge de réalisation de l'annexectomie, le gain en survie le plus important est observé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 avec une annexectomie réalisée avant 50 ans. **Niveau de preuve : B1.**

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la qualité de vie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes

PERCEPTION DU RISQUE DE CANCER

Concernant la perception du risque de cancer après annexectomie bilatérale, dans une étude prospective sur un an portant sur 127 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, la perception du risque de cancer du sein est diminuée de 69 % à 41 % et celle du cancer des annexes de 55 % à 11 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ; chez celles porteuses d'une mutation de BRCA2, celle-ci est diminuée de 69 % à 45 % pour le risque de cancer du sein et de 43 % à 8 % pour le risque de cancer des annexes Une surestimation du risque de cancer des annexes reste présente [FINCH2009].

DÉTRESSE PSYCHOLOGIQUE

Dans une étude prospective sur un an auprès de 126 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (dont 96 ont été retenues pour l'analyse des résultats), un petit nombre d'entre elles présente une moindre qualité de vie physique (20 femmes sur 93, soit 21,5 %) ou psychologique (21 femmes soit 22,6 %) après annexectomie. On constate une diminution des préoccupations en lien avec le cancer des annexes (34,3 % avant vs 18,6 % après chirurgie). Cependant une détresse psychologique élevée persiste chez 6,7 % des femmes (vs 9 % avant la chirurgie) [FINCH2013].

FATIGUE

Dans une étude transversale comparant 301 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ou à risque familial de cancer du sein et des annexes ayant eu une annexectomie bilatérale à des témoins de la population générale (ayant également eu une annexectomie bilatérale), il n'apparaît pas de différence significative après annexectomie, en termes de qualité de vie ou de fatigue par rapport aux témoins de la population générale, quel que soit l'âge (<50 vs ≥50 ans) ou le statut génétique (mutation de BRCA1/2 ou pas d'information sur le statut génétique). Cependant, les femmes avec antécédents de cancer du sein présentaient des niveaux moindres de qualité de vie et de fatigue [MICHELSEN2009A].

SYMPTÔMES, SUIVI MÉDICAL

Dans une étude rétrospective avec une médiane de suivi de 6 mois post-intervention, sur 51 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, le nombre moyen de symptômes hormonaux est de 3,5 (étendue : 0-9). La proposition de traitement hormonal de la ménopause (THM) est variable dans cette étude menée aux Etats-Unis [CHAPMAN2011].

Dans une autre étude transversale menée en Australie, peu de femmes rapportent un suivi post-annexectomie (peu d'examens de densité osseuse, de traitements d'ostéoporose, de traitements des symptômes de ménopause). La sévérité des symptômes consécutifs à l'annexectomie apparaît similaire à ceux de la ménopause naturelle. Globalement, la probabilité de présenter des symptômes hormonaux sévères, en particulier des difficultés sexuelles, est fortement corrélée à l'âge auquel est réalisée l'annexectomie (pour les femmes les plus jeunes, avant 50 ans ; p=0,002) [PEZARO2012].

FACTEURS AYANT UN IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

Dans une étude qualitative sur un petit échantillon de femmes après annexectomie pour réduction de risque de cancer (n=11) ou pour maladie bénigne (n=4), la satisfaction vis-à-vis de l'intervention et la diminution de la détresse étaient associées à la connaissance pré-chirurgicale des effets sexuels de l'annexectomie. Cependant, une majorité rapporte ne pas avoir discuté du fonctionnement sexuel après la chirurgie avec leur médecin et ont dû chercher l'information par elles-mêmes. La satisfaction reste élevée malgré les symptômes consécutifs à l'intervention. Les questionnaires d'auto-évaluation n'ont révélé aucune différence entre les groupes en ce qui concerne les mesures de la fonction sexuelle [BROTTO2012].

CONCLUSION

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la qualité de vie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes

- De manière générale, l'annexectomie bilatérale est associée à une diminution de l'anxiété liée au risque de cancer des annexes et a des conséquences modérées au niveau de la qualité de vie globale. Les femmes jeunes (<50 ans) au moment de l'annexectomie manifestent plus fréquemment des symptômes sévères de ménopause et d'atteinte à leur sexualité. **Niveau de preuve B2.**

RECOMMANDATIONS

Annexectomie bilatérale chez les femmes indemnes

- L'annexectomie est la stratégie de réduction de risque recommandée chez les femmes porteuses de la mutation de BRCA et indemnes de cancer du sein et/ou des annexes, compte tenu de son efficacité montrée actuellement en termes de réduction de risque de cancer des annexes et de son bénéfice sur la survie.
- L'âge minimum optimal ne peut être déterminé et doit tenir compte notamment des projets de grossesse de la patiente et des conséquences de la privation hormonale.
- Chez les femmes indemnes, elle est recommandée dès 40 ans quel que soit le statut mutationnel, cette intervention pouvant être différée à 45 ans chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2. Dans le cas particulier de survenue de cancer des annexes à un âge plus jeune dans la famille et si la femme en fait la demande, cet âge minimal peut alors être rediscuté.

Recommandations – Qualité de vie après annexectomie

- Une information appropriée doit être fournie sur les effets positifs et négatifs de l'annexectomie prophylactique pour favoriser l'adaptation psychologique à ce contexte médical.

CHIRURGIE DES ANNEXES, IMPACTS CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Réduction du risque du cancer des annexes

Chez les femmes avec un antécédent personnel de cancer du sein, l'annexectomie réduit le risque de cancer annexiel et péritonéal de 86 % (HR=0,14 ; IC95 % [0,04-0,59]) [DOMCHEK2010].

CONCLUSION

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque du cancer des annexes chez les femmes porteuses de mutation BRCA1/2 atteintes d'un cancer du sein

- L'annexectomie bilatérale entraîne une réduction du risque de cancer annexiel et péritonéal de 86 % chez les femmes atteintes de cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Ces résultats ne reposent que sur une seule étude. **Niveau de preuve : B2.**

Réduction du risque de cancer du sein controlatéral

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (chez l'ensemble de la population étudiée dont 87,8 % avec une mutation BRCA identifiée), l'ovariectomie entraîne une diminution du risque de cancer du sein controlatéral de 52 % (RR=0,48 ; IC95 % [0,27-0,82] ; p=0,002). Cette réduction du risque ne serait significative que chez les femmes ayant développé un cancer du sein avant 50 ans (RR=0,39 ; IC95 % [0,23-0,67] ; p=0,0006 vs RR=0,90 ; IC95 % [0,30-2,64; p=0,84] pour les femmes diagnostiquées avec un 1er cancer du sein à 50 ans ou plus) ([METCALFE2011A].

Une étude évalue l'impact de l'annexectomie sur la réduction du risque de survenue d'un 2ème cancer primaire (controlatéral ou homolatéral) chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 avec une histoire personnelle de cancer du sein ; toutefois, elle ne retrouve pas de réduction du risque (HR=1,00 [IC95 % : 0,56-1,77] chez les femmes BRCA1/2 [DOMCHEK2010].

Selon la méta-analyse de Valachis, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un 1er cancer du sein qui ont eu un traitement conservateur, en analyse multivariée incluant les principaux paramètres connus[66], l'annexectomie entraine une réduction du risque de cancer du sein controlatéral (RR=0,52 ; IC95 % [0,37-0,74]). Un âge de plus de 50 ans (analyse qualitative) et le tamoxifène adjuvant auraient également un impact sur la réduction du risque du cancer du sein controlatéral (RR=0,57 ; IC95 % [0,43-0,75] avec l'utilisation du tamoxifène) [VALACHIS2014].

CONCLUSION

Réduction du risque de cancer du sein controlatéral

- L'annexectomie bilatérale entraîne une réduction du risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : B1.**

[66] Âge, marges positives, RE+, grade III, taille tumorale, stade II, atteinte ganglionnaire, tamoxifène (±ovariectomie bilatérale), chimiothérapie, ovariectomie.

Réduction du risque de 2e événement mammaire homolatéral

Une étude rétrospective portant sur 396 femmes atteintes de cancer du sein (stade I ou II) dont 91,1 % porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (les autres appartenant à des familles ou la mutation de BRCA a été retrouvée mais n'ayant pas fait elles-mêmes de test génétique BRCA) retrouve en analyse multivariée une association entre l'annexectomie et la réduction du risque de récidive de cancer du sein homolatéral (RR=0,32 ; IC95 % [0,12-0,80] ; p=0,02) [METCALFE2011B]. Cette réduction du risque de récidive homolatérale après annexectomie n'est toutefois significative que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (RR=0,22 ; IC95 % [0,06–0,81] ; p=0,02) mais non chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (RR=0,57 ; IC95 % [0,14-2,34] ; p=0,43).

Une autre étude prospective, évaluant l'impact de l'annexectomie sur la réduction du risque de survenue d'un 2ème cancer du sein primaire, ne retrouve pas cette association (HR=1,00 ; IC95 % [0,56-1,77]) [DOMCHEK2010].

Conclusion

Réduction du risque de 2e événement mammaire homolatéral

- Etant donné les résultats non concordants des études analysées, il existe une incertitude quant à l'impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque de 2ème événement homolatéral du sein après traitement conservateur chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : C.**

Réduction de la mortalité et gain en survie

RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ GLOBALE

En présence d'une histoire personnelle de cancer du sein, l'annexectomie entraînerait une réduction de la mortalité globale chez les femmes BRCA1/2 de 65 % à 70 % (HR=0,30 ; IC95 % [0,17-0,52] [DOMCHEK2010] ; HR=0,32, IC95 % [0,26-0,39], p<0,001 [FINCH2014] ; HR=0,35, IC95 % [0,22-0,56], p<0,001 [METCALFE2015] ; HR=0,32 IC95 % [0,26-0,39], p<0,00001, [MARCHETTI2014].

Une même réduction est retrouvée lorsque seules les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 sont considérées (HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,75] ; p=0,01) [HUZARSKI2013] ou lorsque les 2 types mutationnels sont considérés séparément (BRCA1 : HR=0,26 ; IC95 % [0,13-0,52] et BRCA2 : HR=0,45; IC95 % [0,17-1,16] [DOMCHEK2010] ; (BRCA1 : HR=0,31 ; IC95 % [0,24-0,39] ; p<0,001 et BRCA2 : HR=0,34 ; IC95 % [0,22-0,52] ; p<0,001) [FINCH2014].

RÉDUCTION DE LA MORTALITÉ SPÉCIFIQUE DU CANCER DU SEIN

Une analyse de suivi à 20 ans portant sur 676 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 traitées pour un cancer du sein de stade I ou II, dont 345 ont eu une ovariectomie après le diagnostic de cancer du sein, met en évidence une réduction de la mortalité liée au cancer du sein associée à l'ovariectomie prophylactique de 62 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0,38 ; IC95 % [0,19-0,77] ; p=0,007) et de 43 % chez les femmes BRCA2 mais non significative (HR=0,57 ; IC95 % [0,23-1,43] ; p=0,23). Cette réduction était la plus forte chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 sans récepteurs hormonaux (RE-/RP-) avec une diminution significative de 93 % (HR= 0,07 ; IC95 % [0,01-0,51] ; p=0,009 versus HR=0,76 pour les femmes avec des récepteurs hormonaux ; IC95 % [0,32-1,78] ; p=0,53) [METCALFE2015].

SURVIE SANS ÉVÉNEMENTS

Dans une étude portant sur 133 femmes à haut risque dont 25 porteuses d'une mutation de BRCA1/2, dont 103 ont été prises en compte pour l'évaluation de la survie sans événements après annexectomie bilatérale et ont été suivies pendant 3ans (suivi médian de 39 mois), les facteurs pronostiques de la survie sans événements (diagnostic d'un nouveau cancer du sein ou décès) après annexectomie bilatérale étaient [RAMON2011] :

- l'âge de réalisation de l'annexectomie (annexectomie réalisée après 50 ans par comparaison aux femmes plus jeunes : HR=7,8 ; IC95 % [1,6-14,7] ; p=0,005) ;
- l'existence d'un traitement hormonal reçu (HR=7,3 ; IC95 % [1,5-15,7] ; p=0,007) ;
- l'âge de survenue du premier cancer du sein (avant l'âge de 50 ans par comparaison aux femmes indemnes et aux femmes diagnostiquées avec un cancer du sein après 50 ans : HR=6,8 ; IC95 % [1,8-25,3] ; p=0,004).

CONCLUSION

Réduction de la mortalité chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- L'annexectomie bilatérale entraîne une réduction de la mortalité globale de 65 à 70 % chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 atteintes de cancer du sein, quel que soit le statut mutationnel. Elle est également associée à une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein. Cette réduction de la mortalité spécifique est retrouvée quel que soit l'état des récepteurs hormonaux du 1er cancer. **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Annexectomie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- Compte tenu de son efficacité montrée actuellement en terme de réduction de risque de cancer des annexes, du sein et son bénéfice sur la survie, l'annexectomie est une stratégie de réduction de risque à recommander à toutes les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 avec un cancer du sein et quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués chez ces dernières.

Mastectomie bilatérale associée à l'annexectomie bilatérale – Impact sur la survie

FEMMES INDEMNES

Selon une étude de modélisation, la combinaison de la mastectomie à 25 ans et de l'annexectomie à 40 ans serait plus efficace que chacune de ces 2 stratégies considérées individuellement, avec un gain absolu en survie à l'âge de 70 ans (comparé à l'absence d'intervention) de 26 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 12 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 [KURIAN2010]. Ces résultats sont cependant sensibles à l'estimation du risque de cancer du sein (9 % - 10 %), du temps de doublement du volume tumoral (4 % - 6 %) et du HR relatif au cancer du sein après annexectomie réalisée avant la ménopause (3 % - 6 %), et ce sans pour autant entraîner de changement dans la classification des différentes stratégies [KURIAN2010].

FEMMES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Par comparaison à la mastectomie controlatérale seule ou à l'annexectomie seule, la mastectomie controlatérale couplée à l'annexectomie est la stratégie de réduction du risque la plus efficace en termes de survie globale à 10 ans (taux de survie à 10 ans de 92 % vs 83 % et 81 %, respectivement pour les patientes ayant choisi la mastectomie controlatérale seule ou l'annexectomie seule, et versus 65 % pour les femmes n'ayant eu ni mastectomie ni annexectomie ; HR=0,16 avec mastectomie controlatérale et annexectomie versus aucune chirurgie ; IC95 % [0,06-0,44] ; p<0,001) [EVANS2013].

CONCLUSION

Mastectomie bilatérale associée à l'annexectomie bilatérale, impact sur la survie

- Chez les femmes indemnes ou atteintes d'un cancer du sein porteuses d'une mutation de BRCA1/2, la combinaison (synchrone ou métachrone) de la mastectomie bilatérale et de l'annexectomie bilatérale serait plus efficace en gain de survie que la simple addition des bénéfices de chacune des stratégies. **Niveau de preuve : B2.**

CHIRURGIE DES ANNEXES – MODALITÉS

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

- **Annexectomie bilatérale**

La voie laparoscopique est recommandée (Grade A).
En cas d'antécédent d'ovariectomie bilatérale, la salpingectomie complémentaire ne doit être discutée qu'au cas par cas (accord professionnel).
L'exploration du péritoine doit être systématique et complète (accord professionnel). En revanche, la cytologie péritonéale et les prélèvements péritonéaux systématiques ne sont plus recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique (Grade C).
L'hystérectomie n'est pas systématiquement recommandée mais elle est présentée et discutée au cas par cas (accord professionnel).

Le moment optimal de réalisation de l'annexectomie doit être évalué en prenant en compte des projets de grossesse et l'impact de la ménopause précoce sur la qualité de vie et sur la fonction sexuelle ; cet impact pouvant être réduit grâce à un traitement hormonal substitutif (THS), indiqué uniquement en l'absence d'antécédent personnel de cancer du sein (cf. analyse de la littérature ci-après sur le THS).

Gestes à réaliser sur les annexes

L'annexectomie bilatérale (avec extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique) reste le geste de référence pour la chirurgie prophylactique annexielle. Elle est associée à une exploration systématique et complète du péritoine. Des prélèvements péritonéaux systématiques ne sont pas recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique. L'hystérectomie associée n'est pas recommandée mais est discutée au cas par cas (cf. recommandations de 2009).

FIMBRIECTOMIE RADICALE

Elle correspond à la résection de la totalité de la trompe, de la corne utérine à la fimbria en réséquant la partie d'ovaire adjacente à la frange de Richard, laissant ainsi en place environ 4/5 des ovaires. Le principe de cette chirurgie repose sur des études précliniques imputant une origine tubaire à une partie des carcinomes séreux de haut grade [AUERSPERGER2010], [SEIDMAN2010].

L'intérêt théorique de cette chirurgie serait de permettre de retarder l'ovariectomie chez les femmes souhaitant éviter une ménopause non substituable, en particulier chez les femmes ayant eu un cancer du sein, ou celles qui souhaitent préserver leur fertilité ultérieure.

Cette chirurgie n'a probablement pas d'impact sur la réduction du risque de cancer du sein.

Cependant, dans les études histopathologiques exhaustives des pièces d'annexectomies dites prophylactiques, les cancers occultes ont été retrouvés au niveau du pavillon tubaire (60 % des cancers occultes), mais également au niveau ovarien sans atteinte tubaire (40 % des cancers occultes) [LAKI2007] [POWELL2005].

Une étude multicentrique française (essai de phase II), terminée en termes d'inclusions, est en cours pour évaluer l'efficacité de cette alternative (tant sur la prévention des carcinomes annexiels et/ou

péritonéaux, que sur le risque de cancer du sein ou bien de récidive de celui-ci chez les patientes antérieurement traitées pour un cancer mammaire) [LEBLANC2011].

Une 2ème étude multicentrique non randomisée, dont l'objectif principal est la qualité de vie après fimbriectomie, a débuté aux Pays Bas [HARMSEN2015][67].

UTILITÉ DE LA CYTOLOGIE PÉRITONÉALE

L'utilité du lavage cytologique péritonéal, durant l'annexectomie prophylactique ou thérapeutique par voie laparoscopique, a été évaluée dans une étude rétrospective. Sur 409 femmes ayant eu une annexectomie à visée thérapeutique ou prophylactique (dont 44 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2), 11 présentaient un cancer occulte découvert après examen des pièces opératoires dont 3 étaient positifs au lavage cytologique. Aucun lavage cytologique positif ne correspondait à une histologie négative, même lorsque seules les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 étaient considérées (2 cas positifs à l'histologie qui étaient aussi positifs à l'examen cytologique). Cet examen ne semble donc pas conférer de valeur ajoutée à l'examen des pièces opératoires [HALDAR2011].

CONCLUSIONS

Gestes à réaliser

Efficacité de la fimbriectomie radicale

- Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'efficacité de la fimbriectomie radicale. Deux études sont en cours. **Niveau de preuve : D**

Utilité de la cytologie péritonéale

- La seule étude retrouvée n'a pas mis en évidence l'utilité clinique de la cytologie péritonéale par rapport à l'examen systématique des pièces opératoires. **Niveau de preuve : B2.**

Voies d'abord

LAPAROSCOPIE STANDARD

La laparoscopie standard a été validée en termes de faisabilité et sécurité comme abord de référence pour l'annexectomie prophylactique (cf. recommandations 2009). La mortalité par laparoscopie standard est nulle et la morbidité péri-opératoire est faible, de l'ordre de 3 %, ces incidents étant mineurs (hématomes de la paroi abdominale, infection au niveau de l'incision, écoulement séreux au niveau ombilical). [KENKHUIS2010].

Il existe de nouvelles alternatives à la laparoscopie standard.

LAPAROSCOPIE PAR ORIFICE UNIQUE

La faisabilité et la sécurité de l'annexectomie (avec ou sans hystérectomie) par voie laparoscopique unique (single port[68]) ont été évaluées dans une étude rétrospective menée chez 58 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ou à haut risque de cancer du sein ou des annexes [ESCOBAR2010]. Parmi ces femmes, 63 % étaient atteintes d'un cancer du sein. Le temps opératoire moyen était de 38,1 min [16-80]. Cette technique était faisable dans tous les cas ; aucune complication intra-opératoire n'a été notée. Après un suivi moyen de 6,5 mois [3-18], les complications postopératoires étaient mineures (2 cas de déhiscence partielle vaginale ne nécessitant pas d'intervention ; 1 cas d'infection périombilicale à type de cellulite). D'après cette étude, les compétences chirurgicales pour cette technique semblent acquises au bout de 10-15 interventions.

[67] Essai NTC023201228 ; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02321228?term=NCT02321228&rank=1

[68] Trois dispositifs « single port » sont utilisés dans cette étude : SILS™ port (Covidien®, Mansfield, MA), Tri-Port (Advanced Surgical Concepts, Dublin, Ireland), et Gelpoint® (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA)

Une étude rétrospective monocentrique incluant 134 patientes a évalué la faisabilité et la sécurité de la laparoscopie par orifice unique pour annexectomie bilatérale ou laparoscopie diagnostique et/ou de stadification (68 patientes dans ce groupe) en termes de durée opératoire, complications peropératoires et postopératoires, douleur post-opératoire et durée d'hospitalisation, en comparant les résultats avec ceux de 66 patientes ayant eu une laparoscopie standard durant la même période [FIGURELLI2014]. Dans le cas des laparoscopies réalisées pour annexectomie, la durée opératoire était plus courte avec la laparoscopie par orifice unique qu'avec la laparoscopie standard (36 minutes versus 59 minutes, p<0,001). La durée d'hospitalisation était également plus courte avec la laparoscopie par orifice unique (1 nuit versus 2,2 nuits d'hospitalisation ; p<0,001). Il n'y avait pas de différence entre les deux techniques en termes de taux de complications.

Laparoscopie robot-assistée

Aucune donnée actuelle ne permet d'évaluer l'utilité d'une chirurgie robot-assistée dans ce type de geste prophylactique.

CONCLUSIONS

Voies d'abord

- La mortalité liée à la laparoscopie standard est nulle et le taux de morbidité péri-opératoire est de l'ordre de 3 %. **Niveau de preuve : B1.**
- De nouveaux dispositifs visant à réduire le nombre d'accès percutanés (laparoscopie par orifice unique) sont apparus et semblent aussi fiables que la laparoscopie standard. L'absence de comparaison directe entre ces deux types de voie d'abord ne permet pas actuellement de privilégier l'une plutôt que l'autre. **Niveau de preuve : B2.**
- Aucune donnée actuelle ne permet d'évaluer l'utilité d'une chirurgie robot-assistée dans ce type de geste prophylactique. **Niveau de preuve : D.**

RECOMMANDATIONS

Modalités de la chirurgie prophylactique des annexes

- L'annexectomie bilatérale (avec extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique) reste la procédure recommandée.
- En l'absence de résultats cliniques publiés, la fimbriectomie radicale ne peut être proposée comme alternative à l'annexectomie en dehors d'études cliniques.
- Le lavage péritonéal systématique pour étude cytologique ne peut être recommandé. En revanche, toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique
- La laparoscopie, quel que soit le nombre d'accès percutanés, est la voie d'abord de référence pour la chirurgie prophylactique annexielle. Le nombre de points d'entrée laparoscopiques (unique ou multiple) ne peut faire l'objet de recommandation en l'absence d'études comparatives.
- La laparoscopie robot-assistée n'a pas lieu d'être proposée actuellement dans ce type d'indication.
- L'exploration du péritoine doit être systématique et complète mais les prélèvements péritonéaux systématiques ne sont pas recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique.
- L'hystérectomie systématique n'est pas recommandée mais elle est peut être discutée au cas par cas en fonction des pathologies associées.
- En cas d'antécédent d'ovariectomie bilatérale, la salpingectomie complémentaire doit être recommandée au cas par cas **(avis d'experts).**

Traitement des pièces opératoires

TAUX DE CANCERS INVASIFS OCCULTES

Le taux de découverte de carcinomes invasifs occultes sur les pièces d'annexectomie prophylactique varie de 2 % à 17 % en fonction des études, [WETHINGTON2013] [POWELL2005] [SHERMAN2014]. Il varie en fonction, du type de mutation (prévalence de 4,2 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 0,6 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2) de l'âge de réalisation de l'annexectomie (chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, prévalence de 1,5 % si l'annexectomie est réalisée avant 40 ans et de 3,8 % si elle est réalisée entre 40 et 49 ans) [FINCH2014] ainsi que de la survenue ou non de la ménopause, du taux sérique de CA-125 et/ou des résultats de l'échographie pelvienne endovaginale [SHERMAN2014].

La comparaison des différentes méthodes d'examen histopathologique des pièces d'annexectomie prophylactique (selon 2 cohortes successives sur les mêmes pièces opératoires), ont montré que l'inclusion en totalité des pièces suivant un protocole précis versus un examen moins exhaustif augmente de façon significative le taux de détection de cancers tubo-ovariens occultes sur ces pièces ($p<0,001$) (taux de cancers au niveau tubaire de 26,1 % selon un examen exhaustif des pièces d'annexectomie versus 1,6 % selon un examen moins exhaustif réalisé au préalable sur les mêmes pièces) [LENGYEL2013].

Parmi 341 annexectomies prophylactiques (n=6 études), dont 13 (3,8 %) retrouvaient un carcinome séreux, 7 carcinomes séreux débutants ont été mis en évidence lorsque les trompes et les ovaires étaient inclus en totalité : la majorité (4/7 soit 57 %) est localisée au niveau tubaire [POWELL2005] [MEDEIROS2006]. En effet, les cancers occultes peuvent être observés au niveau du pavillon tubaire (60 % des cancers occultes), mais également au niveau ovarien sans atteinte tubaire (40 % des cancers occultes) [LAKI2007] [POWELL2005]. Ces carcinomes séreux invasifs débutants, ne sont pas toujours visibles à l'examen macroscopique (70 % détectés à la microscopie) [FINCH2006].

L'ajout d'un examen histologique par des coupes sériées sur les blocs (en plus de l'examen histologique standard) ne semblent pas améliorer la détection de cancers tubaires occultes (tous les cancers tubaires ont été diagnostiqués avec ou sans coupes sériées sur blocs) [RABBAN2009].

RETENTISSEMENT CLINIQUE DE LA DÉCOUVERTE DE CANCERS INVASIFS OCCULTES

Dans une étude prospective incluant 5783 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes ou atteintes d'un cancer du sein (avec un suivi médian de 5,6 ans), 46 cancers des annexes ont été identifiés au moment de l'annexectomie, parmi les 1390 femmes opérées (cancers occultes) ; ce qui correspond à une prévalence de 4,2 % chez les 1057 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et à 0,6 % chez les 333 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 opérées [FINCH2014]. Parmi ces 46 cancers occultes (détectés uniquement au moment de la chirurgie), 27 ont été considérés comme ovariens, 18 étaient des cancers primaires des trompes et un cancer était péritonéal.

La survie globale à 5 ans était plus élevée chez les femmes présentant un cancer invasif occulte qu'en cas de cancer détecté cliniquement (symptômes ou imagerie) (91,6 % vs 54,4 % ; $p<0,01$) [FINCH2014].

LES CARCINOMES SÉREUX IN SITU (TIC OU STIC)

Medeiros et al ont comparé une série de 13 annexectomies prophylactiques chez des patientes avec mutation d'un des gènes BRCA à 13 annexectomies contrôles, réalisés en complément d'une chirurgie pour des lésions bénignes ou des néoplasies intra épithéliales de l'endomètre ou du col, en utilisant le protocole SEE-FIM (cf. annexe 5). Cinq cancers débutants ont été détectés dans le groupe muté, tous tubaires, 4 au niveau du pavillon et le dernier dans la région ampullaire [MEDEIROS2006]. Ces lésions débutantes étaient de type séreux (80 %), et plus rarement de type endométrioïde. La majorité des lésions séreuses étaient confinées à l'épithélium tubaire, ne dépassant pas la membrane basale. Elles étaient caractérisées par une perte des cellules ciliées, une stratification épithéliale, des atypies nucléaires avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, nombreuses mitoses, présence de nucléoles.

CONCLUSION

Traitement des pièces opératoires d'annexectomie bilatérale

- La réalisation d'un protocole exhaustif d'étude des pièces d'annexectomie (inclusion en totalité des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM, cf. annexe 5) augmente le taux de découverte de cancers tubo-ovariens invasifs occultes.
- Il n'y a actuellement pas de données comparant le pronostic des patientes ayant eu un protocole exhaustif d'étude des pièces opératoires par rapport à celles n'ayant pas eu ce type de protocole, mais la découverte d'un cancer occulte entraîne un changement d'attitude thérapeutique. **Niveau de preuve : B2**
- L'étude exhaustive des pièces opératoires a, par ailleurs, fait découvrir des lésions de carcinomes séreux in situ (TIC ou STIC). Ce type de lésions, n'a pour l'instant pas fait l'objet d'une stratégie thérapeutique particulière.

RECOMMANDATIONS

Prise en charge des pièces opératoires d'annexectomie bilatérale

- Les pièces opératoires d'annexectomie bilatérale doivent faire l'objet d'un protocole d'étude histologique exhaustif (inclusion en totalité des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM) pour ne pas méconnaitre un cancer tubaire ou ovarien invasif occulte.
- La découverte de ces cancers invasifs occultes nécessite un traitement (au moins chirurgical).
- En revanche, la découverte de lésions in situ (TIC ou STIC) n'entraine pas actuellement de traitement particulier après annexectomie.

SURVEILLANCE APRÈS CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

SURVEILLANCE APRÈS MASTECTOMIE PROPHYLACTIQUE AVEC OU SANS RECONSTRUCTION MAMMAIRE

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

Surveillance après mastectomie prophylactique avec ou sans reconstruction mammaire

« Il n'existe actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement au suivi des femmes porteuses d'une mutation ayant bénéficié d'une chirurgie prophylactique mammaire (avec ou sans reconstruction).

Les deux enjeux de cette surveillance sont d'une part la détection de la survenue d'un cancer et d'autre part la détection des complications de la reconstruction. Compte tenu du faible risque de cancer ultérieur, de leur localisation essentiellement superficielle (cf. supra) d'une part, et compte tenu du choix prophylactique fait pour « soulager » les patientes de leur anxiété vis-à-vis du cancer d'autre part, il ne semble pas utile de proposer plus qu'une surveillance clinique avec inspection et palpation des sites mammaires et ganglionnaires indépendants. Reste le problème des complications à long terme de la reconstruction. Le seul ne relevant éventuellement pas d'un examen clinique pour sa détection, est le risque de rupture prothétique asymptomatique. La question essentielle est de savoir s'il existe un inconvénient à laisser en place une prothèse rompue sans retentissement clinique, y compris esthétique et quel serait pour la patiente le bénéfice à en faire le dépistage pré-symptomatique par un bilan d'imagerie. Cette question n'est pas résolue actuellement. »

Après la reconstruction, il est recommandé de proposer une surveillance clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biennal (accord professionnel). Aucune imagerie systématique n'est recommandée (accord professionnel).

Les études et recommandations retrouvées et portant sur la surveillance à réaliser après chirurgie mammaire de réduction du risque (mastectomie bilatérale prophylactique avec ou sans reconstruction mammaire) ont été analysées et traitées dans le chapitre « Détection précoce ou cancer du sein ou de des annexes – impacts et modalités ».

CONCLUSION

Surveillance après chirurgie mammaire de réduction de risque, avec ou sans reconstruction mammaire

- Il n'existe que très peu de données sur l'intérêt d'une surveillance systématique en imagerie des patientes ayant eu une mastectomie totale, prophylactique ou thérapeutique, avec ou sans reconstruction (cf. chapitre « Détection précoce ou cancer du sein ou des annexes – impacts et modalités »). **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Bilan d'imagerie avant mastectomie prophylactique

- Il est recommandé de réaliser un nouveau bilan de dépistage par imagerie avant une chirurgie de réduction du risque mammaire si le précédent bilan date de plus de 6 mois (avis d'experts).

RECOMMANDATIONS

Surveillance après mastectomie prophylactique

- Le niveau de risque des événements constatés après ce type de chirurgie et leur caractère généralement superficiel (cutané ou sous-cutané) ne justifie pas une surveillance systématique en imagerie, quelles qu'en soient les modalités. Qu'il y ait ou non une reconstruction mammaire et quelques soit le type de reconstruction, avec ou sans conservation de la PAM, seule une surveillance clinique annuelle est à recommander pour les mastectomies prophylactiques et thérapeutiques. Ce n'est qu'en cas d'anomalies cliniques locales que des examens d'imagerie seront réalisés.

SURVEILLANCE PELVIENNE APRÈS ANNEXECTOMIE BILATÉRALE

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

Surveillance pelvienne après annexectomie bilatérale
Après chirurgie prophylactique ovarienne, il n'y a pas lieu de proposer une surveillance gynécologique particulière (accord professionnel).

Argumentaire : cf. chapitre « Détection précoce ou cancer du sein ou des annexes – impacts et modalités »

CONCLUSION

Surveillance pelvienne après chirurgie de réduction de risque annexielle

- Il n'existe pas de données montrant l'intérêt d'une surveillance par imagerie quelle qu'elle soit et/ou par marqueurs biologiques (cf. chapitre « Détection précoce ou cancer du sein ou des annexes – impacts et modalités »). **Niveau de preuve : D.**

RECOMMANDATIONS

Bilan préopératoire avant chirurgie de réduction de risque annexielle

- Avant une chirurgie de réduction du risque annexielle, il est recommandé de réaliser, dans le bilan préopératoire, une échographie pelvienne et un dosage du CA-125 **(avis d'experts).**

RECOMMANDATIONS

Surveillance après chirurgie de réduction de risque annexielle

- Aucune mesure de surveillance clinique, d'imagerie ou biologique n'est recommandée après une chirurgie de réduction de risque annexielle (en dehors d'une surveillance gynécologique clinique habituelle en cas de conservation utérine). En revanche, il n'y a pas lieu de modifier le dépistage spécifique mammaire exposé plus haut (cf. Chapitre « détection précoce du cancer du sein et du cancer des annexes ») lorsque les seins sont en place **(avis d'experts).**

STRATÉGIES DE RÉDUCTION DU RISQUE, APPROCHES HORMONALES, HORMONOPRÉVENTION ET AUTRES ASPECTS DES SOINS

HORMONOPRÉVENTION

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

Hormonoprévention
« Les traitements par SERM ont montré leur efficacité en termes de réduction d'incidence chez les femmes à haut risque familial (niveau de preuve 1). Cependant, ni les bénéfices, ni les risques (risques thromboemboliques) n'ont été clairement évalués, en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude.
La prescription d'un traitement médical à visée préventive ne peut être faite en France pour l'instant que dans le cadre d'un protocole évaluatif (accord professionnel). »

La place de l'hormonoprévention (modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes ou SERM[69] et inhibiteurs des aromatases) chez les femmes présentant une mutation BRCA1 ou 2 est encore débattue ; le bénéfice potentiel en termes de réduction de risque doit être mis en balance avec les effets indésirables, en particulier chez les femmes indemnes de cancer.

IMPACT DE L'HORMONOPRÉVENTION SUR LE RISQUE DE CANCER DU SEIN (FEMMES INDEMNES OU FEMMES ATTEINTES)

Le risque de base de cancer du sein dans la population générale étant différent de celui des femmes présentant une mutation de BRCA1 ou 2, pour une même réduction du risque relatif, le gain absolu attendu chez les femmes présentant une mutation de BRCA1 ou BRCA2 devrait être plus important que celui observé dans la population générale.

Population à haut risque, ou à risque moyen, ou à risque modéré

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Chez les femmes indemnes à haut risque ou à risque moyen de cancer du sein, dans une méta-analyse de 9 essais randomisés comparant l'effet des SERM pendant une durée de prise de 5 ans (tamoxifène, raloxifène, arzoxifène et lasoxifène) au placebo dans la prévention du cancer du sein, l'analyse en intention de traiter indique que les SERM entraînent une réduction de 38 % (HR=0,62 ; IC95 % [0,56-0,69]) de l'incidence de tous les cancers du sein (invasifs, in situ, RE+ ou RE- confondus) [CUZICK2013]. Après 10 ans de suivi, cette réduction était plus élevée pendant les 5 premières années que pendant les

[69] Selective estrogens receptors modulators

5 dernières années (42 % ; p<0,0001 vs 25 % ; p=0,007). Lorsque des sous-groupes étaient considérés séparément, cette réduction demeurait significative uniquement pour les cancers invasifs RE+ (51 % ; p<0,0001) et pour les cancers canalaires in situ (31 % ; p=0,006) [CUZICK2013].

Parmi les essais cités dans la méta-analyse, on notera la mise à jour de l'essai IBIS-I qui rapporte, après 16 ans de suivi, une réduction du risque de 29 % (HR=0,71 ; IC95 % [0,60-0,83] ; p<0,0001) [CUZICK2015].

Lorsque les essais d'hormonoprévention relatifs au tamoxifène seul ou au raloxifène seul sont considérés séparément, cette réduction du risque de cancer du sein demeure significative globalement (29 % à 34 % selon les publications), pour les cancers RE+ (34 % à 56 %) et pour les cancers in situ sous tamoxifène uniquement (35 % à 38 %) [CUZICK2013] [GIZZO2013] [CUZICK2015). Il n'y a pas de réduction dans le sous-groupe des cancers RE négatif.

Lorsque le raloxifène est comparé au tamoxifène, une même efficacité est retrouvée en termes de réduction du risque de cancer invasif ; le tamoxifène ayant une meilleure efficacité pour la réduction du risque de cancers in situ (tamoxifène vs raloxifène : HR=0,78 ; IC95 % [0,61-0,99] ; p=0,04 ; essai STAR) [CUZICK2013].

Une revue systématique portant sur les données de 7 essais menés en prévention et évaluant l'efficacité des SERM (tamoxifène et raloxifène ; essais STAR, IBIS-I, NSABP P-1, Marsden Hospital Trial, Italian Tamoxifene Prevention Study, MORE/CORE et RUTH) sur la réduction du risque de cancer du sein chez les femmes indemnes à haut risque [NELSON2013]. Les résultats rapportent les risques relatifs suivants :

- Tamoxifène vs placebo : risque relatif de 0,70 ; IC95 % [0,59-0,82] (résultat sur les données de 4 essais) ;
- Raloxifène vs placebo : risque relatif de 0,44 ; IC95 % [0,27-0,71] (résultats sur les données de 2 essais) ;
- Raloxifène vs tamoxifène : risque relatif de 1,24 ; IC95 % [1,05-1,47].

Une méta-analyse publiée en 2015, reprenant des essais chez des femmes indemnes (à haut risque ou risque normal de cancer du sein) comparant différents SERM versus placebo (dont raloxifène et tamoxifène) retrouve des résultats similaires [MOCELLIN2015] :

- Tamoxifène vs placebo : risque relatif de 0,71 (IC95 % [0,57-0,88]).
- Raloxifene vs placebo : risque relatif de 0,56 (IC95 % [0,40-0,79]).
- Tamoxifène vs raloxifene : risque relatif de 1,26 (IC95 % [0,84-1,89]).

On ne dispose pas de données sur la durée optimale de l'hormonoprévention, les essais ayant été tous construits sur le même schéma thérapeutique (5 ans). Une analyse intermédiaire sur l'efficacité a permis d'arrêter l'essai NSABP-P1 après un suivi moyen d'environ 4 ans. Les données des études de traitement du cancer du sein (hormonothérapie) suggèrent que les SERM ont une efficacité même pour une durée de prise plus courte [PETO2012] [EBCTCG2011].

Chez les femmes **atteintes d'un 1er cancer du sein**, des études en population générale confirment qu'un traitement adjuvant par tamoxifène durant 5 ans entraîne une réduction du risque de récidive du cancer du sein chez les femmes ayant des récepteurs hormonaux de 47 % durant les 4 premières années (RR=0,53) et de 32 % entre la 5ème et la 9ème année (RR=0,68), la réduction du risque n'étant que de 3 % entre la 10ème et la 14ème année (RR=0,97) [EBCTCG2011].

Tableau 26 . Hormonoprévention par les SERM et risque de cancer du sein dans la population de femmes à haut risque ou risque moyen de cancer du sein

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein
[CUZICK2013] **Méta-analyse sur données individuelles** **9 essais randomisés**[70]	83 399 femmes à haut risque ou à risque moyen de cancer du sein **indemnes** Suivi : 306 617 femmes-années Suivi médian : 65 mois [IQR[71] : 54-93] SERM : tamoxifène, raloxifène, arzoxifène et lasoxifène)	**SERM vs placebo** Tous **0-10 ans** (critère de jugement principal) HR=0,62 ; IC95 % [0,56-0,69] ; p<0,0001 **0-5 ans** HR=0,58 ; IC95 % [0,51-0,66] ; p<0,0001 **5-10 ans** HR=0,75 ; IC95 % [0,61-0,93] ; p=0,007 RE+ **0-10 ans :**HR=0,49 ; IC95 % [0,42-0,57] ; p<0,0001 RE- **0-10 ans :** HR=1,14 ; IC95 % [0,90-1,45] ; p=0,3 (NS) In situ **0-10 ans :**HR=0,69 ; IC95 % [0,53-0,90] ; p=0,006
[MOCELLIN2015] **Méta-analyse (sur les données de 48 essais randomisés contrôlés)**	271 161 femmes indemnes (à haut risque ou risque normal de cancer du sein) Traitement préventifs du cancer du sein parmi lesquels SERM (notamment tamoxifène ou raloxifène), inhibiteurs de l'aromatase, versus placebo.	**Risque relatif pour la réduction du risque de cancer du sein :** - Tamoxifène vs placebo : risque relatif de 0,71 (IC95 % [0,57-0,88]). - Raloxifene vs placebo : risque relatif de 0,56 (IC95 % [0,40-0,79]). - Tamoxifène vs raloxifene : risque relatif de 1,26 (IC95 % [0,84-1,89]).

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Chez les femmes indemnes ménopausées naturellement ou chirurgicalement à risque modéré de développer un cancer du sein (score de Gail moyen : 2,3 % et âge médian de 62,5ans), l'essai MAP.3 a mis en évidence une réduction du risque de 53 % des cancers du sein par l'exemestane vs placebo à 35 mois de traitement en moyenne (HR=0,47 ; IC95 % [0,27-0,79] ; p=0,004). Cette réduction atteint 65 % pour les cancers du sein invasifs (HR=0,35 ; IC95 % [0,18-0,70] ; p=0,002) et 73 % pour les cancers invasifs RH+ (HR=0,27; IC95 % [0,12-0,60] ; p<0,001) [GOSS2011].

L'essai IBIS-II inclut des femmes ménopausées naturellement ou chirurgicalement à haut risque familial (50 % avaient une histoire familiale évocatrice[72]), traitées par anastrazole vs. placebo pendant 5 ans (âge moyen 50 ans). Après un suivi de 5 ans, la réduction du risque de cancer du sein est de 53 % dans le bras anastrozole versus placebo (HR=0,47 ; IC95 % [0,32-0,68] ; p<0,0001). La réduction est de 50 % pour les cancers invasifs (HR=0,50 ; IC95 % [0,32-0,76] ; p=0,001), de 70 % pour les cancers canalaires in situ (HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,74] ; p=0,009) et de 58 % pour les cancers invasifs RE+ (HR=0,42 ; IC95 %

[70] MARSDEN : - Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998;352(9122):98–101.
- Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst 2007;99(4):283–90.
IBIS-I: Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al, for the IBIS investigators. *Lancet* 2002; **360:** 817–24.Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99:** 272–82.
NSABP-P-1 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90:** 1371–88.
Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97:** 1652–62.
ITALIAN Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. *Lancet* 1998; **352:** 93–97.
Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99:** 727–37.
MORE/CORE Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2001; **65:** 125–34.
Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96:** 1751–61.
RUTH Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. *N Engl J Med* 2006; **355:** 125–37.
STAR Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. *JAMA* 2006; 295: 2727–41.
Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Cancer Prev Res 2010; 3: 696–706
PEARL Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. N Engl J Med 2010; 362: 686–96.
LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1706–15.
GENERATION Cummings SR, McClung M, Reginster JY, et al. J Bone Miner Res 2011; 26: 397–404.
Powles TJ, Diem SJ, Fabian CJ, et al. Breast Cancer Res Treat 2012; 134: 299–306

[71] Interquartile range

[72] ≥ 2 apparentés au 1er ou 2nd degré avec un cancer du sein ou des annexes.

[0,25-0,71] ; p=0,001). Elle est non significative pour les cancers invasifs RH- (HR=0,78 ; IC95 % [0,35-1,72] ; p=0,538) [CUZICK2014].

Une méta-analyse publiée en 2015, reprenant des essais chez des femmes indemnes (à haut risque ou à risque normal de cancer du sein) comparant deux inhibiteurs de l'aromatase (exemestane et anastrozole) versus placebo retrouve des résultats similaires [MOCELLIN2015] : risque relatif de 0,47 pour les inhibiteurs de l'aromatase (données sur l'anastrozole et l'exemestane) versus placebo (IC95 % [0,31-0,70]).

On ne dispose pas de données sur la durée optimale de l'hormonoprévention, les essais ayant été tous construits sur le même schéma thérapeutique (5 ans). Une efficacité est néanmoins démontrée de façon significative dès 35 mois de traitement dans l'essai MAP.3 [GOSS2011].

Tableau 27. Hormonoprévention par inhibiteurs de l'aromatase et risque de cancer du sein dans la population générale

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein
[GOSS2011] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle** **MAP.3**	4560 femmes indemnes de cancer invasif ménopausées naturellement ou chirurgicalement à risque modéré (score de Gail moyen : 2,3 %) âgées de plus de 35 ans Age médian : 62,5 ans Suivi médian : 35 mois [0-63,4]	**Exemestane vs placebo** Invasifs (Critère de jugement principal) HR=0,35 ; IC95 % [0,18-0,70] ; p=0,002 Invasifs + in situ HR=0,47 ; IC95 % [0,27-0,79] ; p=0,004 In situ HR=0,65 ; IC95 % [0,28-1,51] ; p=0,31 (NS) Invasifs RE+ HR=0,27 ; IC95 % [0,12-0,60] ; p<0,001 Invasifs RE- HR=0,80 ; IC95 % [0,21-2,98] ; p=0,74 (NS)
[CUZICK2014] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle** **IBIS-II**	3864 femmes indemnes de cancer invasif ménopausées naturellement ou chirurgicalement, à haut risque Age médian : 59,5 ans [IQR : 55,0-63,5] Suivi médian : 5,0 ans [IQR :3,0-7,1]	**Anastrozole vs placebo** Invasifs + in situ (critère de jugement principal) HR=0,47 ; IC95 % [0,32-0,68] ; p<0,0001 Invasifs HR=0,50 ; IC95 % [0,32-0,76] ; p=0,001 In situ HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,74] ; p=0,009 RE+ HR=0,42 ; 95% [0,25-0,71] ; p=0,001 RE- HR=0,78 ; IC95 % [0,35-1,72] ; p=0,538 (NS)
[MOCELLIN2015] **Méta-analyse (sur les données de 48 essais randomisés contrôlés)**	271 161 femmes indemnes (à haut risque ou risque normal de cancer du sein) Traitement préventifs du cancer du sein parmi lesquels SERM (notamment tamoxifène ou raloxifène), inhibiteurs de l'aromatase., versus placebo.	risque relatif de 0,47 pour les inhibiteurs de l'aromatase (données sur l'anastrozole et l'exemestane) versus placebo (IC95 % [0,31-0,70]).

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM) VERSUS INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Les données ne concernent que des femmes traitées pour cancer du sein (population générale).

Pour les femmes atteintes d'un premier cancer du sein, dans les essais adjuvants randomisés comparant tamoxifene et inhibiteurs de l'aromatase avec une durée de traitement de 5 ans (essai CTC-ATAC comparant anastrozole et tamoxifène ; essai IBCSG 18-98/BIG 1-98 comparant letrozole et tamoxifène), l'efficacité préventive des IA sur le risque de cancer controlatéral est supérieure à celle du tamoxifène (réduction du risque de 41 % ; erreur-type : 12 % ; p=0,0009) [DOWSETT2010].

Femmes porteuses de la mutation BRCA1/2

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et indemnes de cancer du sein, aucune étude dédiée évaluant l'efficacité de l'hormonoprévention par le tamoxifène n'a été retrouvée.

Chez les femmes atteintes de cancer du sein, une étude reposant sur trois cohortes internationales, intégrant les données de la cohorte française GENEPSO[73], a inclus 1583 patientes porteuses d'une mutation BRCA1, dont 24 % avaient reçu du tamoxifène en adjuvant et 881 patientes porteuses d'une mutation de BRCA2, dont 52 % avaient reçu du tamoxifène en adjuvant [PHILLIPS2013]. Chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1, le tamoxifène a réduit de 62 % le risque de cancer du sein controlatéral (HR=0,38 ; IC95 % [0,27-0,55]) ; cette réduction est de 67 % (HR=0,33 ; IC95 % [0,22-0,50]) chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2. La publication n'apporte pas de données sur la durée de prise effective du tamoxifène.

Une seconde analyse restreinte au groupe « prospectif » (suivi prospectif pour 1083 femmes soit 44 % de la population étudiée dont 657 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 426 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2) retrouve le même effet mais de manière non significative (pour les femmes porteuses de mutation BRCA1 : HR=0,58 ; IC95 % [0,29-1,13] ; pour les femmes porteuses de mutation BRCA2 : HR=0,48 ; IC95 % [0,22-1,05]).

Les résultats indiquent qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité préventive du tamoxifène selon le statut mutationnel[74] ou selon la présence ou non de récepteurs aux œstrogènes du 1er cancer [PHILLIPS2013].

Selon la méta-analyse de Valachis, chez les femmes porteuses de mutation BRCA1/2 traitées d'un cancer du sein et ayant eu une annexectomie, le tamoxifène adjuvant aurait également un impact sur la réduction du risque du cancer du sein controlatéral (RR=0,57 ; IC95 % [0,43-0,75]) [VALACHIS2014].

Une étude cas-témoins évaluant l'efficacité d'un traitement par tamoxifène sur le risque de cancer controlatéral chez 1504 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 atteintes de cancer du sein (411 ayant un cancer du sein bilatéral correspondant aux cas et 1093 femmes ayant un cancer du sein unilatéral) met en évidence une diminution du risque de cancer du sein controlatéral lié à la prise du tamoxifène, y compris pour des durées de prise courtes, chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 atteintes d'un cancer du sein (odds ratio ajusté sur les facteurs radiothérapie et chimiothérapie de 0,53 ; IC95 % [0,37-0,75] ; p=0,003) [GRONWALD2014]. Lorsque ce traitement est administré pendant un an ou moins, le risque de cancer controlatéral est plus faible (odds ratio de 0,37 ; IC95 % [0,20-0,67] ; p=0,01) que pour les femmes n'ayant pas pris de traitement par tamoxifène. Pour celles ayant pris du tamoxifène pour une durée de 1 à 4 ans, l'odds ratio est de 0,53 ; IC95 % [0,32-0 ,87] ; p=0,01). Pour celles ayant pris en traitement par tamoxifène de 4 ans ou plus, l'odds ratio pour la diminution du risque de cancer controlatéral (versus celles n'ayant pas pris de tamoxifène) est de 0,83 (IC95 % [0,44-1,55] ; p=0,55).

[73] GENEs Pre´disposant au cancer du Sein et de l'Ovaire
Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, Fricker JP, Gladieff L, Faivre L, Sobol H, Gesta P, Frenay M, Luporsi E, Coupier I (2011) Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest X-ray history, in the French national BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). GENEPSO, Lidereau R, Andrieu N. Breast Cancer Res Treat. 2011 Jul 15.

[74] $p_{hétérogénéité}$=0,7 pour le suivi rétrospectif ou pour le suivi « rétrospectif+prospectif » et 0,9 pour le suivi prospectif).
Présence ou non de récepteurs à l'œstrogène : $p_{hétérogénéité}$=0,3 pour BRCA1 et pour BRCA2

Tableau 28. Hormonoprévention par SERM et risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein controlatéral
[PHILLIPS2013] **Étude de cohorte multicentrique observationnelle partiellement prospective**	Femmes avec un 1er cancer du sein unilatéral **BRCA1** : 1583 dont 24 % (383) avaient reçu du tamoxifène **BRCA2** : 881 patientes dont 52 % (454) avaient reçu du tamoxifène	**Controlatéral**[75] Sans ajustement au biais de sélection (suivi rétrospectif + prospectif) **BRCA1** : HR=0,38 ; IC95 % [0,27-0,55] ; p<0,001 ➔ Réduction du risque de **62 %** **BRCA2** : HR=0,33 ; IC95 % [0,22-0,50] ; p<0,001 ➔ Réduction du risque de **67 %** Après ajustement au biais de sélection (suivi prospectif) **BRCA1** : HR=0,58 ; IC95 % [0,29-1,13] ; p=0,1 (NS) ➔ Réduction du risque de **42 %** **BRCA2** : HR=0,48 ; IC95 % [0,22-1,05] ; p=0,07 (NS) Réduction du risque de **52 %**
[VALACHIS2014] **Méta-analyse**	Femmes atteintes d'un 1er cancer du sein ayant eu un traitement chirurgical conservateur ou une mastectomie thérapeutique.	**Risque controlatéral :** Avec l'utilisation du tamoxifène : RR=0,57 ; IC95 % [0,43-0,75]
[GRONWALD2014] **Étude cas-témoins**	1504 femmes BRCA1/2 atteintes d'un 1er cancer du sein (unilatéral pour 1093 femmes ou bilatéral pour 411 femmes). 331 femmes recevant un traitement adjuvant par tamoxifène (22 %). 84 femmes avec une durée de traitement par tamoxifène de 4 ans ou plus.	**Diminution du risque de cancer du sein controlatéral (odds ratio) :** - Durée du tamoxifène jusqu'à 1 an : 0,37 ; IC95 % [0,20-0,67] ; p=0,01 -Durée du tamoxifène de 1 à 4 ans : 0,53 ; IC95 % [0,32-0 ,87] ; p=0,01 - Durée du tamoxifène de 4 ans ou plus : 0,83 ; IC95 % [0,44-1,55] ; p=0,55

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 indemnes ou non, aucun résultat d'études évaluant l'efficacité de l'hormonoprévention par les inhibiteurs de l'aromatase n'est encore publié.

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ménopausées naturellement ou après annexectomie bilatérale, un essai de phase III multicentrique en double aveugle (essai LIBER[76]) est aujourd'hui en cours (fin des inclusions, résultats cliniques attendus après un suivi de 5 ans) [PUJOL2012]. Cet essai évalue un inhibiteur de l'aromatase (le letrozole) en traitement préventif du cancer du sein et du cancer du sein controlatéral. Le critère de jugement principal porte sur l'incidence de cancer du sein invasif ; les critères secondaires étant l'incidence de cancer du sein pré-invasif et la toxicité (qualité de vie, morbidités osseuses et cardiovasculaires).

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM) VERSUS INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Il n'y a actuellement pas de données disponibles.

[75] Ajustement à l'âge au diagnostic du 1er cancer du sein et à l'année du diagnostic, au pays de résidence et à l'annexectomie bilatérale

[76] « Letrozole for Invasive Breast Epithelioma Risk reduction », essai dont le promoteur est UNICANCER avec le soutien de l'INCa, il implique 34 centres français.

CONCLUSIONS

Impact de l'hormonoprévention sur le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes ou atteintes d'un cancer du sein

SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator ou modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes)

- Il n'y a pas d'études disponibles sur l'efficacité des SERM en prévention du cancer du sein chez les femmes porteuses de mutation BRCA et indemnes de cancer du sein. **Niveau de preuve: D**
- Chez les femmes indemnes à risque moyen et à haut risque de cancer du sein mais non spécifiquement BRCA1/2, les SERM entraînent une réduction de l'incidence des cancers du sein entre 30 et 50 % entre 0 et 5 ans après la fin du traitement. Cette réduction persiste 10 ans au moins après la fin du traitement préventif. L'analyse par type de cancers montre que la réduction n'intéresse que les cancers RH+. **Niveau de preuve : A**
- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 ayant eu un cancer du sein, le tamoxifène administré en adjuvant diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 60 % dans une étude de cohorte . La réduction du risque s'observe aussi bien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 et quel que soit le statut des récepteurs hormonaux du 1er cancer. **Niveau de preuve : B2.**

Inhibiteurs de l'aromatase (IA)

- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, Il n'existe pas de données publiées sur l'efficacité des IA en prévention du cancer du sein. **Niveau de preuve : D**
- Dans la population de femmes ménopausées indemnes à risque moyen et à haut risque non spécifiquement porteuses de la mutation BRCA, les IA entraînent une réduction de l'incidence des cancers du sein de 50 à 65 % dans un délai de 3 et 5 ans. L'analyse par type de cancers montre que la réduction n'intéresse que les cancers RH+. **Niveau de preuve : A**
- La réduction du risque de cancer du sein controlatéral est plus importante avec les IA qu'avec le tamoxifène dans les essais adjuvants en population générale. **Niveau de preuve : A**

IMPACT DE L'HORMONOPRÉVENTION SUR LA MORTALITÉ

Population de femmes à haut risque ou risque moyen de cancer du sein

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Une seule étude a un recul de plus de dix ans sur les résultats à long terme de l'hormonothérapie préventive, l'essai IBIS 1 (CUZICK2015). Dans cet essai, évaluant un traitement préventif du cancer du sein par tamoxifène (durant 5 ans) versus placebo chez des femmes ménopausées ou non, à haut risque de cancer du sein, après un suivi de 16 ans, il n'est pas observé de différence en termes de mortalité entre les 2 bras (182 décès/3579 femmes soit 5,1 % dans le bras tamoxifène versus 166 décès/3575 femmes soit 4,6 % dans le bras placebo ; odds ratio= 1,10 ; IC95 % [0,88–1,37] ; p=0,4) [CUZICK2015].

Dans la méta-analyse de Cuzick (SERM versus placebo), il n'est pas retrouvé de différence de mortalité globale ou par cancer du sein, avec un suivi médian de 65 mois [CUZICK2013].

INHIBITEURS DE L'AROMATASE (IA)

Dans l'essai MAP.3 évaluant l'exemestane (n=2240) versus placebo (n=2248) en prévention du cancer du sein chez des femmes ménopausées à haut risque (âge > 60 ans, score de Gail > 1,66, antécédent personnel de cancer in situ traité par mastectomie ou d'hyperplasie mammaire canalaire ou lobulaire ; la présence d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 était un critère de non-inclusion), il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de mortalité globale ou par cancer du sein entre les 2 bras (19 décès observés soit 0,85 % dans chaque bras) [GOSS2011].

Dans l'étude IBIS-II, comparant l'anastrozole au placebo en traitement préventif du cancer du sein chez des femmes à haut risque de cancer du sein ménopausées, après un suivi de 5 ans, aucune différence n'a été observée en termes de mortalité globale ou par cancer du sein (18 décès observés dans le bras anastrozole versus 17 dans le bras placebo ; p=0,836) [CUZICK2014].

Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Il n'y a actuellement pas de données disponibles.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE (IA)

Il n'y a actuellement pas de données disponibles.

CONCLUSION

Impact de l'hormonoprévention sur la mortalité

- Aucune étude n'a été retrouvée concernant l'impact sur la mortalité des traitements préventifs par SERM et inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou 2. **Niveau de preuve : D.**
- Aucun impact des traitements préventifs par SERM sur la mortalité globale ou spécifique par cancer du sein chez les femmes à risque moyen ou à haut risque n'a été mis en évidence, avec des reculs variant de 65 mois à 16 ans. **Niveau de preuve : A.**
- Aucun impact des traitements préventifs par inhibiteurs de l'aromatase sur la mortalité globale ou spécifique par cancer du sein chez les femmes à risque moyen ou à haut risque n'a été mis en évidence. Néanmoins le recul n'est que de 35 à 60 mois. **Niveau de preuve : B1.**

EFFETS INDÉSIRABLES DE L'HORMONOPRÉVENTION

Population de femmes à haut rique ou risque moyen de cancer du sein

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

D'après une méta-analyse sur données individuelles, les SERM semblent être associés à une augmentation :

- De l'incidence du cancer de l'endomètre (105 cancers de l'endomètre dans le groupe SERM/306 617 femmes-années versus 63/306 617 femmes-années ; suivi médian de 65 mois ; HR=1,56; IC95 % [1,13-2,14] ; p=0,007) [CUZICK2013]. Cet effet est limité au tamoxifène (OR=2,18 ; IC95 % [1,39-3,42] ; p=0,001) et n'est pas retrouvé pour le raloxifène (OR=1,09 ; IC95 % [0,74-1,62] ; p=0,7 NS) [CUZICK2013] [GIZZO2013]. Il n'est pas observé chez les femmes âgées de moins de 50 ans (RR=1,19 ; IC95 % [0,53-2,65] ; p=0,6) [IQBAL2012]. Cette augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre sous tamoxifène est observée de façon significative pour les 5 années de traitement actif (OR= 3,76 ; IC95 % [1,20-315,56] p=0,0011) dans l'étude IBIS-I, mais elle ne l'est plus dans les 5 années suivant la fin de traitement et au-delà de 10 ans [CUZICK2015].
- De l'incidence des cancers cutanés (hors mélanome) (OR=1,39 ; IC95 % [1,04–1,87] ; p=0,022) [CUZICK2015].

Il n'est pas observé d'augmentation statistiquement significative de l'incidence des autres cancers sous tamoxifène [CUZICK2013] [CUZICK2015].

L'augmentation de l'incidence d'autres événements indésirables a pu être observée sous SERM notamment des événements thromboemboliques veineux (375 événements/306 617 femmes-années dans le groupe SERM versus 215 événements/306 617 femmes-années dans le groupe contrôle ; OR=1,73 ; IC95 % [1,47-2,05] ; p<0,0001). Cet effet est similaire pour le tamoxifène et pour le raloxifène (OR=1,60 ; IC95 % [1,21-2,12] ; p=0,001 vs 1,45 ; IC95 % [1,18-1,76] ; p<0,0001) [CUZICK2013]. Dans la revue d'IQBAL qui ne concernait que des femmes âgées de moins de 50 ans, seule une augmentation de l'incidence des thromboses veineuses profondes est observée pendant la phase active du traitement (RR=2,30 ; IC95 % [1,23-4,31] ; p=0,009) ; elle disparaît après l'arrêt de celui-ci (RR=1,1 ; IC95 % [0,38-2,67] ; p=0,9) [IQBAL2012]. Aucun sur-risque d'incidents emboliques n'est en revanche mis en évidence.

En revanche, les SERM ne sont pas associés à une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires autres que les événements thromboemboliques veineux [CUZICK2013].

Tableau 29. Effets indésirables de l'hormonoprévention par SERM chez la population générale (femmes à haut risque ou risque moyen de cancer du sein)

Référence Type d'étude	Population Intervention	Effets indésirables
[IQBAL2012] **Méta-analyse de 3 essais randomisés** **NSABP-P-I** **IBIS-I** **MARSDEN**	Femmes à haut risque **< 50 ans (n=9 997)** Tamoxifène durant 5 ans vs placebo	**Augmentation** Thrombose veineuse profonde pendant la phase active du traitement RR=2,30 ; IC95 % [1,23-4,31] ; p=0,009) **pas d'augmentation significative** Cancer de l'endomètre RR=1,19 ; IC95 % [0,53-2,65] ; p=0,6 (NS) Thrombose veineuse profonde pendant le suivi RR=1,1 ; IC95 % [0,38-2,67] ; p=0,9 (NS) Embolie pulmonaire RR=1,16 ; IC95 % [0,55-2,43] ; p=0,6 (NS)

[CUZICK2013] **Méta-analyse de 9 essais randomisés** **NSABP-P-I** **IBIS-I** **MARSDEN** **ITALIAN** **MORE/CORE** **RUTH** **STAR** **PEARL** **GENERATION**	83 399 femmes à haut risque ou à risque moyen de cancer du sein indemnes Pour la plupart ménopausées Suivi : 306 617 femmes-années Suivi médian : 65 mois [IQR[77] : 54-93] SERM : tamoxifène, raloxifène, arzoxifène et lasoxifène	**Augmentation significative** Cancer de l'endomètre HR=1,56; IC95 % [1,13-2,14] ; p=0,007 Événements thromboemboliques OR=1,73 ; IC95 % [1,47-2,05] ; p<0,0001 **Pas d'augmentation significative** Événements cardiovasculaires OR=0,99 ; IC95 % [0,91-1,09] Fractures vertébrales OR=0,66; IC95 % [0,59-0,73] Fractures non vertébrales OR=0,93; IC95 % [0,87-0,99] Cataractes OR=1,01 ; IC95 % [0,95-1,06]
[PALVA2013] **Essai randomisé contrôlé double aveugle** **Sous-groupe de femmes finlandaises incluses dans l'essai IBIS-I[78]**	- 45 femmes sous tamoxifène durant 5 ans en traitement préventif Age moyen : 50,7±7,9 ans - 51 femmes sous placebo Age moyen : 49,9 ± 7,5 ans Suivi : 6 ans	**Tamoxifène vs placebo** **Arrêt du traitement** 44 % vs 22 % ; p=0,017 à 15 vs 30 mois ; p=0,044 **Epaisseur médiane de l'endomètre chez les femmes post-ménopausées** → **à 1 an ou 2,5 ans** : pas de différence → **à 5 ans :** 4,3 vs 2,0 mm ; p=0,011 **Hospitalisation en raison de pathologies gynécologiques** RR=3,15 ; IC95 % [1,17-10,10]
[CUZICK2015] **Essai contrôlé randomisé multicentrique**	Femmes à haut risque (n=7154) Age : 35 à 70 ans. Tamoxifene (n=3579) durant 5 ans versus placebo (n=3575) Suivi médian : 16 ans.	**Augmentation significative :** - Cancer de l'endomètre : OR= 3,76 ; IC95 % [1,20-15,56] p=0,011 (pendant les 5 années de traitement) - Cancer du poumon : OR=7,00 IC95 % [0,90-315,69] ; p=0,033 (pendant les 5 années de traitement) - Cancers cutanés (hors mélanomes) : OR=1·39 ; IC95 % [1,04–1,87] ; p=0·022. **Pas d'augmentation significative des autres cancers.**

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Un traitement par exemestane ne semble pas être associé à une augmentation des effets indésirables de type événements cardiovasculaires et décès liés aux traitements [GOSS2011].

Une réduction du risque des cancers autres que le cancer du sein (tous cancers confondus) est constatée sous anastrozole (2 % versus 4 %) (IBIS II) [CUZICK2014]. L'essai MAP.3 ne rapporte pas de différence sur ce critère entre les 2 groupes (2,2 % dans le bras « exemestane » et 2,0 % dans le bras «placebo»). [GOSS2011].

Une étude ancillaire de l'essai MAP.3 a évalué la toxicité de l'exemestane sur la densité osseuse par rapport au placebo [CHEUNG2012]. Les résultats de cette étude rapportent une diminution significative de la densité minérale osseuse chez les femmes traitées par exemestane, malgré une supplémentation par calcium et vitamine D.

Une étude ancillaire de l'essai IBIS-II a évalué l'incidence de syndrome du canal carpien chez les femmes traitées par anastrozole versus celle recevant le placebo. Cette étude met en évidence un taux d'incidence significativement plus élevé de patientes atteintes de syndrome du canal carpien dans le bras « anastrozole » que dans le bras « placebo ». Il n'y a cependant pas de différence significative entre les deux bras pour le taux de cas sévère et le taux de chirurgie du canal carpien. À noter que ces résultats portent sur un effectif faible de 96 patientes incluses dans l'essai MAP.3 pour lesquelles il est rapporté la survenue d'un syndrome du canal carpien.

Tableau 30. Effets indésirables de l'hormonoprévention par inhibiteurs de l'aromatase dans la population générale

[77] Interquartile range

[78] 7145 femmes à risque randomisées (tamoxifène pendant 5 ans vs placebo) : Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. Lancet 2002;360:817–24.

