



HAL
open science

Population mutée BRCA 1 et 2 à La Réunion : caractéristiques régionales et place de la consultation d'oncogénétique dans les pratiques locales

Anne-Laure Costa Ayme

► To cite this version:

Anne-Laure Costa Ayme. Population mutée BRCA 1 et 2 à La Réunion : caractéristiques régionales et place de la consultation d'oncogénétique dans les pratiques locales. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01097329

HAL Id: dumas-01097329

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01097329>

Submitted on 19 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITÉ BORDEAUX 2
UFR DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2014

Thèse n° 3068

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 septembre 2014

Par Anne-Laure COSTA

Née le 18/09/1983 à Paris 15ème (75)

POPULATION MUTEE BRCA 1 ET 2 A LA REUNION :
caractéristiques régionales
et place de la consultation d'oncogénétique dans les pratiques locales

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Rapporteur de thèse : Madame le Docteur Sylvia GIARD

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY.....Président
Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES.....Jury
Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU.....Jury
Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD.....Jury
Monsieur le Docteur George BARAU.....Jury

TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION	13
<u>1 MUTATIONS DES GENES BRCA1 ET BRCA2</u>	13
1.1 RAPPELS	13
1.2 BRCA ET CANCER	14
1.2.1 Gènes de prédisposition	14
1.2.2 Epidémiologie	15
1.2.3 Autres cancers associés	17
<u>2 DU DIAGNOSTIC A LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</u>	18
2.1 INDICATIONS AU DEPISTAGE DES FEMMES A HAUT RISQUE HEREDITAIRE	18
2.2 FORMES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET MARQUEURS IMMUNOHISTOCHEMISTIQUES EVOCATEURS	20
2.2.1 Cancers du sein	21
2.2.1.1 <i>Cancers du sein à haut risque héréditaire en dehors de tout antécédent familial</i>	
2.2.1.2 <i>Caractéristiques tumorales des cancers du sein chez les femmes mutées BRCA</i>	
2.2.2 Cancers de l'ovaire	22
2.3 FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS PROTECTEURS	22
2.3.1 Facteurs de risque	22
2.3.2 Facteurs protecteurs	23
2.4 TRAITEMENT CURATIF	24
2.4.1 cancers du sein	24
2.4.2 cancers de l'ovaire	25
2.5 STRATEGIES CHIRURGICALES DE REDUCTION DU RISQUE DE CANCER CHEZ LES FEMMES AVEC PREDISPOSITION GENETIQUE	26
2.5.1 Mastectomie prophylactique	26
2.5.2 Annexeomie bilatérale prophylactique	27
2.5.3 Chimio-prévention	28
2.6 SURVEILLANCE	29
2.6.1 Des patientes mutées BRCA indemnes de cancer	29
2.6.2 Des patientes mutées BRCA après cancer du sein ou de l'ovaire	30
2.6.3 Des patientes mutées BRCA après chirurgie prophylactique	30

<u>3 MODALITES DU DEPISTAGE GENETIQUE</u>	30
<u>4 LES MUTATIONS BRCA DANS LE MONDE</u>	31
<u>5 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION REUNIONNAISE</u>	34
5.1 EPIDEMIOLOGIE	34
5.1.1 Analyse démographique	34
5.1.2 Cancer du sein à la Réunion	35
5.1.3 Cancer de l'ovaire à la Réunion	36
5.2 ETHNICITE, CULTURE ET GENETIQUE REUNIONNAISES	36
5.2.1 Histoire du peuplement réunionnais	36
5.2.2 Ethnies et Cultures réunionnaises	37
5.2.3 Génétique réunionnaise	37
<u>6 JUSTIFICATION DE L'ETUDE</u>	38
II MATERIEL ET METHODE	38
<u>1 PRECISIONS SUR LES MODALITES DE DEPISTAGE GENETIQUE SUR L'ILE DE LA REUNION</u>	38
<u>2 POPULATION DE L'ETUDE, CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION</u>	39
<u>3 RECUEIL DE DONNEES</u>	39
<u>4 CRITERES DE JUGEMENT</u>	40
<u>5 ETUDE STATISTIQUE</u>	41
III RESULTATS	41
<u>1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION MUTEE BRCA 1 OU 2 A LA REUNION</u>	41
1.1 Caractéristiques épidémiologiques	41
1.2 Porteurs sains et porteurs malades	42
1.3 Contexte familial	43
1.4 Circonstances du dépistage génétique	44
1.5 Mutations familiales	45

<u>2 CARACTERISTIQUES DES CANCERS CHEZ LES SUJETS PORTEURS D'UNE MUTATION BRCA A LA REUNION</u>	45
2.1 Cancers du sein	45
2.2 Cancers de l'ovaire et du péritoine	47
2.3 Autres cancers initiaux	49
2.4 Cancers secondaires	50
2.5 Stratégies chirurgicales de réduction du risque de cancer	51
<u>3 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PORTEURS DE LA MUTATION BRCA 2 2840C>A DE L'EXON 11</u>	52
<u>4 ETUDE COMPARATIVE DES CANCERS DU SEIN INITIAUX CHEZ LES PATIENTS MUTES REUNIONNAIS AVEC LA COHORTE NATIONALE GENEPSO</u>	53
4.1 Proportions BRCA 1 / BRCA 2	53
4.2 Circonstance de découverte du cancer	54
4.3 Taille tumorale sur pièce d'exérèse	55
4.4 Forme anatomopathologique du cancer	56
4.5 Grade SBR	58
4.6 Récepteurs hormonaux	59
4.7 Statut HER2	61
IV DISCUSSION	62
<u>1 LIMITES DE L'ETUDE</u>	62
<u>2 CARACTERISTIQUES PARTICULIERES DE LA POPULATION REUNIONNAISE MUTEE</u>	63
<u>3 CANCER DU SEIN LIE A UNE MUTATION BRCA 1 OU 2 A LA REUNION</u>	66
<u>4 PLACE DE LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE A LA REUNION</u>	68
V CONCLUSION	69

TABLE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Répartition des syndromes sein-ovaires héréditaires	17
<u>Figure 2</u> : Arbre décisionnel selon le score d'Eisinger, HAS 2014	19
<u>Figure 3</u> : Répartition des causes de décès en Métropole, à la Réunion et à Mayotte (ARS Océan Indien) .	35
<u>Figure 4</u> : Proportions des mutations BRCA 1 et 2 à la Réunion et en France métropolitaine	54
<u>Figure 5</u> : Circonstances de découverte du cancer initial du sein à La Réunion et en France métropolitaine	55
<u>Figure 6</u> : Stade T de la classification TNM des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à la Réunion et en France métropolitaine	56
<u>Figure 7</u> : Types anatomopathologiques des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine	57
<u>Figure 8</u> : Grades SBR des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine	59
<u>Figure 9</u> : Récepteurs hormonaux des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine	60
<u>Figure 10</u> : Statut HER2 des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine	62

TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : mutations fondatrices BRCA 1 et 2 dans le monde	33
<u>Tableau 2</u> : Répartition des porteurs sains et malades dans la population mutée BRCA réunionnaise	42
<u>Tableau 3</u> : Ages du cancer initial dans la population mutée BRCA réunionnaise	42
<u>Tableau 4</u> : Proportions des sujets mutés BRCA réunionnais en fonction de leurs apparentés atteints	43
<u>Tableau 5</u> : Indications à la recherche de mutation BRCA 1 et 2 chez les patients réunionnais	44
<u>Tableau 6</u> : Caractéristiques globales des cancers du sein (initiaux et secondaires) dans la population réunionnaise mutée BRCA	47
<u>Tableau 7</u> : Caractéristiques globales des cancers type ovaire dans la population réunionnaise mutée BRCA	49
<u>Tableau 8</u> : Cancers secondaires, uniques et multiples, des sujets mutés réunionnais, en fonction du gène BRCA muté	50
<u>Tableau 9</u> : Chirurgie prophylactique en fonction du statut indemne ou atteint d'un cancer chez les femmes réunionnaises mutées BRCA	51
<u>Tableau 10</u> : Caractéristiques des cancers du sein (initiaux et secondaires) liés à la mutation 2840 C>A exon 11 BRCA 2 à La Réunion	53
<u>Tableau 11</u> : Proportions des mutations BRCA 1 et 2 à la Réunion et en France métropolitaine	53
<u>Tableau 12</u> : Circonstances de découverte du cancer initial du sein lié à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine	54
<u>Tableau 13</u> : Stade T de la classification TNM des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à la Réunion et en France métropolitaine	56
<u>Tableau 14</u> : Types anatomopathologiques des cancers du sein liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine	57
<u>Tableau 15</u> : Grades SBR des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine	59

Tableau 16 : Récepteurs hormonaux des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine60

Tableau 17 : Statut HER2 des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine61

LISTE DES ABREVIATIONS

A : Adénine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

BIC : Breast International Core

BI-RADS : Breast Imaging Reporting and Data Système Scale

BRCA : BReast CAncer

C : Cytosine

CEROG : Comité d'Ethique de la Recherche en Gynécologie et Obstétrique

CIMBA : Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA 1/2

Del : Délétion

G : Guanine

HAS : Haute Autorité de Santé

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

IBCCS : International BRCA 1/2 Carriers Cohort Study

INCa : Institut National du Cancer

Ins : Insertion

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MMR : Mis Match Repair

OCCR : Ovarian Cluster Region

PAM : Plaque Aréolo Mamelonaire

PARP : Poly ADP-Ribose Polymérase

RH : Récepteurs Hormonaux

T : Thymine

TN : Triple Négatif

SBR : Scarff Bloom Richardson

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators

SNP : Single Nucleotid Polymorphism

U: Uracyl

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur DALLAY,

Cher Maître, merci de m'avoir fait l'honneur d'être Président du jury de ma thèse. Mon passage à Bordeaux, au sein de votre équipe, m'a laissé des souvenirs inoubliables et une expérience forte. Votre gentillesse ainsi que l'attention que vous m'avez portée m'a beaucoup touchée. J'espère continuer à vous croiser régulièrement, à la Réunion ou à Bordeaux...

A Monsieur le Professeur BOUKERROU,

Cher Malik, merci d'avoir dirigé ma thèse. Le respect que je te porte est incommensurable. Tu m'as énormément influencée au cours de mon internat, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci d'avoir été comme un père pour moi, de m'avoir acceptée comme je suis, merci de ton investissement dans ma formation. Je reste une fan inconditionnelle de ton style... inimitable. En espérant pouvoir continuer à te tutoyer longtemps...

A Monsieur le Professeur VON THEOBALD,

Cher Maître, merci d'avoir fait partie de mon jury de thèse. J'ai effectué mon dernier semestre d'interne dans votre service avec un plaisir que j'espère partagé. Votre équipe est une belle réussite, alliant compétence, dynamisme, et sympathie. Tant au bloc opératoire qu'en salle d'accouchement, j'ai pu finaliser ma formation comme je le souhaitais. Ce fut un stage sur-mesure, merci...

A Monsieur le Professeur BUSSIERES,

Cher Maître, merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié les interventions passées à vos côtés. Votre expérience au sein de l'Institut Bergonié me semblait indispensable au moment de choisir les personnes qui jugeraient cette thèse.

J'espère que les internes Océan Indien continueront à avoir la chance de travailler avec vous, votre centre étant un pilier dans notre formation...

A Monsieur le Docteur BARAU,

Cher Maître, merci d'avoir fait partie de mon jury. Je garde d'excellents souvenirs de mes gardes et interventions avec vous, de nos longues discussions au milieu de la nuit, de votre philosophie de vie, de votre calme, courtoisie et pédagogie, en toute circonstance. Merci de la confiance que vous m'avez accordée à mes débuts, vos encouragements, merci pour vos conseils à la fin de mon internat. Je vous confie un petit secret : tous les internes de gynécologie-obstétrique qui passent à St Pierre vous adorent, sans exception...

A Madame le Docteur Sylvia GIARD,

Cher Docteur, merci d'avoir accepté le rôle de Rapporteur de thèse. Vos conseils précis, le temps que vous m'avez consacré, vos relectures, votre intérêt pour mon travail, m'ont été d'une aide précieuse. Je vous suis extrêmement reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi....

A Julien,

Doudou, franchement, respect. Le concours de la P1, le concours de l'Internat, le mariage, 2 bébés, les gardes, la Thèse.... Et toujours présent, 13 ans que ça dure !

Je ne ferais pas la liste de tout ce que tu as été capable de faire pour moi pendant que j'écrivais cette thèse, ça prendrait trop de pages et mon Directeur a dit de faire court...

Merci pour tout, je ne serais pas Moi sans Toi, je t'aime de tout mon coeur...

A mes filles, Chloé et Anaïs,

Mes chéries, MERCI D'AVOIR FAIT VOS NUITS !! Merci d'être si mignonnes, belles et adorables, en toute objectivité. Merci de ne pas faire vivre un enfer à votre père quand je suis de garde, merci d'être si gentilles quand on sort prendre l'apéro avec nos amis....

Merci d'avoir fait de moi une Maman, vous êtes ma plus belle réussite, je vous aime plus que tout...

A mes amis,

Partenaires de toujours, dans les galères, dans les succès, dans le boulot, dans la vie, votre présence à mes côtés est une force...

A Mélanie et Alexy, et leurs moitiés, qui me connaissent et me supportent mieux que personne...

A Loïc et Fanny, toujours là quand il faut, merci d'avoir été présents quand j'en avais besoin, votre départ pour Périgueux va laisser un grand vide...

A Emily et Julie, mes meilleures amies, mes témoins, mes plus vieilles copines, malgré la distance, nous restons connectées, c'est fou...

A Muriel et Mélanie, mère et soeur d'adoption, je vous aime si fort !

A Anne et Didier, mes supers voisins, merci de votre soutien inconditionnel et des bières de réconfort...

A Bérénice et Claire, thésées avant moi, pour vos conseils... "C'est bon...Je suis laaaaarge !!!" "aaaaaaahhhh je vais jamais y arriver !!!" la cyclothymie du thésard...

A Candice et Pédro, mes chouchous, dire que Pédro était mon interne et moi son externe aux urgences traumatologie à Versailles, ça nous rajeunit pas hein !

code rouge, aux sutures périnéales galère, aux bons et mauvais moments qui font de nos métiers un sacerdoce... A notre travail d'équipe, à nos débriefing, et nos cafés-clopes, à nos rires et nos pleurs....

Un interne n'est rien sans sage-femme qui l'encadre, j'espère ne jamais oublier nos premiers pas ensemble...

A toutes les infirmières de gynéco que j'ai croisées, à vos discrets conseils derrière les portes des patientes, rectifiant mes conduites à tenir de manière diplomatique.... Aux IBODE et IADE, à mes rayons de soleil qui se reconnaîtront... Qu'est ce qu'on ferait sans vous...

A mes patientes, grâce à qui j'apprends en permanence... A leur gentillesse, leurs coups de gueules, leur courage... Certaines m'auront marquée pour toujours.

A Nathalie Oberlain, pour avoir organisé mon pot de thèse, et pour toutes les petites attentions que tu as pour moi...

Aux bonnes âmes qui ont participé à mon travail de thèse, qui m'ont aidée, et avec qui j'espère garder le contact :

Dr Greget, Dr Carrasset, Marie Jonzo, Maryse Hoarau, Dr Cartault, Jeannine Vellayoudom, Dr Randrianaivo, Mireille Irabe, Dr Emmanuelle Fourme, Dr Huiart, Cyril Ferdinus, Dr Anne Floquet, Dr Michel Longy... et Nathalie Lebeau pour les cours de créole un samedi de garde...

A tous ceux dont j'ai oublié de mentionner le nom...

A Facebook pour les pauses entre deux paragraphes et qui permet à votre directeur de thèse de savoir exactement où et quand vous travaillez... ou pas !

I INTRODUCTION

1 MUTATIONS DES GENES BRCA1 ET BRCA2

1.1 RAPPELS

L'ADN humain s'organise en une succession de paires de bases, alternant exons, séquences codantes, et introns, séquences non-codantes. Un brin d'ADN comporte également deux extrémités, la 5' et la 3', guidant la transcription en ARN primaire, puis en ARN messager, après excision des introns et épissage des exons, par le biais d'un processus multimoléculaire complexe. Cet ARN messager sera ensuite traduit en protéine, chaque acide aminé correspondant à un triplet de nucléotides, le codon. La traduction commence invariablement par un codon d'initiation (AUG) et se termine par un codon stop (UAG, UAA ou UGA). La protéine ainsi obtenue subit de multiples modifications telles qu'un repliement tridimensionnel, une glycosylation, le transport vers un site spécifique, avant de devenir fonctionnelle.

L'ensemble de cette mécanique moléculaire peut donc rencontrer à chaque étape des événements perturbant le résultat final. Ces variations de fonctionnement, quand elles concernent les séquences d'un gène, sont classiquement appelées mutations. On peut les classer en :

- délétion d'un gène entier
- duplication d'un gène entier
- interruption d'un gène par un réarrangement chromosomique
- délétion ou duplication d'un ou de plusieurs exons d'un gène
- mutations dans le promoteur ou d'autres séquences régulatrices
- mutation qui affecte l'épissage en altérant un site d'épissage existant
- mutation qui affecte l'épissage en activant un site d'épissage cryptique
- mutation qui décale le cadre de lecture
- mutation qui introduit un codon stop prématuré (mutation non-sens)
- mutation qui entraîne la substitution d'un acide aminé dans la protéine par un autre acide aminé (mutation faux-sens)
- mutation qui modifie un codon sans changer la nature de l'acide aminé codé (substitution synonyme).

Chaque mutation impliquant une variation du génotype (ensemble des caractéristiques

génétiques d'un individu), modifie donc potentiellement le phénotype (ensemble des caractéristiques protéiques d'un individu), au terme d'un processus multifactoriel encore mal défini. La corrélation génotype-phénotype est rarement évidente, chaque gène interagissant avec le milieu cellulaire, d'autres gènes, et pouvant être modulé par le milieu extérieur (1) (2).

L'implication de ces phénomènes génétiques dans la survenue d'un cancer peut être expliquée par 2 entités :

- les oncogènes, dont les formes non actives sont impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Leur activation, pouvant être liée à une infection virale, conduit à un gain de fonction. On peut citer par exemple les oncogènes HRAS (signalisation cellulaire) et MYC (structure chromosomique).
- les gènes supresseurs de tumeur, impliqués dans la réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. La phase la plus sensible est la phase G1/S, où interviennent par exemple les protéines p53, RB et ATM. Leur perte de fonction inactive alors ces différents processus (1) (3) (4).

1.2 BRCA ET CANCER

1.2.1 Gènes de prédisposition

La plupart des mutations sont acquises (somatiques) au cours de la transformation tumorale. Cependant, certaines sont présentes dès la conception (mutations constitutionnelles, ou encore germinales). Ces dernières touchent fréquemment les gènes supresseurs de tumeur mais aussi certains oncogènes. Elles constituent la base de la prédisposition génétique aux cancers. Ce terme de prédisposition comporte une notion de risque relatif. En effet, il s'agit de l'augmentation du risque de cancer d'une personne, mesurée par rapport au risque moyen de la population générale. Elles sont le plus souvent transmises selon un mode dominant, pouvant conduire à une concentration familiale de cancer (4).

Les gènes BRCA 1 (BReast CAncer 1) et BRCA 2 (BReast CAncer 2), en sont un exemple concret. Il s'agit de deux gènes de respectivement 22 et 26 exons, dont la séquence génomique est d'environ 100kb, et dont l'exon 11 est particulièrement grand. Gènes supresseurs de tumeur, leurs protéines interviennent au cours du cycle cellulaire, et préservent la structure chromosomique, en assurant la réparation de l'ADN, la

recombinaison, le contrôle du cycle cellulaire et la transcription d'autres gènes. A ce jour, plus de 1000 mutations ont été identifiées pour BRCA 1 et 2 confondus, et se transmettent de façon autosomique dominante, avec une pénétrance quasi complète (5).

Situés sur le chromosome 17 (17q21) pour BRCA 1 et le chromosome 13 (13q14) pour BRCA 2, ils ont été mis en évidence et clonés respectivement en 1994 et 1995 (6) (7) (8).

La majorité des mutations conduisent à une protéine tronquée et donc inactive, par la formation d'un codon stop prématuré, de petites délétions ou insertions modifiant le cadre de lecture, anomalie d'épissage et enfin de réarrangements de grande taille (5) (9) (10).

Il existe également pour ces gènes de nombreuses formes variantes, classées en variant neutre, délétère ou de pathogénicité indéterminée. Microsatellites (Short Tandem Repeats), télomères (extrémités des chromosomes), ou SNP (Single Nucleotide Polymorphism), ces variants ne sont pas des mutations à proprement parler mais une variation commune de la séquence des gènes dans une population donnée (4) (9). Quand ces variations touchent l'allèle non muté, elles peuvent alors influencer la transcription de l'allèle muté et ainsi modifier le risque de cancer (11). Par exemple le SNP rs16942 diminue le risque de cancer du sein parmi les porteurs BRCA1 ($p = 0,003$)(12) , le SNP rs 3814113 diminue le risque de cancer de l'ovaire parmi les porteurs BRCA 1 et 2 ($p = 0,0005$) (13) , ou encore l'association de variants avec la longueur des télomères peut moduler l'expression de récepteurs tumoraux aux oestrogènes, et donc les caractéristiques propres du cancer du sein chez les porteurs BRCA 1 (14). On décrit également une région centrale du gène BRCA 2, The Ovarian Cluster Region (OCCR) (15), conférant un risque augmenté de cancer de l'ovaire par rapport aux autres régions du gène, lorsqu'y siège une mutation (16) (17) (18). La connaissance de ces modificateurs génétiques reste encore du domaine de l'évaluation clinique. Leur application directe dans les pratiques actuelles ne fait pas encore l'objet de consensus mais semble un champ prometteur dans l'avenir pour adapter de façon plus personnalisée les différentes stratégies de prise en charge (19).