Référence Type d'étude	Population Intervention	Effets indésirables
[GOSS2011] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle** **MAP.3**	4560 femmes indemnes ménopausées naturellement ou chirurgicalement à risque modéré (score de Gail : 2,3 %) âgées de plus de 35 ans Age médian : 62,5 ans Suivi médian : 35 mois [0-63,4]	**Exemestane vs placebo** 88 % vs 85 % ; p=0,003 Dont de **légères différences** en termes de : douleurs aiguës articulaires : 6,5 % vs 4,0 % ; p=0,01 Bouffées de chaleur : 18,3 % vs 11,9 % ; p<0,001 **Aucune différence en termes de** Douleurs articulaires Fractures Événements cardiovasculaires Autres cancers Décès liés aux traitements
[CUZICK2014] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle** **IBIS-II**	3864 femmes ménopausées naturellement ou chirurgicalement, à haut risque Age médian : 59,5 ans [IQR : 55,0-63,5] Suivi médian : 5,0 ans [IQR :3,0-7,1]	**Anastrozole vs placebo** **Toxicité musculo-osseuse** 64 % vs 58 % ; HR=1,10 ; IC95 % [1,05-1,16] ; p=0,0001 **Arthralgie (globalement)** 51 % vs 46 % ; HR=1,10 ; IC95 %[1,03-1,18] ; p <0,02) **Arthralgie modérée** 22 % vs 19 % ; HR=1,18 ; IC95 % [1,04-1,33] ; p=0,01 **Symptômes vasomoteurs** **57 % vs 49 % ;** HR=1,15 ; IC95 % [1,08-1,22] ; p<0,0001 Cancers autres que le cancer du sein : Anastrozole : 2 % versus 4 % pour le placebo
[CHEUNG2012] **MAP.3** **Étude ancillaire de l'essai de phase III MAP3**	Étude ancillaire de l'essai clinique de phase III MAP3 (évaluant l'efficacité de l'exemestane en prévention du cancer du sein versus placebo chez des femmes indemnes ménopausées naturellement ou chirurgicalement à risque modéré (score de Gail : 2,3 %) âgées de plus de 35 ans) sur les effets de l'exemestane sur la densité osseuse. 351 femmes ménopausées, sans ostéoporose avant l'essai, ne recevant pas de traitements pour troubles osseux, avec T-score à l'ostéodensitométrie au niveau du rachis lombaire, de la hanche et au niveau du radius au-dessus de -2,0 écarts-type Bras exemestane : 176 femmes. Bras placebo : 175 femmes. Age médian : 61,3 ans [écart interquartile : 59,2-64,9 ans]	Après 2 ans de traitement par exemestane, différence de **densité osseuse** de : • Au niveau du radius : - 6,1 % dans le bras exemestane et -1,8 % dans le bras placebo.(différence entre les 2 bras : -4,3 % ; IC95 % [-5,3—3,2] ; p<0,0001). • Au niveau du tibia : -5,0 % dans le bras exemestane et – 1,3 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : -3,7 % ; IC95 %[-4,3—3,0] ; p<0,0001). • Au niveau de l'épaisseur corticale osseuse moyenne : -7,9 % dans le bras exemestane vs -1,1 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : -6,8 % ; IC95 % [-8,5—5,0] ; p<0,0001). **Mesure de la densité minérale osseuse par absorption bi-photonique à rayons X (DXA) :** **Diminution au niveau :** • Du rachis lombaire : - 2,4 % dans le bras exemestane vs -0,5 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : -,9 % ; IC95 % [-2,9—1,0] ; p= <0,0001). • De la hanche : -1,8 % dans le bras exemestane vs -0,6 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : -1,2 % ; IC95 % [-1,9—0,4] ; p=0,004). • Du col du fémur : -2,4 % dans le bras exemestane vs -0,8 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras -1,6 % ; IC95 % [-2,7—0,6] ; p= 0,002).
[SPAGNOLO2016] –Étude ancillaire de l'essai clinique de phase III IBIS-II	Étude ancillaire de l'essai de phase III IBIS-II (évaluant l'efficacité de l'anastrozole vs placebo en prévention du cancer du sein chez 3864 femmes à haut risque) sur le risque de syndrome du canal carpien lié au traitement par anastrozole. Bras anastrozole : n=1920. Bras placebo : n=1944.	**Syndrome du canal carpien** 96 femmes avec syndrome du canal carpien rapporté après 6 ans de suivi observées (65 dans bras anastrozole soit 3,4 % et 31 dans bras placebo soit 1,6 %). Odds ratio : 2.16 [1.40 à 3.33]; p=0,001 10 cas de syndrome du canal carpien sévère (8 dans bras anastrozole et 2 bras placebo ; différence non significative). Chirurgie du canal carpien pour 18 femmes du bras anastrozole (0,9 %) et pour 6 femmes du bras placebo (0,3 %) ; pas de différence significative pour le taux d'intervention entre les 2 bras (p=0,18).

Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Les résultats sont issus d'une seule étude avec une analyse exclusive de la population de femmes porteuses de mutation BRCA1/2 [DUFFY2011].

Dans l'étude de Duffy, sous tamoxifène, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, le risque de cancer de l'endomètre ne serait pas plus élevé que celui chez les femmes à haut risque non porteuses de la mutation (BRCA1 : HR=1,25 ; IC95 % [0,65-2,41] et BRCA2 : HR=1,12; IC95 % [0,51-2,45]) [DUFFY2011]. Ses conclusions en termes de toxicité ne sont pas différentes de celles rapportées en population générale.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Il n'y a actuellement pas de données publiées sur les effets indésirables de l'hormonoprévention par inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Cependant un essai est actuellement en cours afin d'évaluer dans cette population un traitement préventif par letrozole (essai LIBER, mené versus placebo).

CONCLUSIONS

Effets indésirables de l'hormonoprévention

Parmi les toxicités imputables aux SERM, la littérature décrit particulièrement deux effets indésirables :

- Le tamoxifène est associé à une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre pendant les 5 années de traitement. Ce sur-risque semble disparaître après l'arrêt du traitement. Il n'est pas retrouvé avec le raloxifène. **Niveau de preuve : B1.**
- Le risque thromboembolique veineux est augmenté de façon comparable pour les deux molécules (raloxifène et tamoxifène). **Niveau de preuve : A.**

Les SERM ne sont pas associés à une augmentation significative des événements cardiovasculaires. **Niveau de preuve : A.**

- Ces toxicités thromboemboliques et endométriales ne sont pas retrouvées avec les inhibiteurs de l'aromatase. **Niveau de preuve : A**
- Pour les IA, il n'y a pas d'impact démontré sur le risque cardiovasculaire sous réserve de l'absence de données à long terme. **Niveau de preuve : C**
- Il existe une diminution de la densité minérale osseuse par les IA dont l''impact sur le risque fracturaire ne peut actuellement être quantifié en l'absence de données à long terme[79]. **Niveau de preuve : C.**
- Aucune donnée concernant les effets indésirables des SERM ou des IA utilisés en prévention du cancer du sein n'a été retrouvée chez les femmes *porteuses d'une mutation de* BRCA1/2. Il semble peu probable que ces effets indésirables soient différents de ceux publiés pour les femmes à haut risque ou en population générale.

[79] Synthèse « Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose », Haute Autorité de Santé, juillet 2006.

SIGNES FONCTIONNELS LIÉS A L'HORMONOPRÉVENTION

Population de femmes à haut rique ou risque moyen de cancer du sein

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Dans l'essai MORE, les effets indésirables fonctionnels observés les plus fréquents étaient les bouffées de chaleur, conduisant à un arrêt du traitement chez 0,1 % des femmes du bras placebo, 0,7 % des femmes du bras raloxifene à 60 mg et 0,5 % des femmes du bras raloxifene à 120mg [ETTINGER 1999 JAMA, essai MORE].

Dans l'essai IBIS-I, les signes fonctionnels observés étaient des troubles vasomoteurs et gynécologiques, des céphalées, des troubles mammaires et des troubles oculaires (cf. TABLEAU 32) [CUZICK2007].

Tableau 31. Effets indésirables fonctionnels de l'hormonoprévention par SERM dans la population générale (femmes à haut risque ou risque moyen de cancer du sein)

Référence Type d'étude	Signes fonctionnels (douleurs articulaires, bouffées de chaleur, céphalées,…)			
[ETTINGER1999] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle (essai MORE) évaluant le raloxifène**	Bouffées de chaleur Bras placebo : 6,4 % Bras raloxifene 60mg/jour : 9,7 % Bras raloxifene 120 mg/jour : 11,6 % p<0,001 Crampes des membres inférieurs : Bras placebo : 3,7 % Bras raloxifene 60mg/jour : 7,0 % Bras raloxifene 120 mg/jour : 6,9 % p<0,001			
[CUZICK2007] **Essai IBIS-I évaluant le tamoxifene**	Troubles vasomoteurs/gynécologiques : Bras placebo : 81,7 % Bras tamoxifène : 88,0 %	Céphalées Bras placebo : 35,3 % Bras tamoxifène : 32,7 % p=0,02	Troubles mammaires Bras placebo : 4,4 % Bras tamoxifène : 1,8 %	Troubles oculaires (autre que cataracte) Bras placebo : 26,1 % Bras tamoxifène :26,6 %

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Les effets indésirables fonctionnels (fatigue, bouffées de chaleur,…) étaient légèrement plus fréquents chez les femmes sous exemestane mais sans altération majeure de la qualité de vie (différence de 7 % entre le bras exemestane et le bras placebo) [GOSS2011].

Parmi les effets indésirables évalués, par comparaison au placebo, l'anastrozole est associé de façon significative à une toxicité musculo-osseuse, des arthralgies modérées et des symptômes vasomoteurs [CUZICK2014].

Tableau 32. Effets indésirables fonctionnels de l'hormonoprévention par inhibiteurs de l'aromatase dans la population générale

Référence Type d'étude	Douleurs articulaires	Bouffées de chaleur	Qualité de vie (dont observance, prise de poids, …)
[GOSS2011] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle MAP.3**	30 % (exemestane) vs 27 % (placebo) ; p=0,04	40 % (exemestane) vs 32 % (placebo) ; p<0,001	Compliance : 92,9 % à 97,4 % (exemestane) vs 94,3 % à 97,5 % (placebo). Pas de différences entre les deux bras en termes de résultats de qualité de vie globale. Qualité de vie liée à la ménopause moindre (7 % de différence) dans le bras exemestane par rapport au bras placebo. Prise de poids : pas de différence significative entre les 2 bras.
[CUZICK2014] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle IBIS-II**	51 % (anastrozole) vs 46 % (placebo) ; HR=1,10 ; IC95 %[1,03-1,18] ; p <0,02	Troubles vasomoteurs : 57 % (anastrozole) vs 49 % (placebo) ; HR=1,15 ; IC95 % [1,08-1,22] ; p<0,0001	NC

Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Il n'y a pas de données retrouvées pour la population BRCA.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Il n'y a pas de données retrouvées pour la population BRCA.

CONCLUSION

Signes fonctionnels liés à l'hormonoprévention

- Dans la population générale, les signes fonctionnels observés dans les essais évaluant les traitements adjuvants par SERM étaient des symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur et des troubles gynécologiques.
- Les signes fonctionnels observés sous traitement adjuvant par inhibiteurs d'aromatase étaient des symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur, une fatigue mais aussi des arthralgies. **Niveau de preuve : B1.**

IMPACT DE L'HORMONOPRÉVENTION SUR LA QUALITÉ DE VIE, LA MÉMOIRE ET LES FONCTIONS COGNITIVES

Population générale

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Le raloxifène seul ne semble pas affecter la **mémoire** ni la **fonction cognitive** ; certaines études suggèrent une certaine amélioration de la qualité de vie sous raloxifène [GIZZO2013].

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

La qualité de vie liée à l'hormonoprévention par exemestane a été évaluée dans l'essai MAP.3 [MAUNSELL2014]. Il est rapporté une augmentation des symptômes vasomoteurs (RR=1,17 ; p<0,001), des troubles sexuels (RR=1,15 ; p=0,04) et des douleurs (RR=1,07 ; p=0,01) jusqu'à 2 ans après la randomisation. Cet effet est plus important chez les femmes de moins de 60 ans que chez les femmes de plus de 60 ans.

Dans l'essai IBIS-II, il n'y a pas de différence significative des marqueurs de la fonction cognitive entre le bras traité par anastrozole et le bras recevant le placebo [JENKINS2008].

Tableau 33. Hormonoprévention par inhibiteurs de l'aromatase dans la population générale et impact sur la qualité de vie

Référence Type d'étude	Population Intervention	Taux de réponse Questionnaire	Qualité de vie (fatigue, bouffées de chaleur, sueurs, fonction sexuelle, dépression …)
[MAUNSELL2014] **Étude prospective comparative**	4560 femmes ménopausées Population générale Suivi médian : 3 ans	88 % - 98 % MENQOL[80] SF-36[81]	**Exemestane vs placebo** Arrêt du traitement pour toxicité : 15 % vs 11 % **Bouffées de chaleur** : 33 % vs 23 % **Douleurs aux articulations** : 25 % vs 19 % **Fatigue** : 15 % vs 18 % **Transpiration** : 15 % vs 11 % « Dégradation clinique » **MENQOL/Vasomoteur** : 55 % vs 47 % ; p<0,001 **MENQOL/Sexuel** : 39 % vs 35 % ; p=0,04 **SF-36/douleur corporelle :** 66 % vs 62 % ; p=0,01

Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

MODULATEUR SÉLECTIF DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERM)

Il n'y a pas de données spécifiques pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Il n'y a pas de données spécifiques pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

[80] MENopause-specific Quality Of Life questionnaire : validité, fiabilité et sensibilité prouvées pour chacune des 4 dimensions vasomotrice, physique, psychosociale et sexuelle. Score selon l'échelle « 7-Likert Scale », avec score=1 correspondant à l'absence de symptômes.

[81] Medical Outcome Study Short Form Healthy Survey : validité, fiabilité et sensibilité prouvées pour chacune des dimensions douleur corporelle, fonction physique, santé générale, rôle physique, santé mentale, vitalité, fonction sociale et le rôle émotionnel. Score selon une échelle de 0 à 100 avec la borne supérieure correspondant à une meilleure qualité de vie.

CONCLUSION

Impact de l'hormonoprévention sur la qualité de vie, la mémoire et les fonctions cognitives

- Dans la population générale, les études évaluant la qualité de vie sous traitement par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase ne montrent pas d'altération de celle-ci sous traitement par SERM et une altération modérée de celle-ci sous inhibiteurs de l'aromatase.
- Les traitements préventifs par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase ne semblent pas être associés à des atteintes de la mémoire et des fonctions cognitives.

Niveaux de preuve

Population générale :

- SERM : C
- inhibiteurs de l'aromatase : B2

Femmes BRCA1/2 : D

Nota Bene

En l'absence de données chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein, les données ayant été analysées par l'INCa et le groupe de travail sont celles issues des essais menés sur les traitements par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à haut risque ou risque moyen de cancer du sein.

A la suite de cette analyse, les experts ont souhaité que les traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase utilisés en prévention du cancer du sein puissent être mentionnés dans les recommandations comme une option pouvant être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 indemnes ou atteintes d'un cancer du sein (pour ces dernières quel que soit l'état des récepteurs hormonaux de la tumeur et quel que soit le délai par rapport au traitement initial du cancer du sein). Le groupe de travail souhaitait mentionner cette option pour les femmes ne retenant pas la chirurgie mammaire de réduction de risque, bien que ces traitements hormonaux ne disposent pas en France d'autorisation de mise sur le marché en prévention primaire du cancer du sein.

Conformément à la méthodologie, cette proposition, ainsi que l'ensemble de l'expertise, a fait l'objet d'une relecture nationale par des professionnels de santé impliqués dans le dépistage, le suivi et le traitement des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2. La relecture du chapitre « Approches hormonales » dans lequel figurait la proposition du groupe de travail sur l'hormonoprévention a été réalisée par 63 personnes (sur 120 relecteurs au total pour l'ensemble des chapitres). 71 % des relecteurs ont exprimé un degré d'accord fort avec cette proposition, avec une cotation supérieure à 7, sur une échelle allant de 0 à 9 ; 17,5 % des relecteurs ont exprimé un degré d'accord moyen ou faible (cotation inférieure à 7) et 11 des relecteurs n'ont pas répondu. Compte-tenu du caractère « hors-AMM » de cette option, l'Institut National du Cancer a demandé l'avis de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) sur le plan réglementaire de cette proposition. L'ANSM a émis un avis défavorable à cette proposition en rappelant notamment que :

- dès lors qu'une recommandation porte sur des spécialités pharmaceutiques, elle doit être établie dans le respect des conditions de l'AMM ;
- il n'y a pas de données directes sur le bénéfice de ces traitements dans la population spécifique des femmes indemnes de cancer et porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, la présomption d'efficacité étant basée uniquement sur des données indirectes ;
- le profil de sécurité des SERM et des inhibiteurs de l'aromatase inclut des effets indésirables potentiellement graves : augmentation du risque thromboembolique, augmentation du risque de survenue d'autres cancers (cancer de l'endomètre, cancer du poumon, cancers cutanés), effets indésirables fonctionnels (symptômes vasomoteurs, douleurs articulaires), altération de la qualité de vie, diminution de la densité minérale osseuse avec les inhibiteurs de l'aromatase.

Compte-tenu de l'avis défavorable de l'ANSM, l'Institut n'a pas retenu cette option proposée par le groupe de travail dans les recommandations.

RECOMMANDATIONS

Hormonoprévention

- Bien qu'il y ait des données avec un niveau de preuve élevé pour les femmes à haut risque de cancer du sein, il n'y a pas de données sur le bénéfice des SERM et des inhibiteurs de l'aromatase sur la réduction du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et indemnes de cancer. Par conséquent, ces traitements hormonaux en prévention primaire du cancer du sein chez ces femmes doivent s'envisager dans le cadre d'essais cliniques.
- Pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein (avec ou sans récepteurs hormonaux) : les données disponibles ne concernent que les SERM et les inhibiteurs de l'aromatase administrés en situation adjuvante. Les utilisations de ces traitements hormonaux chez les femmes n'ayant pas reçu un traitement hormonal en situation adjuvante ne peuvent donc pas faire l'objet de recommandations faute de données.
- Les experts recommandent la mise en place et la poursuite d'études cliniques pour évaluer l'efficacité et préciser la balance bénéfice-risque à long terme de ces traitements hormonaux à visée préventive chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

AUTRES ASPECTS DES SOINS

RETENTISSEMENT DE LA PRIVATION HORMONALE CHEZ LES FEMMES JEUNES EN CAS DE MÉNOPAUSE CHIRURGICALE

(Rappel des recommandations : cf. rubrique « Chirurgie des annexes – impact de l'annexectomie » pour les données relatives à l'impact de l'annexectomie en termes de réduction de risque de cancer, de survie et de qualité de vie).

RAPPELS DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

Retentissement de la privation hormonale après annexectomie bilatérale :

Les symptômes de privation hormonale peuvent être soulagés par un traitement de substitution, oestrogénique en cas d'hystérectomie associée, oestroprogestatif sinon. Chez les femmes jeunes, une prescription d'analogues de la LHRH sur une courte période (trois mois), avant la décision d'ovariectomie prophylactique, peut aider à prendre conscience du retentissement de la privation hormonale avant la décision de ce geste chirurgical irréversible. Une éventuelle diminution par le traitement de substitution du bénéfice attendu sur la réduction du risque mammaire est possible, elle n'est pas quantifiée actuellement (niveau de preuve 4). En cas de symptomatologie liée à la ménopause induite, la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) aux doses adaptées et sur un temps réduit n'est donc pas contre-indiquée.

→ Il n'y a pas de contre-indication au traitement de substitution après chirurgie ovarienne chez les femmes non ménopausées lorsqu'il y a des symptômes liés à la castration (accord professionnel). Il convient d'informer les patientes que le traitement substitutif pourrait réduire le bénéfice attendu de l'annexectomie, en particulier pour les traitements au long cours (accord professionnel). Le traitement hormonal après 50 ans n'est pas recommandé (accord professionnel), il peut être discuté au cas par cas en présence de symptômes invalidants. Quel que soit l'âge, on recommande un traitement aux doses minimales qui permettent le soulagement des symptômes (accord professionnel).

Mortalité et risques cardiovasculaires

En l'absence d'annexectomie dans la population générale, l'incidence ou le risque absolu d'évènement cardiovasculaire ou de décès lié à un événement cardiovasculaire (insuffisance cardiaque , maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral et tout autre cause de décès cardiovasculaire) à l'horizon d'une vie chez une femme de moins de 55 ans est estimé à 66,4 % (IC95 % [64,2 – 68,7]) [LEENING2014].

Dans la revue de Lobo, en l'absence de prise de THM, la ménopause précoce semble associée à une augmentation du risque cardiovasculaire d'autant plus qu'il s'agit d'une ménopause chirurgicale:

- taux d'incidence de maladie cardiaque ischémique si l'annexectomie est réalisée avant 45 ans : 16,2 pour 1000 femmes-années (IC95 % [6,7-38,9]) versus 6,2 pour 1000 femmes-années (IC95 % [4,3-9,0]) en cas de ménopause naturelle
- taux d'incidence de maladie cardiaque ischémique si l'annexectomie est réalisée après 45 ans : 3,3 pour 1000 femmes -années (IC95 % [0,5-23,2]) vs 4,6 % (IC95 % [3,9-5,5]) en cas de ménopause naturelle
- taux d'incidence de maladie cardiovasculaire si l'annexectomie est réalisée autour de 50 ans : 2,62 pour 100 femmes –années ; IC95 % [2,05-3,35] versus 1,14 pour 1000 femmes-années ; IC95 % ([0,86-1,51]) en cas de ménopause naturelle.
- taux d'incidence de maladie cardiovasculaire si l'annexectomie est réalisée avant 50 ans : 4,55 pour 1000 femmes -années ; IC95 % [2,56-8,10] versus 1,27 pour 1000 femmes-années; IC95 % [1,14-1,43] en cas de ménopause naturelle (cf. tableau 8) [LOBO2007].
- Le risque relatif de maladie cardiovasculaire est de :
- 1,27 (IC95 % [1,14-1,43]) si la ménopause naturelle survient avant 50 ans
- et de 4,55 (IC95 % [2,56-8,01]) en cas de ménopause chirurgicale (annexectomie bilatérale)

Dans l'étude de Rocca, cette augmentation ne serait observée que si la chirurgie est réalisée avant 45 ans [ROCCA2006].

La ménopause chirurgicale précoce semble également associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire notamment en cas d'ovariectomie bilatérale avant 45 ans (HR=1,44 ; IC95 % [1,01-2,05] ; p=0,04) [RIVERA2009]. Si la ménopause est retardée après l'âge de 52 ans, la mortalité cardiovasculaire se voit diminuée de 18 % (>52 ans vs < 52 ans : RR=0,82; IC95 % [0,69-0,98]) [PARKER2005][82].

Dans une étude complémentaire de l'essai Women's Health Initiative (essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité d'un traitement par œstrogènes versus placebo chez des femmes ménopausées de la population générale) [ALLISON2008], le degré de calcification des artères coronaires a été mesuré par scanner coronaire 1,3 ans après la fin de l'essai. 1064 patientes hystérectomisées (âgées de 50 à 59 ans), dont 378 femmes ayant eu une annexectomie bilatérale, étaient incluses. La durée moyenne de l'essai a été de 7,4 ans. L'âge moyen des patientes était de 55,1 ans lors de la randomisation et de 64,8 ans lors de la réalisation du scanner coronaire. Les résultats de cette étude ne mettent en évidence d'association significative entre l'annexectomie bilatérale et le degré de calcification des artères coronaires, que les femmes aient eu ou pas un THM (odds ratio : 1,27 ; IC95 % [0,94–1,71]. Cependant, une association significative est mise en évidence pour les femmes ayant eu une annexectomie bilatérale et n'ayant pas eu de THM (odds ratio : 2,0 ; IC95 % [1,2-3,4] : p<0,01).

Tableau 33. Impact de la privation hormonale après chirurgie annexielle sur le risque cardiovasculaire et la mortalité

Référence Type d'étude	Population Intervention Suivi	Risque cardiovasculaire	Mortalité
[PARKER2013] **Étude prospective comparative**	Population de 30117 infirmières ayant une hystérectomie pour maladie bénigne Age : 30-55 ans - Ovariectomie bilatérale (n=16914) - Conservation des ovaires (n=13203) Suivi : 28 ans		**Mortalité cardiovasculaire après ovariectomie** HR=1,23 ; IC95 % [1,00-1,52] Ovariectomie < 50 ans (sans THM) : HR=2,35 ; IC95 % [1,22-4,24] ; p=0,02 **Mortalité globale** HR=1,13 ; IC95 % [1,06-1,21] ; Ovariectomie < 50 ans (sans THM) : HR=1,41 ; IC95 % [1,04-1,92] ;
[ROCCA2006] **Étude de cohorte prospective comparative**	Population générale - Ovariectomie unilatérale avant la ménopause (n=1293) - Ovariectomie bilatérale avant la ménopause (n=1097) - Contrôle (n=2390) : sans ovariectomie, appariement sur l'âge Suivi médian : 25,0 ans [0,01-53,8]	-	**Mortalité globale** Ovariectomie bilatérale vs sans ovariectomie **Tout âge :** HR=1,03 ; IC95 % [0,87-1,21] : p=0,74 (NS) **< 45 ans :** HR=1,67 ; IC95 % [1,16-2,40] ; p=0,006 **45-50 ans** : HR=1,02 ; IC95 % [0,78-1,32] ; p=0,90 (NS) **>50 ans** : HR=0,90 ; IC95 % [0,68-1,19] ; p=0,46 (NS)
[LOBO2007] (revue générale, d'après (ATSMA2006)[83] (PARKER2005)[84]	Population générale Ovariectomie bilatérale Suivi **ATSMA2006** : NA méta-analyse **PARKER2005** : >40 ans	**Taux d'incidence de maladie cardiaque ischémique en l'absence de prise de THM, pour 1000 femmes-années** Chirurgie <45 ans vs ménopause naturelle 16,2 ; IC95 % [6,7-38,9] vs 6,2 ;	**Mortalité globale** Chirurgie < 55 ans vs <59 ans à 80 ans, mortalité augmentée de 8,6 % vs 3,9 % **Mortalité cardiovasculaire** Ménopause > 52 ans vs < 52 ans : RR=0,82; IC95 % [0,69-0,98]

[82] Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. Obstet Gynecol 2005;106:219-226.
[83] Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 2006;13: 265-279.
[84] Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. Obstet Gynecol 2005;106:219-226.

(LOKKEGAARD2006)[85])	à l'âge de 80 ans **LOKKEGAARD2006** : NA, étude de cohorte prospective avec enquête (questionnaires)	IC95 % [4,3-9,0] Chirurgie >45 ans vs ménopause naturelle 3,3 ; IC95 % [0,5-23,2] vs 4,6 ; IC95 % [3,9-5,5] **Risque de maladie cardiovasculaire (CVD[86])** Chirurgie autour de 50 ans (n=7158) vs ménopause naturelle (n=6913) RR=2,62 ; IC95 % [2,05-3,35] vs RR=1,14 ; IC95 % [0,86-1,51] Chirurgie < 50 ans (n=6843) vs ménopause naturelle < 50 ans (n=15768) RR=4,55 ; IC95 % [2,56-8,10] vs RR=1,27 ; IC95 % [1,14-1,43]	→ réduction de la mortalité cardiovasculaire de 18%
[RIVERA2009] Étude de cohorte prospective comparative	Population générale et porteuses de la mutation BRCA1/2 (car 49 % des ovariectomies bilatérales sont prophylactiques) - Ovariectomie bilatérale (n=1091) - Contrôle (n=2383) : sans ovariectomie, appariement sur l'âge Suivi médian : 25,0 ans [4 jours-53,8 ans]	-	**Mortalité cardiovasculaire[87]** **Ovariectomie bilatérale vs sans ovariectomie** Tout âge : HR=0,94 ; IC95 % [0,78-1,13] ; p=0,49 (NS) <45 ans : HR=1,44 ; IC95 % [1,01-2,05] ; p=0,04 <45 ans sans THM ou arrêté avant 45 ans : HR=1,84; IC95 % [1,27-2,68] ; p=0,001 <45 ans (après exclusion de la mortalité spécifique des maladies cérébrovasculaires) : HR=1,50 ; IC95 % [1,02-2,23] ; p=0,04 45-50 ans : HR=0,84 ; IC95 % [0,63-1,12] ; p=0,24 (NS) >50 ans : HR=0,82 ; IC95 % [0,59-1,14] ; p=0,24 (NS)
[COHEN2012] Étude rétrospective	226 BRCA1/2 Annexectomie prophylactique	<50 ans vs ≥ 50 ans **Hypertension :** 13 % vs 21 % ; p=0,19 **Hyperlipidémie :** 15 % vs 18 % ; p=0,46 **Maladie artérielle coronaire ou infarctus du myocarde** : 1,4 % vs 4 % ; p=0,36	-
[ALLISON2008]	1064 patientes hystérectomisées (âgées de 50 à 59 ans) dont 378 femmes ayant eu une annexectomie bilatérale, incluses. Durée moyenne de l'essai de 7,4 ans.	Association non significative entre l'annexectomie bilatérale et le degré de calcification des artères coronaires, que les femmes aient eu ou pas un THM : odds ratio : 1,27 ; IC95 % [0,94–1,71]. En l'absence de THM, association significative entre l'annexectomie bilatérale et le degré de calcification des artères coronaires : odds ratio : 2,0 ; IC95 % [1,2-3,4] : p<0,01.	NA

[85] Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. Maturitas 2006;53:226-233.
[86] CVD : Infarctus du myocarde, maladie coronarienne, maladie cardiaque ischémique (pas de stratification sur ces événements).
[87] Toutes les pathologies vasculaires.

CONCLUSION

Impact de la ménopause chirurgicale sur le risque et la mortalité cardiovasculaires

- En population générale, la survenue d'une ménopause chirurgicale est associée à une augmentation des événements cardiovasculaires et de la mortalité cardiovasculaire, en particulier lorsqu'elle survient avant l'âge de 45 ans. Le risque cardiovasculaire n'a pas été évalué chez les femmes très jeunes. **Niveau de preuve : B2.**

Densité minérale osseuse et risque d'ostéoporose

POPULATION À HAUT RISQUE OU À RISQUE MOYEN DE CANCER

Dans l'étude cas-témoins de Michelsen, portant sur une population de 503 femmes appartenant à des familles à haut risque de cancer, avec un recul de 5,3 ans depuis la réalisation de l'annexectomie bilatérale, il a été retrouvé une association entre cette intervention et l'augmentation l'ostéoporose (8 % versus 3 % ; p=0,02) [MICHELSEN2009B].

Dans une seconde étude incluant 289 femmes dont 123 femmes ayant eu une annexectomie bilatérale non compensée par la prise de THM, une perte de la densité minérale osseuse plus importante que les femmes sans privation oestrogénique avant 50 ans a été observée (risque d'ostéopénie : 47 % vs 16 % ; p=0,03) [CHALLBERG2011].

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

Après annexectomie bilatérale, une forte prévalence d'ostéopénie (23 à 57 %) et d'ostéoporose (10 à 14 %) a été observée (avec délai moyen entre l'annexectomie et la densitométrie de 3,24 ans dans l'étude de Cohen et de 6 ans dans l'étude de Chapman) dans deux études portant sur des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 [COHEN2012] [CHAPMAN2011].

Une étude publiée en 2015 a évalué les effets de l'annexectomie bilatérale prophylactique réalisée avant la survenue de la ménopause naturelle en termes de densité minérale osseuse et de fractures osseuses chez 212 femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 ou ayant une histoire familiale de cancer du sein et des annexes (ovaires et trompes), et ayant eu une annexectomie bilatérale prophylactique jusqu'à 52 ans [FAKKERT2015]. Après un suivi de 5 ans, il n'a pas été retrouvé de différences en termes de densité osseuse par rapport à la population générale. La densité minérale osseuse était cependant plus élevée chez les femmes ayant eu une annexectomie à un âge plus élevé (âge médian : 42 ans pour l'ensemble de la population de l'étude) et ayant reçu un traitement hormonal substitutif. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre la population étudiée et la population générale en termes de taux d'incidence des fractures osseuses (ratio standardisé d'incidence pour les 25-44 ans : 2,12 (IC95 % [0,85-4,37] ; ratio standardisé d'incidence pour les 45-64 ans : 1,65 (IC95 % [0,92-2,72]).

L'étude rétrospective de Garcia évalue le taux de fractures, d'ostéopénie et d'ostéoporose chez 225 patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ayant eu une annexectomie bilatérale [GARCIA2015]. Avec un suivi médian de 44 mois, 4 % des patientes ont présenté des fractures en l'absence de traumatisme après la chirurgie des annexes. Par ailleurs, 99 patientes (44 %) ont eu au moins une ostéodensitométrie : 55,6 % avaient une ostéopénie, 12,1 % avaient une ostéoporose et 32 % avaient un résultat normal.

Tableau 34. Impact de la privation hormonale après chirurgie annexielle sur les affections osseuses

Référence Type d'étude	Population incluses ayant reçu le questionnaire Intervention	Taux de réponse Questionnaire	Affections osseuses
[MICHELSEN2009B] **Étude cas-témoins**	503 femmes appartenant à des familles avec un cancer des annexes héréditaire[88] (mutation BRCA1/2 ou haut risque sans mutation) 1690 contrôles appariés Age moyen : 54,6±9,3 ans Age moyen au moment de l'annexectomie : 48,5 ans±8,3 - 58 % < 50 ans, âge moyen non précisé - 42 % ≥ 50 ans, âge moyen non précisé	67 %	Annexectomie vs sans annexectomie (contrôles) **Ostéoporose** 8 % vs 3 % ; p=0,02
[CHALLBERG2011] **Étude rétrospective : enquête**	289 femmes dont 163 femmes appartenant à des familles BRCA1/BRCA2 et 126 femmes à haut risque familial indemnes toutes ≤48 ans au moment de l'annexectomie bilatérale ± hystérectomie âge médian : 41 ans [24-48] 123 femmes (58 %) ont été privées d'œstrogènes avant l'âge de 50 ans pendant une période ≥ 24 mois dont **78 femmes** (37 %) qui n'ont jamais reçu de THM	73 % (212 femmes)	Les données sur la densité osseuse disponibles chez 119 femmes (56 %) score T ≤ -1,0 (ostéopénie ou ostéoporose) : femmes sans aucune période de privation en œstrogènes avant l'âge de 50 ans vs femmes avec privation en œstrogènes avant l'âge de 50 ans pendant une période ≥ 24 mois et qui n'ont jamais reçu de THM 5/31 femmes (16 %) vs 37/**78** (47 %) ; p=0,03
[CHAPMAN2011] **Étude prospective monocentrique**	97 femmes BRCA1/2 Age médian au moment de l'annexectomie ±hystérectomie : 46 [31-68] ans Nb de femmes <50 ans au moment de l'annexectomie non précisé Suivi 6 ans après la chirurgie	53 % (51 femmes)	**Ostéoporose** : 10 % **Ostéopénie** : 23 %
[COHEN2012] **Étude rétrospective**	226 BRCA1/2 Annexectomie bilatérale - 64 % < 50 ans, âge moyen : 41,7 ans - 35 % > 50 ans, âge moyen : 56,9 ans	NA	**Ostéoporose** : 14 % **Ostéopénie** : 57 %
[FAKKERT2015] **Étude prospective monocentrique**	212 BRCA1/2 ou avec histoire familiale de cancer du sein ou des annexes, avec annexectomie bilatérale prophylactique jusqu'à 52 ans Age médian au moment de l'annexectomie : 42 [30-52]. Suivi médian de 5 ans [2-8]	NC	Taux d'incidence des fractures osseuses : - ratio standardisé d'incidence pour les 25- 44 ans : 2,12 (IC95 % [0,85-4,37]) - ratio standardisé d'incidence pour les 45-64 ans : 1,65 (IC95 % [0,92-2,72]) Ostéoporose chez 6 % des patientes (selon T-score)
[GARCIA2015]	225 patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ayant eu une annexectomie bilatérale Suivi médian de 44 mois	NA	Taux de patientes ayant eu des fractures en l'absence de traumatisme : 4 %. 99 patientes (44 %) ayant eu au moins une ostéodensitométrie : - 55,6 % d'entre elles : ostéopénie. - 12,1 % : ostéoporose. - 32 % : résultat normal.

[88] Une partie des femmes de cette étude avait participé à l'étude Michelsen2009. La multiplicité des analyses à partir de mêmes cohortes de patientes induit des limites méthodologiques à l'interprétation des données.

CONCLUSION

Impact de la ménopause chirurgicale sur la densité minérale osseuse et le risque d'ostéoporose

- La survenue d'une ménopause chirurgicale est associée à une augmentation du risque d'ostéopénie et d'ostéoporose. En revanche aucun sur-risque de fractures osseuses n'a été mis en évidence, même chez les femmes les plus jeunes, mais avec un recul de 5 ans et une étude avec un effectif limité. **Niveau de preuve : B2**

Fonctions cognitives

POPULATION GÉNÉRALE

La mortalité liée aux troubles neurologiques ou cognitifs est significativement augmentée lorsque les femmes ont eu une ovariectomie avant l'âge de 45 ans dans l'étude de cohorte prospective de Rocca portant sur plus de 4500 femmes avec un suivi de 25 ans [ROCCA2006].

L'étude rétrospective de Ryan, portant sur 4868 femmes de 65 ans, évalue l'impact à long terme (à partir de 65 ans) en termes de mémoire visuelle, d'aisance verbale et de troubles cognitifs d'une ménopause précoce (ménopause à 40 ans ou avant, soit chirurgicale après annexectomie bilatérale, soit liée à une insuffisance ovarienne) [RYAN2014]. Les résultats rapportent un impact négatif significatif de la ménopause précoce, chirurgicale ou non, sur l'aisance verbale (OR=2,70 ; IC95 % [1,28-5,68] ; p=0,009) et sur la mémoire visuelle (OR=1,39 ; IC95 % [1,09–1,77], p=0,007). La prise d'un THM à partir de la ménopause précoce aurait un impact positif sur la mémoire visuelle à l'âge de 65 ans ou plus, mais augmenterait aussi le risque de troubles de l'aisance verbale.

La revue systématique de Shuster cite plusieurs études de cohortes prospectives rapportant un impact négatif de la ménopause précoce chirurgicale (avant 40 ans ou avant 45 ans selon les études) sur les troubles neurologiques et cognitifs, notamment pour les femmes ne recevant pas de traitement oestrogénique. Cette revue mentionne aussi que 2 autres études ne rapportent pas ou peu d'impact de la ménopause précoce chirurgicale sur les troubles cognitifs.

Tableau 35 : Impact de la privation hormonale après chirurgie annexielle sur les fonctions cognitives

Référence Type d'étude	Population Intervention Suivi	Troubles cognitifs	Mortalité spécifique des troubles cognitifs ou neurologiques
[ROCCA2006] **Étude de cohorte prospective comparative**	Population générale - Ovariectomie unilatérale avant la ménopause (n=1293) - Ovariectomie bilatérale avant la ménopause (n=1097) - Contrôle (n=2390) : sans ovariectomie, appariement sur l'âge Suivi médian : 25,0 ans [0,01-53,8]	-	sans ovariectomie vs après ovariectomie bilatérale **Tous :** 7 % vs 8 % HR=1,04 ; IC95 % [0,58-1,87] ; p=0,89 **< 45 ans au moment de l'ovariectomie** 3 % vs 12 % HR=6,28 ; IC95 % [1,83-21,5] ; p=0,003
[RYAN2014] **Étude de cohorte rétrospective**	4868 femmes > 65 ans Suivi : 7 ans	**Ménopause chirurgicale > 50 ans vs ≤ 40 ans** Aisance verbale réduite : OR=2,70 ; IC95 % [1,28-5,68] ; **p=0,009** Mémoire visuelle, OR=1,39 ; IC95 % [1,09–1,77], p=0,007) vitesse psychomotrice, fonction exécutive et fonction globale La différence n'est pas significative	-

Aucune donnée n'a été retrouvée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

CONCLUSION

Impact de la ménopause chirurgicale sur les fonctions cognitives

- L'impact de la ménopause chirurgicale sur les fonctions cognitives est significatif uniquement en cas d'annexectomie avant 40-45 ans. **Niveau de preuve : B2**

Signes fonctionnels et qualité de vie

Les données présentées ci-après portent sur la qualité de vie rapportée par les patientes et les affections somatiques des femmes ayant une mutation de BRCA1/2 ou un syndrome sein-ovaire.

L'impact de l'annexectomie bilatérale sur les symptômes vasomoteurs, la dyspareunie ou le plaisir sexuel, la fatigue, les fonctions cognitives, le sommeil, la santé mentale, l'anxiété, les affections somatiques et la qualité de vie globale a été évalué. Les taux de réponse aux questionnaires parmi les études quantitatives varient de 67 % à 87 %. La majorité des questionnaires était validée ; leurs propriétés psychométriques ont été rapportées dans la littérature.

Les résultats relevés en moyenne 5 ans après l'annexectomie bilatérale indiquent que :

- peu de femmes présentaient une qualité de vie globale affectée [FINCH2013] [MICHELSEN2009A], et ce indépendamment de l'âge de la chirurgie (<50 ans vs >50 ans) ou de la présence ou non d'une mutation BRCA1/2 [MICHELSEN2009A], y compris chez les femmes ne prenant pas de THM ;
- les symptômes les plus fréquents étaient la sécheresse vaginale, un intérêt diminué pour l'activité sexuelle (femmes ménopausées ou non avant chirurgie : 73,5 % actives sexuellement dont 7,6 % deviennent inactives après la chirurgie [FINCH2011A]), des troubles du sommeil et des bouffées de chaleur (femmes non ménopausées : 23,3 % avant chirurgie vs 73,9 % après [FINCH2011A]) [CAMPFIELDBONADI2011] ;
- la morbidité somatique semble beaucoup plus élevée que la détresse psychique [MICHELSEN2009A] ; les symptômes les plus fréquemment observés sont des palpitations et de la constipation [MICHELSEN2009A] [CHAPMAN2011] [COHEN2012].

Les femmes qui n'étaient pas ménopausées au moment de la chirurgie présentent des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes ou transpiration ; p<0,0001) et une altération de la fonction sexuelle (p<0,0001) [FINCH2011B]. La survenue de troubles vasomoteurs semble plus fréquente chez les femmes non ménopausées au moment de la chirurgie en comparaison aux femmes déjà ménopausées au moment de l'annexectomie (chez les femmes non ménopausées avant chirurgie : score = 1,92 ; après chirurgie score = 3,39 p=0,010 ; chez les femmes ménopausées avant chirurgie : OR= 2,97 et après chirurgie, score = 2,93), y compris en cas de prise de THM (chez les femmes non ménopausées avant la chirurgie, sans traitement par THM : score passant de 2,15 avant la chirurgie à 4,07 après ; avec la prise d'un THM après l'annexectomie, ce score passe de 1,57 avant chirurgie à 2,37 après) [FINCH2011B]. A noter que parmi les 114 femmes BRCA1/2 évaluées, seulement 44 % étaient ménopausées avant la chirurgie dont 27 % avaient un antécédent de cancer du sein. L'altération de la fonction sexuelle (plaisir, inconfort, fréquence) semble également plus marquée chez les femmes non ménopausées au moment de la chirurgie et ce y compris chez les femmes prenant un THM après l'intervention [FINCH2011B]. Chez les femmes ménopausées, aucun impact de la chirurgie sur les symptômes vasomoteurs n'a été observé mais une légère altération de la qualité de vie sexuelle a été notée [FINCH2011B]. Globalement, les femmes non ménopausées ayant un antécédent de cancer du sein présentaient des troubles vasomoteurs plus importants [MICHELSEN2009A].

Par ailleurs, une autre étude ne retrouve pas de différence significative en termes de proportion de femmes souffrant de symptômes sévères entre les femmes non ménopausées et les femmes ménopausées au moment de la chirurgie, et ce pour toutes les dimensions du questionnaire (bouffées de chaleur, fonction cardiaque, sommeil, dépression, irritabilité, anxiété, épuisement, fonction sexuelle, vessie, sécheresse vaginale, articulations), à l'exception de l'altération de la fonction sexuelle qui était plus importante chez les femmes non ménopausées (41 % vs 25 % ; p=0,021) [PEZARO2012]. Dans cette étude, en revanche était retrouvée une corrélation linéaire entre l'âge à l'annexectomie bilatérale et la probabilité de souffrir de symptômes sévères à distance de la chirurgie [PEZARO2012].

Une autre étude ne retrouvait pas de différence en fonction de l'âge en termes de nombre moyen de symptômes ménopausiques (< 50 ans vs > 50 ans : 3,4 vs 3,5 ; p=0,76) [CHAPMAN2011].

Tableau 36. Retentissement de la privation hormonale après chirurgie ovarienne sur la qualité de vie et les affections somatiques

Référence Type d'étude	Population incluse ayant reçu le questionnaire Intervention	Taux de réponse Questionnaire	Qualité de vie (fatigue, bouffées de chaleur, sueurs, fonction sexuelle, dépression …)	Affections symptomatiques *(affections osseuses exclues)*
[MICHELSEN2009A] **Transversale comparative**	301 femmes à risque élevé (mutation BRCA1/2 ou haut risque sein/ovaire sans mutation) + annexectomie 602 contrôles sans annexectomie **Âge moyen au moment de l'annexectomie** 48,4±8,4 ans **Suivi jusqu'au moment de l'enquête** : 5,0 ans [1-15]	67 % EORTC QLQ-C30[89] Fatigue questionnaire (physique, mentale)	Annexectomie vs sans annexectomie (contrôles) **Qualité de vie** 74,4±23,3 vs 72,1±24,1 ; p=0,01 (*ajustement sur l'utilisation du THM)* **Fatigue** 12,8±4,3 vs 12,6±4,2 ; p=0,62 (*ajustement sur l'utilisation du THM*)	-
[MICHELSEN2009B] **Étude cas-témoins**	503 femmes appartenant à des familles avec un cancer des annexes (ovaire/trompes) héréditaire (mutation BRCA1/2 ou haut risque sans mutation) 1690 contrôles appariés **Âge moyen au moment de l'annexectomie** 48,5±8,3 ans **Suivi jusqu'au moment de l'enquête** : 5,3±3,3 ans	67 % HADS[90]	Annexectomie vs sans annexectomie (contrôles) *après ajustement sur l'utilisation de THM et sur les antécédents de cancer* **HADS total** : 29 vs 37 ; p=0,002 **HADS anxiété** : 21 vs 20 ; p=0,52 (NS) **HADS dépression** : 16 vs 17 ; p<0,001	Annexectomie vs sans annexectomie (contrôles) **Palpitations** : 29 % vs 21 % ; p=0,02 **Constipation** 34 % vs 25 % ; p=0,01 **Troubles musculaires** 13 % vs 6 % ; p=0,01 **Douleur et rigidité** 52 % vs 56 % ; p=0,02
[CAMPFIELDBONADI2011] **Étude rétrospective**	113 femmes BRCA1/2 **Âge moyen au moment de l'annexectomie** : 45,5±7,41 ans **Âge moyen au moment de l'enquête** : 51,4±8,31 ans	87,6 %	**sécheresse vaginale** : 52,1 % **Intérêt diminué pour l'activité sexuelle** : 50,0 % **Troubles du sommeil** : 46,7 % **Modifications dans la vie sexuelle** : 43,9 % **Bouffées de chaleur** : 42,9 %	-
[FINCH2011B] **Enquête prospective monocentrique** **Évaluation avant et un an après l'annexectomie**	209 femmes BRCA1/2 66 % non ménopausées avant l'intervention 41 % avec un antécédent de cancer	69 % (144 femmes) → 114 femmes évaluées MENQOL[91] SAQ[92]	Femmes non ménopausées avant chirurgie vs après chirurgie **Symptômes vasomoteurs** 1,92 vs 3,39 ; p<0,0001 **Bouffées de chaleur**	-

[89] European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30

[90] Hospital Anxiety and Depression Scale ; dimensions : anxiété et depression. Les scores du questionnaire total variant de 0 à 42; ceux des 2 sous-dimensions (anxiété et dépression) varient de 0 à 21. Le score le plus élevé représentant le plus de symptômes rapportés.

[91] MENopause-specific Quality Of Life questionnaire : validité, fiabilité et sensibilité prouvées pour chacune des 4 dimensions vasomotrice, physique, psychosociale et sexuelle.

[92] Sexual Activity Questionnaire- ; dimensions : plaisir (désir, jouissance, satisfaction)-dyspareunie (sécheresse vaginale, douleur à la pénétration)-fréquence de l'activité sexuelle

	du sein 28,9 % utilisent un THM un an après l'annexectomie au moment de l'évaluation durant le suivi **Âge moyen au moment de l'annexectomie** : 47,5 ans [35-69] **Suivi jusqu'au moment de l'enquête** : 13,6 mois [10,8-21,8]		23,3 % vs 73,9 % **Fonction sexuelle** 2,03 vs 3,52 ; p<0,0001 <u>Femmes ménopausées avant chirurgie vs après chirurgie</u> **Symptômes vasomoteurs** 2,97 vs 2,93 ; p<0,83 (NS) **Bouffées de chaleur** 61,5 % vs 53,8 % **Fonction sexuelle** 3,43 vs 3,87 ; p=0,03 <u>Femmes ménopausées ou non</u> **Fonction sexuelle active avant chirurgie :** 73,5 % dont 7,6 % deviennent inactives après chirurgie	
[PEZARO2012] **Étude transversale**	219 femmes BRCA1/2 Annexectomie bilatérale	72 % MRS[93]	<u>non ménopausées vs ménopausées</u> Aucune différence, et ce pour toutes les dimensions du questionnaire, à l'exception de la dysfonction sexuelle qui est plus élevée chez les femmes préménopausées (41 % vs 25 % ; p=0,021) Corrélation linéaire entre âge à l'annexectomie et probabilité de persistance de symptômes sévères (p=0,002)	-

CONCLUSION

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la qualité de vie

- La qualité de vie après annexectomie bilatérale semble globalement conservée.
- Une altération de la fonction sexuelle, qui persiste à distance de l'annexectomie (environ 5 ans après), est constatée y compris chez les femmes ménopausées au moment de l'intervention.
- Les troubles vasomoteurs, parfois invalidants, sont fréquents chez les femmes non ménopausées au moment de l'annexectomie. Chez les femmes ménopausées au moment de l'annexectomie, il n'y a pas d'aggravation de ces symptômes. **Niveau de preuve : B2**

[93] Menopause Rating Scale : bouffées de chaleur, cœur, sommeil, depression, irritabilité, anxiété, épuisement, fonction sexuelle, vessie, sécheresse vaginale, articulations

IMPACT DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM) CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

Impact du THM sur le risque cardiovasculaire et sur les pathologies osseuses

Aucune étude portant exclusivement sur une population de femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 n'a été retrouvée.

Chez des femmes jeunes (<45 ans) ménopausées chirurgicalement (hors mutation de BRCA1/2), le THM semble diviser par 3 le risque relatif cardiovasculaire (RR=5,5 ; IC95 % [2,4-12,2] vs RR=16,2 ; IC95 % [6,7-38,9]), voire le normaliser [LOKKEGAARD2006][94].

Un essai ouvert, contrôlé, randomisé portant sur 1006 femmes âgées de 45 à 58 ans, récemment ménopausées ou présentant des symptômes préménopausiques (avec bilan hormonal biologique en faveur d'une ménopause) a évalué l'impact d'un THM sur le risque cardiovasculaire [SCHIERBECK2012]. L'objectif principal était un critère composite portant sur la mortalité, l'admission hospitalière pour insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde. 502 femmes incluses dans cet essai ont reçu un traitement hormonal substitutif et 504 n'ont pas reçu de traitement. Après 10 ans de traitement, 16 femmes dans le bras traité ont présenté le critère composite vs 33 dans le bras contrôle sans traitement (HR : 0,48 ; IC95 % [0,26-0,87] ; p=0,015) et 15 sont décédées dans le bras traité versus 26 dans le bras contrôle (HR : 0,57 ; IC95 % [0,30-1,08] ; p=0,084, non significatif).

Dans une étude rétrospective portant sur 212 femmes dont des femmes appartenant à des familles porteuses d'une mutation de BRCA1/2, le THM semble être associé à une réduction de l'ostéoporose et de l'ostéopénie (16 % vs 47 % ; p=0,03) [CHALLBERG2011].

À noter que ces études ne permettent pas d'évaluer d'éventuelles différences selon le type de THM (œstrogène ± progestérone selon la réalisation d'une hystérectomie ou non) et que la population ne comprend pas exclusivement des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Tableau 37. Impact du THM sur le risque cardiovasculaire et les pathologies osseuses

Référence Type d'étude	Population évaluée Effectif Suivi	Population avec prise de THM Effectif Durée	Risque cardiovasculaire	Pathologies osseuses
[CHALLBERG2011] **Enquête rétrospective**	212 femmes dont femmes appartenant à des familles BRCA1/2 Suivi : NA	134 femmes (63 %) 87 femmes immédiatement après la chirurgie 47 femmes 2 ans après la chirurgie	-	Score T ≤ -1,0 (ostéopénie ou ostéoporose) : **Privation en œstrogènes avant l'âge de 50 ans (sans vs avec) pendant plus de 24 mois** 16 % vs 47 % ; p=0,03
[LOBO2007], d'après (LOKKEGAARD2006)[95]	10533 femmes ménopausées Suivi : 5 ans (de 1993 à 1998)	NP	**Maladie ischémique cardiaque** Chirurgie <45 ans sans THM vs avec THM RR=16,2 ; IC95 % [6,7-38,9] vs RR=5,5 ; IC95 % [2,4-12,2] Ménopause naturelle < 45 ans RR=6,2 ; IC95 % [4,3-9,0]	-
[SCHIERBECK2012] **Essai clinique ouvert, randomisé, contrôlé**	1006 femmes âgées de 45 à 58 ans, récemment	502 femmes recevant un THM par	Critères bras traité par THM vs bras contrôle sans traitement :	NA

[94] Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. Maturitas 2006;53:226-233.

[95] Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. Maturitas 2006;53:226-233.

	ménopausées ou présentant des symptômes préménopausiques (avec bilan hormonal biologique en faveur d'une ménopause)	oestroprogestatifs ou par estradiol seul (2 mg/jour) pendant 11 ans.	Critère composite (décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde) : - 16 vs 33 (HR : 0,48 , IC95 % [0,26-0,87] ; p=0,015). Décès : - 15 vs 26 (HR : 0,57 ; IC95 % [0,30-1,08] ; p=0,084, non significatif)	

CONCLUSIONS

Impact du THM sur le risque cardiovasculaire

- Le THM semble réduire le sur-risque cardiovasculaire observé chez les femmes de moins de 45 ans ménopausées chirurgicalement. **Niveau de preuve : C.**

CONCLUSIONS

Impact du THM sur le risque d'affections osseuses

- Le THM réduit le risque de déminéralisation osseuse liée à la ménopause après annexectomie. **Niveau de preuve : C**

Impact du THM sur les symptômes ménopausiques (qualité de vie et symptômes vasomoteurs)

Le THM permettrait de remédier à certains des symptômes vasomoteurs ou autres symptômes engendrés par la privation hormonale notamment la sécheresse vaginale et la dyspareunie mais ne les soulage pas complètement (persistance de troubles vasomoteurs et de dysfonction sexuelle significative malgré la prise de THM). En outre, celui-ci ne semble pas agir sur le plaisir sexuel [FINCH2011A] [CHAPMAN2011].

La qualité de vie liée aux symptômes ménopausiques est meilleure chez les femmes sous THM au moment de l'enquête que chez celles qui n'en ont jamais reçu (scores obtenus par l'échelle FACT-ES de 58,7 vs 55,6 ; p=0,017). Les symptômes étaient les plus péjoratifs chez les anciennes utilisatrices de THM (score FACT-ES de 53,0 ; p=0,006) [CHALLBERG2011].

Tableau 38. Impact du THM sur les symptômes ménopausiques

Référence Type d'étude	Population Intervention	Taux de réponse Questionnaire/dimensions	Symptômes ménopausiques
[CHALLBERG2011] **Étude rétrospective**	289 femmes dont 163 appartenant à des familles BRCA1/2 et 126 femmes à haut risque familial indemnes ≤48 ans 123 femmes (58 %) ont été privées d'œstrogènes avant l'âge de 50 ans pendant une période ≥ 24 mois 78 femmes (37 %) n'ont jamais reçu de THM, 67 en cours d'utilisation, 67 utilisations passées Annexectomie bilatérale ± hystérectomie à un âge médian de 41 ans [24-48] Durée moyenne THM : 3,4 ans (0,1 à 19 ans)	73 % soit 212 femmes FACT-ES[96]	Score moyen du questionnaire FACT-ES **Femmes qui n'ont jamais reçu de THM vs anciennes utilisatrices de THM vs utilisatrices actuelles de THM** : 55,6 vs 53,0 vs 58,7 ; p=0,017 **Anciennes utilisatrices de THM vs utilisatrices actuelles de THM** : 53,0 vs 58,7 ; p=0,006
[FINCH2011B]	73 femmes BRCA1/2 non	75/209 (36 %)	Sans THM vs avec THM

[96] Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) questionnaire utilisé dans l'évaluation des symptômes ménopausiques : validité et fiabilité prouvées.

Enquête prospective monocentrique	ménopausées avant la chirurgie dont20 femmes (27 %) avec un antécédent de cancer du sein Annexectomie bilatérale	MENQOL[97] SAQ[98]	**Symptômes vasomoteurs** 4,07 vs 2,37 ; p=0,0003 **Fonction sexuelle** 4,02 vs 2,80 ; p=0,015
[CHAPMAN2011] Prospective monocentrique	103 femmes BRCA1/2 Age médian au moment de l'annexectomie ±hystérectomie : 46 [31-68] ans Suivi 6 ans après la chirurgie	53 % MSL[99]	Sans THM vs avec THM : **Nombre de symptômes ménopausiques** 3,9 vs 2,8 ; p=0,06

CONCLUSIONS

Impact du THM sur les symptômes ménopausiques (qualité de vie et symptômes vasomoteurs)

- Le THM améliore les symptômes ménopausiques tels que les troubles vasomoteurs. Son effet est inconstant sur les troubles sexuels qui sont d'origine multifactorielle. **Niveau de preuve : C**

Impact du THM sur le risque de cancer du sein ou des annexes

Les études évaluant l'impact du THM après annexectomie sur l'incidence du cancer du sein ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein dans la population spécifique de femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Ces études suggèrent un risque inchangé, voire pour l'une d'entre elles une réduction du risque.

Une 1ère étude de cohorte prospective portant sur 462 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (155 femmes avec annexectomie bilatérale dont 93 femmes avec THM et 307 femmes sans annexectomie dont 21 femmes avec THM) rapporte que l'utilisation du THM après annexectomie bilatérale prophylactique ne semble pas modifier de façon significative le risque de cancer du sein : il persiste une réduction du risque de cancer du sein après annexectomie bilatérale chez les femmes prenant un THM (HR=0,37 [0,14-0,96]) en comparaison avec les femmes n'ayant pas fait l'annexectomie. Les femmes ayant eu une annexectomie avant l'âge de 50 ans n'avaient pas de sur-risque de cancer du sein en cas de prise de THM, par rapport aux femmes de ce sous-groupe ne prenant pas de THM (HR=1,35 ; IC95 % [0,16-11,58]) [REBBECK2005]. Cependant, le faible nombre d'événements et la durée de suivi limitent l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs, les femmes qui ont eu une ovariectomie et celles qui n'en ont pas eu n'étaient pas strictement comparables, en termes d'âge, de parité et de tabagisme [REBBECK2005].

Par ailleurs, une deuxième étude cas-témoins portant sur des femmes présentant une mutation de BRCA1 ménopausées suggère que l'utilisation du THM serait associée à une réduction statistiquement significative du risque de cancer du sein (OR=0,58 ; IC95 % [0,35-0,96] ; p=0,03), et ce bien que 68 % des tumeurs aient été RE- (population exclusivement BRCA1) [EISEN2008]. Cette réduction demeure significative lorsque le THM par œstrogènes seuls était considéré (OR=0,51 ; IC95 % [0,27-0,98] ; p=0,04) ; elle perd sa significativité pour les THM oestroprogestatifs (OR=0,66 ; IC95 % [0,34-1,27] ; p=0,21) ou lorsque seuls les sous-groupes de femmes ménopausées chirurgicalement ou naturellement étaient considérés (OR=0,48 ; IC95 % [0,19-1,21] ; p=0,12 et OR=0,68 ; IC95 % [0,37-1,27] ; p=0,22) [EISEN2008]. Ce résultat est à considérer avec prudence en raison du faible effectif des sous-groupes, notamment de celui des femmes ménopausées chirurgicalement (62 paires). La durée et le moment de l'utilisation du THM (utilisatrices actuelles ou anciennes utilisatrices) ne semblent pas associés à une modification du risque du cancer du sein ; il en est de même pour l'âge au diagnostic ou à la ménopause [EISEN2008]. La plupart des résultats sont cependant issus d'analyses en sous-groupes avec des effectifs faibles. La méthodologie (questionnaire auto-administré et complété en moyenne 5,6 ans après le

[97] MENopause-specific Quality Of Life questionnaire : validité et fiabilité prouvées pour chacune des 4 dimensions vasomotrice (0,73), physique (0,78), psychologique (0,75) et sexuelle (0,83).
[98] Sexual Activity Questionnaire- ; dimensions : plaisir (désir, jouissance, satisfaction)-dyspareunie (sécheresse vaginale, douleur à la pénétration)-fréquence de l'activité sexuelle
[99] Menopause Symptoms List : sécheresse vaginale, faible contrôle de la vessie, troubles sexuels, dyspareunie, gain de poids, bouffées de chaleur, troubles de la mémoire, diminution de la concentration et dépression.

diagnostic du cancer du sein) génère un éventuel biais de sélection, une partie des patientes sous THM avec une survie relativement courte pouvant être décédées [EISEN2008].

Chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein, le fait d'avoir été utilisatrice de THM dans le passé ne semble pas avoir d'impact sur le risque de cancer du sein controlatéral (BRCA1 : RR=0,87 ; IC95 % [0,22-3,54]) ; BRCA2 : RR=0,58 ; IC95 % [0,15-2,25]) [FIGUEIREDO2010]. À noter le faible effectif dans cette étude en particulier celui des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 utilisatrices de THM (24 femmes) ainsi que l'absence de données sur la durée de prise de THM.

Tableau 39 : Impact du THM sur le risque de cancer du sein

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein
[REBBECK2005] **Étude de cohorte prospective multicentrique**	462 femmes BRCA1/2 **Cas :** 155 femmes avec annexectomie bilatérale dont 93 femmes avec THM **Témoins :** 307 femmes sans Annexectomie dont 21 femmes avec THM Suivi post-opératoire : 3,6 ans Âge moyen au moment de l'annexectomie : 42,7 ans	<u>Ovariectomie à tout âge</u> **Sans THM (n=62)** HR=0,38; IC95 % [0,09-1,59] **THM tout type (n=93)** HR=0,37 ; IC95 % [0,14-0,96] **THM par œstrogènes seuls (n=50)** HR=0,44; IC95 % [0,12-1,61] **THM progestatifs ± œstrogènes (n=34)** HR=0,43; IC95 % [0,07-2,68] <u>Ovariectomie < 50 ans</u> **Sans THM (n=50)** HR=0,59 ; IC95 % [0,14-2,52] **THM tout type (n=89)** HR=0,30 ; IC95 % [0,11-0,85] **THM par œstrogènes seuls (n=50)** HR=0,44 ; IC95 % [0,12-1,61] **THM progestatifs ± œstrogènes (n=34)** HR=0,43; IC95 % [0,07-2,68]
[EISEN2008] **Étude de type cas-témoins multicentrique**	472 femmes BRCA1 - 236 cas avec cancer à la ménopause - 236 témoins sans cancer à la ménopause Durée moyenne d'utilisation du THM : - - cas : 4,0 ans - témoins : 3,7 ans	<u>THM vs sans THM</u> OR=0,58 ; IC95 % [0,35-0,96]; p=0,03 **ménopause chirurgicale** OR=0,48 ; IC95 % [0,19-1,21] ; p=0,12 (NS) **ménopause naturelle** OR=0,68 ; IC95 % [0,37-1,27] ; p=0,22 (NS) <u>THM (œstrogènes seuls) vs sans THM</u> OR=0,51 ; IC95 % [0,27-0,98] ; p=0,04 <u>THM (œstrogènes + progestatifs) vs sans THM</u> OR=0,66 ; IC95 % [0,34-1,27] ; p=0,21 (NS)
[FIGUEIREDO2010] **Étude de cas-témoins**	- Cas : 705 femmes avec cancer du sein controlatéral asynchrone 705 femmes avec cancer du sein unilatéral - Témoins : 1398 femmes avec un cancer du sein unilatéral dont 181 BRCA1/2 1398 femmes avec cancer bilatéral asynchrone 181 femmes BRCA1/2	<u>Sous THM</u> **BRCA1** : RR=0,87 ; IC95 % [0,22-3,54] **BRCA2** : RR=0,58 ; IC95 % [0,15-2,25]

Dans une étude cas-témoins, après appariement sur la date de naissance, l'âge à la ménopause, le tabagisme et la parité, la prise de THM ne semble pas associé à un sur-risque de cancer des annexes (ovaires et trompes), même après stratification par statut mutationnel [KOTSOPOULOS2006]. De même, aucune association significative n'a été observée entre le risque de cancer des annexes et la prolongation de la durée de prise du THM. À noter que les données ont été collectées via un questionnaire auto-administré et que le modèle multivarié n'était pas ajusté sur toutes les variables connues [KOTSOPOULOS2006].

Tableau 40. Impact du THM sur le risque de cancer des annexes

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer des annexes
[KOTSOPOULOS2006] **Étude cas-témoins multicentrique internationale**	Femmes BRCA1/2 : 162 paires (cas et témoins)	Sans THM vs THM : **Global**: OR=0,93; IC95 % [0,56-1,56]; p=0,79 (NS) **BRCA1**: OR=0,92; IC95 % [0,50-1,70]; p=0,80 (NS) **BRCA2**: OR=0,89; IC95 % [0,29-2,39]; p=0,74 (NS) THM à base d'œstrogènes vs sans THM OR=1,50 ; IC95 % [0,73-3,11] ; p=0,27 (NS) OR[100] = 1,02 ; IC95 % [0,47-2,22] ; p=0,96 (NS) THM à base de progestatifs vs sans THM OR=0,57 ; IC95 % [0,24-1,35] ; p=0,20 (NS) OR[101]= 0,80; IC95 % [0,32-2,00] ; p=0,63 (NS)

CONCLUSIONS

Impact du THM sur le risque de cancer du sein ou des annexes

- Les études ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein ou de cancer des annexes liée à la prise de THM dans les populations de femmes indemnes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, mais avec un faible recul et des études d'effectifs limités. **Niveau de preuve : C**

Impact du THM sur la mortalité

La prise de THM jusqu'à 45 ans ou plus semble éviter l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire observée chez les femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale avant 45 ans : HR=0,65 ; IC95 % [0,30-1,41] ; p=0,28 en cas de prise de THM jusqu'à au moins 65 ans ; HR=1,84 ; IC95 % [1,27-2,68] ; p=0,001 en l'absence de THM ou en cas d'interruption avant 45 ans [RIVERA2009]. D'autres données confirment cet effet protecteur du THM [LOBO2007] (revue générale, d'après [LOKKEGAARD2006][102]) [ROCCA2006].

Une méta-analyse publiée en 2004 portant sur les données de 30 essais incluant au total 26 708 patientes a évalué l'impact du THM (versus placebo ou versus pas de traitement) sur la mortalité chez des femmes ménopausées de la population générale en fonction de la tranche d'âge (femmes âgées de moins de 60 ans, et femmes âgées de plus de 60 ans) [SALPETER2004]. Les résultats mettent en évidence un effet bénéfice du THM sur la mortalité globale dans le groupe des femmes âgées de moins e 60 ans (OR : 0,61 ; IC95 % [0,39-0,95] par rapport aux femmes âgées de plus de 60 ans (OR : 1,03 ; IC95 % [0,90-1,18] ; différence significative entre les 2 tranches d'âge : p=0,03).