1.2.2 Epidémiologie

Environ 5% à 10 % des cancers sont d'origine génétique (20). En France, dans les syndromes sein-ovaire quand l'histoire familiale évoque une hérédité, la recherche de mutations BRCA n'est positive que dans 15 % des cas (9). La fréquence des porteurs d'une mutation BRCA 1 ou 2 se situe quant à elle entre 1/300 et 1/800 (20). Enfin, les mutations du gène BRCA 2 concernent 17 à 39 % des mutations BRCA (21).

Selon les études, on peut estimer que les femmes porteuses d'une mutation délétère (pathogène) de BRCA 1 ou 2 ont :

- de 40 à 85 % de risque de développer un cancer du sein avant 70 ans. Le risque de la population générale est de 10 %.

- de 10 à 63 % de risque de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans. Le risque de la population général est alors de 1 % (22).

Si on distingue BRCA 1 de BRCA 2 :

- le risque de développer un cancer du sein à 70 ans est de 65 % pour BRCA 1 et 45% pour BRCA 2

- le risque de développer un cancer de l'ovaire à 70 ans est de 39 % pour BRCA 1 et 11 % pour BRCA 2 (17) (22).

Avant 45 ans, le risque de cancer du sein pour BRCA 1 est de l'ordre de 25%, 7% pour BRCA 2. Pour le cancer de l'ovaire, ce risque est de 10 % pour BRCA 1 et de 7 % pour BRCA 2. (22)

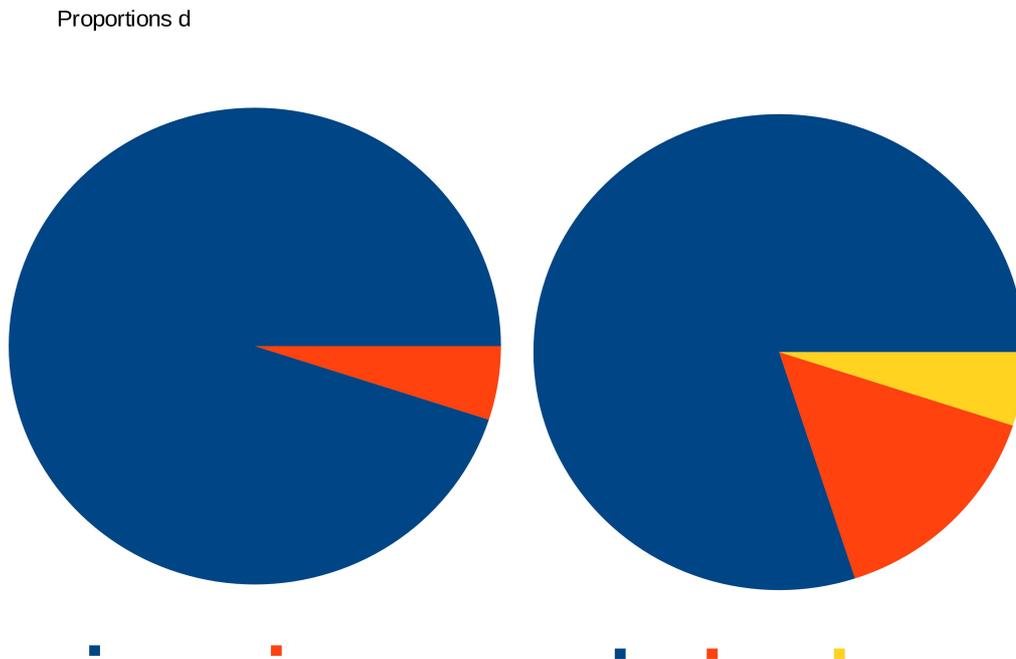
Le risque annuel de cancer controlatéral du sein se situe quant à lui autour des 5% pour BRCA 1, et des 3 % pour BRCA 2 (20). A 70 ans, il est de 83 % pour BRCA 1 et 62 % pour BRCA 2 (23). Les patientes âgées de moins de 50 ans au moment du diagnostic initial de cancer du sein, ou ayant deux ou plus apparentés atteints, sont les plus à risque de cancer controlatéral (24).

Pour les patientes ayant développé un cancer du sein, leur risque de cancer de l'ovaire à 10 ans est de 12,7 % pour les BRCA 1 et 6,8 % pour les BRCA 2. A l'inverse, le risque de cancer du sein après un cancer de l'ovaire dans les 10 ans est inférieur à 10 % pour les 2 gènes confondus. Néanmoins cette dernière donnée est biaisée du fait de l'importante mortalité des patientes atteintes du cancer ovarien (25).

Une grande majorité des cancers héréditaires sein-ovaire n'est pas expliquée par une mutation connue des gènes BRCA1 ou 2. Dans la littérature, ces syndromes sont dus en partie soit à une mutation non connue de ces 2 gènes, soit liés à l'atteinte d'autres gènes, à pénétrance modérée. Citons par exemple le syndrome Ataxie-Télangiectasie (atteinte du gène ATM, protéine P53), le syndrome de Cowden (atteinte du gène PTEN), le syndrome de Peutz-Jeghers (atteinte du gène STK11), et le syndrome de Li Fraumeni (atteinte du gène CHECK2) (4) (26) (27).

La principale proportion de ces syndromes se définit alors par une nouvelle entité : BRCAlike, BRCAness ou encore BRCA 3 (28). Il s'agirait de mutations de gènes non connus de type BRCA 1 ou 2, impliquées également dans des formes sporadiques de cancer du sein ou de l'ovaire, mais avec des caractéristiques proches (29).

Figure 1 : Répartition des syndromes sein-ovaires héréditaires



1.2.3 Autres cancers associés

D'autres cancers que ceux du sein et de l'ovaire peuvent être liés à l'atteinte des gènes BRCA 1 et 2. Le risque de cancer de la prostate est de 6 % à 70 ans pour BRCA 1, et de 10 % pour BRCA 2, le risque de cancer du colon est de 6 % à 70 ans pour les 2 gènes. On retrouve également un risque plus élevé (RR = 2,5) de cancer du pancréas pour BRCA 1 et 2 (30), de mélanome cutané et cancer des voies biliaires pour BRCA 2, de l'estomac, et de manière moins significative une association avec des cancers de l'endomètre (uniquement en cas de traitement du carcinome mammaire par tamoxifène) pour BRCA 1 (5) (10) (31) (32) (33).

Les cancers primitifs péritonéaux sont également plus élevés, néanmoins ils restent classés dans les cancers type ovaire, comme les cancers d'origine tubaires, leur physiopathologie étant encore mal connue (15) (34).

2 DU DIAGNOSTIC A LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

2.1 INDICATIONS AU DEPISTAGE DES FEMMES A HAUT RISQUE HEREDITAIRE

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2011 et très récemment en mars 2014 (35) (36), les éléments d'une histoire personnelle devant indiquer une consultation d'oncogénétique sont :

- un adénocarcinome du sein très précoce (avant 30 ans)
- un cancer du sein et un cancer de l'ovaire
- un cancer du sein et un cancer du pancréas
- un cancer du sein et de la prostate chez le même homme
- un cancer du sein (ou de l'ovaire) et deux autres cancers (évoqueurs de mutations constitutionnelles délétères) (20) (37).

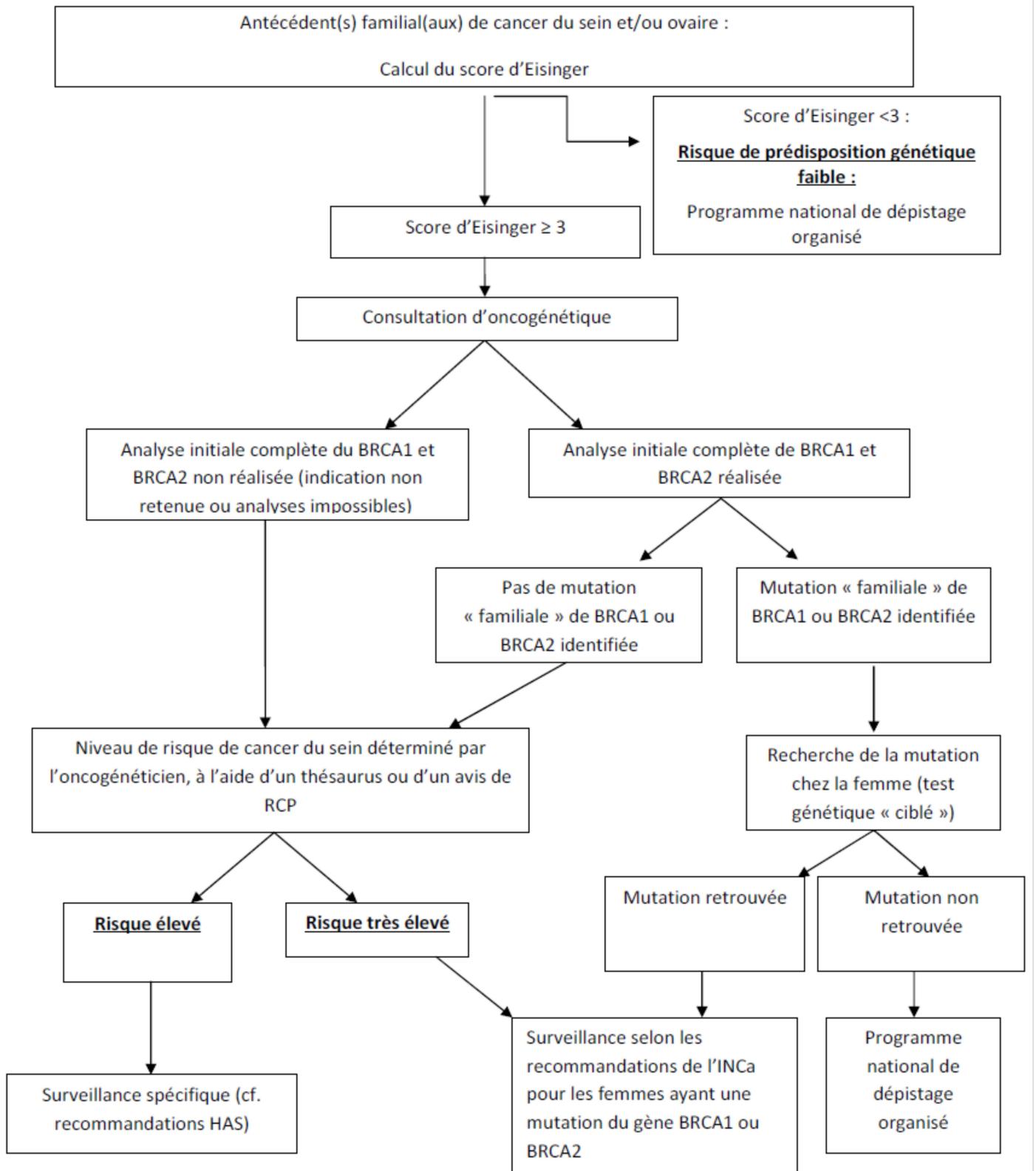
On retrouve dans les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) de 2009 (38) d'autres indications possibles, telles que la survenue d'un cancer du sein chez un homme, on bien la précocité de survenue d'un cancer du sein controlatéral (avant 65 ans). Se discute également la survenue avant 70 ans d'un cancer de l'ovaire.

Une histoire familiale de cancer évocatrice représente également un élément décisif dans l'indication de cette consultation. Le score d'Eisinger permet d'évaluer cette indication, sous forme d'items à points (35) (36) :

- mutation BRCA 1/2 identifiée dans la famille = 5
- cancer du sein chez une apparentée de moins de 30 ans = 4
- chez une femme de 30-40 ans = 3
- chez une femme de 40-50 ans = 2
- chez une femme de 50-70 ans = 1
- cancer du sein chez un apparenté masculin = 4
- cancer de l'ovaire chez une apparentée = 3

L'indication du dépistage génétique est donc validée s'il est égal ou supérieur à 5, et permise s'il est de 3 ou 4.

Figure 2 : Arbre décisionnel selon le score d'Eisinger, HAS 2014



L'histoire familiale de cancer est un point clé de la consultation d'oncogénétique. Elle influence significativement le risque de survenue de cancer du sein ou de l'ovaire chez les

patientes mutées BRCA 1 ou 2. Plus précisément, une étude de cohorte de 3011 femmes, publiée en 2010, a démontré que, pour BRCA 1, le risque de cancer du sein était multiplié par 1,2 pour chaque apparentée atteinte d'un cancer du sein avant 50 ans au premier degré, celui de l'ovaire par 1,6 pour chaque apparentée au premier ou deuxième degré. Pour BRCA 2, seul le risque de cancer du sein était multiplié, par 1,7, pour chaque apparentée au premier degré (39).

La branche parentale d'origine paternelle, même s'il s'agit de cancers majoritairement féminins, nécessite une analyse rigoureuse. La transmission est autosomique dominante, pouvant donc provenir de façon identique des 2 branches, maternelle comme paternelle. De plus, l'atteinte des hommes dans une famille suspecte de cancer héréditaire a un poids non négligeable dans l'évaluation de l'indication au test génétique. Précisons également que le calcul du score se fait indépendamment par branche familiale, et non par la somme des apparentés des branches maternelle et paternelle.

Il semble important de préciser qu'en cas de mutation non retrouvée malgré une histoire personnelle ou familiale évocatrice de risque héréditaire de cancer, les patients garderont une surveillance et une prise en charge adaptée personnalisée. En effet la probabilité de la présence d'une mutation non identifiée mais conférant un sur-risque de cancer reste forte, avec comme exemple un risque relatif de 4 pour le cancer du sein (40) (41).

2.2 FORMES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES EVOCATEURS

2.2.1 Cancers du sein

2.2.1.1 Cancers du sein à haut risque héréditaire en dehors de tout antécédent familial

Certaines formes de cancers du sein suggèrent la présence d'une hérédité BRCA, indépendamment de la présence d'antécédents familiaux évocateurs (42) (43) :

- une forme histologique de type médullaire (tumeur à développement rapide, 10 % des tumeurs du sein BRCA)
- un âge de survenue inférieur à 30 ans
- l'association de récepteurs hormonaux négatifs et l'absence de surexpression HER2 (cancer triple négatif ou *basal-like*) chez une patiente de moins de 50 ans, évocatrice d'un risque de mutation BRCA 1 (supérieur à 10 %) (44)

- la survenue d'un cancer du sein chez l'homme.

Toute personne présentant un type de cancer du sein parmi ces différentes caractéristiques décrites pourrait être éligible à un dépistage génétique, et ce malgré l'absence d'antécédent familial de cancer.

2.2.1.2 Caractéristiques tumorales des cancers du sein chez les femmes mutées BRCA

Classiquement, certains profils tumoraux seraient plus fréquents chez les patientes mutées BRCA (42) (43) :

- carcinome canalaire infiltrant
- associé à un grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) III
- récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone négatifs
- récepteurs HER2 négatifs.

Les formes lobulaires des carcinomes infiltrants liés aux mutations BRCA seraient typiques d'une atteinte du gène BRCA 2, (42) et les formes médullaires à une atteinte de BRCA 1 (45).

La caractéristique *in situ* d'un carcinome canalaire ou lobulaire serait retrouvée de manière identique chez les patientes mutées et non mutées.

Quant au potentiel métastatique des tumeurs du sein BRCA, il ne semble pas différer des cancers sporadiques (46).

Enfin, en ce qui concerne les récepteurs hormonaux, des différences ont été retrouvées entre les gènes BRCA 1 et 2. Pour BRCA 1, seules 8 % des carcinomes mammaires expriment des récepteurs aux oestrogènes, contre 26 % pour BRCA 2 (47). Les études retrouvent pour BRCA 1 un profil morphologique et immunohistochimique spécifique : celui d'une tumeur triple négative, c'est à dire négative pour les récepteurs aux oestrogènes, progestérone et HER 2. L'expression de la protéine p53 est quant à elle augmentée.

Après l'étude en 2012 de 4 325 patients porteurs d'une mutation BRCA 1 et 2 568 patients BRCA 2 (CIMBA : Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA 1/2), de nouvelles disparités ont été mises en évidence. La proportion des récepteurs négatifs aux oestrogènes diminue avec l'âge du diagnostic chez les patients BRCA 1, et augmente dans le cas des BRCA 2. Il en est de même pour la proportion des tumeurs triples

négatives. Les tumeurs à récepteurs oestrogènes négatifs sont de grade histopronostic plus sévère, qu'elles soient BRCA 1 ou 2. De plus, l'expression des récepteurs à la progestérone est indépendante du statut muté ou non. Enfin, le statut hormonal de la tumeur initiale est prédictif du statut d'une éventuelle récurrence contralatérale (45).

2.2.2 Cancers de l'ovaire

Les types anatomopathologiques des cancers de l'ovaire liés aux mutations BRCA 1 et 2 sont en grande majorité d'origine épithéliale, de haut grade (34) (15) (48):

- adénocarcinomes séreux (67 % des cas)
- adénocarcinomes mucineux (1%)
- adénocarcinomes endométrioïdes (12 %)
- adénocarcinomes à cellules claires (2%).

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 gènes (45).

Le caractère nécrotique, l'invasion vasculaire, ou encore les caractéristiques mitotiques restent identiques aux tumeurs ovariennes non-BRCA (48).

70 % des femmes atteintes sont diagnostiquées à un stade tardif : III ou IV. Néanmoins, la survie à long terme chez les patientes mutées serait supérieure à celle des patientes non mutées, notamment pour les patientes BRCA 2 (15) (48) (49).

L'expression du marqueur HER2, également recherché dans certains cancers de l'ovaire, est similaire aux cancers sporadiques, mais on note une surexpression de la protéine p53 dans les tumeurs ovariennes liées au BRCA (48).

2.3 FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS PROTECTEURS

2.3.1 Facteurs de risque

La survenue d'un cancer, quel qu'il soit, peut être influencée par des facteurs endogènes et exogènes. Plusieurs études avec d'importantes cohortes, dont la française GENEPSO, ont donc recherché cette influence sur les patients mutés BRCA.

Parmi les facteurs exogènes, un tabagisme de plus de 21 paquet-années multiplie par

deux le risque de cancer du sein chez les patientes mutées. L'antécédent d'irradiation thoracique médicale (hors mammographies) augmente également significativement le taux de cancer du sein chez ces patientes (HR = 4,29) (50).

La relation entre cancer et utilisation d'une contraception oestroprogestative, ou d'une hormonothérapie substitutive de la ménopause, est controversée. Le risque de cancer du sein chez les patientes porteuses de mutation BRCA varie suivant les études, sans résultat significatif retrouvé, nécessitant la poursuite d'études prospective à long terme (16) (20) (51) (52). Il en est de même pour l'hormonothérapie administrée aux patientes mutées BRCA, au cours de procédures de Procréation Médicalement Assistée, dont l'indication reste discutée de manière pluridisciplinaire, avec l'utilisation de protocoles courts à doses limitées, associés à une surveillance clinique et radiologique rapprochée (28) (53).

Parmi les facteurs endogènes, l'âge de la puberté et de la ménopause naturelle ont été également étudiées. Aucune association significative avec les mutations des gènes BRCA 1 et 2 n'a été retrouvée, contrairement à la population générale (54).

Le cancer du sein, lorsqu'il survient pendant d'une grossesse, de part cet état hormonal particulier, est le plus souvent associé à un âge jeune, à un diagnostic à un stade avancé, la présence de récepteurs hormonaux négatifs mais HER2 positifs, un stade métastatique, une augmentation des délais thérapeutiques, et enfin des modifications de la densité mammaire (55).

Néanmoins, chez les femmes mutées BRCA, la survenue d'un cancer du sein lors d'une grossesse ou dans l'année suivant l'accouchement ne modifie pas la survie à long terme, par rapport aux cancers sporadiques dans la même situation (55).

La survenue de 3 grossesses interrompues (fausse couche précoce ou tardive, interruption de grossesse) ou la survenue d'une première grossesse avant l'âge de 20 ans augmenterait par contre le risque de cancer du sein chez ces femmes (50) (56).

2.3.2 Facteurs protecteurs

Ces mêmes études ont permis d'identifier certains facteurs protecteurs pour les patientes mutées BRCA. Pour les cancers du sein et de l'ovaire liés aux gènes BRCA, un âge situé entre 30 et 40 ans pour un premier enfant, et une grande multiparité, à partir de trois enfants, par rapport à une faible multiparité, en font partie (52) (55) (56). Ainsi, le risque de cancer du sein diminue de 14 % à chaque nouvelle naissance.

L'allaitement maternel a démontré son effet protecteur dans le cancer du sein en population générale, (57) mais aucun résultat significatif n'a pu ressortir de ces études (52) (56). La tendance semble protectrice, sans différence par rapport à sa durée.

L'utilisation d'une contraception oestroprogestative protège également ces patientes de la survenue d'un cancer de l'ovaire (HR = 0,52), son effet se renforçant avec la durée d'utilisation (52).

Une différence entre les gènes BRCA 1 et 2 est difficile à prouver, devant le faible effectif des BRCA 2 comparé à celui des BRCA 1. De plus, un biais de recrutement persiste quant à l'identification de ces facteurs modificateurs du risque de cancer en lien avec la parité. En effet, les patientes multipares, soucieuses du status génétique de leurs enfants, ont plus facilement recours au dépistage génétique que les nullipares (52) (56).