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, selon une étude reposant sur un modèle de Markov, l'ovariectomie prophylactique réalisée avant la ménopause naturelle entraînerait une augmentation de l'espérance de vie indépendamment de l'utilisation du THM avant la chirurgie, avec un gain d'environ 3,34 à 4,65 ans (en fonction de l'âge de réalisation de la chirurgie). L'utilisation du THM après l'ovariectomie jusqu'à l'âge de 50 ans semble associée à de légères modifications de l'espérance de vie (+0,17 si pris à partir de 40 ans à -0,34 ans si pris à partir de 30 ans). L'utilisation du THM à vie était associée à une diminution de l'espérance de vie (-0,79 à -1,09 ans) [ARMSTRONG2004]. Ces résultats sont à considérer avec prudence compte tenu des limites méthodologiques inhérentes à la modélisation.

[100] Après ajustement sur les variables parité (0,1,2 et ≥3), contraception orale et pays de résidence
[101] Après ajustement sur les variables parité (0,1,2 et ≥3), contraception orale et pays de résidence
[102] Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. Maturitas 2006;53:226-233.

Tableau 41. Impact du THM sur la mortalité

Identifiant Type d'étude	Mortalité globale / espérance de vie
[ARMSTRONG2004] **Modèle de Markov**	**Gain/perte en espérance de vie** **Indépendamment de l'âge de l'utilisation du THM** : +3,34 à +4,65 ans **THM reçu jusqu'à 50 ans** : +0,17 (si pris à partir de 40 ans) à -0,34 ans (si pris à partir de 30 ans) **THM reçu à vie** : -0,79 à -1,09 ans
[ROCCA2006]	**Mortalité globale** Ovariectomie < 45 ans **THM reçu jusqu'à 45 ans** HR=1,27 ; IC95 % [0,67-2,39] ; p=0,46 (NS) **THM non reçu avant 45 ans** HR=1,93 ; IC95 % [1,25-2,96] ; p=0,003
	Mortalité cardiovasculaire **Annexectomie avant 45 ans sans THM ou arrêté avant 45 ans** HR=1,84 ; IC95 % [1,27-2,68] ; p=0,001 **Annexectomie avant 45 ans avec THM jusqu'à 45 ans** HR=0,65 ; IC95 % [0,30-1,41] ; p=0,28 (NS)
	26 708 femmes ménopausées de la population générale (suivi de 119 118 années-femmes), avec 14 147 femmes traitées par THM et 12561 femmes recevant un placebo ou ne recevant pas de traitement (bras contrôle) Odds ratio pour la mortalité globale (THM vs bras contrôle) : - Age < 60 ans : OR : 0,61 ; IC95 % [0,39-0,95] - Age > 60 ans : OR : 1,03 ; IC95 % [0,90-1,18] Différence significative entre les 2 tranches d'âge (p=0,03)

CONCLUSIONS

Impact du THM sur la mortalité

- La prise de THM jusqu'à 45 ans ou plus semble permettre d'éviter l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire observée chez les femmes ayant eu une annexectomie bilatérale avant 45 ans.
- Dans une étude de modélisation, le THM utilisé jusqu'à 50 ans, après une annexectomie bilatérale à l'âge de 40 ans, semble associé à une légère augmentation de l'espérance de vie. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

THM

- Le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et indemnes de cancer du sein, après annexectomie bilatérale même sans mastectomie.
- Chez les femmes sans symptômes climatériques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans, le THM peut se discuter.
- La durée de prescription obéit aux mêmes recommandations que celles de la population générale (durée minimale nécessaire)[103].
- Pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, le THM est contre-indiqué.

[103] « Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause – Orientations générales – Conclusions et Recommandations » ANAES-AFSSAPS, mai 2004.

CONTRACEPTION

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS DE 2009 [INCA2009]

Contraception

« La littérature a montré que la contraception orale est associée à une réduction importante et prolongée du risque de cancer de l'ovaire, y compris dans les populations BRCA1/2 (niveau de preuve 2). En revanche, son influence sur le risque de cancer du sein est mal évaluée compte tenu du caractère rétrospectif des études, des risques de biais, qui sont probablement encore plus importants que dans les études faites dans la population générale, et incitent à une grande prudence dans l'interprétation de ces données qui sont parfois contradictoires (niveau de preuve 4).
→ Il n'y a pas lieu actuellement de contre-indiquer l'utilisation de la pilule contraceptive chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 (accord professionnel). Les patientes doivent être informées des bénéfices probables de la contraception orale sur la réduction du risque de cancer de l'ovaire (grade B). »

Oestroprogestatifs (oraux ou non)

RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER DU SEIN

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, 3 méta-analyses [IODICE2010] [CIBULA2011] [MOORMAN2013] concordent et rapportent une absence d'association significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein (cf. Tableau).

Selon le statut mutationnel

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, il n'a pas été constaté d'association significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein dans les 3 méta-analyses (cf. Tableau).

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, les méta-analyses de Iodice et Moorman ne retrouvent pas d'association significative [IODICE2010] [MOORMAN2013]. Seule la méta-analyse de Cibula met en évidence une augmentation du risque de cancer du sein lorsque l'analyse est limitée au groupe des études de cohorte (HR=1,48 ; IC95 % [1,14-1,92]) [CIBULA2011]. L'étude récente de Kotsopoulos retrouve un faible excès de risque (HR=1,18 ; IC95 % [1,03-1,36]) [KOTSOPOULOS2014].

Tableau 42. Association entre les contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

Référence Population étudiée	[IODICE2010]	[CIBULA2011]	[MOORMAN2013]
BRCA1/2	RR=1,13 ; IC95 % [0,88-1,45] → NS	OR=0,80 ; IC95 % [0,59-1,08] ; p=0,147 → NS	OR=1,21; IC95 % [0,93-1,58] → NS
BRCA1	RR=1,09 ; IC95 % [0,77-1,54] → NS	Dans les études cas-témoins (3) OR = 1,08 IC95 % [0,94-1,25] p=0,25 → NS Dans les études de cohorte (2) : OR=1,48 ; IC95 % [1,14-1,92] p=0,003 → S	OR=1,19; IC95 % [0,92-1,55] → NS
BRCA2	RR=1,15 ; IC95 % [0,61-2,18 → NS	OR=1,03; IC95 % [0,81-1,32] → NS	OR=1,36; IC95 % [0,89-2,10] → NS

De même, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, il n'a pas été constaté d'association significative entre un antécédent de prise de contraceptifs oraux avant le 1er cancer et le risque de cancer du sein controlatéral [FIGUEREIDO2010], [KOTSOPOULOS2014].

Durée de la prise

Le risque de cancer du sein ne semble pas associé à la durée de la prise des contraceptifs oraux, tel que rapporté dans la méta-analyse de 4 études publiées (RR à 1 an = 1,01 ; RR à 5 ans = 1,06 ; RR à 10 ans = 1,13 ; p=0,20) [IODICE2010].

L'étude de Kotsopoulos (élargissement de l'étude de [NAROD2002] incluse dans la méta-analyse de IODICE2010) retrouve une augmentation significative du risque de cancer du sein pour une prise au-delà de 5 ans (durée de prise supérieure à 5 ans et inférieure à 10 ans : OR=1,19 ; IC95 % IC [0.99–1.43] ; p=0,07), plus importante pour une durée de prise au-delà de 10 ans de prise chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (pour une durée de prise d'au moins 10 ans et inférieure à 15 ans : OR=1.27 ; IC95 % [1.02–1.60] ; p=0.04) [KOTSOPOULOS2014].

Âge de début

La méta-analyse de 3 études (2229 cas) [IODICE2010] ne rapporte pas de sur-risque significatif de cancer du sein quel que soit l'âge du début de prise des contraceptifs pour les femmes mutées BRCA1/2 (<20 ans : HR=1,28 ; IC95 % [0,91-1,79] ; >20 ans : HR=1,24 ; IC95 % [0,80-1,90] ; p=0,53) [KOTSOPOULOS2014].

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, l'étude de Kotsopoulos met en évidence un sur-risque associé à une prise ayant débuté avant 20 ans (OR=1,45 ; IC95 % [1,20-1,75] ; p=0,00001) [KOTSOPOULOS2014].

L'étude de Brohet a spécifiquement étudié l'impact de la prise d'oestroprogestatifs avant la première grossesse menée à terme, et a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein aussi bien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=1,49 ; IC95 % [1,05-2,11]) que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (HR=2,58 ; IC95 % [1,21-5,49]) [BROHET2007].

Type d'oestroprogestatifs

Il n'y a pas d'études évaluant d'éventuelles différences entre les différents contraceptifs oestroprogestatifs et l'augmentation du risque de cancer du sein.

Seule la prise de contraceptifs oraux avant les années 1975 serait associée à une augmentation significative du risque de cancer du sein (RR=1,47 ; IC95 % [1,06-2,04]) [IODICE2010].

RISQUE DE CANCER DU SEIN CONTROLATÉRAL CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN 1ER CANCER DU SEIN

Globalement, chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, il n'a pas été constaté d'association significative entre un antécédent de prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein controlatéral (cf. Tableau 19).

Tableau 43. Association entre les contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

Référence Population étudiée	[FIGUEIREDO2010]	[KOTSOPOULOS2014] (élargissement de la cohorte de [NAROD2002]
Population générale	RR=0,87; IC95 % [0,66-1,15] → NS	-
BRCA1	RR=2,38; IC95 % [0,72-7,83] → NS	Sur-risque pour chaque année de prise supplémentaire : OR=1,03 ; IC95 % [1,01-1,05] ; p=0,004 → S

RISQUE DE CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, les résultats concordent et indiquent une réduction significative du risque de cancer des annexes associée à une prise antérieure de contraceptifs oraux, significative dans les trois méta-analyses [IODICE2010] [CIBULA2011] [MOORMAN2013].

Lorsque les 2 statuts mutationnels BRCA1 et BRCA2 sont considérés séparément, cette réduction est retrouvée dans les trois méta-analyses mais elle n'est pas significative pour les femmes BRCA2 dans la méta-analyse de Moorman [MOORMAN2013] (cf.

Tableau 420).

Cette réduction est retrouvée dans l'étude de Ferris portant sur 5780 femmes dont 642 avec mutation BRCA1/2 (76/353 dans le bras contraceptifs oraux et 566 sur 5427 dans le bras contrôle) mais n'est pas statistiquement significative [FERRIS2014].

Tableau 44. Association entre les contraceptifs oraux et le risque de cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

Référence Population étudiée	[IODICE2010]	[CIBULA2011]	[MOORMAN2013]
BRCA1/2	SSR=0,50 ; IC95 % [0,33-0,75] → S	OR=0,57 ; IC95 % [0,47-0,70] ; p<0,001 → S	OR=0,58 ; IC95 % [0,46-0,73] → S
BRCA1	SSR=0,51; IC95 % [0,40-0,65] → S	OR=0,56; IC95 % [0,46-0,69] → S	OR=0,55; IC95 % [0,47-0,66] → S
BRCA2	SSR=0,50; IC95 % [0,29-0,89] → S	OR=0,49; IC95 % [0,32-0,77] → S	OR=0,65; IC95 % [0,34-1,24] → NS

Durée de la prise de contraceptifs

L'importance de la réduction du risque de cancer des annexes semble associée à la durée de la prise des contraceptifs oraux [CIBULA 2011] [IODICE2010].

Pour chaque décennie supplémentaire de prise de ces contraceptifs, cette réduction du risque est confirmée de façon linéaire ((RR1 an = 0,96 ; IC95 % [0,96-0,97] ; RR5 ans = 0,80 ; IC95 % [0,73-0,88] ; RR10 ans = 0,64 ; IC95 % [0,53-0,78] ; p<0,01) [IODICE2010].

Dans la méta-analyse de Moorman, les données sur les durées de prise n'étaient pas suffisamment homogènes pour conclure [MOORMAN2013]. Par contre, chaque étude considérée individuellement suggère une forte relation inverse entre la durée de la prise et le risque de cancer des annexes ; cette association est linéaire dans certaines de ces études [ANTONIOU2009].

Autres résultats

Dans l'étude d'Antoniou, après l'arrêt, l'effet protecteur des contraceptifs oraux semble diminuer avec le temps (< 10 ans : RR=0,29 ; IC95 % [0,18-0,48] ; p=10-6 vs ≥ 10 ans : RR=0,85 ; IC95 % [0,59-1,21] ; p=0,36) [ANTONIOU2009].

L'effet protecteur n'est pas influencé par l'âge de début de la prise (HR <20 ans = 1,00 ; HR 20-24 ans = 0,88 ; IC95 % [0,51-1,50] ; p=0,63 ; HR ≥ 25 ans = 0,96 ; IC95 % [0,53-1,73] ; p=0,89).

L'année de début (avant ou après 1975) ne modifie pas l'importance de l'effet protecteur.

Autres contraceptifs : microprogestatifs, macroprogestatifs, dispositif intra-utérin au levonorgestrel (DIU LNG)

Pour cette question, aucune étude menée exclusivement chez les femmes BRCA1/2 n'a été retrouvée. Les données présentées concernent donc les femmes de la population générale (tous risques confondus).

RISQUE DE CANCER DU SEIN

Microprogestatifs (POP[104])

Globalement, l'utilisation de microprogestatifs seuls ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein (« ever users » : RR=1,1 ; IC95 % [0,8-1,7]) tandis qu'une augmentation est constatée sous œstroprogestatifs (RR=1,3 ; IC95 % [1,1-1,6]) [KUMLE2002]. En revanche, les utilisatrices actuelles ou récentes (dans l'année précédente) de microprogestatifs seuls présentent un sur risque à la limite de la significativité de cancer du sein (RR=1,6 ; IC95 % [1,0-2,4]) au même titre que les oestroprogestatifs (RR=1,5 ; IC95 % [1,0-2,0]) [KUMLE2002]. Cette étude prospective a inclus un large effectif et observé un grand nombre d'événements (1008 cancers invasifs du sein) [KUMLE2002]. L'étude de cohorte NOWAC [DUMEAUX2003] ne retrouve pas d'augmentation du risque de cancer du sein quelle que soit la durée de prise du microprogestatif (RR: 0.85 (0.62–1.17) pour les utilisatrices moins de 3 ans ; RR: 1.14 (0.77–1.70) pour les utilisatrices plus de 3 ans).

Tableau 45. Association entre les microprogestatifs et le risque de cancer du sein

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein
[KUMLE2002] **Étude de cohorte prospective**	103 027 femmes Microprogestatifs seuls ou œstroprogestatifs Suivi : 8 ans	Utilisatrices actuelles ou récentes (vs jamais utilisatrices) **Oestroprogestatifs** RR=1,5 ; IC95 % [1,0-2,0] **Microprogestatifs seuls** RR=1,6 ; IC95 % [1,0-2,4] Utilisatrices dans le passé ou actuelles (vs jamais utilisatrices ou « never urser ») **Oestroprogestatifs** RR=1,3 ; IC95 % [1,1-1,6] **Microprogestatifs seuls** RR=1,1 ; IC95 % [0,8-1,7]
[DUMEAUX2003] **Étude de cohorte**	96362 femmes âgées de 30 à 70 ans Microprogestatifs	Utilisatrices depuis moins de 3 ans : RR: 0.85 (0.62–1.17) Utilisatrices depuis plus de 3 ans : RR: 1.14 (0.77–1.70)

Macroprogestatifs

Globalement, les macroprogestatifs seuls ne semblent pas associés à une augmentation du risque de cancer du sein [PLUBUREAU1994] (RR=1,01 ; IC95 % [0,93-1,11]) [FABRE2007].

En termes de durée d'utilisation, les résultats ne sont pas concordants. En effet, l'équipe de Plu-Bureau rapporte une absence d'association [PLUBUREAU1994], dans une population de femmes ayant une mastopathie bénigne, comportant un sous-groupe traité par orgamétril qui « tire le risque vers le bas » alors que celle de Fabre dans une population générale, avec des indications de prescription des molécules et durées de prise variées, rapporte une augmentation significative du risque de cancer du sein :

- associée à une utilisation prolongée depuis plus de 4,5 ans au-delà de l'âge de 40 ans (RR=1,44 ; IC95 % [1,03-2,00]) [FABRE2007] ;
- lobulaire parmi les utilisatrices actuelles (HR=1,51 ; IC95 % [1,02-2,24]) et les anciennes utilisatrices (HR=1,38 ; IC95 % [1,08-1,75]) [FABRE2008] ;
- de statut tumoral RE+/RP+ parmi les utilisatrices actuelles pendant une durée ≥ 4,5 ans (HR=1,68 ; IC95 % [1,05-2,68]) [FABRE2008] ;

[104] Progestin Only Pills

- de statut tumoral RE+/RP- parmi les utilisatrices actuelles pendant une durée < 4,5 ans (HR=1,61 ; IC95 % [1,05-2,46]) [FABRE2008].

À l'arrêt du traitement et quelle que soit la durée d'utilisation, le sur-risque s'annulait [FABRE2007].

En revanche, lorsqu'ils ont été évalués séparément, les dérivés de la 19-nortestostérone semblent diminuer ce risque (HR=0,48 ; IC95 % [0,25-0,90]) [PLUBUREAU1994]. L'utilisation des autres macroprogestatifs n'était pas associée à une modification du risque de cancer du sein ; à noter que le recul n'était pas suffisant pour obtenir une bonne estimation de ce risque, que certains composés ne sont plus disponibles en France et qu'aucun macroprogestatif n'a l'AMM dans l'indication « contraception » en France. De plus dans cette étude, la population n'est pas exclusivement à risque génétique de cancer du sein. Malgré l'effectif relativement élevé, nous notons le faible nombre d'événements (44 cancers du sein) [PLUBUREAU1994]. Les 2 études de Fabre portent quant à elles sur un nombre d'événements beaucoup plus élevé (respectivement, 2390 cancers du sein invasifs / 73664 femmes évaluées et 2264 de cancers invasifs / 67057 femmes évaluées) et ont l'avantage d'être prospectives [FABRE2007] [FABRE2008]. Toutefois, elles ne distinguent pas les schémas d'utilisation de ces thérapeutiques progestatives (doses et durée mensuelles) ni le type de progestatif [FABRE2007] [FABRE2008].

Tableau 46. Association entre les macroprogestatifs et le risque de cancer du sein

Référence Type d'étude	Population Intervention	Risque de cancer du sein
[PLUBUREAU1994] **Étude de cohorte rétrospective multicentrique (2 centres français)**	1150 femmes non ménopausées Avec pathologies bénignes du sein Age : 20-50 ans Progestatif seul Suivi : 12462 femmes-années > 10 ans pour 82 % des patientes	<u>Toutes molécules confondues</u> **Utilisatrices passées ou actuelles (ever users) (vs never users)** RR[105]= 0,68 ; IC95 % [0,37-1,25] **1-36 mois** RR=0,82 ; IC95 % [0,42-1,63] **37-72 mois** RR=0,52 ; IC95 % [0,17-1,54] **≥ 73 mois** RR=0,49 ; IC95 % [0,18-1,39] p=0,11 <u>19-nortestostérone</u> **Utilisatrices passées ou actuelles (vs never users)** RR=0,48 ; IC95 % [0,25-0,90] **1-36 mois** RR=0,57 ; IC95 % [0,28-1,18] **37-72 mois** RR=0,43 ; IC95 % [0,13-1,45] **≥ 73 mois** RR=0,27 ; IC95 % [0,06-1,17] p=0,02
[FABRE2007] **Étude de cohorte prospective E3N**	73 664 femmes non ménopausées Age moyen : 51,8 ans Macroprogestatif seul > 40 ans Suivi moyen : 9,1 ans	**Utilisatrices passées ou actuelles** RR=1,01 ; IC95 % [0,93-1,11] ; p=0,77 **Anciennes utilisatrices** RR=1,06 ; IC95 % [0,88-1,27] ; p NP **Utilisatrices actuelles depuis plus de 4,5 ans** RR=1,44 ; IC95 % [1,03-2,00] ; p=0,034
[FABRE2008] **Étude de cohorte prospective E3N**	67 057 femmes non ménopausées^ Age : 40-64 ans Macroprogestatif seul > 40 ans	<u>Cancer lobulaire</u> **Utilisatrices passées ou actuelles** HR=1,40 ; IC95 % [1,12-1,76] **Utilisatrices actuelles** HR=1,51 ; IC95 % [1,02-2,24] → **<4,5 ans :** HR=1,57 ; IC95 % [1,04-2,37] → **≥4,5 ans** : HR=1,17 ; IC95 % [0,43-3,19] **Anciennes utilisatrices** HR=1,38 ; IC95 % [1,08-1,75] <u>Statut tumoral RE/RP</u> **Utilisatrices actuelles pendant une durée ≥ 4,5 ans** → **RE+/RP+ :** HR=1,68 ; IC95 % [1,05-2,68] → **RE+/RP-:** HR=1,07; IC95 % [0,34-3,39]

[105] Ajustement sur l'âge, le niveau socio-économique, l'âge des premières règles, l'histoire familiale de cancer du sein chez les apparentées du 1er degré, type de pathologie bénigne du sein, utilisation de contraceptifs oraux, parité, âge à la première grossesse à terme et la modification du statut ménopausique durant le suivi.

		→ **RE-/RP-:** HR=0,77; IC95 % [0,19-3,14] → **RE-/RP+:** HR=1,48; IC95 % [0,35-6,22] **Utilisatrices actuelles pendant une durée < 4,5 ans** → **RE+/RP+ :** HR=0,88 ; IC95 % [0,67-1,17] → **RE+/RP- :** HR=1,61 ; IC95 % [1,05-2,46] → **RE-/RP-:** HR=1,18; IC95 % [0,73-1,92] → **RE-/RP+:** HR=0,85; IC95 % [0,39-1,83]

Dispositif intra-utérin au levonorgestrel (DIU LNG)

Globalement, l'utilisation du dispositif intra-utérin (DIU) au levonorgestrel (DIU LNG) ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein. Il en est de même lorsque les sous-groupes par tranches d'âge de 5 ans sont considérés [BACKMAN2005]. De même, aucune association n'a été observée entre la durée d'exposition au DIU LNG (temps depuis l'insertion) et l'incidence annuelle de cancer du sein, et ce aussi bien dans les sous-groupes (par tranches d'âge de 5 ans) que globalement [BACKMAN2005]. Ces résultats sont cependant à considérer avec prudence étant donné que les principaux facteurs de confusion connus, en particulier la parité, n'ont pas été pris en compte et que le taux de « perdues de vue » est relativement important [BACKMAN2005].

Ces facteurs de confusion ont été pris en compte dans une autre étude cas-témoins qui a comparé le DIU LNG au DIU au cuivre ; pour ce dernier, l'absence d'association avec le cancer du sein ayant déjà été prouvée [DINGER2011]. Les résultats concordent avec ceux de l'étude antérieure [BACKMAN2005] et rapportent une absence d'association du DIU LNG avec le risque de cancer du sein :

- Chez les utilisatrices passées ou actuelles (ever users) : OR[106]= 0,99 ; IC95 % [0,88-1,12] ;
- Chez les utilisatrices actuelles : OR[107]= 0,85 ; IC95 % [0,52-1,39] ;
- en termes de cancer invasif (OR=1,00 ; IC95 % [0,88-1,13]) ou de cancer invasif avec métastases (OR=0,91 ; IC95 % [0,73-1,12) ;
- quelle que soit la tranche d'âge (30-39 ans : OR=0,72 ; IC95 % [0,43-1,21] ; 40-49 ans : OR=1,02 ; IC95 % [0,90-1,16]) [DINGER2011]

Une étude de cohorte finlandaise incluant 93 843 femmes (avec une période d'observation de 1 032 767 années-femmes) rapporte une augmentation du risque de cancer du sein avec l'utilisation d'un DIU LNG (SIR : 1,19 1.19 ; IC95 % [1.13-1.25] ; 1542 cancers du sein observés versus 1292 cancers du sein attendus) [SOINI2014] [SOINI2016].

[106] Ajutement sur l'IMC, l'histoire familiale de cancer du sein, l'âge à la première naissance, l'âge aux premières règles et l'activité physique.
[107] Ajutement sur l'IMC, l'histoire familiale de cancer du sein, l'âge à la première naissance, l'âge aux premières règles et l'activité physique.

Tableau 47. Association des DIU LNG avec le risque de cancer du sein

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer du sein
[BACKMAN2005] **Analyse de données collectées à partir d'une étude « post-marketing »**	- 17 360 femmes avec DIU LNG Âge moyen : 35,4 ans - population contrôle : femmes de la population générale finlandaise, registre depuis 1998 30 – 54 ans	DIU LNG vs population générale finlandaise **Incidence / 100 000 femmes-années** 30-34 ans : 27,2 vs 25,5 35-39 ans : 74,0 vs 49,2 40-44 ans : 120,3 vs 122,4 45-49 ans : 203,6 vs 232,5 50-54 ans : 258,5 vs 272,6
[DINGER2011] **Étude cas-témoins**	- 5 113 cas avec cancer du sein : DIU LNG (22 %), DIU au cuivre (22 %) âge moyen : 44,5 ans - 20 452 témoins sans cancer du sein DIU LNG (21 %), DIU au cuivre (21 %) âge moyen : 44,2 ans	DIU LNG vs DIU cuivre **Utilisatrices passées ou actuelles** OR[108]= 0,99 ; IC95 % [0,88-1,12] **Utilisatrices actuelles** (au moment du diagnostic du cancer du sein) OR[109]= 0,85 ; IC95 % [0,52-1,39] **Sous-groupes par tranches d'âge de 5 ans** 30-39 ans : OR=0,72 ; IC95 % [0,43-1,21] 40-49 ns : OR=1,02 ; IC95 % [0,90-1,16]
[SOINI2014] **[SOINI2016]**	93 843 femmes avec DIU LNG (avec une période d'observation de 1 032 767 années-femmes)	SIR : 1,19 1.19 ; IC95 % [1.13-1.25] ; 1542 cancers du sein observés versus 1292 cancers du sein attendus

RISQUE DE CANCER DES ANNEXES

Une seule étude a été identifiée ; elle évalue l'impact sur le risque de cancer des annexes de l'utilisation des microprogestatifs (doses cumulées et durée d'utilisation), en comparaison avec les oestroprogestatifs.

En cas d'utilisation de microprogestatifs (POP) seuls, aucune association avec le risque de cancer des annexes n'a été observée tandis que les contraceptifs oraux combinés (œstrogènes et progestatifs) utilisés seuls ou utilisés en alternance avec les microprogestatifs (POP) entraînent une diminution de ce risque [FABER2013].

En termes de doses cumulées (par 100 mg), les POP seuls n'auraient pas d'impact sur le risque de cancer des annexes (OR[110]= 1,01 ; IC95 % [0,97-1,04] ; p=0,764). [FABER2013].

Une étude de cohorte finlandaise incluant 93 843 femmes (avec une période d'observation de 1 032 767 années-femmes) rapporte une diminution du risque de cancer des annexes avec l'utilisation d'un DIU LNG (SIR : 0,60 ; IC95 % [0,45-0,76] avec 59 cancers des annexes observés pour 99 cancers attendus) [SOINI2014].

[108] Ajutement sur l'IMC, l'histoire familiale de cancer du sein, l'âge à la première naissance, l'âge aux premières règles et l'activité physique.
[109] Ajutement sur l'IMC, l'histoire familiale de cancer du sein, l'âge à la première naissance, l'âge aux premières règles et l'activité physique.
[110] Ajustement sur l'âge, la prise ou non de contraceptives, la grossesse, le nombre de grossesse, l'histoire familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire et le THS.

Tableau 48. Association entre les microprogestatifs et le risque de cancer des annexes

Référence Type d'étude	Population Intervention	Cancer des annexes
[FABER2013] **Analyse transversale des données d'une étude cas-témoins MALOVA**[111]	- 554 cas avec un cancer épithélial de l'ovaire - 1 564 témoins population générale 35-79 ans	Oestroprogestatifs **Globalement** OR=0,68 ; IC95 % [0,53-0,88] **Dose cumulée d'œstrogènes / par 100 mg** OR[112]= 0,82 ; IC95 % [0,67-0,99] ; p=0,033 **Dose cumulée de progestatifs / par 100 mg** OR[113]= 1,01 ; IC95 % [0,97-1,04] ; p=0,764 **Durée d'utilisation / par année d'utilisation** OR=0,95 ; IC95 % [0,92-0,98] ; p<0,001 POP seuls **Globalement** OR=0,97 ; IC95 % [0,45-2,14] Prise en alternance ("mixée") COC / POP **Globalement** OR=0,50 ; IC95 % [0,28-0,87]
[SOINI2014]	93 843 femmes (avec une période d'observation de 855 324 années-femmes)	SIR : 0,60 ; IC95 % [0,45-0,76] avec 59 cancers des annexes observés pour 99 cancers attendus

CONCLUSIONS

Contraception et risque de cancer du sein et des annexes

Cancer du sein

- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, il n'y a pas d'association significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein.
- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, un faible sur-risque de cancer du sein a été décrit dans deux études mais n'est pas retrouvé dans les deux principales méta-analyses. **Niveau de preuve : B1.**
- La prise de microprogestatifs ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein en population générale. Une possible augmentation du risque de cancer du sein a été décrite pour une prise prolongée de macroprogestatifs ainsi qu'avec l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au levonorgestrel. Il n'y a pas de données disponibles pour la population spécifique des femmes porteuses de mutations de BRCA1/2. **Niveau de preuve : B2.**

Cancer des annexes

- L'utilisation des contraceptifs oraux diminue le risque de cancer des annexes, y compris chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Niveau de preuve : A.

RECOMMANDATION

Contraception

- L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein.

[111] Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, Hogdall C, Christensen L, Hogdall E et al (2004) Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. Arch Intern Med 164(20):2253–2259.
[112] Ajustement sur l'âge, la prise ou non de contraceptives, la grossesse, le nombre de grossesse, l'histoire familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire et le THS.
[113] Ajustement sur l'âge, la prise ou non de contraceptives, la grossesse, le nombre de grossesse, l'histoire familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire et le THS.

TRAITEMENTS DE L'INFERTILITÉ

De nombreuses études de cohorte ou cas-contrôle ont été menées et n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein dans la population générale après traitement de l'infertilité [SERGENTANIS2014]. Les études épidémiologiques à forte puissance statistique menées en Australie et aux Pays-Bas ont également mis en évidence cette absence de sur-risque [SILVA-IDOS2009]. Il faut toutefois noter que les données plus récentes (comportant donc un recul plus long) tendent à montrer une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes préalablement traitées en vue d'une FIV [JENSEN2008] [PAPPO2008], avec le temps écoulé depuis le traitement (ratio standardisé d'incidence après 20 ans = 1,29) ; IC95 % [1,13-1,46] p=0,01) [JENSEN2008] en cas d'infertilité secondaire (ratio standardisé d'incidence = 1.12 ; IC95 % [1,02-1,22]), et pour quatre cycles de FIV ou plus (ratio standardisé d'incidence de 2,0 ; IC95 % [1,15–3,27]) [JENSEN2008]. Une méta-analyse publiée en 2015 portant sur les données de 20 études de cohortes et de 207 914 femmes de la population générale ayant reçu des traitements hormonaux pour troubles de la fertilité (parmi lesquelles 2347 ont eu un diagnostic de cancer du sein) n'a pas retrouvé d'association entre les traitements de l'infertilité et le risque de cancer du sein (SRR : 1,05 ; IC95 % [0,96-1,14]), notamment pour les traitements par FIV (SRR : 0,96 ; IC95 % [0,80-1,14]) [GENNARI2015].

Une étude a été menée chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou 2 et n'a pas mis en évidence de sur-risque de cancer du sein lié aux traitements par FIV dans cette population [KOTSOPOULOS2008].

Le risque de cancer des annexes (ovaires et trompes) décrit dans les études de cohortes antérieures à 2000 est en réalité plus probablement lié à l'infertilité qu'à l'utilisation de gonadotrophines pour induire une mono-ovulation ou une hyperstimulation [BRINTON2007] [SERGENTANIS2014]. Les études de cohorte et les études cas témoin postérieures à 2000 ne retrouvent pas ce risque [SILVA-IDOS2009] [SERGENTANIS2014]. Un sur-risque de tumeurs borderline de l'ovaire a été rapporté dans plusieurs études (dans l'étude de Ness : OR = 2,43 (IC95 % [1,01-5,88] ; dans l'étude de Parazzini, 4,3 % des patientes présentant une tumeur borderline de l'ovaire avaient suivi un traitement d'infertilité, alors qu'aucune patiente n'en avait suivi dans le groupe des témoins c'est-à-dire des patientes n'ayant pas de tumeur borderline de l'ovaire ; p=0,004 ; dans l'étude de Shushan : OR= 9,38, ; IC95 % [1,66-52,08] ; dans l'étude de cohorte de van Leeuwen : HR=4,23 (1,23-14,33) en comparant à une population de femmes infertiles mais des biais liés aux modalités de surveillance des patientes et à l'âge de survenue des tumeurs sont possibles [NESS2002] [PARAZZINI1998] [SHUSHAN1996] [VANLEEUWEN2011]. Un sur-risque de cancer des annexes chez les femmes traitées par citrate de clomifène pendant plus de 12 cycles a néanmoins été décrit [ROSSING1999]. Ce risque n'est pas retrouvé dans une cohorte britannique avec un suivi à long terme publiée plus récemment [SILVA-IDOS2009]. Une étude de cohorte rétrospective monocentrique publiée en 2016, avec l'inclusion de 106 031 femmes de la population générale (exclusion des femmes ayant une prédisposition génétique au cancer) a comparé les taux d'incidence de cancers du sein et des cancers gynécologiques (cancer des annexes, cancer de l'utérus et cancer du col utérin) chez des femmes de la population générale ayant suivi des traitements de l'infertilité (4363 femmes sont 3214 traitées inducteurs de l'ovulation et 1124 par FIV) à celles n'ayant pas reçu ces traitements [KESSOUS2016]. Après un suivi moyen de 12 ans, les patientes ayant un antécédent de traitement par FIV présentaient des taux d'incidence de cancer des annexes et de cancer utérin significativement plus élevés que celles ayant reçu un traitements par inducteurs de l'ovulation ou celles n'ayant pas eu de traitements de l'infertilité :

- taux d'incidence de cancer des annexes : 0,26 % (vs 0,03 % pour le groupe « inducteurs de l'ovulation » et 0,05 % pour le groupe « sans traitement » ; p=0,009) ;
- taux d'incidence du cancer de l'utérus : 0,30 % (vs 0,12 % pour le groupe « inducteurs de l'ovulation » et 0,05 % pour le groupe « sans traitement » ; p=0,004).

Il n'y avait pas de différence significative pour les taux d'incidence du cancer du sein et du cancer du col de l'utérus.

Chez les femmes ayant eu un traitement de type FIV, le hazard ratio après ajustement pour le risque de cancer des annexes était de 4,0 (IC95 % [1,2-12,6] ; p=0,0022) et pour le risque de cancer de l'utérus de 4,6 (IC95 % [1,4-15,0] ; p=0,011).

Une étude de cohorte publiée en 2015, portant sur une cohorte de 1073 femmes porteuses de la mutation BRCA1/2, ne retrouve pas de sur-risque de cancer des annexes chez 164 femmes ayant reçu un traitement pour infertilité (OR ajusté à l'âge=0,63; IC95 % [0,38-1,05] tous traitements confondus, non significatif) [PERRI2015].

CONCLUSIONS

Traitements de l'infertilité et risque de cancer du sein

- La plupart des études menées dans la population générale ne mettent pas en évidence de sur-risque de cancer du sein après traitement de l'infertilité.
- Les données disponibles chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (1 étude) ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein associé à ces traitements.

Niveaux de preuve :

- - Population générale : B2
- - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 : C

CONCLUSIONS

Traitements de l'infertilité et risque de cancer des annexes

- La plupart des études en population générale ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de cancer des annexes après traitement de l'infertilité.
- Les données disponibles chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (1 étude) ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer des annexes associé à ces traitements. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Traitement de l'infertilité

- Il n'y a pas lieu de différencier la population des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 de la population générale dans les règles de traitement de l'infertilité.
- Le traitement de l'infertilité ne modifie pas les modalités de dépistage mammaire.
- Les recommandations des autorités de santé actuelles sont de limiter la durée d'utilisation du citrate de clomifène dans la population générale [AFSSAPS2004], et donc a fortiori chez les femmes à haut risque.

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ AVANT CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Traitement par analogues de la GnRH

Les données ne sont pas disponibles pour les femmes porteuses de mutations de BRCA1/2 spécifiquement. L'effet protecteur ovarien reste controversé [GERBER2014], la dernière étude publiée [MOORE2015] montre un nombre de grossesses supérieur après traitement par analogues de la GnRH en cours de chimiothérapie. Les données en population générale ne montrent pas d'impact négatif sur le pronostic du cancer du sein [CUZICK2007B] [PAGANI2014].

Congélation d'ovocytes matures (obtenus avec ou sans stimulation ovarienne)

CONGÉLATION D'OVOCYTES MATURES APRÈS UNE STIMULATION DE TYPE FÉCONDATION IN VITRO

Cette stratégie est en cours d'évaluation, notamment en termes d'impact sur le pronostic du cancer du sein, dans la population générale, dans un PHRC national (PHRC CHACRY-01 Lille). Les seules données disponibles, dans la population générale, concernent des protocoles de stimulation non utilisables en France associant des gonadotrophines à du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase [REDDY2012]. Ces données ne montrent pas d'impact délétère sur le pronostic du cancer du sein avec un recul de 2 ans. Des protocoles adaptés utilisables en France permettent de limiter le risque d'hyperstimulation ovarienne [REDDY2014].

CONGÉLATION D'OVOCYTES MATURES APRÈS PONCTION OVARIENNE SANS STIMULATION ET MATURATION IN VITRO DES OVOCYTES IMMATURES

L'efficacité de cette technique n'a pas été évaluée dans le contexte de la préservation de la fertilité.

Ces différentes techniques peuvent être proposées aux patientes dument informées des limites des connaissances scientifiques.

Cryoconservation de cortex ovarien

Cette dernière technique, actuellement encore du domaine de l'évaluation pour la phase de réimplantation du cortex, permet des taux de grossesse de 21 % en moyenne, et comporte un risque théorique de réintroduction de la maladie cancéreuse en cas de localisation secondaire ovarienne occulte [DONNEZ2015] [JENSEN2015].

En raison du principe de précaution, compte tenu du haut risque de cancer des annexes, cette technique n'est pas souhaitable chez les patientes porteuses d'une mutation constitutive délétère de BRCA1 ou BRCA2. Aucune donnée n'est disponible dans cette population.

CONCLUSIONS

Préservation de la fertilité avant chimiothérapie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

Traitement par analogues de la GnRH

- Dans la population générale, les données ne permettent pas de confirmer une efficacité des analogues de la GnRH pour réduire le risque d'infertilité chimio-induite.
- Ils n'ont pas d'impact négatif sur le pronostic du cancer du sein, avec un recul de 6 ans.
- Aucune donnée n'a été retrouvée pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Niveau de preuve :

- femmes atteintes d'un cancer du sein dans la population générale : B2
- femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2 : D

Congélation d'ovocytes matures (obtenus avec ou sans stimulation ovarienne)

- Les données en population générale chez des femmes atteintes d'un cancer du sein ne montrent pas d'impact de cette technique sur le pronostic du cancer du sein, y compris lorsque les ovocytes sont obtenus après stimulation ovarienne, mais elles sont limitées notamment en termes de recul.
- Il n'y a pas de données disponibles pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2.

Niveau de preuve :

- Femmes atteintes d'un cancer du sein dans la population générale : C
- Femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2 : D

Cryoconservation de cortex ovarien

- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant à la sécurité oncologique de la cryoconservation de cortex ovarien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Préservation de la fertilité avant chimiothérapie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- La greffe du cortex ovarien, après cryoconservation, n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation constitutive délétère de BRCA1 ou BRCA2 en raison du principe de précaution.
- Les autres techniques de préservation de la fertilité avant chimiothérapie peuvent être proposées aux patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, dûment informées des limites des connaissances scientifiques.

ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

Introduction

La mise en évidence d'un résultat de test génétique BRCA1/2 positif confronte à une série d'émotions très intenses. Recevoir une information sur son propre risque de développer un cancer peut changer sa représentation de la vie, peut entraîner une confrontation à la mort, à la peur de développer un cancer, générer de la colère face au destin familial, des sentiments d'isolement et de culpabilité d'avoir éventuellement transmis la prédisposition à ses descendants.

Différentes études internationales ([HAMILTON2009] ; [BENNETT2012]) et françaises ([BONADONA2002] ; [HUIART2002] ; [CYPOWYJ2009] ; [BREDART2013]) ont cherché à objectiver les difficultés et les besoins des femmes à risque héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire.

Si la plupart de ces femmes semblent ne pas présenter de détresse psychopathologique au cours de la démarche en oncogénétique, elles sont néanmoins confrontées à des préoccupations importantes liées à la peur du cancer pour elle-même ou leurs proches [VOS2012] et à un surcroît d'anxiété lors de la communication du résultat de test BRCA1/2 et de la prise en considération des mesures de dépistage du cancer ou de réduction du risque de cancer accru. Ces réactions émotionnelles peuvent affecter le bien-être psychologique, exagérer la représentation du risque de cancer et influencer les prises de décision médicale.

La communication de l'information sur le risque génétique s'avère particulièrement complexe. Elle est basée sur des informations probabilistes et des incertitudes quant au risque réel de développer un cancer et aux moyens à mettre en œuvre pour s'en prémunir. Les histoires familiales de cancer sont souvent associées à une forte charge émotionnelle qui s'ajoute à la difficulté pour la consultante d'appréhender les informations communiquées. Des difficultés d'appréhension de leurs risques et de prises de décision médicale en résultent souvent.

A la suite de la communication d'un résultat de test BRCA1/2 positif, la personne se sent vulnérable ; elle peut notamment s'imaginer que la maladie est inévitable et se demander non pas « si » mais « quand » elle va développer le cancer. La perception d'un contrôle possible de la maladie, notamment par les mesures de dépistage du cancer ou de réduction du risque de cancer du sein et des annexes peut atténuer la détresse. Néanmoins, celles-ci peuvent être pénibles à envisager et la personne peut se sentir seule à pondérer les avantages et les limites des différentes options.

La surveillance intensive par des examens cliniques ou radiologiques fréquents ne protège pas du cancer et peut confronter à l'angoisse répétée de la découverte d'une anomalie [BREDART2012]. Outre les conséquences médicales directes de ces gestes, les interventions chirurgicales prophylactiques du sein ou des annexes peuvent porter atteinte à l'image de soi, au sentiment de féminité ; affecter l'image du corps et la sexualité [DENHEIJER2012].

Les données de la littérature sur les attitudes des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 vis-à-vis des différents modes dépistage ou de réduction de leur risque de cancer du sein ou de l'ovaire et de leurs déterminants sont présentées dans les sections suivantes de ce document. Les données sur l'impact des différentes stratégies sur la qualité de vie[114] sont présentées dans chaque chapitre et rubrique relative à chacune des interventions possibles.

Les aspects psychologiques comprennent notamment : 1) dans le domaine cognitif, la perception des risques (développement de cancer, décès de cancer), la perception de chaque stratégie (efficacité, risques, inconvénients), les attitudes (sentiments positifs ou négatifs envers des choix), l'acceptabilité, le souhait, l'intention ; 2) dans le domaine comportemental, le choix ou l'adoption d'une stratégie; 3) dans

[114] La notion de « qualité de vie » se réfère à l'auto-évaluation par la femme elle-même de ses symptômes (troubles hormonaux, douleurs, perte de sensibilité…) ou des difficultés fonctionnelles sur le plan physique, émotionnel, cognitif, social, sexuel... Ces données se différencient des évaluations cliniques par le clinicien ou des mesures de laboratoire, telles que relevées par les grilles de critères de toxicité comme le Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE).

le domaine émotionnel et affectif, la satisfaction ou le regret vis-à-vis de la stratégie, le soulagement, l'image du corps, la détresse, l'anxiété, la dépression et globalement le sentiment de qualité de vie.

ACCEPTABILITÉ DES MODALITÉS DE DÉPISTAGE OU DE RÉDUCTION DU RISQUE, INTENTION, ADOPTION ET FACTEURS DE DÉCISION

Depuis 2010, un nombre croissant d'études portent sur l'acceptabilité, l'intérêt, l'intention, le choix, l'adoption ou l'adhésion vis-à-vis des différentes stratégies relatives au risque accru de cancer du sein ou des annexes. Ces stratégies comprennent : le dépistage (la mammographie, l'imagerie par résonnance magnétique-IRM,), les interventions chirurgicales de réduction du risque, mastectomie ou annexectomie, ou l'hormonoprévention (SERM ou anti-Aromatases). Les études menées se différencient en termes de populations étudiées (âge, période de suivi, statut génétique, antécédent de cancer ou non) ; il est donc difficile d'en tirer des conclusions générales.

Les attitudes des professionnels vis-à-vis de la mastectomie de réduction de risque varient selon les pays [DENHEIJER2013]. Alors qu'il y a 15 ans, une proportion de 10,9 % de chirurgiens favorables à la mastectomie de réduction de risque chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 apparaissait en France [JULIANREYNIER2000], cette proportion est actuellement de 78 % [DENHEIJER2013].

Ces différences internationales peuvent s'expliquer par des facteurs comme l'accès à une mutuelle de santé, l'attitude des médecins à l'égard des chirurgies préventives, la nature de la relation médecin-patient, les valeurs autour de l'image du corps, la féminité, des attitudes face aux problèmes favorisant le « faire » plutôt que le « vivre avec » le risque élevé de cancer.

Une étude récente menée au Canada montre que le choix des femmes à risque suit majoritairement les recommandations des cliniciens [METCALFE2014C]. Une étude exploratoire suggère qu'un mode de communication du clinicien congruent, au niveau cognitif et affectif, avec celui de la femme à risque favoriserait l'engagement dans un mode adapté de gestion médicale du risque [KELLY2014].

DÉTECTION PRÉCOCE

La surveillance radiologique intensive est généralement privilégiée par les femmes BRCA [BORREANI2014]). Son observance à long terme peut être néanmoins difficile [GARCIA2014].

Ainsi, aux USA, si les femmes ne sont pas intégrées à un protocole de surveillance spécifique, un an après la détection de la mutation, 45 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ont procédé aux examens radiologiques de l'ovaire. Cinq ans plus tard, seuls 2,3 % d'entre elles s'y adonnent encore [GARCIA2014]. La surveillance mammaire subit la même diminution (IRM : 35 % - 3 %; mammographie : 43 % - 7 %) [GARCIA2014].

La surveillance par imagerie peut entrainer certaines difficultés. Par exemple, la confrontation à des faux positifs qui nécessitent des examens d'imagerie supplémentaires et des biopsies inutiles provoque une augmentation significative de l'anxiété. Constatée 3 mois après le dépistage, cette inquiétude n'est plus observée un an après ([SPIEGEL2011]; [PORTNOY2014]). Ces faux positifs peuvent entrainer une moindre adhésion au principe de dépistage [O'NEILL2009] sans engendrer pour autant une augmentation des demandes de chirurgies de réduction du risque [PORTNOY2014].

Dans une étude prospective comparative française incluant des femmes à haut risque de cancer du sein et participant à la surveillance intensive par mammographie et IRM (groupe intervention : n=900 dont 74 % de ces femmes étant porteuses d'une mutation de BRCA1/2), l'anxiété est accrue face à un résultat d'examen radiologique suspect nécessitant des examens supplémentaires mais elle n'est pas majorée par rapport au groupe contrôle qui ne bénéficie que de l'examen standard (mammographie seule sans IRM) [BREDART2012].

La peur de développer un cancer (38 %), l'angoisse de mourir et de laisser leurs enfants (26 %) sont les raisons les plus fréquemment évoquées par 16 % des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 qui ont choisi d'abandonner la surveillance radiologique (après 3 ans) au profit de la mastectomie de réduction du risque [HAROUN2011].

STRATÉGIES CHIRURGICALES DE RÉDUCTION DU RISQUE

Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, parmi les modes de gestion du risque, le recours à la surveillance apparaît le plus fréquent, notamment en France (50 %) [JULIANREYNIER2011] ou en Italie (70 %) [BORREANI2014]. La mastectomie de réduction du risque (MRR) est moins fréquente en France, avec un taux de recours à cette intervention en France variable selon les études allant de 3 % [JULIANREYNIER2011] [METCALFE2008] à 14,3 % [SEMPLE2013][115]. Ce taux serait de 15 % en Italie [BORREANI2014] mais pourrait atteindre 36 % aux Pays-Bas [VAN-DRIEL2014] et 46 % aux USA [CHAI2014].

L'intention ou le recours à l'annexectomie de réduction de risque (ARR) sont plus fréquents par rapport à la MRR : intention de 43 % vs 23 % [TONG2014] ; recours de 38 % vs 2 % [JULIANREYNIER2011]. L'adoption de l'ARR peut atteindre 71 % (BRCA2) à l'âge de 50 ans aux USA [CHAI2014].

Les données de la cohorte nationale française GENEPSO révèlent que 6 % de femmes n'adoptent aucune de ces modalités de dépistage ou de réduction du risque de cancer [JULIANREYNIER2011].

De manière générale, une revue de littérature [MILLER2011] souligne que les femmes plus âgées et celles qui ont eu des enfants adoptent plus fréquemment et rapidement après le résultat de test génétique BRCA1/2 l'ARR ; ce qui peut s'expliquer, au-delà de 50 ans, par une moindre préoccupation concernant les symptômes prématurés de ménopause. L'étude de Sidon note néanmoins une fréquence moins élevée d'ARR au-delà de 60 ans chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1 affectées de cancer du sein [SIDON2012].

L'impact psychologique du résultat de test BRCA1/2 (mesuré par des questionnaires portant sur le vécu traumatique ou la dépression) ou l'histoire familiale (le nombre de personnes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire dans la famille) [JULIANREYNIER2012] notamment sont associés à un délai plus court de réalisation de l'intervention chirurgicale de réduction du risque ; ce qui souligne l'importance du vécu émotionnel de la femme face à ce choix, du besoin de réduire l'incertitude et de regagner un certain contrôle face au risque de cancer [MILLER2011]. L'étude de Singh montre un rôle prépondérant de la présence de proches décédées de cancer du sein ou de l'ovaire dans le choix d'une chirurgie de réduction de risque [SINGH2013].

Il apparaît également que le recours à une chirurgie de réduction de risque est corrélé aux intentions préalables à l'obtention du résultat de test génétique [JULIANREYNIER2012]. Par ailleurs, le type de résultats de test BRCA1/2, positif ou non-informatif (il n'a pas été retrouvé de mutation expliquant l'apparition de cancer), est caractérisé par des attitudes préalables positives ou négatives vis-à-vis de ces interventions qui sont associées de manière spécifique aux choix de stratégies soulignant le rôle majeur des aspects affectifs dans la décision de mode de gestion du risque [O'NEILL2010].

Une étude récente montre que la perception du risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire ainsi que l'anxiété face à ces cancers sont des facteurs prédictifs du recours à la chirurgie prophylactique [PORTNOY2014].

Ces études montrent donc que les facteurs psychologiques comme l'anxiété face au risque personnel de cancer ou celui de membres de la famille peuvent influencer fortement les prises de décisions chez les femmes porteuses d'une mutation génétique. Les femmes qui optent pour la mastectomie

[115] Peu de données sont disponibles sur le taux de mastectomie de réduction de risque en France :
- SEMPLE2013 : 14,3 % mais avec un échantillon de 7 patientes françaises seulement avec 1 patiente indemne de cancer du sein ayant opté pour la mastectomie bilatérale.
- METCALFE2008 : étude plus ancienne qui rapporte 25 % de choix de mastectomie chez les femmes indemnes (cf. tableau V dans l'article complet). En fait en reprenant les données (tableau V) : 1 patiente/31 optant pour la mastectomie préventive soit 3,2 %.

prophylactique semblent présenter une perception de risque personnel de cancer du sein élevée [TONG2015], une détresse spécifique face au risque de cancer [JULIAN-REYNIER2010], de nombreux antécédents familiaux de décès par cancer [THIS2012] . L'influence de ces facteurs souligne l'importance de présenter de manière appropriée l'implication des risques associés aux différentes alternatives de gestion du risque génétique de cancer du sein.

Les différences observées entre les pays en ce qui concerne les attitudes des femmes face aux choix de gestion du risque de cancer du sein ou des annexes ont été expliquées par des différences culturelles (par exemple : les représentations sociales du risque et de la santé [BOUCHARD2004]. Par ailleurs ces attitudes peuvent être influencées par des recommandations médicales variant selon les pays [METCALFE2014C].

Tableau 49. Intentions, choix et facteurs de choix

Référence	Population	Intentions, choix, facteurs*
[O'NEIL2010] **Étude prospective multicentrique** **USA**	Femmes avec BRCA1/2 positif (N=146) vs résultat non-informatif (N=162)	Attitudes pour/contre, intentions et choix de chirurgie de réduction de risque Recevoir un résultat BRCA1/2 prédit des attitudes positives envers la MRR et ARR Les attitudes prédisent les intentions de MRR et ARR chez les femmes BRCA1/2 positives et d'ARR chez les femmes au résultat BRCA non informatif. Le choix dépend des attitudes positives ou négatives.
[JULIANREYNIER2011] (EJHG) **Cohorte prospective nationale française** **Suivi à 5 ans de la communication du résultat de test BRCA1/2**	Femmes indemnes Porteuses BRCA1/2 (N=101) ; Non porteuses BRCA1/2 (N=145)	Choix effectués : Surveillance : 50 % ARR et surveillance : 38 % MRR et ARR: 5 % ARR : 2 % Aucune de ces modalités : 6 %
[JULIANREYNIER2012] (Gen Med) **Cohorte prospective nationale française** **Temps médian de suivi après résultat BRCA1/2 : 2 ans**	244 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes	Choix effectués : ARR : 33 % MRR et ARR : 5 % MRR : 3 % Facteurs de délai plus court de recours à la chirurgie prophylactique : impact psychologique du résultat génétique, souhait pré-test d'opter pour la chirurgie prophylactique, avoir ≥ 2 enfants, proche de 1er degré atteint de cancer du sein/ovaire. Délai plus court pour l'ARR chez les femmes plus âgées et pour la MRR chez les femmes ayant des jeunes enfants.
[SIDON2012] **Étude épidémiologique régionale** **Suivi post résultat de test BRCA1/2 [0,1-11 ans]** **Royaume-Uni**	Femmes affectées de cancer du sein : 198 BRCA1 ; 188 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 Femmes indemnes : 157 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ; 157 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2	ARR à 5 ans de suivi BRCA1 : 55 % ; BRCA2 : 46 % - plus fréquent pour âge [40-59] ; moins fréquent > 60 ans BRCA1 indemnes : 65 % ; BRCA1 affectées : 41 %
[THIS2012] **Cohorte institutionnelle** **Test BRCA réalisé [1998-2009] – Suivi [1-12 ans]** **France**	158 femmes indemnes : 105 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ; 53 femmes porteuses d'une mutation de BRCA2	Choix effectués : MRR : 5,3 % ARR : 84 % (BRCA1) ; 52 % (BRCA2)
[SINGH2013] **Cohorte institutionnelle** **Test BRCA réalisé [1998-2010] – Suivi [1-11 ans]** **USA**	136 femmes indemnes porteuses d'une mutation de BRCA1/2	Choix effectués : MRR : 42 % ; ARR : 52 % Facteurs significatifs (p≤ 0,05) - proches de 1er/2nd d° décédées de cancer du sein : OR=11 pour RMM; OR=15,9 pour ARR ; décédées de cancer pelvien : ARR : OR=7,9 ; avoir ≥ 1 enfant : OR=4,2; test BRCA > 2005 : OR=2.8
[CHAI2014] **Cohorte prospective** **20 centres** **USA**	1.499 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2	ARR : 45 % (BRCA1) – 34 % (BRCA2) à l'âge de 40 ans ; 86 % (BRCA1) – 71 % (BRCA2) à l'âge de 50 ans MRR : 46 % à l'âge de 70 ans (BRCA1/2)

[VANDRIEL2014] **Étude prospective (1994-2011)** **Service d'oncogénétique** **Pays-Bas**	Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2	MRR : 36 % dans l'année post résultat de test génétique Facteurs de délai moindre : < 50 ans, mère atteinte cancer du sein, diagnostic personnel de cancer du sein, mastectomie unilatérale
[BORREANI2014] **Étude prospective multicentrique** **Italie**	52 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 affectées de cancer du sein ; 27 indemnes	Choix effectués : Surveillance - indemnes : 70 % ; affectées : 38 % MRR - indemnes : 15 % ; affectées : 10 % ARR - indemnes : 11 % ; affectées : 31 % MRR et ARR- indemnes : 4 % ; affectées : 21 %
[TONG2015] **Étude transversale** **USA**	696 femmes (21-85 ans) en cours de test génétique BRCA1/2	Intentions : 23 % MRR Facteurs : détresse liée au risque de cancer (OR = 1.14, 95 % = 1.03-1.26), perception du risque (OR = 1.16, 95 % = 1.05-1.28), éducation (OR = 1.76, IC95 % CI = 1.03-2.99), âge (OR = 0.96, IC95 % = 0.95-0.98). Intentions : 43 % ARR Facteurs : perception du risque de cancer des annexes (OR = 1.25, IC95 % = 1.14-1.37), d'être porteuse BRCA1/2 (OR = 1.74, IC95 % = 1.15-2.62), statut marital (OR = 1.92, IC95 % = 1.34-2.76), âge (OR = 1.02, IC95 % = 1.00-1.03).

* Mastectomie de réduction de risque (MRR) ; Annexectomie de réduction de risque (ARR).

HORMONOPRÉVENTION

Différentes revues de littérature montrent que l'acceptation de l'hormonoprévention en population générale est très faible ([BREWSTER2012] ; [REIMERS 2012]. Les principaux motifs en sont : d'une part les difficultés liées à l'identification des femmes à risque susceptibles de bénéficier de cette approche préventive et, d'autre part, la perception par les cliniciens et les femmes concernées d'un rapport bénéfices/risques (réduction des risques/toxicité) non favorable des traitements.

Les effets indésirables comprennent les symptômes comme les bouffées de chaleur, les pertes vaginales (tamoxifène) et les douleurs musculo-articulaires (inhibiteurs de l'aromatase). Ces symptômes s'atténuent après l'arrêt du traitement. Il apparaît, dans le cadre d'essais cliniques, que la qualité de vie globale n'en soit pas affectée [MAUNSELL2014]. Néanmoins, dans le contexte du cancer du sein, les taux rapportés de symptômes liés aux traitements adjuvants hormonaux apparaissent plus élevés dans la pratique clinique courante que dans le cadre des essais cliniques [OBERGGUGENBERGER2011] ; ceci peut en affecter leur adhésion.

Dans les essais cliniques d'hormonoprévention, l'adhésion au tamoxifène à 5 ans, c'est-à-dire la poursuite du traitement après son initiation, s'est révélée de 64 % à 76 % selon les études [REIMERS2012]. Cependant, l'adhésion dans ce contexte plutôt que dans la pratique clinique courante est souvent meilleure : dans le contexte du traitement adjuvant du cancer du sein, l'absence de continuation du traitement à 5 ans s'étend de 31 % à 73 % selon les études [MURPHY2012]. Dans le contexte de l'hormonoprévention où la perception du risque de cancer est peut-être moins élevée que dans le contexte du traitement adjuvant du cancer du sein, l'adhésion en pratique clinique peut donc être plus faible.

Modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes (SERM)

Les données du National Health Interview Survey (NHIS) indiquent une prévalence de prise de tamoxifène dans la population générale de 0,20 % [IC95 %, 0,13 à 0,31] en 2000 et 0,08 % [IC95 %, 0,03 à 0,17] en 2005 [WATERS2010].

Les décisions de prise de tamoxifène ou de raloxifène par les femmes à risque ont été évaluées dans le cadre d'une méta-analyse portant sur 13 études dont 9 reflétant des choix hypothétiques (souhait, intérêt, intention de prise) [ROPKA2010]. En situation hypothétique, 25 % de femmes décident de prendre le traitement ; en situation réelle, le taux de prise effective s'élève à 15 %.

Le taux de prise du traitement (en situation hypothétique ou réelle) apparaît corrélé au niveau d'éducation, au fait d'avoir bénéficié d'un soutien à la décision (OR= 0.21; IC 95 %, 0,17 à 0,27), au risque de cancer du sein (OR = 0.65; IC 95 % CI, 0,56 à 0,75). La perception de sa vulnérabilité au cancer

du sein est associée positivement au taux d'acceptation et les préoccupations relatives aux effets indésirables négativement à celui-ci.

Inhibiteurs de l'aromatase

L'acceptabilité du letrozole a été évaluée auprès de 113 femmes faisant partie de l'essai LIBER en comparaison avec la cohorte nationale française GENEPSO (n=1505) [PUJOL2012]. Elle est de 32 % chez les femmes de l'essai LIBER ayant été informées oralement par rapport à 15 % chez les femmes incluables qui pourraient en bénéficier. Les raisons principales de non-acceptation de ce traitement sont : les effets indésirables potentiels, la possibilité de recevoir le placebo et le manque de soutien du médecin.

Tableau 50. Acceptation de l'hormonoprévention et facteurs d'acceptation

Référence	Population	Acceptation et facteurs
[WATERS2010] **Étude épidémiologique sur 2000 et 2005** **USA**	Tamoxifène Femmes indemnes âgées de 40 à 79 ans	Prévalence de prise peu élevée En 2000 : 0,20 % [IC95 %, 0,13 à 0,31] (N=120.737) En 2005 : 0,08 % [IC95 %, 0,03 à 0,17] (N=51.575)
[PUJOL2012] **Étude comparative** **Femmes incluses dans l'essai LIBER vs femmes de la cohorte nationale GENEPSO** **FRANCE**	Essai LIBER : n=113 - âge [40-49] = 36 %- [50-69]=64 % Cohorte GENEPSO : n=1505 - âge [40-49] = 28 %- [50-69]=30 % Letrozole	Acceptation 32 % des femmes de l'essai LIBER ayant été informées oralement vs 15 % des femmes incluables. Facteurs de non acceptation : effets indésirables potentiels, recevoir le placebo, manque de soutien du médecin
[DONNELLY2014] **Étude institutionnelle** **Royaume-Uni**	1279 femmes âgées de 33 à 46 ans, non incluses dans un essai, à risque de cancer du sein ≥ 17 %	Acceptation : 11 % Facteurs : âge≥ 40 ans, risque plus élevé (non-BRCA) Peurs des effets indésirables, influence des croyances de l'entourage, connotation de cancer au traitement « tamoxifène », rappel constant du risque de cancer par la prise quotidienne
[ROETZHEIM2015] **Étude rétrospective** **USA**	219 femmes à risque de cancer du sein de 1,7 % sur 5 ans Âge moyen (ET): 56 (10) Tamoxifène ou Raloxifène	54 % acceptent (62 % TAM; 29 % RAL; 9 % les deux) 49 % arrêtent Facteurs d'acceptation: risque plus élevé de cancer du sein, ostéoporose, consommation d'alcool
[ATKAS2015] **Étude rétrospective, institutionnelle** **USA**	56 femmes ménopausées éligibles pour une hormonoprévention	Acceptation : 23 % dont 7 % pour l'exemestane Frein potentiel : moindre densité osseuse

INTERVENTIONS PSYCHOLOGIQUES, INFORMATIONS ÉCRITES ET AIDES À LA DÉCISION

Les enjeux psychologiques et les impacts sur la qualité de vie des différentes stratégies médicales de gestion du risque de cancer du sein et des annexes à envisager lorsqu'une mutation BRCA1/2 a été identifiée amènent à proposer une consultation avec un psycho-oncologue. Cette consultation - systématiquement proposée dans le cas d'une décision de mastectomie de réduction de risque et fortement recommandée dans le cadre d'une décision d'annexectomie - permet de peser les avantages et inconvénients de chaque option, de vérifier la capacité du sujet à anticiper ses réactions dans les différents scénarios, à évoquer les enjeux psychologiques pour lui-même comme pour les proches concernés [UNDERHILL2014]. Elle permet également de tenir compte d'une éventuelle vulnérabilité psychique ou sociale pour évaluer le besoin d'aide de la patiente dans une prise de décision qui peut être complexe aux plans cognitifs et émotionnels.

L'intervention psycho-oncologique proposée relève d'une écoute empathique, d'une attention favorisant un climat de changement et d'acceptation afin que les femmes puissent s'écouter avec plus de justesse et analysent leurs émotions, leurs croyances et leurs attentes avec davantage de bienveillance vis-à-vis d'elles-mêmes et de leur entourage afin de prendre la décision qui leur correspond vraiment par rapport au test génétique et ses implications éventuelles. Cet accompagnement se focalise sur l'expression émotionnelle, la confrontation des croyances et des attentes, l'anticipation des réactions, l'acceptation, l'apprentissage de stratégies de coping [LANDSGERGEN] et l'établissement de priorités en fonction de ses valeurs et de son contexte de vie [UNDERHILL2014]. Le fait d'encourager les femmes qui consultent à confronter leurs pensées, sentiments ou émotions évoquées par la situation de risque de cancer apparaît favorable sur le plan cognitif (meilleure connaissance) et affectif (moindre détresse) même si certaines personnes adoptent plus spontanément des attitudes de confrontation et d'autres d'évitement face à l'information menaçante [ROUSSI2010].

Des livrets d'information, des outils d'aide à la décision ([CULVER2011] [KURIAN2012] ; [KORFAGE2013] ; [JURASKOVA2014]), des guides de communication du risque [FAGERLIN2011] ont été développés comme ressources complémentaires aux consultations. Ces interventions visent à aider les femmes qui consultent à effectuer des choix entre des options d'interventions en leur fournissant des informations, les aidant à clarifier ce qui est important pour eux et leur offrant un soutien à la prise de décision en fonction de leurs préférences [O'CONNOR2009]. Ils visent à faciliter la compréhension des informations et à développer des attentes réalistes. Ces outils apparaissent favoriser la compréhension des informations et diminuer les conflits décisionnels [KORFAGE2013]. Ils sont de plus en plus proposés sous forme numérique et interactive favorisant la personnalisation des informations et l'engagement des femmes qui consultent mais il existe peu d'informations sur l'acceptabilité et l'efficacité de ces outils pouvant être utilisés à domicile [CULVER2011].

Des formations à la communication, la participation du psychologue aux réunions de concertation pluridisciplinaires en oncogénétique ou la mise en place de temps d'échanges sur les pratiques cliniques et notamment sur ce qui a trait aux relations et à la communication médecins et malades (ou consultantes) sont proposées. Ces initiatives intègrent la prise en compte des attentes et des émotions dans la manière dont les choix de prise en charge sont réalisés et permettent de s'adapter au mieux aux besoins d'information, de guidance face aux choix à réaliser ou de prise de recul face aux pressions médicales ou familiales éventuelles [GUEX2014] [KLITZMAN2010].

SYNTHÈSE

Aspects psychologiques

- Ces dernières années, on observe une évolution des attitudes vers un recours plus fréquent à la mastectomie de réduction de risque chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. En France, les données actuelles montrent que la surveillance radiologique reste privilégiée dans un premier temps mais celle-ci peut être abandonnée à terme au profit de la mastectomie de réduction du risque principalement motivée par la peur de développer un cancer du sein et une attente de soulagement face à cette angoisse, et malgré les atteintes à la qualité de vie en termes d'image du corps et de sexualité
- L'annexectomie de réduction de risque est la stratégie la plus fréquemment adoptée en particulier après 50 ans. L'influence des facteurs psychologiques comme la perception du risque de cancer et l'anxiété, sur les choix de stratégies de dépistage du cancer ou de réduction du risque de cancer souligne l'importance d'un dialogue approfondi avec ces femmes considérant leurs options lors des consultations médicales.

RECOMMANDATIONS

Aspects psychologiques

- Toute consultation d'oncogénétique est pourvoyeuse d'angoisses. Le clinicien peut expliquer qu'une stratégie de dépistage du cancer ou de réduction d'un risque de cancer peut être difficile que ce soit au niveau de la prise de décision ou du choix effectué et qu'une consultation psychologique peut faciliter la mise en œuvre des ressources de la personne.
- Récuser la demande de chirurgie prophylactique pour des motifs psychopathologiques ne pourrait intervenir que dans le cadre d'un avis explicitement demandé à un psychiatre et auquel la personne aurait consenti.
- Un accompagnement psychologique doit être possible et systématiquement proposé tout au long du parcours chirurgical (accompagner la prise de décision chirurgicale, le vécu de l'intervention, les difficultés psychiques postopératoires). Cette consultation psychologique doit être effectuée par un psycho-oncologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales.
- L'accompagnement psychologique lors de la décision chirurgicale a pour objectif de reprendre avec la patiente les risques de l'intervention chirurgicale afin de permettre d'anticiper au mieux les difficultés physiques (risques d'insensibilité des seins, perte de souplesse, présence de cicatrices…) et leurs répercussions sur l'image de soi et/ou la sexualité.
- L'offre de formations à la communication cliniciens-patientes/consultantes ou de réunions de réflexion sur la pratique clinique devrait se développer pour favoriser la prise en compte des attentes et des émotions dans ce contexte de prises de décisions.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

GROUPE DE TRAVAIL

Épidémiologie

Catherine NOGUES, oncogénéticien et médecin de santé publique, Hôpital René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud puis Institut Paoli-Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
Pascaline BERTHET, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
Valérie BONADONA, oncogénéticien et épidémiologiste, Centre Léon Bérard, Lyon
Pascal PUJOL, oncogénéticien, endocrinologue, CHU de Montpellier

Imagerie

Isabelle DOUTRIAUX-DUMOULIN, radiologue, Institut de Cancérologie de l'Ouest –Centre René Gauducheau, Saint-Herblain (coordonnateur scientifique)
Valérie BONADONA, oncogénéticien, Centre Léon Bérard, Lyon
Jocelyne CHOPIER, radiologue, Hôpital Tenon, Paris
Catherine COLIN, radiologue, Hospices Civils de Lyon CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite.
Aude MICHEL, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
Nicolas PERROT, radiologue, Cabinet privé, Paris

Chirurgie

Sylvia GIARD-LEFEVRE, chirurgien-sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur scientifique)
Pascaline BERTHET, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
Frédéric BODIN, chirurgien plasticien, CHU, Strasbourg
Anne BREDART psychologue, Institut Curie, Paris
Krishna CLOUGH, chirurgien-sénologue et plasticien, Institut du sein, Paris
Aude MICHEL, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
Mojgan DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN, anatomopathologiste, CHU de Lyon
Philippe MORICE, chirurgien gynécologue, IGR, Villejuif
Richard VILLET, chirurgien-sénologue, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris

Approches hormonales

Catherine NOGUES, oncogénéticien, Institut Paoli Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
Anne BREDART, psychologue, Institut Curie, Paris
Nathalie CHABBERT-BUFFET, endocrinologue, médecin de la reproduction, Hôpital Tenon, Paris
Pascal PUJOL, oncogénéticien-endocrinologue, CHU, Montpellier
Christine ROUSSET-JABLONSKI, gynécologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

Chaque expert du groupe de travail a renseigné une déclaration d'intérêts. L'analyse des liens d'intérêts par l'Institut national du cancer n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts de tous les membres sont disponibles sur e-cancer.fr

COORDINATION

Coordination par le département Bonnes Pratiques, direction des Recommandations et du Médicament, Institut national du cancer

Gisèle DO OUTEIRO, médecin, chef de projet (depuis janvier 2015)
Diana KASSAB-CHAHMI, méthodologiste-chargée de projets (jusqu'à décembre 2014)
Camille DE PERETTI, documentaliste
Marianne DUPERRAY, responsable du département Bonnes Pratiques (depuis juin 2016)
Olivier SCEMAMA, responsable du département Recommandations et Bon Usage du Médicament (jusqu'à décembre 2015)
Laetitia VERDONI, responsable du département Recommandations et Bon Usage du Médicament (jusqu'à mai 2013)
Muriel DAHAN, directrice des Recommandations et du Médicament (depuis octobre 2016)
Chantal BELORGEY, directrice des Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise (de janvier 2015 à juin 2016)
Valérie MAZEAU-WOYNAR, directrice des Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise (jusqu'à octobre 2014)
Sophie NEGELLEN, responsable du département Médicament

RELECTEURS

Claude ADENIS, oncogénéticien,CLCC Oscar Lambret, Lille
Jean-Philippe ALUNNI, radiologue sénologue, Clinique du pont de Chaume, Montauban
Séverine AUDEBERT-BELLANGER, généticien, CHU Morvan, Brest
Sandrine AVIGDOR, gynécologue, CHR Orléans
Catherine BALU-MAESTRO, radiologue, Polyclinique Santa Maria, Nice
Hugues BARLETTA, chirurgien gynécologue, Centre Mistral, Guiherand Granges
Emmanuelle BAROUK-SIMONET, oncogénéticien, Institut Bergonié, Bordeaux
Béatrice BARREAU, radiologue, privé, Anglet
Noëlle BASTIDE, responsable de l'association BRCA France, Montpellier
Anca Viorica BERGHIAN, anatomopathologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen
Yves-Jean BIGNON, oncogénéticien, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Georges-Fabrice BLUM, gynécologue obstétricien, Mulhouse
Martine BOISSERIE-LACROIX, radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux
Emmanuelle BONDON-GUITTON, pharmacovigilant, CRPV de Toulouse
Virginie BORDES, chirurgien, généticien, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes
Malik BOUKERROU, chirurgien gynécologue, CHU de la Réunion, Saint-Pierre
Loic BOULANGER, chirurgien sénologue, CRLCC Oscar Lambret, Lille
Hugues BOURGEOIS, oncologue, Clinique Victor Hugo, Le Mans
Véronique BOUSSION, radiologue, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Nasrine CALLET, gynécologue médical, CLCC Institut Curie, Saint-Cloud
Françoise CALLONEC-L'HENAFF, radiologue, Centre Henri Becquerel, Rouen
Gille CHARVIN, oncopsychologue, Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Jérome CHETRITT, anatomopathologiste, Institut d'Histo-Pathologie, Nantes
Béatrice CLARET, psychologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Jean-Marc CLASSE, chirurgien oncogynécologue, Institut de Canérologie de l'Ouest, Nantes
Daniel CLEANDRE, gynécologue obstétrique, CH Boulogne-sur-Mer, Boulogne-sur-Mer
Odile COHEN-HAGUENAUER, oncogénéticien, Hôpital Saint-Louis, Paris
Marie-Agnès COLLONGE-RAME, oncogénéticien, CHU Besançon, Besançon
Vanessa CONRI, chirurgien gynécologue, CHU Bordeaux, Bordeaux
Isabelle COUPIER, oncogénéticien, CHU Montpellier, Montpellier
Emile DARAÏ, gynécologue obstétricien, médecine de la reproduction Hôpital Tenon, Paris
Sarah DAUCHY, psychiatre, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Christine DECANTER, biologie de la reproduction, CHRU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Suzette DELALOGE, oncologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Capucine DELNATTE, oncogénéticienne, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes
Sylvain DEWAS, radiothérapeute, Centre de Radiothérapie Bourgogne, Lille
Antoine DRAIN, chirurgien gynécologique, CH Valenciennes, Valenciennes
Sophie DUSSART, oncogénéticien, CLCC Léon Berard, Lyon
Laurence OLIVIER-FAIVRE, oncogénéticien, CHU Dijon, Dijon
Cyrille FARAGUET, gynécologue, CH Chartres, Chartres
Raffaèle FAUVET, chirurgien oncogynécologue, CHU Caen, Caen
Véronique FAYAL, radiothérapeute, Centre de radiothérapie de Montargis, Amilly
Viviane FEILLEL, oncogénéticien, radiosénologue, IUCT, Toulouse
Alain FIGNON, gynécologue, Clinique de l'Alliance, Tours
Anne FLOQUET, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Alain FOURQUET, radiothérapeute, Institut Curie, Paris
Xavier FRITEL, chirurgien gynécologue obstétricien, Centre hospitalier de Poitiers, Poitiers
Jean-Pascal FYAD, chirurgien plasticien (reconstruction mammaire), privé, Nancy
Odile GAGNEUR, chirurgien gynécologue, CHU d'Amiens
Elise GALLON, psychologue, Institut Sainte-Catherine, Avignon
Dimitri GANGLOFF, chirurgien, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – IUCT Oncopole, Toulouse
Julien GELLY, médecin généraliste, Paris
Chantal GENRE, radiologue, privé, Tours
Paul GESTA, oncogénéticien, Centre Hospitalier de Niort
Véronique GIRRE, oncologue, CHD Vendée, La Roche sur Yon
Laurence GLADIEFF, génétique, oncologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – IUCT Oncopole, Toulouse
Anne GOMPEL, gynécologue, Hopital Cochin-Port-Royal, Paris
Olivier GRAESSLIN, gynécologie, CHU de Reims, Reims
Jonathan GRONDIN, psychologue, IUCT – ICR, Toulouse
Philippe GUILBERT, oncologue radiothérapeute, Institut Jean Godinot, Reims
Brice GURRIET, chirurgien oncogynécologue, Clinique Bouchard, Marseille
Aurélie JALAGUIER-COUDRAY, radiologue, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Valérie JUHAN, radiologue, Hôpital Européen, Marseille
Iris KELLAL, chirurgien gynécologue, sénologie, CHU Tours
Magali LACROIX-TRIKI, anatomopathologiste, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Pascale LAINE-CESSAC, pharmacologue, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU d'Angers
Jacques LANSAC, chirurgien sénologue,CHU de Tours

Perig LE MASURIER, chirurgien plasticien, CLCC Institut Curie, Saint-Cloud
Eric LEBLANC, gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret Lille
Fabrice LECURU chirurgien oncogynécologue, Hôpital HEGP Georges Pompidou, Paris
Anne LESUR, onco-sénologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy
Laurent LEVY, radiologue, Institut de Radiologie, Paris
Béatrice LOGNOS, médecin généraliste, Saint Georges d'Orgues
Patrice LOPES, chirurgien gynécologue obstétricien, CHU de Nantes, Hôpital mères enfants, Nantes
Alain LORTHOLARY, médecine interne, Centre Catherine de Sienne, Nantes
Elisabeth LUPORSI, oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy
Gaétan MAC GROGAN, anatomopathologiste, Institut Bergonié, Bordeaux
Jean-Luc MACHAVOINE, psychologue, CLCC François Baclesse, Caen
Christine MAHEU, psychologue, Université McGill, Montréal Canada
Audrey MAILLEZ, oncologue, oncogénéticien, CLCC Oscar Lambret, Lille
Julien MANCINI, médecin de santé publique, INSERM, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
Henri MARRET, gynécologue, Hôpital Bretonneau,Tours
Eliane MARX, psychologue, CLCC Paul Strauss, Strasbourg
Marie MATERNE-JACAMON, radiologue, CHU de Besançon, Besançon
Claudine MATHIEU, gynécologue médical, CHU Bordeaux, Bordeaux
Marie-Claude MERCIER, radiologue, Centre Hospitalier de Troyes
Emmanuel MIANNAY, chirurgien général et viscéral, Nouvelles Cliniques Nantaises, Nantes
Philippe MICHAUD, chirurgien oncogynécologue, Clinique de l'Archette, Olivet
Jessica MORETTA-SERRA, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Anne Marie MOULET, radiologue sénologue, Centre d'imagerie Saint Rémi, Reims
Stéphane ODEN, chirurgien sénologue, CHU de Rouen
Sylviane OLSCHWANG , généticien, INSERM, Marseille
Claire PARIZET-SERRADO, radiologue, Polyclinique de Franche-Comté, Besançon
Julien PAUCHOT, chirurgien traumatologique et reconstruction, CHU Besançon, Besançon
Marie PEIX, radiologue, CLCC Léon Berard, Lyon
Nicole PELICIER, psycho-oncologue, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Jérôme PHALIPPOU, chirurgien oncogynécologue, Centre Hospitalier de Valenciennes
Anne-Cécile PHILIPPE, chirurgien oncogynécologue, CHU Grenoble, La Tronche
Olivier PIRRELLO, chirurgien gynécologue et obstétricien, Hôpitaux Universitaires de Strastbourg
Claire PRASLOIX, psycho-oncologue, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Denis QUERLEU, chirurgien cancérologue, Institut Bergonié, Bordeaux
Philippe RAUCH, chirurgie oncogynécologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy
Jonathan RAUSKY, chirurgie reconstructive du sein et chirurgie dermatologique, Clinique du Mont-Louis, Paris
Isabelle RAY-COQUARD, oncologue médical, Centre Léon Berard, Lyon
Georges-Michel REICH, psycho-oncologue, CLCC Oscar Lambret , Lille
Monique ROBLIN, psychologue, psychothérapeute, CHU de Rennes
Celia ROEMER-BECUWE, oncologue médical, Centre d'Oncologie de Gentilly, Nancy
Maire-Eve ROUGE-BUGAT, médecin généraliste, Toulouse
Maryam SAADATE, radiologue, SEL de Radiologie et Imagerie Médicale, Nancy
Rémy SALMON, chirurgien sénologue, privé, Paris
Marion SASSIER, pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen
Brigitte SERADOUR, radiologue sénologue, Hôpital Privé Beauregard, Marseille
Alain SIARY, médecin généraliste, Savigny-Le-Temple
Dominique STOPPA-LYONNET, oncogénéticien, Institut Curie, Paris
Sophie TAIEB, radiologue, CLCC Oscar Lambret, Lille
Anne TARDIVON, radiologue, CLCC Institut Curie, Paris
Sébastien TEILLOUT, psychologue, CHU Dupuytren, Limoges
Isabelle TENNEVET, oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen
Gabriela TOSSEN, oncologue médical, Centre Hospitalier de Chartres Louis Pasteur, Le Coudray
Eric VAN WALLEGHEM, chirurgien gynécologue et sénologue, Polyclinique Quimper Sud, Quimper

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentantes de patientes pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

- À la question, « Le document apportera- t-il des **informations utiles aux professionnels** impliqués dans le suivi des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ? », il y a eu en pourcentages **d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) :
- 96,0 % pour le chapitre « données épidémiologiques »
- 91,5 % pour le chapitre « Modalités de détection précoce du cancer du sein et des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 »
- 97,3 % pour le chapitre « Stratégies de réduction de risque – chirurgie mammaire et annexielle »
- 90,5 % pour le chapitre « Approches hormonales »
- 79,4 % pour le chapitre « Aspects psychologiques »
- À la question, « **La présentation et rédaction de ce document est-elle claire et sans ambiguïté ?** » : il y a eu en pourcentages **d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) :
- 93,3 % pour le chapitre « données épidémiologiques »
- 85,4 % pour le chapitre « Modalités de détection précoce du cancer du sein et des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 »
- 90,4 % pour le chapitre « Stratégies de réduction de risque – chirurgie mammaire et annexielle »
- 94,1 % pour le chapitre « Approches hormonales »
- 77,9 % pour le chapitre « Aspects psychologiques »
- Pour chaque recommandation formulée dans les chapitres relatifs au dépistage, aux stratégies chirurgicales de réduction de risque, aux approches hormonales, les relecteurs devaient répondre aux questions suivantes :
- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? oui /non
- L'argumentaire vous parait-il clair, complet et pertinent ? oui /non
- Êtes-vous d'accord avec la recommandation proposée ? échelle de Likert en 9 points (1 : pas du tout d'accord et 9 : tout à fait d'accord)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer cette recommandation dans votre pratique ?

Les réponses des relecteurs pour chaque conclusion du chapitre « Données épidémiologiques » et chaque recommandation pour les autres chapitres (sauf pour le chapitre « aspects psychologiques ») sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Chapitre	Accord avec la recommandation (accord avec les conclusions pour le chapitre « données épidémiologiques ») (moyenne) (de 1 à 9)	Applicabilité de la recommandation (% oui)
Données épidémiologiques (conclusions uniquement)		
Risque de cancer du sein chez les femmes indemnes	8,74	NA
Risque de cancer du sein chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein	8,65	NA
Risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2	8,07	NA
Risque de cancer des annexes	8,77	NA
Risque d'autres cancers (mélanome de la peau, cancer du pancréas, cancer de la prostate)	8,21	NA
Caractéristiques tumorales – cancer du sein	8,51	NA
Caractéristiques tumorales – cancer des annexes	8,74	NA
Pronostic du cancer du sein	7,99	NA
Pronostic du cancer des annexes	8,45	NA
Détection précoce du cancer du sein et des annexes		
Examen clinique mammaire	8,47	88,6 %
Mammographie de dépistage	8,25	88,5 %
Modalités de dépistage du cancer du sein par imagerie (hors recommandations « cas particuliers »)	8,18	89,7 %
Séquence des examens de dépistage	8,50	88,2 %
Surveillance après chirurgie mammaire de réduction de risque, avec ou sans reconstruction mammaire	8,37	91,0 %

Modalités de détection précoce du cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2	8,41	89,7 %
Modalités de détection précoce du cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2	8,26	86,1 %
Impact psychologique des modalités de détection précoce du cancer du sein et du cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une muation de BRCA1/2	8,42	96,0 %
Stratégies de réduction de risque – chirugie mammaire et annexielle		
Impact de la chirurgie mammaire de réduction de risque chez les porteuses d'une muation de BRCA1/2 et indemnes de cancer	8,75	93,0 %
Impact de la chirurgie mammaire de réduction de risque chez les porteuses d'une muation de BRCA1/2 et atteintes d'un 1er cancer du sein	8,58	88,4 %
Impact de la chirurgie mammaire de réduction de risque avec ou sans reconstruction mammaire sur la qualité de vie	8,61	92,9 %
Impact de la chirurgie mammaire de réduction de risque chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2	8,77	90,0 %
Sécurité oncologique de la conservation de la plaque aréolo-mammelonnaire (PAM) en cas de mastectomie thérapeutique (avis d'experts)	8,09	76,1 %
Conservation de la PAM en cas de chirurgie mammaire de réduction de risque ou thérapeutique	8,51	76,5 %
Reconstruction mammaire après mastectomie bilatérale	8,12	69,2 %
Annexectomie bilatérale chez les femmes indemnes de cancer	8,75	92,9 %
Annexectomie bilatérale chez les femmes atteintes d'un cancer du sein	8,81	90,1 %
Chirurgie des annexes – Gestes à réaliser	8,72	79,7 %
Chirurgie des annexes – Gestes à réaliser – Utilité de la cytologie péritonéale	8,70	77,3 %
Chirurgie des annexes – Voies d'abord	8,72	75,4 %
Chirurgie des annexes – Prise en charge des pièces opératoires	8,72	78,1 %
Surveillance après mastectomie avec ou sans reconstruction mammaire	8,74	89,7 %
Surveillance après annexectomie bilatérale	8,60	90,8 %
Approches hormonales		
Hormonoprévention	7,71	67,9 %
Traitement hormonal de la ménopause (THM)	8,27	84,5 %
Contraception	8,35	82,5 %
Traitements de l'infertilité	8,54	74,6 %
Préservation de la fertilité avant chimiothérapie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein	8,22	69,5 %
Aspects psychologiques (les recommandations mentionnées dans le rapport intégrale ont été formulées après la relecture et n'ont donc pas été soumise à la cotation par les relecteurs)		
Synthèse	8,03	NA

(NA : non applicable)

Annexes

ANNEXE 1. RISQUES CUMULÉS DE CANCER DU SEIN OU DE CANCER DES ANNEXES EN FONCTION DE L'ÂGE

D'après [CHEN2007]

Table 2. Predicted Mean Cancer Risk to Currently Unaffected *BRCA1/2* Mutation Carriers

	Risk (%) of Developing Cancer by Age									
	30 Years		40 Years		50 Years		60 Years		70 Years	
Current Age	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Breast cancer: *BRCA1*										
20 years	1.8	1.4 to 2.2	12	9.5 to 14	29	24 to 35	44	37 to 52	54	46 to 63
30 years	—		10	8.2 to 13	28	23 to 34	44	36 to 52	54	45 to 63
40 years	—		—		20	16 to 25	38	31 to 45	49	41 to 58
50 years	—		—		—		22	18 to 27	37	30 to 44
60 years	—		—		—		—		19	15 to 24
Breast cancer: *BRCA2*										
20 years	1	0.78 to 1.4	7.5	5.8 to 9.8	21	17 to 26	35	28 to 42	45	38 to 53
30 years	—		6.6	5.1 to 8.6	20	16 to 26	35	28 to 42	45	38 to 53
40 years	—		—		15	12 to 19	30	24 to 36	42	34 to 49
50 years	—		—		—		18	15 to 22	32	26 to 38
60 years	—		—		—		—		17	14 to 20
Ovarian cancer: *BRCA1*										
20 years	1	0.68 to 1.8	3.2	2.3 to 5.1	9.5	7.3 to 13	23	18 to 28	39	34 to 44
30 years	—		2.2	1.6 to 3.4	8.7	6.7 to 12	22	18 to 27	39	34 to 43
40 years	—		—		6.7	5.2 to 8.9	20	17 to 24	38	33 to 41
50 years	—		—		—		15	12 to 17	34	29 to 36
60 years	—		—		—		—		22	20 to 23
Ovarian cancer: *BRCA2*										
20 years	0.19	0.09 to 0.47	0.7	0.37 to 1.5	2.6	1.5 to 4.5	7.5	5.1 to 11	16	12 to 20
30 years	—		0.52	0.28 to 1	2.4	1.5 to 4.2	7.4	5.1 to 11	16	12 to 20
40 years	—		—		1.9	1.2 to 3.2	7	4.8 to 10	16	12 to 20
50 years	—		—		—		5.2	3.7 to 7.2	14	11 to 17
60 years	—		—		—		—		9.8	7.8 to 11

NOTE. The CI is provided for the mean risk, not the risk itself.

ANNEXE 2. GÈNES MODIFICATEURS ET RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES BRCA1 OU BRCA2

Gènes modificateurs[116]	Résultats des études
SNP[117] rs28674628 / miR-515-5p (site de liaison de l'igf-1r)	Chez les BRCA1 : effet modificateur de l'âge au diagnostic du cancer du sein [GILAM2013],
Augmentation du risque de cancer du sein	
SNP-135G>C dans la région 5' non traduite / gène RAD51	Chez les BRCA2 : HR=3,18 ; IC95 % [1,39-7,27] ; p=0,0007 (ANTONIOU2007)[118]
SNP rs2981582 - FGFR2	chez les BRCA2[119]
SNP rs2420946 / 10q26 (FGFR2)	Chez les BRCA2 : HR=1,27 ; IC95 % [1,19-1,34] ; p=2x10^{-14} [GAUDET2013]
SNP rs889312 - MAP3K1	Chez les BRCA2[120]
SNP rs16889113 / 5q11 (MAP3K1)	Chez les BRC2 : HR=1,24 ; IC95 % [1,11-1,38] ; p=1x10^{-4} [GAUDET2013]
SNP rs27633 / 12p11 (PTHLH)	Chez les BRCA2 : HR=1,14 ; IC95 % [1,07-1,21] ; p=4x10^{-5} [GAUDET2013]
SNP rs10771399 / 12p11 à proximité de PTHLH	Chez les BRCA1: par allèle HR=0,87 ; IC95 % [0,81-0,94] ; P-trend=3 x 10^{-4} [ANTONIOU2012]
SNP rs3803662 / 16q12 (TOX3)	Chez les BRCA2 : HR=1,24 ; IC95 % [1,16-1,32] ; p=5x10^{-11} (GAUDET2010)[121] Chez les BRCA1 et les BRCA2 (ANTONIOU2008)[122]
« Synonymous variant » (Ser51) au niveau du gène TOX3	Chez les BRCA2 (OR=1,5 ; p<0,001) [LATIF2010]
SNP rs3817198/LSP1	Chez les BRCA2 (HR=1,16 ; IC95 % [1,07-1,25] ; p=0,00028) [ANTONIOU2009]
SNP - TNRC9	chez les BRCA1 et les BRCA2[123]

[116] Liste non exhaustive

[117] Single Nucleotide Polymorphism

[118] Antoniou, A.C., et al., 2007. RAD51 135G/C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. Am. J. Hum. Genet. 81, 1186e1200.

[119] Antoniou, A.C., Spurdle, A.B., Sinilnikova, O.M., Healey, S., Pooley, K.A., Schmutzler, R.K., Versmold, B., Engel, C., Meindl, A., Arnold, N. et al. (2008) Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Am. J. Hum. Genet., 82, 937–948.

Easton, D.F., Pooley, K.A., Dunning, A.M., Pharoah, P.D., Thompson, D., Ballinger, D.G., Struewing, J.P., Morrison, J., Field, H., Luben, R. et al. (2007) Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature, 447, 1087–1093.

Hunter, D.J., Kraft, P., Jacobs, K.B., Cox, D.G., Yeager, M., Hankinson, S.E., Wacholder, S., Wang, Z., Welch, R., Hutchinson, A. et al. (2007) À genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. Nat. Genet., 39, 870–874.

Stacey, S.N., Manolescu, A., Sulem, P., Rafnar, T., Gudmundsson, J., Gudjonsson, S.A., Masson, G., Jakobsdottir, M., Thorlacius, S., Helgason, A. et al. (2007) Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat. Genet., 39, 865–869.

[120] Antoniou, A.C., Spurdle, A.B., Sinilnikova, O.M., Healey, S., Pooley, K.A., Schmutzler, R.K., Versmold, B., Engel, C., Meindl, A., Arnold, N. et al. (2008) Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Am. J. Hum. Genet., 82, 937–948.

Easton, D.F., Pooley, K.A., Dunning, A.M., Pharoah, P.D., Thompson, D., Ballinger, D.G., Struewing, J.P., Morrison, J., Field, H., Luben, R. et al. (2007) Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature, 447, 1087–1093.

Hunter, D.J., Kraft, P., Jacobs, K.B., Cox, D.G., Yeager, M., Hankinson, S.E., Wacholder, S., Wang, Z., Welch, R., Hutchinson, A. et al. (2007) À genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. Nat. Genet., 39, 870–874.

Stacey, S.N., Manolescu, A., Sulem, P., Rafnar, T., Gudmundsson, J., Gudjonsson, S.A., Masson, G., Jakobsdottir, M., Thorlacius, S., Helgason, A. et al. (2007) Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat. Genet., 39, 865–869.

[121] Gaudet MM, Kirchhoff T, Green T, Vijai J, Korn JM, et al. (2010) Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. PLoS Genet 6: e1001183. doi:10.1371/journal.pgen.1001183

[122] Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM et al: Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Am J Hum Genet 2008; 82: 937– 948.

[123] Antoniou, A.C., et al., (2008) Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Am. J. Hum. Genet., 82, 937–948.

Easton, D.F., Pooley, K.A., Dunning, A.M., Pharoah, P.D., Thompson, D., Ballinger, D.G., Struewing, J.P., Morrison, J., Field, H., Luben, R. et al. (2007) Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature, 447, 1087–1093.

Hunter, D.J., Kraft, P., Jacobs, K.B., Cox, D.G., Yeager, M., Hankinson, S.E., Wacholder, S., Wang, Z., Welch, R., Hutchinson, A. et al. (2007) À genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. Nat. Genet., 39, 870–874.

	Chez les BRCA1/2 : OR=1,64 ; IC95 % [1,24-2,17] Méta-analyse [ZHANG2012]
SNP rs4973768 / SLC4A7/NEK10	Chez les BRCA2 (par allèle HR=1,10, IC95 % [1,03-1,18] ; p=0,006 [ANTONIOU2010A]
Polymorphisme répétitif (> 29 pour les 2 allèles) / gène AIB1	Chez les BRCA1/2 : OR GG vs. GC/CC = 1,21, IC95 % [1,02-1,45]; p=0,031
SNP rs10995190 / ZNF365	Chez les BRCA2 ; P-trend = 0,015 [ANTONIOU2012]
Variations génétiques du gène IGF2	Chez les BRCA1 (p=0,009) et les BRCA2 (p=0,007) [NEUHAUSEN2011]
SNP rs7166081 / SMAD3 locus (15q22)	chez les BRCA2 RR=1,25 ; IC95 % [1,07-1,45] ; P trend = 0,004 [WALKER2010A]
SNP rs3825977 / SMAD3 locus (15q22)	Chez les BRCA2 RR=1,20 ; IC95 % [1,03-1,40] ; P trend = 0,018 [WALKER2010A]
SNP rs6602595 / CAMK1D	Chez les BRCA1 HR=1,25 ; IC95 % [1,10-1,41] ; P trend=4,2 x 10^{-4} [WANG2010A]
SNP rs9393597 / LOC134997	Chez les BRCA2 HR=1,55 ; IC95 % [1,25-1,92] ; P trend=6 x 10^{-5} [WANG2010A]
SNP rs12652447 / FBXL7	Chez les BRCA2 HR=1,37 ; IC95 % [1,16-1,62] ; P trend=1,7 x 10^{-4} [WANG2010A]
rs3730358 / AKT (genotype TT)	Chez les BRCA1 et les BRCA2: HR=3,23 ; IC95 % [1,44-54] ; P=0,0184 [YARDEN2010]
SNP rs743184 / CHEK2 (genotype CC)	Chez les BRCA1 et les BRCA2 : HR=2,105 ; IC95 % [1,049-7,434] ; P=0,039 [YARDEN2010]
SNP rs2278414 / ZBRK1/ZNF350 (genotype AG)	Chez les BRCA1 et les BRCA2 : HR=2,4743 ; IC95 % [1,205-11,53] ; P=0,022 [YARDEN2010]
SNP rs13387042/2q35	Chez les BRCA1 (HR=1,14 ; IC95 % [1,04-1,25] ; p=0,0047) et les BRCA2 (HR=1,18 ; IC95 % [1,04-1,33] ; p=0,0079) [ANTONIOU2009]
SNP rs8170/19p13	Chez les BRCA1 (HR=1,26 ; IC95 % [1,17-1,35] [ANTONIOU2010A]
SNP rs1801278/IRS[124] (Gly972Arg)	Chez les BRCA1 de classe II (HR=1,86; IC95 % [1,28-2,70] [DING2012]
SNP rs6927706/PBOV1	Chez les BRCA1/2 OR AA vs. AG/GG = 1,53; IC95 % [1,07-2,18]; p=0,019
Génotype Val(80) G/G vs Val(80) A/A	Chez les BRCA1 âgées de moins de 50 ans OR=2,81; IC95 % [1,09-7,22] ; p=0,032 [RASKIN2009]
SNP rs10941679 / 5p12	Chez les BRCA2 (par allèle HR=1,09, IC95 % [1,01-1,19] ; p=0,03 [ANTONIOU2010A]
MAP3K1	Chez les BRCA2 [DEBRUIN2012]
SNP rs2046210 / 6q25.1	Chez les BRCA1: HR=1,17; IC95 % [1,11-1,23] ; p-trend=4,5 x 10^{-9} [ANTONIOU2011]
SNP rs9397435 / 6q25.1	Chez les BRCA1: HR=1,28; IC95 % [1,18-1,40] ; p-trend=1,3 x 10^{-8} [ANTONIOU2011]
SNP rs9397435 / 6q25.1	Chez les BRCA2: HR=1,14 ; IC95 % [1,01-1,28] ; p-trend=0,031 [ANTONIOU2011]
SNP rs11249433 / 1p11.2	Chez les BRCA2: HR=1,09 ; IC95 % [1,02-1,17] ; p-trend=0,015
SNP rs1011970 / 9p21, CDKN2A/B	Chez les BRCA2 : P-trend = 0,048 [ANTONIOU2012]
SNP rs1292011 / 12q24	Chez les BRCA2; 2df-P = 0,03 [ANTONIOU2012]
SNP rs865686 / 9q31.2	Chez les BRCA2 ; 2df-P = 0,007 [ANTONIOU2012]
SNP rs4733664 / 8q24	Chez les BRCA2 : HR=1,10 ; IC95 % [1,04-1,17] ; p=2x10^{-3} [GAUDET2013]
SNP rs17221319 / 10q21 (ZNF365)	Chez les BRCA2 : HR=1,09 ; IC95 % [1,02-1,15] ; p=6x10^{-3} [GAUDET2013]
SNP rs11169571 hétérozygote / sites de liaison du miRNA ou précurseurs du miRNA	Chez les BRCA2 : risque multiplié par 2 environ
Réduction du risque de cancer du sein	
SNP rs2363956/19p13	Chez les BRCA1 (HR=0,84 ; IC95 % [0,80-0,89] [ANTONIOU2010A]
SNPs rs13312840/NBS1	Chez les BRCA1/2 OR TT vs. TC/CC = 0,58; IC95 % [0,37-0,92 ; p=0,019 [LOIZIDOU2010]
SNP rs769416/NBS1	Chez les BRCA1/2 OR GG vs. GT/TT = 0,23, IC95 % [0,06-0,85 ; p=0,017 [LOIZIDOU2010]
Variante dans l'allèle rs556477/MRE11A	Chez les BRCA1/2 OR AA vs. AG/GG = 0,76; IC95 % [0,64-0,91]; p=0,0022 [LOIZIDOU2010]
Polymorphisme parmi les variantes homozygotes / Q586H	Chez les BRCA1/2 : OR=0,42 ; IC95 % [0,23-0,77] Méta-analyse [ZHANG2012]
SNP rs16942 du type sauvage de BRCA1	Chez les BRCA1 : HR=0,86 ; IC95 % [0,77-0,95] ; P = 0,003 [COX2011]
SNP rs9348512 / 6p24	Chez les BRCA2, par allèle HR=0,85 ; IC95 % [0,80-0,90] ; P=3,9 x 10^{-8} [GAUDET2013]
SNP rs13039229 / 20q13	Chez les BRCA2 : HR=0,90 ; IC95 % [0,84-0,97] ; p=5x10^{-3} [GAUDET2013]
SNP rs10965163 / 9p21 (CDKN2A/B)	Chez les BRCA2: HR=0,84; IC95 % [0,77-0,93]; p=8x10^{-4} [GAUDET2013]

Stacey, S.N., Manolescu, A., Sulem, P., Rafnar, T., Gudmundsson, J., Gudjonsson, S.A., Masson, G., Jakobsdottir, M., Thorlacius, S., Helgason, A. et al. (2007) Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat. Genet., 39, 865–869.

[124] Insulin Receptor Substrate 1

SNP rs2253407 / 6q25 (ESR1)	Chez les BRCA2 : HR=0,92 ; IC95 % [0,86-0,98] ; p=5x10^{-3} [GAUDET2013]
SNP rs895819 hétérozygote / sites de liaison du miRNA ou précurseurs du miRNA	Chez les BRCA2 : risque diivisé par 2 environ
SNP rs999737 / 14q24.1 (RAD51L1)	RR=0,84 (THOMAS2009)[125]
SNP rs6138178 / SNRPB	Chez les BRCA1 HR=0,78 ; IC95 % [0,69-0,90] ; P(trend)=3.6 x 10^{-4} [WANG2010A]
Absence d'association avec le risque de cancer du sein	
SNP-135G>C dans la région 5' non traduite / gène RAD51	Chez les BRCA1[126]
SNP rs13281615/8q24	Chez les BRCA1 et les BRCA2 [ANTONIOU2009]
SNP rs2910164:G>C/MIR146A	Chez les BRCA1 et les BRCA2 [GARCIA2011]
Variante Cys557Ser / BARD1	Chez les BRCA1 : OR=0,90 ; IC95 % [0,71-1,15] Chez les BRCA2 : OR=0,87 ; IC95 % [0,59-1,29] [SPURDLE2011]
rs6504950 / STXBP4/COX11	Chez les BRCA1 et les BRCA2 [ANTONIOU2010A]
MAP3K1	Chez les BRCA1 [DEBRUIN2012]
SNP TP53 Arg72Pro	Chez les BRCA1 : par allèle HR=1,01 ; IC95 % [0,93-1,10] ; p(trend)=0,77 et les BRCA2 : par allèle HR=0,99 ; IC95 % [0,87-1,12] ; p(trend)=0,83 [SINILNIKOVA2009]
SNP MDM2 309G>T	Chez les BRCA1 : par allèle HR=0,96 ; IC95 % [0,84-1,09] ; p(trend)=0,54 et les BRCA2 : par allèle HR=0,98 ; IC95 % [0,80-1,21] ; p(trend)=0,88 [SINILNIKOVA2009]
SNP rs11249433 / 1p11.2	Chez les BRCA1 : HR=0.97; IC95 % [0,92-1,02]; p-trend=0,20 [ANTONIOU2011]
SNP rs999737 / RAD51L1	Chez les BRCA1 (P-trend=0,27) ou BRCA2 (P-trend=0,30) [ANTONIOU2011]
SNP rs570613 / GATA3	Chez les BRCA1 : RR par allele=0,99 ; IC95 % [0,90-1,09] Chez les BRCA2 : RR par allèle=0,93 ; IC95 % [0,80-1,07]
SNP rs25489p / Arg280His rs3213245 / c.-77C>T rs25487 / p.Gln399Arg	Chez les BRCA2 [OSORIO2011]
SNP rs2066827 (V109G) / CDKN1B (p27)	Chez les BRCA1 et les BRCA2 [SPURDLE2009]
Variantes PERP	Chez les BRCA1 et les BRCA2: HR=0,662 ; IC95 % [0,289-1,324] ; P=0,261 [YARDEN2010]

[125] Thomas, G., et al., 2009. À multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1). Nat. Genet. 41, 579e584.

[126] Kadouri L, et al., A single-nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies breast cancer risk in BRCA2 carriers, but not in BRCA1 carriers or noncarriers. Br J Cancer 2004; 90: 2002– 2005.

Antoniou, A.C., et al., 2007. RAD51 135G/C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. Am. J. Hum. Genet. 81, 1186e1200.

ANNEXE 3. IMPACT DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE SUR LA RÉDUCTION DU RISQUE DE CANCERS

	BRCA1	BRCA2
Réduction du risque de cancer du sein (Femmes indemnes)		
Après mastectomie	7 % de cancers évités (7 % de cancers qui sont survenus en l'absence de mastectomie vs 0 % en cas de mastectomie) [DOMCHEK2010]	
Après mastectomie à 40 ans	27 % [KURIAN2010]	14 % [KURIAN2010]
Après mastectomie (femmes indemnes)	HR=0,394 ; IC95 % [0,115-1,355] ; p=0,14 (NS) **Après ajustement à la variable « âge »** : HR=0,455 ; p=0,224 (NS) [SKYTTE2011]	
Après annexectomie	Non ménopausées : OR=0,52 ; IC95 % [0,40-0,66] ; p<0,0001 Ménopausées : OR=0,13 ; IC95 % [0,02-0,54] ; p=0,006 [KOTSOPOULOS2012]	
	HR=0,63 ; IC95 % [0,41-0,96] [DOMCHEK2010]	HR=0,36; IC95 % [0,16-0,82] [DOMCHEK2010]
Après annexectomie < 50 ans	Absence d'antécédent personnel de cancer du sein HR=0,51 ; IC95 % [0,32-0,82] [DOMCHEK2010]	NP
Après annexectomie ≥ 50 ans	Absence d'antécédent personnel de cancer du sein HR=1,36 ; IC95 % [0,26-7,05] [DOMCHEK2010]	NP
Réduction du risque après ovariectomie à 40 ans	49% [KURIAN2010]	31 % [KURIAN2010]
Après ovariectomie < 45 ans	HR=0,38; IC95 % [0,13-1,13]; p=0,08 [MAVADDAT2013]	HR=0,44 ; IC95 % [0,14-1,38] ; p=0,16 [MAVADDAT2013]
Après ovariectomie ≥ 45 ans	HR=0,83; IC95 % [0,26-2,63]; p=0,76 [MAVADDAT2013]	HR=1,74; IC95 % [0,59-5,15]; p=0,32 [MAVADDAT2013]
Incidence des cancers du sein détectés après ovariectomie	12 % (suivi médian de 3,2 ans) [SHAH2009]	0 % (suivi médian de 3,2 ans) [SHAH2009]
Intervalle de temps depuis l'ovariectomie au diagnostic du cancer du sein	49 mois (4,08 ans) [1 mois-395 mois] [RAMON2011]	
	3,6 ans [0,1-8,1] [SHAH2009]	NA [SHAH2009]
Age médian au diagnostic du cancer du sein après ovariectomie	47 ans [SHAH2009]	
	40 ans [21-55] [RAMON2011]	39 ans [29-71] [RAMON2011]
Réduction du risque après « mastectomie+ovariectomie » à 40 ans	25 % [KURIAN2010]	13 % [KURIAN2010]
Réduction du risque de cancer du sein controlatéral (femmes atteintes)		
Après mastectomie	97% [BORDELEAU2010]	
Après ovariectomie < 45 ans	HR=0,85 ; IC95 % [0,40-1,81] ; p=0,67 [MAVADDAT2013]	HR=0 ; p=0,00 (NA) [MAVADDAT2013]
Après ovariectomie ≥ 45 ans	HR=0,76; IC95 % [0,35-1,67]; p=0,50 [MAVADDAT2013]	HR=0,25 ; IC95 % [0,06-1,07] ; p=0,06 [MAVADDAT2013]
Après ovariectomie indépendamment de l'âge de réalisation	HR=0,77 ; IC95 % [0,41-1,45] ; p=0,42 (NS) [MAVADDAT2013]	HR=0,16 ; IC95 % [0,04-0,66] ; p=0,01 [MAVADDAT2013] (HR estimé pour la réduction du risque de survenue d'un 1er cancer du sein ou d'un cancer du sein controlatéral)
	RR=0,48 ; IC95 % [0,27-0,82] ; p=0,002 [METCALFE2011A]	
Réduction du risque de cancer des annexes		
Après ovariectomie à 40 ans	9% [KURIAN2010]	2% [KURIAN2010]

Après « mastectomie+ovariectomie » à 40 ans	9% [KURIAN2010]	2% [KURIAN2010]
Après annexectomie	HR=0,21 ; IC95 % [0,12- 0.39] [REBBECK2009] méta-analyse	
Après annexectomie	Sans antécédent personnel de cancer du sein : HR=0,28 ; IC95 % [0,12-0,69] [DOMCHEK2010] Avec un antécédent personnel de cancer du sein : HR=0,14 ; IC95 % [0,04-0,59] [DOMCHEK2010]	

ANNEXE 4. IMPACT DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE SUR LA SURVIE

	BRCA1	BRCA2
Survie globale à 70 ans (gain absolu par rapport aux patientes ne réalisant ni chirurgie prophylactique ni dépistage) [KURIAN2010]		
Dépistage de 25 à 69 ans	59 % (6 %)	75 % (4 %)
Mastectomie à 25 ans (sans dépistage)	66 % (13 %)	79 % (8 %)
Ovariectomie à 40 ans	68 % (15 %)	77 % (6 %)
Ovariectomie à 50 ans	61 % (8 %)	75 % (4 %)
Dépistage de 25 à 69 ans +mastectomie à 30 ans	66 % (13 %)	79 % (8 %)
Dépistage de 25 à 69 ans + mastectomie à 40 ans	64 % (11 %)	78 % (7 %)
Dépistage de 25 à 69 ans +mastectomie à 50 ans	61 % (8 %)	77 % (6 %)
Dépistage de 25 à 69 ans + ovariectomie à 40 ans	76 % (23 %)	81 % (10 %)
Dépistage > 40 ans + ovariectomie à 40 ans	74 % (21 %)	80 % (9 %)
Dépistage de 25 à 69 ans + ovariectomie à 50 ans	69 % (21 %)	79 % (8 %)
Mastectomie à 40 ans + ovariectomie à 50 ans	74 % (13 %)	83 % (12 %)
Mastectomie à 25 ans + ovariectomie à 40 ans	79 % (26 %)	83 % (12 %)
Mastectomie à 40 ans (+dépistage de 25-39 ans) + ovariectomie à 40 ans	77 % (24 %)	82 % (11 %)
Réduction de la mortalité globale		
Mastectomie controlatérale (femmes atteintes**)**	<u>À 10 ans</u> Après ajustement sur la variable annexectomie : HR=0,42 ; IC95 % [0,21-0,85] ; p=0,016 Après ajustement sur les variables annexectomie, type de mutation, grade, stade : HR=0,37 ; IC95 % [0,17-0,80] ; p=0,008 [EVANS2013]	
Mastectomie controlatérale + annexectomie vs mastectomie controlatérale sans annexectomie vs annexectomie sans mastectomie controlatérale (femmes atteintes**)**	<u>À 10 ans</u> HR=0,16 ; IC95 % [0,06-0,44] ; p<0,001 vs HR=0,48 ; IC95 % [0,19-1,14] ; p=0,104 vs HR=0,46 ; IC95 % [0,27-0,78] ; p=0,004 [EVANS2013]	
Mastectomie controlatérale	<u>À 20 ans</u> HR=0,58 ; IC95 % [0,34-0,97] ; p=0,04 [METCALFE2014A]	
Annexectomie	**Femmes indemnes** HR=0,45 ; IC95 % [0,21-0,95] [DOMCHEK2010] HR = 0.23 ; IC95 % [0,13-0,39] p<0,001 (pas de distinction possible entre ovariectomie et annexectomie) [FINCH2014] **Femmes atteintes** HR=0,30 ; IC95 % [0,17-0,52] [DOMCHEK2010] HR=0,32 ; IC95 % [0,26-0,39] ; p<0,001) [FINCH2014]	
	Femmes atteintes HR=0,38 ; IC95 % [0,24-0,62] [DOMCHEK2010] HR=0,31 ; IC95 % [0,24-0,39] ; p<0,001 [FINCH2014] HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,75] ; p=0,01 [HUZARSKI2013] (RH-) : Réduction de 73% [METCALFE2014B] (ASCO)	**Femmes atteintes** HR=0,52 ; IC95 % [0,22-1,23] NS [DOMCHEK2010] HR=0,34 ; IC95 % [0,22-0,52] ; p<0,001 [FINCH2014]
Annexectomie < 50 ans vs ≥ 50 ans	HR=0,41 ; IC95 % [0,25-0,67] vs HR=0,37 ; IC95 % [0,15-0,94] [DOMCHEK2010]	

Réduction de la mortalité spécifique du cancer du sein		
Mastectomie controlatérale (femmes atteintes**)**	<u>À 20 ans</u> Après ajustement aux variables âge au diagnostic, année de diagnostic, traitement reçu, type mutationnel, taille tumorale, atteinte ganglionnaire HR=0,52 ; IC95 % [0,29-0,93] ; p=0,03 [METCALFE2014A]	
Annexectomie	HR=0,44 ; IC95 % [0,26-0,76] [DOMCHEK2010]	
	HR=0,38 ; IC95 % [0,20-0,72] [DOMCHEK2010]	HR=0,82 ; IC95 % [0,30-2,20] [DOMCHEK2010]
Réduction de la mortalité spécifique du cancer de l'ovaire (cancer des annexes) [DOMCHEK2010]		
Annexectomie	HR=0,21 ; IC95 % [0,06-0,80]	
	HR=0,22 ; IC95 % [0,06-0,83]	HR NA (aucun décès lié au cancer de l'ovaire)
Survie sans événements [RAMON2011]		
Annexectomie ≥ 50 ans vs < 50 ans	HR=7,8 ; IC95 % [1,6-14,7] ; p=0,005	

ANNEXE 5 - PROTOCOLE SEE-FIM

Il s'agit de séparer le pavillon du reste de la trompe (pavillon et trompe non tranchés : figure 1) qui est coupé en tranches transversales, en « rondelles de saucisson » (figure 2). Le pavillon est coupé dans le sens longitudinal tous les 2 à 3 mm, afin de pouvoir examiner un maximum de surface des franges (inclusion dans la tranche : figure 3).

Figure 1

Figure 2

Figure 3

ANNEXE 6 - ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Données épidémiologiques

- Recherche dans la base Medline, portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur le risque de cancer du sein et de cancer des annexes (études épidémiologiques) :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/	**Mutation BRCA**
2. exp Breast neoplasms/ep, ge or exp Ovarian neoplasms/ep, ge 3. "Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome"/ 4. 2 or 3	**Cancer du sein ou de l'ovaire / Hérédité**
5. exp Risk/ 6. exp Age Factors/ 7. 1 and 4 and 5 and 6	**Risque**
8. editorial.pt. 9. letter.pt. 10. news.pt. 11. case reports.pt. 12. in vitro.pt. 13. animal/ 14. or/8-13 15. 7 not 14 16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2004-2014)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)
17. multivariate analysis/ 18. exp regression analysis/ 19. survival analysis/ 20. (cox adj3 (analysis or model)).tw. 21. or/17-20 22. 16 and 21	**Analyses multivariées**
23. exp Epidemiologic Studies/ 24. 16 and 23 25. 24 not 22	**Etudes épidémiologiques**

- Recherche dans la base Medline, portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur les facteurs pronostiques de cancer du sein et de cancer des annexes (études épidémiologiques) :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. ((prognostic or predictive) adj5 (impact or significance or value or indicator$1 or factor$1 or parameter$1 or variable$1 or feature$1 or determinant$1 or marker$1 or relevance)).ti. 3. (predictor$1 or prognosticator$1 or prognosis or factor$1 or impact or recurrence).ti. 4. 2 or 3 5. prognosis/ or exp treatment outcome/ or response.ti. 6. survival rate/ or survival.ti. 7. mo.fs. 8. Disease Progression 9. disease free survival 10. remission induction 11. progression.ti. 12. or/5-11 13. recurrence 14. Neoplasm Recurrence, Local 15. risk factors 16. or/13-15 17. 12 or 16	**Facteurs pronostiques**

18. 1 and 4 and 17	
19. exp Breast neoplasms/ or exp Ovarian neoplasms 20. 18 and 19	**Cancer du sein ou des annexes**
21. editorial.pt. 22. letter.pt. 23. news.pt. 24. case reports.pt. 25. in vitro.pt. 26. animal 27. or/21-26 28. 20 not 27 29. limit 28 to (human and (english or french) and yr=2008-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)
30. multivariate analysis 31. exp regression analysis 32. survival analysis 33. (cox adj3 (analysis or model)).tw. 34. 30 or 31 or 32 or 33 35. 29 and 34	**Analyses multivariées**
36. exp Epidemiologic Studies 37. 29 and 36 38. 37 not 35	**Etudes épidémiologiques**

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2, sur les gènes modificateurs et le risque de cancer du sein :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/	**Mutation BRCA**
2. exp Risk/ 3. Genetic Predisposition to Disease/ 4. exp Polymorphism, Genetic/ 5. Penetrance/ 6. or/2-5	**Impact/Risque**
7. (brca modifier$ or genetic modifier$ or SNP or single nucleotide polymorphism$).ti,ab.	**"Gènes modificateurs"**
8. exp Breast neoplasms/ 9. 1 and 6 and 7 and 8	**Cancer du sein**
10. editorial.pt. 11. letter.pt. 12. news.pt. 13. case reports.pt. 14. in vitro.pt. 15. animal/ 16. or/10-15 17. 9 not 16 18. limit 17 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)
19. multivariate analysis/ 20. exp regression analysis/ 21. survival analysis/ 22. (cox adj3 (analysis or model)).tw. 23. 19 or 20 or 21 or 22 24. 18 and 23	**Analyses multivariées**
25. exp Epidemiologic Studies/ 26. 18 and 25	**Etudes épidémiologiques**

❖ Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur le risque de cancer du sien chez l'homme :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/	**Mutation BRCA**
2. Breast Neoplasms, Male/ 3. 1 and 2	**Cancer du sein masculin**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. in vitro.pt. 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)
13. multivariate analysis/ 14. exp regression analysis/ 15. survival analysis/ 16. (cox adj3 (analysis or model)).tw. 17. 13 or 14 or 15 or 16 18. 12 and 17	**Analyses multivariées**
19. exp Epidemiologic Studies/ 20. 12 and 19	**Etudes épidémiologiques**

❖ Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur le risque de cancer du pancréas, de mélanome et de cancer de la prostate :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/	**Mutation BRCA**
2. exp Prostatic Neoplasms/ or exp Melanoma/ or exp Pancreatic Neoplasms/ 3. 1 and 2	**Cancer du pancréas OU Mélanome OU Cancer de la prostate**
4. exp Risk/ 5. 3 and 4	**Risque**
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. in vitro.pt. 11. animal/ 12. or/6-11 13. 5 not 12 14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)
15. multivariate analysis/ 16. exp regression analysis/ 17. survival analysis/ 18. (cox adj3 (analysis or model)).tw. 19. 15 or 16 or 17 or 18 20. 14 and 19	**Analyses multivariées**
21. exp Epidemiologic Studies/ 22. 14 and 21	**Etudes épidémiologiques**

Modalités de détection précoce du cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2, sur le cancer du sein et le cancer des annexes (ovaires et trompes) et sur l'examen clinique :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. exp Breast neoplasms/ or exp Ovarian neoplasms	**Cancer du sein ou des annexes**
3. exp Diagnosis 4. exp Physical Examination/ or (clinical adj examination$).ti. 5. 1 and 2 and 3 and 4	**Examen clinique**
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. in vitro.pt. 11. animal 12. or/6-11 13. 5 not 12 14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur le dépistage par imagerie :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. exp Diagnostic imaging 3. 1 and 2	**Imagerie diagnostique**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. in vitro.pt. 9. animal 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2008-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur le marqueur HE4 :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/ or brca.ti,ab.	**Mutation BRCA**
2. WFDC2 protein, human.nm. or HE4.ti,ab. 3. 1 and 2	**Marqueur HE4**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2005-2015)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

Stratégies de réduction de risque – chirugie mammaire et annexielle

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2, et sur l'impact de la mastectomie :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/ or brca.ti,ab.	**Mutation BRCA**
2. (mastectomy adj1 (after or post)).ti,ab. 3. 1 and 2	**"post-mastectomie"**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2005-2015)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur la reconstruction mammaire :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. Mammaplasty/ or (breast adj reconstruction$).ti. 3. 1 and 2	**Reconstruction mammaire**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. in vitro.pt. 9. animal 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur les complications liées à la reconstruction mammaire après mastectomie bilatérale ou prophylactique :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Breast/ or exp Breast neoplasms/ 2. Female/ 3. 1 and 2	**Cancer du sein (féminin)**
4. Breast Implants/ or exp Surgical Flaps/ 5. exp Mammaplasty/ae, mt 6. exp Reconstructive Surgical Procedures/ 7. or/4-6	**Techniques de reconstruction**
8. exp Postoperative Complications/ 9. Reoperation/ 10. 8 or 9 11. 3 and 7 and 10	**Complications**
12. editorial.pt. 13. letter.pt. 14. news.pt. 15. case reports.pt. 16. in vitro.pt. 17. animal/ 18. or/12-17 19. 11 not 18	Filtre **Exclusions**

20. ((bilateral or prophylactic) adj mastectomy).ti. 21. breast reconstruction$.ti. 22. 20 or 21 23. 19 and 22	Recherche de **« mastectomie prophylactique** OU **bilatérale »** dans le titre
24. limit 23 to (human and (english or french) and yr=1999-2008) 25. limit 23 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	Limitations langues et dates
26. meta-analysis.pt. 27. meta-analy$.ti. 28. metaanaly$.ti. 29. (systematic adj3 overview$).tw. 30. (systematic adj3 review$).tw. 31. (quantitative adj3 overview$).tw. 32. (quantitative adj3 review$).tw. 33. or/26-32	**Méta-analyses/Synthèses méthodiques**
34. practice guideline.pt. 35. consensus development conference.pt. 36. recommandation$.ti. 37. standard$.ti. 38. guideline$.ti. 39. consensus.ti. 40. 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 41. 24 and 33 42. 24 and 40 43. 25 and 33 44. 25 and 40	**Recommandations**

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur les complications liées à la reconstruction mammaire bilatérale après mastectomie bilatérale (2ème équation) :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. (bilateral adj breast reconstruction$).ti,ab. 2. (bilateral adj mastectomy).ti. 3. 1 or 2	**Mastectomie bilatérale**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. in vitro.pt. 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=1999-2014)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2, sur l'annexectomie et la laparoscopie :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/	**Mutation BRCA**
2. exp Laparoscopy/	**Laparoscopie**
3. ovariectomy/mt 4. salpingectomy/mt 5. ((oophorectomy or salpingo-oophorectomy or ovariectomy) and laparoscop$).ti. 6. 3 or 4 7. 2 and 6 8. 5 or 7	**Annexectomie**
9. editorial.pt. 10. letter.pt. 11. news.pt. 12. case reports.pt. 13. in vitro.pt.	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

14. animal/ 15. or/9-14 16. 8 not 15 17. limit 16 to (human and (english or french) and yr=2009-2014) 18. 1 and 17	

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2, sur les traitements chirurgicaux (ovariectomie, mastectomie) et non chirurgicaux (radiothérapie, hormonothérapie) :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. Ovariectomy 3. exp Mastectomy 4. Antineoplastic Agents, Hormonal/tu 5. exp Radiotherapy 6. 2 or 3 or 4 or 5 7. 1 and 6	**Traitements** (ovariectomie, mastectomie, radiothérapie, hormonothérapie)
8. editorial.pt. 9. letter.pt. 10. news.pt. 11. case reports.pt. 12. in vitro.pt. 13. animal 14. or/8-13 15. 7 not 14 16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2, sur les traitements chirurgicaux (ovariectomie, mastectomie) et non chirurgicaux (radiothérapie, hormonothérapie) et sur la réduction du risque (complément à la recherche bibliographique précédente) :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. Ovariectomy 3. exp Mastectomy 4. Antineoplastic Agents, Hormonal/tu 5. exp Radiotherapy 6. 2 or 3 or 4 or 5 7. 1 and 6	**Traitements** (ovariectomie, mastectomie, radiothérapie, hormonothérapie)
8. editorial.pt. 9. letter.pt. 10. news.pt. 11. case reports.pt. 12. in vitro.pt. 13. animal 14. or/8-13 15. 7 not 14 16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)
17. Risk Factors 18. exp Genetic predisposition to disease 19. Risk reduction behaviour 20. 17 or 18 or 19 21. 16 and 20	**Réduction du risque**

Approches hormonales - Hormonoprévention et autres aspects des soins

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur l'hormonoprévention :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. Aromatase Inhibitors 3. Selective Estrogen Receptor Modulators 4. exp Tamoxifen 5. 2 or 3 or 4	**Hormonothérapie**
6. exp Risk 7. 1 and 5 and 6	**Risque**
8. editorial.pt. 9. letter.pt. 10. news.pt. 11. case reports.pt. 12. in vitro.pt. 13. animal 14. or/8-13 15. 7 not 14 16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2, sur l'hormonoprévention et la qualité de vie :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Breast neoplasms/pc	**Prévention du cancer du sein**
2. Antineoplastic Agents, Hormonal/ae, tu 3. Selective Estrogen Receptor Modulators/ae, tu 4. Aromatase Inhibitors/ae, tu 5. or/2-4	**Hormonothérapie**
6. Quality of Life/ 7. exp "Signs and Symptoms"/ 8. exp "Psychological Phenomena and Processes"/ 9. 6 or 7 or 8 10. 1 and 5 and 9	**Qualité de vie**
11. editorial.pt. 12. letter.pt. 13. news.pt. 14. case reports.pt. 15. exp "in vitro techniques"/ 16. animal/ 17. or/11-16 18. 10 not 17 19. limit 18 to (human and (english or french) and yr=2009-2015)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur le traitement hormonal de la ménopause chirugicale (après annextectomie) :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. Ovariectomy/ or (oophorectomy or salpingo-oophorectomy or ovariectomy).ti.	**Annexectomie**
3. exp Hormone Replacement Therapy 4. ((estrogen$ or oestrogen$ or hormone$) adj3 replacement).ti. 5. 3 or 4 6. 1 and 2 and 5	**Traitement hormonal substitutif**

7. editorial.pt. 8. letter.pt. 9. news.pt. 10. case reports.pt. 11. in vitro.pt. 12. animal 13. or/7-12 14. 6 not 13 15. limit 14 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur les traitements de l'infertilité :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/	**Mutation BRCA**
2. exp Reproductive Techniques, Assisted/ 3. Infertility, Female/ 4. 2 or 3 5. 1 and 4	**Traitement de l'infertilité**
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. in vitro.pt. 11. animal/ 12. or/6-11 13. 5 not 12 14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2009-2014)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur la contraception :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1	**Mutation BRCA**
2. exp Contraceptive Agents/ae 3. 1 and 2	**Effets indésirables des contraceptifs**
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. in vitro.pt. 9. animal 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2009-2013)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

Aspects psychologiques

- Recherche dans la base Medline portant sur la population porteuse d'une mutation de BRCA1/2 et sur les choix et facteurs de décision par rapport à la chirugie de réduction de risque mammaire ou annexielle :

Équation de recherche *Medline*® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp BRCA1 Protein/ or exp Genes, BRCA2/ or exp BRCA2 Protein/ or exp Genes, BRCA1/	**Mutation BRCA**
2. exp Breast neoplasms/pc, ge or exp Ovarian neoplasms/pc, ge 3. exp Mastectomy/ 4. Ovariectomy/ 5. exp Population surveillance/ 6. Elective Surgical Procedures/ 7. or/3-6 8. 1 and 2 and 7	**Techniques de reconstruction**
9. exp Decision Making/ 10. exp Choice behavior/ 11. Quality of Life/ 12. exp Attitude to Health/ 13. or/9-12 14. 8 and 13	**Prise de décision/Choix**
15. editorial.pt. 16. letter.pt. 17. news.pt. 18. case reports.pt. 19. exp "in vitro techniques"/ 20. animal/ 21. or/15-20 22. 14 not 21 23. limit 22 to (human and (english or french) and yr=1999-2015)	Filtre **Exclusions** (limitations langues et dates)

ANNEXE 7 - COMMENTAIRES MÉTHODOLOGIQUES

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

[ARUN2009] : étude rétrospective, 73 cas évalués sur les 98 cas identifiés. Nombre de cas relativement faible. Inflation du risque α : plusieurs analyses en sous-groupes. Les 2 groupes ont été appariés en fonction de l'âge seulement.

[BORDELEAU2010] : il s'agit d'une synthèse méthodique dans laquelle les auteurs soulèvent plusieurs biais méthodologiques qui sont identifiés dans la plupart des études analysées : faible effectif, biais de dilution lié à l'inclusion de femmes dont les mutations BRCA1/2 ne sont pas avérées, études monocentriques, manque dans les analyses multivariées d'ajustement à tous les facteurs pronostiques connus dans le cancer du sein (âge à la ménopause, …) et aux traitements anti-cancéreux reçus. À noter que les études de survie bien conduites sont difficiles à mener chez cette population BRCA1/2 compte tenu de la nécessité d'une longue période de suivi permettant des analyses statistiques avec une puissance acceptable. Il est utile de considérer la différence entre l'espérance de vie chez les femmes BRCA1/2 et celle des femmes non porteuses de ces mutations, et ce indépendamment de la survenue de cancers du sein ou des annexes[127].

[CLAUS2005] : Étude évaluant la prévalence de la mutation de BRCA1 ou de BRCA2 à partir des données de 369 femmes atteintes de cancer du sein in situ, ces cas étant issus d'une étude cas-témoins en population dans l'état du Connecticut aux USA. À noter que sur ces 369 cas de CCIS, seules 3 femmes étaient porteuses d'une mutation de BRCA1 (0,8 %) et 9 femmes étaient porteuses d'une mutation de BRCA2 (2,4 %). Les auteurs soulignent cependant que ces taux de prévalence sont similaires aux taux des cas invasifs de population, sans sélection sur l'âge et l'histoire familiale.

[DELACRUZ2012] : la positivité ou la négativité de la mutation BRCA est confirmée pour toutes les patientes, toutefois l'effectif est faible. Les patientes ont été sélectionnées à partir d'un « pool » de femmes à haut risque et non pas à partir d'un pool de population générale, ce qui aurait pu entraîner un biais dans l'interprétation des résultats (RE- et activité mitotique élevée seraient liés à la population à haut risque indépendamment du statut BRCA1).

[GOODWIN2012] : étude prospective internationale, hypothèse formulée *a priori* mais faible représentativité des femmes BRCA1/2 et des cancers incidents chez ces femmes, réduisant ainsi la puissance statistique de l'étude. Inflation du risque α compte tenu de la conduite de plusieurs analyses. Biais d'attrition : données manquantes pour environ la moitié de chacune des 3 cohortes (canadienne, californienne et australienne). Le temps jusqu'à la récidive a été calculé depuis le temps de diagnostic, or certains cancers sont diagnostiqués tardivement, d'autres précocément, ce qui induit un biais dans l'interprétation des résultats. L'ovariectomie chez les femmes préménopausées n'a pas été incluse dans le modèle multivarié. Une majorité des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (85 %) a reçu une chimiothérapie adjuvante, ce qui aurait probablement contribué au « bon pronostic » chez ces femmes.

[GRAESER2009A] : la positivité ou la négativité des récepteurs hormonaux n'obéit pas à la nouvelle classification de Saint Gallen[128]. Avantages : les données cliniques et anatomopathologiques s'appuient sur des dossiers médicaux des patientes et non pas sur une enquête menée auprès de ces patientes. Toutefois, 455 femmes ont été exclues de l'étude en raison de l'absence de données, ce qui génère un biais de sélection.

[GRAESER2009B] : les données médicales sont disponibles pour 81 % des cas index et pour seulement 45 % des apparentées ; pour les autres individus, un questionnaire leur a été soumis. Or, l'analyse statistique a porté uniquement sur les apparentées ; les cas index n'ont pas été inclus dans l'analyse en raison de leur risque relativement élevé de cancer du sein controlatéral. Ces données manquantes peuvent générer un biais d'attrition. La multiplicité des analyses en sous-groupes sur un faible effectif entraînerait une inflation du risque alpha. Sur les 1042 apparentées évaluées, la mutation BRCA1/2 est confirmée chez seulement 174 femmes ; l'inclusion fortuite de phénocopies[129] dans l'analyse est donc fort possible.

[HAFFTY2002] Étude de cohorte prospective (référencée dans la revue [BORDELEAU2010]) évaluant à partir des données de 127 femmes atteintes de cancer du sein dont 105 correspondant à ces cas sporadiques et 22 ayant une mutation de BRCA1/2, le taux de 2ème événement homolatéral ou controlatéral. Les effectifs (global et femmes porteuse de la mutation BRCA) sont faibles.

[127] Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, Tucker M, Brody L, Struewing JP et al (2009) Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. PLoS One 4:e4812.

[128] À Goldhirsch, WC Wood, AS Coates et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology.* Doi:10.1093/annonc/mdr304.

[129] Modification non héréditaire, due à des conditions particulières de milieu, et qui simule un phénotype semblable d'origine génétique.

[HALL2010] : plusieurs analyses en sous-groupes. Les lésions pré-invasives n'ont pas été considérées. La proportion des cancers lobulaires par rapport aux cancers canalaires n'est pas déterminée. Les réponses au questionnaire quant à l'histoire personnelle et familiale seraient pour certaines subjectives. Certains cancers invasifs auraient été diagnostiqués tardivement et auraient pu donc masquer des cancers in situ qui n'auraient donc pas pu être reportés dans le questionnaire. Mais large effectif et exclusion des femmes juives Ashkenazi parmi lesquelles les mutations BRCA1/2 sont les plus fréquentes.

[HUZARSKI2013] : Les données ne sont pas censurées à la survenue d'un 2nd cancer primaire. Les cancers chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 présentent moins d'atteinte ganglionnaire par comparaison aux cancers sporadiques (42,5 % vs 49,7 % ; p=0,04). Par comparaison à l'étude prospective de Goodwin et al. [GOODWIN2012], cette étude inclut un effectif plus important de femmes BRCA1 (233 vs 94) avec un cancer du sein diagnostiqué à un âge plus jeune (toutes ≤50 ans vs 1/3 > 50 ans) ; elle présente moins de biais de sélection puisque les femmes n'ont pas été incluses en fonction de leurs histoires familiales. L'étude inclut uniquement des femmes polonaises ; ses résultats pourraient ne pas être généralisables aux femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 d'autres originies ethniques.