2.4 TRAITEMENT CURATIF

2.4.1 cancers du sein

En terme de contrôle local de la maladie, un traitement chirurgical conservateur (tumorectomie avec ganglion axillaire sentinelle ou curage axillaire) possède la même efficacité qu'en cas de cancer sporadique, sans modification de la survie à 10 ans (58) (59) (60) (61) (62). Le taux de rechute locale semble être en effet identique à court et moyen terme (20). Néanmoins le risque de récurrence d'un cancer homolatéral lié à une mutation BRCA persiste à long terme, sans modification de la survie globale (62).

Il en est de même pour la chimiothérapie, l'utilisation de l'Herceptine et de la radiothérapie, qui gardent les mêmes indications que dans les cancers du sein sporadique (46) (58).

Une chimiothérapie néoadjuvante, quand elle est indiquée, est préférable à une chimiothérapie adjuvante, permettant une réduction de la taille tumorale et un meilleur contrôle tumoral locorégional et à distance (46) (63) permettant également un délai de réflexion en cas de prévision d'une chirurgie non conservatrice et reconstructrice d'emblée.

La radiothérapie, modifiant les caractéristiques locale des tissus, est un sujet complexe, exposant toute reconstruction immédiate à un risque de complication élevé (58). Son indication doit donc être discutée en comité de concertation multidisciplinaire.

L'hormonothérapie est principalement représentée par le tamoxifène, (64) anti-oestrogène

de la famille des SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators). Son efficacité est démontrée (20) néanmoins ses effets secondaires nécessitent une surveillance particulière. Chez les patientes mutées BRCA comme en population générale, cette molécule peut induire un cancer de l'endomètre (RR = 11,6) (31) en agissant paradoxalement comme un pro-oestrogène au niveau utérin, indiquant une surveillance régulière annuelle par échographie pelvienne (recherche d'épaississement endométrial). De plus la compliance à ce traitement est souvent de mauvaise qualité, le principal effet secondaire étant un syndrome climatérique avec bouffées de chaleur d'intensité variable. Cette compliance est d'autant plus mauvaise que la patiente est jeune, de bas niveau socioéconomique, et d'un naturel peu observant (65) (66).

Les anti-aromatases peuvent également être utilisés au décours de ces cancers liés aux mutations BRCA. N'ayant pas les effets délétères sur l'endomètre ou l'association à un risque de maladie thromboembolique, rencontrés avec les SERM, ces molécules présentent néanmoins l'inconvénient d'aggraver un état ostéoporotique ou une maladie cardiovasculaire (67).

L'Herceptine reste également indiquée en cas de marqueurs HER 2 positifs, de manière identique aux tumeurs sporadiques (63).

La problématique actuellement rencontrée reste la prise en charge des tumeurs du sein triples négatives. En résumé, deux traitements semblent palier au manque de sensibilité chimique de ces tumeurs : tout d'abord l'utilisation de sels de platine, démontrés efficaces, notamment dans les tumeurs BRCA 1, (63) et l'utilisation d'une nouvelle thérapie, en cours d'étude : l'inhibition de la Poly ADP-Ribose Polymérase (PARP). Il s'agit d'une thérapie ciblée, agissant sur les processus de réparation de l'ADN des cellules cancéreuses portant une mutation BRCA, les conduisant à une apoptose sélective (68).

2.4.2 cancers de l'ovaire

Les cancers de l'ovaire surviennent en moyenne vers 52 ans chez les patientes mutées BRCA 1, et vers 62 ans chez les patientes mutées BRCA 2 (5). La prise en charge thérapeutique et donc la survie des patientes, dépend directement du stade d'avancement tumoral au moment du diagnostic de cancer, comme en population générale. Néanmoins, la survie semble relativement meilleure chez les patientes mutées BRCA (15) (49) (69).

La prise en charge chirurgicale et les traitements néo ou adjuvants sont donc les mêmes qu'en population générale (70).

On note également une meilleure sensibilité tumorale aux sels de platine (70) et

l'apparition d'une nouvelle thérapie dans les cancers de l'ovaire avancés, dont l'efficacité et la tolérance semblent concluantes dans ces tumeurs héréditaires, l'inhibition de la Poly ADP-Ribose Polymérase (49) (68) (71).

2.5 STRATEGIES CHIRURGICALES DE REDUCTION DU RISQUE DE CANCER CHEZ LES FEMMES AVEC PREDISPOSITION GENETIQUE

2.5.1 Mastectomie prophylactique

Toute décision de traitement chirurgical radical nécessite sa discussion en concertation pluridisciplinaire, et un délai de réflexion pour les patientes, avec une information complète des risques et bénéfices attendus, et la proposition d'une prise en charge psychologique (72).

En effet, la réalisation d'une mastectomie bilatérale chez les patientes indemnes de cancer mais à risque héréditaire, a un impact psychologique très fort, et différent de celui des patientes malades.

Parmi les facteurs influençant ce choix, l'histoire personnelle et familiale des patientes est prépondérante, par exemple, le fait d'avoir des enfants, mais aussi la survenue de cancer et leur vécu chez les apparentées proches des patientes (73). La consultation d'oncogénétique et une prise en charge psychologique adapté jouent alors un rôle primordial (74).

L'étendue de la littérature à ce sujet fournit une preuve évidente de l'efficacité de ce traitement chez les patientes mutées BRCA : la réduction du risque de cancer du sein après mastectomie bilatérale ou controlatérale prophylactique se situe autour des 90-95 % (58) (75).

L'HAS recommande donc d'exposer les différentes prises en charge possibles à ces patientes, et ce avant leurs 40 ans (36).

Il existe 3 techniques de mastectomie prophylactique, choisies en fonction du désir de la patiente et de l'éventualité d'une reconstruction immédiate, après une information complète des conséquences esthétiques et des risques de cancer résiduel (72) :

- la mastectomie totale, avec résection cutanée et de la plaque aréolomamelonnaire (PAM)
- la mastectomie avec conservation de l'étui cutané
- la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM (anciennement appelée mastectomie sous-cutanée).

Pour les deux dernières techniques, une épaisseur de 5 mm sous cutanée doit être respectée, afin de préserver la vascularisation superficielle. La majoration du risque résiduel dans ces mastectomies semi-conservatrices n'est pour le moment pas prouvée, mais les dernières études semblent rassurantes (76).

La réalisation d'une IRM mammaire est recommandée avant la mastectomie prophylactique si la plus récente date de plus de 6 mois. La technique du ganglion sentinelle n'est indiquée qu'en cas d'IRM anormale, avec biopsie pathologique. Les lésions retrouvées dans ces cas ou bien après le geste, de manière fortuite, sont de bon pronostic, avec une majorité de carcinomes intracanalaires (72).

La mastectomie contralatérale après traitement d'un cancer du sein chez les patientes mutées BRCA pose quelques difficultés. Elle dépendra alors du mode de traitement du sein atteint (traitement conservateur ou radical, radiothérapie, souhait de reconstruction immédiate ou non, souhait d'une symétrisation). Néanmoins, son efficacité, jusqu'alors étudiée sur de faibles effectifs, ou avec un biais de sélection (études non randomisées), semble acquise, allant de 89 à 95 % (72) (77).

Les techniques de reconstruction sont nombreuses, et dépendent du souhait et de l'âge de la patiente (78), mais également des pratiques du service concerné, les complications et effets secondaires variant considérablement.

Elles comprennent : (58) (72)

- la reconstruction par implants prothétiques (80 % des cas)
- la reconstruction par lambeaux musculocutanés (pédiculés ou libre) peu étudiée dans la littérature.

2.5.2 Annexectomie bilatérale prophylactique

Elle se définit par une ovariectomie avec salpingectomie bilatérales, associées à des biopsies péritonéales, par technique laparoscopique. Sa réalisation est conseillée dès l'âge de 40 ans, en dehors de tout désir de grossesse (35) (72).

L'intérêt de l'annexectomie prophylactique chez les patientes mutées, BRCA 1 et 2 confondues, est triple :

- elle diminue de moitié le risque de survenue d'un cancer du sein initial, d'une récurrence ou d'une récurrence, en l'absence de chirurgie mammaire prophylactique. L'âge de réalisation doit être inférieur à 50 ans pour bénéficier d'une protection maximale (75).

- elle diminue de près de 85 % le risque de cancer de l'ovaire. Le risque de cancer péritonéal résiduel, primitif ou non, est estimé aux alentours de 4,3 % dans les 20 ans post-chirurgie. La proportion de cancer ovarien occulte, retrouvé sur les pièces d'annexectomie prophylactique, et donc de stade très précoce, concerne environ 3 % des patientes (21) (75) (79) (80)

- elle améliore la survie globale. En effet, on retrouve dans les différentes études, pour les patientes indemnes comme pour les patientes ayant été traitées d'un cancer du sein, une diminution de la mortalité variant de trois quarts pour les cancers de l'ovaire, et de moitié pour les cancers du sein (81) (75).

La réalisation d'une hystérectomie totale est discutable. Dans le cadre de toute chirurgie préventive, les effets secondaires et risques opératoires se doivent d'être minimisés. Néanmoins, elle présenterait des avantages, dont le principal reste la prévention du risque de cancer de l'endomètre sous Tamoxifène. Elle n'est actuellement pas recommandée, mais peut être envisagée au cas par cas (35) (72) (82).

En conclusion, la chronologie des techniques de chirurgie prophylactique chez les patientes mutées BRCA dépend des habitudes chirurgicales et du souhait des patientes. Il n'existe pas de recommandations sur les délais ou la synchronisation des techniques sur un même temps opératoire. Néanmoins, en terme de complications et de résultats attendus, aucune différence n'a été prouvée. (82)

Les dimensions psychologiques de ce type de chirurgie sont un enjeu majeur. Les croyances, l'histoire familiale, les aspects culturels, l'image de soi, les antécédents personnels, la sexualité, la vie de couple, et les aspects esthétiques, vont influencer les décisions de prise en charge, et la période post-opératoire (73) (74) (83) (84). Leur prise en compte, au décours d'une prise en charge multidisciplinaire large, est aussi importante que les données purement scientifiques.

2.5.3 Chimio-prévention

D'après certaines études, l'incidence des cancers du sein oestrogénosensibles serait réduite de 38 % en cas d'administration d'un traitement préventif par tamoxifène (64) (67) (72). Néanmoins, les risques associés à ce traitement, thrombo emboliques, survenue d'un cancer de l'endomètre, ou encore sa mauvaise tolérance clinique, ne permette pas de le recommander en France.

L'utilisation d'analogues de la GnRH, dans le cadre de la prévention des cancers de l'ovaire, au même titre qu'une contraception oestroprogestative, par phénomène de blocage de l'ovulation, pourrait être intéressante (85). Néanmoins, les effets secondaires liés à son administration, et l'absence d'études cliniques concluantes, empêche également sa recommandation (72).

D'autres molécules sont également en cours d'évaluation et en attente de résultats : statines, biphosphonates, metformine, anti-aromatases, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (67) (86).

2.6 SURVEILLANCE

2.6.1 Des patientes mutées BRCA indemnes de cancer

L'INCa et l'HAS recommandent (35) (38) :

- de commencer une surveillance clinique biannuelle à partir de l'âge de 20 ans
- de suivre radiologiquement tous les ans les patientes dès 30 ans, avec l'association d'une mammographie et d'une échographie mammaire bilatérales, ou mieux par une IRM mammaire bilatérale préalable avec injection de gadolinium
- dès l'âge de 35 ans, la réalisation d'une échographie pelvienne annuelle.

Ce suivi chez cette population à haut risque nécessite un centre de référence, avec des praticiens expérimentés, où tous les examens sénologiques seront réalisés et interprétés, puis comparés d'année en année.

Les lésions retrouvées sont classées selon le score radiologique prédictif de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System Scale). L'IRM montre une nette supériorité pour le dépistage des lésions chez ces patientes, avec une sensibilité de 77 %, et une spécificité de 95,4 %. La mammographie quant à elle reste la plus spécifique, avec une sensibilité de 36 % pour une spécificité de 99,8 %. L'intérêt de l'échographie est démontré en cas de seins denses, chez la femme jeune, avec une sensibilité de 33 % et une spécificité de 96 %. Le dépistage clinique d'une masse, en comparaison, possède une sensibilité de 9 % pour une spécificité de 99,3 % (87).

Leur utilisation conjointe conduit donc à une potentialisation du dépistage, avec détection précoce de lésions In Situ, ou de masse dont le phénotype reste atypique, spécifique aux cancers mammaires héréditaires, à progression rapide comme dans les formes médullaires (87) (88).

Classiquement on recommande donc une IRM avec injection de produit de contraste, puis en cas de lésion classée BI-RADS 3, 4 ou 5, une mammographie avec micro ou macro biopsie guidée.

Il n'existe pas pour le moment d'études randomisées sur la réduction du risque de décès apportée par cette surveillance radiologique. Le rapport bénéfice-risque chez les patientes mutées BRCA n'est pas connu, oscillant entre l'avantage d'une surveillance rapprochée et un potentiel effet délétère des radiations ionisantes chez ces patientes avec une sensibilité accrue du fait de leur statut génétique, notamment de par leur risque de développer un sarcome radio-induit (89).

2.6.2 Des patientes mutées BRCA après cancer du sein ou de l'ovaire

La surveillance est la même pour le sein controlatéral que pour les patientes mutées BRCA indemnes de cancer. Le suivi du cancer du sein ou de l'ovaire chez ces patientes rejoint les recommandations actuelles de l'INCa et de l'HAS, avec un intérêt particulier concernant l'IRM mammaire pour le sein et la Tomodensitométrie à Emission de Positons (TEP-scan) pour l'ovaire (38) (90) (91).

2.6.3 Des patientes mutées BRCA après chirurgie prophylactique

Cette surveillance n'est pour le moment pas codifiée. Les recommandations actuelles préconisent un examen clinique annuel cutané du site de reconstruction, des aires ganglionnaires axillaires, avec palpation abdominale et examen gynécologique. Les patientes devront être informées de la nécessité de consultation rapide en cas de symptômes évocateurs de récurrence (72).

3 MODALITES DU DEPISTAGE GENETIQUE

La loi de bioéthique de 1994, révisée par le décret n°2000-570 du 23 juin 2000, encadre le dépistage génétique des patientes suspectes de mutation BRCA. Un

consentement éclairé, écrit est obligatoire, ainsi que la réalisation du test après une consultation d'oncogénétique et avis multidisciplinaire, dans un centre agréé (20). Quarante-sept établissements, sites des consultations, et 16 laboratoires, sont actuellement agréés en France pour l'étude des gènes BRCA. Elle représente l'activité majoritaire de dépistage génétique avec l'étude des gènes MMR (Mis Match Repair) liés au syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) (27) (92).

La recherche de mutation constitutionnelle se fait par séquençage des gènes BRCA, ajouté à une recherche de réarrangement de grande taille, parfois des variants connus potentiellement délétères, et une analyse ciblée si la mutation est déjà identifiée dans la famille. Les délais sont en moyenne de 6 à 24 mois pour les cas index (pas de mutation familiale connue) et de 1 à 2 mois en cas de mutation familiale préalablement identifiée (27).

L'impact de l'information délivrée au moment de la consultation d'oncogénétique sur le choix de dépistage de la patiente est majeur. La remise d'un livret explicatif, en plus de l'information orale, la consultation avec ou sans les membres de la famille, la parité, le soutien du partenaire, l'histoire familiale et personnelle de cancer, ainsi que le rapport avec le clinicien et le niveau socio-économique, peuvent influencer cette décision (93) (94) (95) (96) (97). Le rôle de la consultation d'oncogénétique sera alors de réajuster la perception du risque héréditaire, indispensable à une acceptation optimale du résultat du dépistage génétique (97).

Il est également discuté de l'intervalle entre le diagnostic de cancer, le dépistage génétique, et la chirurgie curative et prophylactique. La connaissance du statut BRCA est effectivement un argument de poids pour permettre une prise en charge chirurgicale personnalisée de la patiente, selon son souhait, après un délai de réflexion indispensable, avec soit la réalisation d'une chirurgie mammaire radicale avec reconstruction immédiate et annexectomie dans le même temps opératoire, ou bien une chirurgie préventive par étapes. Néanmoins, les conséquences psychologiques de l'ensemble de ces événements, même si les bénéfices sont prouvés, ne sont pas négligeables (38) (82) (98).

4 LES MUTATIONS BRCA DANS LE MONDE

Deux sous-groupes sont observés dans la littérature : les mutations dites privées,

propres à chaque famille, et les mutations dites récurrentes, moins fréquentes, provenant d'un ancêtre unique. On appelle ce phénomène l'effet fondateur, caractéristique de régions isolées, ou de populations spécifiques (5) (28). Ces mutations sont enregistrées dans la base de données BIC (Breast Cancer Information Core).

Les plus courantes retrouvées dans la population mondiale sont : (15)

pour BRCA 1

- 185delAG (16,5 %)

- 5382insC (8,8 %)

pour BRCA 2

- 6174delT (9,6 %)

- K3326X (2, %)

Les mutations BRCA 1 suivantes : 3600del11 et G1570X, représentent la moitié des mutations BRCA en France. Quant au gène BRCA 2, aucune mutation récurrente n'est retrouvée (15).

Les différentes populations possédant des mutations récurrentes sont largement décrites dans la littérature. On retrouve ainsi de manière historique les Juifs Ashkenazes, avec les mutations BRCA 1 185delAG et 5382insC, et BRCA 2 6174delT. 10, 3 % des patientes mutées Ashkénazes avec un cancer du sein invasif portent l'une de ces trois mutations (99).

Les Islandais, du fait de leur isolement géographique, possèdent également leur mutation fondatrice, découverte après une étude de 1920 à 2000, du gène BRCA 2 : 999del5, entraînant la survenue d'un codon stop prématuré, et concernant 6 à 8 % des femmes islandaises atteintes d'un cancer du sein, et 24 % des femmes islandaises avec un cancer du sein avant 40 ans. Sa prévalence dans la population générale y serait de 0,6 %, mais avec une variation inhabituelle de sa pénétrance (100).

Les Bahamas (Caraïbes) représentent la région où le plus fort taux de mutation BRCA 1 identique a été retrouvé parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein (23 %) (101).

Chypre, la région d'Ontario au Canada, l'Allemagne et les pays d'Europe de l'Est sont également mentionnés.

Tableau 1 : mutations fondatrices BRCA 1 et 2 dans le monde

	Mutations	BRCA 1	BRCA 2
Population			
Juifs Ashkénazes		185delAG 5382insC	6174delT
Islande			999delG
Russie		5382insC	
Pologne		5382insC C61G 4153delA	
Allemagne		5382insC 300T>G Del ex 17	
Hongrie		5382insC 300T>G 185delAG	9326insA 6174delT
Norvège		1675delA 1135insA 816delGT 3347delAG	
Finlande		IVS11+3A>G C4446T	9345+1G>A C7708T T8555G 3604delTT
Suède		3171insC	
Danemark		2594delC 3438G>T 5382insC 3828delT	6601delA 1538del4 6174del4
Pays-Bas		2804delAA IVS12-1643del3835 del ex 13 et 22	5579insA 6503delTT
Canada (francophone)		C4446T 2953del3+C 3768insA	2816insA G6085T 8765delAG 6503delTT
Grande Bretagne		ex 13ins6kb	
France		3600del11 G1570X	

5 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION REUNIONNAISE

5.1 EPIDEMIOLOGIE

5.1.1 Analyse démographique

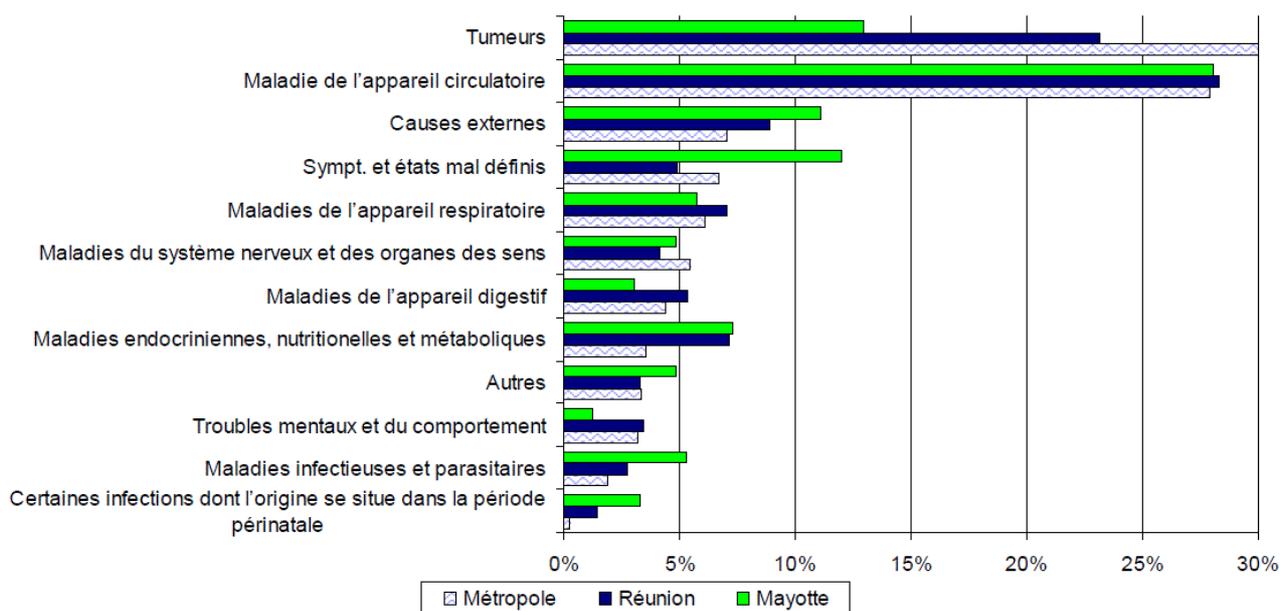
L'île de la Réunion est une île française, Département d'Outre-Mer, de 2 500 km² située au sud-ouest de l'Océan Indien, à 9 300 km de la métropole. Constituée de deux massifs volcaniques, dont l'un est toujours en activité, et de trois cirques, elle condense la majorité de sa population sur la bande littorale.