[KAPLAN2012] : la positivité ou la négativité de la mutation BRCA est confirmée pour toutes les femmes participant à l'étude. Données manquantes (biais d'attrition) : toutes les tumeurs RE- n'étaient pas disponibles pour analyse car utilisées dans le cadre de la participation des institutions à plusieurs projets de recherche sur les tumeurs triple négatives.

[LORUSSO2013] : Étude rétrospective de faible effectif (N=147 femmes) notamment pour les femmes BRCA2 (28 femmes). Les patientes ont été traitées sur une large période (1995-2012), ce qui pourrait engendrer un biais de sélection lié à l'hétérogénéité des traitements reçus (les traitements auraient pu évoluer). En termes de survie sans progression, l'analyse multivariée a été ajustée à l'âge, le stade et le grade et non pas aux traitements reçus ou à la chirurgie prophylactique ou thérapeutique.

[MALONE2010] : une histoire familiale de cancer du sein chez les apparentées de 1er degré est plus fréquente chez les « cas » que chez les « témoins ». Or, il a été rapporté que ce paramètre aurait un impact sur le risque de survenue du cancer du sein controlatéral induisant ainsi un biais dans l'interprétation des résultats [METCALFE2011A]. Seules les femmes survivantes d'un cancer du sein sont incluses dans l'étude entraînant ainsi un biais de sélection.

[MAVADDAT2012] : Bien qu'il s'agisse d'une large étude collaborative, elle implique plus de 37 centres, ce qui aurait pu générer des hétérogénéités dans la collecte, la préparation, l'analyse des échantillons (différentes méthodes biochimiques, immunochimiques) et dans l'interprétation des résultats (différents scoring et seuils). Les données relatives à la modalité de détection de chacun de ces cancers et aux traitements reçus ne sont pas disponibles et non prises en compte dans l'analyse multivariée. Nous notons un biais de sélection possible sur des âges très précoces (notamment âge du cas index de la famille) ; cette série comporte probablement une majorité de cas prévalents.

[MAVADDAT2013] : Étude prospective ; toutefois nous notons une inflation du risque alpha en raison des analyses en sous-groupes et du faible effectif au niveau des sous-groupes. Les données en termes de chirurgie prophylactique réalisée pour les femmes atteintes du cancer du sein unilatéral ne sont pas disponibles.

[MAZZOLA2013] : Il s'agit d'une étude de modélisation et non pas d'une étude observationnelle sur données empiriques. Les modalités de détection des carcinomes canalaires in situ ne sont pas précisées et pourraient être hétérogènes parmi la population générale et la population BRCA1/2.

[METCALFE2011A] : les femmes appartiennent à des familles porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 ou BRCA1/2 ; le statut mutationnel a été confirmé chez seulement 87,8 %. Cette étude a l'avantage de disposer de toutes les données médicales qui ont été collectées à partir des dossiers médicaux contrairement à d'autres études dont les données ont été collectées via un questionnaire adressé aux patientes. Large effectif. Inclusion des patientes décédées.

[RHIEM2012] : au moment du diagnostic du 1er cancer du sein, les apparentées des familles porteuses d'une mutation de BRCA1 sont relativement plus jeunes que celles des familles porteuses d'une mutation de BRCA2 (p<0,001). On note un léger chevauchement au niveau des intervalles de confiance. Peu de patientes avaient choisi l'annexectomie bilatérale prophylactique. Biais d'attrition car données médicales ont pu être récupérées pour seulement 83 % des patientes. Avantage : large effectif.

[SUN2014] : Revue systématique de la littérature avec méta-analyse sur 35 études, avec 1686 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 versus 4941 cas contrôle.

[TUNG2010] : faible effectif avec multiples analyses en sous-groupes, les mesures du statut RE sont faites par 2 différentes techniques : biochimique (16,3 %) et immunohistochimique (83,7 %). L'âge médian au diagnostic du cancer du sein est différent selon les sous-groupes RE+ vs RE- (46 ans vs 40 ans).

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DU CANCER DES ANNEXES

[BERRINGTONDEGON2009] : étude de modélisation qui s'appuie sur :

- une extrapolation à partir de 3 cohortes dont une cohorte d'enfants ayant reçu une radiothérapie thymique ; le niveau de doses considéré est extrait pour simuler la mammographie, mais les conditions d'exposition ne sont pas pertinentes (débit de dose, type de rayonnement etc…). En l'absence de données prouvées, ces résultats s'appuient sur le choix des hypothèses suivantes :
- l'estimation de l'irradiation moyenne envoyée par 2 clichés mammographiques et reçue au niveau du tissu glandulaire du sein est de 3,85 mGy ; or, cette dose a tendance à diminuer avec la mammographie numérique ;
- l'amplitude du risque de cancer radio-induit est proportionnelle au taux de cancer de base chez cette même population exposée ;
- le risque augmente linéairement avec la dose (or, la radiobiologie montre un effet supra-additif de la répétition de doses) ainsi que l'absence d'un seuil en deça duquel il y aurait aucun risque ;
- la durée estimée entre le dépistage et la survenue de cancer du sein (lead time) est de 2 ans ;
- la survie par cancer pour BRCA1/2 est la même que pour la population générale ;
- chez les femmes jeunes, la mammographie entraîne une réduction de la mortalité spécifique du cancer du sein de moins de 15-25 % ; chiffre non démontré dans le cadre d'essais cliniques dans la population de femmes BRCA1/2 ;
- 50 % des cancers radio-induits surviendraient après 50 ans.

[GILBERT2009] : cette étude apporte peu d'informations en pratique. effectif et nombre d'événements faibles (seulement 29 cas de cancer BRCA1/2), et temps de suivi moyen soit plutôt limité (2,4 ans). Il s'agit essentiellement de données descriptives (caractéristiques radiologiques), quelques analyses statistiques en sous-groupes. . Population cible restreinte aux femmes de 35 à 49 ans. La durée de l'étude est relativement longue (inclusions entre 1997 et 2003) et les clichés radioloqiques relus sont relativement anciens (patientes suivies jusqu'en janvier 2005). Or, les appareils d'imagerie utilisés ont dû évoluer avec le temps (IRM améliorée au cours du temps et mammographie numérique qui a remplacé la mammographie sur film). Les résultats de cette étude ont donc probablement une pertinence clinique limitée, car éloignés des pratiques actuelles. Inclusion prospective des patientes dans l'essai MARIBS, lecture des clichés IRM et mammographiques conduite prospectivement par 2 radiologues indépendants puis relecture rétrospective des premiers clichés de dépistage par IRM par 2 radiologues, après diagnostic de cancers, et ce afin de vérifier si d'éventuelles anomalies pouvaient être identifiées rétrospectivement au niveau du site de la tumeur primaire.

[ONEILL2009] : Étude observationnelle non randomisée : 17 cas de femmes porteuses de la mutation et surtout 32 % de Bi-Rads 3 dans la population étudiée, ce qui est très élevé et non le reflet d'un groupe standard même pour des femmes porteuses de la mutation. Publication orientée sur impact psychologique pas sur efficience de l'IRM. Population à haut risque non exclusivement BRCA. Toutes les femmes n'étaient pas objectivement identifiées comme étant à haut risque (BRCA1/2 ou selon le score de Gail ou de BRCAPRO). Un taux important de femmes avait une histoire personnelle de cancer du sein (58 %). Faible effectif. Avantages : courte période d'inclusion (février 2002 – octobre 2004). Les données manquantes ont été documentées (5 femmes dont 2 femmes ayant eu une mastectomie prophylactique et 3 femmes ayant développé un cancer du sein). Il s'agit d'un questionnaire validé avec une bonne reproductibilité interne (α de Cronbach élevé).

[CHEREAU2010] : Étude de cohorte rétrospective. La particularité de l'étude réside dans le fait que les patientes avaient une échographie mammaire tous les 6 mois ; protocole de surveillance inhabituel. Cet article est discutable puisqu'il s'agit de 2 populations très différentes et ne sont pas équitablement répartis en termes d'effectif (21 porteuses de la mutation IRM de dépistage et 120 porteuses de la mutation mais ne savaient pas). Il apparaît difficile de penser que ce groupe avait une échographie tous les 6 mois avec examen clinique ! L'effectif est globalement faible ; avec un nombre très limité de patientes bénéficiant d'un suivi intensif par IRM mammaire. Les résultats de l'imagerie ont été interprétés par 2 radiologues. Toutefois, les patientes avec une histoire personnelle de cancer du sein ou de l'ovaire ont été incluses dans l'étude avec une différence significative entre les 2 groupes (67 % vs 18 % ; p<0,0001). Les patientes du groupe 1 sont plus âgées que celles du groupe 2 (47 ans versus 38 ans), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (p = 0,054). Le suivi est relativement court et surtout hétérogène entre les 2 groupes (2,7 ans vs 4,2 ans ; p=0,0002). Ce qui pose question concernant la comparabilité des groupes et donc la pertinence des résultats.

[RIJNSBURGER2010] : étude prospective de bonne qualité. La mortalité spécifique du cancer du sein est évaluée pour la première fois. Suivi sur 5 ans mais faible effectif pour l'évaluation de la survie ; écart important entre les BRCA1 et les BRCA2 (422 vs 172 femmes). Au fur et à mesure des années, la mammographie conventionnelle a été remplacée par la mammographie digitale.

[OBDEIJN2010] : étude rétrospective. Effectif faible (22 patientes), analyse descriptive, population non exclusivement femmes BRCA1/2.

[COLIN2011] : faible effectif, in vitro, BRCA1 et BRCA2 sous groupe de 4 patientes seulement, irradiations antérieurement reçues importantes, le marqueur γH2AX mesure le manque de réparation des cassures double brin mais ne préjuge pas de l'instabilité génomique ni de la carcinogénèse.

[LEPETROSS2011] : imagerie double lecture par 2 radiologues mais analyse statistique principalement descriptive et étude rétrospective non comparative (pas de groupe contrôle bénéficiant d'un dépistage simultané par IRM et mammographie). La mammographie est réalisée dans seulement 4 cas après IRM positive (4/11). Dans 2 cas, le cancer est visible à la mammographie (mca) non visible 6 mois avant. Pas d'évaluation de l'impact psychologique d'un dépistage semestriel (faux positifs à l'IRM : 11 % ; faux positifs à la mammographie : 15 %). Faibles effectifs, médiane de suivi limitée, peu d'événements.

[LOWRY2012] : il s'agit d'une étude de modélisation comparative. Un essai randomisé étant difficilement réalisable chez cette population en raison de la difficulté d'obtenir un effectif et un suivi suffisamment larges pour démontrer un effet significatif sur l'espérance de vie et sur la mortalité spécifique du cancer du sein. Comme toute étude concernant des données simulées (qui peuvent s'écarter de la réalité si les hypothèses concernant le modèle sont fausses ou ses paramètres mal spécifiés), il convient d'interpréter ses résultats avec une certaine prudence.

[COTTCHUBIZ2013] : Il convient de noter que cette étude de coût-efficacité (modélisation) utilise des données issues de sources cliniques multiples : sensibilité/spécificité des examens, risque radio-induit, probabilités diagnostiques[130]. Le postulat de départ était que ces femmes n'ont reçu aucune stratégie de réduction du risque (annexectomie ou mastectomie prophylactique, hormonoprévention).

[SARDANELLI2011] : Étude non randomisée, multicentrique (18 centres), incluant une population non exclusivement BRCA, inclusion entre autres de femmes avec une histoire personnelle de cancer du sein. Effectif faible (52 cancers détectés), données manquantes pour la recherche d'atteinte ganglionnaire (10 cas) et au 4ème cycle de dépistage (273 cas). Période d'inclusion élevée (6,5 ans).

[SPIEGEL2011] : Étude prospective, échantillon homogène de femmes BRCA1/2. HADS est un questionnaire validé avec une bonne reproductibilité interne (α de Cronbach élevé). Les variables « histoire familiale ou personnelle du cancer du sein » et « événements familiaux » ont été contrôlées pour leur indépendance. Le groupe des femmes « rappelées » est similaire à celui des femmes « non rappelées » en termes de statut BRCA, d'âge, du niveau socio-culturel, de mammogrammes antérieures, et du cycle de dépistage durant lequel le questionnaire a été soumis. Toutefois, faible effectif : taux de participation faible (25 %). Par rapport aux femmes « non rappelées », un nombre significatif de femmes « rappelées » a rencontré des « événements de vie » durant les 3 derniers mois (66,7 % vs 36,1 % ; p=0,03).

[WARNER2011A] : Étude prospective non randomisée de l'incidence du cancer du sein avec ou sans IRM. Des données manquent en raison de la réalisation d'une mastectomie prophylactique chez une partie des femmes incluses : 81 femmes du groupe « IRM » et 149 femmes du groupe « témoin ».Un seul lecteur pour les examens radiologiques. Les groupes comparés ne sont pas égaux en nombre : 445 femmes incluses pour l'IRM, 830 sans IRM. Le groupe IRM 445 femmes issues d'un seul centre TORONTO, surveillance annuelle alors que le groupe témoin « sans IRM » pour comparaison a par contre inclus des femmes issues de 13 centres différents Nord-Américains. Les données avaient parfois une fréquence de 2 ans et non d'1 an, étude rétrospective avec réponses sur questionnaire, pas de standardisation du dépistage : les modalités de dépistage n'étaient pas forcément spécifiées mais dans tous les centres, l'examen clinique et la mammographie étaient recommandés. Toutefois, la majorité des cancers ont été diagnostiqués par l'examen clinique.

[WARNER2011B] : Analyse en sous-groupe des femmes BRCA1/2. Le nombre de cas incidents dans la période B est largement supérieur à celui dans la période A (634 vs 263). Faible effectif de cancers détectés (44 dont 12 de cancers canalaires in situ). De plus, le taux de cancers non invasifs ou peu invasifs dans la cohorte B est significativement supérieur à celui de la cohorte A (34 % vs 14 % ; p=0,04). Chez les femmes pré-ménopausées, l'imagerie est réalisée à la 2nde semaine du cycle menstruel afin de minimiser les artéfacts liés à l'augmentation de la densité du sein ou à la stimulation de masses induites par les variations hormonales.

[HEIJNSDIJK2012] : Compile les résultats de 3 cohortes dont les pratiques et le suivi et les caractéristiques de la population étudiée sont différentes. Deux cohortes ont exclu les femmes avec antécédent personnel de cancer du sein (MRISC et MARIBS), une cohorte les a considérées éligibles (Canadian study). Plusieurs incertitudes résident dans ce modèle : plusieurs paramètres peuvent être interchangeables. Le nombre des femmes BRCA1 incluses dans le modèle est supérieur à celui des femmes BRCA2 (801 vs 474). Dans la cohorte canadienne inclusion de patientes avec un antécédent de cancer du sein. Large effectif mais nombre de cancers détectés ainsi que le nombre de femmes âgées de plus de 50 ans sont relativement faibles limitant ainsi la portabilité du modèle. Le modèle MISCAN a été employé ; il s'agit d'un modèle de microsimulation bien validé utilisé pour évaluer divers programmes de dépistage. Ce papier demande une expertise épidémiologique et non radiologique.

[MAURICE2012] : Étude dont l'utilité clinique est limitée car l'IRM mammaire ne fait pas partie des examens de surveillance de la population cible de femmes à haut risque suivies dans une clinique de Manchester par examen clinique (réalisé juste avant le bilan radiologique) et mammographie annuels. 165 cas

[130] Probabilité de recommander une biopsie après un examen positif, qu'une lésion suspecte nécessite une biopsie, de statut RE+ (cancer invasif ou in situ) ou de statut HER2+

de cancers rapportés mais seulement 21 cas chez des femmes porteuses de la mutation BRCA1 et 24 cas chez des femmes porteuses de la mutation BRCA2, la puissance de l'étude est donc faible. En revanche, le suivi global des 7475 femmes surveillées est relativement long (22 ans) mais la médiane n'est pas précisée et aucune information n'est donnée concernant le suivi du sous groupe des femmes porteuses de la mutation. Sur le plan méthodologique, on peut regretter l'absence de calcul des indices de performances (Se, Sp, VPP). La période d'inclusion est complètement décalée comparativement aux moyens technologiques actuels (1987-2008). La sélection des groupes comparés dans le paragraphe méthodologie est incompréhensible. On n'en comprend pas la justification des intervalles de dépistage choisis (12 mois, 18 mois). Pas d'homogénéité dans les modalités de dépistage mammographique : une seule incidence mammographique par sein pour une partie de la population, 2 pour les autres. Examen clinique par des infirmières et non des médecins.

[PASSAPERUMA2012] : Étude de bonne qualité. Sur les 496 femmes porteuses de la mutation, 116 femmes (23 %) ont un antécédent de cancer. Nombre de cancers détectés relativement faible ne permettant pas de statuer sur la taille de l'effet pour les différentes sous-catégories (âge, mutation, mode de détection, …). Un suivi plus long (>8,4 ans) serait nécessaire pour s'assurer de l'absence de récidive à distance des cancers détectés par IRM. L'échographie a été arrêtée à 4 ans avant la fin de l'étude. 90 femmes ont un antécédent de cancer du sein et 29 femmes ont un antécédent de cancer des annexes. Données manquantes chez 7 % des femmes mais aucune concernant les femmes diagnostiquées avec un cancer. Pertinence clinique : imagerie à la 2nde semaine du cycle menstruel.

[PHI2015] : Méta-analyse sur données individuelles de 2033 femmes, issues de 6 études de cohorte prospectives sur le dépistage de cancer du sein comparant l'IRM à la mammographie (réalisés de façon annuelle et simultané dans un délai d'au maximum 2 mois entre les deux examens), chez des femmes à haut risque. Pour la méta-analyse seules les données des femmes porteuses de la mutation BRCA1 ou BRCA2 ont été prises en compte. L'analyse des données a été réalisé en fonction de l'âge (<50 ans et ≥ 50 ans).

[PIJPE2012] : étude rétrospective engendrant des biais liés notamment aux taux de rappel. Les auteurs se sont appuyés sur les dires des patientes et non pas sur les dossiers médicaux. À noter que les études prospectives ne sont pas faisables à ce jour en raison du faible nombre de cas incidents (cancers /femmes BRCA) dû principalement à l'augmentation du nombre de chirurgies prophylactiques chez les femmes indemnes et au suivi relativement court étant donné que le test génétique est rendu disponible depuis 1995 seulement. Les groupes sont bien définis mais la population BRCA1 est deux fois plus représentée que BRCA2. Or, il est peu probable que la radiosensibilité soit la même. Le taux de réponses au questionnaire est de 78 %. Pourquoi les autres femmes n'ont pas répondu ? Trop d'expositions cumulées et une appréhension à rentrer dans l'étude ? Les patientes les plus exposées ont-elles été de ce fait exclues ? La dosimétrie est standardisée par examen radiologique, il ne s'agit donc pas de la dose réellement reçue à l'organe. Les modalités d'exposition (débit dose etc..) sont très différentes et éloignées de la mammographie (ex la fluoroscopie, scanner). Le type de rayonnement est bien celui qui nous concerne en dépistage : les rayons X. Mais il n'est pas tenu compte de la différence de débit de dose et du KV entre les expositions explorées dans ce papier. Cette étude explore le cumul des expositions au sein par rayons X en considérant plusieurs modalités (mammographie, scanner, fluoroscopie etc..) : c'est la seule dans la littérature.

[MOLLER2013] : cas censurés au moment du diagnostic du cancer ou au moment de la mastectomie prophylactique bilatérale (217 cas). Cette étude ne permet pas d'évaluer l'adjonction de l'IRM à la mammographie ni de comparer la stratégie de dépistage à celle de la chirurgie prophylactique. Les traitements reçus correspondent aux standards norvégiens de 2001 à 2011. Le nombre d'événements est relativement faible (10 décès), le recul relativement limité (4 ans). Les résultats sont issus d'une seule cohorte (norvégienne) ; ils nécessitent d'être confirmés dans d'autres cohortes. Avantages : les tumeurs ont été confirmées par cytologie après biopsie, données collectées à partir des dossiers médicaux et registres des patientes (carctéristiques des tumeurs détectées, date de décès). Aucune donnée manquante.

[TILANUS2013] : le nombre total des membres de la famille et la différence entre l'âge moyen au sein de la famille et l'âge moyen du groupe à risque semblent avoir un impact significatif sur l'âge au diagnostic prédit par le modèle. Or, ces données varient d'une cohorte à une autre limitant la portabilité de ce modèle. Le protocole de dépistage des cas index et des apprentées n'est pas explicite. La population n'inclut pas que les femmes BRCA1/2 ; elle inclut aussi les autres femmes à haut risque. L'impact qu'aurait l'âge de survenue du cancer du sein de la cohorte sur celui des descendantes, tel que décrit par Litton et al. [LITTON2012], n'a pas été considéré dans le modèle.

[EVANS2014] : les chirurgies prophylactiques n'ont pas été considérées. Les cancers du sein ont été diagnostiqués sur une large période (1990 – 2013), ce qui aurait pu entraîner des hétérogénéités dans les traitements reçus. Seuls les cancers détectés chez les femmes âgées de moins de 55 ans ont été pris en compte dans l'analyse. Le nombre d'événements chez les femmes porteuses de la mutation est relativement faible (46-57). Il existe un biais de sélection puisque les groupes évalués proviennent de cohortes différentes et qu'il n'y pas eu d'appariement entre les caractéristiques histopronostiques de ces femmes. Le groupe ne bénéficiant pas d'une surveillance intensive n'est pas bien décrit (aucun dépistage radiologique chez les moins de 50 ans probablement puisqu'ils sont hors dépistage organisé).

[OBDEIJN2014] : sur les 93 femmes incluses, 17 femmes ont été déjà diagnostiquées pour un cancer du sein et 31 femmes ont reçu une annexectomie

bilatérale prohylactique. Nous notons le faible effectif et le faible nombre d'événements.

[SAADATMAND2014] : il s'agit d'une étude non randomisée avec des biais de sélection inhérents notamment au mode de dépistage qui varie entre les BRCA1 et les BRCA2 et entre les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein et les femmes non atteintes. Nous notons le faible effectif et le faible nombre d'événements ainsi que l'absence de données en termes de faux-positifs et de taux de rappel. Il s'agit d'une cohorte se rapportant à plusieurs pays dont les Pays-Bas et les Etats-Unis où la plupart des femmes choisissent la mastectomie bilatérale ; ce qui entraîne une sous-estimation du taux de femmes âgées de plus de 60 ans à risque de développer un cancer du sein.

[EVANS2009] : analyse en sous groupe des femmes BRCA. Sur les 64 cancers détectés, 4 cas n'ont pas pu être testés pour le statut mutationnel BRCA1/2. Le nombre d'événements est relativement faible (64 cancers, 24 décès). Les modalités de réalisation de l'échographie ne sont pas décrites ; il est probable que les pratiques de dépistage soient hétérogènes entre les 5 centres participants mais il n'y a pas d'ajustement sur le centre.

[VANDERVELDE2009] : les données ont été collectées à partir d'une base de données informatisée et non pas à partir de dossiers médicaux. Environ 1/3 des patientes ont une histoire personnelle de cancer du sein, environ 1/4 des patientes ont bénéficié d'une mastectomie prophylactique et presque la moitié des femmes a choisi de réaliser une annexectomie prophylactique dès la 1ère visite (110 femmes : 45,6 %). Le temps de suivi est limité (moyenne = 1,8 ans), et le nombre d'événements analysés est très faible (soit 3 cas de cancer des annexes dont un cas prévalant). On ne sait pas si les trois cancers étaient mutés BRCA 1ou 2. De plus, la taille des tumeurs découvertes au décours de la cœlioscopie ou de la laparotomie n'est pas précisée. Il semble exister une « discordance » entre échographie normale et tumeurs de stade IIIC dans les deux cas.

[TAIEB2011] : l'étude n'a pas été conçue pour évaluer les performances de l'échographie endovaginale mais pour évaluer le dépistage du cancer des annexes par analyse protéomique plasmatique. Les auteurs rapportent simplement le bilan de la surveillance plus classique réalisée également par les femmes incluses et associant un dosage de CA125 et une échographie endovaginale tous les 6 mois. Les femmes ne sont pas toutes BRCA1/2. Beaucoup de données manquantes : parmi les 72 femmes évaluables, 32 sont sorties de l'étude pour chirurgie annexielle préventive ; sur les 40 femmes restantes, 10 ont abandonné l'étude en cours. L'effectif des femmes incluses dans l'analyse finale est relativement faible (30 femmes). Parmi les 72 femmes évaluables, 2 échographies n'ont pas été faites à l'inclusion. Il s'agit de données descriptives, nous notons l'absence d'analyse statistique et l'absence de calcul d'indices de performance, comme la sensibilité ou la spécificité des examens. Le nombre d'événements est très limité : seulement 2 cas de cancers des annexes ont été détectés.

[RIEDL2015] : Étude prospective monocentrique comparative, non randomisée, incluant 559 femmes BRCA (115 BRCA1 et 41 BRCA2) ou à haut risque (risque de cancer du sein de plus de 20 % sur la vie entière) comparant les performances des différentes modalités de dépistage de cancer du sein : mammographie, échographie mammaire ou IRM mammaire, réalisés de façon annuelle. À noter que pour les femmes BRCA, des examens par échographie tous les 6 mois étaient proposés en plus du dépistage annuel combinant les 3 modalités.

[SANTORO2014] : Il s'agit d'une actualisation de données de l'étude HIBCRIT-1 (publiée en 2007) et d'une analyse complémentaire de l'étude d'Evans [EVANS2014].

[OEI2006] : Étude de cohorte prospective, menée sur 512 femmes à haut risque de cancer des annexes dont 265 femmes porteuses de la mutation BRCA1/2 et évaluant l'efficacité du dépistage du cancer des annexes annuel comportant un examen pelvien,une échographie transvaginale et un dosage du marqueur CA-125. 169 femmes ont eu une annexectomie bilatérale. 1621 consultations ou examens de dépistage ont été réalisés. Le suivi médian était de 2,07 ans.

[DEBOCK2013] : Étude coût-efficacité comparant les stratégies américaine, hollandaise et anglaise de dépistage du cancer du sein chez les femmes BRCA1/2. Évaluation du rapport coût-efficacité (cancers de l'intervalle et effets délétères dû aux faux positifs) et du nombre d'année de vie gagnée. Cette étude utilise une modélisation à partir de données issues d'études publiées et de registres de cancer.

[TROP2010] : Étude de cohorte prospective portant sur 184 femmes non exclusivement porteuse d'une mutation de BRCA (41 femmes à haut risque de cancer du sein > 30% calculé avec logiciel BRCAPRO) et évaluant les performances de différents examens de dépistage du cancer du sein : IRM, mammographie et échographie mammaire. Le comparateur n'est pas clairement défini. Les différents examens sont réalisés dans un délai d'au maximum un mois entre eux.

[REBBECK2009] : les données ne permettaient d'obtenir une estimation du risque du cancer de l'ovaire indépendamment de celui du cancer des trompes de Fallope. Les femmes incluses dans les études n'étaient pas représentatives de la population globale. Absence de résultats en fonction de plusieurs paramètres pouvant influencer cette réduction du risque après annexectomie notamment l'âge, le moment de réalisation de la chirurgie, …

Pas de risque d'inflation du risque alpha puisque les échantillons communs à 2 études ou plus sont considérés qu'une seule fois dans l'analyse. L'homogénéité des résultats a été étudiée par un test d'hétérogénéité. Une critique a été apportée aux études qui ont été incluses dans la méta-analyse.

[SHAH2009] : faible effectif (93 femmes incluses) et très peu d'évènements (11 cancers) pour un court suivi. Les femmes, avec un antécédent de cancer du sein (43 %) et/ou ayant eu une mastectomie prophylactique unilatérale (n=5), étaient incluses dans l'étude. À l'inclusion, sur les 186 seins (93 femmes), 171 seins étaient intacts. Sur les 93 femmes incluses dans l'étude, des données sont manquantes pour 6 femmes (5 mastectomies bilatérales prophylactiques, 1 décès d'un cancer du poumon). Sur les 11 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein, 5 femmes avaient une histoire personnelle du cancer du sein avant l'entrée dans l'étude. 46 % des femmes ont reçu des SERM qui auraient pu entraîner une réduction du risque. Inflation du risque alpha en raison de plusieurs analyses en sous-groupes sur un faible effectif.

[DOMCHEK2010] : Étude prospective multicentrique ; la puissance de l'étude a été bien calculée pour la plupart des sous-groupes analysés (statut mutationnel, histoire personnelle de cancer du sein…) ; toutefois, elle a été sous-estimée pour d'autres strates pour lesquelles le résultat est non statistiquement significatif et donc non exploitable. Absence de précision sur les modalités de dépistage et sur le traitement reçu par les différents sous-groupes et absence d'analyse multivariée avec ajustement à la variable « traitement reçu » ou « statut ménopausique, naturel ou chimio-induit ».

[KAAS2010] : Faible effectif mais suivi relativement long ; large période d'inclusion (1995-2008) générant ainsi des hétérogénéités dans la population de l'étude en termes des modalités de surveillance, des traitements reçus, des modalités chirurgicales et de reconstruction, du choix du moment de la chirurgie prophylactique en particulier de la mastectomie controlatérale, et ce puisque les standards de traitements évoluent au cours du temps. Analyse descriptive.

[RAMON2011] : La population n'est pas exclusivement BRCA1/2. Plusieurs modalités chirurgicales (ovariectomie, annexectomie, annexectomie+hystérectomie ; laparoscopie ou laparotomie). Suivi hétérogène (intervalle large) et relativement court. Faible effectif.

[SKYTTE2011] : faible effectif mais cette étude a l'avantage d'avoir un suivi prospectif et d'avoir inclus dans les 2 groupes uniquement des femmes indemnes n'ayant jamais eu de mastectomie ou d'annexectomie. Les patientes n'étaient pas surveillées avant inclusion dans l'étude. Par conséquent, les cancers diagnostiqués après mastectomie pourraient ne pas être que des cancers primaires ; ils correspondraient à une récidive d'une tumeur non détectée avant inclusion dans l'étude.

[KOTSOPOULOS2012] : questionnaire auto-administré ; analyses en sous-groupes sur de faibles effectifs, parfois les intervalles de confiance sont relativement larges.

[EVANS2013] : l'ajustement aux variables grade et statut RE n'est pas optimal puisque les données de ces paramètres étaient manquantes chez 218 cas et 328 cas, respectivement. Les variables « traitement adjuvant reçu » et « âge » des patientes n'ont pas été considérées. Biais de survie car la survie globale ainsi déterminée ne prend pas en compte les décès inhérents au cancer du sein homolatéral.

[METCALFE2014A] : faible nombre d'évènements dans cette cohorte. Sur les 390 femmes, la mutation BRCA1/2 n'était pas confirmée chez 54 femmes. L'analyse multivariée a été conduite après ajustement à plusieurs variables (âge au diagnostic, année de diagnostic, traitement reçu, type mutationnel, taille tumorale, atteinte ganglionnaire) ; toutefois d'autres paramètres pronostiques non pris en compte peuvent être des facteurs confondants (statuts RH, HER2, modalités de la mastectomie homolatérale et controlatérale,…). Sur les 20 ans, 79 décès d'un cancer du sein (20 %) ont été observés avec une dominance du nombre de ces décès dans les 10 premières années suivant la chirurgie (59 décès) tandis qu'après mastectomie controlatérale, la réduction de la mortalité spécifique du cancer du sein la plus élevée a été observée lors de la 2ème décade (80 % vs 35 % pour la 1ère décade).

[FINCH2014] L'analyse multivariée était ajustée sur l'âge à l'inclusion dans l'étude, le type mutationnel, la parité et sur la prise de contraceptifs oraux. L'effectif est large mais le nombre d'évènements est relativement faible. L'âge moyen au moment de l'inclusion dans l'étude était relativement jeune (46,0 ans) ; les femmes ont été suivies jusqu'à un âge moyen de 51,6 ans ; la réduction de la mortalité globale

associée à l'ovariectomie pourrait être ici surestimée compte tenu de la mortalité non spécifique de cancers plutôt faible à un âge relativement jeune. Un suivi plus prolongé de cette cohorte permettrait une estimation plus précise de la réduction de la mortalité globale associée à l'ovariectomie. Le questionnaire était auto-administré et ne distingue pas entre ovariectomie et annexectomie. La survenue de cancers a été confirmée par analyse histologique ou à partir des dossiers médicaux. Les cancers occultes identifiées lors de l'ovariectomie ont été censurés (femmes considérées non atteintes au moment de l'ovariectomie).

[VALACHIS2014] : Cette méta-analyse est de bonne qualité méthodologique. La stratégie de recherche et de sélection des études a été définie ; l'analyse critique a été effectuée par 2 évaluateurs selon une grille d'analyse méthodologique validée. Les niveaux de preuve des conclusions ont été attribués selon une échelle prédéfinie. L'hétérogénéité statistique parmi les études a été évaluée. Les nouveaux cancers primaires au niveau du sein homolatéral ont été différenciés de la « vraie » récidive homolatérale. À noter que très peu d'études publiées après 2009 ont été retenues et que pour certaines questions, les données n'étaient pas suffisantes pour la méta-analyse ou présentaient des limites méthodologiques (biais de sélection, biais de publication et biais d'interprétation des résultats).

[BONETI2011] : étude rétrospective, l'âge, la taille tumorale sont comparables dans les 2 groupes (conservation de l'étui cutané et de la PAM vs conservation de l'étui cutané). Les variables connues, telles que le tabagisme ou la distance tumeur-mamelon, n'ont pas été prises en compte dans une analyse multivariée.

[DEALCANTRA2011] : Population incluant des femmes BRCA1/2 (20 %). Le suivi est relativement court (médiane : 10 mois).

[REYAL2011] : synthèse évaluant la conservation de la PAM en cas de mastectomie thérapeutique ; une seule étude évaluant la chirurgie prophylactique chez les femmes BRCA1/2 [REYNOLDS2011]. La recherche bibliographique est exhaustive. Les critères de sélection des études sont définis a priori en termes d'évènements mais pas en termes de population. L'analyse critique des données n'est pas retrouvée. Les niveaux de preuve ont été attribués mais non définis.

[REYNOLDS2011] : étude rétrospective descriptive, spécifique BRCA, faible effectif, beaucoup de données manquantes. Le nombre de femmes irradiées n'est pas précisé. La PAM a été histologiquement et entièrement examinée à la recherche de TDLU.

[GOULD2013] : étude rétrospective-comparative. Plusieurs analyses en sous-groupe, faible effectif. Toutes les variables connues ne sont pas incluses dans une analyse multivariée.

[MURTHY2013] : recherche bibliographique systématique dans des bases de données telles que la Cochrane, Medline, …. Les critères de sélection des études n'ont pas été définis a priori. L'analyse critique des études et les niveaux de preuve des conclusions ne sont pas reportés.

[STOLIER2013] : Étude rétrospective descriptive ; pas d'analyse statistique.

[CARLSON2014] : Étude rétrospective-prospective, faible effectif.

[PELED2014] : Cette étude a l'avantage d'être prospective, d'inclure un nombre relativement important de femmes BRCA1/2 et d'évaluer la mastectomie avec conservation totale de la PAM et de sa peau spécifiquement chez ce sous-groupe de femmes porteuses de la mutation. Appariement cas-témoins en fonction de l'âge (prophylactique ou thérapeutique) et en fonction du stade (thérapeutique) ; les autres variables connues ne sont pas considérées. Une évaluation sur un suivi plus long (> 4 ans) permettra d'infirmer ou de confirmer ces résultats.

[FIGURELLI2014] : Étude rétrospective monocentrique incluant 134 femmes de la population générale (pas de données sur le statut mutationnel BRCA ou sur risque particulier de cancer de l'ovaire ou du sein).

APPROCHES HORMONALES ET AUTRES ASPECTS DES SOINS

[REDING2010] : collecte prospective des données ; faible effectif des femmes BRCA1/2 en particulier des femmes RE+ et qui ont donc reçu du tamoxifène (17 BRCA1 et 40 BRCA2) ; la borne supérieure de l'intervalle de confiance est > 1 (1,8) suggérant une possible augmentation du risque sous tamoxifène. Les autres facteurs confondants (reproductifs, familiaux ou histoire médicale …) n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée.

[DUFFY2011] : mutation BRCA1/2 non confirmée chez toutes les familles ; population hétérogène avec femmes indemnes ou atteintes d'un cancer du sein, absence d'information quant à la dose et la durée du tamoxifène reçu. Un nombre important des cancers de l'endomètre a été diagnostiqué avant 1980 limitant ainsi l'accès aux échantillons tumoraux et aux dossiers médicaux pour relecture et/ou vérification. De même, certaines patientes étaient nées avant 1930, ce qui limité la disponibilité des échantillons en vue de génotypage des individus avec un cancer de l'endomètre. Questionnaire auto-administré. Le statut mutationnel BRCA1/2 a été mesuré chez 482 femmes et prédit chez 608 femmes selon le modèle BRCAPRO. DE plus, absence de comparaion chez les femmes présentant une mutation BRCA1 ou 2 et n'ayant pas reçu de tamoxifène.

[GIZZO2013] : synthèse méthodique: recherche bibliographique définie mais les critères de sélection ne sont pas précisés ; les effets indésirables ont été identifiés dans les études. En revanche, nous notons l'absence d'analyse critique des études retenues.

[GOSS2011] : essai randomisé de bonne qualité méthodologique malgré un faible nombre d'évènements (66 cancers du sein). Le suivi est relativement court ne permettant pas d'affirmer l'absence d'effets indésirables graves qui serait induits par l'exemestane. À noter que cet essai incluait des femmes à haut risque de cancer du sein () non porteuses de mutation de BRCA1 ou de BRCA2 (le statut mutationnel BRCA1 ou BRCA2 était un critère de non-inclusion).

[IQBAL2012] : il s'agit d'une méta-analyse de bonne qualité méthodologique menée selon la méthode de la Cochrane Collaboration[131]. La période est précisée (janvier 1970 – novembre 2010). Les objectifs primaires ont été distingués des objectifs secondaires. La sélection des données a été conduite par 2 évaluateurs et confirmée par un troisième. Les critères de sélection des études ont été *a priori* définis.

[131] Higgins JPT GSe. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2 updated September 2009. The Cochrane Collaboration; 2008. Available from: http://wwwcochrane-handbookorg

[CUZICK2013] : les essais ont inclus pour la plupart des femmes ménopausées. La période de recherche n'est pas précisée mais compte tenu que le 1er essai inclus est publié en 1998 et que le dernier essai est publié en 2011 ; la période de recherche serait au moins entre 1998 et 2011. L'hétérogénéité entre les essais a été contrôlée. Le suivi est relativement long.

[PALVA2013] : essai randomisé contrôlé en double aveugle mais très faible effectif.

[PHILLIPS2013] : la réduction du risque a été ajustée à l'âge au diagnostic du 1er cancer du sein et à l'année du diagnostic, au pays d'origine et à l'ovariectomie bilatérale. Les données ont été censurées au moment de la mastectomie controlatérale, du décès ou de perte de vue. Toutefois, les « HR » déterminés après élimination d'un biais de sélection présentent des intervalles de confiance avec une borne supérieure à 1 suggérant une possible augmentation par le tamoxifène du risque de cancer du sein controlatéral. Le questionnaire est auto-administré. Le statut RE est connu pour 44 % des patientes dont BRCA1 / RE+ : 24% et BRCA2 / RE+ : 77% ; ce qui réduit la puissance de l'analyse en sous-groupe. Faible effectif dans la cohorte relative au suivi prospectif. Pas de données de toxicités.

[CUZICK2014] : essai randomisé de bonne qualité méthodologique, analyse en intention de traiter. Toutefois, le nombre d'évènements est relativement faible (125 cancers du sein).

[FIGUEIREDO2010] : Les caractéristiques des tumeurs, le traitement reçu et les résultats cliniques sont reportés à partir des dossiers médicaux ; les cas et les contrôles sont soigneusement appariés, les mutations BRCA sont confirmées par des procédures de génotypage de qualité. Néanmoins, l'effectif des femmes BRCA1 et BRCA2 est faible et les intervalles de confiance sont le plus souvent relativement larges et incluent le chiffre « 1 », ne permettant pas de conclure sur une possible réduction ou augmentation du risque.

[IODICE2010] : Cette méta-analyse, relativement large, est de bonne qualité méthodologique ; l'hétérogénéité entre les études (en termes de conception ou d'ajustement à la variable « histoire familiale » ou « annexectomie ») a été contrôlée par des analyses de méta-régression, la variabilité entre la définition de l'exposition aux contraceptifs oraux (durées employées 1 mois, 3 mois ou 1 an) a été contrôlée par des analyses de sensibilité. Toutefois, aucune étude prospective publiée n'est incluse dans la méta-analyse (que des études de cohorte rétrospectives ou des études cas-témoins).

[CIBULA2011] : Les limites de cette méta-analyse sont liées surtout au nombre et à la taille des études disponibles mais aussi à l'absence de résultats par tranche d'âge. En effet, la prévalence du cancer du

sein et celle du cancer de l'ovaire varient fortement en fonction de l'âge. Toutefois, les raisons d'exclusion des autres études ont été explicitées : biais (taille de l'effectif, population de différentes origines ethniques ou d'origine ethnique spécifique, BRCA non confirmé, conceptions hétérogènes des études …) ou différences dans les mesures statistiques (RR au lieu du OR).

[MOORMAN2013] : Cette méta-analyse est de bonne qualité méthodologique (recherche bibliographique systématique, critères de sélection des études pré-définis, double lecture des abstracts, analyse critique des études et niveaux de preuve attribués aux conclusions). Les études n'incluant pas exclusivement des femmes BRCA1/2 ont été exclues. La faisabilité de la méta-analyse a été évaluée sur la base du nombre des études retenues, de l'homogénéité de conception (« design ») de ces différentes études et de la disponibilité de résultats complets. Toutefois, toutes les études incluses sont observationnelles ; dans les analyses statistiques, l'ajustement se fait à des facteurs de confusion qui varient parmi les études ; la composition et la dose des contraceptifs employés n'ont pas été prises en compte.

[KOTSOPOULOS2014] : questionnaire auto-administré mais il s'agit de la plus large étude menée à ce jour sur les contraceptifs oraux chez les BRCA1/2. Les facteurs confondants potentiels ont été pris en compte dans l'appariement.

[EISEN2008] : Il s'agit d'une étude de type cas-témoin multicentrique, pour laquelle la proportion de patiente ayant eu une annextectomie prophylactique n'est pas précisée (seul le nombre de patientes ayant une ménopause chirugicale est précisé), ce qui peut être un biais.

ANNEXE 8 - TABLEAUX DE DONNÉES

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Référence	Population	Lésions pré-invasives (total)	Canalaire in situ
[ARUN2009] Étude rétrospective comparative monocentrique	BRCA1/2 73 cancers du sein invasifs (46 BRCA1, 27 BRCA2) Age médian au diagnostic : 42 ans [21-71] Non BRCA1/2 146 cancers du sein invasifs Age médian au diagnostic : 42 ans [22-70]	Cancers BRCA1/2 : 59 % (43/73) - **BRCA1** : 52 % (24/46) - **BRCA2** : 70 % (19/27) Cancers sporadiques : 75 % (109/146)	Cancers BRCA1/2 : 56 % (41/73) - **BRCA1** : 48 % (22/46) - **BRCA2** : 70 % (19/27) Cancers sporadiques : 71 % (103/146)

Référence	Population Suivi	Survie globale à 5 ans	Survie globale à 5 ans BRCA1 ou BRCA2 vs cancers sporadiques
[BOLTON2012] Analyse rétrospective de données groupées	26 études (inclusions entre 1987 et 2010) 1213 cancers épithéliaux de l'ovaire (909 BRCA1 et 304 BRCA2) 2666 femmes non porteuses de la mutation Suivi médian : 38 mois [18-77]	**Femmes non porteuses de la mutation** 36 % ; IC95 % [34-38] **BRCA1** 44 % ; IC95 % [40-48] **BRCA2** 52 % ; IC95 % [46-58]	Après ajustement sur l'étude et l'année du diagnostic de cancer des annexes **BRCA1** HR=0,78 ; IC95 % [0,68-0,89] ; p=2x10^{-4} **BRCA2** HR=0,61; IC95 % [0,50-0,76]; p=6x10^{-6} Après ajustement sur le stade, le grade, l'histologie et l'âge au diagnostic **BRCA1** HR=0,73 ; IC95 % [0,64-0,84] ; p=2x10^{-5} **BRCA2** HR=0,49; IC95 % [0,39-0,61]; p=3x10^{-10}

Référence	Population Suivi	Prévalence de la mutation BRCA1	Prévalence de la mutation BRCA2
[CLAUS2005]	369 femmes atteintes de CCIS	3/369 soit 0,8 %	9/369 soit 2,4 %

Référence	Population	RE+/BRCA1	Activité mitotique élevée/BRCA1	RE- et activité mitotique élevée / BRCA1
[DELACRUZ2012] Étude rétrospective	196 cancers invasifs inclus dont : - 44 BRCA1 - 27 BRCA2 Statut RH disponible pour 154 patientes	OR=0,243 ; IC95 % [0,070-0,840] ; p=0,025	OR=4,222 ; IC95 % [1,353-13,18] ; p=0,013	Spécificité : 99 % ; IC95 % [95-100] Sensibilité : 43 % ; IC95 % [26-61]

Référence	Population Suivi	Risque de récidive à distance	Risque de mortalité
[GOODWIN2012] Étude observationnelle prospective internationale	3220 femmes avec cancer du sein - 93 BRCA1 - 71 BRCA2 (+1 femme BRCA1 et BRCA2) - 1550 cancers sporadiques - 1505 cancers familiaux (non BRCA1/2, **non inclus dans l'analyse**). Age moyen au diagnostic : 45,3 ans Incidence des cancers entre 1995 et 2000 Suivi médian : 7,9 ans	Analyse univariée **Cancers sporadiques/BRCA1** HR=1,19 ; IC95 % [0,74-1,89] ; p=0,47 (NS) **Cancers sporadiques/BRCA2** HR=1,63 ; IC95 % [1,02-2,60] ; p=0,04 Analyse multivariée **Cancers sporadiques/BRCA1** HR=0,83 ; IC95 % [0,51-1,35] ; p=0,46 (NS) **Cancers sporadiques/BRCA2** HR=1,00 ; IC95 % [0,62-1,61] ; p=1,00 (NS)	Analyse univariée **Cancers sporadiques/BRCA1** HR=1,43 ; IC95 % [0,91-2,23] ; p=0,12 (NS) **Cancers sporadiques/BRCA2** HR=1,81 ; IC95 % [1,15-2,86] ; p=0,01 Analyse multivariée **Cancers sporadiques/BRCA1** HR=0,99 ; IC95 % [0,62-1,59] ; p=0,98 (NS) **Cancers sporadiques/BRCA2** HR=1,12 ; IC95 % [0,70-1,79] ; p=0,64 (NS)

Référence	Population	RH en fonction de la taille tumorale pTis vs pT3	RH en fonction du grade tumoral Grade 1 vs grade 2 vs grade 3	RH en fonction de l'âge < 30 ans vs > 60 ans
[GRAESER2009A] **Étude rétrospective**	1042 femmes incluses / 587 femmes BRCA1 analysées Age médian : 39 ans [23-80]	**RE+** : 62 % vs 20,0 % ; p=0,025 **RP+** : 61,5 % vs 16,0 % ; p=0,035	**RE+** : 57,1 % vs 45,6 % vs 17,8 % ; p< 0,001 **RP+** : 42,9 % vs 39,5 % vs 20,7 % ; p< 0,001	**RE+** : 24,6 % vs 55,6 % ; p=0,009 **RP+ :** 20,0 % vs 40,7 % ; p=0,004

Référence	Population Suivi	Risque cumulatif de cancer du sein controlatéral
[GRAESER2009B] **Étude rétrospective multicentrique**	2020 patientes avec un cancer du sein unilatéral appartenant à des familles BRCA1 ou BRCA2 **cas index** : 978 - 645 BRCA1 ; 38,0 ans [33,0-44,4] - 333 BRCA2 ; 42,8 ans [36,8-49,7] **apparentées** : 1042 (117 confirmés BRCA1, 57 confirmés BRCA2 et 868 non confirmés)	à 10 ans après le 1er cancer 16,6 %; IC95 % [13,3-19,9] **BRCA1 vs BRCA2** : 18,5 % ; IC95 % [14,2-22,8] vs 13,2 % ; IC95 % [7,9-18,5] à 25 ans après le 1er cancer 47,4 % ; IC95 % [38,8-56,0] **BRCA1 vs BRCA2** : 48,1 % ; IC95 % [38,3-57,9] vs 47,1 % ; IC95 % [28,9-65,3] **BRCA1 / BRCA2 :** HR = 1,58 : IC95 % [1,07-2,33] ; p=0,02 Intervalle de temps depuis le 1er cancer du sein jusqu'au cancer du sein controlatéral (ou la censure) Aparentées : 7211 femmes-années à 25 ans après le 1er cancer en fonction de l'âge au 1er cancer **<40 ans (282 BRCA1 vs 97 BRCA2)** 62,9 % ; IC95 % [50,4-75,4] vs 63,0 % ; IC95 % [32,8-93,2] **40-50 ans (216 BRCA1 vs 122 BRCA2)** 43,7 % ; IC95 % [24,9-62,5] vs 48,8 % ; IC95 % [22,7-74,9] **>50 ans (117 BRCA1 vs 148 BRCA2)** 19,6 % ; IC95 % [5,3-33,9] vs 16,7 % ; IC95 % [1,0-32,4] Femmes > 75 ans **; BRCA1 vs BRCA2** 30,4 % ; IC95 % [23,9-36,9] vs 20,1 % ; IC95 % [12,1-28,1]

Référence	Population Suivi	Risque de 2ème événement homolatéral (taux)	Risque de 2ème événement controlatéral (taux)
[HAFFTY2002]	127 patientes atteintes de cancer du sein et ayant une une tumorectomie, dont 105 « cas sporadiques » et 22 patientes . Suivi de 12 ans	Cas sporadiques : 21 % Patientes BRCA : 49 % p=0,007	Cas sporadiques : 9 % Patientes BRCA : 42 % p= 0,001

Référence	Population	Prévalence des cancers in situ chez les BRCA1/2	Prévalence des mutations BRCA1/2	Distribution en fonction de l'âge
[HALL2010] **Étude rétrospective**	Test génétique : 2006 – 2008 64717 femmes testées pour la mutation BRCA1/2 5 groupes 1. In situ seul 2. In situ + histoire personnelle[132] 3. In situ + histoire familiale [133] 4. In situ +histoire personnelle et familiale[134] 5. N'importe quel cancer in situ [135]	**Groupe 1** 10,1 % (738/7295) **Groupe 2** 4,8 % (347/7295) **Groupe 3** 63,6 % (4638/7295) **Groupe 4** 21,5 % (1572/7295) **Groupe 5** 11,3 % (7295/64717) **Groupe 1+Groupe 3 sans histoire personnelle de cancer invasif vs en cas d'histoire personnelle de cancer invasif (sans histoire personnelle de cancer in situ)** - moins prédictif de mutation BRCA1/2 OR=0,42 ; IC95 % [0,37-0,48] - plus prédictif de mutation BRCA2 **OR=3,25** ; IC95 % [2,43-4,39]	**Groupe 1** 2,3 % (17/738) **Groupe 2** 5,2 % (18/347) **Groupe 3** 5,0 % (231/4638) **Groupe 4** 10,3 % (162/1572) **Groupe 5** 5,9 % (428/7295)	**Groupe 1** plus de 50 % (9/17) chez ≤ 40 ans **Groupe 1+ Groupe 3 sans histoire personnelle de cancer du sein invasif ou de l'ovaire** Age au diagnostic du cancer in situ **< 50 vs ≥ 50 ans** OR=1,5 ; IC95 % [1,1-2,1] **< 40 vs ≥ 40 ans** OR=1,8 ; IC95 % [1,3-2,3]

[132] Histoire personnelle de cancer du sein invasif ou de cancer des annexes ou les deux.
[133] Histoire familiale (1er et 2nd degré) de cancer du sein invasif ou de cancer des annexes ou les deux.
[134] Histoire personnelle de cancer du sein invasif et/ou de cancer des annexes et histoire familiale de cancer du sein invasif et/ou de cancer des annexes.
[135] Total des individus dans les 4 groupes précédents

Référence	Population Suivi	Caractéristiques des cancers détectés dans les 3 essais BRCA1 vs BRCA2	Impact des divers protocoles de dépistage
[HEIJNSDIJK2012] **Étude de modélisation**	N=1275 femmes dont 801 BRCA1 et 474 BRCA2 Age moyen au 1er cycle de dépistage : 41,2 ans [25-60] Age moyen au diagnostic : 43,9 ans Age moyen Suivi moyen : 2,69 ans Cohorte MRISC : 594 femmes BRCA1/2 Cohorte canadienne : 456 femmes BRCA1/2 Cohorte MARIBS : 225 femmes BRCA1/2	124 cancers détectés → 99 cancers invasifs → 108 cancers détectés au dépistage (87 %) Cancers canalaires in situ 13 % vs 31 % ; p<0,001 Tumeurs ≤10 mm 49 % vs 80 %; p<0,001 Tumeurs T1c et T2 51 % vs 20 % ; p NP Nb de cancers détectés par mammographie seule (< 40 ans) 1 (invasif)/25 cancers détectés vs 7 (3 invasifs)/11 cancers détectés ; p<0,0001 Période préclinique durant laquelle le cancer serait dépistable (d'après le modèle) 1 – 4 ans vs 2 – 7 ans	Réduction de la mortalité prédite par le modèle BRCA1 vs BRCA2 **Mammographie (25-60 ans) :** 42 % vs 47 % **IRM (25-60 ans) :** 49 % vs 61 % **IRM (25-60 ans) + mammographie (40-60 ans)** : 50 % vs 62 % **IRM (25-50 ans) + mammographie (25-60 ans)** : 48 % vs 61 % Nombre total de cancers de l'intervalle **Mammographie (25-60 ans) :** 12 **IRM (25-60 ans) :** 7,4 **IRM (25-60 ans) + mammographie (40-60 ans)** : 7,1 **IRM (25-50 ans) + mammographie (25-60 ans)** : 7,1

Référence	Population Suivi	Survie globale à 10 ans	BRCA1 / facteurs pronostiques
[HUZARSKI2013] **Étude rétropsective observationnelle**	233 femmes BRCA1 avec un cancer du sein de stade I à III, ≤50 ans Suivi moyen : 7,4 ans	**BRCA1** 80,9 % ; IC95 % [75,4-86,4] **Cancers sporadiques** 82,2 % ; IC95 % [80,5-83,7] **BRCA1/cancers sporadiques** HR=1,81 ; IC95 % [1,26-2,61] ; p=0,002	Survie globale à 10 ans **pN0 et taille tumorale < 2 cm** : 89,9% Analyse multivariée **N+** : HR=4,1 ; IC95 % [1,8-8,9] ; p<0,001 **Ovariectomie :** HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,75] ; p=0,01

Référence	Population Suivi	Survie sans progression BRCA non muté vs BRCA1 vs BRCA2	Survie globale
[HYMAN2012] **Étude rétrospective**	Cancer des annexes de stade III ou IV. 143 femmes non porteuses de la mutation 30 femmes BRCA1 17 femmes BRCA2	À 3 ans 69,4 % vs 90,7 % vs 100 %	**BRCA non muté vs BRCA1** HR=0,70 ; IC95 % [0,36-1,38] ; p=0,31 (NS) **BRCA non muté vs BRCA2** HR=0,20 ; IC95 % [0,06-0,65] ; p=0,007 **BRCA2 vs BRCA1** HR=0,29 ; IC95 % [0,08-1,05] ; p=0,060

Référence	Population	RE+/BRCA1 vs RE-/BRCA1	RE+/BRCA1 vs RE+/sporadiques
[KAPLAN2012] **Étude rétrospective comparative multicentrique**	178 cancers du sein invasifs BRCA1 inclus / 145 analysés : - 85 BRCA1/RE- - 60 BRCA1/RE+ 175 sporadiques-RE+	Canalaire invasif : 78 vs 96 ; p<0,001 Grade histologique 3 : 47 vs 96 ; p<0,001 Activité mitotique élevée 29 vs 93 ; p<0,001 Marges non invasives/non identifiées (pushing or unknown margins) 10 vs 63 ; p<0,001 Invasion lymphocytaire intermédiaire/élevée 7 vs 30; p=0,003 Foyer fibrotique (fibrotic focus) 12 vs 56; p<0,001 Nécroses multifocales (geographic necrosis): 5 vs 50; p<0,001 RP+: 77 % vs 4 %; p<0,0001 **Marqueurs "Basal-like"** CK5/6+: 21 % vs 75 % ; p<0,0001 CK14+: 13 % vs 54 %; p<0,0001 EGFR: 15 % vs 79 %; p<0,0001	Canalaire invasif : 78 vs 58 ; p=0,005 Grade histologique 3 : 47 vs 27 ; p=0,006 Activité mitotique élevée 29 vs 9 ; p=0,003 Marges non invasives/non identifiées (pushing or unknown margins) 10 vs 4 ; p<NS Invasion lymphocytaire intermédiaire/élevée 7 vs 16; p NS Foyer fibrotique (fibrotic focus) 12 vs 7; p NS Nécroses multifocales (geographic necrosis): 5 vs 2; p NS RP+: 77 % vs 82 %; p NS **Marqueurs "Basal-like"** CK5/6+: 21 % vs 11 % ; p NS CK14+: 13 % vs 3 %; p=0,03 EGFR: 15 % vs 12 %; p NS

Référence	Population Suivi	Survie sans progression BRCA1 vs BRCA2	Survie globale BRCA1 vs BRCA2
[LORUSSO2013] **Étude rétrospective monocentrique**	Cancer épithélial des annexes de stade I-IV, cancer des trompes de Fallope ou cancer primaire du péritoine 119 femmes BRCA1 28 femmes BRCA2 Suivi médian : 59,2 [10,5-210,2] mois	Médiane 27,20 [5,17-147,53] mois vs 45,56 [6,57-154,33] mois ; p=0,03 Analyse multivariée **Sans ajustement** HR=0,51 ; IC95 % [0,28-0,95] ; p=0,033 **Ajustement sur l'âge** HR=0,54 ; IC95 % [0,29-1,00] ; p=0,054 **Ajustement sur l'âge et le stade** HR=0,53 ; IC95 % [0,28-1,01] ; p=0,050 **Ajustement sur l'âge, le stade et le grade** HR=0,45 ; IC95 % [0,23-0,87] ; p=0,019	Médiane 77,23 [43,73-153,9] mois vs 111,47 [63,93-165,47] mois ; p=0,08 (tendance vers la significativité)

Référence	Population Suivi	Types de cancers détectés BRCA1 vs BRCA2	Sensibilité BRCA1 vs BRCA2
[MAURICE2012] **Registre**	7475 femmes dont **BRCA1** : 117 femmes **BRCA2** : 134 femmes **Suivi** : 22 ans **Examen clinique** 35-50 ans : tous les ans 50-60 ans : tous les 18 mois **Mammographie** Avant 1999 : une incidence Après 1999 : 2 incidences	**Cancers invasifs** 21 (100 %) vs 18 (75 %) dont 24 tumeurs **BRCA2** **Cancers in situ** 0 vs 6 (25 %) **Age moyen au diagnostic** : 42,6 ans [29-61] vs 43,1 ans [28-77] **Taille tumorale** < 2 cm : 14 (66,7 %) vs 15 (83,3 %) ; p=0,8 2-5 cm : 6 (28,6 %) vs 3 (16,7 %) >5 cm : 1 (4,8 %) vs 0 **Grade** (cancers invasifs) 1 : 0 vs 0 ; p<0,0001 2 : 2 (9,5 %) vs 8 (44,4 %) >4 : 0 vs 0 **Atteinte ganglionnaire** 0 : 14 (66,7 %) vs 12 (66,7 %) 1-4 : 7 (33,3 %) vs 6 (33,3 %) >4 : 0 vs 0 ; p=0,6 **Récepteurs** RE+/RP+ : 2 (9,5 %) vs 12 (50,0 %) RE+/RP- : 0 vs 1 (4,2 %) RE-/RP+ : 1 (4,8 %) vs 0 RE-/RP- : 16 (76,2 %) vs 7 (29,2 %) ; p<0,0001 **Espérance de vie** 18 (85,7 %) vs 23 (95,9 %) ; p=0,02	**Examen clinique** (toutes catégories de risque) : 30 % des tumeurs dont 9 tumeurs (5,5 %) non détectées à la mammographie ➔ 6,25 % des BRCA1 vs 5,3 % des BRCA2 ➔ VPP (confirmée par la biopsie) : 9/69 (13 %) **Cancers détectés par mammographie mais non palpables à l'examen clinique** (toutes catégories de risque) : 85 (69,7 %) **Examen clinique+mammographie** 7 (46,7 %) vs 3 (15,8 %) **Mammographie seule** 6 (40,0 %) vs 15 (78,9 %)

Référence	Population Suivi	Risque relatif de cancer du sein controlatéral	Risque cumulatif de cancer du sein controlatéral BRCA1/2 vs no BRCA1/2
[MALONE2010] **Étude rétrospective de cas-témoins**	1398 cas avec un cancer du sein controlatéral dont : - 1325 BRCA1/2 non confirmés - 42 BRCA1 - 31 BRCA2 705 témoins avec un cancer du sein unilatéral dont : - 597 BRCA1/2 non confirmés - 67 BRCA1 - 41 BRCA2	**BRCA1 vs no BRCA1/2** RR=4,5 ; IC95 % [2,8-7,1] **BRCA2 vs no BRCA1/2** RR=3,4 ; IC95 % [2,0-5,8] En fonction de l'âge au diagnostic du 1er cancer, BRCA1 vs BRCA2 **21-34 ans** : RR=10,9 ; IC95 % [3,4-34,6] vs RR=2,4 ; IC95 % [0,5-10,9] **35-44 ans** : RR=4,0 ; IC95 % [2,1-7,5] vs RR=6,3 ; IC95 % [2,6-15,4] **45-54 ans** : RR=2,6 ; IC95 % [1,0-7,2] vs RR=2,3 ; IC95 % [1,0-5,1]	à 5 ans 25-29 ans : 16,0 % vs 3,2 % 30-34 ans : 17,0 % vs 3,4 % 35-39 ans : 13,2 % vs 2,6 % 40-44 ans: 9,8 % vs 1,9 % 45-49 ans : 7,3 % vs 2,8 % 50-54 ans : 6,0 % vs 2,3 % à 10 ans 25-29 ans : 29,0 % vs 6,1 % 30-34 ans : 31,6 % vs 6,8 % 35-39 ans : 24,4 % vs 5,1 % 40-44 ans: 20,0 % vs 4,1 % 45-49 ans : 13,1 % vs 5,3 % 50-54 ans : 11,7 % vs 4,7 %

Référence	Population	Cancer du sein invasif BRCA1 vs BRCA2	Cancer du sein controlatéral BRCA1 vs BRCA2	Cancer des annexes BRCA1 vs BRCA2
[MAVADDAT2012] Cohorte CIMBA[136] multicentrique	**BRCA1** : 4325 **BRCA2** : 2568	Nb diagnostiquées 3797 vs 2392 âge médian au diagnostic : 40 ans vs 43 ans Caractéristiques histopathologiques (cf. texte)	Nb diagnostiquées 720 vs 302 âge médian au diagnostic[137]: 46 ans vs 51 ans Caractéristiques histopathologiques (cf. texte)	Nb diagnostiquées 838 vs 281 âge médian au diagnostic: non précisé Caractéristiques histopathologiques (cf. texte)

Référence	Population	Cancer du sein	Cancer des annexes	Cancer du sein controlatéral
[MAVADDAT2013] Étude de cohorte prospective	Cohorte anglaise EMBRACE[138] - 978 BRCA1 - 909 BRCA2 Dont - 988 sans cancer du sein ou des annexes (501 BRCA1 et 485 BRCA2) - 1509 femmes sans cancer des annexes (770 BRCA1 et 736 BRCA2) - 651 femmes avec un cancer du sein unilatéral (340 BRCA1 et 309 BRCA2)	Risque cumulé à 70 ans		
		BRCA1 : 60 % ; IC95 % [44-75] **BRCA2** : 55 % ;IC95 % [41-70]	**BRCA1** : 59 % ; IC95 % [43-76] **BRCA2** : 16,5 % ; IC95 % [7,5-34,0]	**BRCA1** : 83 % ; IC95 % [69-94] **BRCA2** : 62 % ; IC95 % [44-79,5]
		Age médian au diagnostic		
		BRCA1 : 42,0 (IQR[139] : 16,4) ans **BRCA2** : 45,0 (IQR : 7,3) ans	**BRCA1** : 60,1 (IQR : 15,6) ans **BRCA2** : 62,0 (IQR : 13,2) ans	**BRCA1** : 48,6 (IQR : 14,4) **BRCA2** : 54,1 (IQR : 14,6)
		Pic de l'incidence/1 000 femmes-années en fonction de l'âge		
		BRCA1 40-49 ans : 19,9 ; IC95 % [11,3-35,1] **50-59 ans : 36,1 ; IC95 % [18,8-69,4]** **BRCA2** **40-49 ans : 41,4 ; IC95 % [26,1-65,8]** 50-59 ans : 15,2 ; IC95 % [5,7-40,6]	**BRCA1** **60-69 ans : 55,9 ; IC95 % [30,1-103,8]** ≥70ans : 23,9 ;IC95 % [6,0-95,5] **BRCA2** **60-69 ans : 15,0 ; IC95 % [5,6-39,9]** ≥70ans : 11,2 ; IC95 % [1,6-79,5]	**BRCA1** 30-39 ans : 41,7 ; IC95 % [18,7-92,8] **40-49 ans : 51,9 ; IC95 % [31,2-86,5]** **BRCA2** **30-39 ans : 59,5 ; IC95 % [19,2-184,6]** 40-49 ans : 17,0 ; IC95 % [6,4-45,3]
		Impact de l'ovariectomie bilatérale sur le risque de cancers		
		BRCA1 HR=0,52 ; IC95 % [0,24-1,13] ; p=0,10 (NS) <45 ans: HR=0,38; IC95 % [0,13-1,13]; p=0,08 ≥45 ans: HR=0,83; IC95 % [0,26-2,63]; p=0,76 **BRCA2** HR=0,79; IC95 % [0,35-1,80]; p=0,58 (NS) <45 ans: HR=0,44 ; IC95 % [0,14-1,38] ; p=0,16 ≥45 ans: HR=1,74; IC95 % [0,59-5,15]; p=0,32	-	**BRCA1** HR=0,77 ; IC95 % [0,41-1,45] ; p=0,42 (NS) <45 ans: HR=0,85 ; IC95 % [0,40-1,81] ; p=0,67 ≥45 ans: HR=0,76; IC95 % [0,35-1,67]; p=0,50 **BRCA2** **HR=0,16 ; IC95 % [0,04-0,66] ; p=0,01** <45 ans: HR=0 ; p=0,00 (NA) ≥45 ans: HR=0,25 ; IC95 % [0,06-1,07] ; p=0,06

[136] Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2
[137] Détection du cancer controlatéral dans un délai > 1 an après le diagnostic du 1er cancer du sein.
[138] Étude épidémiologique collaborative des femmes porteuses de mutations BRCA1/2, établie en 1998, recrute au niveau de 28 centres aux Royaumes-Unis et en Irlande : http://ccge.medschl.cam.ac.uk/embrace/
[139] IQR: Interquartile range

Référence	Population	Estimation du risque de CCIS à l'horizon d'une vie	Age médian de diagnostic de CCIS
[MAZZOLA2013] Modélisation sur la base des données du registre SEER9 et d'une étude rétrospective[140]	Registre : cancers invasifs (467994 cas) cancers in situ (36563 cas) diagnostiqués entre 1973 et 2006 Age : 11 ans – 108 ans Étude rétrospective cancers in situ (369 cas) diagnostiqués entre septembre 1994 et mars 1998 Age : 20 ans – 79 ans	**Population générale :** 0,98 % ; IC95 % [NP] **BRCA1/2** : 6,21 % ; IC95 % [6,09-6,33]	**Population générale :** 59 ans ; IC95 % [NP] **BRCA1/2** : 46 ans ; IC95 % [45-51]

Référence	Population	Risque cumulatif de cancer du sein controlatéral à 15 ans après le 1er cancer
[METCALFE2011A] Étude de cohorte rétrospective multicentrique	810 femmes avec cancer du sein de stade I ou II appartenant à des familles **BRCA1** : 498 (61,5 %) **BRCA2** : 300 (37,0 %) **BRCA1 et BRCA2** : 12 (1,5 %) Age moyen au diagnostic : 42,2 ans [21-65] Suivi moyen : 11,5 ans [0,3-33,1] → 149 cancers du sein controlatéral (18,4 %) Intervalle (1er cancer -> controlatéral) : 5,7 ans [0,2-15]	**BRCA1 vs BRCA2** 36,1 % vs 28,5 % ; p NP RR=0,88 ; IC95 % [0,60-1,29] ; p=0,51 (NS) **<50 ans vs >50 ans** 37,6 % vs 16,8 % ; p=0,003 **<40 ans vs ≥ 50 ans** 42 % vs 19 % RR=0,47 ; IC95 % [0,47-0,82] ; **p=0,008** **Nb de cancers du sein chez les apparentées du 1er degré (≥2 vs <2)** 50 % vs 36 % ; p=0,005 RR=1,86 ; IC95 % [1,22-2,83] **; p=0,004** **Ovariectomie vs sans ovariectomie** RR=0,48 ; IC95 % [0,27-0,82] ; **p=0,002** **Tamoxifène vs sans tamoxifène** RR=0,72 ; IC95 % [0,47-1,12] ; p=0,14 (NS) **Radiothérapie vs sans radiothérapie** RR=1,11 ; IC95 % [0,79-1,55] ; p=0,56 (NS) **Chimiothérapie vs sans chimiothérapie** RR=0,99 ; IC95 % [0,67-1,45] ; p=0,94 (NS)

[140] Claus EB, Petruzella S, Matloff E et al (2005) Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. JAMA 293(8):964–969.