La Réunion compte 839 500 habitants (INSEE 2011), dont 41 % ont moins de 25 ans, et 11 % plus de 60 ans. Cette différence avec la population métropolitaine implique donc un profil différent dans les pathologies, notamment les cancers, chez les Réunionnais. Les taux de fécondité, surtout avant 25 ans, et de natalité y sont encore très élevés. L'espérance de vie à la naissance était de 75,5 ans en 2002 (102). Pour les femmes, cette dernière donnée se situe autour des 79,9 ans.

Le taux de Réunionnais jeunes, entre 20 et 40 ans, est actuellement en décroissance, migrant vers la métropole dans le cadre des études ou de la recherche d'un emploi (102).

Alors que les cancers sont la première cause de mortalité en métropole, les maladies de l'appareil circulatoire restent la cause de décès la plus fréquente à La Réunion et à Mayotte (103).

Figure 3 : Répartition des causes de décès en Métropole, à la Réunion et à Mayotte (ARS Océan Indien)



5.1.2 Cancer du sein à la Réunion

A la Réunion, le cancer du sein touche des femmes relativement jeunes, puisque 80 % des nouveaux cas enregistrés concernent des patientes âgées de moins de 65 ans, avec 32 % âgées de moins de 45 ans. Le taux régional de mortalité par cancer du sein se situe vers 13 décès pour 100 000 Réunionnaises. La moyenne des décès entre 2001 et 2003 se répartissait entre 16 % chez les 25-44 ans, et 44 % chez les 45-64 ans (104).

Une étude portant sur 599 patientes atteintes d'un cancer du sein, de 2005 à 2010, a permis de préciser certaines données : (105)

- 80 % des tumeurs du sein sont de type carcinome canalaire infiltrant.
- 73,8 % des tumeurs possèdent au moins un critère de mauvais pronostic (grade SBR II ou III par exemple), essentiellement chez les femmes de moins de 40 ans.
- 16,7 % des tumeurs du sein ont le statut triple négatif. Elles sont également retrouvées en majorité chez les patientes âgées de moins de 40 ans.
- 43,9 % des tumeurs sont associées à un envahissement ganglionnaire.

La survie chez les patientes réunionnaises, d'autant plus si elles sont jeunes, semble par conséquent légèrement inférieure à celle constatée en métropole, du fait de ces critères particuliers.

5.1.3 Cancer de l'ovaire à la Réunion

Aucune étude n'a pour le moment été enregistrée. Néanmoins, on retrouve une mortalité estimée à 2,8 pour 100 000 habitants à la Réunion, équivalente dans les autres départements d'outre-mer (106).

En France métropolitaine, l'INSERM a publié en 2008 un taux de mortalité de 8,5 pour 100 000, avec une tendance à la diminution de ce taux entre 2000 et 2005. Ce taux reste bas pour les patientes âgées de moins de 65 ans, et s'accroît nettement avec l'âge, passant de 3,4 à 37,8 pour 100 000 femmes (107).

Cette différence de taux de mortalité standardisé entre la France métropolitaine et la Réunion pourrait s'expliquer de plusieurs manières. Premièrement, les patientes réunionnaises atteintes d'un cancer de l'ovaire seraient plus jeunes, et donc indemnes de comorbidités influençant la mortalité au décours de leur prise en charge. Secondairement, les cancers de l'ovaire seraient moins fréquents à la Réunion. Enfin, il reste les cas de stades avancés non diagnostiqués chez des patientes âgées, dus à une prise en charge tardive, ou un refus de consulter.

5.2 ETHNICITE, CULTURE ET GENETIQUE REUNIONNAISES

5.2.1 Histoire du peuplement réunionnais

La population réunionnaise s'est constituée par vagues de peuplement successives, issues essentiellement d'Afrique orientale et des îles de l'Océan Indien. Les premiers colons étaient d'origine méditerranéenne, principalement portugaise. Initialement, la traite des esclaves issus d'Afrique orientale alimentait en main d'oeuvre la culture du café puis la culture sucrière. Vers 1663, la France rattacha à son propre territoire cette île, place stratégique sur la Route des Indes. Les vagues migratoires suivantes sont parties de Madagascar à partir de 1690, puis du Mozambique au début du XVIIIème siècle. Les engagements libres d'origine indiennes, vers 1830, puis chinoise, vers 1843, ont permis la poursuite intensive des cultures après l'abolition de l'esclavage. L'immigration s'est poursuivie jusqu'au début du XXème siècle à partir des îles de l'Océan Indien (Mayotte et les Comores, Madagascar). La deuxième moitié du XXème siècle a vu l'arrivée des Chinois originaires de Canton et de Hakka, ainsi que d'Indiens musulmans originaires de Gujerat (108) (109).

Une politique d'émigration, mise en place à la même période, concernait de jeunes

travailleurs volontaires réunionnais, dirigés vers Madagascar et la métropole, ainsi que de jeunes femmes vers le centre de la France, afin d'y épouser des agriculteurs (102).

5.2.2 *Ethnies et Cultures réunionnaises*

La population réunionnaise actuelle se répartit schématiquement en cinq différentes identités ethniques selon les origines : (110) (109)

- les Cafres (ou Kaf) et les Créoles Métis constituent le groupe ethnique majoritaire. Leurs origines phylogéniques multiples proviennent du métissage d'esclaves malgaches et africains à d'autres communautés (essentiellement caucasiennes et malbares). Leurs caractères phénotypiques sont très variés et dépendent du degré de métissage.
- les Malbars, originaires d'Inde, sont les descendants des engagés libres provenant de la côte de Malabar au Sud-Ouest de l'Inde, puis par extension des autres régions alimentant cet engagement. Le terme Tamoul renvoie à leurs origines spirituelles.
- les Z'arabes trouvent leurs origines ethniques chez les indiens du Gujerat, et sont assimilés à des indo-musulmans. Leur bassin géographique originel est le Nord-Ouest de la péninsule indienne et le Pakistan. C'est actuellement la communauté la moins métissée de la Réunion.
- les Shinwa, dont les ancêtres proviennent du Sud-Est asiatique, volontaires engagés.
- les Z'oreils sont les plus récemment installés et les moins nombreux, arrivés après la départementalisation, et les Créoles blancs, dont les ancêtres sont des colons européens.

Les populations malgache, mahoraise et comorienne, s'ajoutent à la population réunionnaise, important également leur culture et spécificités ethniques.

Il n'existe pas de données de répartition géographique ethnique disponible actuellement à la Réunion. Néanmoins, il semble important de préciser que l'éthnie, et donc l'origine culturelle d'un Réunionnais, ne se définit pas par ses caractéristiques phénotypiques mais par les valeurs de son héritage métissé qu'il choisit d'adopter.

5.2.3 *Génétique réunionnaise*

L'histoire de la colonisation de l'île de La Réunion, avec comme conséquence cette société multiculturelle et multiethnique, est responsable d'une grande diversité génétique. Néanmoins, les barrières sociales et culturelles, encore très présentes, même si elles se

sont affaiblies dès la fin du XXème siècle, ont empêché une mixité intergroupes. La population reste stratifiée selon le schéma des origines ethniques ou des valeurs culturelles, et le métissage peut rester un sujet tabou. D'un point de vue génétique, la population réunionnaise n'est donc pas considérée comme homogène. Une des conséquences est la présence sur l'île de l'effet fondateur. Ce phénomène génétique, impliquant la transmission d'une mutation ancestrale, est corrélé à une diversité génétique intra-ethnique faible et une variation non prévisible de la pénétrance ainsi que des fréquences des différents allèles mutés (109) (110).

6 JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude portant sur la population mutée BRCA 1 et BRCA 2 à la Réunion. Notre objectif était d'explorer les caractéristiques régionales de cette population, sur les plans épidémiologique, oncologique, familial, et génétique. Nous voulions également évaluer la place de la consultation d'oncogénétique dans les pratiques locales, et donc ses conséquences dans la prise en charge des sujets mutés et de leurs apparentés, qu'ils soient atteints d'un cancer ou indemnes.

De plus, le caractère défavorable du cancer du sein chez la patiente réunionnaise jeune, étant également le plus fréquent chez les porteurs de ces mutations, nous a conduit à analyser sur le plan histopronostique les cancers du sein initiaux chez nos patientes mutées BRCA 1 ou 2, par le biais d'une étude comparative avec une large cohorte métropolitaine, la cohorte GENEPSO, ne comprenant pas de sujets d'origine réunionnaise.

Enfin, le dernier objectif de cette étude était de mettre en évidence la présence d'une mutation fondatrice à La Réunion, phénomène génétique connu dans les populations insulaires, et d'analyser ainsi les caractéristiques globales des sujets porteurs de cette mutation particulière.

II MATERIEL ET METHODE

1 PRECISIONS SUR LES MODALITES DE DEPISTAGE GENETIQUE SUR L'ILE DE LA REUNION

Deux sites sont agréés pour la recherche des mutations des gènes BRCA 1 et 2, le site Nord du CHU, à Saint Denis, et le site Sud, à Saint Pierre. Ces deux centres permettent la

réalisation d'une consultation spécialisée d'oncogénétique, obligatoire avant tout prélèvement.

L'activité d'oncogénétique a débutée sur le site Nord, en juin 2004 avec la première consultation spécialisée, puis en mars 2006 avec le premier prélèvement pour recherche de mutation BRCA, 2007 pour le site Sud.

La grande majorité des prélèvements effectués sur l'île est envoyée à l'Institut Paoli Calmette, à Marseille, afin d'y être techniqués. Les délais actuels de rendu des résultats sont variables, allant de 6 à 24 mois pour la recherche d'une mutation chez un cas index (sans mutation familiale connue) et d'environ deux mois en cas de mutation préalablement identifiée. Il est nécessaire pour confirmer ou infirmer la présence d'une mutation de réaliser un deuxième prélèvement, afin d'obtenir un résultat définitif.

2 POPULATION DE L'ETUDE, CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

La première partie de notre étude était de type rétrospective, descriptive, des sujets mutés BRCA 1 et 2 réunionnais, indemnes ou atteints de cancer, ayant eu recours à une consultation d'oncogénétique à la Réunion, de janvier 2004 à janvier 2014.

La seconde partie de notre étude visait à comparer les données anatomopathologiques et histopronostiques des cancers du sein initiaux de cette population, avec les données des cancers du sein initiaux de 840 sujets métropolitains mutés BRCA issus de la cohorte nationale GENEPSO (Institut Curie, Paris) initiée en 2000.

Pour être inclus, les sujets devaient appartenir à la base de données du service de génétique du CHU de La Réunion, site Sud ou Nord, et présenter une mutation BRCA 1 ou 2 confirmée et identifiée. Ils pouvaient donc être de sexe féminin ou masculin, porteurs sains ou porteurs atteints de cancer.

Les critères d'exclusion étaient donc : analyse de la mutation en cours ou absence de mutation retrouvée.

Pour être inclus dans l'étude comparative avec la cohorte GENEPSO, les patients devaient provenir de l'étude précédente, et présenter un cancer du sein comme cancer initial, qu'il survienne avant ou après le dépistage génétique.

3 RECUEIL DES DONNEES

Ce recueil d'informations s'est déroulé de manière multicentrique, avec croisement des

données contenues dans les dossiers médicaux informatisés et format papier des différents services. Tous les centres hospitaliers publics et privés de l'ensemble de l'île ont été sollicités, avec des données provenant des services de gynécologie, génétique et oncologie.

Les données recueillies concernaient les caractéristiques générales, génétiques et oncologiques des patients porteurs sains et porteurs atteints, tous mutés BRCA1 et BRCA2 :

- âge, sexe, parité, décès lié à l'évolution d'un cancer
- âge du cancer initial, type de cancer, circonstance de diagnostic, formes anatomopathologiques, stade TNM, caractéristiques histopronostiques, récurrences et leurs caractéristiques oncologiques, ainsi que les cancers associés
- traitements curatifs et prophylactiques
- délai cancer-test génétique, indication du test, dépistage familial, atteintes familiales, nature et dénomination exacte de la mutation.

La répartition par famille des mutations retrouvées a également été étudiée.

Enfn, notre étude a été soumise au Comité d'Ethique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG), avec la rédaction et l'envoi d'une fiche d'information aux patients, en français et en créole réunionnais, ainsi qu'au Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III.

4 CRITERES DE JUGEMENT

En ce qui concerne l'analyse comparative des patients réunionnais présentant une mutation BRCA 1 ou 2 et un cancer du sein initial, avec les patients correspondants de la cohorte GENEPSO, les critères de jugements choisis ont été :

- la proportion de mutations de type BRCA 1 et BRCA 2
- la circonstance de découverte du cancer
- la forme anatomopathologique du cancer
- son grade SBR
- la présence de récepteurs hormonaux (récepteurs oestrogène positifs et/ou récepteurs progestérone positifs)
- le statut HER2

- la taille tumorale (stade T du score TNM) sur la pièce d'exérèse.

5 ETUDE STATISTIQUE

La comparaison des différentes proportions (variables quantitatives) entre les deux cohortes, a été effectuée à l'aide du test du Chi² de Pearson. Toutes les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0,05. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary NC).

III RESULTATS

1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION MUTEE BRCA 1 OU 2 A LA REUNION

1.1 CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

Au total, 65 sujets ont été inclus et analysés dans cette étude descriptive. Quarante et uns d'entre-eux, soit 63 % de notre effectif, ont été pris en charge sur le site Nord du CHU, et 24, soit 37 %, sur le site Sud.

Les mutations BRCA 1 sont présentes chez 19 sujets, soit 29 %, et les mutations BRCA 2 chez 46 sujets, soit 71 % de notre effectif.

Dix hommes font partie de notre population, représentant un pourcentage de 15 % de l'effectif.

Parmi nos 55 femmes, 5 étaient nullipares (9%), 13 avaient un enfant (23,5 %), 24 avaient deux enfants ou plus (43,5 %). Pour 13 femmes cette donnée n'était pas précisée.

La moyenne d'âge de l'ensemble de notre effectif a été estimée à 48 ans et 2 mois, avec comme plus jeune âge 22 ans, et au maximum un âge de 78 ans, chez nos sujets vivants.

Trois décès ont été enregistrés dans notre population, dont la cause semble liée à un cancer évolutif. L'un d'eux est corrélé à une récurrence de cancer de l'ovaire après un cancer du sein initial, associés à la mutation BRCA 2. Les deux autres sont liés à des cancers du sein à un stade avancé, le premier BRCA 1, le second BRCA 2. Aucun cancer du sein n'était décrit comme triple négatif parmi ces 3 patientes.

1.2 PORTEURS SAINS ET PORTEURS MALADES

Les sujets décrits "porteurs sains" sont porteurs d'une mutation BRCA 1 ou 2, et exempts de cancer. Ils représentent 29 personnes, soit 44 % de notre population. 9 (31 %) sont porteurs d'une mutation BRCA 1, 20 (67 %) d'une mutation BRCA 2.

Les sujets atteints de cancers, dits "porteurs malades", représentent 36 personnes, soit 56 % de l'effectif. 10 (27,7 %) sont mutés BRCA 1, 26 (72,3 %) sont mutés BRCA 2.

Parmi les hommes de notre effectif, 8 (80 %) sont porteurs sains, 2 sont atteints de cancer : le premier d'un cancer de prostate, l'autre d'un cancer du sein. La mutation BRCA 1 n'est présente que chez 3 hommes, tous porteurs sains.

Parmi les femmes, 21 (38 %) sont porteuses saines, 34 (62 %) sont atteintes d'un cancer. Les 37 femmes ayant déjà eu au moins un enfant se répartissent ainsi : 12 (32,5 %) sont porteuses saines, 25 (67,5%) sont atteintes. Trois patientes nullipares ont développé un cancer, 2 sont porteuses saines.

Dix-huit sujets, tout sexe confondu, ont développé un cancer avant l'âge de 40 ans, soit 50 % de l'effectif des patients malades. La patiente la plus jeune avait 23 ans, atteinte d'un cancer du sein lié à une mutation BRCA 2.

L'âge moyen des sujets atteints d'un cancer est de 40 ans et 10 mois. Par type de mutation, on retrouve un âge moyen de cancer de 39 ans et 2 mois pour BRCA 1 et 41 ans et 3 mois pour BRCA 2. La répartition par sexe et par âge des sujets est décrite dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Répartition des porteurs sains et malades dans la population mutée BRCA réunionnaise

	Femmes Nombre (%)	Hommes Nombre (%)	Total Nombre (%)
BRCA 1	16 (29)	3 (30)	19 (29)
Porteurs sains	6 (11)	3 (30)	9 (14)
Porteurs malades	10 (18)	0	10 (15)
BRCA 2	39 (71)	7 (70)	46 (71)
Porteurs sains	15 (27)	5 (50)	20 (31)
Porteurs malades	24 (44)	2 (20)	26 (40)
Total	55 (100)	10 (100)	65 (100)

Tableau 3 : Ages du cancer initial dans la population mutée BRCA réunionnaise

	Âge min. années	Âge max. années	Âge moyen années et mois
BRCA 1	32	57	39 et 2
BRCA 2	23	62	41 et 3

1.3 CONTEXTE FAMILIAL

Nous avons également recherché les antécédents familiaux de nos patients mutés BRCA. Nous les avons classés en apparentés du premier degré (par exemple, frère, soeur, fils, fille, mère, père) et apparentés du deuxième degré ou plus (par exemple oncle, tante, grand mère, grand père). Les critères de sélection étaient les suivants : l'apparenté devait présenter un antécédent de cancer, et/ou être porteur connu d'une mutation BRCA.

Seules deux femmes, mutées BRCA 2, n'ont aucun antécédent familial. Âgées respectivement de 42 et 32 ans au moment de leur diagnostic de cancer initial, elles ont présenté un cancer du sein. La première a récidivé de manière contralatérale 3 ans plus tard, d'emblée métastatique, avec des récepteurs hormonaux positifs. La deuxième a présenté un cancer de l'ovaire synchrone, récidivant au niveau péritonéal.

Par type de gène muté, on retrouve 63 % des sujets mutés BRCA 1 de notre étude ayant des apparentés atteints à la fois au premier degré et au second degré (ou plus). Ce chiffre est de 78 % pour les mutés BRCA 2 (n=36). La majorité des sujets ont au moins 2 apparentés atteints au premier degré. Il en est de même avec les apparentés au second degré. La proportion des sujets réunionnais mutés BRCA en fonction des apparentés atteints est décrite dans le tableau 4.

Tableau 4 : Proportions des sujets mutés BRCA réunionnais en fonction de leurs apparentés atteints

	BRCA 1 Nombre (%)	BRCA 2 Nombre (%)
1.4		
Apparentés du 1^{er} degré		
Aucun	3 (16)	4 (9)
Moins ou égal à 2	12 (63)	25 (54)
Plus de 2	4 (21)	17 (37)
Apparentés du 2nd degré ou plus		
Aucun	4 (21)	8 (17)
Moins ou égal à 2	8 (42)	21 (46)
Plus de 2	7 (37)	17 (37)
Apparentés du 1^{er} et 2nd degré ou plus		
	12 (63)	36 (78)
Total	19 (100)	46 (100)

CIRCONSTANCES DU DEPISTAGE GENETIQUE

Onze sujets sur 65, soit 17 %, ont refusé de transmettre l'annonce de la mutation BRCA à leurs apparentés, contre 54, soit 83 %, ayant accepté d'entreprendre un dépistage familial. Parmi ces refus, tous concernaient des femmes, dont 3 nullipares. Deux d'entre-elles n'avaient aucun antécédent familial, et 2 autres sans aucun apparentés au premier degré atteints.

Concernant les indications au test génétique, 75 % des recherches de mutation BRCA étaient corrélées à des antécédents familiaux évocateurs, associés ou non à une histoire personnelle de cancer.

Les délais entre le diagnostic d'un cancer et le résultat du deuxième prélèvement de confirmation sont de moins d'un an pour 13 sujets (36 %), entre 1 et 2 ans pour 6 sujets (17 %), entre 2 et 5 ans pour 6 autres (17 %), et plus de 5 ans pour 7 sujets (19 %). Deux femmes ont été dépistés avant la survenue de leur cancer (5,5 %). Deux données sont manquantes concernant ce délai. Les indications au dépistage génétique des mutations BRCA à la Réunion sont reprises dans le tableau 5.

Tableau 5 : Indications à la recherche de mutation BRCA 1 et 2 chez les patients réunionnais

Indication du dépistage génétique	Patients mutés BRCA	
	Nombre	(%)
Antécédents familiaux seuls	36	(55)
Caractéristiques du cancer évocatrices :		
<i>Âge de survenue du cancer (moins ou égal à 35 ans)</i>	5	(8)
<i>Atteinte bifocale</i>	0	
<i>Type médullaire</i>	0	
<i>Triple négatif</i>	0	
<i>Récidives évocatrices</i>	2	(3)
<i>Plusieurs caractéristiques évocatrices</i>	2	(3)
Antécédents familiaux et caractéristiques évocatrices	13	(20)
Non précisée	7	(11)
Total	65	(100)

1.5 MUTATIONS FAMILIALES

Plusieurs mutations récurrentes à la Réunion ont été identifiées. Il était donc intéressant de voir leur répartition en groupes de sujets. Ainsi, nous avons mis en évidence 10 familles avec leur mutation "privée".

Parmi elles, 5 familles présentaient la même mutation 2840 C>A exon 11, du gène BRCA 2. Une de ces familles contenait 3 hommes porteurs sur 6 membres.

Les autres mutations familiales identifiées étaient les suivantes pour le gène BRCA 1 : 1719 C>T exon 11, et une duplication des exons 5 à 7.