Référence	Population Suivi	Performances IRM vs mammographie	Cancers détectés
[PASSAPERUMA2012] **Étude prospective monocentrique**	496 femmes 267 BRCA1 229 BRCA2 44 ans [25-66] Suivi médian : 7,6 ans IRM + mammographie + échographie tous les ans Examen clinique tous les 6 mois	Sensibilité[141] **Globale** : 86 % vs 19 %; p<0,0001 **Invasifs** : 89 % vs 22 % ; p<0,0001 **In situ** : 80 % vs 15 % ; p<0,0001 **BRCA1** : 90 % vs 19 % ; p<0,0001 **BRCA2** : 80 % vs 20 % ; p<0,0001 **< 40 ans** : 75 % vs 25 %; p=0,04 **40-49 ans** : 85 % vs 20 %; p<0,0001 **≥ 50 ans** : 92 % vs 16 % ; p<0,0001 Spécificité[142] **Globale :** 90 % vs 97 % ; p NP	-> 57 cancers : 31 BRCA1 et 26 BRCA2 Mode de détection Age médian : 48 ans [32-68] - 1 de l'intervalle (2 %) : palpable, invasif, 1,7 cm, triple négatif, grade 3, pN0 - 3 au décours d'une mastectomie prophylactique dont 2 cancers canalaires in situ - 53 par le dépistage mammo+IRM Taux de détection par imagerie (n=53) 25-29 ans : 0 % 30-49 ans : 2,4 % 50-59 ans : 3,8 % ≥60 : 5,8 % Type Invasif : 37 cas (65 %) dont 97 % de stade 0 ou I - pN0 : 87 % BRCA1 vs 93 % BRCA2 - **RE+ : 35 % BRCA1 vs 86 % BRCA2 ; p=0,006** - **RP+ : 22 % BRCA1 vs 71 % BRCA2; p=0,005** - HER+ : 4 % BRCA1 vs 7 % BRCA2; p=1 - taille : 1,1 [0.3-3] BRCA1 vs 0,89 [0,4-2] BRCA2; p=0,29 - grade 1 : 4 % BRCA1 vs 14 % BRCA2 - grade 2 : 43 % BRCA1 vs 64 % BRCA2 - grade 3 : 52 % BRCA2 vs 21 % BRCA2 ; p NP In situ ± microinvasion : 8(26 %) BRCA1 vs 12 (46 %) BRCA2 - microinvasion : 38 % BRCA1 vs 8 % BRCA2 ; p=0,26 Récidive à distance (> 8 ans de suivi médian depuis le diagnostic) : 3,6 % Mortalité spécifique du cancer du sein : 2 % (1/41)

Référence	Population	Cancers détectés	Facteurs prédictifs (Survie sans événements : nouveau cancer du sein ou décès)
[RAMON2011] **Étude rétrospective multicentrique**	133 femmes à haut risque incluses (37 BRCA1, 31 BRCA2) Annexectomie prophylactique ou thérapeutique[143] Suivi moyen : 39 mois (1-484] 103 femmes évaluées	15 cancers invasifs après un intervalle de temps médian de 49 mois [1-395] après annexectomie. Age médian au diagnostic BRCA1 : 40 ans [21-55] BRCA2 : 39 ans [29-71]	Analyse multivariée **Annexectomie après 50 ans** HR=7,8 ; IC95 % [1,6-14,7] ; p=0,005 **Traitement hormonal reçu** HR=7,3 ; IC95 % [1,5-15,7] ; p=0,007) **Cancer du sein < 50 ans vs > 50 ans ou femmes indemnes** HR=6,8 ; IC95 % [1,8-25,3] ; p=0,004

Référence	Population	Régions spécifiques d'un risque élevé de cancer du sein	Régions spécifiques d'un risque élevé de cancer des annexes
[REBBECK2015] **Étude observationnelle multicentrique (55 centres) internationale (33 pays), de 1937 à 2011**	19 581 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 11 900 de BRCA2	**BRCA1** : 3 régions identifiées au niveau des nucléotides : c.179 à c.505 (R =1,46 ; IC95 % [1,22-1,74] ; p<0,001), c.4328 à c.5563 (R=1,34 ; IC95 % [1,01-1,78] ; p=0,042) et c.5261 à c.5563 (R=1,38 ; IC95 % [1,22-1,55] ; p<0,001). **BRCA2** : 3 régions identifiées entre les nucléotides : c.1 à c.596 (R=1,71 ; IC95 % [1,06-2,78] ; p=0,028), c.772 à c.1806 (R=1,63 ; IC95 % [1,10-2,40] ; p=0,014) et c.7394 à c.8904 (R=2,31 ; IC95 % [1,69-3,16] ; p<0,001).	**BRCA1** : 1 région identifiée entre les nucléotides c.1380 et c.4062 (aux environs de l'exon 11) (R =0,62 ; IC95 % [0,56-0,70] ; p<0,001. **BRCA2** : 3 régions identifiées entre les nucléotides c.3249 à c.5681, adjacent au nucléotide c. 5946delT (6174delT ; RHR=0,51; IC95 % [0,44-0,60] ; p<0,001) et entre les nucléotides c.6645 à c.7471 (R=0,57 ; IC95 % [0,41-0,80] ; p=0,001).

[141] le nombre de cancers suspectées par une modalité donnée (BI-RADS : 0, 3-5) puis confirmés par biopsie divisé par le nombre total de cas détectés par toutes les modalités ainsi que les cancers de l'intervalle et les cancers découverts fortuitement au décours d'une mastectomie prophylactique dans un délai d'un an le dernier cycle de dépistage.
[142] le nombre de «vrais négatifs » divisé par la somme des « vrais négatifs » et des « faux positifs ».
[143] Pathologie ovarienne bénigne ou pathologie estra-ovarienne

Référence	Population Suivi	Survies à 6 ans 42 ptes BRCA1/2 avec cancer invasif	BRCA1 vs BRCA2
[RIJNSBURGER2010] **Cohorte hollandaise MRISC**[144] **prospective non randomisée multicentrique**	2157 femmes 25-75 ans **âge moyen :** 38,7 ans (BRCA1) 40,0 ans (BRCA2) Analyse en 3 sous-groupes dont celui des femmes BRCA (N=599 ; 422 BRCA1 et 172 BRCA2) Suivi médian : 4,9 ans Suivi moyen : 4,0 ans [0,1-6,3]	**Survie sans métastases** 83,9 % ; IC95 % [64,1 %-93,3 %] **Survie globale** 92,7 % ; IC95 % [79,0 %-97,6 %]	Examen clinique **Sensibilité :** 13,0 % vs 7,7 % **Spécificité :** 96,9 % vs 98,3 % Mammographie : **Sensibilité** : 25,0 % vs 61,5 % ; p=0,04 **Spécificité :** 94,6 % vs 93,8 % IRM **Sensibilité :** 66,7 % vs 69,2 % **Spécificité :** 91,0 % vs 91,9 % **Taille tumorale au diagnostic > 2 cm** 35,7% vs 7,7 % ; p=0,0045 **RE-** : 82,1 % vs 36,4 % ; p=0,02 **RP-** : 82,1 % vs 41,7 % ; p=0,02 **Nb de cancers invasifs :** 31 vs 13 ; p NS **Taux de cancers canalaires in situ** 6,5 % vs 18,8 % ; p=0,32 (NS) **Cancers de l'intervalle :** 32,3 % vs 6,3 % ; p NS **Age au diagnostic < 30 ans :** 9,7 % vs 0 % ; p=0,29 (NS) **Grade 3** : 77,8 % vs 4,3 % ; p=0,15 (NS)

Référence	Population	Risque cumulatif de cancer du sein controlatéral à 25 ans après le 1er cancer BRCA1 vs BRCA2 vs non BRCA
[RHIEM2012] **Étude de cohorte rétrospective multicentrique comparative**	6230 cas index avec un cancer du sein unilatéral - 1154 BRCA1 - 575 BRCA2 - 4501 haut risque non BRCA 6235 apparentées - 213 BRCA1 - 106 BRCA2 - 4326 haut risque non BRCA	1er cancer du sein à tout âge 44,1 % ; IC95 % [37,6 - 50,6] vs 33,5 % ; IC95 % [22,4 - **44,7**] vs 17,2 % ; IC95 % [14,5 - 19,9] 1er cancer du sein < 40 ans 55,1 % ; IC95 % [45,4 - 64,9] vs 38,4 % ; IC95 % [18,5 - **58,2**] vs 28,4 % ; IC95 % [20,5 - 36,3] 1er cancer du sein ≥ 50 ans 21,6 % ; IC95 % [12,3 - 30,8] vs 15,5 % ; IC95 % [7,8 - 23,3] vs 12,9 % ; IC95 % [8,9 - 17,0]

Référence	Population	Survie sans progression chez les femmes atteintes de cancer de annexes
[RUDAITIS2014] **Étude de cohorte prospective monocentrique**	107 patientes Lithuaniennes atteintes d'un cancer des annexes au stade avancé (dont 55 patientes ayant une mutation de BRCA1/2 identifiée), traitées par chirurgie de réduction tumorale et chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine	En analyse multivariée , association significative entre une survie sans progression plus courte et : - un âge plus élevé (HR=1,032; IC95 % [1,010-1,055]; p=0,0047), - une chirurgie de réduction tumorale non optimale (HR=3,170; IC95 % [1,986-5,060] ; p< 0,0001) - une absence de mutation de BRCA1/2 (HR=1,625 ; IC95 % [1,003-2,632] ; p=0,0486),

Référence	Population	Cancers détectés
[SHAH2009] **Étude prospective, recrutement multicentrique**	93 femmes (51 BRCA1 et 41 BRCA2, 1 inconnue) Suivi médian : 3,2 ans IRM + mammographie annuelles à 6 mois d'intervalle Ovariectomie prophylactique (80 femmes, 86 %)	11 cancers détectés chez 11 femmes / 93 femmes suivies (12 %) → incidence /1 000 femmes BRCA1/2-années : **40** → 9 invasifs, 2 canalaires in situ Dont tous chez les BRCA1 → incidence/1 000 femmes BRCA1-années : **67** → 7/9 invasifs sont RE-/RP-/HER2- → 7/9 invasifs sont pN0 Age médian au diagnostic: 47 ans Age moyen au diagnostic : 49 ans [35-62]

[144] MRI Screening Cohort

Référence	Population	Taux de survie globale	Taux de survie sans progression
[SUN2014] Méta-analyse	Méta-analyse de 35 études dont 25 soit 1686 femmes porteuses de la mutation versus 4941 cas contrôle, avec cancer des annexes.	Femmes BRCA1 vs cas-contrôle (non porteuses de la mutation BRCA) : HR=0,78 ; IC95 % [0,69-0,87] Femmes BRCA2 vs cas-contrôle (non porteuses de la muation BRCA) : HR=0,65; IC95 % [0,50-0,86]). Méthylation du promoteur BRCA1 vs cas – contrôle : HR = 1,59 ; 95% CI[0.72–3.50]	Femmes BRCA1/2 vs cas –contrôle (non porteuses de la mutation BRCA) : HR = 0.69, 95% CI: 0.63–0.76

Référence	Population	RE+	Caractéristiques des tumeurs RE+ / RE-	Caractéristiques des tumeurs RE+-BRCA/RE+-sporadiques
[TUNG2010] Étude rétrospective	172 BRCA1 (58 RE+ et 114 RE-) / 117 analysés (49 RE+ et 68 RE-) Analyse de cas-témoins 47 cancers BRCA1 RE+ vs 138 cancers invasifs sporadiques RE+	**<40 ans vs ≥40 ans :** 23 % vs 41 % ; p=0,01 **<50 ans vs ≥50 ans :** 29 % vs 57 % ; p=0,005 **Pré-ménopausées vs post-ménopausées :** 29 % vs 53 % ; p=0,02	**Activité mitotique :** RR=0,06 ; p<0,001 **Fibroses/nécroses multifocales** ?(geographic necrosis/fibrotic focus) : RR=0,22 ; p<0,02 **Marges non invasives/non identifiées** (pushing margins) : RR=0,24 ; p<0,03	**Canalaire invasif** : RR=2,4 ; p=0,03 **Taux mitotique élevé** : RR=5,0 ; p=0,006 **Invasion lymphocytaire intermédiaire ou absente** : RR=10,2 ; p=0,04

Référence	Population Suivi	Risque de cancer du sein controlatéral en fonction de l'âge au 1er cancer	
		1er cancer diagnostiqué avant 41 ans	1er cancer diagnostiqué entre 41 et 49 ans
[VANDENBROEK2016A] Étude de cohorte	6294 femmes BRCA1/2, ayant eu un cancer du sein invasif avant 50 ans, et traitées entre 1970 et 2003 578 cancers controlatéraux diagnostiqués durant l'étude. Suivi médian de 12,5 ans	risque cumulé à 10 ans : - BRCA1 : 25,5 % (IC95 % [17,4-34,4]) - BRCA2 : 17,2 % (IC95 % [5,4-34,7])	Risque cumulé à 10 ans : - BRCA1 : 15,6 % (IC95 % [8,5-24,5] - BRCA2 : 7,2 % (IC95 % [1,9-17,5])
		p=0,02	

Référence	Population	Survie globale et survie spécifique de cancer du sein	Survie sans récidive
[VANDENBROEK2016B] méta-analyse (66 études)	Femmes atteintes de cancer du sein, non spécifiquement BRCA	Survie spécifique du cancer du sein moindres chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, et chez celles porteuses d'une mutation de BRCA2, en comparaison des femmes non BRCA1/2 - Entre les femmes BRCA1 et les femmes non porteuses de la mutation : différence de 4,9 % du taux de survie globale à 10 ans, et de 6,8 % du taux de survie spécifique de cancer du sein. - Entre les femmes BRCA2 et les femmes non porteuses d'une mutaion : différence de 2 % du taux de survie globale à 10 ans, et de 15 % du taux de survie spécifique de cancer du sein. Niveau de preuve ne permettant pas de conclure	Taux de survie sans récidive moins élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes non porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (60 à 75 % des études de bonne qualité rapportant une survie sans récidive moindre ; niveau de preuve modéré).

Référence	Population Suivi	HR* / type de cancers détectés dans le groupe « IRM »	Incidence cumulative de cancers du sein à 6 ans « IRM » vs « témoins »
[WARNER2011] **Étude prospective monocentrique**	1275 femmes Suivi moyen : 3,2 ans Suivi médian : 3,0 ans **Cas (IRM) : 445 femmes** 240 BRCA1 205 BRCA2 43,4 ans [25-65] -> 41 cancers (9,2 %) dont 40 cas détectés par IRM et 1 cas de cancer de l'intervalle détecté par autopalpation **Cas-témoins (mammographie ± examen clinique) : 830 femmes** 45,5 ans [25-65] -> 76 cas de cancers (9,2 %) dont 24 cas détectés par mammographie, 1 cas par échographie, 32 cas par autopalpation, 6 par examen clinique et 2 au décours d'une mastectomie prophylactique	**Canalaire in situ** HR=1,71 ; IC95 % [0,61-4,80] ; p=0,31 **Invasif précoce (<2 cm et pN0)** HR=1,33 ; IC95 % [0,75-2,36] ; p=0,33 **Invasif avancé (≥2 cm ou N+)** HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,72] ; p=0,008 BRCA1 : HR=0,40; IC95 % [0,14-1,2] BRCA2 : 0,15 ; IC95 % [0,03-0,75]	**Canalaire in situ ou invasif précoce (<2 cm et pN0)** 13,8 % ; IC95 % [9,1 %-18,5 %] vs 7,2 % ; IC95 % [4,5 %-9,9 %] ; p=0,01 **Invasif avancé (≥2 cm ou N+)** 1,9% ; IC95 % [0,2-3,7 %] vs 6,6 % ; IC95 % [3,8 %-9,3 %] ; p=0,02

*HR : Hazard Ratio ajusté à l'âge, à l'ovariectomie ou non, au nombre de grossesses (0, 1, 2, 3+), à un antécédent ou non d'un cancer du sein, au statut mutationnel (BRCA1 vs BRCA2) et à la prise ou non de tamoxifène, de THS ou de contraceptifs oraux.

Référence	Population Suivi	Cancers détectés Cohorte 1 vs cohorte 2	Sensibilité IRM vs mammographie
[WARNER2011B] **Étude rétrospective monocentrique**	Dépistage annuel par mammographie, IRM, échographie ; tous les 6 mois par examen clinique 25-65 ans ; **2 cohortes** -> 1 nov 1997 – 30 juin 2001 ; 223 femmes, 459 cycles de dépistage -> 1 juillet 2001 – 31 mai 2005 ; 391 femmes dont 148 femmes de la période 1 ; 877 cycles de dépistage	**Nombre** BRCA1 : 9 (60 %) vs 12 (41 %) ; p=0,24 BRCA2 : 5 (33 %) vs 15 (52 %) ; p NP **Type de cancers** In situ pur (n=8): 7% vs 24 % Dont 7 chez les BRCA2 In situ+microinvasion : 7 % vs 10 % Invasif : 87 % vs 66 %	**Cancers invasifs** Cohorte 1 (n=13) : 77% vs 38 % Cohorte 2 (n=19) : **95% vs 16 %** 77 % à 95 % vs 16 % à 38 %

Référence	Population Suivi	Survie sans progression BRCA non muté vs (BRCA1 ou BRCA2)	Survie globale BRCA non muté vs (BRCA1 ou BRCA2)
[YANG2011]	Cancer des annexes de haut grade, 96 % de stade III ou IV. 37 femmes BRCA1 29 femmes BRCA1	À 5 ans : 10 % vs 13 % vs 39 % **BRCA1** : HR=0,81 ; IC95 % [0,48-1,38] ; p=0,44 (NS) **BRCA2** : HR=0,40 ; IC95 % [0,22-0,74] ; p=0,004	À 5 ans : 25 % vs 44 % vs 61 % **BRCA1** : HR=0,76 ; IC95 % [0,43-1,35] ; p=0,35 (NS) **BRCA2** : HR=0,33 ; IC95 % [0,16-0,69] ; p=0,003

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DU CANCER DES ANNEXES

Référence	Risque cumulatif[145] de mortalité / 10 000 femmes à l'horizon d'une vie (estimé) en fonction de l'âge au moment du dépistage	Réduction de la mortalité spécifique du cancer du sein grâce au dépistage par mammographie[146] (estimée) – modèle multiplicatif	Bénéfice absolu de la mammographie
[BERRINGTONDEGON2009] **Étude de modélisation** **7600 sujets**	BRCA1 25-29 ans : 26 ; IC95 % [14-49] 30-34 ans : 20 ; IC95 % [11-39] 35-39 ans : 13 ; IC95 % [7-23] BRCA2 25-29 ans : 15 ; IC95 % [8-28] 30-34 ans : 12 ; IC95 % [6-23] 35-39 ans : 10 ; IC95 % [5-21]	BRCA1 25-29 ans > 51% ; IC95 % [27%-96%] 30-34 ans > 12%; IC95 % [6%-23%] 35-39 ans > 4% ; IC95 % [2%-7%] BRCA2 25-29 ans > 45% ; IC95 % [24%-85%] 30-34 ans > 14%; IC95 % [7%-27%] 35-39 ans > 7% ; IC95 % [3%-15%]	BRCA1 et BRCA2 25-29 ans : pas de bénéfice 30-34 ans : très faible voire nul > 35 ans : bénéfice probable

Référence	Population Suivi	Performances de l'IRM	Cancers détectés Groupe 1 vs groupe 2
[CHEREAU2010] **Étude rétrospective comparative unicentrique**	Dépistage entre 2001 et 2007 Groupe 1 (n=21 dont 74 % BRCA1) : mammographie annuelle +échographie biannuelle+IRM annuelle ; 47 ans [29-64] Groupe 2 (n=102 dont 65 % BRCA1) : programme de dépistage n'incluant pas l'IRM ; 38 ans [20-70]	Groupe 1 : - 18 cancers détectés par IRM (86 %) - 1 cancer détecté par mammographie+échographie - 1 cancer détecté par échographie seule - 1 cancer détecté par autopalpation	Taille de la tumeur détectée 6 mm vs 22 mm ; p<0,0001 - BRCA1 : 8 mm vs 22 mm ; p<0,0001 - BRCA2 : 6 mm vs 22 mm; p=0,0003 Tumeurs pT1 81 % vs 40 %; p=0,001 Tumeurs pT2 : 0 % vs 39 % ; p=0,001 Morbidité liée au traitement - Procédures de ganglion sentinelle : 57 % vs 28 % ; p=0,021 - Chimiothérapie : 43 % vs 86 % ; p<0,0001 Survie sans récidive à 3 ans : 93 % vs 74 % ; p=0,1 (ns) Survie globale à 3 ans : 100 % vs 92 % ; p=0,2 (ns)

Référence	OR à 10 min post-irradiation Haut risque vs faible risque	OR à 24h post-irradiation Haut risque vs faible risque	Effet de l'âge
[COLIN2011] **30 sujets, dont 11 à haut risque dont 4 BRCA** **âge moyen : 45,9 ans [20-66]** **cellules épithéliales mammaires**	2 mGy et 4 mGy 1,34 ; IC95 % [1,08-1,66] ; p=0,01 **2+2 mGy** **1,37 ; IC95 % [1,1-1,71]; p=0,006**	2 mGy 1,1 ; IC95 % [0,88-1,34] ; p=0,45 (ns) 4 mGy 1,8 ; IC95 % [0,95-1,46]; p=0,13 (ns) **2+2 mGy** **1,19 ; IC95 % [0,96-1,47]; p=0,12 (ns)**	Aucun effet de l'âge aussi bien en cas de cellules irradiées (p=0,31) qu'en cas de cellules non irradiées (p=0,57), et ce indépendamment de la dose et du temps écoulé après irradiation

Référence	Surveillance clinique vs Mammographie à 30 ans vs Mammographie + IRM à 30 ans, alternance 6 mois	
[COTTCHUBIZ2013] **Étude de modélisation**	Espérance de vie (ans) **BRCA1** 70,83 vs 72,07 vs 72,55 **BRCA2** 76,06 vs 77,49 vs 77,75 Pourcentage de réduction de mortalité d'un cancer du sein **BRCA1** NA vs 18,3 vs 22,1 **BRCA2** NA vs 30,5 vs 34,6	Nb de faux positifs dépistés en imagerie/femme **BRCA1** NA vs **1,5 vs 4,3** **BRCA2** NA vs **2,9 vs 8,6** Nb de faux positifs par biopsies/femme **BRCA1** NA vs **0,4 vs 1,1** **BRCA2** NA vs **0,2 vs 0,5** Pourcentage de cancers du sein radio-induits **BRCA1** NA vs 0,6 vs 0,6 **BRCA2** NA vs 1,7 vs 1,7

[145] de cancer du sein lié aux radiations ionisantes de la mammographie chez les femmes BRCA1
[146] nécessaire pour contrebalancer le risque induit par l'irradiation, modèle multiplicatif

Référence	Population Suivi	Stratégies de dépistage : rapport coût-efficacité et années de vie gagnées
[DEBOCK2013] **Étude coût-efficacité évalaunt différentes stratégie sde dépistage du cancer du sein chez les femmes BRCA1/2**	Données issues d'études publiées et de registres de cancer chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2,	Comparaison de trois stratégies de dépistage du cancer du sein différentes (hollandaise, anglaise et américaine) en termes d'efficacité (années de vie gagnées) et de rapport coût-efficacité (ratios coût-efficacité incrémentiels) - Meilleurrapport coût-efficacité pour la stratégie hollandaise (cancer de l'intervalle et effet délétère du dépistage dû aux faux positifs) - Stratégies américaine et hollandaise meilleurs en termes d'« années de vie gagnées » : ▪ pour les femmes BRCA1 : 1,620 avec la stratégie américaine et 1,614 avec la stratégie hollandaise versus 1,366 pour la stratégie anglaise ; ▪ pour les femmes BRCA 2 : 1,221 avec la stratégie américaine et 1,217 avec la stratégie hollandaise versus 1,077 avec la stratégie anglaise.

Référence	Population Suivi	Cancers détectés	Survie globale Femmes BRCA1/2 (49 cas) vs femmes non porteuses de la mutation (15 cas)
[EVANS2009] **Séries de cas**	Cohorte de 3532 femmes à haut risque dont 981 BRCA1/2 confirmées Échographie transvaginale annuelle débutée à 30 ou 35 ans + dosage CA125 Suivi : 16 ans	64 tumeurs ovariennes épithéliales (49 chez les BRCA1/2 et 15 chez des femmes non porteuses de la mutation) - 26 cancers prévalents - 27 cancers incidents - 11 cancers de l'intervalle **BRCA1/2 : prévalents vs incidents** Stade 1 (borderline) : 2 vs 6 Stade 2 : 2 vs 5 Stade 3/4 : 17 (81 %) vs 17 (61 %)	24 décès / 64 cancers détectés **À 5 ans** 58,6% ; IC95 % [50,9-66,3] vs 91,8 % ; IC95 % [84,0-99,6] : p=0,015 **À 10 ans** 36 % ; IC95 % [27-45] vs 91,8 % ; IC95 % [84,0-99,6] ; p=0,015

Référence	Population Suivi	Cancers détectés Femmes BRCA1/2	Survie globale à 10 ans Femmes BRCA1/2
[EVANS2014] **Étude rétrospective comparative**	Données de 2 cohortes prospectives Femmes à haut risque (BRCA non confirmé) MARIBS[147] (n=649) et NICE[148] (n=338) - **mammographie** - **mammographie + IRM** Registre génétique de Manchester : cohorte de femmes **sans surveillance intensive** (n=557)	**Mammographie (57 cancers)** 27 cancers chez BRCA1 et 30 chez BRCA2 **Mammographie + IRM (46 cancers)** 24 cancers chez BRCA1 et 21 chez BRCA2 **Surveillance non intensive** 557 cancers chez BRCA1 ou BRCA2	**Mammographie vs Mammographie + IRM** 87,7 % ; IC95 % [78,0-98,5] vs 95,3 % ; IC95 % [89,3-100,0] ; p=0,075 (NS) **Surveillance non intensive vs mammographie** 73,7 % ; IC95 % [69,3-78,4] vs 87,7 % ; IC95 % [78,0-98,5] ; p=0,1 (NS) HR[149]= 0,52 ; IC95 % [0,24-1,11] ; p=0,09 (NS) **Surveillance non intensive vs Mammographie + IRM** 73,7 % ; IC95 % [69,3-78,4] vs 95,3 % ; IC95 % [89,3-100,0] ; p=0,002 → BRCA1/2 HR[150]= 0,13 ; IC95 % [0,032-0,53] ; p=0,004 → BRCA1 HR[151]= 0,21 ; IC95 % [0,051-0,89] ; p=0,03

[147] MARIBS Study Group (2005) Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 365:1769–1778

[148] McIntosh A, Shaw C, Evans G, Turnbull N, Bahar N, Barclay M, Easton D, Emery J, Gray J, Halpin J, Hopwood P, McKay J, Sheppard C, Sibbering M, Watson W, Wailoo A, Hutchinson A (2004 updated 2006) Clinical Guidelines and Evidence Review for The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer, London: National Collaborating Centre for Primary Care/University of Sheffield. NICE guideline CG041. www.nice.org.uk

[149] Après ajustement à l'âge au diagnostic

[150] Après ajustement à l'âge au diagnostic

[151] Après ajustement à l'âge au diagnostic

Référence	Population Suivi	Intervention	Cancer du sein invasif détecté au bout du suivi HR[152] (mammographie à t0 vs sans mammographie à t0)
[GIANNAKEAS2014] **Étude rétrospective-prospective multicentrique**	2346 femmes sans histoire personnelle de cancer - 1844 BRCA1 - 502 BRCA2 Age : 30-70 ans Suivi moyen : 5,3 ans [0,1-26 ans]	Mammographies reçues : 1808 femmes (77,1 %) → dont 204 femmes avant 30 ans (11,2 %) Le rythme de la mammographie est non précisé	Indépendamment de l'âge **BRCA1** : HR=0,79 ; IC95 % [0,53-1,19] ; p=0,26 (NS) **BRCA2 :** HR=0,90 ; IC95 % [0,35-2,34] ; p=0,83 (NS) < 30 ans à la 1ère exposition **BRCA1** : HR=0,75 ; IC95 % [0,41-1,37] ; p=0,35 (NS) **BRCA2** : HR=0,69 ; IC95 % [0,19-2,48] ; p=0,57 (NS) 30-34 ans à la 1ère exposition **BRCA1** : HR=0,64 ; IC95 % [0,36-1,12] ; p=0,12 (NS) **BRCA2** : HR=1,29 ; IC95 % [0,42-3,94] ; p=0,66 (NS) 35-39 ans à la 1ère exposition **BRCA1** : HR=0,80 ; IC95 % [0,50-1,29] ; p=0,37 (NS) **BRCA2** : HR=1,09 ; IC95 % [0,36-3,28] ; p=0,88 (NS)

Référence	Population Suivi	Caractéristiques morphologiques des cancers détectés IRM vs mammographie
[GILBERT2009] **Étude prospective-rétrospective multicentrique (inclusion prospective des patientes et lecture rétrospective des clichés)**	Cohorte de l'essai MARIBS[153] Inclusion entre août 1997 et mars 2003 de 838 femmes. 106 femmes exclues pour des raisons logistiques → 39 cancers détectés dont 15 chez les BRCA1 et 14 chez les BRCA2 Dépistage par IRM annuelle et mammographie 2 clichés 40,1 ans [27-55] Suivi : 1- 7 ans	Nombre de cancers détectés 20 à l'IRM vs 13 par mammographie Type histologique 18 cancers canalaires invasifs, 1 cancer lobulaire et 1 cancer canalaire in situ vs 9 cancers canalaires invasifs et 4 cancers canalaires in situ Taille tumorale **BRCA1+BRCA2** : pas de différence ; p=0,46 (ns) **BRCA1** : 17 mm vs 30 mm ; p=0,37 (ns) **BRCA2** : 12,5 mm vs 6 mm; p=0,067 (ns)

Référence	Population Suivi	Caractéristiques des cancers détectés dans les 3 essais BRCA1 vs BRCA2	Impact des divers protocoles de dépistage
[HEIJNSDIJK2012] **Étude de modélisation**	N=1275 femmes dont 801 BRCA1 et 474 BRCA2 Age moyen au 1er cycle de dépistage : 41,2 ans [25-60] Age moyen au diagnostic : 43,9 ans Age moyen Suivi moyen : 2,69 ans Cohorte MRISC : 594 femmes BRCA1/2 Cohorte canadienne : 456 femmes BRCA1/2 Cohorte MARIBS : 225 femmes BRCA1/2	124 cancers détectés → 99 cancers invasifs → 108 cancers détectés au dépistage (87 %) Cancers canalaires in situ 13 % vs 31 % ; p<0,001 Tumeurs ≤10 mm 49 % vs 80 %; p<0,001 Tumeurs T1c et T2 51 % vs 20 % ; p NP Nb de cancers détectés par mammographie seule (< 40 ans) 1 (invasif)/25 cancers détectés vs 7 (3 invasifs)/11 cancers détectés ; p<0,0001 Période préclinique durant laquelle le cancer serait dépistable (d'après le modèle) 1 – 4 ans vs 2 – 7 ans	Réduction de la mortalité prédite par le modèle BRCA1 vs BRCA2 **Mammographie (25-60 ans) :** 42 % vs 47 % **IRM (25-60 ans) :** 49 % vs 61 % **IRM (25-60 ans) + mammographie (40-60 ans)** : 50 % vs 62 % **IRM (25-50 ans) + mammographie (25-60 ans)** : 48 % vs 61 % Nombre total de cancers de l'intervalle prédits par modélisation **Mammographie (25-60 ans) :** 29 **IRM (25-60 ans) :** 18,8 **IRM (25-60 ans) + mammographie (40-60 ans)** : 18,0 **IRM (25-50 ans) + mammographie (25-60 ans)** : 18,1

[152] Ajustement sur les variables suivantes : âge à l'irradiation, ovariectomie, âge à la ménarche, prise de contraceptifs oraux, allaitement, parité, histoire familiale de cancer du sein et pays de résidence.

153 Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 2005;365(9473):1769–1778. [Published correction appears in Lancet 2005; 365(9474):1848.]

Référence	Population Design de l'essai Suivi	Bras « dépistage multimodal » (50 640 femmes)	Bras «dépistage par échographie seule » (50 639 femmes)	Bras « sans dépistage » (101 359 femmes)
[JACOBS2015] **Essai randomisé, contrôlé, multicentrique (13 centres) mené en Angleterre**	202 638 femmes ménopausées de 50 à 74 ans, de la population générale (exclusion des femmes ayant eu une annexectomie bilatérale, ou ayant un antécédent de cancer des annexes, ou à risque familial de cancer des annexes ou ayant un cancer) Comparaison de 2 modalités de dépistage du cancer des annexes : - dépistage multimodal annuel avec échographie avec dosage du CA-125 et utilisation de l'algorithme ROCA (50 640 femmes) - ou échographie seule annuelle (50 639 femmes) versus un bras sans dépistage (101 359 femmes) Suivi médian de 11,1 ans	338 cancers des annexes diagnostiqués soit 0,7 %. Taux de mortalité par cancer des annexes de 0,29 % (148 femmes). Réduction de la mortalité (versus bras « sans dépistage ») sur la période 0-14 ans : 15 % ; IC95 % [-3 à 30] ; p=0,10 Après exclusion des cas prévalents, réduction de ma mortalité globale moyenne de 20 %, et une réduction de la mortalité de 8 % durant la période 0-7 ans et une réduction de la mortalité de 28 % durant la période 7-14 ans en faveur du bras « dépistage multimodal ».	314 cancers des annexes diagnostiqués soit 0,6 %. Taux de mortalité par cancer des annexes de 0,30 % (154 femmes). Réduction de la mortalité (versus bras « sans dépistage ») sur la période 0-14 ans : 11 % ; IC95 % [-7 à 27] ; p=0,21	630 cancers des annexes diagnostiqués soit 0,6 %. Taux de mortalité par cancer des annexes de 0,34 % (347 femmes).

Référence	Population	Nb de cancers détectés Mammographie vs IRM	Sensibilité Mammographie vs IRM	Spécificité Mammographie vs IRM
[LEPETROSS2011] **Étude rétrospective monocentrique** **Séquence : IRM et mammographie en alternance.**	BRCA1 : 37 femmes / BRCA2 : 36 femmes Cycles de dépistage entre 1997 et 2009 ; Nb médian : 2 cycles [1-6] > 18 ans ; âge médian : 44 [23-75]	0 cancer vs 12 cancers Âge moyen au moment du diagnostic : 51 ans [43-64]	ND vs 92 % ; IC95 % [0,76 % - 1,00 %]	82 % ; IC95 % [0,72 %-0,92 %] vs 87 % ; IC95 % [0,79 % - 0,95 %] Taux de faux positifs : - IRM : 11 % - Mammographie : 15 % Biopsie réalisée chez 20 femmes/73, avec diagnostic de 11 cancers chez 10 patientes soit VPP de la biopsie de 50 %. Parmi ces 10 patientes, 5 biopsies réalisés sur 10 l'ont été sous guidage IRM.

Référence	Espérance de vie BRCA1 vs BRCA2	Réduction de la mortalité du cancer du sein	Faux positifs/femme BRCA1 vs BRCA2
[LOWRY2012] **Étude de modélisation comparative**	Sans prise en compte dans le modèle du risque radioinduit Stratégie 6 IRM et mammo num en alternance débutant à 25 ans est la plus efficace : 72,52 ans vs 77,63 ans Stratégie 7 IRM à 25 ans puis mammo à partir de 30 ans : 72,49 vs 77,60 Après prise en compte du risque radioinduit Stratégie 6 à 25 ans (72,39 ans vs 77,52 ans) et Stratégie 7 (72,41 ans vs 77,58 ans) sont les plus efficaces	Sans prise en compte dans le modèle du risque radioinduit Stratégie 6 à 25 ans est la plus efficace : 16,7 % vs 31,2 % Stratégie 7 : 16,6 % vs 31,1 % Après prise en compte du risque radioinduit Stratégie 6 à 25 ans : 15,4 % vs 28,6 % Stratégie 7 : 15,9 % vs 29,9 %	Sans prise en compte dans le modèle du risque radioinduit Stratégie 6 à 25 ans engendre le plus grand nb : 4,6 vs 8,2 Stratégie 7 : 4,2 vs 7,8 Après prise en compte du risque radioinduit Stratégie 6 à 25 ans engendre le plus grand nb : 4,5 vs 8,0 Stratégie 7 : 4,1 vs 7,7

Référence	Population Suivi	Types de cancers détectés BRCA1 vs BRCA2	Sensibilité BRCA1 vs BRCA2
[MAURICE2012] **Étude rétrospective**	7475 femmes dont **BRCA1** : 117 femmes **BRCA2** : 134 femmes **Suivi** : 22 ans **Examen clinique** 35-50 ans : tous les ans 50-60 ans : tous les 18 mois **Mammographie** Avant 1999 : une incidence Après 1999 : 2 incidences	**Cancers invasifs** 21 (100 %) vs 18 (75 %) dont 24 tumeurs **BRCA2** **Cancers in situ** 0 vs 6 (25 %) **Âge moyen au diagnostic** : 42,6 ans [29-61] vs 43,1 ans [28-77] **Taille tumorale** < 2 cm : 14 (66,7 %) vs 15 (83,3 %) ; p=0,8 2-5 cm : 6 (28,6 %) vs 3 (16,7 %) >5 cm : 1 (4,8 %) vs 0 **Grade** (cancers invasifs) 1 : 0 vs 0 ; p<0,0001 2 : 2 (9,5 %) vs 8 (44,4 %) >4 : 0 vs 0 **Atteinte ganglionnaire** 0 : 14 (66,7 %) vs 12 (66,7 %) 1-4 : 7 (33,3 %) vs 6 (33,3 %) >4 : 0 vs 0 ; p=0,6 **Récepteurs** RE+/RP+ : 2 (9,5 %) vs 12 (50,0 %) RE+/RP- : 0 vs 1 (4,2 %) RE-/RP+ : 1 (4,8 %) vs 0 RE-/RP- : 16 (76,2 %) vs 7 (29,2 %) ; p<0,0001 **Espérance de vie** 18 (85,7 %) vs 23 (95,9 %) ; p=0,02	**Examen clinique** (toutes catégories de risque) : 30 % des tumeurs dont 9 tumeurs (5,5 %) non détectées à la mammographie ➔ 6,25 % des BRCA1 vs 5,3 % des BRCA2 ➔ VPP (confirmée par la biopsie) : 9/69 (13 %) **Cancers détectés par mammographie mais non palpables à l'examen clinique** (toutes catégories de risque) : 85 (69,7 %) **Examen clinique+mammographie** 7 (46,7 %) vs 3 (15,8 %) **Mammographie seule** 6 (40,0 %) vs 15 (78,9 %)

Référence	Population Suivi	Cancers détectés	Survies
[MOLLER2013] **Étude rétrospective observationnelle multicentrique**	802 femmes BRAC1 surveillance annuelle par mammographie + IRM Suivi moyen 4,2 ans [1-12]	68/802 (8,5 %) dont 5 cancers in situ et 63 cancers invasifs, taille moyenne de la tumeur : 1,4 cm [0,2 – 4,5], 48 (80 %) pN0 - 8 cancers prévalents (diagnostiqués au 1er cycle de dépistage), - 50 cancers incidents, - 8 cancers de l'intervalle - 2 cancers latents (détectés lors de la mastectomie prophylactique)	10/68 patientes décèdent durant le suivi (9 cancers invasifs, 1 in situ avec microinvasion). <u>Survie spécifique du cancer du sein</u> **à 5 ans :** 75 % ; IC95 % [56-86] **à 10 ans** : 69 % ; IC95 % [48-83] <u>Survie spécifique du cancer du sein à 10 ans</u> **Prévalents vs incidents :** 64 % vs 76 % **35-49 ans vs ≥ 50 ans** : 62 % vs 81 % <u>Survie spécifique du cancer du sein à 5 ans</u> **Stade I BRCA1 vs stade I population générale :** 82 % vs 98 % <u>Analyse multivariée</u> Taille tumorale : HR=32,4 ; IC95 % [1,93-543] ; p=0,02

Référence	Population	Sensibilité
[OBDEIJN2010] **Étude rétrospective descriptive**	Cohorte MRISC prospective non randomisée multicentrique Nov 1999 – mars 2006 Mammographie+IRM annuelles et examen clinique tous les 6 mois 2157 femmes incluses dont 422 BRCA1 et 172 BRCA2 → 97 cancers détectés chez 93 patientes dont 19 in situ (20 %) Analyse chez **22 patientes**	**Mammographie** 36/81 patientes : 44 % **IRM** 54/76 patientes : 71 % ➔Invasifs : 49/63 : 78 % ➔In situ : 5/13 **: 39 %** (4 des 5 CCIS vu en IRM sont non vus en mammo) ➔non détectés par IRM : 22/76 ○ 1 donnée manquante ○ 21 IRM relues ○ 12 cancers non vus (FN IRM) dont 8 CCIS vus en mammo et 1 IRM artefactée qui aurait dû être refaite ○ 9 cancers identifiés à relecture IRM

Référence	Population Suivi	Cancers détectés Sensibilité (invasifs+in situ)	Cancers détectés Sensibilité in situ
[OBDEIJN2014] **Série de cas**	93 femmes **BRCA1** IRM+mammographie digitale → 94 cancers du sein détectés (82 invasifs, 12 in situ) dont 4 cancers de l'intervalle Âge moyen : **44,2** ans [24-72]	IRM+mammographie: 95,7 % (90/94) IRM vs mammographie : 93,6 % (88/94) vs 51,1 % (48/94) ; p<0,001 IRM seule : 44,7 % (42/94) Mammographie seule : 2,1 % (**2 in situ** /94) → grade 3, 50 ans et grade 2, 67 ans	IRM : 83,3 % (10/12) Mammographie : 50,0 % (6/12) ; p=0,29 IRM seule : 50,0 % (6/12) Mammographie seule : 16,7 % (2/12)

Référence	Population Suivi	Cancers détectés
[OEI2006] **Étude de cohorte prospective** **Évaluation de l'efficacité d'un dépistage du cancer des annexes annuel (avec examen pelvien, échographie transvaginale et dosage du CA-125)**	512 femmes à haut risque de cancer des annexes dont 265 femmes BRCA1/2. Proposition d'une annexectomie ou d'un dépistage avec surveillance annuelle (examen pelvien, échographie transvaginale et dosage du CA-125).	Indication d'une chirurgie annexielle diagnostique chez 24 femmes présentant des anomalies au dépistage. Parmi ces 24 femmes, 1 cancer primitif ovarien a été diagnostiqué, au stade IIIc de la classification de FIGO. 169 femmes ayant eu une annexectomie : 1 cancer ovarien occulte détecté lors de l'annexectomie (stade IIb).

Référence	Population	Performances de l'IRM	Scores IES
[ONEILL2009] **Étude observationnelle prospective comparative monocentrique**	103 femmes à haut risque incluses / 97 femmes évaluées ➔16 % BRCA1/2 ➔58 % histoire personnelle de cancer du sein ➔95 % histoire familiale de cancer du sein 50,8 ans [27-76]	Après examens anormaux nécessitant tout type de suivi **Faux positifs** : 63/187 (**34 %**) → **Spécificité** : 66 % Après examens anormaux nécessitant des examens supplémentaires (échographie, mammographie, biopsie) **Faux positifs** : 18/187 (**10 %**) → **Spécificité** : 90 % **Sensibilité:** 100 % (2/2 cancers détectés)	Au 1er cycle (% de patientes) → signification clinique IES 0 (14,6 %) → aucune IES 1-15 (41,7 %) → asymptomatique IES 16-25 (21,3 %) → mineure IES 26-44 (19,4 %) → modérée IES >44 (2,9 %) → sévère Ecart entre la 1ère et la 2ème IRM **IRM 1 normale (n=32) vs IRM1 anormale (n=34) – toutes patientes** -1,5 vs +2,4 **IRM 1 normale (n=2) vs IRM1 anormale (n=7) - sous groupe BRCA** +7 vs +8,6

Référence	Population Suivi	Performances IRM vs mammographie	Cancers détectés
[PASSAPERUMA2012] **Étude prospective monocentrique**	496 femmes 267 BRCA1 229 BRCA2 44 ans [25-66] Suivi médian : 7,6 ans IRM + mammographie + échographie tous les ans Examen clinique tous les 6 mois	Sensibilité[154] **Globale** : 86 % vs 19 %; p<0,0001 **Invasifs** : 89 % vs 22 % ; p<0,0001 **In situ** : 80 % vs 15 % ; p<0,0001 **BRCA1** : 90 % vs 19 % ; p<0,0001 **BRCA2** : 80 % vs 20 % ; p<0,0001 **< 40 ans** : 75 % vs 25 %; p=0,04 **40-49 ans** : 85 % vs 20 %; p<0,0001 **≥ 50 ans** : 92 % vs 16 % ; p<0,0001 Spécificité[155] **Globale :** 90 % vs 97 % ; p NP	-> 57 cancers : 31 BRCA1 et 26 BRCA2 Age médian : 48 ans [32-68] - 1 de l'intervalle (2 %) : palpable, invasif, 1,7 cm, triple négatif, grade 3, pN0 - 3 au décours d'une mastectomie prophylactique dont 2 cancers canalaires in situ - 53 par le dépistage mammo+IRM Taux de détection par imagerie (n=53) 25-29 ans : 0 % 30-49 ans : 2,4 % 50-59 ans : 3,8 % ≥60 : 5,8 % Type Invasif : 37 cas (65 %) dont 97 % de stade 0 ou I ▪ pN0 : 87 % BRCA1 vs 93 % BRCA2 ▪ **RE+ : 35 % BRCA1 vs 86 % BRCA2 ; p=0,006** ▪ **RP+ : 22 % BRCA1 vs 71 % BRCA2; p=0,005** ▪ HER+ : 4 % BRCA1 vs 7 % BRCA2; p=1 ▪ taille : 1,1 [0.3-3] BRCA1 vs 0,89 [0,4-2] BRCA2; p=0,29 ▪ grade 1 : 4 % BRCA1 vs 14 % BRCA2 ▪ grade 2 : 43 % BRCA1 vs 64 % BRCA2 ▪ grade 3 : 52 % BRCA2 vs 21 % BRCA2 ; p NP In situ ± microinvasion : 8 (26 %) BRCA1 vs 12 (46 %) BRCA2 ▪ microinvasion : 38 % BRCA1 vs 8 % BRCA2 ; p=0,26 Récidive à distance (> 8 ans de suivi médian depuis le diagnostic) : 3,6 % Mortalité spécifique du cancer du sein : 2 % (1/41)

[154] le nombre de cancers suspectées par une modalité donnée (BI-RADS : 0, 3-5) puis confirmés par biopsie divisé par le nombre total de cas détectés par toutes les modalités ainsi que les cancers de l'intervalle et les cancers découverts fortuitement au décours d'une mastectomie prophylactique dans un délai d'un an le dernier cycle de dépistage.
[155] le nombre de «vrais négatifs » divisé par la somme des « vrais négatifs » et des « faux positifs ».

Référence	Population Suivi	Cancers détectés
[PHI2015] [PHI2016]	Méta-analyse sur données individuelles s de 2033 patientes à haut risque de cancer du sein dont 1951 BRCA1/2 (1219 BRCA1 et 732 BRCA2) : 1514 femmes < 50 ans et 437 femmes ≥ 50 ans. Données issues de 6 études prospectives évaluant un dépistage annuel par mammographie associée à l'IRM Suivi médian des femmes BRCA1/2 : 3 ans	184 cancers détectés chez 183 femmes, dont 23 cancers de l'intervalle. 141 cancers détectés chez des femmes < 5.0 ans (suivi de 4786 femmes-années) dont 19 cancers de l'intervalle 43 cancers détectés chez des femmes ≤ 50 ans (suivi de 1345 femmes-années) dont 4 cancers de l'intervalle. <u>Sensibilité du dépistage par mammographie + IRM versus mammographie seule :</u> - toute tranche d'âge : 93,4 % versus 39,6 % ; p<0,001. - femmes < 50 ans : 93,2 % versus 40 % ; p<0,001. - femmes ≥ 50 ans : 94,1 % versus 38,1 % ; p<0,001. <u>Spécificité du dépistage par mammographie + IRM versus mammographie seule :</u> - toute tranche d'âge : 80,3 % versus 93,6 % ; p=0,0016 - femme < 50 ans : 78,7 % versus 93,0 % ; p= <0,001 - femmes ≥ 50 ans : 85,3 % versus 95,9 % ; p=0,001

Référence	Augmentation du risque du cancer du sein en fonction de l'âge	Augmentation du risque du cancer du sein en fonction de la dose cumulée (pour une tranche d'âge donnée)
[PIJPE2012] **étude de cohorte rétrospective GENE-RAD-RISK** **1122 femmes BRCA1/2 issues de 3 cohortes GENEPSO, EMBRACE, HEBON**	<u>Toute irradiation < 30 ans</u> HR=1,90; IC95 % [1,20-3,00] <u>Mammographie < 30 ans</u> HR=1,43; IC95 % [0,85-2,40] ; p=0,040 (ns) <u>Avant 40 ans vs avant 30 ans</u> RR=14,76 (p=0,138) vs 29,81 ; p=0,100 (ns)	<u>Toute irradiation ionisante - avant 30 ans, N=1122</u> <0,0020 Gy : HR=1,63; IC95 % [0,96-2,77] ≥0,0020-0,0065 Gy : HR=1,78; IC95 % [0,88-3,58] ≥0,0066-0,0173 Gy : HR=1,75; IC95 % [0,72-4,25] ≥0,0174 Gy : HR=3,84; IC95 % [1,67-8,79] <u>Toute irradiation ionisante - entre 30 et 39 ans, N=1122</u> <0,0020 Gy : HR=0,88; IC95 % [0,39-2,02] ≥0,0020-0,0065 Gy : HR=1,29; IC95 % [0,70-2,36] ≥0,0066-0,0173 Gy : HR=0,83; IC95 % [0,42-1,64] ≥0,0174 Gy : HR=1,30; IC95 % [0,58-2,93] <u>Mammographie - avant 30 ans, N=955</u> <0,0020 Gy : HR=1,48; IC95 % [0,94-2,33] ≥0,0020-0,0065 Gy : HR=1,55; IC95 % [0,81-2,98] ≥0,0066-0,0173 Gy : HR=1,90; IC95 % [0,69-5,21] ≥0,0174 Gy : HR=4,16; IC95 % [2,01-8,62]

Référence	Population Suivi	Cancers détectés
[RIEDL2015]	Cohorte de 559 femmes à haut risque familial de cancer du sein dont 156 femmes BRCA1/2. Programme de dépistage : mammographie, échographie mammaire et IRM tous les 12 mois.	40 cancers détectés/559 femmes dont 18 par l'IRM seule (45 %) et 2 par mammographie seule . Chez les femmes BRCA : 16 cancers diagnostiqués dont 4 cancers in situ. (2 patientes BRCA1 et 2 patientes BRCA2).

Référence	Population Suivi	Survies à 6 ans 42 ptes BRCA1/2 avec cancer invasif	BRCA1 vs BRCA2
[RIJNSBURGER2010] **Cohorte hollandaise MRISC[156]** **prospective non randomisée multicentrique**	2157 femmes 25-75 ans **âge moyen :** 38,7 ans (BRCA1) 40,0 ans (BRCA2) Analyse en 3 sous-groupes dont celui des femmes BRCA (N=599 ; 422 BRCA1 et 172 BRCA2) → 53 cancers 83 % canalaires invasifs 17 % canalaires in situ Suivi médian : 4,9 ans Suivi moyen : 4,0 ans [0,1-6,3]	**Survie sans métastases** 83,9 % ; IC95 % [64,1 % - 93,3 %] **Survie globale** 92,7 % ; IC95 % [79,0 %-97,6 %] 9,7 % des BRCA1 décèdent (3/31) 6,3 % des BRCA2 décèdent (1/16)	<u>Examen clinique</u> **Sensibilité :** 13,0 % vs 7,7 % **Spécificité :** 96,9 % vs 98,3 % <u>Mammographie</u> **Sensibilité** : 25,0 % vs 61,5 % ; p=0,04 **Spécificité :** 94,6 % vs 93,8 % <u>IRM</u> **Sensibilité :** 66,7 % vs 69,2 % **Spécificité :** 91,0 % vs 91,9 % **Taille tumorale au diagnostic > 2 cm** 35,7 % vs 7,7 % ; p=0,0045 **RE-** : 82,1 % vs 36,4 % ; p=0,02 **RP-** : 82,1 % vs 41,7 % ; p=0,02 **Nb de cancers invasifs :** 31 vs 13 ; p NS **Taux de cancers canalaires in situ** 6,5 % vs 18,8 % ; p=0,32 (NS) **Cancers de l'intervalle :** 32,3 % vs 6,3 % ; p NS **Age au diagnostic < 30 ans :** 9,7 % vs 0 % ; p=0,29 (NS) **Grade 3** : 77,8 % vs 4,3 % ; p=0,15 (NS)

[156] MRI Screening Cohort

Référence	Population Suivi	Cancers détectés de mauvais pronostic Mammographie biennale vs annuelle	Cancers de l'intervalle Mammographie biennale vs annuelle
[SAADATMAND2014] (étude de cohorte rétrospective)	548 femmes [157]BRCA1/2 **≥ 60 ans** dont 395 (72 %) n'ont pas reçu de mastectomie bilatérale avant 60 ans 224/395 (57 %) avec histoire personnelle de cancer du sein ou autres cancers invasifs	**BRCA1/2** 53 % (30/57) vs 21 % (12/56) OR=4,07 ; IC95 % [1,79-9,28] ; p=0,001 **BRCA1** 57 % vs 24 % OR=4,19; IC95 % [1,5-11,5]; p=0,005 **BRCA2** 50 % vs 14 % OR=6,00; IC95 % [1,11-32,3]; p=0,026	74 % (17/23) vs 36 % (4/11); p=0,060

Référence	Population	Taux de cancers	Taux de survie sans métastases à 10 ans
[SAADATMAND2015] Étude de cohorte prospective, controlée, non randomisée	2308 femmes au total dont : - 706 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, 2 porteuses d'une mutation PTEN et 3 porteuses d'une mutation P53, - 1597 femmes à haut risque familial non porteuses de mutation Bras avec dépistage par IRM et bras contrôle sans dépistage pour les femmes de moins de 50 ans et avec un dépistage par mammographie biennale pour les femmes de 50 ans ou plus	115 cancers détectés chez 110 patientes	Groupe « dépistage par IRM vs groupe contrôle sans IRM : Femmes BRCA1 : HR=0,30 ; IC95 % [0,08-1,13] ; p=0,055. Femmes BRCA2 : HR=0,74 ; IC95 % [0,12-4,45] ; p=0,739 Femmes non porteuses de la mutation : HR=0,21 ; IC95 % [0,04-0,95] ; p=0,024)

Référence	Population Suivi	Cancers détectés
[SANTORO2014] Analyse complémentaire et actualisation de la revue systématique d'Evans [EVANS2014] avec notamment les données finales de l'étude HIBCRIT-1	Analyse des données portant sur 9 études de cohorte prospectives au total incluant chacune entre 22 et 63 patientes dont un cancer du sein a été dépisté (femmes à haut risque avec prédisposition génétique au cancer du sein : mutation BRCA1 ou BRCA2, ou TP53). Pour les 9 études : 392 patientes au total.	Cancers invasifs : 77 % (IC95 % : [73 % ; 81 %], avec 52 % de grade 3 (140/269, ;IC 95 % [46–58%]). Parmi les cancers invasifs dépistés par IRM : - 23 % avec une atteinte ganglionnaire métastatique (61/266, IC95 % [18–28%]) - 45 % d'une taille ≤ 10 mm (116/256 ; IC95 % [39–51%])

[157] 264 femmes issues de la cohorte prospective de Rotterdam et 284 femmes issues de la cohorte prospective HEBON : Pijpe A, Manders P, Brohet RM, et al. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2010; 120:235–44.

Référence	Population	Caractéristiques des cancers détectés ➔ 52 cancers	Performances
[SARDANELLI2011] Étude prospective multicentrique	501 femmes dont - 184 BRCA1 - 146 BRCA2 - 12 apparentées - 159 à haut risque - 218 avec une histoire personnelle de cancer du sein et/ou de l'ovaire	**Lors du dépistage** : 49 cas **< 50 ans** : 2,1 % **≥ 50 ans** : 5,4 % 16 cancers dépistés uniquement par IRM : dont 8 chez des patientes < 50 ans et 8 chez des patientes ≥ 50 ans. **Cancers de l'intervalle** : 3 cas (pT1c invasifs canalaires, G3, pN0) Il s'agit de femmes BRCA1, BRCA2 ou avec histoire familiale, initialement diagnostiquées par échographie ou par examen clinique. **Invasifs** : 44 cas (dont 4 pT2 et 32 grade G3) **In situ** : 8 cas : dont 2 chez les femmes BRCA1 (sur 21 cancers dépistés dans ce groupe) et 2 chez les femmes BRCA2 (sur 10 cancers dépistés dans ce groupe). Recherche atteinte ganglionnaire chez 39 patientes -> 28 cas (72 %) pN0	Sensibilité / Spécificité **IRM** : **91 %** / 97 % **Échographie :** 52 % / 98 % **Mammographie :** 50 % / **99 %** **Examen clinique :** 18 % / **99 %** **Mammographie+échographie :** 63 % / 98 % **IRM+mammographie** : 93 % / 96 % **IRM+échographie** : 93 % / 96 % **IRM la plus performante en termes de** VPN **:** 99,6 LR-[158] : 0,09 Aire sous la courbe ROC[159] : 0,97

Référence	Population Suivi
[SPIEGEL2009] Enquête	Cohorte de femmes BRCA1/2 participant à l'étude sur le dépistage par IRM à Toronto (n=137/179) IRM+mammographie+examen clinique tous les 6 mois Questionnaire entre nov2005 et mai2006 → 94 répondants (67 %) Âge moyen : 47 ans [28-67]

Référence	Population	Scores en fonction du temps Femmes « non rappelées » (n=31) vs femmes « rappelées » (n=18)
[SPIEGEL2011] Enquête prospective monocentrique comparative	Programme de dépistage : mammographie, échographie, IRM annuelles et examen clinique tous les 6 mois. 221 femmes BRCA1/2 invitées 25-60 ans 55 femmes BRCA1/2 qui ont complété le questionnaire à T1 et T2 ont été incluses dans l'analyse (âge médian : 45 ans) ➔ Taux de rappel : 33 % (18/55)	HADS-anxiété **T1 :** 6,8±3,9 vs 7,8±4,7 **T2 :** 5,9±3,9 vs **8,8**±5,2 **T3 :** 5,9±4,0 vs 7,1±3,8 HADS-dépression **T1 :** 2,3±2,9 vs 3,3±4,3 **T2 :** 2,2±3,1 vs 3,3±4,3 **T3 :** 2,3±3,1 vs 3,1±4,3 WIS **T1 :** 9,8±3,7 vs 11,3±5,1 **T2 :** 9,8±3,5 vs **13,6**±6,4 **T3 :** 9,4±3,2 vs 12,4±6,3

[158] Le rapport de vraisemblance (**likelihood ratio LR**) est plus largement utilisé pour décrire la validité d'un test diagnostic car il est plus robuste. **LR+** est calculé selon la formule : sensibilité/ (1-spécificité). Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test (probabilité d'avoir la maladie avant le test dans la population générale) pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test positif. Le LR+ a habituellement de valeur >1,0. Plus il est élevé, plus le risque que le patient ait la maladie est élevé. On considère qu'un LR+ est utile lorsque sa valeur dépasse 3-4. **Le LR-** est calculé selon la formule : (1-sensibilité) / spécificité. Le rapport obtenu est le facteur par lequel on peut multiplier la cote pré-test pour obtenir la cote post-test chez les patients ayant eu un test négatif. Le LR- a une valeur < 1,0.

[159] « Receiver Operating Characteristic »

Référence	Population Suivi	Cancers détectés
[TAIEB2011] **Étude rétrospective**	72 femmes avec un risque héréditaire de cancer des annexes (43 BRCA1, 10 BRCA2) dont 32 ont reçu une chirurgie annexielle préventive Moyenne d'âge des femmes BRCA1/2 : 42,6 ± 7,8 ans Dosage CA125 et échographie transvaginale tous les 6 mois Suivi : 156,7 femmes-années	Sur les 40 femmes qui n'ont pas reçu chirurgie préventive : - 2 cancers incidents de carcinose péritonéale (tumeurs séreuses de haut grade de stade FIGO IIIB) chez femmes BRCA1 - 1 métastase ovarienne d'un cancer du sein - Aucun cancer prévalent, cancer de l'intervalle ou cancer occulte découvert lors d'une chirurgie préventive

Référence	Population Suivi	Age au diagnostic estimé par le modèle BRCA1 vs BRCA2	Cancers « manqués » Modèle - âge fixe par groupe à risque (25 pour BRCA1 et 30 pour BRCA2) - le plus jeune âge parmi les apparentées- 5 ans	Nombre d'années moyen depuis l'initiation du dépistage jusqu'à la détection
[TILANUS2013] **Modélisation**	<u>Cohorte de développement, MRISC</u> 474 familles (203 BRCA1, 105 BRCA2) - 1304 apparentées du 1er et 2nd degré avec un cancer du sein - Cas index : 77 cancers diagnostiqués durant l'étude dont 39 BRCA1, 18 BRCA2 <u>Cohorte de validation</u> 37/63 femmes à haut risque ont été diagnostiquées durant l'étude MARIBS et 26 BRCA1/2 après un suivi supplémentaire de 3,5 ans - 26 femmes BRCA1 - 22 femmes BRCA2 - 15 femmes à haut risque	<u>Cohorte MRISC</u> **Cas index** 41 [38-44] vs 43 [39-48] **Par famille** 35-55 ans vs 41-57 ans **Chez la plus jeune des apparentées** 39 [27-58] vs 41 [31-65]	<u>Cohorte MRISC</u> **BRCA1** : 0/39 - 0/39 - **1/39** **BRCA2** : 0/18 - 0/18 - **2/18** <u>Cohorte MARIBS</u> **BRCA1** : 0/26 - 0/26 - **8/26** **BRCA2** : 0/22 - 0/22 - 0/22	<u>Cohorte MRISC</u> **BRCA1** : 12 - 10 - 10 **BRCA2** : 11 - 13 - 19 <u>Cohorte MARIBS</u> **BRCA1** : 14 - 17 - 12 **BRCA2** : 14 - 14 - 10

Référence	Population Suivi	Cancers détectés et performances des différents examens de dépistage
[TROP2010] **Étude de cohorte prospective comparative**	184 femmes asymptomatiques (ou indemnes de cancer du sein) porteuses d'une mutation de BRCA (75 BRCA1, 68 BRCA2) ,confirmée ou à haut risque (41 patientes avec un risque calculé par logiciel BRCAPRO >30 %) Dépistage annuel par mammographie et IRM mammaire de façon annuelle et par échographie mammaire et examen clinique mammaire de façon biannuelle.	12 cancers du sein dépistés soit 6,5 %, dont 9 cancers invasifs et 3 cancers in situ. IRM : dépistage de 10 cancers/12 Mammographie : dépistage de 7 cancers /12. Pas de cancer supplémentaire dépisté par l'échographie. Sensibilité / spécificité : - IRM : 83 % / 93,6 % - Mammographie : 58 % / 95,4 % - Échographie mammaire : 42 %/ 93,8 % - Examen clinique mammaire : 17 % / 95,9 % CCIS dépistés : 3 CCIS chez les femmes BRCA1/2 : - 1 CCIS détecté seulement par la mammographie (femme BRCA1) mais non détecté par l'IRM - 2 CCIS chez des femmes BRCA2 détectés par l'IRM dont 1 était visible également à la mammographie. Taux de rappel : - après IRM : 21,8 % - après mammographie : 16,1 % - après échographie : 11,4 % (taux diminuant au fur et à mesure des tours de dépistages réalisés). 45 biopsies réalisées au total dont 21 suite à une anomalie retrouvée à l'échographie ; 17 suite à une anomalie vue à l'IRM et 7 suite à une anomalie vue à la mammographie.

Référence	Population Suivi	Performances diganostiques de l'examen clinique	Performances diganostiques de l'échographie transvaginale
[VANDERVELDE2009] Étude rétrospective descriptive	Cohorte de 241 femmes BRCA1/2 - 173 BRCA1, 40 ans [20-71] - 68 BRCA2, 42 ans [19-67] Programme de dépistage du cancer des annexes > 35 ans ou 5 ans avant le plus jeune âge des femmes diagnostiquées dans la famille incluant échographie transvaginale, dosage CA125 et examen clinique Suivi depuis la 1ère visite à la dernière visite ou au moment de l'annexectomie bilatérale, moyenne : 22 mois	Sensibilité : 33,3 % Spécificité : 98,8 % VPP : 20,0 % VPN : 99,4 %	Sensibilité : 33,3 % Spécificité : 99,5 % VPP : 33,3 % VPN : 99,5 %

Référence	Population Suivi	HR* / type de cancers détectés dans le groupe « IRM »	Incidence cumulative de cancers du sein à 6 ans « IRM » vs « témoins »
[WARNER2011A] **JCO** **Étude cas-témoins**	1275 femmes Suivi moyen : 3,2 ans Suivi médian : 3,0 ans **Cas (IRM + mammographie + examen clinique + échographie mammaire [réalisée jusqu'à 2005] de façon simultanée) : 445 femmes** 240 BRCA1 205 BRCA2 43,4 ans [25-65] -> 41 cancers (9,2 %) dont 40 cas détectés par IRM et 1 cas de cancer de l'intervalle détecté par autopalpation **Cas-témoins (mammographie ± examen clinique) : 830 femmes** 45,5 ans [25-65] -> 76 cas de cancers (9,2 %) dont 24 cas détectés par mammographie, 1 cas par échographie, 32 cas par autopalpation, 6 par examen clinique et 2 au décours d'une mastectomie prophylactique	**Canalaire in situ** HR=1,71 ; IC95 % [0,61-4,80] ; p=0,31 **Invasif précoce (<2 cm et pN0)** HR=1,33 ; IC95 % [0,75-2,36] ; p=0,33 **Invasif avancé (≥2 cm ou N+)** HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,72] ; p=0,008 BRCA1 : HR=0,40; IC95 % [0,14-1,2] BRCA2 : 0,15 ; IC95 % [0,03-0,75]	**Canalaire in situ ou invasif précoce (<2 cm et pN0)** 13,8 % ; IC95 % [9,1 %-18,5 %] vs 7,2 % ; IC95 % [4,5 %-9,9 %] ; p=0,01 **Invasif avancé (≥2 cm ou N+)** 1,9 % ; IC95 % [0,2-3,7 %] vs 6,6 % ; IC95 % [3,8 %-9,3 %] ; p=0,02

*HR : Hazard Ratio ajusté à l'âge, à l'ovariectomie ou non, au nombre de grossesses (0, 1, 2, 3+), à un antécédent ou non d'un cancer du sein, au statut mutationnel (BRCA1 vs BRCA2) et à la prise ou non de tamoxifène, de THS ou de contraceptifs oraux.

Référence	Population Suivi	Cancers détectés Cohorte 1 vs cohorte 2	Sensibilité IRM vs mammographie
[WARNER2011B] **Breast journal** **Étude rétrospective monocentrique**	Dépistage annuel par mammographie, IRM, échographie ; tous les 6 mois par examen clinique 25-65 ans ; **2 cohortes** -> 1 nov 1997 – 30 juin 2001 ; 223 femmes, 459 cycles de dépistage -> 1er juillet 2001 – 31 mai 2005 ; 391 femmes dont 148 femmes de la période 1 ; 877 cycles de dépistage	**Nombre** BRCA1 : 9 (60 %) vs 12 (41 %) ; p=0,24 BRCA2 : 5 (33 %) vs 15 (52 %) ; p NP **Type de cancers** In situ pur (n=8): 7 % vs 24 % Dont 7 chez les BRCA2 In situ+microinvasion : 7 % vs 10 % Invasif : 87 % vs 66 %	**Cancers invasifs** Cohorte 1 (n=13) : 77 % vs 38 % Cohorte 2 (n=19) : **95 % vs 16 %**

NP : non précisé

STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE – CHIRURGIE MAMMAIRE ET ANNEXIELLE DE RÉDUCTION DE RISQUE

Référence	Population	Réduction de la mortalité **Sans annexectomie vs annexectomie**	Réduction du risque de cancer
[DOMCHEK2010] Étude de cohorte prospective multicentrique	2482 femmes BRCA1/2 Sans mastectomie : 247 femmes Mastectomie : 1372 femmes Suivi médian : Suivi médian : Sans chirurgie : 4,29 ans [0,5-27,9] Chirurgie : 3,65 ans [0,52-27,4]	Mortalité globale 10 % vs 3 % ; HR=0,40 ; IC95 % [0,26-0,61] **BRCA1** : HR=0,38 ; IC95 % [0,24-0,62] **BRCA2 :** HR=0,52 ; IC95 % [0,22-1,23] **histoire personnelle de cancer du sein** HR=0,30 ; IC95 % [0,17-0,52] **sans histoire personnelle de cancer du sein** HR=0,45 ; IC95 % [0,21-0,95]) **Annexectomie < 50 ans** HR=0,41 ; IC95 % [0,25-0,67] **Annexectomie ≥ 50 ans** HR=0,37 ; IC95 % [0,15-0,94] Mortalité spécifique du cancer du sein 6 % vs 2 % ; HR=0,44 ; IC95 % [0,26-0,76] **BRCA1** : HR=0,38 ; IC95 % [0,20-0,72] **BRCA2** : HR=0,82 ; IC95 % [0,30-2,20] Mortalité spécifique du cancer de l'ovaire 3 % vs 0,4 % ; HR=0,21 ; IC95 % [0,06-0,80] **BRCA1**: HR=0,22 ; IC95 % [0,06-0,83] BRCA2: HR NA (aucun décès lié au cancer de l'ovaire)	**Sans annexectomie vs annexectomie** Cancer de l'ovaire **- histoire personnelle de cancer du sein** : 6 % vs 1 % HR=0,14 ; IC95 % [0,04-0,59] BRCA1 : HR=0,15 ; IC95 % [0,04-0,63] BRCA2 : NA (aucun cancer de l'ovaire détecté) **- sans histoire personnelle de cancer du sein** : 6 % vs 2 % HR=0,28 ; IC95 % [0,12-0,69] BRCA1 : HR=0,31 ; IC95 % [0,12-0,82] BRCA2 : NA (aucun cancer de l'ovaire détecté) Cancer du sein - BRCA1 : 20 % vs 14 % HR=0,63 ; IC95 % [0,41-0,96] - BRCA2 : 23 % vs 7 % HR=0,36; IC95 % [0,16-0,82] **Annexectomie < 50 ans vs ≥ 50 ans/BRCA1 sans histoire personnelle de cancer du sein** HR=0,51 ; IC95 % [0,32-0,82] vs HR=1,36 ; IC95 % [0,26-7,05] **Sans mastectomie vs mastectomie** Cancers du sein détectés 98/1372 (7 %) vs 0/247 (0 %)

Référence	Population	Survie globale à 10 ans	Risque cumulatif du cancer du sein controlatéral (groupe « témoins » : pas de mastectomie controlatérale)
[EVANS2013] Étude de cas-témoins	Femmes avec un 1er cancer du sein (atteintes) : **Cas** : 105 BRCA1/2 avec mastectomie controlatérale après un temps médian depuis le 1er cancer de 1,1 an [0,0-13,3] dont 62 (59 %) avec annexectomie Suivi médian depuis le diagnostic : 9,7 ans [2,0-22,0] Suivi médian depuis la mastectomie controlatérale : 7,2 ans [0,7-21,0] **Témoins** : 593 BRCA1/2 + 105 autres femmes avec appariement spécifique sans mastectomie controlatérale Suivi médian depuis la 1ère mastectomie : 8,6 ans [0,1-26,0]	**Mastectomie controlatérale vs sans mastectomie controlatérale** 89 % [76-95 %] vs 71 % [60-82 %] ; p<0,001 Après ajustement à la variable annexectomie seule : HR=0,42 ; IC95 % [0,21-0,85] ; p=0,016 Après ajustement aux variables annexectomie, type de mutation, grade, stade : HR=0,7 ; IC95 % [0,17-0,80] ; p=0,008 **Mastectomie controlatérale+annexectomie** 92 % [75-98 %] ; HR=0,16 ; IC95 % [0,06-0,44] ; p<0,001 **Mastectomie controlatérale sans annexectomie** 83 % [60-93 %] ; HR=0,48 ; IC95 % [0,19-1,14] ; p=0,104 **Annexectomie sans mastectomie controlatérale** : 81 % [68-89 %] ; HR=0,46 ; IC95 % [0,27-0,78] ; p=0,004 **Aucune chirurgie prophylactique** 65 % [59-69 %]	**À 5 ans** : 10 % [8-14 %] **À 10 ans** : 31 % [25-38 %] **À 20 ans** : 63 % [48-81 %]

Référence	Population	Laparoscopie par orifice unique	Laparoscopie standard
[FIGURELLI2014] Étude rétrospective monocentrique	134 femmes dont 68 ayant une laparoscopie par orifice unique (41 pour annexectomie bilatérale et 27 à visée diagnostique +/- stadification) et 66 par laparoscopie standard (39 pour annexectomie bilatérale et 27 à visée diagnostique +/- stadification). Comparaison entre la laparoscopie par orifice unique et la laparoscopie standard en termes de durée opératoire, durée d'hospitalisation, complications peropératoires et postopératoires, douleur post-opératoire.	Groupe « anexectomie » : Durée opératoire : 36 minutes Durée d'hospitalisation (médiane) : 1 nuit. Groupe « laparoscopie diagnostique » : pas de différence avec la laparoscopie standard.	Groupe annexectomie : Durée opératoire : 59 minutes Durée d'hospitalisation (médiane) : 2,2 nuits Groupe « laparoscopie diagnostique » : pas de différence avec la laparoscopie par orifice unique.

Référence	Population Suivi	Réduction du risque de cancers Ovariectomie vs sans ovariectomie	Réduction de la mortalité Ovariectomie vs sans ovariectomie
[FINCH2014] Étude de cohorte prospective multicentrique	Registre international de 5783 femmes BRCA1/2 dont 2561 (46,6 %) avec un cancer du sein suivies jusqu'à la survenue d'un événement (cancer de l'ovaire, des trompes ou du péritoine, décès, ovariectomie bilatérale préventive, perte de vue) Suivi moyen : 5,6 ans	**Femmes indemnes ou atteintes d'un cancer du sein** HR= 0,20 ; IC95 % [0,13-0,30] ; p<0,001	**Femmes indemnes ou atteintes d'un cancer du sein** HR=0,31 ; IC95 % [0,26-0,38] ; p<0,001 **Femmes indemnes** HR=0,23 ; IC95 % [0,13-0,39] ; p<0,001 HR (BRCA1)=0,21 ; IC95 % [0,12-0,37] ; p<0,001 HR(BRCA2)=0,67 ; IC95 % [0,08-5,35] ; p=0,70 (NS) **Femmes atteintes** HR=0,32 ; IC95 % [0,26-0,39] ; p<0,001 HR(BRCA1)=0,31 ; IC95 % [0,24-0,39] ; p<0,001 HR(BRCA2)=0,34 ; IC95 % [0,22-0,52] ; p<0,001

Référence	Population Suivi	Taux de cancer controlatéral	Mortalité
[HEEMSKERK-GERRITSEN2015A]	583 patientes porteuses de la mutation ayant eu un cancer du sein avec 242 femmes ayant eu une mastectomie controlatérale et 341 femmes qui ont bénéficié d'une surveillance (après une mastectomie unilatérale thérapeutique) Suivi moyen de 11,4 ans	Groupe "mastectomie controlatérale prophylactique" : 2 % vs 19 % dans le groupe «surveillance» (p<0,001).	Taux de mortalité : 9,6/1 000 femmes-années (soit 9 à 10 décès observés pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an ou 100 femmes suivies pendant 10 ans) pour les femmes ayant eu une mastectomie controlatérale prophylactique vs 21,6/1 000 femmes années (soit 21 à 22 décès observés pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an ou 100 femmes suivies pendant 10 ans) pour celles sous surveillance après mastectomie thérapeutique (HR=0,49 ; IC95 % [0,29-0,82]) Hazard ratio selon l'âge ou le type de cancer : **< 40 ans vs ≥ 40 ans :** HR=0,33 ; IC95 % [0,14-0,76] versus HR=0,71 ; IC95 % [0,35-1,42] **Grade < 3 vs 3** : HR=0,09 ; IC95 % [0,01-0,69] versus HR=0,65 ; IC95 % [0,36-1,15] **Triples négatives vs non triples négatives** : HR=0,98 ; IC95 % [0,43-2,21] versus HR=0,33 ; IC95 % [0,13-0,83] **Chimiothérapie vs pas de chimiothérapie** : HR=0,62 ; IC95 % [0,33-1,18] versus HR=0,30 ; IC95 % [0,11-0,78]

Référence	Population Suivi	Réduction du risque de cancer du sein	
[HEEMSKERK-GERRITSEN2015B] Étude de cohorte rétrospective-prospective	551 à 934 (taille de la population variant selon les critères d'éligibilité retenus) femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2. Suivi médian de 2,7 à 4,6 ans.	Avant minimisation des biais et en application les méthodes d'analyse de 4 autres études majeures ([EISEN2005], [DOMCHEK2006], [KAUFF2008], [DOMCHEK2010]),: réduction du risque de cancer du sein variant de 38 % à 64 % (respectivement : OR = 0,46 [IC95 % : 0,32 -0,65], HR = 0,36 [IC95 % : 0,20- 0,67], HR = 0,53 [IC95 % : 0,29-0,96] ; HR = 0,54 [IC95 % : 0,37-0,79])	Après modification du design et utilisation d'un modèle de Cox (pour minimisation des biais) et après un suivi médian de 3,2 ans, HR : 1,09 (IC95 % [0,67-1,77]).

Référence	Population	Femmes indemnes N=147	Femmes atteintes N=107
[KAAS2010] Étude rétrospective monocentr	254 femmes BRCA1/2 - 147 asymptomatiques qui ont opté pour une mastectomie bilatérale -> **100 BRCA1** ; âge moyen : 37,4±8,0 ans Suivi après mastectomie: 6,1±3,4 ans ou 606 femmes-années -> **47 BRCA2** ; âge moyen : 39,6±7,3 ans Suivi après mastectomie : 3,7±3,1 ans ou 172 femmes-années - 107 symptomatiques[160] qui ont opté pour une mastectomie controlatérale -> **79 BRCA1** ; âge moyen : 37,1±7,1 ans Suivi après mastectomie controlatérale : 5,8±3,4 ans ou 462 femmes-années -> **28 BRCA2** ; âge moyen : 40,8±8,1 ans Suivi après mastectomie controlatérale : 4,2±3,0 ans ou 118 femmes-années	Pendant la chirurgie (cancer occulte observé) BRCA1 : 4 in situ BRCA2 : 1 invasif, 2 in situ Après mastectomie bilatérale (incidence attendue vs observée vs évitée jusqu'à 70 ans) BRCA1 : 12,4 vs **0** vs 53 BRCA2 : 2,8 vs **0** vs 21	Pendant la chirurgie (cancer occulte observé) BRCA1 : 2 in situ BRCA2 : 3 in situ Après mastectomie controlatérale (incidence attendue vs observée) BRCA1 : NP vs 1 BRCA2 : NP vs **0**

Référence	Population	Réduction du risque de cancer du sein en cas de ménopause naturelle (en l'absence de chirurgie)	Réduction du risque de cancer du sein Ovariectomie vs sans ovariectomie
[KOTSOPOULOS2012] Étude de cas-témoins multicentrique	70 centres, femmes BRCA1/2 confirmées sans cancer de l'ovaire **Cas** (n=2854 avec ou sans cancer du sein) BRCA1 : 2055 femmes BRCA2 : 799 femmes **Témoins** (n=2854 sans cancer du sein) BRCA1 : 2055 femmes BRCA2 : 799 femmes	OR=0,81 ; IC95 % [0,62-1,07] ; p=0,14	Femmes pré-ménopausées (n=123 cas vs 213 témoins) OR=0,52 ; IC95 % [0,40-0,66] ; p<0,0001 ➔ Réduction du risque de **48 %** Femmes post-ménopausées (n=203 cas vs 203 témoins) OR=0,13 ; IC95 % [0,02-0,54] ; p=0,006 ➔ Réduction du risque de **87 %**

[160] Femmes ayant reçu un traitement pour leur cancer du sein.

Référence	Population Suivi	Risque résiduel à 70 ans BRCA1 vs BRCA2	Impact sur la survie des différentes stratégies de réduction du risque BRCA1 vs BRCA2
[KURIAN2010] Étude de modélisation	Modélisation à partir de données de plusieurs études : cohorte globale de 1 million de femmes BRCA1/2 Mammographie+IRM annuelles réalisées entre 25 et 69 ans Mastectomie prophylactique réalisée à 25 ou 50 ans ± ovariectomie prophylactique réalisée à 40 ou à 50 ans	Cancer du sein Mastectomie à 40 ans : 27 % vs 14 % Ovariectomie à 40 ans : 49 % vs 31 % Mastectomie + ovariectomie (à 40 ans) : 25 % vs 13 % Cancer de l'ovaire Ovariectomie à 40 ans : Risque résiduel 9 % vs 2 % Mastectomie + ovariectomie (à 40 ans) : 9 % vs 2 %	Survie globale à 70 ans (gain absolu) **Dépistage de 25 à 69 ans** 59 % (6 %) vs 75 % (4 %) **Mastectomie à 25 ans (sans dépistage)** 66 % (13 %) vs 79 % (8 %) **Ovariectomie à 40 ans** **68 % (15 %)** vs 77 % (6 %) **Ovariectomie à 50 ans** 61 % (8 %) vs 75 % (4 %) **Dépistage de 25 à 69 ans+mastectomie à 30 ans** 66 % (13 %) vs 79 % (8 %) **Dépistage de 25 à 69 ans+mastectomie à 40 ans** 64 % (11 %) vs **78 % (7 %)** **Dépistage de 25 à 69 ans+mastectomie à 50 ans** 61 % (8 %) vs 77 % (6 %) **Dépistage de 25 à 69 ans + ovariectomie à 40 ans** 76 % (23 %) vs 81 % (10 %) **Dépistage > 40 ans + ovariectomie à 40 ans** 74 % (21 %) vs 80 % (9 %) **Dépistage de 25 à 69 ans + ovariectomie à 50 ans** 69 % (21 %) vs 79 % (8 %) **Mastectomie à 40 ans + ovariectomie à 50 ans** 74 % (13 %) vs 83 % (12 %) **Mastectomie à 25 ans + ovariectomie à 40 ans** **79 % (26 %) vs 83 % (12 %)** **Mastectomie à 40 ans (+dépistage de 25-39 ans) + ovariectomie à 40 ans** 77 % (24 %) vs 82 % (11 %)

Référence	Population	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire	Cancer du sein controlatéral
[MAVADDAT2013] Série prospec	Cohorte anglaise EMBRACE[161] - 978 BRCA1 - 909 BRCA2 Dont - 988 sans cancer du sein ou de l'ovaire (501 BRCA1 et 485 BRCA2) - 1509 femmes sans cancer de l'ovaire (770 BRCA1 et 736 BRCA2) - 651 femmes avec un cancer du sein unilatéral (340 BRCA1 et 309 BRC A2)	Risque cumulatif à 70 ans		
		BRCA1 : 60 % ; IC95 % [44-75] **BRCA2** : 55 % ; IC95 % [41-70]	**BRCA1** : 59 % ; IC95 % [43-76] **BRCA2** : 16,5 % ; IC95 % [7,5-34,0]	**BRCA1** : 83 % ; IC95 % [69-94] **BRCA2** : 62 % ; IC95 % [44-79,5]
		Pic de l'incidence/1 000 femmes-années (soit le nombre de nouveaux cas pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an ou pour 100 femmes suivies pendant 10 ans) en fonction de l'âge		
		BRCA1 40-49 ans : 19,9 **50-59 ans : 36,1** **BRCA2** **40-49 ans : 41,4** 60-69 ans : 16,2	**BRCA1** **60-69 ans : 55,9** ≥70ans : 29,9 **BRCA2** **60-69 ans : 15,0** ≥70ans : 11,2	**BRCA1** 30-39 ans : 41,7 **40-49 ans : 51,9** **BRCA2** **30-39 ans : 59,5** 50-59 ans : 30,3
		Impact de l'ovariectomie bilatérale sur le risque de cancers		
		Toutes mutations confondues : HR=0,62 : IC95 % [0,35-1,09] ; p=0,10 **BRCA1** HR=0,52 ; IC95 % [0,24-1,13] ; p=0,10 (NS) <45 ans: HR=0,38; IC95 % [0,13-1,13]; p=0,08 ≥45 ans: HR=0,83; IC95 % [0,26-2,63]; p=0,76 **BRCA2** HR=0,79; IC95 % [0,35-1,80]; p=0,58 (NS) <45 ans: HR=0,44 ; IC95 % [0,14-1,38] ; p=0,16 ≥45 ans: HR=1,74; IC95 % [0,59-5,15]; p=0,32	-	**BRCA1** HR=0,77 ; IC95 % [0,41-1,45] ; p=0,42 (NS) <45 ans: HR=0,85 ; IC95 % [0,40-1,81] ; p=0,67 ≥45 ans: HR=0,76; IC95 % [0,35-1,67]; p=0,50 **BRCA2** **HR=0,16 ; IC95 % [0,04-0,66] ; p=0,01** <45 ans: HR=0 ; p=0,00 (NA) ≥45 ans: HR=0,25 ; IC95 % [0,06-1,07] ; p=0,06

[161] Étude épidémiologique collaborative des femmes porteuses de mutations BRCA1/2, établie en 1998, recrute au niveau de 28 centres aux Royaumes-Unis et en Irlande : http://ccge.medschl.cam.ac.uk/embrace/

Référence	Population	Risque cumulatif de cancer du sein controlatéral à 15 ans après le 1er cancer
[METCALFE2011A] Étude rétrospective multicentrique	810 femmes avec cancer du sein de stade I ou II appartenant à des familles **BRCA1** : 498 (61,5 %) **BRCA2** : 300 (37,0 %) **BRCA1 et BRCA2** : 12 (1,5 %) Âge moyen au diagnostic : 42,2 ans [21-65] Suivi moyen : 11,5 ans [0,3-33,1] → 149 cancers du sein controlatéral (18,4 %) Intervalle (1er cancer -> controlatéral) : 5,7 ans [0,2-15]	**BRCA1 vs BRCA2** 36,1 % vs 28,5 % ; p NP RR=0,88 ; IC95 % [0,60-1,29] ; p=0,51 (NS) **<50 ans vs >50 ans** 37,6 % vs 16,8 % ; p=0,003 **<40 ans vs ≥ 50 ans** 42 % vs 19 % RR=0,47 ; IC95 % [0,47-0,82] ; **p=0,008** **Nb de cancers du sein chez les apparentées du 1er degré (≥2 vs <2)** 50 % vs 36 % ; p=0,005 RR=1,86 ; IC95 % [1,22-2,83] ; **p=0,004** **Ovariectomie vs sans ovariectomie** RR=0,48 ; IC95 % [0,27-0,82] ; **p=0,002** **Tamoxifène vs sans tamoxifène** RR=0,72 ; IC95 % [0,47-1,12] ; p=0,14 (NS) **Radiothérapie vs sans radiothérapie** RR=1,11 ; IC95 % [0,79-1,55] ; p=0,56 (NS) **Chimiothérapie vs sans chimiothérapie** RR=0,99 ; IC95 % [0,67-1,45] ; p=0,94 (NS)

Référence	Population	Survie spécifique du cancer du sein à 20 ans Mastectomie controlatérale vs sans mastectomie controlatérale	Survie globale à 20 ans Mastectomie controlatérale vs sans mastectomie controlatérale
[METCALFE2014A] Étude rétrospective multicentrique	390 femmes BRCA1/2 avec un 1er cancer du sein de stade I-II dont - 44 ptes avec mastectomie bilatérale d'emblée - 346 ptes avec mastectomie unilatérale dont 137 avec ablation de l'autre sein après 2,3 ans en moyenne Suivi médian : 14,3 ans [0,1-20,0] Suivi moyen : 13,0 ans [0,1-20,0]	79 décès d'un cancer du sein (20 %) Analyse multivariée après ajustement aux variables âges au diagnostic, année de diagnostic, traitement reçu, type mutationnel, taille tumorale, atteinte ganglionnaire : HR=0,52 ; IC95 % [0,29-0,93] ; p=0,03 (réduction de la mortalité de 48 %)	88 % ; IC95 % [83-93 %] vs 66 % ; IC95 % [59-73 %] HR=0,58 ; IC95 % [0,34-0,97] ; p=0,04

Référence	Population Suivi	Réduction de la mortalité liée au cancer du sein après annexectomie bilatérale prophylactique
[METCALFE2015] Étude de cohorte rétrospective	676 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 traitées pour un cancer du sein de stade I ou II, dont 345 ont eu une ovariectomie après le diagnostic de cancer du sein. Suivi durant 20 ans	BRCA1 : HR= 0,38 (IC95 % : 0,19-0,77; p= 0,007) BRCA2 : HR=0,57 (IC95 % : 0,23-1,43; p=0,23) Femmes ayant un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux : HR=0,76 (IC95 % [0,32-1,78] ; p=0,53) Femmes ayant un cancer du sein sans récepteurs hormonaux (RE-/RP-) : HR= 0,07 ; IC95 %[0,01-0,51] ; p=0,009

Référence	Population Suivi	Taux de récidive locale	Taux de survie globale, de mortalité spécifique du cancer du sein et de récidive à distance
[NILSSON2014B]	162 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 atteintes d'un cancer du sein invasif, dont 45 ont eu un traitement chirurgical conservateur et 117 ont eu une traitement chirugical par mastectomie jusqu'à un an après le diagnostic de cancer du sein	Traitement chirurgical conservateur (vs mastectomie) : HR=2,9 ; IC95 % [1,1-7,8] en analyse multivariée après ajustement sur le stade de la tumeur, l'âge et l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante. Après mastectomie, tous les cas de récidive locale étaient observés dans les 5 ans suivant le diagnostic de cancer du sein alors que, après tumorectomie, le taux de récidive locale restait élevé au-delà des 5 ans suivant le diagnostic . Groupe "traitement chirurgical conservateur" : taux cumulé de récidive locale à 5, 10 et 15 ans de 15 %, 25 % et 32 % respectivement.	Pas de différence significative entre le traitement chirurgical conservateur et la mastectomie en termes de survie globale, de mortalité liée au cancer du sein ou en termes de récidive à distance.

Référence	Population	Cancers détectés	Facteurs prédictifs (Survie sans événements : nouveau cancer du sein ou décès)
[RAMON2011] Étude rétrospective multicentrique	133 femmes à haut risque incluses (37 BRCA1, 31 BRCA2) Annexectomie prophylactique ou thérapeutique[162] Suivi moyen : 39 mois (1-484] 103 femmes évaluées	15 cancers invasifs après un intervalle de temps médian de 49 mois [1-395] après annexectomie. Age médian au diagnostic BRCA1 : 40 ans [21-55] BRCA2 : 39 ans [29-71]	Analyse multivariée **Annexectomie après 50 ans** HR=7,8 ; IC95 % [1,6-14,7] ; p=0,005 **Traitement hormonal reçu** HR=7,3 ; IC95 % [1,5-15,7] ; p=0,007) **Cancer du sein < 50 ans vs > 50 ans ou femmes indemnes** HR=6,8 ; IC95 % [1,8-25,3] ; p=0,004

Référence	Population	Cancers détectés
[SHAH2009] Étude prospective, recrutement multicentrique	93 femmes (51 BRCA1 et 41 BRCA2, 1 inconnue) Suivi médian : 3,2 ans IRM + mammographie annuelles à 6 mois d'intervalle Ovariectomie prophylactique (80 femmes, 86 %)	11 cancers détectés chez 11 femmes / 93 femmes suivies (12 %) → incidence /1 000 femmes BRCA1/2-années : **40** → 9 invasifs, 2 canalaires in situ Dont tous chez les BRCA1 → incidence/1 000 femmes BRCA1-années : **67** → 7/9 invasifs sont RE-/RP-/HER2- → 7/9 invasifs sont pN0 Age médian au diagnostic: 47 ans Âge moyen au diagnostic : 49 ans [35-62]

Référence	Population	Incidence du cancer du sein Mastectomie vs sans mastectomie	Réduction du risque du cancer du sein Mastectomie vs sans mastectomie
[SKYTTE2011] Étude rétrospective-prospective[163] multicentrique comparative	307 femmes BRCA1/2 indemnes (pas de cancer du sein ni de l'ovaire) et sans annexectomie Age médian : 36,2 ans [17,9-86,3] Groupe 1 : mastectomie prophylactique bilatérale (67 BRCA1, 29 BRCA2) Groupe 2 : Sans mastectomie prophylactique bilatérale (134 BRCA1, 77 BRCA2) Intervalle de temps médian « inclusion dans l'étude -> mastectomie » : 321 jours [72-2028 jours (7,7 ans)]	3 cancers tous chez BRCA1 / 96 femmes vs 16 cancers dont 12 chez BRCA1 /211 femmes ➔ 0,8 % par femme-année ou 0,8 pour 100 femmes-années, ce qui correspond à 8 nouveaux cas pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an (risque résiduel de 1,1 % chez les BRCA1) vs ➔ 1,7 % par femme-année ou 1,7 pour 100 femmes-années (soit 17 cas pour 1 000 femmes suivies pendant 1 an)	HR=0,394 ; IC95 % [0,115-1,355] ; p=0,14 (NS) Après ajustement à la variable « âge » : HR=0,455 ; p=0,224 (NS)

[162] Pathologie ovarienne bénigne ou pathologie estra-ovarienne
[163] Femmes identifiées rétrospectivement mais suivies prospectivement

Référence	Population Suivi	Risque de cancer du sein	Facteurs protecteurs
[VALACHIS2014] Méta-analyse de 23 études publiées	Recherche bibliographique jusqu'à avril 2013 Femmes BRCA1/2 ou femmes non porteuses de la mutation Mastectomie homolatérale/controlatérale vs Mastectomie conservatrice + RT Etudes de cohortes ou de cas-témoins	<u>Homolatéral</u> **BRCA1/2 vs sporadiques** RR=1,45 ; IC95 % [0,98-2,14] ; p=0,07 (NS) Suivi 7 ans : RR=1,38 ; IC95 % [0,53-3,60] ; p=0,51 (NS) Suivi ≥ 7 ans : RR=1,51 ; IC95 % [1,15-1,98] ; p=0,003 **BRCA1 vs BRCA2** RR=0,76 ; IC95 % [0,49-1,16] ; p=0,20 (NS) <u>Controlatéral</u> **BRCA1/2 vs sporadiques** RR=3,56 ; IC95 % [2,50-5,08] ; p<0,001 **BRCA1 vs BRCA2** RR=1,42 ; IC95 % [1,01-1,99] ; p=0,04	<u>Cancer du sein homolatéral</u> **Chimiothérapie adjuvante** RR=0,51 ; IC95 % [0,31-0,84] **Ovariectomie** RR=0,42 ; IC95 % [0,22-0,81] <u>Cancer du sein controlatéral</u> **Ovariectomie** RR=0,52 ; IC95 % [0,37-0,74] **Tamoxifène adjuvant** RR=0,57 ; IC95 % [0,43-0,75] **Tamoxifène adjuvant (en l'absence d'ovariectomie** RR=0,42 ; IC95 % [0,27-0,63] **Age** Données qualitatives

APPROCHES HORMONALES - HORMONOPRÉVENTION ET AUTRES ASPECTS DES SOINS

Référence	Population	Risque cardiovasculaire
[ALLISON2008] **Étude complémentaire de l'essai Women's Health Initiative (essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité d'un traitement par œstrogènes versus placebo chez des femmes ménopausées de la population générale**	1064 patientes hystérectomisées (âgées de 50 à 59 ans) dont 378 femmes ayant eu une annexectomie bilatérale, incluses. Durée moyenne de l'essai de 7,4 ans.	Association non significative entre l'annexectomie bilatérale et le degré de calcification des artères coronaires, que les femmes aient eu ou pas un THM : odds-ratio : 1,27 ; IC95 % [0,94–1,71]. En l'absence de THM, association significative entre l'annexectomie bilatérale et le degré de calcification des artères coronaires : odds-ratio : 2,0 ; IC95 % [1,2-3,4] : p<0,01.

Référence	Population	Impact d'un traitement préventif par exemestane sur la densité minérale osseuse
[CHEUNG2012] **MAP.3** **Étude ancillaire de l'essai de phase III MAP3**	Étude ancillaire de l'essai clinique de phase III MAP3 (évaluant l'efficacité de l'exemestane en prévention du cancer du sein versus placebo chez des femmes indemnes ménopausées naturellement ou chirurgicalement à risque modéré (score de Gail : 2,3 %) âgées de plus de 35 ans) sur les effets de l'exmestane sur la densité osseuse. 351 femmes ménopausées, sans ostéoporose avant l'essai, ne recevant pas de traitements pour troubles osseux, avec T-score à l'ostéodensitométrie au niveau du rachis lombaire, de la hanche et au niveau du radius au-dessus de -2,0 écarts-type Bras exemestane : 176 femmes. Bras placebo : 175 femmes. Age médian : 61,3 ans [écart interquartile : 59,2-64,9 ans]	Après 2 ans de traitement par exemestane, différence de **densité osseuse** de : • Au niveau du radius : - 6,1 % dans le bras exemestane et -1,8 % dans le bras placebo.(différence entre les 2 bras : -4,3 % ; IC95 % [-5,3—3,2] ; p<0,0001). • Au niveau du tibia : -5,0 % dans le bras exemestane et – 1,3 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : -3,7 % ; IC95 %[-4,3—3,0] ; p<0,0001). • Au niveau de l'épaisseur corticale osseuse moyenne : -7,9 % dans le bras exemestane vs -1,1 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : -6,8 % ; IC95 % [-8,5—5,0] ; p<0,0001). **Mesure de la densité minérale osseuse par absorption biphotonique à rayons X (DXA) :** **Diminution au niveau :** • Du rachis lombaire : - 2,4 % dans le bras exemestane vs - 0,5 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : - 9 % ; IC95 % [-2,9—1,0] ; p= <0,0001). • De la hanche : -1,8 % dans le bras exemestane vs - 0,6 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras : -1,2 % ; IC95 % [-1,9—0,4] ; p=0,004). • Du col du fémur : -2,4 % dans le bras exemestane vs -0,8 % dans le bras placebo (différence entre les 2 bras -1,6 % ; IC95 % [-2,7—0,6] ; p= 0,002).

Référence	Population	Risque de cancer du sein	Risque de cancer des annexes
[CIBULA2011] **Méta-analyse sur données publiées entre 1997 et 2009**	Etudes cas-témoins BRCA1/2 sous contaceptifs oraux combinés (COC) vs BRCA1/2 sans COC Etudes cas-cas BRCA1/2 sous COC vs non BRCA1/2 sous COC	Prise de contraceptifs **BRCA1/2:** RR=0,80 ; IC95 % [0,59-1,08]; p=0,147 ; $p_{hétérogénéité}$=0,078 **BRCA1** : OR=1,08 ; IC95 % [0,94-1,25]; p=0,250 ; $p_{hétérogénéité}$=0,036 **BRCA2** : OR=1,03 ; IC95 % [0,81-1,32]; p=0,788 ; $p_{hétérogénéité}$=0,100 **BRCA1/Sous-groupe d'études de cohorte** HR=1,48 ; IC95 % [1,14-1,92]; p=0,003; $p_{hétérogénéité}$=0,727 Impact de la durée de la prise Pas de résultats	Prise de contraceptifs **BRCA1/2** : OR=0,57 ; IC95 % [0,47-0,70] ; p<0,001 ; $p_{hétérogénéité}$=0,074 **BRCA1** : OR=0,56 ; IC95 % [0,49-0,69] ; p<0,001 ; $p_{hétérogénéité}$=0,585 **BRCA2** : OR=0,49 ; IC95 % [0,32-0,77] ; p=0,002 ; $p_{hétérogénéité}$=0,111 Impact de la durée de la prise **BRCA1/2** : OR=0,95 ; IC95 % [0,93-0,97] ; p<0,001 ; $p_{hétérogénéité}$=1,0

Référence	Population	Densité osseuse score T	Symptômes endocriniens
[CHALLBERG2011] **Étude rétrospective : enquête**	289 femmes dont 163 femmes appartenant à des familles BRCA1/BRCA2 et 126 femmes à haut risque familial indemnes ≤48 ans ayant reçu une annexectomie bilatérale ± hystérectomie à un âge médian de 41 ans [24-48] 212 femmes ont répondu à l'enquête (73 %) 123 femmes (58 %) ont été privées d'œstrogènes avant l'âge de 50 ans pendant une période ≥ 24 mois dont **78 femmes** (37 %) qui n'ont jamais reçu de THM	Les données sur la densité osseuse disponibles chez 119 femmes (56 %) score T ≤ -1,0 (ostéopénie ou ostéoporose) : femmes sans aucune période de privation en œstrogènes avant l'âge de 50 ans vs femmes avec privation en œstrogènes avant l'âge de 50 ans pendant une période ≥ 24 mois et qui n'ont jamais reçu de THM 5/31 femmes (16 %) vs 37/**78** (47 %) ; p=0,03	Score moyen du questionnaire FACT-ES Femmes qui ont jamais reçu de THM vs Anciennes utilisatrices de THM vs Utilisatrices actuelles de THM : 55,6 vs 53,0 vs 58,7 ; p=0,017 Anciennes utilisatrices de THM vs Utilisatrices actuelles de THM : 53,0 vs 58,7 ; p=0,006

Référence	Population Suivi	Cancers du sein à 10 ans SERM vs placebo	Effets indésirables SERM vs placebo
[CUZICK2013] **Méta-analyse sur données individuelles** **9 essais randomisés**	83 399 femmes à haut risque ou à risque moyen de cancer du sein indemnes Suivi : 306 617 femmes-années Suivi médian : 65 mois [IQR[164] : 54-93] SERM : tamoxifène, raloxifène, arzoxifène et lasoxifène)	Tous **0-10 ans** (critère de jugement principal) HR=0,62 ; IC95 % [0,56-0,69] ; p<0,0001 **0-5 ans** HR=0,58 ; IC95 % [0,51-0,66] ; p<0,0001 **5-10 ans** HR=0,75 ; IC95 % [0,61-0,93] ; p=0,007 RE+ / 0-10 ans HR=0,49 ; IC95 % [0,42-0,57] ; p<0,0001 RE- / 0-10 ans HR=1,14 ; IC95 % [0,90-1,45] ; p=0,3 In situ / 0-10 ans HR=0,69 ; IC95 % [0,53-0,90] ; p=0,006	**Augmentation** Cancer de l'endomètre HR=1,56; IC95 % [1,13-2,14] ; p=0,007 Événements thromboemboliques OR=1,73 ; IC95 % [1,47-2,05] ; p<0,0001 **Aucune augmentation** Événements cardiovasculaires OR=0,99 ; IC95 % [0,91-1,09] Fractures vertébrales OR=0,66; IC95 % [0,59-0,73] Fractures non vertébrales OR=0,93; IC95 % [0,87-0,99] Cataractes OR=1,01 ; IC95 % [0,95-1,06]

[164] Interquartile range

Référence	Population Suivi	Cancers du sein Anastrozole vs placebo	Effets indésirables Anastrozole vs placebo
[CUZICK2014] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle**	3864 femmes postménopausées naturellement ou chirurgicalement, à haut risque Age médian : 59,5 ans [IQR : 55,0-63,5] Suivi médian : 5,0 ans [IQR :3,0-7,1]	Invasifs + in situ (critère de jugement principal) HR=0,47 ; IC95 % [0,32-0,68] ; p<0,0001 Invasifs HR=0,50 ; IC95 % [0,32-0,76] ; p=0,001 In situ HR=0,30 ; IC95 % [0,12-0,74] ; p=0,009 RE+ HR=0,42 ; 95% [0,25-0,71] ; p=0,001 RE- HR=0,78 ; IC95 % [0,35-1,72] ; p=0,538 (NS)	Mortalité spécifique du cancer du sein Mortalité non spécifique du cancer du sein Autres cancers Événements cardiovasculaires Fractures

Référence	Population	Cancer de l'endomètre	
	Cohorte de familles australiennes à haut risque - 796 BRCA1/2 non confirmées - 218 BRCA1 - 189 BRCA2	En l'absence de tamoxifène **BRCA1 vs non BRCA1/2** 16 % vs 11 % ; p=0,03 **BRCA2 vs non BRCA1/2** 12 % vs 11 % ; p=0,6 (NS)	Sous tamoxifène **BRCA1 vs non BRCA1/2** HR=1,25 ; IC95 % [0,65-2,41] **BRCA2 vs non BRCA1/2** HR=1,12; IC95 % [0,51-2,45] Impact du tamoxifène sur le cancer de l'endomètre, indépendamment du génotype BRCA1/2 HR=6,68; IC95 % [3,12-15,15]; p=1,7x10^{-6}

Référence	Population	Risque de cancer du sein controlatéral - Contraceptifs oraux	Risque du cancer du sein controlatéral - THM
[FIGUEIREDO2010] **Enquête**	Étude WECARE[165] , étude multicentrique : - cas : 705 femmes avec cancer du sein controlatéral asynchrone - contrôles : 1398 femmes avec un cancer du sein unilatéral dont 109 BRCA1 et 72 BRCA2	**Non BRCA1/2** : RR=0,87 ; IC95 % [0,66-1,15] **BRCA1** : RR=2,38 ; IC95 % [0,72-7,83] **BRCA2** : RR=0,82 ; IC95 % [0,21-3,13] Prise durant au moins 5 ans **Non BRCA1/2** : RR=0,85 ; IC95 % [0,63-1,15] ; p=0,20 **BRCA1** : RR=2,07 ; IC95 % [0,60-7,11]; p=0,35 **BRCA2** : RR=2,2 ; IC95 % [0,52-7,81]; p=0,5 Prise durant au moins 5 ans, avant l'âge de 30 ans **Non BRCA1/2** : RR=0,87 ; IC95 % [0,66-1,14] ; p=0,35 **BRCA1** : RR=1,83 ; IC95 % [0,67-4,88]; p=0,10 **BRCA2** : RR=1,48 ; IC95 % [0,43-5,16]; p=0,45 Prise durant au moins 5 ans, avant la 1ère grossesse à terme **Non BRCA1/2** : RR=1,11 ; IC95 % [0,82-1,50] **BRCA1** : RR=0,95 ; IC95 % [0,35-2,52] **BRCA2** : RR=1,70 ; IC95 % [0,48-6,04]	**Non BRCA1/2** : RR=1,09 ; IC95 % [0,84-1,42] **BRCA1**: RR=0,87 ; IC95 % [0,22-3,54] **BRCA2** : RR=0,58 ; IC95 % [0,15-2,25]

Référence	Population	Affections osseuses
[GARCIA2015] **Étude de cohorte rétrospective**	225 patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 ayant eu une annexectomie bilatérale Suivi médian de 44 mois	Taux de patientes ayant eu des fractures en l'absence de traumatisme : 4%. 99 patientes (44 %) ayant eu au moins une ostéodensitométrie : - 55,6 % d'entre elles : ostéopénie. - 12,1 % : ostéoporose. - 32 % : résultat normal.

[165] Bernstein JL, Langholz B, Haile RW, Bernstein L, Thomas DC, Stovall M, Malone KE, Lynch CF, Olsen JH, Anton-Culver H, et al. Study design: evaluating gene-environment interactions in the etiology of breast cancer - the WECARE study. Breast Cancer Res 2004;6(3):R199–214.

Référence	Population	Risque de cancer du sein
[GENNARI2015] **Méta-analyse portant sur 20 études de cohorte**	20 études de cohortes et de 207 914 femmes de la population générale ayant reçu des traitements hormonaux pour troubles de la fertilité (parmi lesquelles 2347 ont eu un diagnostic de cancer du sein)	Pas d'association entre les traitements de l'infertilité et le risque de cancer du sein (SRR : 1,05 ; IC95 % [0,96-1,14]), notamment pour les traitements par FIV (SRR : 0,96 ; IC95 % [0,80-1,14]

Référence	Population Suivi	Cancers du sein Exemestane vs placebo	Effets indésirables Exemestane vs placebo
[GOSS2011] **Essai international randomisé contrôlé en double aveugle**	4560 femmes indemnes post-ménopausées naturellement ou chirurgicalement à risque modéré (score de Gail : 2,3 %) âgées de plus de 35 ans Age médian : 62,5 ans Suivi médian : 35 mois [0-63,4]	Invasifs (Critère de jugement principal) HR=0,35 ; IC95 % [0,18-0,70] ; p=0,002 Invasifs + in situ HR=0,47 ; IC95 % [0,27-0,79] ; p=0,004 In situ HR=0,65 ; IC95 % [0,28-1,51] ; p=0,31 (NS) Invasifs RE+ HR=0,27 ; IC95 % [0,12-0,60] ; p<0,001 Invasifs RE- HR=0,80 ; IC95 % [0,21-2,98] ; p=0,74 (NS)	88 % vs 85 % ; p=0,003 Dont de **légères différences** en termes de : Arthrites : 6,5 % vs 4,0 % ; p=0,01 Bouffées de chaleur : 18,3 % vs 11,9 % ; p<0,001 **Aucune différence en termes de** Fractures osseuses Événements cardiovasculaires Autres cancers Décès liés aux traitements

Référence	Population	Risque de cancer du sein controlatéral
[GRONWALD2014] **Étude cas-témoins**	1504 femmes BRCA1/2 atteintes d'un 1er cancer du sein (unilatéral pour 1093 femmes ou bilatéral pour 411 femmes). 331 femmes recevant un traitement adjuvant par tamoxifène (22 %). 84 femmes avec une durée de traitement par tamoxifène de 4 ans ou plus.	Diminution du risque de cancer du sein controlatéral (odds-ratio) : - Durée du tamoxifène jusqu'à 1 an : 0,37 ; IC95 % [0,20-0,67] ; p=0,01 - Durée du tamoxifène de 1 à 4 ans : 0,53 ; IC95 % [0,32-0 ,87] ; p=0,01 - Durée du tamoxifène de 4 ans ou plus : 0,83 ; IC95 % [0,44-1,55] ; p=0,55

Référence	Population	Risque de cancer du sein	Risque de cancer des annexes
[IODICE2010] **Méta-analyse sur données de 17 études indépendantes publiées entre 1997 et 2010**	Cancer du sein 2855 cas BRCA1/2 Cancer de l'ovaire 1503 cas BRCA1/2	Prise de contraceptifs **BRCA1/2** RR=1,13 ; IC95 % [0,88-1,45] <1975 vs > 1975 RR=1,47 ; IC95 % [1,06-2,04] vs RR=1,17 ; IC95 % [0,75-1,86] ; p=0,07 Durée de la prise $RR_{5\ ans}$=1,06 ; IC95 % [0,95-1,18] $RR_{10\ ans}$=1,13 ; IC95 % [0,91-1,40] ; p=0,20 (NS) Temps depuis l'arrêt des contraceptifs oraux > 10 ans vs < 10 ans RR=1,46 ; IC95 % [1,07-2,07] vs RR=1,14 ; IC95 % [0,83-1,56] ; p=0,03 **BRCA1** RR=1,09 ; IC95 % [0,77-1,54] **BRCA2** RR=1,15 ; IC95 % [0,61-2,18]	Prise de contraceptifs **BRCA1/2** RR=0,50 ; IC95 % [0,33-0,75] **BRCA1** RR=0,51 ; IC95 % [0,40-0,65] **BRCA2** RR=0,50 ; IC95 % [0,29-0,89] Impact de la durée de la prise/10 années supplémentaires RR=0,64 ; IC95 % [0,53-0,78] ; p<0,01

Référence	Population	Risque de récidive de mamaldie cancéreuse
[JENSEN2015] Étude de cohorte rétrospective	41 femmes danoises ayant eu une greffe de tissu ovarien (dans le cadre d'une préservation de la fertilité avant traitement pour cancer ou pour un autre type de pathologie ; 53 greffes réalisées durant une période de 10 ans) Population non spécifiquement porteuse d'une mutation de BRCA1/2.	3 récidives de maladie cancéreuse (dont 2 récidives locales de cancer du sein et une récidive de sarcome d'Ewing) durant l'étude mais ne semblant pas liéeà la greffe de tissu ovarien. Taux de récidive : 7 % (3 patientes/41).

Référence	Population	Risque de cancer du sein	Risque de cancers gynécologiques (annexes, cancer utérin et du col de l'utérus)
[KESSOUS2016] Étude de cohorte rétrospective monocentrique	106 031 femmes de la population générale (exclusion des femmes ayant une prédisposition génétique au cancer). Comparaison de celles ayant suivi des traitements de l'infertilité (4363 femmes dont 3214 traitées inducteurs de l'ovulation et 1124 par FIV) à celles n'ayant pas reçu ces traitements en termes de risque de cancer du sein et de cancers gynécologiques. Suivi moyen de 12 ans.	Pas de différence significative entre les groupes pour le risque de cancer du sein.	Patientes ayant un antécédent de traitement par FIV : - taux d'incidence de cancer des annexes : 0,26 % (vs 0,03 % pour le groupe « inducteurs de l'ovulation » et 0,05 % pour le groupe « sans traitement » ; p=0,009) ; - taux d'incidence du cancer de l'utérus : 0,30 % (vs 0,12 % pour le groupe « inducteurs de l'ovulation » et 0,05 % pour le groupe « sans traitement » ; p=0,004). Pas de différence significative entre les groupes pour le risque de cancer du col de l'utérus Chez les femmes ayant eu un traitement de type FIV, le hazard ratio après ajustement pour le risque de cancer de l'ovaire était de 4,0 (IC95 % [1,2-12,6] ; p=0,0022) et pour le risque de cancer de l'utérus de 4,6 (IC95 % [1,4-15,0] ; p=0,011

Référence	Population	Risque de cancer du sein
[KOTSOPOULOS2014] Étude de cas-témoins multicentrique	2492 paires de femmes BRCA1 - cas : cancer du sein - témoins : sans cancer du sein	OR=1,18 ; IC95 % [1,03-1,36] ; p=0,02 En fonction de l'âge de la 1ère prise **< 20 ans :** OR=1,45 ; IC95 % [1,20-1,75] ; p=0,0001 + 10 % pour chaque année supplémentaire de prise OR=1,10 ; IC95 % [1,03-1,17] ; p=0,005 **20-<25 ans :** OR=1,19 ; IC95 % [0,99-1,42] ; p=0,06 **25-<30 ans** : OR=1,06 ; IC95 % [0,84-1,33] ; p=0,62 (NS) En fonction l'âge au diagnostic **< 40 ans :** OR=1,40 ; IC95 % [1,14-1,70]) ; p=0,001 +3 % pour chaque année supplémentaire de prise OR=1,03 ; IC95 % [1,01-1,05] ; p=0,004 → Diagnostiquées <40 ans et prise entre 20 et 25 ans : OR=1,36 ; IC95 % [1,07-1,73] ; p=0,00001 +11 % pour chaque année supplémentaire de prise : OR=1,11 ; IC95 % [1,03-1,20] ; p=0,008 → Diagnostiquées <40 ans et prise avant 20 ans : OR=1,74 ; IC95 % [1,36-2,22] ; p=0,00001 +7 % pour chaque année supplémentaire de prise : OR=1,07 ; IC95 % [0,99-1,13] ; p=0,03 **> 40 ans :** OR=0,97 ; IC95 % [0,79-1,20] ; p=0,81 (NS) En fontion de la durée d'utilisation **< 5 ans** : OR=1,14 ; IC95 % [0,97-1,35] ; p=0,11 (NS) **> 5 ans** : OR=1,22 ; IC95 % [1,04-1,49]} ; p=0,02 En fonction du moment de l'arrêt de l'utilisation **Utilisatrices actuelles** : OR=0,80 ; IC95 % [0,66-0,97] ; p=0,03 **arrêt depuis plus de 5 ans** : OR=1,38 ; IC95 % [1,18-1,61] ; p NP **arrêt depuis plus de 1 0 ans** : OR=1,27 ; IC95 % [1,06-1,53] ; p=0,01 **arrêt il y a 5 à 10 ans** : OR=1,55 ; IC95 % [1,25-1,77] ; p<0,0001 **arrêt durant les 5 dernières années** : OR=1,42 ; IC95 % [1,13-1,77] ; p=0,002

Référence	Population	Réductioin du risque de cancer du sein par SERM	Réduction du risque de cancer du sein par inhibiterus de l'aromatase
[MOCELLIN2015] Méta-analyse (sur les données de 48 essais randomisés contrôlés)	271 161 femmes indemnes (à haut risque ou risque normal de cancer du sein) Traitement préventifs du cancer du sein parmi lesquels SERM (notamment tamoxifène ou raloxifène), inhibiteurs de l'aromatase., versus placebo.	Risque relatif pour la réduction du risque de cancer du sein : - Tamoxifène vs placebo : risque relatif de 0,71 (IC95 % [0,57-0,88]). - Raloxifene vs placebo : risque relatif de 0,56 (IC95 % [0,40-0,79]). - Tamoxifène vs raloxifene : risque relatif de 1,26 (IC95 % [0,84-1,89]).	Risque relatif de 0,47 pour les inhibiteurs de l'aromatase (données sur l'anastrozole et l'exemestane) versus placebo (IC95 % [0,31-0,70]).

Référence	Population	Taux d'insuffisance ovarienne 2 ans après traitement	Taux de grossesse après traitement
[MOORE2015] Essai randomisé de phase III (POEMS)	Évaluation d'un traitement de préservation de la fertilité par GnRh, pendant une chimiothérapie pour cancer du sein. 257 femmes non ménopausées, de la population générale, ayant un cancer du sein sans récepteurs hormonaux, recevant soit une chimiothérapie standard associée à un traitement par GnRh (goséréline) ou une chimiothérapie standard seule. 218 patientes évaluables.	Sur 135 patientes ayant atteint l'objectif principal à 2 ans : - taux d'insuffisance ovarienne de 8 % dans le bras « chimiothérapie + goséréline » versus 22 % dans le bras « chimiothérapie seule » (OR : 0,30 ; IC95 % [0,09-0,97] ; p=0,04).	Sur les 218 patientes évaluables : - taux de grossesse pour le groupe « chimiothérapie + goséréline » de 21 % vs 11 % dans le groupe « chimiothérapie seule » ; p=0,04.

Référence	Population	Risque de cancer du sein	Risque de cancer des annexes
[MOORMAN2013] Méta-analyse Etudes publiées entre 2000 et 2012	Femmes BRCA1/2 atteintes de cancer du sein et/ou des annexes ou indemnes 4 études sur le cancer des annexes [166] 5 études sur le cancer du sein [167]	**BRCA1/2 – NV faible** OR=1,21 ; IC95 % [0,93-1,58] **BRCA1 – NV faible** OR=1,19 ; IC95 % [0,92-1,55] **BRCA2 – NV faible** OR=1,36 ; IC95 % [0,89-2,10]	**BRCA1/2 - NV modéré** OR=0,58 ; IC95 % [0,46-0,73] ; **BRCA1 – NV modéré** OR=0,55 ; IC95 % [0,47-0,66] **BRCA2 – NV faible** OR=0,65 ; IC95 % [0,34-1,24] Analyse de sensibilité (inclusion d'une étude parue avant 2000 **BRCA1/2** OR=0,56 ; IC95 % [0,45-0,69]

[166] - Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, et al: Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18: 601-610, 2009
- Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, et al: Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer 91:1911-1915, 2004
- Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al: Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. Breast Cancer Res Treat 95:105-109, 2006
- McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al: Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: A case-control study. Lancet Oncol 8:26-34, 2007

[167] - Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al: Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. Breast Cancer Res Treat 95:105-109, 2006
- Narod SA, Dube´ MP, Klijn J, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 94:1773-1779, 2002
- Haile RW, Thomas DC, McGuire V, et al: BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15:1863-1870, 2006
- Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al: Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. J Clin Oncol 25:3831-3836, 2007
- Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, et al: Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. Breast Cancer Res Treat 129:557-563, 2011

Référence	Population	Risque de récidive de cancer du sein	Mortalité/survie globale
[PAGANI2014] Analyse des données de 2 essais cliniques de phase III (TEXT et SOFT)	4690 patientes non ménopausées atteintes de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (population générale) recevant un inhibiteur de l'aromatase (exemestane) associé à un traitement de suppression ovarienne pendant 5 ans, ou du tamoxifène associé à un traitement de suppression ovarienne pendant 5 ans. Suivi médian de 68 mois.	Taux de survie sans maladie : - bras « exemestane + suppression ovarienne » : 91,1 % - bras « tamoxifène + suppression ovarienne » : 87,3 %. HR pour la récidive du cancer, la survenue d'un cancer secondaire ou le décès : 0,72 (IC95 % [0,60-0,85] ; p<0,001).	194 décès soit 4,1 % des patients au total. Pas de différnece significative entre les 2 groupes pour la survie globale. HR pour la mortalité en faveur du bras « exemestane + suppression ovarienne » : 1,14 (IC95 % [0,86-1,51] ; p=0,37).

Référence	Population	Réduction du risque de cancer du sein controlatéral sous tamoxifène Ajustement à l'âge au diagnostic du 1er cancer du sein et à l'année du diagnostic, au pays de résidence et à l'annexectomie bilatérale	
	Femmes avec un 1er cancer du sein unilatéral **BRCA1** : 1583 dont 24 % (383) avaient reçu du tamoxifène **BRCA2** : 881 patientes dont 52 % (454) avaient reçu du tamoxifène	<u>Sans ajustement au biais de sélection (suivi rétrospectif+prospectif)</u> 520 cancers du sein controlatéraux 20104 femmes-années **BRCA1** : HR=0,38 ; IC95 % [0,27-0,55] ; p<0,001 ➔ Réduction du risque de **62 %** **BRCA2** : HR=0,33 ; IC95 % [0,22-0,50] ; p<0,001 ➔ Réduction du risque de **67 %**	<u>Après ajustement au biais de sélection (suivi prospectif)</u> 100 cancers du sein controlatéraux 4392 femmes-années **BRCA1** : HR=0,58 ; IC95 % [0,29-1,13] ; p=0,1 (NS) ➔ Réduction du risque de **42 %** **BRCA2** : HR=0,48 ; IC95 % [0,22-1,05] ; p=0,07 (NS) ➔ Réduction du risque de **52 %**

Référence	Population	Réduction du risque de cancer du sein controlatéral sous tamoxifène	
	<u>Étude de cohorte WECARE</u> 705 femmes avec cancer du sein controlatéral 1398 femmes avec un cancer du sein unilatéral Dont 108 femmes BRCA1 et 72 femmes BRCA2 Dont 17 femmes BRCA1 et 40 femmes BRCA2 qui sont RE+ et ont donc reçu du tamoxifène.	<u>Femmes non porteuses de mutations</u> RR=0,7 ; IC95 % [0,6-1,0] ; p=0,03 (significatif)	<u>Femmes BRCA1/2</u> RR=0,7 ; IC95 % [0,3-1,8] ; p NS <u>Femmes BRCA1</u> RR=0,2 ; IC95 % [0,0-1,3] ; p NP <u>Femmes BRCA2</u> RR=0,9 ; IC95 % [0,5-6,9] ; p NP

Référence	Population	Risque de cancer du sein
[SERGENTANIS2014] Revue systématique avec méta-analyse des données de 8 études de cohorte	1 554 332 femmes avec 14 961 cancers du sein incidents dont 567 cas de cancer du sein incidents chez les femmes recevant un traitement par FIV	Pas d'association significative mise en évidence entre les traitements par FIC et le cancer du sein, que ce soit dans la population générale (risque relatif : 0,91 ; IC95 % [0,74-1,11]) ou chez les femmes présentant des troubles de la fertilité (risque relatif : 1,02 ; IC95 % [0,88-1,18]).

Référence	Population	Risque de cancer du sein	Risque de cancer des annexes
[SOINI2014] Étude de cohorte rétrospective	93 843 femmes âgées de 30 à 49 ans avec DIU LNG (avec une période d'observation de 855 324 années-femmes)	Taux d'incidence standardisé : SIR : 1,19 1.19 ; IC95 % [1.13-1.25] ; 1542 cancers du sein observés versus 1292 cancers du sein attendus.	Taux d'incidence standardisé : SIR : 0,60 ; IC95 % [0,45-0,76] avec 59 cancers des annexes observés pour 99 cancers attendus.

Référence	Population	Risque de cancer du sein	Risque de cancer des annexes
[SOINI2016]	93 843 femmes avec DIU LNG (avec une période d'observation de 1 032 767 années-femmes)	2015 femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué durant l'étude. Chez les utilisatrices d'un DIU au LNG comparé çà la population générale : - risque de carcinoma canalaire : SIR : 1,20, IC95 % [1,14-1,25] - risque de carcinome lobulaire : SIR : 1,33 ; IC95 % [1,20-1,46] - risque le plus élevé retrouvé chez les femmes ayant utilisé le DIU au LNG au moins 2 fois pour le risque de carcinoma lobulaire : SIR : 1.73 (IC95 % [1,37-2,15).	

Référence	Population	Risque de syndrome du canal carpien sous traitement par anastrozole (hormonoprévention)

SPAGNOLO2016] Étude ancillaire de l'essai clinique de phase III IBIS-II	Étude ancillaire de l'essai de phase III IBIS-II (évaluant l'efficacité de l'anastrozole vs placebo en prévention du cancer du sein chez 3864 femmes à haut risque) sur le risque de syndrome du canal carpien lié au traitement par anastrozole.	96 femmes avec syndrome du canal carpien rapporté après 6 ans de suivi observées (65 dans bras anastrozole soit 3,4 % et 31 dans bras placebo soit 1,6 %). Odds ratio, 2.16 [1.40 à 3.33]; p=0,001 10 cas de syndrome du canal carpien sévère (8 dans bras anastrozole et 2 bras placebo ; différence non significative). Chirurgie du canal carpien pour 18 femmes du bras anastrozole (0,9 %) et pour 6 femmes du bras placebo (0,3 %) ; pas de différence significative pour le taux d'intervention entre les 2 bras (p=0,18).

NP : non précisé ; NS : non significatif ; NV : niveau de preuve.

ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

Cf. Tableaux n°49 et 50 du chapitre.

ANNEXE 9 - RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Données épidémiologiques

[AGALLIU2009] Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. Clinical Cancer Research 2009;15(3):1112-20.

[ANDRIEU2006] Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, Evans G, Eccles D, Douglas F, Noguès C, Gauthier-Villars M, Chompret A, Van Leeuwen FE, Kluijt I, Benitez J, Arver B, Olah E, Chang-Claude J; EMBRACE; GENEPSO; GEO-HEBON; IBCCS Collaborators Group. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):535-44.

[ANTONIOU2003] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117-30.

[ANTONIOU2009] Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2009;18(2):601-10.

[ANTONIOU2010A] Antoniou AC, Wang X, Fredericksen ZS, McGuffog L, Tarrell R, Sinilnikova OM et al. AÀ locus on 19p13 modifies risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers and is associated with hormone receptor-negative breast cancer in the general population. Nature Genetics 2010;42(10):885-92.

[ANTONIOU2011] Antoniou AC, Kartsonaki C, Sinilnikova OM, Soucy P, McGuffog L, Healey S et al. Common alleles at 6q25.1 and 1p11.2 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Human Molecular Genetics 2011;20(16):3304-21.

[ANTONIOU2012] Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, Soucy P, Beesley J, Chen X, McGuffog L et al. Common variants at 12p11, 12q24, 9p21, 9q31.2 and in ZNF365 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Research 2012;14(1):R33.

[ARUN2009] Arun B, Vogel KJ, Lopez A, Hernandez M, Atchley D, Broglio KR et al. High prevalence of preinvasive lesions adjacent to BRCA1/2-associated breast cancers. Cancer Prevention Research 2009;2(2):122-7.

[BOLTON2012] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA 2012;307(4):382-90.

[BORDELEAU2010] Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. Breast Cancer Research & Treatment 2010;119(1):13-24.

[CHEN2007] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25(11):1329-33.

[CLAUS2005] Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. JAMA. 2005 Feb 23;293(8):964-9.

[COX2011] Cox DG, Simard J, Sinnett D, Hamdi Y, Soucy P, Ouimet M et al. Common variants of the BRCA1 wild-type allele modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Human Molecular Genetics 2011;20(23):4732-47.

[DEBRUIN2012] de Bruin MA, Kwong A, Goldstein BA, Lipson JA, Ikeda DM, McPherson L et al. Breast cancer risk factors differ between Asian and white women with BRCA1/2 mutations. Familial Cancer 2012;11(3):429-39.

[DELACRUZ2012] de la Cruz J, Andre F, Harrell RK, Bassett RL, Jr., Arun B, Mathieu MC et al. Tissue-based predictors of germ-line BRCA1 mutations: implications for triaging of genetic testing. Human Pathology 2012;43(11):1932-9.

[DING2012] Ding YC, McGuffog L, Healey S, Friedman E, Laitman Y, Paluch-Shimon S et al. AÀ nonsynonymous polymorphism in IRS1 modifies risk of developing breast and ovarian cancers in BRCA1 and ovarian cancer in BRCA2 mutation carriers. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2012;21(8):1362-70.

[EVANS2010] Evans DG, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. Journal of Medical Genetics 2010;47(10):710-1.

[FACHAL2011] Fachal L, Gomez-Caamano A, Celeiro-Munoz C, Peleteiro P, Blanco A, Carballo A et al. BRCA1 mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data. Prostate 2011;71(16):1768-79.

[FINCH2014] Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014;32(15):1547-53.

[FRIEBEL] Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014 Jun;106(6):dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.

[GALLAGHER2010] Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. Clinical Cancer Research 2010;16(7):2115-21.

[GARCIA2011] Garcia AI, Cox DG, Barjhoux L, Verny-Pierre C, Barnes D, GEMO SC et al. The rs2910164:G>C SNP in the MIR146A gene is not associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Human Mutation 2011;32(9):1004-7.

[GAUDET2013] Gaudet MM, Kuchenbaecker KB, Vijai J, Klein RJ, Kirchhoff T, McGuffog L et al. Identification of a BRCA2-specific modifier locus at 6p24 related to breast cancer risk. PLoS Genetics 2013;9(3):e1003173.

[GILAM2013] Gilam A, Edry L, Mamluk-Morag E, Bar-Ilan D, Avivi C, Golan D et al. Involvement of IGF-1R regulation by miR-515-5p modifies breast cancer risk among BRCA1 carriers. Breast Cancer Research & Treatment 2013;138(3):753-60.

[GOODWIN2012] Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, Ennis M, Hopper JL, John EM et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. Journal of Clinical Oncology 2012;30(1):19-26.

[GRAESER2009A] Graeser M, Bosse K, Brosig M, Engel C, Schmutzler RK, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Association of hormone receptor status with grading, age of onset, and tumor size in BRCA1-associated breast cancer. Virchows Archiv 2009;454(5):519-24.

[GRAESER2009B] Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2009;27(35):5887-92.

[HALL2010] Hall MJ, Reid JE, Wenstrup RJ. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women with breast carcinoma In Situ and referred for genetic testing. Cancer Prevention Research 2010;3(12):1579-85.

[HEIJNSDIJK2012] Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, Tilanus-Linthorst MM, Evans G, Causer PA et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2012;21(9):1458-68.

[HUZARSKI2013] Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Gorski B, Domagala P, Cybulski C et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2013;31(26):3191-6.

[HYMAN2012] Hyman DM, Zhou Q, Iasonos A, Grisham RN, Arnold AG, Phillips MF et al. Improved survival for BRCA2-associated serous ovarian cancer compared with both BRCA-negative and BRCA1-associated serous ovarian cancer. Cancer 2012;118(15):3703-9.

[INCA2009] Institut National du Cancer (INCa). Chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique. Chapitres 1 & 2 [online]. 08/2009. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein.

[KAPLAN2012] Kaplan JS, Schnitt SJ, Collins LC, Wang Y, Garber JE, Montgomery K et al. Pathologic features and immunophenotype of estrogen receptor-positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers. American Journal of Surgical Pathology 2012;36(10):1483-8.

[LATIF2010] Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, Shenton A, Lalloo F, Black GC et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. Journal of Medical Genetics 2010;47(2):126-31.

[LEONGAMORNLERT2012] Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. British Journal of Cancer 2012;106(10):1697-701.

[LOIZIDOU2010] Loizidou MA, Cariolou MA, Neuhausen SL, Newbold RF, Bashiardes E, Marcou Y et al. Genetic variation in genes interacting with BRCA1/2 and risk of breast cancer in the Cypriot population. Breast Cancer Research & Treatment 2010;121(1):147-56.

[LORUSSO2013] Lorusso D, Cirillo F, Mancini M, Spatti GB, Grijuela B, Ditto A et al. The different impact of BRCA mutations on the survival of epithelial ovarian cancer patients: a retrospective single-center experience. Oncology 2013;85(2):122-7.

[MALONE2010] Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol 2010;28(14):2404-10.

[MAURICE2012] Maurice A, Evans DG, Affen J, Greenhalgh R, Duffy SW, Howell A. Surveillance of women at increased risk of breast cancer using mammography and clinical breast examination: further evidence of benefit. International Journal of Cancer 2012;131(2):417-25.

[MAVADDAT2012] Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21(1):134-47.

[MAVADDAT2013] Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. Journal of the National Cancer Institute 2013;105(11):812-22.

[MAZZOLA2013] Mazzola E, Cheng SC, Parmigiani G. The penetrance of ductal carcinoma in situ among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Research & Treatment 2013;137(1):315-8.

[METCALFE2011A] Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer 2011;104(9):1384-92.

[METCALFE2011B] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2011;127(1):287-96.