Pour le gène BRCA 2, 320 G>A exon 3, 5873 C>A exon 11 et un remaniement de grande taille 8982 exon 21.

Les mutations retrouvées de manière ponctuelle, étaient au nombre de 12 pour le gène BRCA 1, et de 14 pour BRCA 2, comprenant un remaniement de grande taille.

2 CARACTERISTIQUES DES CANCERS CHEZ LES SUJETS PORTEURS D'UNE MUTATION BRCA A LA REUNION

2.1 CANCERS DU SEIN

Dans notre étude, 34 sujets mutés BRCA, soit 52 % de notre population, ont présenté un cancer du sein comme premier cancer. Aucun n'a développé de cancer du sein après un premier cancer autre que mammaire.

Parmi ces cancers du sein, 9 (26,5 %) sont liés à une mutation BRCA 1, 25 (73,5 %) à une mutation BRCA 2.

En prenant en compte les cancers du sein survenus plusieurs années après un premier carcinome mammaire initial, on comptabilise un total de 42 cancers. Les caractéristiques de ces cancers apparaissent dans le tableau 6.

L'âge moyen de ces patients est quant à lui de 40 ans et 1 mois pour les 2 types de mutation, 38 ans et un mois pour BRCA 1 et 41 ans et un mois pour BRCA 2.

Un seul homme est concerné, muté BRCA 2.

Aucune atteinte bilatérale synchrone n'a été retrouvée.

D'un point de vue diagnostique, la principale circonstance de découverte chez nos patients reste l'examen clinique des seins par autopalpation. 15 cancers initiaux ont été ainsi diagnostiqués (44%). 4 (12 %) ont été dépisté par imagerie de dépistage standard (mammographie tous les 2 ans à partir de 50 ans), et 4 (12 %) par imagerie de surveillance ciblée (IRM mammaire et mammographie bilatérales, surveillance des patientes à risque héréditaire). 11 dossiers ne contenaient pas cette information.

Seules 2 patientes sur 34 ont développé leur cancer du sein initial après le dépistage de la mutation. Elles avaient respectivement 31 et 33 ans au moment du diagnostic. Cette dernière a été diagnostiquée en cours de grossesse.

Sur le plan anatomopathologique, 78,5 % de l'ensemble des cancers du sein BRCA de notre population se présente sous la forme d'un carcinome canalaire infiltrant.

Un cancer de type médullaire a été diagnostiqué, lié à une mutation BRCA 1.

Les cancers de type "triple négatif" représentent 17 % de l'ensemble des cancers du sein de notre effectif. La présence de récepteurs hormonaux positifs est retrouvée dans 48 % des cas, la surexpression d'Her2neu dans 36 % des cas.

Le grade SBR III est présent dans 45 % de nos cancers du sein.

Un seul cancer du sein est de stade T4 de la classification TNM. 48 % ont été diagnostiqués au stade T1, 23 % au stade T2.

L'atteinte ganglionnaire n'est retrouvée que dans 36 % des cas, les métastases à distance dans 7 % des cas.

En ce qui concerne le traitement chirurgical curatif des 34 cancers du seins initiaux, 2 données sont manquantes, un cancer stade T4 n'a pas été opéré, 15 (44 %) ont bénéficié d'un traitement conservateur (tumorectomie ou quadrantectomie), 16 (47 %) d'un traitement radical de type mastectomie totale.

Tableau 6 : Caractéristiques globales des cancers du sein (initiaux et secondaires) dans la

population réunionnaise mutée BRCA

	BRCA 1 Nombre (%)	BRCA 2 Nombre (%)
Type histologique		
CCI	7 (64)	26 (85)
CLI	0	1 (3)
Médullaire	1 (9)	0
Ccis	0	2 (6)
Non précisé	3 (27)	2 (6)
Stade T		
1	6 (55)	14 (45)
2	2 (18)	9 (29)
3	0	0
4	0	1 (3)
Non précisé	3 (27)	7 (23)
Atteinte ganglionnaire		
oui	3 (27)	12 (39)
non	6 (55)	12 (39)
Non précisé	2 (18)	7 (22)
Métastases à distance		
oui	0	3 (10)
non	9 (82)	20 (64)
Non précisé	2 (18)	8 (26)
Grade SBR		
1-2	2 (18)	10 (32)
3	6 (55)	13 (42)
Non précisé	3 (27)	8 (26)
Récepteurs hormonaux		
oui	2 (18)	18 (58)
non	6 (55)	9 (29)
Non précisé	3 (27)	4 (13)
Statut HER2		
positif	5 (44)	10 (32)
négatif	1 (1)	4 (13)
Non précisé	6 (55)	17 (55)
Triple négatif	4 (36)	3 (10)
Total	11 (100) (26)	31 (100) (74)

2.2 CANCERS DE L'OVAIRE ET DU PERITOINE

Aucune survenue d'un cancer de l'ovaire comme mode d'entrée dans la maladie n'a été retrouvée.

Au total, 6 sujets soit 9 % de notre population mutée BRCA, ont présenté au moins une tumeur ovarienne ou récurrence péritonéale. Deux sont mutées BRCA 1 (33 %), et 4 BRCA 2 (77 %).

On dénombre un ensemble de 12 événements (cancer initial et récurrence) de type cancer d'origine ovarienne, dont 7 (58 %) sont des tumeurs ovariennes, et 5 (42 %) des récurrences péritonéales.

Elles ont toutes présentés au moins un antécédent de cancer du sein.

Une seule patiente, mutée BRCA 1, a développé un cancer primitif péritonéal, 4 ans après une annexectomie bilatérale avec pièces d'exérèse saines.

L'âge moyen de survenue était de 54 ans, 58 ans et 6 mois pour BRCA 1, 51 ans et 9 mois pour BRCA 2. Le plus jeune âge retrouvé au moment du diagnostic est de 48 ans.

On retrouve une majorité d'adénocarcinome séreux, de type peu différencié, voire indifférencié, et de stade III. Tous les stades III étaient de type IIIc

Les caractéristiques globales des cancers de type ovaire liés à une mutation BRCA à la Réunion sont décrites dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques globales des cancers type ovaire dans la population réunionnaise mutée

BRCA

	BRCA 1 Nombre (%)	BRCA 2 Nombre (%)	TOTAL (BRCA 1 et 2) %
CANCER DE L'OVAIRE	2 (50)	5 (63)	58
Type histologique	<i>En % des cancers de l'ovaire</i>		
Adénocarcinome séreux	0	3 (60)	43
Adénocarcinome mucineux	0	0	0
Adénocarcinome mixte	1 (50)	0	14
Adénocarcinome indifférencié	1 (50)	2 (40)	43
Non Précisé	0	0	0
Grade histologique	<i>En % des cancers de l'ovaire</i>		
Peu différencié	2 (100)	4 (80)	86
Moyennement différencié	0	0	0
Bien différencié	0	0	0
Non Précisé	0	1 (20)	14
Stade	<i>En % des cancers de l'ovaire</i>		
I	0	0	0
II	0	0	0
III	2 (100)	4 (80)	86
IV	0	0	0
Non Précisé	0	1 (20)	14
CANCER PERITONEAL	2 (50)	3 (37)	42
TOTAL (OVAIRE ET PERITOINE)	4 (100)	8 (100)	100

2.3 AUTRES CANCERS INITIAUX

Un mélanome chez une femme et un cancer de prostate sont les 2 seuls autres cancers initiaux retrouvés. Il s'agit pour les 2 de mutations BRCA 1. Ils n'ont pas développé d'autres cancers, l'indication du test génétique reposant sur leurs antécédents familiaux.

Il n'existe pas d'autres localisations cancéreuses hors sein et ovaire chez nos patients.

Au final, les autres cancers évocateurs de mutation BRCA, sont retrouvés dans les antécédents familiaux. Parmi eux figurent des tumeurs du pancréas, du colon (âge jeune, métastatique), de l'estomac, de prostate et de l'endomètre. Un mélanome a été retrouvé chez un apparenté homme. D'autres cancers, non évocateurs de risque héréditaire lié à une mutation BRCA, figurent également dans nos familles réunionnaises (poumon, ORL, leucémie).

2.4 CANCERS SECONDAIRES

Sur les 10 sujets (soit 15 % de l'effectif global et 28 % de l'effectif des porteurs malades) ayant présenté un ou plusieurs cancers secondaires, 2 (20 %) sont mutées BRCA 1, 8 (80 %) sont mutées BRCA 2.

Quatre sujets (40 %) ont développé un cancer secondaire unique, 6 (60 %) sont atteints de cancers multiples. Chez les porteurs d'une mutation BRCA 1 atteints d'un cancer secondaire, 100 % présentent une récurrence de type multiple, contre 50 % pour BRCA 2. Ces cancers sont détaillés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Cancers secondaires, uniques et multiples, des sujets mutés réunionnais, en fonction du gène BRCA muté

Tous les	Type cancers secondaires (/ = associé à, ordre chronologique)	Mutations BRCA		TOTAL PATIENTES
		1 Nombre (%)	2 Nombre (%)	Nombre (%)
	<u>Unique :</u>			
	Ovaire	0	1 (12,5)	1 (10)
	Sein controlatéral	0	3 (37,5)	3 (30)
	Sein homolatéral	0	0	0
	<u>Multiples:</u>			
	Ovaire / carcinose péritonéale	1 (50)	1 (12,5)	2 (20)
	Ovaire / plus d'une récurrence péritonéale	0	1 (12,5)	1 (10)
	Sein controlatéral / sein homolatéral	0	1 (12,5)	1 (10)
	Sein homolatéral / sein controlatéral	0	0	0
	Sein / ovaire	0	0	0
	Sein / ovaire / carcinose péritonéale	0	1 (12,5)	1 (10)
	Plus d'une récurrence mammaire / ovaire / plus d'une récurrence péritonéale	1 (50)	0	1 (10)
	Ovaire / sein	0	0	0
	TOTAL	2 (100)	8 (100)	10 (100)

cancers du sein homolatéraux (n= 3) sont survenus après chirurgie conservatrice de type tumorectomie. Aucune récurrence homolatérale n'a été trouvée après mastectomie totale

(peau, cicatrice).

Aucun cancer du sein n'est survenue après mastectomie prophylactique. Un cancer du sein est survenu après annexectomie bilatérale, antérieure au diagnostic de mutation.

On retrouve également un cancer du péritoine primitif, décrit dans le chapitre précédent, survenu à distance d'une annexectomie bilatérale prophylactique.

Parmi les 6 cancers secondaires d'origine mammaire, 5 ont été dépistés par un examen clinique, un seul par imagerie de surveillance ciblée.

2.5 STRATEGIES CHIRURGICALES DE REDUCTION DU RISQUE DE CANCER

Sur nos 55 femmes porteuses d'une mutation BRCA (indemnes et malades), 31 soit 56 % n'ont pas eu recours à une chirurgie prophylactique. 7 soit 13 % ont bénéficié de l'association mastectomie et annexectomie bilatérales. Quatre femmes mutées, soit 7 % ont eu recours à une mastectomie uni ou bilatérale seule, 8 soit 15 % à une annexectomie bilatérale seule. Dans notre étude, 62 % des femmes indemnes de cancer et porteuses d'une mutation BRCA n'ont bénéficié d'aucune chirurgie prophylactique, comme l'indique le tableau 9.

Tableau 9 : Chirurgie prophylactique en fonction du statut indemne ou atteint d'un cancer chez les femmes réunionnaises mutées BRCA

Chirurgie prophylactique	Statut oncologique des patientes mutées BRCA		
	indemnes Nombre (%)	atteintes Nombre (%)	Total Nombre (%)
Aucune	13 (62)	18 (53)	31 (56)
Mastectomie bilatérale ou controlatérale seule	1 (5)	3 (9)	4 (7)
Annexectomie bilatérale seule	1 (5)	7 (20)	8 (15)
Mastectomie associée à une annexectomie, bilatérales	3 (14)	4 (12)	7 (13)
Annexectomie bilatérale sans rapport avec le statut BRCA	0	1 (3)	1 (2)
Non précisé	3 (14)	1 (3)	4 (7)
Total	21 (100)	34 (100)	55 (100)

3 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PORTEURS DE LA MUTATION BRCA 2 2840C>A DE L'EXON 11

On dénombre dans notre étude un total de 24 sujets porteurs de cette même mutation, soit 37 % de notre population réunionnaise.

Après recherche complémentaire, cette mutation ne figure pas dans la cohorte GENEPSO.

De plus, elle n'est pas retrouvée dans la banque de donnée nationale, ni dans la base internationale BIC (Breast cancer Information Core) en dehors de l'île de la Réunion.

Les femmes sont 20, soit 83 % de ce groupe, les hommes 4, soit 17 %, tous indemnes de cancer.

Les porteurs sains représentent 11 sujets (46 %), les porteurs atteints d'un cancer représentent 13

sujets (54 %), tous par un cancer du sein. La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 39 ans et 2 mois, le plus jeune 28 ans, le plus âgé 58. Une patiente est décédée.

Quatre sujets (31 % des sujets mutés 2840C>A atteints d'un cancer) ont développé un cancer secondaire, dont 2 par cancers de l'ovaire, adénocarcinomes séreux de haut grade stade IIIc, avec une récurrence péritonéale.

Les cancers du sein initiaux retrouvés sont des carcinomes canaux infiltrants, excepté un carcinome canalaire in situ, de grade SBR II ou III, de stade T1 ou 2 (aucun T3 ou 4), récepteurs hormonaux positifs, sans surexpression HER2. Seuls 2 triples négatifs ont été retrouvés. Cinq cancers avaient une extension ganglionnaire, un seul métastatique.

Dix-sept événements de type cancer du sein sont survenus avec cette mutation, en comprenant les cancers du sein initiaux et secondaires, et sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques des cancers du sein (initiaux et secondaires) liés à la mutation 2840 C>A exon 11 BRCA 2 à La Réunion

	Nombre	%		Nombre	%
Type histologique			Triple négatif	3	18
CCI	16	94	Stade T		
CCIS	1	6	T1	7	41
Grade SBR			T2	6	35
I	0	0	Non précisé	4	24
II	4	24	Atteinte ganglionnaire		
III	9	52	oui	7	41
Non précisé	4	24	non	7	41
Récepteurs hormonaux			Non précisé	3	18
RH +	8	47	Métastases à distance		
RH -	7	41	oui	1	6
Non précisé	2	12	non	13	76
Statut HER2			Non précisé	3	18
Surexpression	4	24			
Pas de surexpression	6	35			
Non précisé	7	41			

4 ETUDE COMPARATIVE DES CANCERS DU SEIN INITIAUX CHEZ LES PATIENTS MUTES REUNIONNAIS AVEC LA COHORTE NATIONALE GENEPSO

4.1 PROPORTIONS BRCA 1 / BRCA 2

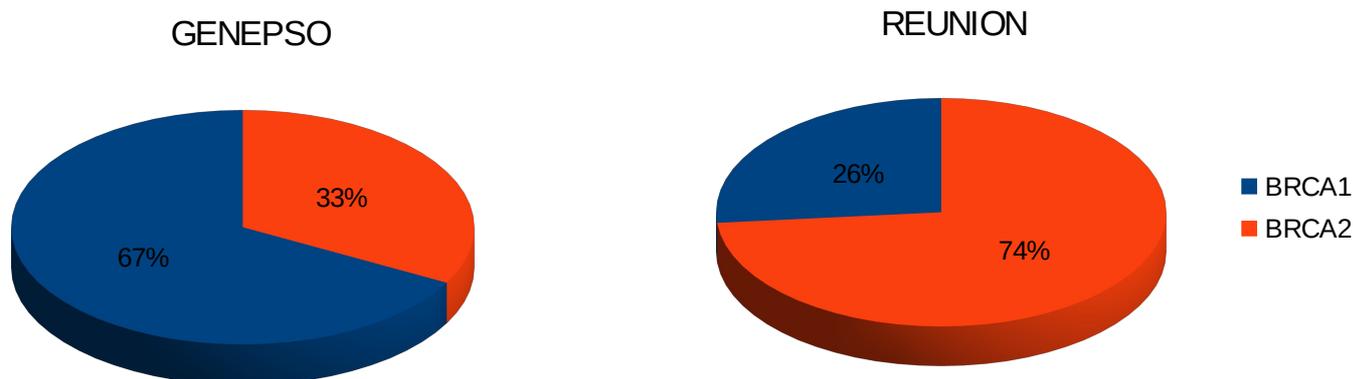
Notre population réunionnaise compte 34 sujets avec un cancer du sein initial. Le graphique 1 et le tableau 10 montre leur répartition en fonction du gène muté. A la Réunion, 9 (26 %) sont liés à une mutation BRCA 1 et 25 (74 %) liés à BRCA 2. Dans la cohorte nationale GENEPSO, cette répartition est inverse, avec sur un total de 840, 564 (67 %) cancers liés à BRCA 1 et 276 (33 %) liés à BRCA 2, avec une différence statistique significative ($p < 0,001$).

Tableau 11 : Proportions des mutations BRCA 1 et 2 à la Réunion et en France métropolitaine

Population	Type de mutation			p
	BRCA 1 Nombre (%)	BRCA 2 Nombre (%)	Total Nombre (%)	
Réunion	9 (26)	25 (74)	34 (100)	< 0,001
GENEPSO	564 (67)	276 (33)	840 (100)	

Figure 4 :
Proportions des

mutations BRCA 1 et 2 à la Réunion et en France métropolitaine



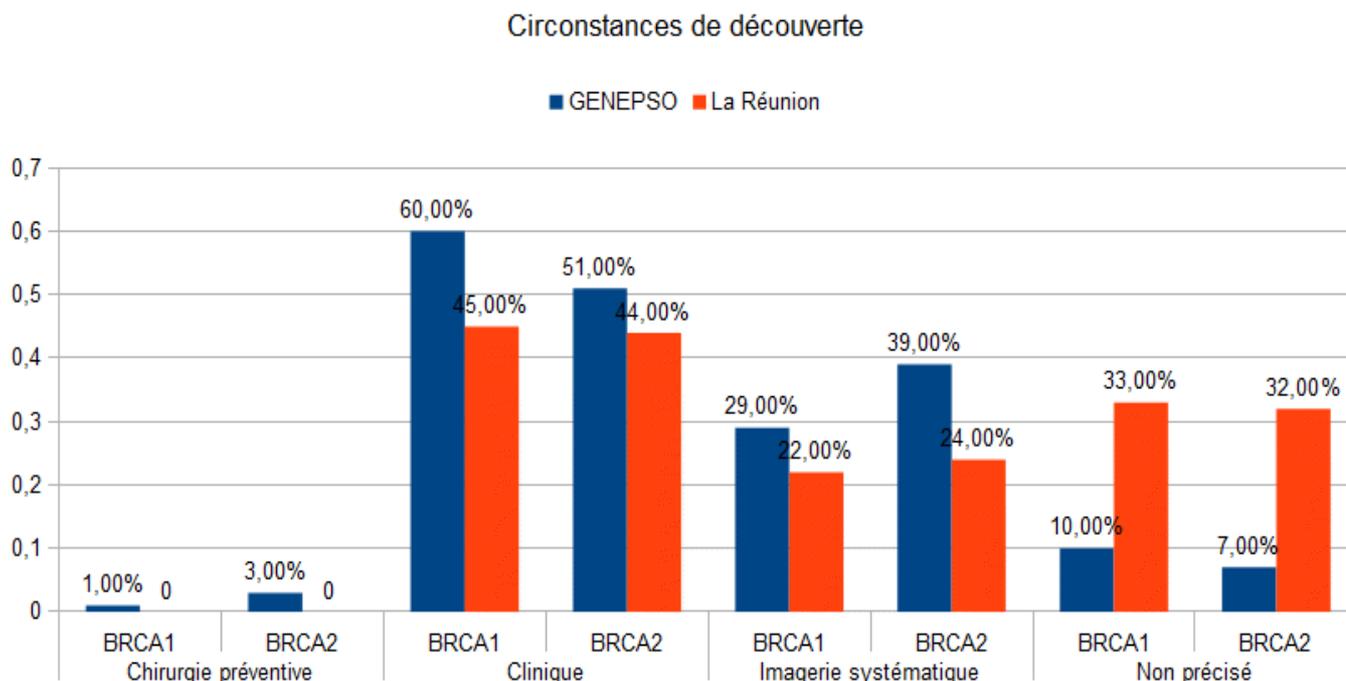
4.2 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DU CANCER

Les circonstances de découverte du cancer sont comparables dans les deux cohortes, et sont reportées dans le tableau 11 et le graphique 2. On note l'absence de diagnostic sur pièce de mastectomie prophylactique (In Situ ou Infiltrant) chez nos malades réunionnais. La clinique, par autopalpation, reste majoritaire, et ce dans les deux cohortes.

Tableau 12 : Circonstances de découverte du cancer initial du sein lié à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine

Circonstances de découverte	GENEPSO			REUNION			p (sans les non-précisées)
	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)	
Chirurgie prophylactique	7 (1)	7 (3)	14 (2)	0	0	0	
Clinique	340 (60)	142 (51)	482 (57)	4 (45)	11 (44)	15 (44)	BRCA 1 0,96
Imagerie systématique	163 (29)	108 (39)	271 (32)	2 (22)	6 (24)	8 (24)	BRCA 2 0,64
Non précisée	54 (10)	19 (7)	73 (9)	3 (33)	8 (32)	11 (32)	
Total	564 (100)	276 (100)	840 (100)	9 (100)	25 (100)	34 (100)	0,8

Figure 5 : Circonstances de découverte du cancer initial du sein à La Réunion et en France métropolitaine



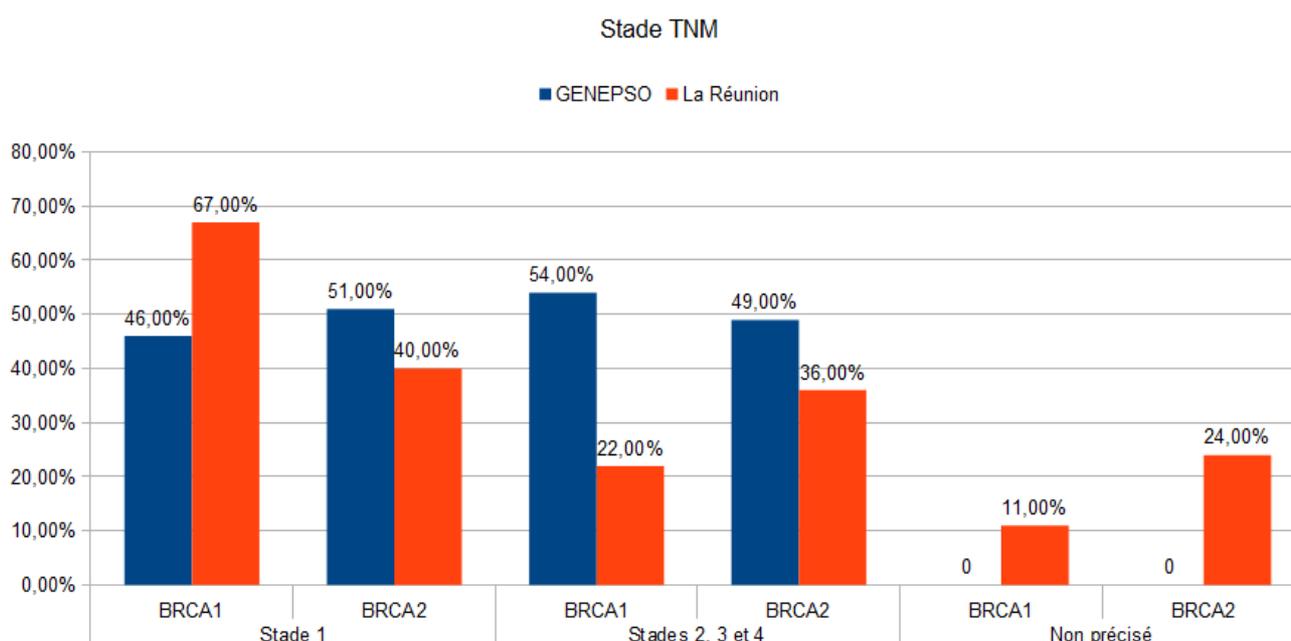
4.3 TAILLE TUMORALE SUR PIECE D'EXERESE

Afin d'être comparés, les effectifs ont été scindés en deux groupes : stade T1 et stades T2, T3 et T4. Les cancers stades T3 et T4 étant de très faible effectifs, nous les avons regroupés afin de pouvoir procéder à un test statistique. La répartition des cancers en fonction des stades T et du gène muté est comparable entre les deux cohortes, comme le montrent le tableau 1 et le graphique 3. Les proportions de stades T1 des deux populations BRCA 1 et 2 confondus sont les mêmes. On remarque une proportion plus élevée de stade T1 parmi les cancer BRCA 1 à La Réunion, contrairement en métropole, où les proportions sont quasi-équivalentes entre les stades T1, et T2 ou plus, en fonction du statut BRCA.

Tableau 13 : Stade T de la classification TNM des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à la Réunion et en France métropolitaine

Stade T (classification TNM)	GENEPSO			REUNION			p (sans les non-précisés)
	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%) Total	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%) Total	
1	257 (46)	141 (51)	398 (47)	6 (67)	10 (40)	16 (47)	BRCA 1 0,72
2,3 et 4	307 (54)	135 (49)	442 (53)	2 (22)	9 (36)	11 (32)	BRCA 2 0,18
Non précisé	0	0	0	1 (11)	6 (24)	7 (21)	0,74
Total	564 (100)	276 (100)	840 (100)	9 (100)	25 (100)	34 (100)	

Figure 6 : Stade T de la classification TNM des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à la Réunion et en France métropolitaine



4.4 FORME ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CANCER

Devant une majorité de petits effectifs, avec manque de puissance pour le test statistique, aucune différence significative n'a pu être calculée. La répartition des formes anatomopathologiques entre les deux cohortes est détaillée dans le tableau 12 et le graphique 4. On remarque des proportions équivalentes de Carcinome Canalaire Infiltrant, majoritaire dans les deux cohortes. Un seul carcinome de type médullaire est reporté,

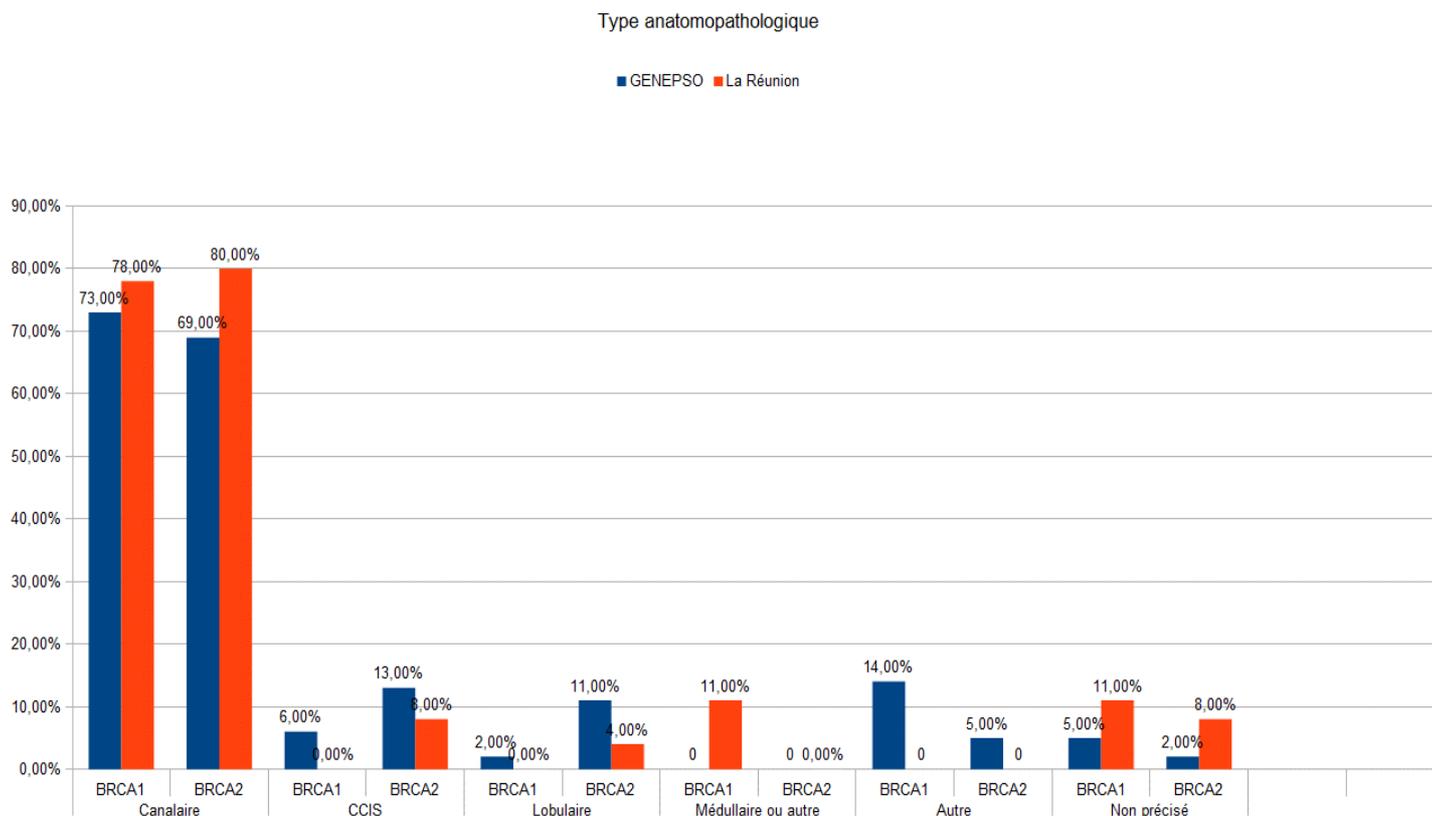
présent dans notre population réunionnaise, lié à une mutation BRCA 1.

Les Carcinomes Canalaires In Situ sont également plus fréquemment associés aux mutations BRCA 2 dans les deux populations.

Tableau 14 : Types anatomopathologiques des cancers du sein liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine

Type anatomopathologique	GENEPSO			REUNION		
	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)
			Total			Total
Canalaire Infiltrant	409 (73)	189 (69)	598 (71)	7 (78)	20 (80)	27 (79)
Lobulaire Infiltrant	13 (2)	31 (11)	44 (5)	0	1 (4)	1 (3)
Médullaire	0	0	0	1 (11)	0	1 (3)
Canalaire In Situ	36 (6)	36 (13)	72 (9)	0	2 (8)	2 (6)
Autre	77 (14)	15 (5)	92 (11)	0	0	0
Non précisé	29 (5)	5 (2)	34 (4)	1 (11)	2 (8)	3 (9)
Total	564 (100)	276 (100)	840 (100)	9 (100)	25 (100)	34 (100)

Figure 7 : Types anatomopathologiques des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine



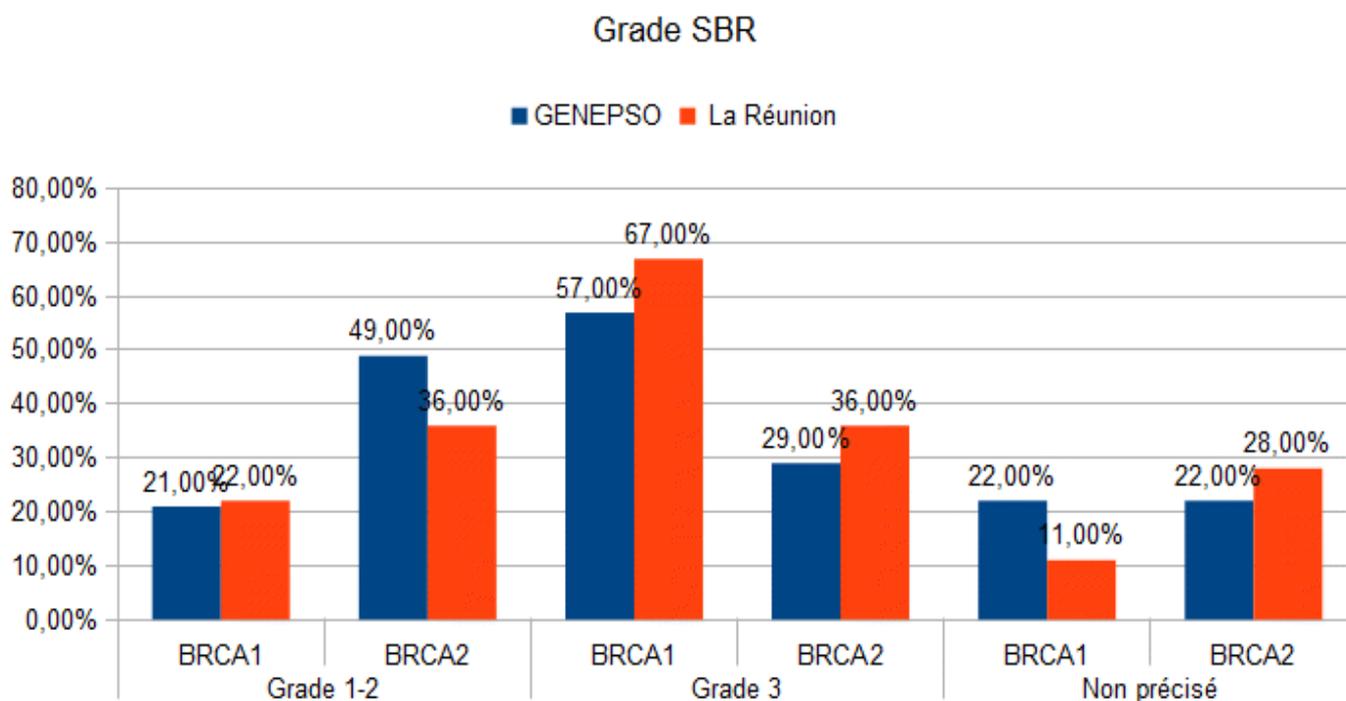
4.5 GRADE SBR

D'un point de vue histopronostique, les deux populations semblent également comparables. Les grades SBR I et II sont plus fréquents que les grades SBR III dans la population BRCA 2 de la cohorte nationale, alors que la répartition par grade est homogène dans la cohorte réunionnaise. Les grades III sont majoritaires chez les sujets BRCA 1 dans les deux cohortes, comme l'indiquent le tableau 13 et le graphique 5.

Tableau 15 : Grades SBR des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine

Grade SBR	GENEPSO			REUNION			p (sans les non-précisés)
	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)	
Grade I-II	119 (21)	136 (49)	255 (30)	2 (22)	9 (36)	11 (32)	BRCA 1 0,90
Grade III	323 (57)	80 (29)	403 (48)	6 (67)	9 (36)	15 (44)	BRCA 2 0,28
Non précisé	122 (22)	60 (22)	182 (22)	1 (11)	7 (28)	8 (24)	
Total	564 (100)	276 (100)	840 (100)	9 (100)	25 (100)	34 (100)	0,71

Figure 8 : Grades SBR des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine



4.6 RECEPTEURS HORMONAUX

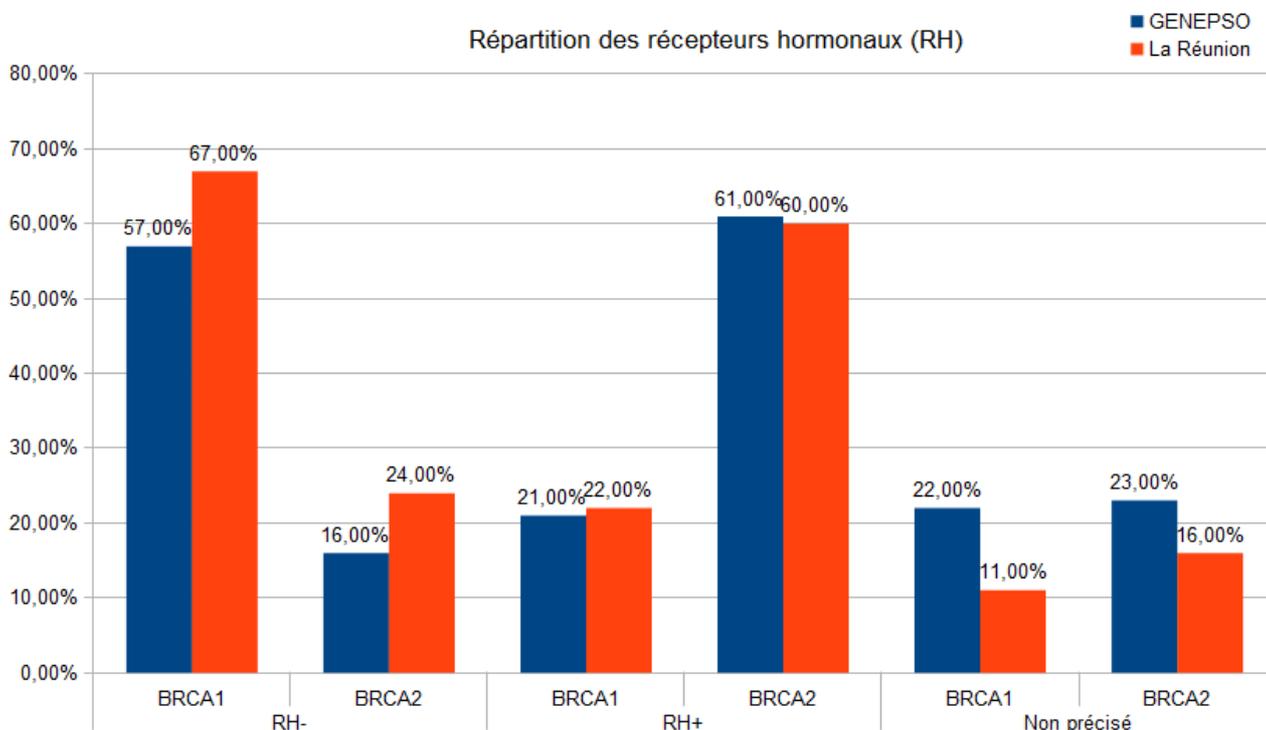
La répartition suivant l'hormonosensibilité ou non des tumeurs est équivalente dans les deux cohortes. Les sujets BRCA 1 ont des tumeurs majoritairement hormononégatives, les sujets BRCA 2 des tumeurs majoritairement hormonosensibles. La proportion totale des cancers du sein avec récepteurs hormonaux positifs, semble plus importante dans le groupe réunionnais, néanmoins les proportions des groupes récepteurs hormonaux

positifs par gène muté sont équivalentes dans les deux populations. Cette différence naît donc des proportions du sous-groupe "non précisés". La répartition des cancers de nos deux populations en fonction de leur profil hormonal est détaillée dans le tableau 14 et graphique 6.

Tableau 16 : Récepteurs hormonaux des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine

Récepteurs hormonaux	GENEPSO			REUNION			p (sans les non-précisés)
	BRCA 1	BRCA 2	Total	BRCA 1	BRCA 2	Total	
Négatifs	320 (57)	45 (16)	365 (43)	6 (67)	6 (24)	12 (35)	BRCA 1 0,71
Positifs	117 (21)	168 (61)	285 (34)	2 (22)	15 (60)	17 (50)	
Non précisés	127 (22)	63 (23)	190 (23)	1 (11)	4 (16)	5 (15)	BRCA 2 0,53
Total	564 (100)	276 (100)	840 (100)	9 (100)	25 (100)	34 (100)	0,14

Figure 9 : Récepteurs hormonaux des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine



4.7 STATUT HER2

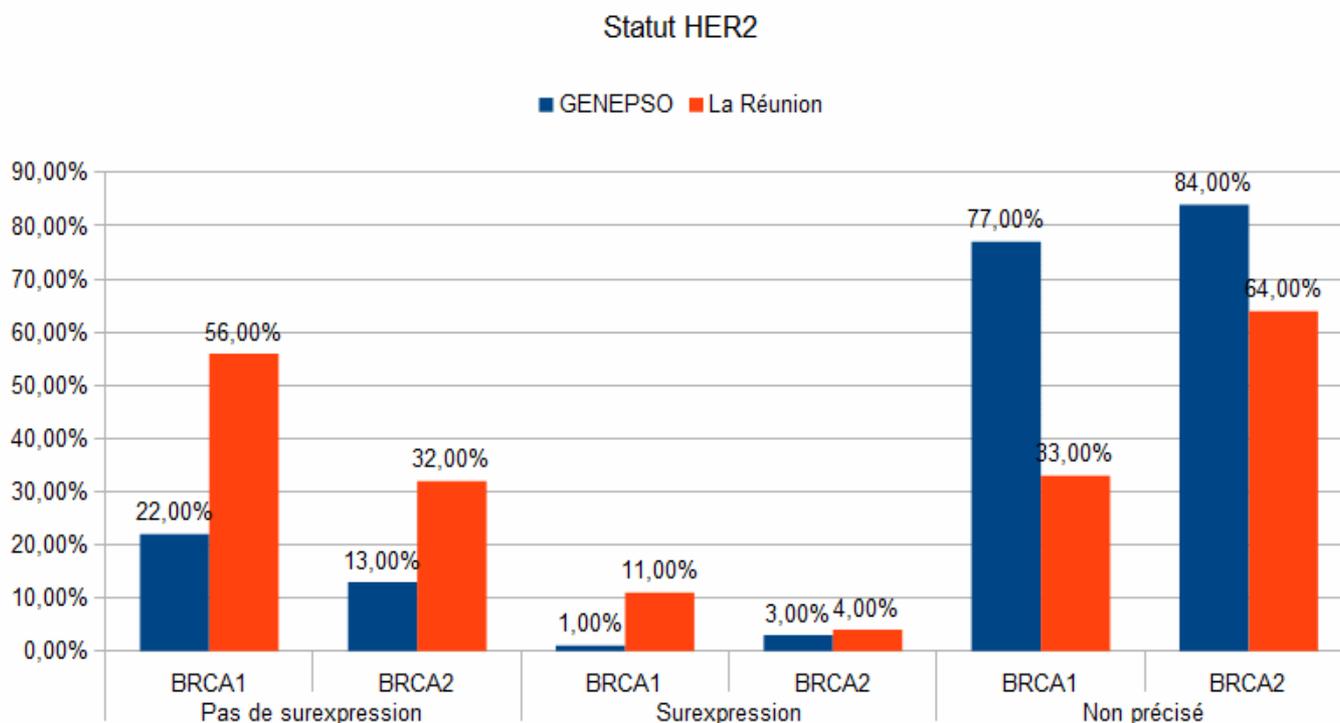
Il n'existe pas de différence significative entre les patients réunionnais et métropolitains pour l'expression d'Her2neu, d'après le tableau 15 et le graphique 7. Néanmoins, on remarque une proportion de surexpression HER2 plus élevée dans les cancers liés à une mutation BRCA 1 à la Réunion. Les cancers avec un statut HER2 négatif sont plus fréquents que les statuts HER2 positifs, et ce dans les deux cohortes.

Ce statut n'est pas précisé dans une proportion importante de la cohorte réunionnaise.

Tableau 17 : Statut HER2 des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine

Statut HER2	GENEPSO			REUNION			p (sans les non-précisés)
	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)	BRCA 1	BRCA 2	Nombre (%)	
Pas de surexpression	125 (22)	35 (13)	160 (19)	5 (56)	8 (32)	13 (38)	BRCA 1 0,21
Surexpression	4 (1)	10 (3)	14 (2)	1 (11)	1 (4)	2 (6)	BRCA 2 0,67
Non précisé	435 (77)	231 (84)	666 (79)	3 (33)	16 (64)	19 (56)	0,37
Total	564 (100)	276 (100)	840 (100)	9 (100)	25 (100)	34 (100)	

Figure 10 : Statut HER2 des cancers du sein initiaux liés à une mutation BRCA à La Réunion et en France métropolitaine



IV DISCUSSION

1 LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude étant rétrospective, sur dix ans, nous avons du faire face à un biais d'information conséquent. En effet, de part l'ancienneté de certains dossiers, les données concernant les antécédents de cancer du sein étaient parfois incomplètes. Certaines patientes ont été prises en charge hors département, les précisions sur les formes histologiques, les stades précis, le statut hormonal, n'étaient donc pas toujours disponibles. Par ailleurs, la technique immunohistochimique de détection de l'expression d'Her2neu est relativement récente, notamment sur l'île, rendant la présence de cette dernière donnée inconstante.

Le marqueur de prolifération Ki67 ne figure pas non plus dans les caractéristiques étudiées de nos cancers. En effet, cette donnée étant en grande majorité absente des dossiers, nous avons choisi de ne pas l'utiliser pour notre étude.

Un biais de sélection est également évident. Nos patients proviennent de la base de données des services d'oncogénétique réunionnais. Par conséquent, les patients réunionnais mutés BRCA mais ayant consulté et ayant été dépistés en métropole ne sont pas compris dans notre cohorte. Néanmoins, après concertation avec différents centres métropolitains, très peu de Réunionnais figurent parmi leurs patients.

Le terme de "cancer secondaire", survenant après un premier cancer initial, a également été source de confusion. Dans la littérature, le terme de "récidive" était le plus souvent employé pour définir ces cancers, les auteurs considérant les cancers secondaires, par exemple un second cancer du sein, comme une récidive liée à la prédisposition génétique aux cancers, donc d'une maladie générale, et par conséquent, indépendante du premier cancer. Le cancer initial, et le cancer secondaire, seraient alors deux cancers distincts l'un de l'autre dans le cas de ces prédispositions génétiques. Pour définir une rechute précoce du cancer initial, le terme de "récurrence" était utilisé.

De part nos faibles effectifs, et de nombreuses données de type "non précisées", les tests statistiques n'ont pas pu mettre en évidence de différences significatives dans l'étude comparative des cancers du sein avec la cohorte GENEPSO. Notons néanmoins qu'en intégrant ces données "non-précisées", le risque alpha revenait régulièrement inférieur à 0,05, mais sans possibilité d'interprétation. Notre effectif de patientes ne nous a également pas permis de réaliser d'appariement entre les deux populations.

Enfin, l'origine réunionnaise des patients était un fait difficile à établir. En effet, l'identité ethnique ne se définit pas simplement par le nom de famille figurant dans le dossier. Il aurait fallu interroger les patients un par un pour connaître l'identité ethnique, et donc socio-culturelle, à laquelle ils se rattachent. Nous avons donc recherché la ville de naissance et le domicile actuel de ces patients comme informations complémentaires. Il est intéressant de constater que tous les patients porteurs de la mutation récurrente 2840C>A exon 11 BRCA2 sont nés et vivent toujours à La Réunion.

2 CARACTERISTIQUES PARTICULIERES DE LA POPULATION REUNIONNAISE MUTEE

Notre population est particulièrement jeune, que ce soit en population générale ou

parmi nos patients mutés. Cela influence donc leur prise en charge. Actuellement, la mastectomie prophylactique est conseillée avant 40 ans, et l'annexectomie prophylactique dès l'âge de 40 ans, en dehors de tout désir de grossesse (35) (36) (70).

Dans notre étude, parmi les 21 patientes mutées indemnes de cancer, 13 (soit 62 %) n'ont eu recours à aucune chirurgie prophylactique. Six d'entre elles ont moins de 30 ans, et 5 entre 30 et 40 ans.

De plus, à la Réunion, la natalité est, en plus d'être une valeur épidémiologique élevée, une valeur culturelle très forte. Ainsi, la moyenne d'enfants par femme est de 3 dans la population réunionnaise (102). Il est donc licite de corrélérer le taux peu élevé de chirurgie prophylactique à ces deux notions, celle d'un âge jeune et celle d'un désir de grossesse supplémentaire, même tardif.

Enfin, la notion de risque héréditaire de développer un cancer reste d'interprétation très personnelle. En effet, la décision d'avoir recours à une chirurgie prophylactique touchant à l'image corporelle et à la fertilité, est fortement dépendante des antécédents personnels et familiaux des patientes (72) (73) (74). La vision culturelle d'une maladie diffère en fonction des sociétés. A fortiori, le risque de développer un cancer lorsque l'on est en bonne santé, mais porteur d'une mutation génétique, n'est pas interprété de la même manière entre la Métropole et la Réunion.

Ce dernier point semble également impliqué dans le refus de certaines patientes de transmettre l'information du diagnostic de mutation BRCA à leurs apparentés.

Quant aux caractéristiques propres à notre cohorte réunionnaise, plusieurs éléments ont attiré notre attention. Le principal fut la fréquence inhabituelle des mutations du gène BRCA 2. En effet, leur fréquence avoisine les 70% de notre effectif. A titre d'exemple, on retrouve dans différentes études les chiffres suivants : dans la cohorte CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA 1/2) de 6893 patientes mutées originaires d'Amérique du Nord, Australie et Europe, elle est de 37 % (45). Dans l'étude anglaise EMBRACE, comprenant 1887 patientes mutées, elle est de 48 % (23). Dans la cohorte IBCCS (International BRCA 1/2 Carrier Cohort Study) de 1601 patientes européennes ou canadiennes, elle est de 26 % (56). Enfin, dans la cohorte française GENEPSO, incluant 1337 patientes, 35 % sont mutées BRCA 2 (111).

Nous avons également été surpris par la fréquence de la mutation récurrente du gène

BRCA 2, la mutation 2840 C>A de l'exon 11. De l'ordre de 37 % de notre effectif total des patients mutés réunionnais, cette mutation se transmet dans plusieurs familles distinctes. L'hypothèse d'une mutation fondatrice, issue d'un ancêtre commun, est envisageable quand on connaît la configuration historique et socio-culturelle de la population réunionnaise. Sa présence exclusive à la Réunion a également été une découverte. Cette dernière donnée pourrait rendre son utilisation intéressante afin de retracer les origines génétiques du peuple réunionnais, en recherchant sa présence sur les continents Asiatique et Africain.

Concernant le profil des cancers associés à cette mutation réunionnaise du gène BRCA 2, il reste comparable à celui retrouvé dans la littérature. Il s'agit principalement de femmes, en majorité également de cancers du sein, seules 10 % des patientes ayant développé un cancer de l'ovaire. Les autres types de cancers, tels que le cancer de la prostate, mélanome, pancréas, sont plus anecdotiques, retrouvés essentiellement dans les antécédents familiaux.

Suite à un cancer du sein initial, on remarque une apparition le plus souvent multiple d'autres cancers, du sein controlatéral, homolatéral, de l'ovaire, ou encore du péritoine. Cette dernière caractéristique ne semble pas liée à la mutation particulière réunionnaise du gène BRCA2, seuls 31 % des patientes concernées ayant développé un autre cancer, néanmoins on remarque que les cancers de type ovariens représentent une proportion de 50 % de cet effectif.

Les hommes présentant des cancers du sein sont peu nombreux parmi la population mutée. Sachant qu'il s'agit d'une des indications à réaliser un dépistage génétique, plusieurs hommes sont actuellement en cours de recherche de mutation, et leur résultat, s'il est positif, contribuera à agrandir notre cohorte.

Il est difficile de prouver que les différences phénotypiques éventuelles entre des cancers BRCA en Métropole et ceux à La Réunion soient liées uniquement à une mutation en particulier. En effet, les modifications de fonctionnement de ces gènes peuvent être multifactorielles (2). Certes les mutations sont la principale cause de perte de fonction des gènes BRCA, mais d'autres événements peuvent influencer leur action : d'une part par les facteurs environnementaux, mais également les facteurs épigénétiques, tels que, par exemple, la présence d'autres mutations associées, du gène BRCA ou d'autres gènes indépendants, ou encore la région du gène BRCA où siège la mutation. Ces facteurs associés peuvent alors être protecteurs ou aggravants en regard de la mutation décrite.

Un projet d'étude comparative des porteurs de cette mutation, en continuant d'inclure les patients récemment dépistés, avec les patients porteurs d'autres mutations BRCA, à La Réunion, est en cours d'élaboration avec les deux équipes d'oncogénétique réunionnaises.

3 CANCER DU SEIN LIE A UNE MUTATION BRCA 1 OU 2 A LA REUNION

Lors de notre étude comparative avec la cohorte GENEPSO, nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre la répartition des mutations BRCA 1 et BRCA 2 dans les cancers du sein en Métropole et à La Réunion. Cette répartition est quasi inversée à la Réunion avec 74 % de mutations BRCA 2, contre 33 % en Métropole.

Cette proportion inhabituelle de mutations BRCA 2, également retrouvée pour l'ensemble de notre population mutée réunionnaise, comme commenté plus haut dans la discussion, semble être une caractéristique insulaire, nous rappelant le cas de la population islandaise (100).

Dans la littérature, les études portant sur les populations mutées BRCA se retrouvent fréquemment confrontées à une absence de conclusion pour les mutations BRCA 2, les effectifs étant trop faibles. Notre projet, afin de rentabiliser cette fréquence locale exceptionnelle de mutation rare, serait de contribuer à l'étude GENEPSO, en y incluant nos patients, et donc en majorant leur effectif lié aux mutations BRCA 2.

Une autre différence est intéressante, même si elle n'est pas significative. Il s'agit de l'âge moyen de la population mutée atteinte d'un cancer du sein. Dans la cohorte GENEPSO, elle est estimée à 43 ans (111). Dans notre cohorte, elle est de 40 ans. A titre comparatif, en France métropolitaine l'âge actuel médian du cancer du sein en population générale est de 63 ans (112). A la Réunion, on estime cet âge à 54 ans et 8 mois (105). Les patientes réunionnaises atteintes d'un cancer du sein, mutée BRCA 1/2 ou non, sont donc sensiblement plus jeunes qu'en Métropole.

Quant aux caractéristiques tumorales des cancers du sein BRCA réunionnais, il semblerait d'après notre étude qu'elles soient semblables à celles de la cohorte GENEPSO.

Les circonstances de découvertes sont de proportion équivalente, avec une grande majorité de découverte clinique. Ces patientes ont été pour la plupart diagnostiquées porteuses d'une mutation BRCA après leur cancer, 2 seulement ayant développé un

cancer du sein après leur test génétique. Nous nous sommes donc intéressés au programme de dépistage organisé du cancer du sein en population générale à la Réunion. En effet, pour les patientes de plus de 50 ans, il serait intéressant de savoir si ce dépistage organisé a un impact sur le diagnostic précoce d'un cancer lié à une mutation BRCA. En France, le taux de participation est de plus de 65 % (113). A la Réunion, ce taux est relativement bas, de 45 % seulement (104). Cette donnée, ajoutée au fait que les cancers du sein à la Réunion apparaissent chez des femmes plus jeunes qu'en Métropole, et majoritairement avant 50 ans lorsqu'elles sont mutées, est un argument de poids concernant la sensibilisation des patientes d'une part, et des praticiens de l'autre, au sujet de la surveillance radiologique lorsqu'un risque héréditaire semble évident, que la mutation soit dépistée ou non. L'intérêt d'une consultation d'oncogénétique est alors certain, afin d'élaborer une stratégie de surveillance radiologique en fonction du profil de la patiente. Cet intérêt persiste également en cas de dépistage génétique négatif. En effet, toute patiente BRCA négative appartenant à une famille porteuse de mutation conserve un sur-risque de développer un cancer (40).

Il en est de même en cas de mutation non identifiée, inconnue des bases de données génétiques, la patiente ayant alors des antécédents personnels ou familiaux évocateurs, avec un test génétique négatif.

Ce type de patiente présente alors 4 fois plus de risque de cancer du sein qu'en population générale d'après les données de la littérature (41).

Le stade de la classification TNM pour les tumeurs du sein initiales chez les sujets mutés est également équivalent entre les deux cohortes. Il s'agit majoritairement de cancers de stade T1, les stades localement très avancés étant exceptionnels. Sachant que nos sujets étaient quasiment tous de statut génétique inconnu avant leur cancer, cela montre donc que l'évolution locale des tumeurs du sein BRCA est faible, et non due à un dépistage radiologique précoce.

On note également dans notre étude une plus forte proportion de stades T1 chez les porteurs BRCA 1 (67 %) par rapport aux BRCA 2 (40%).

Le type histologique est également le même, la forme canalaire infiltrante dominant les effectifs. Le grade histopronostique SBR est également semblable entre les deux populations, le grade III étant plus fréquent dans le groupe BRCA 1. A la Réunion, l'envahissement ganglionnaire et à distance des cancers du sein est quant à lui légèrement plus fréquent chez les patientes mutées BRCA 2 par rapport au groupe BRCA

1, sans comparaison réalisée avec la cohorte GENEPSO.

Enfin, nous avons remarqué une différence au niveau du profil "triple négatif" des tumeurs du sein BRCA réunionnaises. Ainsi, on retrouve à la Réunion 36 % de triples négatifs BRCA 1 et 10 % de triples négatifs BRCA 2. Dans la littérature, les chiffres retrouvés pour la cohorte internationale CIMBA sont de 68 % pour les BRCA 1 et 16 % pour les BRCA 2 (45).

Les cancers du sein liés à une mutation BRCA, à la Réunion, semblent donc plus favorables sur le plan hormonal et immunohistochimique.

Pour les cancers du sein associés à la mutation 2840C>A de l'exon 11 BRCA 2, initiaux comme récidives, leur profil reste semblable aux autres cancers du sein de notre population mutée réunionnaise. Il est globalement de bon pronostic, avec peu de métastases à distance, de 6 %, et peu de triples négatifs, de l'ordre de 18 %, l'envahissement ganglionnaire représentant 41 % des cas, et un grade SBR III dans 52 % des tumeurs.

4 PLACE DE LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE A LA REUNION

Dans notre étude, les antécédents familiaux représentaient le principal motif de dépistage génétique. Les caractéristiques tumorales évocatrices seules représentaient un pourcentage de 14 % seulement. Aucun dépistage génétique parmi les patientes réunionnaises n'a reposé sur l'indication d'un cancer du sein triple négatif. Pourtant 5 de ces patientes avaient moins de 50 ans. Le seul cancer de type médullaire, diagnostiqué à 32 ans, a conduit à un test génétique 2 ans plus tard, sur cette indication histologique, associée au jeune âge de la patiente. Ces délais de réalisation d'un test génétique supérieurs à 2 ans étaient en proportion importante, de l'ordre de 36 %. Ces chiffres correspondent à l'implantation récente de l'oncogénétique sur l'île de la Réunion. En effet, la plupart des praticiens n'adressaient initialement les patients en consultation spécialisée de génétique qu'en cas d'histoire familiale lourde ou de récidives cancéreuses multiples. Désormais, les caractéristiques intrinsèques des cancers, ainsi qu'un âge jeune, ou un cancer du sein chez l'homme, font partie des recommandations, et sont appliquées à La Réunion.

Dans le rapport d'activité oncogénétique de l'INCa, le délai moyen d'analyse des gènes

BRCA (réception au rendu des résultats) via le laboratoire du CHU de Marseilles où sont envoyés les prélèvements réunionnais, est de 53 semaines pour les cas index. La moyenne nationale est quant à elle de 35,5 semaines.

Quant à l'activité de consultation pour les syndromes sein-ovaire, actuellement en hausse, elle représente 9,3 pour 100 000 habitants à la Réunion (114).

Jusqu'à maintenant, sur le site Sud, 542 dossiers BRCA ont été traités, avec 44 tests génétiques positifs, soit 8,1 % de tests positifs. Sur le site Nord, 135 dossiers BRCA ont été étudiés, avec 31 tests positifs, soit 23 % de tests positifs.

L'INCa publie une moyenne de 20 % de résultats positifs sur l'ensemble de la France en 2012 (42 % pour les apparentés et 10 % pour les cas index).

Enfin, d'autres syndromes héréditaires sont étudiés à La Réunion. Les syndromes de Li Fraumeni, de Cowden, et d'Ataxie-Télangiectasie, ont également été recherchés dans plusieurs familles réunionnaises. Pour le syndrome de Li Fraumeni, deux patients ont été diagnostiqués porteurs de la mutation, sans atteinte gynécologique connue. Aucun résultat n'est revenu positif pour le syndrome de Cowden. Enfin, pour le syndrome d'Ataxie-Télangiectasie, une famille a été identifiée, avec une fratrie de cinq, comportant une patiente de 20 ans récemment opérée d'un cancer du sein au CHU Nord.

V CONCLUSION

Notre étude sur la population mutée BRCA 1 ou 2 réunionnaise a abouti à plusieurs conclusions. Tout d'abord, nous avons mis en évidence la présence d'une mutation fondatrice du gène BRCA 2, intitulée 2840C>A de l'exon 11, spécifique à l'île de la Réunion. Ensuite, nous n'avons pas retrouvé de différence particulière entre les populations réunionnaise et métropolitaine mutées, notamment pour les cancers du sein initiaux, hormis un âge légèrement plus jeune, moins de profils triples négatifs, et de manière statistiquement significative une proportion inhabituellement élevée de mutations du gène BRCA 2.

Cet important pourcentage de mutations BRCA2 dans notre population reflète les particularités génétiques liées à l'île de La Réunion. La prise en charge des prédispositions héréditaires des cancers, surtout du sein, chez une population décrite comme jeune, concerne de nombreuses spécialités, nécessitant une centralisation des informations et une communication multidisciplinaire.

L'activité d'oncogénétique semble être en plein essor, avec une systématisation des

consultations spécialisées en cas d'argument évocateur d'un syndrome héréditaire sein-ovaire, réparties sur plusieurs centres de l'île (Nord, Sud et Ouest), et une prise en charge multidisciplinaire des patients et de leurs familles suivant les recommandations actuelles. Enfin, l'intégration des porteurs réunionnais de mutations BRCA dans la cohorte GENEPSO apparaît comme un projet intéressant de collaboration entre la Métropole et la Réunion. De plus, l'utilisation des données concernant la mutation BRCA 2 réunionnaise fondatrice pourrait permettre d'autres études, sur le plan oncologique (projet INCa en cours d'élaboration avec les deux équipes d'oncogénétique) et sur le plan génétique (projet d'étude sur les origines génétiques de la population réunionnaise avec l'équipe du CHU Nord).

BIBLIOGRAPHIE

1. Benjamin A Pierce, Raymond Cunin. L'essentiel de la génétique, édition De Boeck. 2012.
2. Hutter CM, Mechanic LE, Chatterjee N, Kraft P, Gillanders EM, NCI Gene-Environment Think Tank. Gene-environment interactions in cancer epidemiology: a National Cancer Institute Think Tank report. *Genet Epidemiol.* nov 2013;37(7):643-657.
3. Coupier I, Pujol P. [Hereditary predispositions to gynaecological cancers]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* nov 2005;33(11):851-856.
4. Stoppa-Lyonnet D, Stern MH, Soufir N, Lenoir G. Prédpositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010. *Pathol Biol.* oct 2010;58(5):324-330.
5. Chompret A. [Clinical and molecular diagnosis of inherited breast-ovarian cancer]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2003;32(2):101-119.
6. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science.* 30 sept 1994;265(5181):2088-2090.
7. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet.* mai 1994;7(1):103-107.
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 7 oct 1994;266(5182):66-71.
9. Caputo S, Benboudjema L, Sinilnikova O, Rouleau E, Bérout C, Lidereau R, et al. Description and analysis of genetic variants in French hereditary breast and ovarian cancer families recorded in the UMD-BRCA1/BRCA2 databases. *Nucleic Acids Res.* janv 2012;40(Database issue):D992-1002.
10. Welcsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian

cancer. *Hum Mol Genet.* avr 2001;10(7):705-713.

11. Antoniou AC, Easton DF. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. *Genet Epidemiol.* nov 2003;25(3):190-202.
12. 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. *Hum Mol Genet.* 1 déc 2011;20(23):4732-4747.
13. Ramus SJ, Kartsonaki C, Gayther SA, Pharoah PDP, Sinilnikova OM, Beesley J, et al. Genetic variation at 9p22.2 and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 19 janv 2011;103(2):105-116.
14. Bojesen SE, Pooley KA, Johnatty SE, Beesley J, Michailidou K, Tyrer JP, et al. Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nat Genet.* avr 2013;45(4):371-384, 384e1-2.
15. Ramus SJ, Gayther SA. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol.* avr 2009;3(2):138-150.
16. 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. *Gynecol Oncol.* janv 2006;100(1):83-88.
17. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* mars 1998;62(3):676-689.
18. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet.* janv 1997;15(1):103-105.
19. Stevens KN, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Greene MH, Andrulis IL, et al. Evaluation of chromosome 6p22 as a breast cancer risk modifier locus in a follow-up study of BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2012;136(1):295-302.
20. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P-H, Lansac J, Lefranc J-P, et al.

[Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers (2004 update)].
Pathol Biol (Paris). mai 2006;54(4):230-250.

21. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2008;26(8):1331-1337.
22. Antoniou A, Pharoah PDP, 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*. mai 2003;72(5):1117-1130.
23. 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. *J Natl Cancer Inst*. 5 juin 2013;105(11):812-822.
24. 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. *Br J Cancer*. 26 avr 2011;104(9):1384-1392.
25. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, Stopfer JE, Hudis C, Powers J, et al. Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer*. 1 avr 2013;119(7):1344-1348.
26. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Santibanez-Koref MF, Kelsey AM, Tricker KJ, et al. Germ-line mutations of TP53 in Li-Fraumeni families: an extended study of 39 families. *Cancer Res*. 1 août 1997;57(15):3245-3252.
27. Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2012 - Consultations et laboratoires - Publications - Institut National Du Cancer [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/749-synthese-de-lactivite-doncogenetique-2012-consultations-et-laboratoires>
28. Sahra Gibbon, Joseph Galen, Jessica Mozersky, Andrea Zur Nieden, Sonja Palfner. *Breast Cancer Gene Research and Medical Practices: Transnational Perspectives in the Time of BRCA*, édition Routledge. 2014.
29. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of « BRCAness » in sporadic cancers. *Nat*

Rev Cancer. oct 2004;4(10):814-819.

30. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Ghadirian P, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 4 déc 2012;107(12):2005-2009.
31. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Gynecol Oncol. janv 2007;104(1):7-10.
32. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 mai 2004;10(9):2918-2921.
33. Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M. The genetic epidemiology of BRCA1. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet. 10 sept 1994;344(8924):761.
34. Chêne G, Penault-Llorca F, Raoelfils I, Bignon Y-J, Ray-Coquard I, Seffert P, et al. [Ovarian carcinogenesis: recent and past hypotheses]. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2011;39(4):216-223.
35. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage - Note de cadrage [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050648/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage-note-de-cadrage?xtmc=&xtr=9
36. Haute Autorité de Santé - Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage
37. Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, Espié M, Janiaud P, et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. sept 1998;9(9):939-950.
38. INCa. principales-recommandations-de-prise-en-charge-des-femmes-porteuses-dune-mutation-de-brca1-ou-brca2 [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.e->

cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique/une-prise-en-charge-adaptee#prophylactique

39. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 15 déc 2010;102(24):1874-1878.
40. Katki HA, Gail MH, Greene MH. Breast-cancer risk in BRCA-mutation-negative women from BRCA-mutation-positive families. *Lancet Oncol.* déc 2007;8(12):1042-1043.
41. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* 27 janv 2009;100(2):421-425.
42. Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: Morphological aspects. *Breast Cancer Res BCR.* 1999;1(1):31-35.
43. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2002;20(9):2310-2318.
44. Robertson L, Hanson H, Seal S, Warren-Perry M, Hughes D, Howell I, et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *Br J Cancer.* 13 mars 2012;106(6):1234-1238.
45. 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 Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* janv 2012;21(1):134-147.
46. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, Wong N, Boyd J, Goffin JR, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast*

Cancer Res BCR. 2004;6(1):R8-R17.

47. Osin PP, Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: Immunohistochemistry and molecular analysis. *Breast Cancer Res BCR*. 1999;1(1):36-40.
48. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 avr 2004;10(7):2473-2481.
49. 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 J Am Med Assoc*. 25 janv 2012;307(4):382-390.
50. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, et al. Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest X-ray history, in the French National BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat*. déc 2011;130(3):927-938.
51. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2005;23(31):7804-7810.
52. 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 Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. févr 2009;18(2):601-610.
53. 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*. déc 2008;19(10):1111-1119.
54. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, et al. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2

Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2007;16(4):740-746.

55. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2013;142(1):177-185.
56. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 19 avr 2006;98(8):535-544.
57. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 20 juill 2002;360(9328):187-195.
58. Nestle-Krämling C, Kühn T. Role of Breast Surgery in BRCA Mutation Carriers. *Breast Care Basel Switz.* oct 2012;7(5):378-382.
59. 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? *Ann Surg Oncol.* déc 2009;16(12):3380-3387.
60. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet.* 27 avr 2002;359(9316):1471-1477.
61. Van der Sangen MJC, van de Wiel FMM, Poortmans PMP, Tjan-Heijnen VCG, Nieuwenhuijzen GAP, Roumen RMH, et al. Are breast conservation and mastectomy equally effective in the treatment of young women with early breast cancer? Long-term results of a population-based cohort of 1,451 patients aged ≤ 40 years. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2011;127(1):207-215.
62. 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.* avr 2014;144(3):443-455.
63. Imyanitov EN, Moiseyenko VM. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011;9(1):5.

64. Foulkes WD, Goffin J, Brunet J-S, Bégin LR, Wong N, Chappuis PO. Tamoxifen may be an effective adjuvant treatment for BRCA1-related breast cancer irrespective of estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2 oct 2002;94(19):1504-1506.
65. Huiart L, Bouhnik A-D, Rey D, Tarpin C, Cluze C, Bendiane MK, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2012;48(13):1939-1946.
66. Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* avr 2012;23(4):882-890.
67. Cuzick J, DeCensi A, Arun B, Brown PH, Castiglione M, Dunn B, et al. Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement. *Lancet Oncol.* mai 2011;12(5):496-503.
68. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 9 juill 2009;361(2):123-134.
69. Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol.* août 2005;36(8):861-870.
70. Joó JG, Ládi S, Nagy BZ, Langmár Z. [Management of hereditary ovarian cancer]. *Orv Hetil.* 2 oct 2011;152(40):1596-1608.
71. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 24 juill 2010;376(9737):235-244.
72. INCa. recommandations-de-pratique-clinique/586-chirurgie-prophylactique-dans-les-cancers-avec-predisposition-genetique [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique/une-prise-en-charge-adaptee#prophylactique>
73. 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. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2013;208(4):329.e1-6.

74. Kwong A, Chu ATW. What made her give up her breasts: a qualitative study on decisional considerations for contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors undergoing BRCA1/2 genetic testing. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2012;13(5):2241-2247.
75. 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 J Am Med Assoc.* 1 sept 2010;304(9):967-975.
76. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol.* janv 2014;21(1):37-41.
77. Evans DGR, Ingham SL, Baidam A, Ross GL, Laloo F, Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2013;140(1):135-142.
78. Semple J, Metcalfe KA, Lynch HT, Kim-Sing C, Senter L, Pal T, et al. International rates of breast reconstruction after prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol.* nov 2013;20(12):3817-3822.
79. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA J Am Med Assoc.* 12 juill 2006;296(2):185-192.
80. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 21 janv 2009;101(2):80-87.
81. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* mars 2006;7(3):223-229.
82. Khansa I, Wang D, Coriddi M, Tiwari P. Timing of prophylactic hysterectomy-oophorectomy, mastectomy, and microsurgical breast reconstruction in BRCA1 and

BRCA2 carriers. *Microsurgery*. mai 2014;34(4):271-276.

83. 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*. janv 2013;22(1):212-219.
84. 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. *Gynecol Oncol*. avr 2011;121(1):163-168.
85. Pike MC, Ross RK, Lobo RA, Key TJ, Potts M, Henderson BE. LHRH agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. juill 1989;60(1):142-148.
86. On behalf the French Federation of Cancer Centres (FNCLCC), Pujol P, Lasset C, Berthet P, Dugast C, Delalogue S, et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. *Fam Cancer*. mars 2012;11(1):77-84.
87. 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 J Am Med Assoc*. 15 sept 2004;292(11):1317-1325.
88. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology*. janv 2008;246(1):58-70.
89. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 4 févr 2009;101(3):205-209.
90. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer du sein [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein
91. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer de l'ovaire [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_922802/fr/ald-n-30-cancer-de-l-ovaire
92. Eisinger F. Genetic testing for familial cancer. The French National Report (year 2003). *Community Genet*. 2008;11(1):63-67.

93. Mancini J, Noguès C, Adenis C, Berthet P, Bonadona V, Chompret A, et al. Impact of an information booklet on satisfaction and decision-making about BRCA genetic testing. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2006;42(7):871-881.
94. Eisinger F. It's not for me... it's for my daughter. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2007;43(2):226-227.
95. Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ, Bröcker-Vriends AHJT, van Asperen CJ, Sijmons RH, et al. Comparison of individuals opting for BRCA1/2 or HNPCC genetic susceptibility testing with regard to coping, illness perceptions, illness experiences, family system characteristics and hereditary cancer distress. *Patient Educ Couns*. janv 2007;65(1):58-68.
96. Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ, Bröcker-Vriends AHJT, van Asperen CJ, Sijmons RH, et al. Family system characteristics and psychological adjustment to cancer susceptibility genetic testing: a prospective study. *Clin Genet*. janv 2007;71(1):35-42.
97. Huiart L, Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Noguès C, Vennin P, et al. 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*. juill 2002;55(7):665-675.
98. Narod SA. Should all women with breast cancer be tested for BRCA mutations at the time of diagnosis? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2012;30(1):2-3.
99. Im KM, Kirchhoff T, Wang X, Green T, Chow CY, Vijai J, et al. Haplotype structure in Ashkenazi Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Genet*. nov 2011;130(5):685-699.
100. Tryggvadottir L, Sigvaldason H, Olafsdottir GH, Jonasson JG, Jonsson T, Tulinius H, et al. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920-2000. *J Natl Cancer Inst*. 18 janv 2006;98(2):116-122.
101. Donenberg T, Lunn J, Curling D, Turnquest T, Krill-Jackson E, Royer R, et al. A high prevalence of BRCA1 mutations among breast cancer patients from the Bahamas. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2011;125(2):591-596.
102. Frédéric Sandron. La population réunionnaise : Analyse démographique, édition

IRD. 2007

103. ARS. Etat de santé de la population de La Réunion et de Mayotte [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Votre_ARS/Etudes_et_publications/Bulletins_Infos_Reunion/DOSSIER_STAT_Etat_de_sante_Octobre2010_.pdf
104. Observatoire Régional de La Santé de La Réunion. Cancer du sein à La Réunion [Internet]. 2007 Disponible sur: http://www.ors-reunion.org/IMG/file/tableaux_bord/sein_2007.pdf
105. Dubard-Gault. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010 - Thèse n°3089 [Internet]. 2013
106. Sancho-Garnier. Epidémiologie des cancers gynécologiques - Elsevier-Masson [Internet]. 2013
107. Cancer de l'ovaire INSERM 2008 [Internet]. Disponible sur: <http://kach0k.be/read/ODI1ajZs>
108. Chane-Kune S. Aux origines de l'identité réunionnaise, éditions L'Hamarttan.1993.
109. Dubut V, Murail P, Pech N, Thionville M-D, Cartault F. Inter- and extra-Indian admixture and genetic diversity in reunion island revealed by analysis of mitochondrial DNA. *Ann Hum Genet.* mai 2009;73(Pt 3):314-334.
110. Labache Lucette, « L'ethnicité chez les Réunionnais en migration », *Hermès, La Revue*, 2002/1 n°32-33, p. 457-469.
111. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker J-P, et al. Variation in breast cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res BCR.* 3 juill 2012;14(4):R99.
112. INCa. Les cancers en France. 2013.
113. Papin-Lefebvre F, Moutel G, Duchange N, de Montgolfier S, Sancho-Garnier H, Jullian O, et al. Dépistage organisé du cancer du sein en France : pour une optimisation de l'information. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* avr

2014;62(2):109-117.

114. INCa. Synthèse activité oncogénétique 2012 et consultations laboratoires 2014. 2014.

ANNEXE 1 : fiche d'information en français

Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG)



FICHE D'INFORMATION

ETUDE DE LA POPULATION MUTEE BRCA 1 ET 2 REUNIONNAISE : Caractéristiques régionales et place de la consultation d'oncogénétique dans les pratiques locales.

Vous êtes invités à participer à un projet de recherche. Avant d'accepter d'y participer, il est important de prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Cette fiche d'information décrit le but du projet de recherche, les procédures, les avantages et inconvénients, les risques et les précautions qui seront prises pour les éviter. Il décrit également les procédures alternatives qui vous sont disponibles, de même qu'il précise votre droit de mettre fin à votre participation à tout moment. Le présent document peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. N'hésitez pas à contacter le responsable du projet de recherche pour obtenir des explications supplémentaires.

Nom des responsables de l'étude : COSTA Anne Laure / Pr BOUKERROU Malik / Dr RANDRIANAIVO Hanitra / Dr CARTAULT François

Coordonnées téléphoniques : 02 62 90 64 00

Adresse électronique (mail) : anne.laure.costa@gmail.com

La mutation du **gène BRCA 1 ou 2** est un événement **rare**, de transmission **familiale**. Elle représente un **facteur de risque de cancers du sein et de l'ovaire**, voire d'autres cancers, chez l'homme et la femme.

Il existe de nombreuses mutations différentes de ces gènes, et nous aimerions **étudier celles qui existent sur l'île de La Réunion**, afin de définir l'ensemble des caractéristiques cliniques des patients mutés, qu'ils soient atteints d'un cancer ou bien porteurs sains.

Nous reprenons donc le type de la mutation et les informations contenues dans les dossiers médicaux afin de **décrire au mieux cette population**.

Nous aimerions au terme de cette étude pouvoir mieux **guider les médecins de l'île** (gynécologues, généticiens, oncologues) dans les prescriptions de recherche de mutations BRCA. Notre but est donc **d'améliorer la prise en charge** globale des patients réunionnais atteints de cette mutation, en leur proposant le test génétique plus précocement, et donc un **suivi personnalisé plus adapté** (surveillance, traitements préventifs, dépistage familial).

L'étude de votre dossier **ne perturbera en rien votre actuelle prise en charge**, n'étant analysé qu'à un **but descriptif**. Il n'est pas nécessaire de vous déplacer en consultation, les informations étant recueillies **dans votre dossier médical**, dans le respect du secret professionnel. **Aucune**

analyse génétique complémentaire de celle que vous avez déjà faite ne sera effectuée.

Il est entendu que votre participation à ce projet de recherche est tout à fait **volontaire**. Vous restez, à tout moment, **libre d'y mettre fin** sans avoir ni à motiver votre décision ni à subir de préjudice de quelque nature que ce soit. Le retrait de votre participation n'affectera d'aucune façon les services ou les traitements ultérieurs qui vous seront offerts. En cas de retrait de votre part au projet de recherche, les données qui vous concernent pourront être détruites à votre demande.

Les renseignements personnels vous concernant seront **gardés confidentiels** dans les limites prévues par la loi. Ils seront codifiés (numéro de code et/ou vos initiales) et gardés par le chercheur responsable. **Seuls les responsables du projet de recherche auront accès à vos données** qui seront conservées pendant 30 ans et détruites à la fin de ce délai. Un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. **En cas de présentation des résultats de cette recherche ou de publication dans des revues spécialisées, rien ne pourra permettre de vous identifier ou de vous retracer.**

*Je, soussigné, Docteur **COSTA Anne Laure** certifie avoir expliqué par écrit au signataire intéressé les implications de la présente étude, être à tout moment disponible pour répondre aux questions qu'il voudrait poser, et lui avoir clairement indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation à ce projet de recherche.*

Date : 01/07/2014

Signature de l'investigateur :

Signature du participant

ANNEXE 2 : fiche information en créole

Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG)



FICHE D'INFORMATION

ETUDE DE LA POPULATION MUTEE BRCA 1 ET 2 REUNIONNAISE : Caractéristiques régionales et place de la consultation d'oncogénétique dans les pratiques locales.

Dans le cadre de ce projet de recherche, nous souhaiterions zot participation, mais avant d'accepter y faut zot y prend le temps de lire et de comprendre les renseignements qui suivent. Cette fiche d'information y décrit le but du projet de recherche, avec les procédures, les avantages et inconvénients que nous peut rencontrer. Mais pour évite tout ça au maximum des précautions lé pris et lé décrit aussi dans la fiche, avec zot droit à arrête zot participation quand zot y veut. Si na des mots ou phrases que zot y comprend pas, hesite pas à contacte le responsable du projet son numéro lé dessous.

Nom des responsables de l'étude : COSTA Anne Laure / Pr BOUKERROU Malik / Dr RANDRIANAIVO Hanitra / Dr CARTAULT François

Coordonnées téléphoniques : 02 62 90 64 00

Adresse électronique (mail) : anne.laure.costa@gmail.com

La mutation du **gène BRCA 1 ou 2** y reste un évènement **rare**, avec transmission **familiale**. Y représente un **facteur de risque de cancer du sein ou de l'ovaire** ou d'autres cancers, chez l'homme et la femme.

Nana plusieurs mutations y existent pou ce gène là, mais nous veut **étudier celui qui existe à la Réunion**. Au moins nous va gagne mieux définir l'ensemble des patients mutés voir si zot na des cancers ou bien zot lé porteurs non malade.

Pour ça nous va reprendre précisément le type de mutation et les informations dans zot dossier médical pou **mieux décrire la population atteinte**.

Avec cette étude nous aimerait pouvoir **mieux guider les médecins de l'Ile** (Band gynécologues, généticiens, médecins spécialistes des cancers) pour zot prescription dans la recherche de mutations BRCA. Au final, c'est pou que **zot prise en charge soit plus globale et spécialement adaptée aux Réunionnais atteints**, en pouvant propose à zot le test génétique le plus tôt possible, avec un suivi personnalisé plus adapté, avec les surveillances, traitements préventifs, et dépistage dans la famille.

Le fait d'étudier zot dossier n'aura aucun **impact sur zot prise en charge actuelle**, car l'analyse va servir à la description de zot cas, sans que zot la besoin de déplacer pour venir en consultation, nous récupère juste les **informations dans le dossier** sans dérange à zot et le **secret médical est toujours maintenu**. ***N'aura aucune autre analyse génétique en plus que celle là qui est déjà faite.***

Zot participation au projet de recherche y doit être **volontaire** sans oublier que zot y **peut arrêter quand zot y veut** à tout moment sans donne d'explications ou avoir des soucis à cause de ça. Zot prise en charge va reste exactement **la même** avec les traitements et surveillances prévus. A zot demande les informations sur zot peuvent être détruites. Zot renseignements personnels seront gardés **confidentiels** dans les limites prévues par la loi. Y sera codifié (numéro de code, initiales) et ça sera gardé par le secteur responsable. **Seulement les responsables du projet n'aura accès à zot z'informations** qui seront gardées pendant 30 ans et détruites au bout de ce temps-là.

Nous va mettre en place un traitement de vos données personnelles pour pouvoir analyse les résultats de la recherche par rapport à l'objectif principal que nous là présente à zot conformément à ce que dit la CNIL.

Zot y dispose d'un droit d'accès et de modifications, aussi, zot y bénéficie du droit d'oppose à zot à la transmission des données que lé toujours **couvert par le secret professionnel**.

Dans le cas où les résultats de la recherche lé publié dans des revues spécialisées, rien ne pourra permettre d'identifier à zot.

*Je, soussigné, Docteur **COSTA Anne Laure** certifie avoir expliqué par écrit au signataire intéressé les implications de la présente étude, être à tout moment disponible pour répondre aux questions qu'il voudrait poser, et lui avoir clairement indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation à ce projet de recherche.*

Date : 01/07/2014

Signature de l'investigateur :

Signature du participant

ANNEXE 3 :

Guide ALD 30 « Cancer de l'ovaire »

Tumeurs secondaires

Classification FIGO et correspondance avec la classification TNM (2002)

Stades FI G O	Classification TNM		Survie à 5 a ns ⁵
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires	84 %
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte	
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes	
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis	59 %
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes	
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens	
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales	35 %
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques	
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm	
IIIC	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales	
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)	22 %

ANNEXE 4 :

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

RESUME / ABSTRACT

Introduction :

Sur l'Ile de la Réunion, nous avons choisi d'étudier la population mutée BRCA 1 et 2.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, sur 10 ans, comprenant 65 sujets, atteints d'une mutation BRCA 1 ou 2.

Leurs caractéristiques épidémiologiques, ainsi que l'ensemble des caractéristiques de leur cancer et de leur mutation, ont été analysées.

Nous avons également comparé les cancers du sein initiaux de cette population à ceux de la cohorte nationale GENEPSO.

Résultats :

Une mutation particulière a été mise en évidence, la mutation 2840C>A de l'exon 11 du gène BRCA2, touchant 37 % des sujets. Une proportion inhabituelle de mutations BRCA2 a été également constatée : 70% de la population mutée, contre 35% dans la cohorte GENEPSO.

Les caractéristiques histopronostiques des cancers du sein initiaux semblent comparables, mise à part une faible présence de profils triples négatifs, avec une moyenne d'âge de 40 ans.

Concernant les chirurgies de réduction de risque, 62% des femmes indemnes de cancer ont refusé toute intervention. Les antécédents familiaux de cancer représentent l'indication principale de prescription du test génétique.

Discussion :

Cette répartition particulière des mutations BRCA est liée à l'histoire ethnique et culturelle de La Réunion, à la fois métissée et compartimentée dans son fonctionnement sociodémographique.

Les caractéristiques des cancers touchant cette population ne paraissent pas inhabituelles, mais cette étude met en évidence l'importance du dépistage des facteurs de risque héréditaires de cancer, ne devant pas être uniquement basé sur une histoire familiale évocatrice.

Conclusion :

Nous avons mis en évidence la présence d'une mutation fondatrice du gène BRCA 2, spécifique à l'Ile de la Réunion. Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les populations réunionnaise et métropolitaine mutées, notamment pour les cancers du seins initiaux, hormis un âge légèrement plus jeune, moins de profils triples négatifs, et de manière statistiquement significative une proportion inhabituellement élevée de mutations du gène BRCA 2.

Mots clés: mutation BRCA, population réunionnaise, cohorte GENEPSO, cancer du sein, cancer de l'ovaire, effet fondateur, oncogénétique, caractéristiques histopronostiques, prise en charge multidisciplinaire, stratégies de réduction du risque de cancer

Titre anglais : BRCA 1/2 mutation carriers in Reunion Island