[MOCCI2013] Mocci E, Milne RL, Mendez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2013;22(5):803-11.

[MORAN2012] Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. Familial Cancer 2012;11(2):235-42.

[NEUHAUSEN2011] Neuhausen SL, Brummel S, Ding YC, Steele L, Nathanson KL, Domchek S et al. Genetic variation in IGF2 and HTRA1 and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 carriers. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2011;20(8):1690-702.

[NILSSON2014A] Nilsson MP, Hartman L, Idvall I, Kristoffersson U, Johannsson OT, Loman N. Long-term prognosis of early-onset breast cancer in a population-based cohort with a known BRCA1/2 mutation status. Breast Cancer Res Treat. 2014 Feb;144(1):133-42. doi: 10.1007/s10549-014-2842-9. Epub 2014 Jan 30.

[NOORI2014] Noori SF, Gangi A, Nelson ME, Choi M, Mirzadehgan P, Bonk AK, Mirocha J, Amersi F, Giuliano AE. Comparison of nodal metastasis between BRCA mutation carriers and non-BRCA mutation carriers with breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Oct;21(10):3324-9.

[OSORIO2011] Osorio A, Milne RL, Alonso R, Pita G, Peterlongo P, Teule A et al. EÉvaluation of the XRCC1 gene as a phenotypic modifier in BRCA1/2 mutation carriers. British Journal of Cancer 2011;104(8):1356-61.

[PASSAPERUMA2012] Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. British Journal of Cancer 2012;107(1):24-30.

[PIERCE2010] Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. Breast Cancer Research & Treatment 2010;121(2):389-98.

[RAMON2011] Ramon YC, Torres A, Alonso C, Fisas D, Ojeda B, Boguna I et al. Risk factors associated with the occurrence of breast cancer after bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk women. Cancer Epidemiology 2011;35(1):78-82.

[RASKIN2009] Raskin L, Lejbkowicz F, Barnett-Griness O, Dishon S, Almog R, Rennert G. BRCA1 breast cancer risk is modified by CYP19 polymorphisms in Ashkenazi Jews. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2009;18(5):1617-23.

[REBBECK2015] Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, Mazoyer S, Chenevix-Trench G et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1347-61. doi: 10.1001/jama.2014.5985.[RHIEM2012] Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or

BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res 2012;14(6):R156.

[RIJNSBURGER2010] Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM, Boetes C, Loo CE et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. Journal of Clinical Oncology 2010;28(36):5265-73.

[RUDAITIS2014] Rudaitis V, Zvirblis T, Kanopiene D, Janulynaite D, Griskevicius L, Janavicius R.BRCA1/2 mutation status is an independent factor of improved survival for advanced (stage III-IV) ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014 Oct;24(8):1395-400

[SHAH2009] Shah P, Rosen M, Stopfer J, Siegfried J, Kaltman R, Mason B et al. Prospective study of breast MRI in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effect of mutation status on cancer incidence. Breast Cancer Research & Treatment 2009;118(3):539-46.

[SINILNIKOVA2009] Sinilnikova OM, Antoniou AC, Simard J, Healey S, Leone M, Sinnett D et al. The TP53 Arg72Pro and MDM2 309G>T polymorphisms are not associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer 2009;101(8):1456-60.

[SPURDLE2009] Spurdle AB, Deans AJ, Duffy D, Goldgar DE, Chen X, Beesley J et al. No evidence that CDKN1B (p27) polymorphisms modify breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Research & Treatment 2009;115(2):307-13.

[SPURDLE2011] Spurdle AB, Marquart L, McGuffog L, Healey S, Sinilnikova O, Wan F et al. Common genetic variation at BARD1 is not associated with breast cancer risk in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2011;20(5):1032-8.

[TAI2007] Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S.Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2007 Dec 5;99(23):1811-4. Epub 2007 Nov 27.

[TUNG2010] Tung N, Wang Y, Collins LC, Kaplan J, Li H, Gelman R et al. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. Breast Cancer Research 2010;12(1):R12.

[VANDENBROEK2016A] van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hooning MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, Smit VT, Cornelisse CJ, van Beek M, Janssen-Heijnen ML, Seynaeve C, Westenend PJ, Jobsen JJ, Siesling S, Tollenaar RA, van Leeuwen FE, Schmidt MK. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):409-18. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3942. Epub 2015 Dec 23.

[VANDENBROEK2016B] van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? AÀ systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2015 Mar 27;10(3):e0120189. doi: 10.1371/journal.pone.0120189. eCollection 2015.

[WALKER2010A] Walker LC, Fredericksen ZS, Wang X, Tarrell R, Pankratz VS, Lindor NM et al. Evidence for SMAD3 as a modifier of breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Research 2010;12(6):R102.

[WANG2010A] Wang X, Pankratz VS, Fredericksen Z, Tarrell R, Karaus M, McGuffog L et al. Common variants associated with breast cancer in genome-wide association studies are modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Human Molecular Genetics 2010;19(14):2886-97.

[WARNER2011B] Warner E, Causer PA, Wong JW, Wright FC, Jong RA, Hill KA et al. Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. Breast Journal 2011;17(1):9-17.

[WARNER2011C] Warner E. Impact of MRI surveillance and breast cancer detection in young women with BRCA mutations. Annals of Oncology 2011;22 Suppl 1i44-9, 2011 Jan.

[YANG2011] Yang F, Guo X, Yang G, Rosen DG, Liu J. AURKA and BRCA2 expression highly correlate with prognosis of endometrioid ovarian carcinoma. Modern Pathology 2011;24(6):836-45.

[YARDEN2010] Yarden RI, Friedman E, Metsuyanim S, Olender T, Ben-Asher E, Papa MZ. Single-nucleotide polymorphisms in the p53 pathway genes modify cancer risk in BRCA1 and BRCA2 carriers of Jewish-Ashkenazi descent. Molecular Carcinogenesis 2010;49(6):545-55.

[ZHANG2012] Zhang Y, Huang M, Zhu Z. AIB1 polymorphisms with breast cancer susceptibility: a pooled analysis of variation in BRCA1/2 mutation carriers and non-carriers. Molecular Biology Reports 2012;39(6):6881-6.

Modalités de détection précoce du cancer du sein et du cancer des annexes

[ALLAIN2007] Allain DC, Sweet K, Agnese DM. Management options after prophylactic surgeries in women with BRCA mutations: a review. Cancer Control. 2007 Oct;14(4):330-7.

[BERRINGTONDEGON2009] Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute 2009;101(3):205-9.

[BUYS2011] Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2295-303.

[CHEREAU2010] Chereau E, Uzan C, Balleyguier C, Chevalier J, de Paillerets BB, Caron O et al. Characteristics, treatment, and outcome of breast cancers diagnosed in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers in intensive screening programs including magnetic resonance imaging. Clinical Breast Cancer 2010;10(2):113-8.

[COLIN2011] Colin C, Devic C, Noel A, Rabilloud M, Zabot MT, Pinet-Isaac S et al. DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells. Int J Radiat Biol 2011;87(11):1103-12.

[COTTCHUBIZ2013] Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME, Kong CY, Lowry KP, Halpern EF et al. Cost-effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. Cancer 2013;119(6):1266-76.

[DEBOCK2013] de Bock GH, Vermeulen KM, Jansen L, Oosterwijk JC, Siesling S, Dorrius MD, Feenstra T, Houssami N, Greuter MJ. Which screening strategy should be offered to women with

BRCA1 or BRCA2 mutations? AÀ simulation of comparative cost-effectiveness.Br J Cancer. 2013 Apr 30;108(8):1579-86.

[EISINGER2006] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, Lesur A, Noguès C, Pierret J, Puy-Pernias S, Sobol H, Tardivon A, Tristant H, Villet R. [Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers (2004 update)]. Pathol Biol (Paris). 2006 May;54(4):230-50. Epub 2006 May 2.

[EVANS2009] Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dorum A et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. Journal of Medical Genetics 2009;46(9):593-7.

[EVANS2010] Evans DG1, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. J Med Genet. 2010 Oct;47(10):710-1. doi: 10.1136/jmg.2009.075176. Epub 2010 Jun 28.

[EVANS2014] Gareth ED, Nisha K, Yit L, Soujanye G, Emma H, Massat NJ et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. Breast Cancer Res Treat 2014;145(3):663-72.

[GIANNAKEAS2014] Giannakeas V, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Armel S, Lynch HT, Foulkes WD, Kim-Sing C, Singer C, Neuhausen SL, Friedman E, Tung N, Senter L, Sun P, Narod SA. Mammography screening and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective study. Breast Cancer Res Treat. 2014 Aug;147(1):113-8.

[GILBERT2009] Gilbert FJ, Warren RM, Kwan-Lim G, Thompson DJ, Eeles RA, Evans DG et al. Cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers and in women at high risk for breast cancer: MR imaging and mammographic features. Radiology 2009;252(2):358-68.

[HEIJNSDIJK2012] Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, Tilanus-Linthorst MM, Evans G, Causer PA et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2012;21(9):1458-68.

[JACOBS2015] Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, Amso NN, Apostolidou S, Benjamin E, Cruickshank D, Crump DN, Davies SK, Dawnay A, Dobbs S, Fletcher G, Ford J, Godfrey K, Gunu R, Habib M, Hallett R, Herod J, Jenkins H, Karpinskyj C, Leeson S, Lewis SJ, Liston WR, Lopes A, Mould T, Murdoch J, Oram D, Rabideau DJ, Reynolds K, Scott I, Seif MW, Sharma A, Singh N, Taylor J, Warburton F, Widschwendter M, Williamson K, Woolas R, Fallowfield L, McGuire AJ, Campbell S, Parmar M, Skates SJ. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial.Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):945-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6. Epub 2015 Dec 17. Erratum in: Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):944.

[KAAS2010] Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, Rutgers EJ. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. Ann Surg. 2010 Mar;251(3):488-92.

KASPRZAK2005] Kasprzak L, Mesurolle B, Tremblay F, Galvez M, Halwani F, Foulkes WD. Invasive breast cancer following bilateral subcutaneous mastectomy in a BRCA2 mutation carrier: a case report and review of the literature. World J Surg Oncol. 2005 Aug 4;3:52.

[LEPETROSS2011] Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. Cancer 2011;117(17):3900-7.

[LITTON2012] Litton JK, Ready K, Chen H, Gutierrez-Barrera A, Etzel CJ, Meric-Bernstam F et al. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations [Erratum in: Cancer. 2012 Jun 1;118(11):2997]. Cancer 2012;118(2):321-5.

[LOWRY2012] Lowry KP, Lee JM, Kong CY, McMahon PM, Gilmore ME, Cott Chubiz JE et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. Cancer 2012;118(8):2021-30.

[MAURICE2012] Maurice A, Evans DG, Affen J, Greenhalgh R, Duffy SW, Howell A. Surveillance of women at increased risk of breast cancer using mammography and clinical breast examination: further evidence of benefit. International Journal of Cancer 2012;131(2):417-25.

[MOLLER2013] Moller P, Stormorken A, Jonsrud C, Holmen MM, Hagen AI, Clark N et al. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program. Breast Cancer Research & Treatment 2013;139(1):155-61.

[OEI2006] Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. Br J Cancer. 2006 Mar 27;94(6):814-9.

[ONEILL2009] O'Neill SM, Rubinstein WS, Sener SF, Weissman SM, Newlin AC, West DK et al. Psychological impact of recall in high-risk breast MRI screening. Breast Cancer Research & Treatment 2009;115(2):365-71.

[OBDEIJN2010] Obdeijn IM, Loo CE, Rijnsburger AJ, Wasser MN, Bergers E, Kok T et al. Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. Breast Cancer Research & Treatment 2010;119(2):399-407.

[OBDEIJN2014] Obdeijn IM, Winter-Warnars GA, Mann RM, Hooning MJ, Hunink MG, Tilanus-Linthorst MM. Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study. Breast Cancer Res Treat 2014;144(3):577-82.

[PARTRIDGE2009] Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, Kessel B, Johnson CC, Weissfeld JL, Isaacs C, Andriole GL, Ogden S, Ragard LR, Buys SS; PLCO Project Team. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. Obstet Gynecol. 2009 Apr;113(4):775-82.

[PASSAPERUMA2012] Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. British Journal of Cancer 2012;107(1):24-30.

[PHI2015] Phi XA, Houssami N1, Obdeijn IM1, Warner E1, Sardanelli F1, Leach MO1, Riedl CC1, Trop I1, Tilanus-Linthorst MM1, Mandel R1, Santoro F1, Kwan-Lim G1, Helbich TH1, de Koning HJ1, Van den Heuvel ER1, de Bock GH2. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age ≥ 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol. 2015 Feb 1;33(4):349-56.

[PHI2016] Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Hooning MJ, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, Tilanus-Linthorst MM, van den Heuvel ER, Houssami N. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. Br J Cancer. 2016 Mar 15;114(6):631-7. doi: 10.1038/bjc.2016.32. Epub 2016 Feb 23.

[PIJPE2012] Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Nogues C et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). BMJ 2012;345e5660, 2012.

[PINEL-GIROUX2013] : Pinel-Giroux FM, El Khoury MM, Trop I, Bernier C, David J, Lalonde L. Breast reconstruction: review of

surgical methods and spectrum of imaging findings. Radiographics. 2013 Mar-Apr;33(2):435-53.

[RIEDL2015] Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MK, Rudas M, Singer CF, Helbich TH. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. J Clin Oncol. 2015 Apr 1;33(10):1128-35.

[RIJNSBURGER2010] Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM, Boetes C, Loo CE et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. Journal of Clinical Oncology 2010;28(36):5265-73.

[SAADATMAND2014] Saadatmand S, Vos JR, Hooning MJ, Oosterwijk JC, Koppert LB, de Bock GH et al. Relevance and efficacy of breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers above 60 years: A national cohort study. Int J Cancer 2014.

[SAADATMAND2015] Saadatmand S, Obdeijn IM, Rutgers EJ, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, Woldringh GH, Bergers E, Verhoef C, Heijnsdijk EA, Hooning MJ, de Koning HJ, Tilanus-Linthorst MM. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC). Int J Cancer. 2015 Oct 1;137(7):1729-38. doi: 10.1002/ijc.29534. Epub 2015 Apr 17.

[SANTORO2014] Santoro F, Podo F, Sardanelli F. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Oct;147(3):685-7. doi: 10.1007/s10549-014-3097-1. Epub 2014 Sep 2.

[SARDANELLI2011] Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. Investigative Radiology 2011;46(2):94-105.

[SIM2012] Sim YT1, Litherland JC. The use of imaging in patients post breast reconstruction. Clin Radiol. 2012 Feb;67(2):128-33.

[SKYTTE2011] Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, Andersen MK, Sunde L, Kølvraa S, Gerdes AM. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. Clin Genet. 2011 May;79(5):431-7.

[SPIEGEL2009] Spiegel TN, Hill KA, Warner E. The attitudes of women with BRCA1 and BRCA2 mutations toward clinical breast examinations and breast self-examinations. J Womens Health (Larchmt). 2009 Jul;18(7):1019-24.

[SPIEGEL2011] Spiegel TN, Esplen MJ, Hill KA, Wong J, Causer PA, Warner E. Psychological impact of recall on women with BRCA mutations undergoing MRI surveillance. Breast 2011;20(5):424-30.[SPIEGEL2009] Spiegel TN, Hill KA, Warner E. The attitudes of women with BRCA1 and BRCA2 mutations toward clinical breast examinations and breast self-examinations. Journal of Women's Health 2009;18(7):1019-24.

[TAI2007] Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2007 Dec 5;99(23):1811-4. Epub 2007 Nov 27.

[TAIEB2011] Taieb S, Rocourt N, Narducci F, Leblanc E, Adenis C, Fournier C et al. Inefficacité du dépistage des cancers tubo-ovariens dans les situations de risque héréditaire de cancer des annexes; l'expérience du Centre Oscar-Lambret. Bulletin Du Cancer 2011;98(2):113-9.

[THARMARATNAM2014] Tharmaratnam K, Hagen AI, Møller P. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. Breast Cancer Res Treat. 2014 Dec;148(3):687-8. doi: 10.1007/s10549-014-3178-1.

[TILANUS2013] Tilanus-Linthorst MM, Lingsma HF, Evans DG, Thompson D, Kaas R, Manders P et al. Optimal age to start preventive measures in women with BRCA1/2 mutations or high familial breast cancer risk. Int J Cancer 2013;133(1):156-63.

[TROP2010] Trop I, Lalonde L, Mayrand MH, David J, Larouche N, Provencher D. Multimodality breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. Curr Oncol. 2010 Jun;17(3):28-36.

[VANDERVELDE2009] van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? International Journal of Cancer 2009;124(4):919-23.

[WARNER2011A] Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, Foulkes WD, Ghadirian P, Lynch H, Couch F, Wong J, Wright F, Sun P, Narod SA. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging.J Clin Oncol. 2011 May 1;29(13):1664-9. doi: 10.1200/JCO.2009.27.0835.

[WARNER2011B] Warner E, Causer PA, Wong JW, Wright FC, Jong RA, Hill KA et al. Improvement in CCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. Breast Journal 2011;17(1):9-17.

Stratégie de réduction de risque – Chirurgie mammaire et annexielle

[ALPEROVITCH2014] Alperovich M, Choi M, Frey JD, Lee ZH, Levine JP, Saadeh PB, Shapiro RL, Axelrod DM, Guth AA, Karp NS. Nipple-sparing mastectomy in patients with prior breast irradiation: are patients at higher risk for reconstructive complications? Plast Reconstr Surg. 2014 Aug;134(2):202e-206e.

[ARVER2011] Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, Brandberg Y et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: a national survey. Annals of Surgery 2011;253(6):1147-54.

[BACILIOUS2002] Bacilious N, Cordeiro PG, Disa JJ, Hidalgo DA. Breast reconstruction using tissue expanders and implants in Hodgkin's patients with prior mantle irradiation. Plast Reconstr Surg. 2002 Jan;109(1):102-7.

[BARTON2005] Barton MB, West CN, Liu IL, Harris EL, Rolnick SJ, Elmore JG, Herrinton LJ, Greene SM, Nekhlyudov L, Fletcher SW, Geiger AM. Complications following bilateral prophylactic mastectomy. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(35):61-6.

[BONETI2011] Boneti C, Yuen J, Santiago C, Diaz Z, Robertson Y, Korourian S, Westbrook KC, Henry-Tillman RS, Klimberg VS. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. J Am Coll Surg. 2011 Apr;212(4):686-93; discussion 693-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.039.

[BORDELEAU2010] Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. Breast Cancer Research & Treatment 2010;119(1):13-24.

[BRANDBERG2012] Brandberg Y, Arver B, Johansson H, Wickman M, Sandelin K, Liljegren A. Less correspondence between expectations before and cosmetic results after risk-reducing mastectomy in women who are mutation carriers: a prospective study. European Journal of Surgical Oncology 2012;38(1):38-43.

[BROTTO2012] Brotto LA, Branco N, Dunkley C, McCullum M, McAlpine JN. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy and sexual health: a qualitative study. Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC 2012;34(2):172-8.

[CAMPFIELDBONADI2011] Campfield Bonadies D, Moyer A, Matloff ET. What I wish I'd known before surgery: BRCA carriers' perspectives after bilateral salipingo-oophorectomy. Familial Cancer 2011;10(1):79-85.

[CARLSON2014] Carlson GW, Chu CK, Moyer HR, Duggal C, Losken A. Predictors of nipple ischemia after nipple sparing mastectomy. Breast J. 2014 Jan-Feb;20(1):69-73. doi: 10.1111/tbj.12208. Epub 2013 Nov 13.

[CASS2010] Cass I, Walts A, Karlan BY. Does risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy leave behind residual tube? Gynecologic Oncology 2010;117(1):27-31.

[CHALLBERG2011] Challberg J, Ashcroft L, Lalloo F, Eckersley B, Clayton R, Hopwood P et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. British Journal of Cancer 2011;105(1):22-7.

[CONNER2014] Conner JR, Meserve E, Pizer E, Garber J, Roh M, Urban N et al. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations. Gynecologic Oncology 2014;132(2):280-6.

[DEALCANTARA2011] de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(11):3117-22. doi: 10.1245/s10434-011-1974-y. Epub 2011 Aug 17.

[DENHEIJER2012] Den Heijer M, Seynaeve C, Timman R, Duivenvoorden HJ, Vanheusden K, Tilanus-Linthorst M et al. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: a prospective long-term follow-up study. Eur J Cancer 2012;48(9):1263-8.

[DOMCHEK2010] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010;304(9):967-75.

[EISINGER2006] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, Lesur A, Noguès C, Pierret J, Puy-Pernias S, Sobol H, Tardivon A, Tristant H, Villet R. [Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers (2004 update)]. Pathol Biol (Paris). 2006 May;54(4):230-50. Epub 2006 May 2.

[ENAJAT2013] Enajat M, Damen TH, Geenen A, Timman R, van der Hulst RR, Mureau MA. Pulmonary embolism after abdominal flap breast reconstruction: prediction and prevention. Plastic & Reconstructive Surgery 2013;131(6):1213-22.

[ESCOBAR2010] Escobar PF, Starks DC, Fader AN, Barber M, Rojas-Espalliat L. Single-port risk-reducing salpingo-oophorectomy with and without hysterectomy: surgical outcomes and learning curve analysis. Gynecologic Oncology 2010;119(1):43-7.

[EVANS2009B] Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dorum A et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. Journal of Medical Genetics 2009;46(9):593-7.

[EVANS2013] Evans DG, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F, Buchan I et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013;140(1):135-42.

[FAKKERT2012] Fakkert IE, Mourits MJ, Jansen L, van der Kolk DM, Meijer K, Oosterwijk JC et al. Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. Cancer Prevention Research 2012;5(11):1291-7.

[FERON2014] Féron JG, Leduey A, Mallon P, Couturaud B, Fourchotte V, Guillot E, Reyal F. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. Ann Chir Plast Esthet. 2014 Oct;59(5):333-43.

[FIGURELLI2014] Figurelli J, Bresson L, Narducci F, Katdare N, Coulon P, Fournier C, Leblanc E. Single-port access laparoscopic surgery in gynecologic oncology: outcomes and feasibility. Int J Gynecol Cancer. 2014 Jul;24(6):1126-32.

[FINCH2006] Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian,fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA. 2006 Jul 12;296(2):185-92.

[FINCH2009] Finch A, Metcalfe K, Lui J, Springate C, Demsky R, Armel S et al. Breast and ovarian cancer risk perception after prophylactic salpingo-oophorectomy due to an inherited mutation in the BRCA1 or BRCA2 gene. Clinical Genetics 2009;75(3):220-4.

[FINCH2011A] Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. Gynecologic Oncology 2011;121(1):163-8.

[FINCH2013] Finch A, Metcalfe KA, Chiang J, Elit L, McLaughlin J, Springate C et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a BRCA mutation. Psychooncology 2013;22(1):212-9.

[FINCH2014] Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014;32(15):1547-53.

[GAHM2010A] Gahm J, Edsander-Nord A, Jurell G, Wickman M. No differences in aesthetic outcome or patient satisfaction between anatomically shaped and round expandable implants in bilateral breast reconstructions: a randomized study. Plast Reconstr Surg. 2010 Nov;126(5):1419-27.

[GAHM2010B] Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer--prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. Breast 2010;19(6):462-9.

[GARCIAETIENNE2009] Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, Botteri E, Rotmensz N, Sagona A et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? Annals of Surgical Oncology 2009;16(12):3380-7.

[GOPIE2013] Gopie JP, Timman R, Hilhorst MT, Hofer SO, Mureau MA, Tibben A. The short-term psychological impact of

complications after breast reconstruction. Psycho-Oncology 2013;22(2):290-8.

[GOULD2013] Gould DJ, Hunt KK, Liu J, Kuerer HM, Crosby MA, Babiera G, Kronowitz SJ. Impact of surgical techniques, biomaterials, and patient variables on rate of nipple necrosis after nipple-sparing mastectomy. Plast Reconstr Surg. 2013 Sep;132(3):330e-8e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829ace49.

[HAGEN2014] Hagen AI, Maehle L, Veda N, Vetti HH, Stormorken A, Ludvigsen T et al. Risk reducing mastectomy, breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian BRCA1/2 mutation carriers. Breast 2014;23(1):38-43.

[HALDAR2011] Haldar K, Giamougiannis P, Crawford R. Utility of peritoneal lavage cytology during laparoscopic salpingo-oophorectomy: a retrospective analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2011;118(1):28-33.

[HARMSEN2015] Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AH, Prins JB, Bulten J, Teerenstra S, Adang EM, Piek JM, van Doorn HC, van Beurden M, Mourits MJ, Zweemer RP, Gaarenstroom KN, Slangen BF, Vos MC, van Lonkhuijzen LR, Massuger LF, Hermens RP, de Hullu JA. Early salpingectomy (TUbectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. BMC Cancer. 2015 Aug 19;15:593. doi: 10.1186/s12885-015-1597-y.

[HARTMANN2001] Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, Frost MH, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, McDonnell SK, Vockley CW, Deffenbaugh A, Couch FJ, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2001 Nov 7;93(21):1633-7.

[HAS2011] Rapport évaluation technologique "Reconstruction du sein par lambeau cutanéo-graisseux libre de l'abdomen, avec anastomose vasculaire Technique DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator". Juillet 2011.

[HEEMSKERK-GERRITSEN2007] Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Tan M, Meijers-Heijboer HE, Klijn JG, Seynaeve C. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. Ann Surg Oncol. 2007 Dec;14(12):3335-44. Epub 2007 May 31.

[HEEMSKERK-GERRITSEN2013] Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. Ann Oncol 2013;24(8):2029-35.

[HEEMSKERK-GERRITSEN2015A] Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KB, Koppert LB, Meijers-Heijboer HE, Mooij TM, Tollenaar RA, Vasen HF; HEBON, Hooning MJ, Seynaeve C. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer. 2015 Feb 1;136(3):668-77. doi: 10.1002/ijc.29032.

[HEEMSKERK-GERRITSEN2015B] Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve 1, van Asperen C1, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, Gomez Garcia EB, Kets CM, van Leeuwen FE, Meijers-Heijboer HE, Mourits MJ, van Os TA, Vasen HF, Verhoef S, Rookus MA, Hooning MJ; Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. J Natl Cancer Inst. 2015 Mar 18;107(5). pii: djv033. doi: 10.1093/jnci/djv033. Print 2015 May.

[HOLMAN2014] Holman LL, Friedman S, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Acceptability of prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy as risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. Gynecol Oncol 2014;133(2):283-6.

[HUZARSKI2013] Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Gorski B, Domagala P, Cybulski C et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2013;31(26):3191-6.

[INCA2015] Avis d'experts sur les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire. Mars 2015.

[IRWIN2013] Irwin GW, Black A, Refsum SE, McIntosh SA. Skin-reducing mastectomy and one-stage implant reconstruction with a myodermal flap: a safe and effective technique in risk-reducing and therapeutic mastectomy. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Sep;66(9):1188-94. doi: 10.1016/j.bjps.2013.04.048. Epub 2013 May 8.

[KAAS2010] Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. Annals of Surgery 2010;251(3):488-92.

[KENKHUIS2010] Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, Arts HJ, Oosterwijk JC, Jansen L et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. Maturitas 2010;66(3):310-4.

[KIROVA2010] Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de la Rochefordiere A, Salmon RJ, This P et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. Breast Cancer Research & Treatment 2010;120(1):119-26.

[KOTSOPOULOS2012] Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Kim-Sing C, Neuhausen S, Demsky R et al. Oophorectomy after menopause and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2012;21(7):1089-96.

[KURIAN2010] Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology 2010;28(2):222-31.

[LAKI2007] Laki F, Kirova YM, This P, Plancher C, Asselain B, Sastre X et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. Cancer 2007;109(9):1784-90.

[LAMB2006] Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, Paley PJ, Swisher EM. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. Am J Obstet Gynecol 2006;194(6):1702-9.

[LEBLANC2011] Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, Vennin P. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. Gynecol Oncol. 2011 Jun 1;121(3):472-6.

[LEE2007] Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, Garber J, Birch C, Mou H, Gordon RW, Cramer DW, McKeon FD, Crum CP. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. J Pathol. 2007 Jan;211(1):26-35.

[LENGYEL2013] Lengyel E, Fleming S, McEwen KA, Montag A, Temkin SM. Serial sectioning of the fallopian tube allows for improved identification of primary fallopian tube carcinoma. Gynecologic Oncology 2013;129(1):120-3.

[LITTON2009] Litton JK, Westin SN, Ready K, Sun CC, Peterson SK, Meric-Bernstam F et al. Perception of screening and risk reduction surgeries in patients tested for a BRCA deleterious mutation. Cancer 2009;115(8):1598-604.

[LOSTUMBO2010] Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD002748.

[MANNING2015] Manning AT, Wood C, Eaton A, Stempel M, Capko D, Pusic A, Morrow M, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. Br J Surg. 2015 Oct;102(11):1354-9.

[MAVADDAT2013] Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. Journal of the National Cancer Institute 2013;105(11):812-22.

[MEDEIROS2006] Medeiros F1, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol. 2006 Feb;30(2):230-6.

[MEIJERS-HEIJBOER2001] Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001 Jul 19;345(3):159-64.

[METCALFE2011A] Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer 2011;104(9):1384-92.

[METCALFE2011B] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2011;127(1):287-96.

[METCALFE2014A] Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ 2014;348:g226.

[METCALFE2014B] Metcalfe K, Lynch H, Snyder C, Foulkes W, Tung N, Kim-Sing C et al. The impact of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology 2014;32(15 supp):1507.

[METCALFE2015] Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI et al. Effect of Oophorectomy on Survival After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA Oncol 2015;1(3):306-13.

[MICHELSEN2009A] Michelsen TM, Dorum A, Trope CG, Fossa SD, Dahl AA. Fatigue and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at increased risk for hereditary breast-ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2009;19(6):1029-36.

[MICHELSEN2009B] Michelsen TM, Dorum A, Dahl AA. À controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2009;113(1):128-33.

[MISSANA2008] Missana MC, Chompret A. Mastectomies prophylactiques et reconstruction immédiate chez les patientes à très haut risque génétique : notre expérience à propos de 14 cas. Annales De Chirurgie Plastique Et Esthetique 2008;53(4):325-33.

[MURTHY2013] Murthy V, Chamberlain RS. Defining a place for nipple sparing mastectomy in modern breast care: an evidence based review. Breast J 2013;19(6):571-81.

[NILSSON2014B] Nilsson MP, Hartman L, Kristoffersson U, Johannsson OT, Borg A, Henriksson K, Lanke E, Olsson H, Loman N. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014 Oct;147(3):571-8. doi: 10.1007/s10549-014-3115-3. Epub 2014 Sep 4.

[PELED2014] Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. Ann Surg Oncol 2014;21(1):37-41.

[PEZARO2012] Pezaro C, James P, McKinley J, Shanahan M, Young MA, Mitchell G. The consequences of risk reducing salpingo-oophorectomy: the case for a coordinated approach to long-term follow up post surgical menopause. Familial Cancer 2012;11(3):403-10.

[PIERCE2006] Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Solin LJ et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(16):2437-43.

[PIERCE2010] Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. Breast Cancer Research & Treatment 2010;121(2):389-98.

[POWELL2005] Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. Journal of Clinical Oncology 2005;23(1):127-32.

[POWELL2013] Powell CB, Swisher EM, Cass I, McLennan J, Norquist B, Garcia RL et al. Long term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. Gynecologic Oncology 2013;129(2):364-71.

[RABBAN2009] Rabban JT, Krasik E, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. Am J Surg Pathol. 2009 Dec;33(12):1878-85.

[RABBAN2011A] Rabban JT, Mackey A, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ, Chen LM. Correlation of macroscopic and microscopic pathology in risk reducing salpingo-oophorectomy: implications for intraoperative specimen evaluation. Gynecologic Oncology 2011;121(3):466-71.

[RAMON2011B] Ramon YC, Torres A, Alonso C, Fisas D, Ojeda B, Boguna I et al. Risk factors associated with the occurrence of breast cancer after bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk women. Cancer Epidemiology 2011;35(1):78-82.

[REBBECK2004] Rebbeck TR1, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL.

[REBBECK2009] Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute 2009;101(2):80-7.

[REITSMA2013] Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-

oophorectomy specimens. European Journal of Cancer 2013;49(1):132-41.

[REYNOLDS2011] Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, Glazebrook KN, Jakub JW, Degnim AC et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: can the nipple be preserved? Annals of Surgical Oncology 2011;18(11):3102-9.

[RHIEM2011] Rhiem K, Foth D, Wappenschmidt B, Gevensleben H, Buttner R, Ulrich U et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Archives of Gynecology & Obstetrics 2011;283(3):623-7.

[SEIDMAN2011] Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011;120(3):470-3.

[SHAH2009] Shah P, Rosen M, Stopfer J, Siegfried J, Kaltman R, Mason B et al. Prospective study of breast MRI in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effect of mutation status on cancer incidence. Breast Cancer Research & Treatment 2009;118(3):539-46.

[SHERMAN2014] Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van LL et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. J Clin Oncol 2014;32(29):3275-83.

[SKYTTE2011] Skytte AB, Cruger D, Gerster M, Laenkholm AV, Lang C, Brondum-Nielsen K et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. Clinical Genetics 2011;79(5):431-7.

[STOLIER2013] Stolier AJ, Levine EA. Reducing the risk of nipple necrosis: technical observations in 340 nipple-sparing mastectomies. Breast Journal 2013;19(2):173-9.

[VALACHIS2014] Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2014;144(3):443-55.

[WESTIN2011] Westin SN, Sun CC, Lu KH, Schmeler KM, Soliman PT, Lacour RA et al. Satisfaction with ovarian carcinoma risk-reduction strategies among women at high risk for breast and ovarian carcinoma. Cancer 2011;117(12):2659-67.

[WETHINGTON2013] Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, Kauff ND, Brown CL, Dao F, tegbeye E, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Levine DA, Gardner GJ. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC).Int J Gynecol Cancer. 2013 Nov;23(9):1603-11.

[WORMALD2014] Wormald JC, Wade RG, Figus A. The increased risk of adverse outcomes in bilateral deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction compared to unilateral reconstruction: a systematic review and meta-analysis. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS 2014;67(2):143-56.

[YAO2013] Yao K, Winchester DJ, Czechura T, Huo D. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: report from the National Cancer Data Base, 1998-2002. Breast Cancer Res Treat 2013;142(3):465-76.

[ZAKHIREH2010] Zakhireh J, Fowble B, Esserman LJ. Application of screening principles to the reconstructed breast. Journal of Clinical Oncology 2010;28(1):173-80.

[ZION2003] Zion SM, Slezak JM, Sellers TA, Woods JE, Arnold PG, Petty PM et al. Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. Cancer 2003;98(10):2152-60.

Approches hormonales – Hormonoprévention et autres aspects des soins

[ALLISON2008] Allison MA, Manson JE, Langer RD, Carr JJ, Rossouw JE, Pettinger MB, Phillips L, Cochrane BB, Eaton CB, Greenland P, Hendrix S, Hsia J, Hunt JR, Jackson RD, Johnson KC, Kuller LH, Robinson J; Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Women's Health I, Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study I: Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study, Menopause 2008, 15:639-647.

[ANTONIOU2009] Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2009;18(2):601-10.

[ARMSTRONG2004] Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. Journal of Clinical Oncology 2004;22(6):1045-54.

[BACKMAN2005] Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. Obstetrics & Gynecology 2005;106(4):813-7.

[BROHET2007] Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. J Clin Oncol 2007;25(25):3831-6.

[CAMPFIELDBONADI2011] Campfield Bonadies D, Moyer A, Matloff ET. What I wish I'd known before surgery: BRCA carriers' perspectives after bilateral salipingo-oophorectomy. Familial Cancer 2011;10(1):79-85.

[CHALLBERG2011] Challberg J, Ashcroft L, Lalloo F, Eckersley B, Clayton R, Hopwood P et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. British Journal of Cancer 2011;105(1):22-7.

[CHAPMAN2011] Chapman JS, Powell CB, McLennan J, Crawford B, Mak J, Stewart N et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. Gynecologic Oncology 2011;122(2):339-43.

[CHEUNG2012] Cheung AM, Tile l, Cardew S, et al. Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary prevention of breast cancer: a nested substudy of the MAP.3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012 ; published online February 7.DOI:10.1016/S1470-2045(11)70389-8

[CIBULA2011] Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert Review of Anticancer Therapy 2011;11(8):1197-207.

[COHEN2012] Cohen JV, Chiel L, Boghossian L, Jones M, Stopfer JE, Powers J et al. Non-cancer endpoints in BRCA1/2 carriers after

risk-reducing salpingo-oophorectomy. Familial Cancer 2012;11(1):69-75.

[CUZICK2007A] Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst. 2007 Feb 21;99(4):272-82.

[CUZICK2007B] LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group1, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet. 2007 May 19;369(9574):1711-23.

[CUZICK2013] Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet 2013;381(9880):1827-34.

[CUZICK2014] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014;383(9922):1041-8.

[CUZICK2015] Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, Forbes JF; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):67-75.

[DINGER2011] Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. Contraception 2011;83(3):211-7.

[DOMCHEK2010] Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010;304(9):967-75.

[DONNEZ2015] Donnez J et al. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice.J Assist Reprod Genet. 2015 Aug;32(8):1167-70.

[DUFFY2011] Duffy DL, Antill YC, Stewart CJ, Young JP, kConFab, Spurdle AB. Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families. Twin Research & Human Genetics: the Official Journal of the International Society for Twin Studies 2011;14(2):111-8.

[DUMEAUX2003] Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. Int J Cancer 2003;105(6):844-50.

[EISEN2008] Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute 2008;100(19):1361-7.

[FABRE2007] Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. British Journal of Cancer 2007;96(5):841-4.

[FABRE2008] Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Gompel A, Desreux J, Berrino F et al. Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2008;17(10):2723-8.

[FABER2013] Faber MT, Jensen A, Frederiksen K, Glud E, Hogdall E, Hogdall C et al. Oral contraceptive use and impact of cumulative intake of estrogen and progestin on risk of ovarian cancer. Cancer Causes & Control 2013;24(12):2197-206.

[FAKKERT2015] Fakkert IE, Abma EM, Westrik IG, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Oosterwijk JC, Slart RH, van der Veer E, de Bock GH, Mourits MJ. Bone mineral density and fractures after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at increased risk for breast and ovarian cancer. Eur J Cancer. 2015 Feb;51(3):400-8.

[FERRIS2014] Ferris JS, Daly MB, Buys SS, Genkinger JM, Liao Y, Terry MB. Oral contraceptive and reproductive risk factors for ovarian cancer within sisters in the breast cancer family registry. British Journal of Cancer 2014;110(4):1074-80.

[FIGUEIREDO2010] Figueiredo JC, Haile RW, Bernstein L, Malone KE, Largent J, Langholz B et al. Oral contraceptives and postmenopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers: the WECARE Study. Breast Cancer Research & Treatment 2010;120(1):175-83.

[FINCH2011B] Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. Gynecologic Oncology 2011;121(1):163-8.

[FINCH2013] Finch A, Metcalfe KA, Chiang J, Elit L, McLaughlin J, Springate C et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a BRCA mutation. Psychooncology 2013;22(1):212-9.

[FINCH2014] Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol 2014;32(15):1547-53.

[GARCIA2015] Garcia C, Lyon L, Conell C, Littell RD, Powell CB. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol. 2015 Sep;138(3):723-6.

[GENNARI2015] Gennari A, Costa M, Puntoni M, Paleari L, De Censi A, Sormani MP, Provinciali N, Bruzzi P. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies. Breast Cancer Res Treat. 2015 Apr;150(2):405-13. doi: 10.1007/s10549-015-3328-0.

[GERBER2014] Gerber B, Ortmann O. Prevention of Early Menopause Study (POEMS): is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa)? Arch Gynecol Obstet. 2014 Dec;290(6):1051-3.

[GIZZO2013] Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, Berretta R, Capobianco G, Di GS et al. Update on raloxifene: mechanism of action, clinical efficacy, adverse effects, and contraindications. Obstet Gynecol Surv 2013;68(6):467-81.

[GOSS2011] Goss PE, Ingle JN, es-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. New England Journal of Medicine 2011;364(25):2381-91.

[GRONWALD2014] Gronwald J, Robidoux A, Kim-Sing C, Tung N, Lynch HT, Foulkes WD, Manoukian S, Ainsworth P, Neuhausen SL, Demsky R, Eisen A, Singer CF, Saal H, Senter L, Eng C, Weitzel J, Moller P, Gilchrist DM, Olopade O, Ginsburg O, Sun P, Huzarski T, Lubinski J, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Research & Treatment. 146(2):421-7, 2014 Jul.

[IODICE2010] Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer 2010;46(12):2275-84.

[IQBAL2012] Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. Cancer Treatment Reviews 2012;38(4):318-28.

[JENSEN2015] Jensen AK et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. Hum Reprod. 2015 Dec;30(12):2838-45.

[KESSOUS2016] Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, Sergienko R, Sheiner E. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Jan;142(1):287-93. doi: 10.1007/s00432-015-2035.

[KOTSOPOULOS2006] Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL, Lynch HT, Rosen B, Ainsworth P et al. Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Gynecologic Oncology 2006;100(1):83-8.

[KOTSOPOULOS2008] Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. Cancer Causes Control 2008;19(10):1111-9.

[KOTSOPOULOS2014] Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2014;143(3):579-86.

[KUMLE2002] Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11(11):1375-81.

[KURIAN2010] Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology 2010;28(2):222-31.

[LEENING2014] Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, Heeringa J, Portegies ML, Hofman A, Ikram MA, Hunink MG, Franco OH, Stricker BH1, Witteman JC, Roos-Hesselink JW. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. BMJ. 2014 Nov 17;349:g5992.

[LITTON2012] Litton JK, Ready K, Chen H, Gutierrez-Barrera A, Etzel CJ, Meric-Bernstam F et al. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations. Cancer 2012;118(2):321-5.

[LOBO2007] Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. Menopause 2007;14(3 Pt 2):562-6.

[MAUNSELL2014] Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, Ingle JN, es-Martinez JE, Sarto GE et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2014;32(14):1427-36.

[MICHELSEN2009A] Michelsen TM, Dorum A, Trope CG, Fossa SD, Dahl AA. Fatigue and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at increased risk for hereditary breast-ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2009;19(6):1029-36.

[MICHELSEN2009B] Michelsen TM, Dorum A, Dahl AA. AÀ controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2009;113(1):128-33.

[MOCELLIN2015] Mocellin S, Pilati P, Briarava M, Nitti D. Breast Cancer Chemoprevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Natl Cancer Inst. 2015 Nov 18;108(2). pii: djv318. doi: 10.1093/jnci/djv318. Print 2016 Feb.

[MOORE2015] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL Jr, Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS; POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):923-32. doi: 10.1056/NEJMoa1413204.

[MOORMAN2013] Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 2013;31(33):4188-98.

[NAROD2002] Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94(23):1773-9.

[NELSON2013] Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2013 Apr 16;158(8):604-14.

[OKTAY2010] Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. J Clin Oncol 2010;28(2):240-4.

[PAGANI2014] Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, Ciruelos E, Stearns V, Bonnefoi HR, Martino S, Geyer CE Jr, Pinotti G, Puglisi F, Crivellari D, Ruhstaller T, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Bernhard J, Luo W, Ribi K, Viale G, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer.N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037. Epub 2014 Jun 1.

[PAL2010] Pal T, Keefe D, Sun P, Narod SA. Fertility in women with BRCA mutations: a case-control study. Fertil Steril 2010;93(6):1805-8.

[PALVA2013] Palva T, Ranta H, Koivisto AM, Pylkkanen L, Cuzick J, Holli K. A double-blind placebo-controlled study to evaluate endometrial safety and gynaecological symptoms in women treated for up to 5 years with tamoxifen or placebo - a substudy for IBIS I Breast Cancer Prevention Trial. European Journal of Cancer 2013;49(1):45-51.

[PARKER2009] Parker WH, Manson JE. Oophorectomy and cardiovascular mortality: is there a link? Menopause 2009;16(1):1-2.

[PERRI2015] Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirow D, Ben-Baruch G, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Fertil Steril. 2015 May;103(5):1305-12.

[PEZARO2012] Pezaro C, James P, McKinley J, Shanahan M, Young MA, Mitchell G. The consequences of risk reducing salpingo-oophorectomy: the case for a coordinated approach to long-term follow up post surgical menopause. Familial Cancer 2012;11(3):403-10.

[PHILLIPS2013] Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2013;31(25):3091-9.

[PLUBUREAU1994] Plu-Bureau, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Br J Cancer 1994;70(2):270-7.

[PUJOL2012] Pujol P, Lasset C, Berthet P, Dugast C, Delaloge S, Fricker JP et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. Familial Cancer 2012;11(1):77-84.

[REBBECK2005] Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. Journal of Clinical Oncology 2005;23(31):7804-10.

[REDING2010] Reding KW, Bernstein JL, Langholz BM, Bernstein L, Haile RW, Begg CB et al. Adjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a population-based study of risk of contralateral breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment 2010;123(2):491-8.

[REDDY2012] Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. Fertil Steril. 2012 Dec;98(6):1363-9.

[REDDY2014] Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. J Assist Reprod Genet. 2014 Jul;31(7):927-32.

[RIVERA2009] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr., Roger VL, Melton LJ, III et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. Menopause 2009;16(1):15-23.

[ROCCA2006] Rocca WA, Grossardt BR, de AM, Malkasian GD, Melton LJ, III. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. Lancet Oncol 2006;7(10):821-8.

[RYAN2014] Ryan J1, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, Ritchie K, Ancelin ML. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. BJOG. 2014 Dec;121(13):1729-39. doi: 10.1111/1471-0528.12828. Epub 2014 May 7.

[SALPETER2004] Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a metaanalysis. J Gen Intern Med. 2004;19(7):791-804.

[SCHIERBECK2012] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, Køber L, Jensen JE. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ 2012;345:e6409

[SERGENTANIS2014] Sergentanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23. doi: 10.1093/humupd/dmt034. Epub 2013 Jul 24.

[SILVA-IDOS2009] Silva Idos S, Wark PA, McCormack VA, Mayer D, Overton C, Little V, Nieto J, Hardiman P, Davies M, MacLean AB. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. [Br J Cancer. 2009 Jun 2;100(11):1824-31.

[SHAH2009] Shah P, Rosen M, Stopfer J, Siegfried J, Kaltman R, Mason B et al. Prospective study of breast MRI in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effect of mutation status on cancer incidence. Breast Cancer Research & Treatment 2009;118(3):539-46.

[SMITH2012] Smith KR, Hanson HA, Mineau GP, Buys SS. Effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on female fertility. Proc Biol Sci 2012;279(1732):1389-95.

[SOINI2014] Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. Obstet Gynecol. 2014 Aug;124(2 Pt 1):292-9.

[SOINI2016] Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Joensuu H, Pukkala E. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. Acta Oncol. 2016 Feb;55(2):188-92. doi: 10.3109/0284186X.2015.1062538. Epub 2015 Aug 4.

[SPAGNOLO2016] Spagnolo F, Sestak I, Howell A, Forbes JF, Cuzick J. Anastrozole-Induced Carpal Tunnel Syndrome: Results From the International Breast Cancer Intervention Study II Prevention Trial. J Clin Oncol. 2016 Jan 10;34(2):139-43. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4972.

[TRINH2008] Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. Fertil Steril 2008;90(1):17-22.

[VALACHIS2014] Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2014;144(3):443-55.

[VANLEEUWEN2011] van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, Jansen CA, Helmerhorst FM, Cohlen BJ, Willemsen WN, Smeenk JM, Simons AH, van der Veen F, Evers JL, van Dop PA, Macklon NS, Burger CW. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. Hum Reprod. 2011 Dec;26(12):3456-65.

Aspects psychologiques

[AKTAS2015] Aktas B, Sorkin M, Pusztai L, Hofstatter EW. Uptake of exemestane chemoprevention in postmenopausal women at increased risk for breast cancer. Eur J Cancer Prev 2016;25(1):3-8.

[BENNETT2012] Bennett P, Phelps C, Hilgart J, Hood K, Brain K, Murray A (2012) Concerns and coping during cancer genetic risk assessment. *Psychooncology* 21: 611-7

[BONADONA2002] Bonadona V, Saltel P, Desseigne F, Mignotte H, Saurin JC, Wang Q, Sinilnikova O, Giraud S, Freyer G, Plauchu H, Puisieux A, Lasset C (2002) Cancer patients who experienced diagnostic genetic testing for cancer susceptibility: reactions and behavior after the disclosure of a positive test result. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11: 97-104

[BORREANI2014] Borreani C, Manoukian S, Bianchi E, Brunelli C, Peissel B, Caruso A et al. The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Clin Genet 2014;85(1):7-15.

[BOUCHARD2004] Bouchard L, Blancquaert I, Eisinger F, Foulkes WD, Evans G, Sobol H, Julian-Reynier C (2004) Prevention and genetic testing for breast cancer: variations in medical decisions. Soc Sci Med 58: 1085-96

[BREDART2012] Bredart A, Kop JL, Fall M, Pelissier S, Simondi C, Dolbeault S et al. Anxiety and specific distress in women at intermediate and high risk of breast cancer before and after surveillance by magnetic resonance imaging and mammography

versus standard mammography. Psychooncology 2012;21(11):1185-94.

[BREDART2013] Bredart A, Kop JL, Depauw A, Caron O, Sultan S, Leblond D et al. Short-term psychological impact of the BRCA1/2 test result in women with breast cancer according to their perceived probability of genetic predisposition to cancer. British Journal of Cancer 2013;108(5):1012-20.

[BREWSTER2012] Brewster AM, Davidson NE, McCaskill-Stevens W (2012) Chemoprevention for breast cancer: overcoming barriers to treatment. Am Soc Clin Oncol Educ Book: 85-90

[CHAI2014] Chai X, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C et al. Use of risk-reducing surgeries in a prospective cohort of 1,499 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2014;148(2):397-406.

[CULVER2011] Culver JO, MacDonald DJ, Thornton AA, Sand SR, Grant M, Bowen DJ et al. Development and evaluation of a decision aid for BRCA carriers with breast cancer. Journal of Genetic Counseling 2011;20(3):294-307.

[CYPOWYJ2009] Cypowyj C, Eisinger F, Huiart L, Sobol H, Morin M, Julian-Reynier C (2009) Subjective interpretation of inconclusive BRCA1/2 cancer genetic test results and transmission of information to the relatives. Psychooncology 18: 209-15

[DENHEIJER2012] Den Heijer M, Seynaeve C, Timman R, Duivenvoorden HJ, Vanheusden K, Tilanus-Linthorst M et al. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: a prospective long-term follow-up study. Eur J Cancer 2012;48(9):1263-8.

[DONNELLY2014] Donnelly LS, Evans DG, Wiseman J, Fox J, Greenhalgh R, Affen J et al. Uptake of tamoxifen in consecutive premenopausal women under surveillance in a high-risk breast cancer clinic. Br J Cancer 2014;110(7):1681-7.

[FAGERLIN2011] Fagerlin A, Dillard AJ, Smith DM, Zikmund-Fisher BJ, Pitsch R, McClure JB et al. Women's interest in taking tamoxifen and raloxifene for breast cancer prevention: response to a tailored decision aid [http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1450-1]. Breast Cancer Research & Treatment 2011;127(3):681-8.

[GARCIA2014] Garcia C, Wendt J, Lyon L, Jones J, Littell RD, Armstrong MA et al. Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. Gynecologic Oncology 2014;132(2):428-33.

[GUEX2014] Guex P, Lesur A. Comment vivre en se sachant à haut risque de cancer du sein ? How to Experience Life as a Person at High Risk of Developing a Breast Cancer. Oncologie (2014) 16:449-454

[HAMILTON2009] Hamilton R. Genetics: breast cancer as an exemplar. Nursing Clinics of North America 2009;44(3):327-38.

[HAROUN2011] Haroun I, Graham T, Poll A, Sun P, Hill K, Weitzner E et al. Reasons for risk-reducing mastectomy versus MRI-screening in a cohort of women at high hereditary risk of breast cancer. Breast 2011;20(3):254-8.

[HUIART2002] Huiart L, Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Nogues C, Vennin P, Sobol H, Julian-Reynier C (2002) Effects of genetic consultation on perception of a family risk of breast/ovarian cancer and determinants of inaccurate perception after the consultation. *J Clin Epidemiol* 55: 665-75

[JULIANREYNIER2000] Julian-Reynier C, Eisinger F, Evans G, Foulkes W, Sobol H (2000) Variation in prophylactic surgery decisions. *Lancet* 356: 1687

[JULIANREYNIER2010] Julian-Reynier C, Bouhnik AD, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Berthet P, Lasset C et al. Time to prophylactic surgery in BRCA1/2 carriers depends on psychological and other characteristics. Genetics in Medicine 2010;12(12):801-7.

[JULIANREYNIER2011] Julian-Reynier C, Mancini J, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Bonadona V, Berthet P, Fricker JP, Caron O, Luporsi E, Noguès C. Cancer risk management strategies and perceptions of unaffected women 5 years after predictive genetic testing for BRCA1/2 mutations. Eur J Hum Genet. 2011 May;19(5):500-6.

[JULIANREYNIER2012] Julian-Reynier C, Fabre R, Coupier I, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, Mouret-Fourme E, Berthet P, Faivre L, Frenay M, Gesta P, Gladieff L, Bouhnik AD, Protière C, Noguès C. BRCA1/2 carriers: their childbearing plans and theoretical intentions about having preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis.Genet Med. 2012 May;14(5):527-34. doi: 10.1038/gim.2011.27. Epub 2012 Jan 12.

[JURASKOVA2014] Juraskova I, Butow P, Bonner C, Bell ML, Smith AB, Seccombe M, Boyle F, Reaby L, Cuzick J, Forbes JF (2014) Improving decision making about clinical trial participation - a randomised controlled trial of a decision aid for women considering participation in the IBIS-II breast cancer prevention trial. *Br J Cancer* 111: 1-7

[KELLY2014] Kelly KM, Ellington L, Schoenberg N, Agarwal P, Jackson T, Dickinson S et al. Linking genetic counseling content to short-term outcomes in individuals at elevated breast cancer risk. J Genet Couns 2014;23(5):838-48.

[KLITZMAN2010] Klitzman R, Chung W. The process of deciding about prophylactic surgery for breast and ovarian cancer: Patient questions, uncertainties, and communication. Am J Med Genet A. 2010 Jan;152A(1):52-66. doi: 10.1002/ajmg.a.33068.

[KORFAGE2013] Korfage IJ, Fuhrel-Forbis A, Ubel PA, Zikmund-Fisher BJ, Greene SM, McClure JB, Smith DM, Alford SH, Fagerlin A (2013) Informed choice about breast cancer prevention: randomized controlled trial of an online decision aid intervention. *Breast Cancer Res* 15: R74

[KURIAN2012] Kurian AW, Munoz DF, Rust P, Schackmann EA, Smith M, Clarke L et al. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology 2012;30(5):497-506.

[LANDSBERGEN2010] Landsbergen KM, Prins JB, Kamm YJ, Brunner HG, Hoogerbrugge N. Female BRCA mutation carriers with a preference for prophylactic mastectomy are more likely to participate an educational-support group and to proceed with the preferred intervention within 2 years. Familial Cancer 2010;9(2):213-20.

[MAUNSELL2014] Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Sarto GE et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2014;32(14):1427-36.

[METCALFE2014A] Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ 2014;348:g226.

[METCALFE2014C] Metcalfe KA, Kim-Sing C, Ghadirian P, Sun P, Narod SA (2014) Health care provider recommendations for reducing cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Clin Genet 85: 21-30

[MILLER2011] Miller SM, Roussi P, Daly MB, Scarpato J (2010) New strategies in ovarian cancer: uptake and experience of women at high risk of ovarian cancer who are considering risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Clin Cancer Res* 16: 5094-106

[MURPHY2012] Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW (2012) Adherence to adjuvant

hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 134: 459-78

[OBERGGUGENBERGER2011] Oberguggenberger A, Hubalek M, Sztankay M, Meraner V, Beer B, Oberacher H, Giesinger J, Kemmler G, Egle D, Gamper EM, Sperner-Unterweger B, Holzner B (2011) Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs). *Breast Cancer Res Treat* 128: 553-61

[O'CONNOR2009] O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB, Entwistle VA, Fiset V, Holmes-Rovner M, Khangura S, Llewellyn-Thomas H, Rovner D (2009) Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001431

[ONEILL2009] O'Neill SM, Rubinstein WS, Sener SF, Weissman SM, Newlin AC, West DK et al. Psychological impact of recall in high-risk breast MRI screening. Breast Cancer Research & Treatment 2009;115(2):365-71.

[ONEILL2010] O'Neill SC, Valdimarsdottir HB, Demarco TA, Peshkin BN, Graves KD, Brown K et al. BRCA1/2 test results impact risk management attitudes, intentions, and uptake. Breast Cancer Research & Treatment 2010;124(3):755-64.

[PORTNOY2014] Portnoy DB, Loud JT, Han PK, Mai PL, Greene MH. Effects of false-positive cancer screenings and cancer worry on risk-reducing surgery among BRCA1/2 carriers. Health Psychol 2015;34(7):709-17.

[PUJOL2012] Pujol P, Lasset C, Berthet P, Dugast C, Delaloge S, Fricker JP et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. Familial Cancer 2012;11(1):77-84.

[REIMERS2012] Reimers L, Crew KD (2012) Tamoxifen vs Raloxifene vs Exemestane for Chemoprevention. *Curr Breast Cancer Rep* 4: 207-215

[ROETZHEIM2015] Roetzheim RG, Lee JH, Fulp W, Matos Gomez E, Clayton E, Tollin S, Khakpour N, Laronga C, Lee MC, Kiluk JV (2015) Acceptance and adherence to chemoprevention among women at increased risk of breast cancer. *Breast* 24: 51-6

[ROPKA2010] Ropka ME, Keim J, Philbrick JT (2010) Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 28: 3090-5

[ROUSSI2010] Roussi P, Sherman KA, Miller S, Buzaglo J, Daly M, Taylor A, Ross E, Godwin A (2010) Enhanced counselling for women undergoing BRCA1/2 testing: Impact on knowledge and psychological distress-results from a randomised clinical trial. *Psychol Health* 25: 401-15

[SIDON2012] Sidon L, Ingham S, Clancy T, Clayton R, Clarke A, Jones EA et al. Uptake of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: evidence for lower uptake in women affected by breast cancer and older women. British Journal of Cancer 2012;106(4):775-9.

[SINGH2013] Singh K, Lester J, Karlan B, Bresee C, Geva T, Gordon O. Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2013;208(4):329.

[SPIEGEL2011] Spiegel TN, Esplen MJ, Hill KA, Wong J, Causer PA, Warner E. Psychological impact of recall on women with BRCA mutations undergoing MRI surveillance. Breast 2011;20(5):424-30.

[TONG2014] Tong A, Kelly S, Nusbaum R, Graves K, Peshkin BN, Valdimarsdottir HB, Wood M, McKinnon W, Garber J, McCormick SR, Jandorf L, Schwartz MD (2015) Intentions for risk-reducing surgery among high-risk women referred for BRCA1/BRCA2 genetic counseling. Psychooncology 24: 33-9

[THIS2012] This P, de la RA, Savignoni A, Falcou MC, Tardivon A, Thibault F et al. Breast and ovarian cancer risk management in a French cohort of 158 women carrying a BRCA1 or BRCA2 germline mutation: patient choices and outcome. Familial Cancer 2012;11(3):473-82.

[TONG2015] Tong A, Kelly S, Nusbaum R, Graves K, Peshkin BN, Valdimarsdottir HB et al. Intentions for risk-reducing surgery among high-risk women referred for BRCA1/BRCA2 genetic counseling. Psychooncology 2015;24(1):33-9.

[UNDERHILL2014] Underhill ML, Crotser CB (2014) Seeking balance: decision support needs of women without cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Genet Couns* 23: 350-62

[VANDRIEL2014] van Driel CM, Eltahir Y, de VJ, Jaspers JP, Oosterwijk JC, Mourits MJ et al. Risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: factors influencing uptake and timing. Maturitas 2014;77(2):180-4.

[VOS2012]. Vos J, Gomez-Garcia E, Oosterwijk JC, Menko FH, Stoel RD, van Asperen CJ, Jansen AM, Stiggelbout AM, Tibben A (2012) Opening the psychological black box in genetic counseling. The psychological impact of DNA testing is predicted by the counselees' perception, the medical impact by the pathogenic or uninformative BRCA1/2-result. *Psychooncology*

[WATERS2010] Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(2):443-6.

Références bibliographiques issues de la veille après les dernières réunions des membres du groupe de travail (réunion plénière du 21/03/2016 et réunion des coordonnateurs du 01/04/2016) et jusqu'au 21 novembre 2016 inclus :

Giannakeas V, Sopik V, Shestopaloff K, Iqbal J, Rosen B, Akbari M, Narod SA. À model for estimating ovarian cancer risk: application for preventive oophorectomy. Gynecol Oncol. 2015 Nov;139(2):242-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.08.020. Epub 2015 Sep 2.

Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, Kim-Sing C, Tung N, Friedman S, Senter L, Weitzel J, Karlan B, Moller P, Sun P, Narod SA ; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer. 2015 Sep 1;137(5):1136-46. doi: 10.1002/ijc.29386. Epub 2014 Dec 18.

Van Driel CM, de Bock GH, Arts HJ, Sie AS, Hollema H, Oosterwijk JC, Mourits MJ. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. Maturitas. 2015 Mar;80(3):318-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.009. Epub 2014 Dec 30.

Hallam S, Govindarajulu S, Huckett B, Bahl A. BRCA1/2 Mutation-associated Breast Cancer, Wide Local Excision and Radiotherapy or Unilateral Mastectomy: A Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2015 Sep;27(9):527-35. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.001. Epub 2015 Jun 22.

Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, Lu KH, Fernandez RO, Salvo G, Ramirez PT. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. Gynecol Oncol. 2015 Dec;139(3):568-72. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.018. Epub 2015 Sep 25.

Kim J, Skrzynia C, Mersereau JE. A pilot study of BRCA mutation carriers' knowledge about the clinical impact of prophylactic-oophorectomy and views on fertility consultation: a single-center pilot study. J Genet Couns. 2015 Feb;24(1):149-57. doi: 10.1007/s10897-014-9747-y. Epub 2014 Aug 15.

De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2015 Sep;22(9):2876-80. doi: 10.1245/s10434-015-4532-1. Epub 2015 Mar 26.

Teixeira N, Mourits MJ, Vos JR, Kolk DM, Jansen L, Oosterwijk JC, Bock GH. Ovarian cancer in BRCA1/2 mutation carriers: The impact of mutation position and family history on the cancer risk. Maturitas. 2015 Oct;82(2):197-202. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.001. Epub 2015 Jul 9.

Kim SI, Lim MC, Lee DO, Kong SY, Seo SS, Kang S, Lee ES, Park SY. Uptake of risk-reducing salpingo-oophorectomy among female BRCA mutation carriers: experience at the National Cancer Center of Korea. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Jan;142(1):333-40. doi: 10.1007/s00432-015-2051-x. Epub 2015 Oct 5.

Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL, Gronwald J, Lynch HT, Huzarski T, Demsky R, Foulkes WD, Senter L, Friedman S, Ainsworth P, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Weight gain after oophorectomy among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Womens Health (Lond). 2015 Jul;11(4):453-9. doi: 10.2217/WHE.15.4. Epub 2015 Aug 10.

Segev Y, Rosen B, Lubinski J, Gronwald J, Lynch HT, Moller P, Kim-Sing C, Ghadirian P, Karlan B, Eng C, Gilchrist D, Neuhausen SL, Eisen A, Friedman E, Euhus D, Ping S, Narod SA ; Hereditary Breast Cancer Study Group. Risk factors for endometrial cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a case control study. Fam Cancer. 2015 Sep;14(3):383-91. doi: 10.1007/s10689-015-9798-8.

Wevers MR, Schmidt MK, Engelhardt EG, Verhoef S, Hooning MJ, Kriege M, Seynaeve C, Collée M, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Koppert LB, Witkamp AJ, Rutgers EJ, Aaronson NK, Rookus MA, Ausems MG. Timing of risk reducing mastectomy in breast cancer patients carrying a BRCA1/2 mutation: retrospective data from the Dutch HEBON study. Fam Cancer. 2015 Sep;14(3):355-63. doi: 10.1007/s10689-015-9788-x.

Kelly KM, Ellington L, Schoenberg N, Jackson T, Dickinson S, Porter K, Leventhal H, Andrykowski M. Genetic counseling content: How does it impact health behavior? J Behav Med. 2015 Oct;38(5):766-76. doi: 10.1007/s10865-014-9613-2. Epub 2014 Dec 23.

Witt J, Elwyn G, Wood F, Rogers MT, Menon U, Brain K. Adapting the coping in deliberation (CODE) framework: a multi-method approach in the context of familial ovarian cancer risk management. Patient Educ Couns. 2014 Nov;97(2):200-10. doi: 10.1016/j.pec.2014.07.004. Epub 2014 Jul 14.

Rosenberg SM, Sepucha K, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Meyer ME, Schapira L, Come SE, Borges VF, Golshan M, Winer EP, Partridge AH. Local Therapy Decision-Making and Contralateral Prophylactic Mastectomy in Young Women with Early-Stage Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2015 Nov;22(12):3809-15. doi: 10.1245/s10434-015-4572-6. Epub 2015 May 1.

Semple J, Metcalfe KA, Lubinski J, Huzarski T, Gronwald J, Armel S, Lynch HT, Karlan B, Foulkes W, Singer CF, Neuhausen SL, Eng C, Iqbal J, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Does the age of breast cancer diagnosis in first-degree relatives impact on the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers? Breast Cancer Res Treat. 2015 Nov;154(1):163-9.

Drooger J, Akdeniz D, Pignol JP, Koppert LB, McCool D, Seynaeve CM, Hooning MJ, Jager A. Adjuvant radiotherapy for primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and risk of contralateral breast cancer with special attention to patients irradiated at younger age. Breast Cancer Res Treat. 2015 Nov;154(1):171-80.

Van der Aa JE, Hoogendam JP, Butter ES, Ausems MG, Verheijen RH, Zweemer RP. The effect of personal medical history and family history of cancer on the uptake of risk-reducing salpingo-oophorectomy. Fam Cancer. 2015 Dec;14(4):539-44. doi: 10.1007/s10689-015-9827-7.

Blok F, Roes EM, van Leenders GJ, van Beekhuizen HJ. The lack of clinical value of peritoneal washing cytology in high risk patients undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy: a retrospective study and review. BMC Cancer. 2016 Jan 14;16:18. doi: 10.1186/s12885-015-2011-5.

Menkiszak J, Chudecka-Głaz A, Gronwald J, Cymbaluk-Płoska A, Celewicz A, Świniarska M, Wężowska M, Bedner R, Zielińska D, Tarnowska P, Jakubowicz J, Kojs Z. Prophylactic salpingo-oophorectomy in BRCA1 mutation carriers and postoperative incidence of peritoneal and breast cancers. J Ovarian Res. 2016 Feb 29;9:11. doi: 10.1186/s13048-016-0220-4.

Flippo-Morton T, Walsh K, Chambers K, Amacker-North L, White B, Sarantou T, Boselli DM, White RL Jr. Surgical Decision Making in the BRCA-Positive Population: Institutional Experience and Comparison with Recent Literature. Breast J. 2016 Jan-Feb;22(1):35-44. doi: 10.1111/tbj.12521. Epub 2015 Dec 23.

Podo F, Santoro F, Di Leo G, Manoukian S, de Giacomi C, Corcione S, Cortesi L, Carbonaro LA, Trimboli RM, Cilotti A, Preda L, Bonanni B, Pensabene M, Martincich L, Savarese A, Contegiacomo A, Sardanelli F. Triple-Negative versus Non-Triple-Negative Breast Cancers in High-Risk Women: Phenotype Features and Survival from the HIBCRIT-1 MRI-Including Screening Study. Clin Cancer Res. 2016 Feb 15;22(4):895-904. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0459. Epub 2015 Oct 26.

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
Impression :
ISSN 2104-953X
ISBN : 978-2-37219-318-4
ISBN net : 978-2-37219-319-1

DEPÔT LÉGAL MAI 2017

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

RECOBRCATHES17

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER