



HAL
open science

Étude rétrospective de l'impact des contraceptifs hormonaux et du cycle menstruel sur le suivi par IRM des femmes à risque génétique de cancer du sein

Élisabeth Huon de Kermadec-Etaix

► **To cite this version:**

Élisabeth Huon de Kermadec-Etaix. Étude rétrospective de l'impact des contraceptifs hormonaux et du cycle menstruel sur le suivi par IRM des femmes à risque génétique de cancer du sein . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01781546

HAL Id: dumas-01781546

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01781546v1>

Submitted on 30 Apr 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 64

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Gynécologie médicale

Étude rétrospective de l'impact des contraceptifs hormonaux et
du cycle menstruel sur le suivi par IRM des femmes
à risque génétique de cancer du sein

Présentée et soutenue publiquement
le 10 mai 2017

Par

Élisabeth HUON de KERMADEC-ÉTAIX
Née le 11 janvier 1988 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Professeur Nathalie Chabbert-Bufferet, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Émile Daraï, PU-PH..... Président

M. Le Docteur Marc Espie, PH

Mme Le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara, PU-PH

Mme Le Docteur Caroline Cuvier, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

AU PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Emile Daraï. Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de l'accueil que vous m'avez fait à l'hôpital Tenon : Lors de mon semestre auprès du Professeur Chabbert-Buffer, vous m'avez permis un accès à votre consultation, au centre d'assistance médicale à la procréation, à l'unité d'obstétrique et au centre de diagnostic en un jour. Cette approche multidisciplinaire de la gynécologie m'aura beaucoup apporté dans ma formation de gynécologue médicale.

A MA DIRECTRICE DE THESE

Madame le Professeur Nathalie Chabbert-Buffer. Mes remerciements envers vous sont bien nombreux...

Merci tout d'abord de m'avoir confié ce travail, pour lequel j'ai eu vraiment beaucoup d'intérêt. Vous m'avez guidé tout au long de celui-ci avec disponibilité, clarté et bienveillance. Vous vous êtes montrée toujours très compréhensive sur le timing que je vous avais proposé ; pourtant, je sais votre emploi du temps tellement chargé.

Mon semestre dans votre service aura été particulièrement formateur, et je connais la chance que j'ai d'avoir bénéficié de votre grande compétence, transmise avec patience et pédagogie au quotidien.

Enfin, votre manière d'être auprès du personnel hospitalier et des patientes resteront un modèle pour moi dans ma vie de futur médecin.

AUX MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara. Merci de votre participation à l'élaboration, à la réalisation et à la relecture de mon travail. Votre expertise sur le sujet et la relecture d'une majorité d'exams pour redéfinir le niveau de rehaussement ont été vraiment précieux.

Monsieur le Docteur Marc Espié. Vous me faites l'honneur de votre présence aujourd'hui, et de juger mon travail. Mon premier semestre d'internat a été à l'origine de mon intérêt pour la sénologie. Merci pour l'accueil bienveillant que j'ai eu dans votre service, que je me réjouis de rejoindre dans quelques mois. Merci pour la confiance que vous m'accordez.

Madame le Docteur Caroline Cuvier. Ta participation dans mon jury me fait très plaisir. Tu auras marqué le début de mon parcours d'interne et je te suis très reconnaissante d'avoir su me partager ton enthousiasme pour la thématique du « sport et cancer ».

A CEUX QUI M'ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CETTE THESE

Mariana. Merci de m'avoir transmis toutes les données sur le centre des femmes à risque, merci pour ta motivation et ton aide aux archives, et pour tes nombreux encouragements et discussions !

Samira. Merci pour tes si nombreuses petites et grandes attentions lors du semestre... Merci ensuite de m'avoir envoyé les quelques informations manquantes précieuses lorsque je poursuivais le travail loin de Tenon !

Lorraine. Merci pour ta relecture consciencieuse, rapide et positive qui m'a vraiment rendu service. J'espère pouvoir vous rendre bientôt la pareille...

A MA FAMILLE A QUI JE DEDIE CETTE THESE

Iris

Ma toute petite Iris, tu es restée bien sage jusqu'au terme me permettant d'envoyer le travail rédigé dans de bonnes conditions.

Ta présence dans notre famille nous comble déjà !

Léonore

L'amour que nous te portons est si grand. Tu as embelli notre vie.

Je te demande pardon pour t'avoir faussé compagnie de si nombreuses soirées et WE ces derniers mois pour cette thèse. Tu m'as beaucoup manqué !

Fx

Comment faire tenir en quelques lignes tout ce que je te dois.

Ton soutien indéfectible, tes encouragements aimants, tes attentions à la maison et ta présence auprès de Léonore ont été pendant cette préparation de la thèse une magnifique preuve de ton amour pour moi et pour nous. Tu es ce qui m'est arrivé de plus beau dans la vie, merci...

(Et je n'oublie pas ton aide pour les Excel et la réalisation des tableaux !)

Hélène

Pour avoir été la meilleure compagnie tout au long des années d'études précédant l'internat. Les souvenirs sont si merveilleux et nombreux !

Et aujourd'hui, tu continues à être un vrai modèle, et pas seulement comme médecin...

Alix et Diane

Je suis profondément reconnaissante de votre soutien et votre patience lors de toutes ces années de médecine. Alix, ta présence et ton soutien informatique lors de ces derniers mois sont un reflet de plus de ta grande générosité !

Mes beaux-frères et belles-sœurs

Pour l'intérêt réel que vous avez manifesté à mon travail, et pour vos encouragements nombreux !

Mes beaux-parents

Je vous remercie beaucoup pour vos nombreuses attentions et votre délicatesse.

Je suis très touchée de votre effort pour être présents à la soutenance, et espère être à la hauteur sur le plan radiologique ;))

Mes parents

Vous avez été lors de cette préparation de thèse des co-workeurs, des relecteurs, des baby-sitters, des relecteurs et des supporters EXTRAORDINAIRES.

Du fond du cœur merci pour tout cela, et surtout pour tout le reste...

Un merci spécial de m'avoir donné l'envie d'être médecin puis de me spécialiser en gynécologie, et d'en être un véritable exemple.

J'ai également une pensée admirative pour le gynécologue qu'a été Bon-Papa, qui j'espère aurait été fier de moi aujourd'hui !

A MES AMIS

Merci à mes très chères co-internes de gynécologie médicale avec qui j'ai eu tellement de plaisir à travailler et échanger ; et tout spécialement Sophie que j'admire et apprécie, tant sur le plan professionnel que personnel.

Un grand merci aussi à Dauphine et Raphaëlle, pour leur amitié qui m'est vraiment précieuse !

Table des matières

REMERCIEMENTS	0
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	6
I. LE DEPISTAGE DES FEMMES A RISQUE	7
1. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN.....	7
2. PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER DU SEIN PAR MUTATION DES GENES BRCA1 ET BRCA2.....	8
3. AUTRES SITUATIONS A RISQUE DE CANCER DU SEIN HEREDITAIRE.....	17
4. IDENTIFICATION ET SUIVI DES FEMMES A RISQUE GENETIQUE DE CANCER DU SEIN ET/OU DE L'OVAIRE.....	21
5. STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DU RISQUE MAMMAIRE CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES D'UNE MUTATION D'UN GENE BRCA 1 OU 2.....	26
6. IMPACT DE LA CONTRACEPTION	31
II. PLACE DE L'IRM MAMMAIRE	33
1. L'IRM MAMMAIRE DE DEPISTAGE	33
2. LE REHAUSSEMENT MATRICIEL DE FOND EN IRM	38
MATERIEL ET METHODES	46
1. POPULATION DE L'ETUDE	46
2. INDICATIONS ET CONDITIONS DANS LESQUELLES A ETE REALISEE L'IRM.....	48
3. ANALYSES IRM	49
4. EVENEMENTS POSTERIEURS A L'IRM	53
5. ANALYSES STATISTIQUES	54

RESULTATS.....	56
1. POPULATION DE L'ETUDE	56
2. INDICATION DE L'EXAMEN : DESCRIPTION ET CONSEQUENCES.....	58
3. CONDITIONS DANS LESQUELLES A ETE REALISE L'EXAMEN : DESCRIPTION - CONSEQUENCES..	61
4. GROUPE « TRAITEMENT HORMONAL » : DESCRIPTION ET CONSEQUENCES	67
5. REHAUSSEMENT DE L'IRM : DESCRIPTION ET CONSEQUENCES	71
6. EVENEMENTS SURVENUS DANS L'ETUDE	74
DISCUSSION	78
1. RECHERCHE DE VALIDITE EXTERNE	78
2. REHAUSSEMENT MATRICIEL – AGE.....	81
3. REHAUSSEMENT MATRICIEL – DENSITE	82
4. REHAUSSEMENT MATRICIEL - CANCER	82
5. REHAUSSEMENT MATRICIEL – CYCLE MENSTRUEL	86
6. REHAUSSEMENT MATRICIEL – TRAITEMENT HORMONAL	91
7. REHAUSSEMENT MATRICIEL – SENSIBILITE & SPECIFICITE	95
8. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	100
CONCLUSION.....	102
BIBLIOGRAPHIE	103
ANNEXES.....	115

Liste des abréviations

ATM	Ataxia Telangectasia Mutated
ATR	Ataxia Telangectasia and Rad3-related protein
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
BRCA	Breast Cancer Gene
CIS	Carcinome In Situ
DIU AU LNG	Dispositif Intra Utérin au Lévonorgestrel
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAR	(Centre des) Femmes A Risque
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
RE RP RH	Récepteurs Hormonaux, aux Oestrogènes ou à la Progestérone
RHMT	Rehaussement
RR	Risque Relatif
RSSO	Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy
SERM	Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Oestrogènes
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TTT	Traitement

INTRODUCTION

Le Centre des Femmes à Risque (FAR) de l'hôpital Tenon labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa), a pour mission de suivre une cohorte de personnes à haut risque de cancer du sein.

Il leur est proposé dans le cadre de la prévention primaire (personnes indemnes de cancer) une surveillance annuelle par des examens d'imagerie mammaire, dont la réalisation d'une IRM conformément aux recommandations de l'INCa.

Il est recommandé de réaliser cet examen entre J7 et J14 du cycle, et en l'absence de traitement hormonal, afin de limiter le rehaussement glandulaire physiologique de la glande mammaire qui pourrait diminuer la sensibilité et la spécificité de l'examen.

L'objectif de notre étude est d'étudier les IRM des patientes porteuses d'une mutation suivies dans le centre FAR et d'évaluer :

- **Dans quelles conditions les IRM mammaires ont été réalisées** : Quel était *le jour du cycle* le jour de l'IRM, et la patiente prenait-elle un *traitement hormonal* ?
- **Les conséquences** de ces conditions en termes de *rehaussement physiologique mammaire*, *d'examens supplémentaires demandés* et de *survenue d'événements*.

1. Le dépistage des femmes à risque

1. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

1 INCIDENCE

Le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquent et le premier chez la femme, avec une incidence projetée en 2015 de 54 062 nouveaux cas en France métropolitaine, soit 31% de l'ensemble des cancers incidents de la femme (1).

Ce taux d'incidence a constamment augmenté entre 1980 et 2005, puis a diminué jusqu'en 2008. Depuis 2008, on observe une phase de stabilisation (cf. Figure 1).

Le cancer du sein avant 50 ans représentait en 2015 20% des cancers.

2 MORTALITE

La mortalité par le cancer du sein projetée en 2015 est de 11 913 nouveaux cas, dont 7.5% concernent des patientes âgées de moins de 50 ans. La mortalité est restée globalement stable jusqu'en 1995 malgré l'augmentation de l'incidence visible pendant cette période (1), (cf. Figure 1).

Le cancer du sein est ainsi considéré comme un **cancer de bon pronostic**, avec une survie nette à 5 ans de 89% pour des cancers diagnostiqués entre 2001 et 2004.

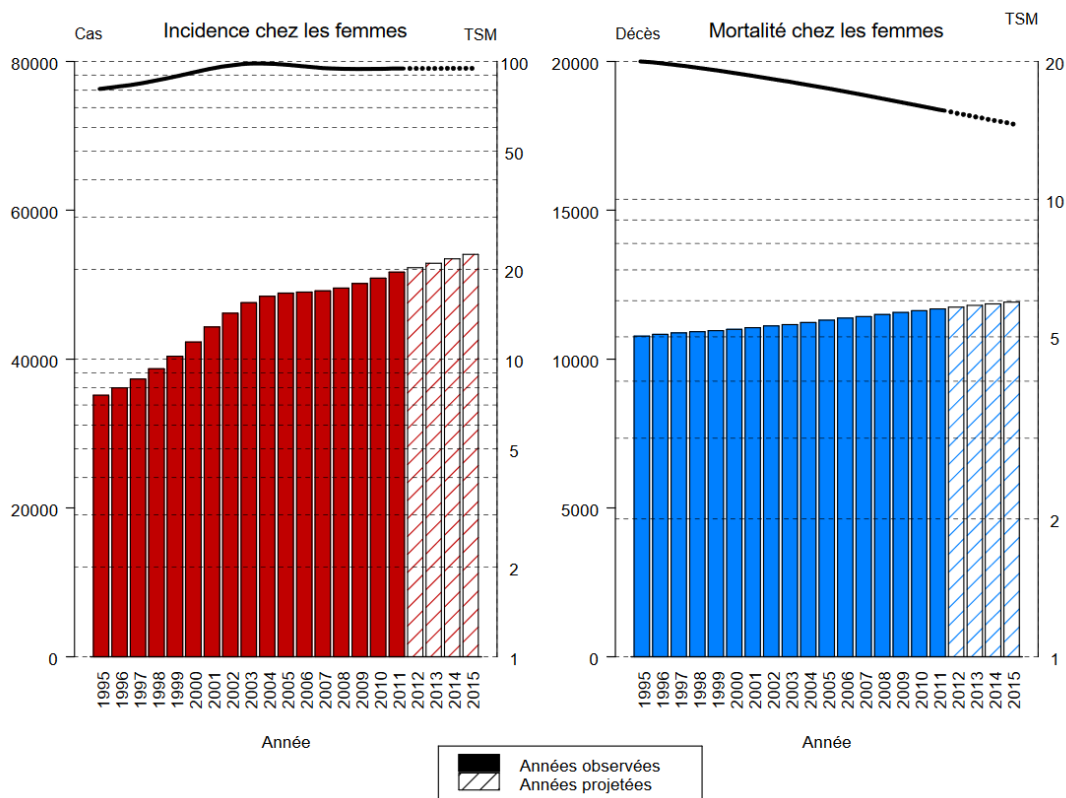


Figure 1 : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015.
Rapport technique INVS publié en novembre 2015 (1).

2. PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER DU SEIN PAR MUTATION DES GENES BRCA1 ET BRCA2

Environ 5 à 10% des cancers du sein sont d'origine génétique.

Cette prédisposition est liée le plus souvent (dans 20% des cas) à la présence d'une altération constitutionnelle de l'un des deux gènes intervenant dans certains mécanismes de réparation de l'ADN : le gène BRCA1 (BReast Cancer gene 1) et le gène BRCA2 (BReast Cancer gene 2) (2). Ces mutations concernent 2 femmes sur 1000 dans la population générale (3), mais elles sont à haute pénétrance.

1 STRUCTURE ET FONCTIONS DES GENES BRCA1 ET BRCA2

Les cellules subissent en permanence de nombreuses agressions d'agents endogènes ou exogènes. Ces stress génotoxiques déclenchent dans la cellule des signaux de réponse aux altérations de l'ADN (4).

Les **cassures double-brin** de l'ADN sont l'une de ces lésions provoquées, et elles sont les plus dangereuses pour la cellule : soit le système de réparation de l'ADN les corrige et la cellule reste viable, soit la cellule entre en apoptose, soit des réarrangements chromosomiques surviennent, avec instabilité génomique et il y a alors **risque de cancer** (5).

La recombinaison homologue est le seul mécanisme qui permette de réparer fidèlement ces cassures double-brin, et ainsi de maintenir l'intégrité du génome.

Elle implique la **détection des altérations** par les protéines ATM et ATR, la **médiation des signaux** par CHK2 et BRCA1, et **l'initiation de la réparation** par les effecteurs BRCA2 et RAD51. BRIP1 et PALB2 sont deux facilitateurs qui interviennent également dans ce processus. Chacun de ces acteurs, **lorsqu'il est muté**, entraîne une **prédisposition au cancer du sein** pour les gènes PALB2 et ATM, et au **cancer du sein et de l'ovaire** pour les autres gènes (6).

a. Gène BRCA1

Le gène BRCA1, localisé sur le chromosome 17 a été le premier identifié comme gène de susceptibilité au cancer du sein. Il code pour la protéine BRCA1, de 220 kDa, qui est formée de 1863 acides aminés (cf. Figure 2).

Ce gène comprend trois domaines principaux :

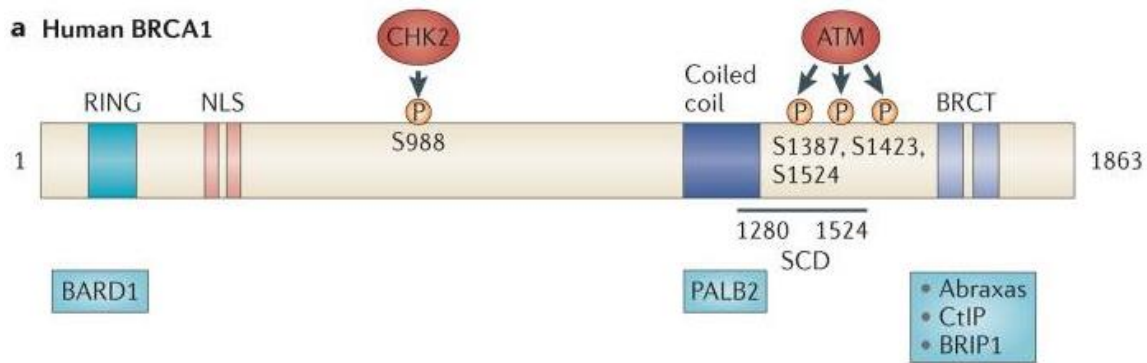


Figure 2 : Le gène *BRCA1* (6)

- **DOMAINE RING**

Situé en N-terminal, ce domaine possède une activité E3 ubiquitine ligase qui catalyse l'ubiquitination des protéines. Cette activité est favorisée par l'association avec le domaine RING de la protéine BARD1, formant un hétérodimère **BRCA1-BARD1**, qui est impliqué dans la **régulation de la transcription**.

- **DOMAINE EN HELICE**

Il permet l'interaction avec la protéine PALB2, et le complexe BRCA1 – BRCA2 – PALB2 est impliqué dans la **réparation des cassures de l'ADN**, par recombinaison homologue.

- **DOMAINES BRCT**

Situés en C-terminal, ils sont également retrouvés dans de nombreuses protéines impliquées dans la réparation de l'ADN et le cycle cellulaire.

Ils permettent la liaison de la protéine BRCA1 avec les protéines phosphorylées Abraxas, BRIP1 et CtIP. Les complexes ainsi formés ont diverses fonctions dans la réponse aux altérations de l'ADN : **recrutement aux sites de cassure de l'ADN, résection de la cassure, réparation de l'ADN, et régulation des points de contrôle du cycle cellulaire**.

b. Gène BRCA2

Le gène BRCA2, localisé sur le chromosome 13, code pour la protéine BRCA2, de 384 kDa qui est formée de 3418 acides aminés (cf. Figure 3). Elle ne présente pas d'homologie avec la protéine BRCA1.

Ce gène comprend également 3 domaines principaux :

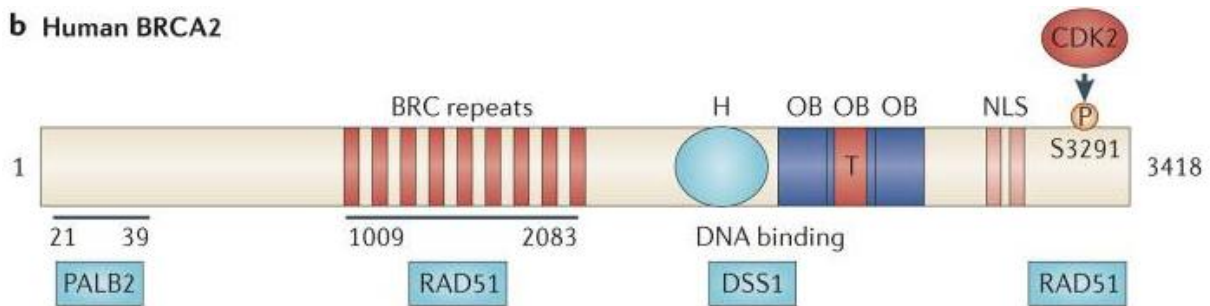


Figure 3 : Protéine BRCA2 (6)

- **DOMAINE DE LIAISON A L'ADN**

Sa **liaison à l'ADN simple brin** est permise par le domaine hélicoïdal (H), les domaines de liaisons aux oligonucléotides (OB), et le domaine en tour (T).

- **DOMAINES NLS et SITE DE PHOSPHORYLATION**

C'est ici, en C-terminal, que peuvent se **lier les molécules RAD51**.

- **DOMAINES DE REPETITION BRC**

L'**interaction avec la recombinaise RAD51** est également possible dans cette partie centrale.

La protéine BRCA2 interagit également avec la **protéine PALB2**, qui maintient sa stabilité au niveau de la chromatine.

c. Mutations connues

A ce jour, **plus de 2600 mutations différentes** sur ces deux gènes sont enregistrées dans la base de données du National Institute of Health, le Breast Cancer Information Core (BIC) (7).

Il existe différentes théories pour expliquer le **tropisme sein-ovaire** :

- Monteiro a émis en 2003 l'hypothèse qu'une protéine BRCA1 fonctionnelle serait nécessaire pour maintenir un épithélium mammaire et ovarien normal, ce qui ne serait pas le cas dans d'autres tissus (8). Il reprend également la possibilité d'une apoptose retardée des tissus mammaire et ovarien par rapport aux autres tissus, avec accumulation de cassures non réparées de l'ADN. Dans les tissus mammaire et ovarien, le taux plus élevé de recombinaisons mitotiques pourrait expliquer la survenue plus fréquente d'une perte d'hétérozygotie par perte de l'allèle sauvage d'après la théorie de Knudson (9).

- Plus récemment en 2011, Roy s'est appuyé sur le fait que les tissus mammaire et ovarien étaient tous deux soumis à de puissants signaux de croissance par la stimulation hormonale pendant le cycle menstruel (6). Or, ces signaux seraient à l'origine d'un stress oxydatif entraînant des altérations de l'ADN à type de cassures double-brin, non réparées en cas d'absence de fonction des protéines BRCA1 et BRCA2, favorisant la tumorigenèse.

2 SYNDROME DE PREDISPOSITION AUX MUTATIONS DES GENES BRCA1 ET BRCA2

* Ce syndrome est une affection de **transmission autosomique dominante** : les apparentés au premier degré ont 50% de risque d'être porteurs de l'anomalie.

* **La pénétrance est variable**, pour un gène donné en fonction des familles et des individus, ce qui amène à évaluer le risque de cancer du sein et de l'ovaire à l'échelle individuelle à l'aide de différents algorithmes (cf. paragraphe 4.1, consultation d'oncogénétique page 23).

* Concernant la **corrélation génotype-phénotype** pour une mutation donnée d'un gène donné, Gayther a rapporté en 1995 que certaines mutations de BRCA1 donnait un risque de cancer de l'ovaire plus élevé par rapport au risque de cancer du sein (10). Depuis, certains auteurs ont identifié qu'en comparant certaines mutations les unes par rapport aux autres, certaines étaient plus fréquemment liées à telle pénétrance ou à tel phénotype tumoral, mais les données sur le sujet sont encore très limitées (11–13). Il est par contre clairement établi qu'il existe un **lien entre génotype et origine ethnique** (14).

* Enfin, **les risques cumulés** sont différents selon le gène de prédisposition muté, comme le montrent les taux d'incidence cumulée décrits ci-dessous (cf. Figure 4 et 5).

Les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont un **risque plus élevé de développer un cancer du sein** en comparaison avec la population générale, **à un âge précoce**, et ce risque **dépend du gène muté**.

Ainsi, pour une jeune femme de 20 ans, le risque cumulé à 70 ans est **plus élevé en cas de mutation du gène BRCA1 que de mutation du gène BRCA2**, selon les estimations issues de la méta-analyse de Chen (**54 % vs 45 %**) (15) et les estimations récentes de l'étude de cohorte prospective anglaise EMBRACE (**60 % vs 55 %**) (16).

	BRCA 1	BRCA 2	Population générale
CANCER DU SEIN			
Antoniou, 2003 (17)	65%, IC [44%-78%]	45%, IC [31%-56%]	10%
Chen, 2007 (15)	57%, IC [47%-66%]	49%, IC [40%-57%]	
CANCER DE L'OVAIRE			
Antoniou, 2003 (17)	39%, IC [18%-54%]	11%, IC [2.4%-19%]	1%
Chen, 2007 (15)	40%, IC [35%-46%]	18%, IC [13%-23%]	

Figure 4 : Risque cumulé - jusqu'à l'âge de 70 ans - de cancer du sein et de l'ovaire en cas de mutation de BRCA1 ou de BRCA2 (15,17)

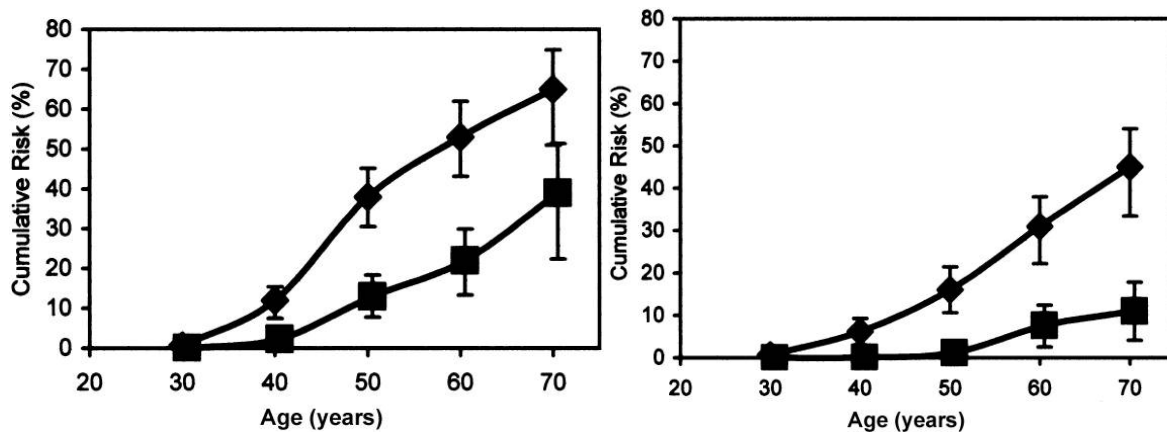


Figure 5 : Risque cumulé de cancer du sein (courbe supérieure) et de l'ovaire (courbe inférieure) en cas de mutation de BRCA1 (gauche) et de BRCA2 (droite) (17)

Les cancers du sein surviennent plus précocement en cas de mutation du gène BRCA1 que de mutation du gène BRCA2. L'âge médian au diagnostic est de 40-42 ans pour BRCA1 et de 43-45 ans pour BRCA2 (16,18). Dans la cohorte internationale de l'International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS), l'âge médian au diagnostic est de $40,9 \pm 11,4$ ans pour BRCA1 et de $43,1 \pm 10,5$ ans pour BRCA2 (19).

* Les hommes porteurs d'une mutation d'un gène BRCA ont également un risque plus élevé de cancer du sein, notamment lorsque la mutation concerne le gène BRCA2 (20). Le risque de cancer de prostate agressif est également plus élevé (21).

3 SPECIFICITES DES TUMEURS DES PATIENTES PORTEUSES DE MUTATIONS DES GENES BRCA1 ET BRCA2

Concernant les tumeurs invasives : Les données permettant de comparer les caractéristiques tumorales des patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 aux cancers sporadiques sont peu nombreuses dans la littérature, et concernent surtout les patientes porteuses de la mutation du gène BRCA1. On retrouve des tumeurs :

- De plus haut grade : 95% versus 77% (22)
- Avec une activité mitotique plus élevée : OR = 4.22 IC95% [1.4-13.2] (23)

- Exprimant moins les récepteurs hormonaux :
 - o N'exprimant pas le récepteur de l'estradiol (RE-) 77% versus 27%
 - o N'exprimant pas le récepteur de la progestérone (RP-) 74% versus 45% (24)
 - o Plus fréquemment triple-négatives (RE- RP- et absence de surexpression de la protéine HER2) (25)
- Surexprimant moins souvent HER2 (24,26)
- Dont l'atteinte ganglionnaire n'est pas significativement différente (27)

Les cancers des patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA2 ne semblaient pas très différentes des cancers sporadiques, hormis une fréquence plus élevée de cancers grade II ou III : 89% versus 77% (22).

En comparant les caractéristiques tumorales des patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 aux patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA2, on retrouve (18) :

- Des cancers médullaires ou médullaires atypiques plus fréquents : 9.4% versus 2.2%
- Des cancers lobulaires moins fréquents : 2.2% versus 8.4%
- Une majorité d'histologies canalaire dans les deux types de mutation : 80% et 83%
- Un grade histologique plus élevé : 77% de grade III versus 50%
- Plus fréquemment des cancers triple-négatifs : 68% versus 16%
- Des tumeurs exprimant moins les récepteurs hormonaux, mais avec une fréquence qui diminue avec l'âge chez les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1, avec une tendance inverse chez les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA2.

Concernant les tumeurs in situ : Les données sont encore limitées. Les études des 6 dernières années tendent à montrer que les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 présentent également des cancers in situ, de **survenue plus précoce** par rapport à la population générale.

La **pénétrance des carcinomes in situ des patientes porteuses de la mutation serait plus élevée** par rapport à la population générale : risque estimé sur la vie de 6.2% versus 0.98% (28).

On observe un décalage de l'âge de survenue des lésions canalaire in situ comme le montre le pic de la courbe de pénétrance chez les patientes porteuses d'une mutation : âge médian de 46 ans versus 59 ans chez les patientes non porteuses de mutation (cf. Figure 6).

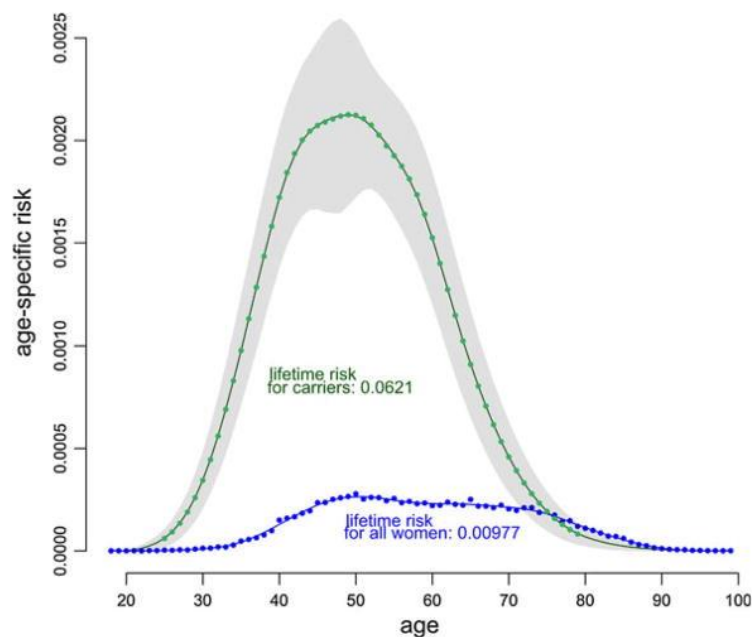


Figure 6: Risque spécifique à l'âge de cancer in situ (zone grise: intervalle de confiance à 95%), pour les personnes porteuses d'une mutation du gène BRCA ou de la population générale (28).

Pour les carcinomes in situ (CIS) diagnostiqués à un âge relativement jeune, la prévalence des mutations des gènes BRCA 1&2 est plus élevée de manière significative (29) :

- En comparant les CIS survenus avant et après 40 ans : OR = 1.8 IC95% [1.3-2.3].
- En comparant les CIS survenus avant et après 50 ans : OR = 1.5 IC95% [1.1-2.1].

Concernant le pronostic à stade égal des tumeurs des patientes porteuses de mutations des gènes BRCA 1&2 par rapport à la population générale, les données de la littérature n'étaient pas unanimes, mais initialement une tendance à un pronostic plus péjoratif chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 était rapportée.

La plupart des études publiées depuis 2009 montrent que **les risques de récurrence à distance et de décès ne sont pas différents des cancers sporadiques**, aussi bien avant qu'après ajustement sur les facteurs pronostiques connus (22,30).

3. AUTRES SITUATIONS A RISQUE DE CANCER DU SEIN HEREDITAIRE

1 AUTRES MUTATIONS GENETIQUES (PTEN, TP53, STK11, CDH1, PALB2)

Même en présence d'un contexte familial ou personnel évocateur de mutation génétique, la recherche d'une mutation des gènes BRCA 1&2 se révèle négative dans 85% des cas (31).

D'autres mutations germinales ont été mises en évidence ces dernières années, telles que TP53, PTEN, CDH1, STK11, ATM, PALB2 (qui est maintenant classée à « haut risque »), BRIP1 et CHEK2 (cf. Figures 7 et 8).

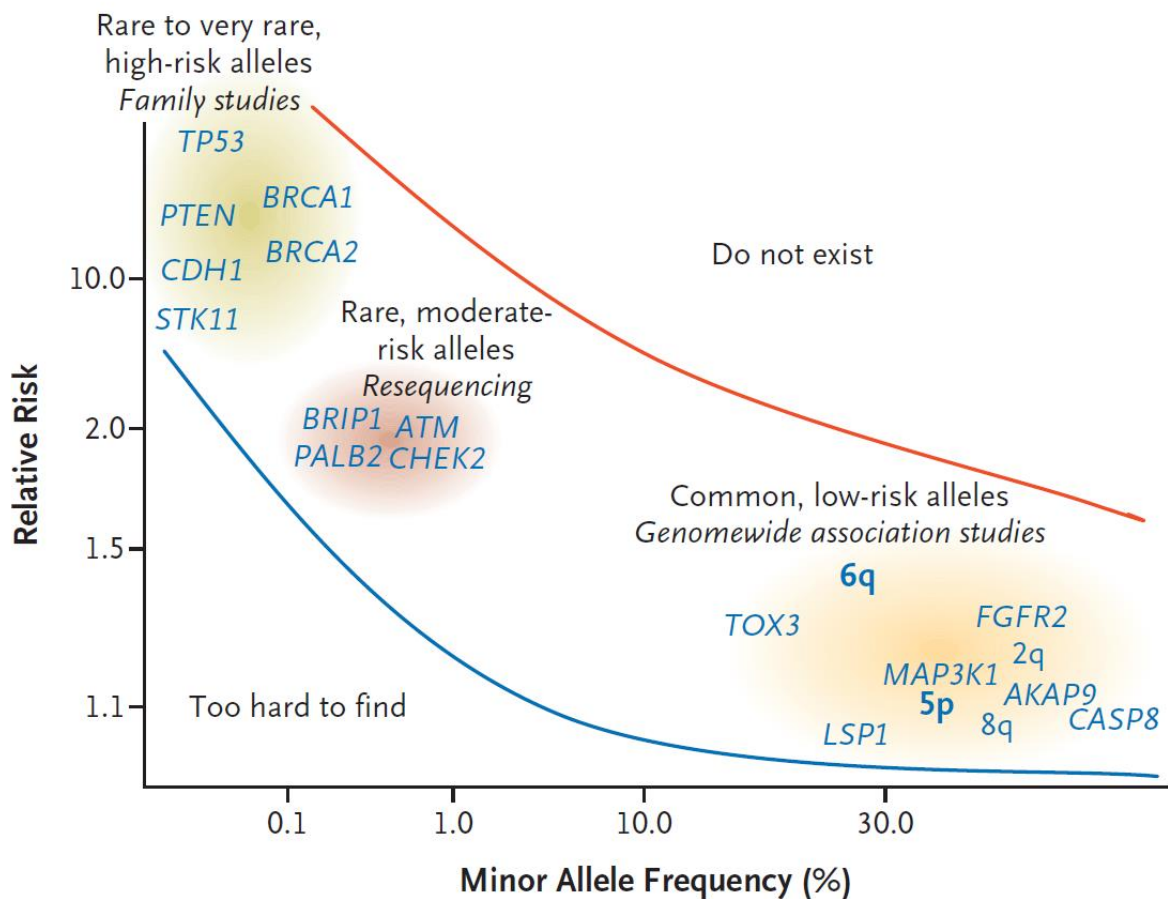


Figure 7: Loci et gènes de susceptibilité au cancer du sein (32)

Lorsque la recherche de mutations des gènes BRCA 1&2 est négative malgré un contexte évocateur, ou selon l'analyse du contexte familial/personnel par l'onco-généticien, il est maintenant possible d'analyser un « **panel de gènes** » grâce au NGS (Next Generation Sequencing) (33,34).

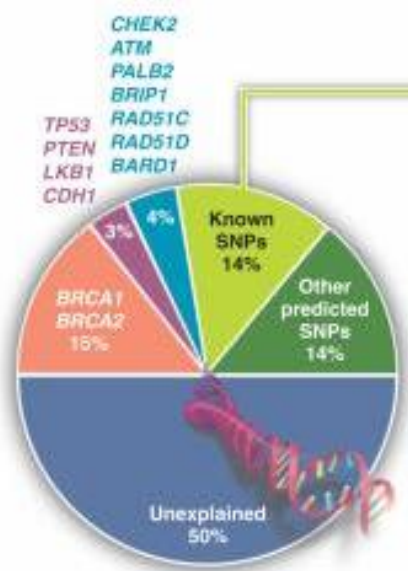


Figure 8 : Pourcentage estimé de la contribution de mutations à haute pénétrance (BRCA, TP53, CDH1, LKB1, PTEN, PALB2) et à pénétrance modérée (ex CHEK2, ATM). SNPs= variants génétiques communs (31)

Les gènes de haute pénétrance induisent un risque relatif de cancer du sein supérieur à 4.

- TP 53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui a un rôle majeur dans la régulation du cycle et de la prolifération cellulaire et qui est situé sur le chromosome 17. Une mutation de ce gène induit un sur-risque de cancer du sein très élevé, et ce, à un âge très jeune : risque relatif de 105 (risque absolu de 56% à 45 ans et de 90% à 60 ans).

Ces cancers du sein présentent le plus fréquemment des récepteurs hormonaux positifs et une surexpression de HER2 (35).

Le risque d'une autre localisation cancéreuse est également très élevé : sarcome, tumeur cérébrale, leucémie, cortico-surréalome et tumeur solide (36).

- PTEN

Le gène PTEN est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 10. Chez les personnes porteuses de mutation de PTEN, on observe une survie anormale des cellules par l'absence d'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose.

Le risque d'avoir un cancer du sein au cours de la vie est de 50% chez les patientes porteuses de cette mutation, et ce à un âge médian de 40 ans. Leur histologie est pathognomonique : il s'agit d'un carcinome canalaire entouré d'un collagène hyalinisé (37).

Les cancers de la thyroïde, de l'endomètre et du rein sont également plus fréquents. Ils s'inscrivent dans le cadre du syndrome de Cowden, secondaire à une mutation du gène PTEN, caractérisé par de multiples hamartomes développés chez des sujets jeunes et touchant plusieurs organes (thyroïde, seins, tube digestif et système nerveux central), et des lésions cutanéomuqueuses typiques (38).

- CDH1

Le gène CDH1 est également un gène suppresseur de tumeur, que l'on retrouve sur le chromosome 16. Il code pour la E-Cadhérine qui est impliquée dans l'adhésion des cellules épithéliales. Une mutation de ce gène augmente le risque de cancer du sein, notamment lobulaires, avec un risque absolu de 42% à 80 ans et de cancers gastriques spécifiques (39).

- STK11

Le gène STK11 est un gène suppresseur de tumeur qui est situé sur le chromosome 19. Il participe aux liaisons membranaires et à l'apoptose, et régule la voie mTOR.

Les patientes porteuses de cette mutation ont un risque de cancer du sein de 32% à 60 ans (40). Le risque de cancer colorectal, de l'intestin grêle, du pancréas, de l'estomac et de l'ovaire est également augmenté.

Une mutation de ce gène est associée au syndrome de Peutz-Jeghers qui est caractérisée par le développement de multiples polypes hamartomateux dans le tractus gastro-intestinal, avec une hyperpigmentation cutanée périorificielle caractéristique.

- PALB2

Le gène PALB2 est situé sur le chromosome 16. Il constitue avec BRCA2 un médiateur de la recombinaison homologe, contribuant aux mécanismes de réparation de l'ADN et à la suppression des tumeurs.

Une mutation bi-allélique de ce gène -comme une mutation bi-allélique de BRCA2- conduit à l'anémie de Fanconi (41).

Le risque de cancer du sein est significativement augmenté, avec un risque de cancer du sein cumulé à 70 ans de 35% [IC95% 26-46] (42).

Une étude récente a comparé les caractéristiques des tumeurs du sein associées à une mutation du gène PALB2, à celles des tumeurs de patientes portant une mutation d'un gène BRCA ou sans mutation d'un gène de prédisposition au cancer du sein connu. On retrouve chez les patientes porteuses d'une mutation du gène PALB2 une majorité de tumeurs triple négatives, avec une survie à 10 ans significativement inférieure aux autres populations (PALB2 : 48%, BRCA1 : 72%, Contrôles : 74.7%, $p < 0.0001$) (43).

2 CARACTERISTIQUES DES TUMEURS LIEES A CES MUTATIONS

Les études qui portent sur les caractéristiques des cancers du sein héréditaires « non-BRCA » sont limitées.

L'âge moyen des patientes au diagnostic serait similaire à celui des patientes de la population générale. Leurs caractéristiques se rapprocheraient des tumeurs associées à une **mutation du gène BRCA2**, avec un grade et un index de prolifération plus bas que les tumeurs

associées à une mutation du gène BRCA1. Les données concernant l'expression des récepteurs hormonaux et de HER2 et l'atteinte ganglionnaire sont contradictoires (44–46).

Ces données ne s'appliquent pas aux tumeurs PALB2 (cf. paragraphe ci-dessus).

4. IDENTIFICATION ET SUIVI DES FEMMES A RISQUE GENETIQUE DE CANCER DU SEIN ET/OU DE L'OVAIRE

1 CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE

L'INSERM en 1998 a édité un document qui permet d'orienter les patientes vers une consultation d'oncogénétique (47). Le **score d'EISINGER** proposé par ce groupe d'experts est ainsi un score simple de débrouillage pour les cliniciens en consultation (Figure 9). Il se calcule à partir des antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire. Une consultation d'oncogénétique est possible à partir d'un total de 3. Il a l'avantage d'être plus simple et aussi efficace que le score de MANCHESTER qui inclut en plus les antécédents familiaux de cancers de la prostate et du pancréas (Figure 9).

Phénotype	Score de Manchester	Score d'Eisinger
<i>Femme cancer du sein (ans)</i>		
Avant 30 ans	11	4
30-39	8	3
40-49	6	2
50-59	4	
50-69		1
60 ans et plus	2	
<i>Homme cancer du sein</i>		
Tout âge		4
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
<i>Cancer de l'ovaire</i>		
Tout âge		3
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
<i>Cancer du pancréas</i>	1	
<i>Cancer de la prostate</i>		
Avant 60 ans	2	
60 ans et plus	1	
<i>Tumeur triple négative</i>	4	

Figure 9 : Scores de Manchester et d'Eisinger selon le cancer et l'âge au diagnostic des individus d'une famille dans la même branche parentale (48)

Ces critères ont été revus en 2011 (48) : un nouveau score est depuis proposé, qui a l'avantage de tenir compte du lien de parenté entre les sujets atteints, et des individus non atteints qui diminuent la probabilité de l'existence d'une mutation dans une famille (cf. Figure 10 & 11).

Individus atteints				
	Proposant	Apparenté du 1^{er} degré	Apparenté du 2^e degré	Apparenté du 3^e degré
<i>Cancer du sein chez la femme</i>				
< 20 ans	11	9	8	7
20-29 ans	7	6	5	4
30-39 ans	5	4	3	2
40-49 ans	4	3	2	1
50-59 ans	4	3	2	1
60-69 ans	2	2	1	1
70 ans et plus	0	0	0	0
<i>Cancer de l'ovaire</i>				
< 20 ans	5	4	3	2
20-29 ans	7	6	5	3
30-39 ans	8	7	6	4
40-59 ans	7	6	5	4
60 ans et plus	6	5	4	2
<i>Cancer du sein chez l'homme</i>				
< 30 ans	23	22	21	19
30-39 ans	16	14	13	11
40-49 ans	11	10	8	7
50-59 ans	10	9	8	6
60-69 ans	8	7	6	4
70 ans et plus	7	6	5	3
<i>Tumeurs triple négatives</i>				
Oui	3	2	1	1
Non	- 2	- 1	0	0
<i>Cancer de la prostate</i>	2	1	0	0
<i>Cancer du pancréas</i>	3	2	1	0

Figure 10 : Nouveau score de risque d'être porteur d'une mutation d'un gène prédisposant au cancer du sein, pour les personnes atteintes dans la famille selon le type de cancer, l'âge au diagnostic, les caractéristiques tumorales et le lien de parenté avec le proposant (48)

Âge de censure (ans)	Femmes			Hommes		
	1^{er} degré	2^e degré	3^e degré	1^{er} degré	2^e degré	3^e degré
< 30	0	0	0	0	0	0
30-49	- 0,3	- 0,1	0	0	0	0
50-69	- 0,7	- 0,4	- 0,2	0	0	0
70 et plus	- 1	- 0,4	- 0,2	- 0,2	0	0

Figure 11 : Nouveau score de risque d'être porteur d'une mutation d'un gène prédisposant au cancer du sein, pour les personnes non atteintes dans la famille selon le sexe, l'âge de censure et le lien de parenté avec le proposant (48)

Les auteurs ont démontré qu'un seuil de 5 pour le score d'au moins une des branches parentales permettait de diagnostiquer 77 % des personnes atteintes porteuses d'une mutation avec une VPP (Valeur Prédictive Positive) de 15 % et une spécificité de 88 %.

L'oncogénéticien peut également décider de la prescription d'un test à partir d'un calcul de probabilité, dont le plus largement utilisé est celui de BOADICEA (49).

L'utilisation de ces modèles par rapport à un système de score requiert une saisie des données familiales qui peut représenter un travail lourd.

2 CENTRE DES FEMMES A RISQUE DE TENON

Le **Centre des Femmes à Risque de cancer du sein et de l'ovaire de l'Hôpital Tenon** est un des centres de suivi spécialisé labellisés par l'INCa (Institut National du Cancer), à la disposition des patientes porteuses d'un haut risque génétique ou familial de cancer du sein ou de l'ovaire.

Un total de **696 patientes y est inscrit** depuis sa création (dont 53% présentent une mutation génétique, avec une majorité de mutations des gènes BRCA 1&2, cf. Figure 12), et le suivi clinique et/ou radiologique proposé dépend de leur situation. Ce suivi à l'hôpital Tenon est coordonné par le Pr Chabbert-Bufferet, et il est organisé en réseau avec des gynécologues de ville.

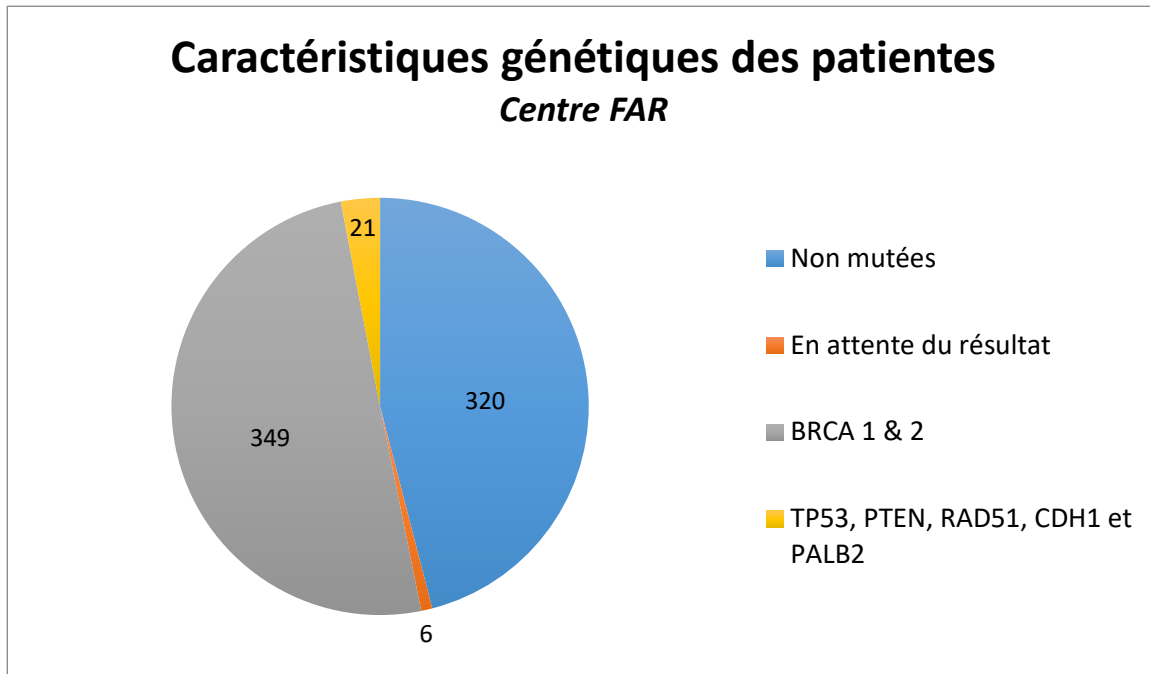


Figure 12 : Répartition des 696 patientes suivies dans le centre FAR

Un staff bimensuel regroupant gynécologues, onco-généticien, psychologue et chirurgien plasticien permet une réflexion pluridisciplinaire et une prise en charge globale des patientes.

Afin qu'il se fasse dans la mesure du possible selon les recommandations, le suivi radiologique est organisé ainsi : les patientes sont contactées 3 à 4 mois avant la date prévue pour le bilan. Une date est fixée pour les examens d'imagerie, associés si possible à une consultation le même jour. Les patientes qui sont réglées ont les coordonnées du service de radiologie pour décaler le RDV en fonction de leur cycle, et le RDV de consultation sera également modifié. Pour les patientes qui ont un cycle « anarchique » ou qui sont en pré-ménopause, il est spécifié dans la demande que la patiente doit contacter le secrétariat de radiologie au premier jour des règles ; elles doivent ensuite appeler le secrétariat du Centre pour fixer le rendez-vous de consultation.

5. STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DU RISQUE MAMMAIRE CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES D'UNE MUTATION D'UN GENE BRCA 1 OU 2

A l'initiative de l'INCa, des experts se sont réunis dans les derniers mois pour établir des nouvelles « **Recommandations pour la pratique professionnelle** » pour le suivi des patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA 1 ou 2 (50).

Nous ne traiterons ici que des recommandations concernant les patientes porteuses des mutations BRCA 1&2 compte-tenu des données disponibles, et du fait qu'elles représentent la quasi-totalité de la population de l'étude. Un schéma proche est recommandé pour la plupart des femmes à risque génétique, sans toutefois réaliser de mammographie systématique compte-tenu d'une radiosensibilité accrue en cas de mutation de TP53 ou ATM.

1 DEPISTAGE SPECIFIQUE (RECOMMANDATIONS INCA 2017)

a. Examen clinique

Il est recommandé que les patientes porteuses d'une mutation d'un gène BRCA 1 ou 2 bénéficient d'un **examen clinique bi-annuel** à partir du début de la surveillance radiologique. Auparavant, la surveillance clinique se fera lors du suivi gynécologique annuel (50).

La **sensibilité de l'examen clinique est faible** alors que sa spécificité est très élevée. Il permet de rassurer la plupart des patientes (51).

Dans la cohorte hollandaise de 2157 patientes à risque familial ou héréditaire, la sensibilité de l'examen clinique bi-annuel est de 20.6% (**13%** dans le sous-groupe BRCA1) et sa spécificité de 97.9% (96.9% dans le sous-groupe BRCA1), avec une valeur prédictive positive de 10.3% (8.8% dans le sous-groupe BRCA1) (52). Il apparaît, de manière non significative que la sensibilité est un peu inférieure chez les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA2.

Dans l'étude rétrospective de Maurice (53), 5.9% des cancers chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 étaient palpables sans traduction mammographique. Dans cette étude, les patientes ne bénéficiaient pas de suivi IRM.

b. Examens d'imagerie

Il est recommandé que les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 bénéficient **annuellement d'une IRM suivie d'une mammographie** (un cliché en incidence oblique externe) **à partir de l'âge de 30 ans**, à réaliser de manière simultanée (50). Si dans l'histoire familiale on retrouve un cancer avant 30 ans, un dépistage plus précoce sera à discuter au cas par cas.

A partir de 65 ans, la surveillance comporte une mammographie, avec réalisation de deux incidences, sans IRM systématique. L'échographie sera couplée aux précédents examens en fonction de leurs résultats.

La mammographie est réalisée en complément de l'IRM, mais son bénéfice en termes de sensibilité est limité. Elle permet de diagnostiquer quelques cancers supplémentaires (sensibilité de 93 % versus 91 % pour l'IRM seule (mais non significatif) (54).

La mammographie permet de visualiser les micro-calcifications qui ne sont pas visibles à l'IRM, et donc potentiellement le diagnostic de carcinomes canaux in-situ (CCIS).

Les études diffèrent beaucoup quant au taux de détection des cancers canaux in situ (0 à 50%), mais certaines rapportent des cas de CCIS qui n'étaient détectables qu'en mammographie (52,54–56).

Une méta-analyse de 2016 ne montrait pas d'augmentation significative de la sensibilité du dépistage grâce à la mammographie ; en revanche, la spécificité y était diminuée (57). C'est dans le sous-groupe des patientes porteuses d'une mutation du gène **BRCA2 et âgées de moins de 40 ans** qu'il y avait le plus grand bénéfice à l'ajout de la mammographie.

Concernant le risque induit par l'exposition du sein aux rayons X, une seule étude de cohorte a tenu compte de l'ensemble de modalités d'exposition. Le **lien entre cancer du sein et expositions radiologiques** n'est rapporté qu'**avant 30 ans**, avec une relation dose-effet, HR=1,9 IC95% [1,20-3]) (58). L'étude ne permet pas de conclure pour les effets potentiels de la mammographie après 30 ans.

Sur le plan biologique, le taux de dommages d'ADN des patientes à risque familial était spontanément élevé comparé à celui de la population générale. La répétition de doses majorait cet effet (59). On ne peut cependant pas déduire de ces données obtenues in vitro de conséquences en cancérogenèse clinique.

L'IRM mammaire de dépistage sera abordée plus en détail dans la partie intitulée « Place de l'IRM mammaire » page 34.

2 STRATEGIES DE REDUCTION DE RISQUE CHEZ LES PATIENTES

a. Chirurgie mammaire de réduction de risque

La mesure la plus efficace de prévention du cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation des gènes BRCA 1&2 est la **mastectomie bilatérale de réduction de risque**. Il est donc recommandé de proposer ce traitement aux patientes (50). La chronologie de cette proposition et de sa mise en œuvre est guidée par l'âge de la patiente, son histoire personnelle et familiale.

La décision de ce geste revient à la patiente, après un parcours d'information pluridisciplinaire. La patiente rencontrera successivement l'onco-généticien, le(les) chirurgien(s), et une consultation avec un psychologue lui sera proposée. La prise en charge est validée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les données actuelles de la littérature ne paraissent pas suffisantes pour déterminer l'âge optimal de cette chirurgie. Il ne semble pas pertinent de proposer cette intervention avant

l'âge de **30 ans** (sauf situation familiale particulière), compte tenu de la rareté de la survenue de cancers du sein avant cet âge. Au-delà de 65 ans, la balance bénéfice-risque doit être évaluée au cas par cas.

Les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer précisément les risques résiduels de cancers du sein après la chirurgie, mais le **risque résiduel annuel serait inférieur à 1%**.

On trouve dans la littérature une étude de cohorte de 2010 portant sur 1619 patientes porteuses de la mutation des gènes BRCA 1&2. Sur un suivi médian de 4 ans, 7% des 1372 patientes n'ayant pas eu de mastectomie ont développé un cancer, contre 0% dans le groupe des patientes mastectomisées (60).

Ces résultats sont similaires à ceux de deux études incluant respectivement 254 patientes sur 5.3 ans, et 570 patientes sur 6.5 ans dans lesquelles ont été retrouvés des diagnostics de cancers après la chirurgie dans 0.7% et 0% des cas (61,62).

L'impact de la mastectomie sur la mortalité serait lui aussi à préciser, mais il semble plus net chez les patientes porteuses de mutation du gène BRCA1 que celles portant une mutation du gène BRCA2.

Dans les études citées ci-dessus, les durées de suivi paraissent un peu courtes pour établir des données concernant l'impact sur la mortalité.

D'après l'étude de modélisation de Kurian en 2010, la mastectomie bilatérale à 40 ans entraînerait un gain absolu en survie de 11 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 7 % chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (63).

Lorsque la mastectomie bilatérale est réalisée à 25 ans au lieu de 40 ans, le gain supplémentaire en survie apparaît en revanche très faible (1 à 2 %).

Aucune étude n'a actuellement mis en évidence de sur-risque résiduel de cancer du sein en cas de mastectomie prophylactique avec **conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire par rapport aux mastectomies radicales**, chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

b. Chirurgie ovarienne de réduction de risque

Compte tenu de l'efficacité prouvée de l'**annexectomie** en termes de **réduction de risque du cancer des annexes** et de son bénéfice sur la survie, elle est **recommandée** pour les patientes porteuses de la mutation du gène BRCA 1, et ce dès **l'âge de 40 ans**. On peut différer l'intervention à l'âge de 45 ans en cas de mutation du gène BRCA2 (50). L'intervention n'est pas recommandée plus précocement afin de pouvoir mener un projet de grossesse, et d'éviter un sur-risque cardio-vasculaire et osseux induit par une insuffisance ovarienne prématurée.

La chirurgie de réduction de risque annexielle **diminue également le risque de cancer du sein**, et ce, de **40 à 60%** selon les études (60,63,64). Le bénéfice serait plus important lorsque cette chirurgie est effectuée avant 50 ans, voire avant 45 ans.

c. Stratégies médicamenteuses

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

Les traitements hormonaux doivent s'envisager dans le cadre d'essais cliniques (50).

Théoriquement, seraient possibles le Tamoxifène et le Raloxifène de la famille des SERM (modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes), ainsi que les inhibiteurs de l'aromatase.

Les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) proposent le Tamoxifène en prévention primaire, mais ceci n'est pas retenu dans les recommandations de l'INCa.

6. IMPACT DE LA CONTRACEPTION

Il n'y a **pas de contre-indication** à proposer aux patientes indemnes porteuses d'une mutation du gène BRCA 1&2 d'utiliser **une contraception oestro-progestative ou progestative, orale ou locale** (50).

1 CONTRACEPTION OESTRO-PROGESTATIVE

Les données de la littérature s'accordent : il n'existe **pas d'association significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein** pour les femmes porteuses d'une **mutation des gènes BRCA 1&2**. Trois méta-analyses de 2010, 2011 et 2013 confirment ce résultat (65–67).

Dans le sous-groupe des patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1, la méta-analyse de 2011 et une étude plus récente de 2014 rapportent un faible excès de risque (respectivement HR=1.48 IC95% [1.14-1.92] et HR=1.18 IC95% [1.03-1.36]) (65,68). Mais cela n'était pas retrouvé dans les deux principales méta-analyses.

La durée de la prise des contraceptifs ne semble pas associée à un risque de cancer du sein dans la plupart des études (67). Kotsopoulos retrouve une augmentation statistiquement significative pour une prise au-delà de 10 ans, chez les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 (OR=1.27 IC95% [1.02-1.60]) (68).

De même, alors que la méta-analyse de Iodice sur 2229 cas (67) ne rapporte pas de sur-risque de cancer du sein quel que soit l'âge de début de la prise du contraceptif, Kotsopoulos

rapporte un sur-risque lorsque cette contraception a débuté avant 20 ans (OR=1.45, IC95% [1.20-1.75] (68).

Il est important lors de l'information des patientes de prendre en compte également le fait que la prise de contraceptifs oraux **diminue significativement le risque de cancer de l'ovaire** (OR autour de 0.55) chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 (65–67).

2 CONTRACEPTION PROGESTATIVE

Aucune donnée de la littérature n'est disponible concernant **spécifiquement les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2.**

Dans la population générale, la prise de microprogestatifs ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein (69).

Une **possible augmentation de ce risque** a été décrite pour une prise prolongée de macroprogestatifs (70), ainsi que pour le port d'un **dispositif intra-utérin au Lévonorgestrel** (71).

Il n'y a pas de données soulignant l'impact de la pilule micro-progestative sur le **risque de cancer des annexes**, contrairement à **l'usage du dispositif intra-utérin à la progestérone** qui lui, **diminue significativement ce risque** (72).

II. Place de l'IRM mammaire

1. L'IRM MAMMAIRE DE DEPISTAGE

L'INCa propose dans ses « recommandations professionnelles » pour le dépistage des patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2, indemnes ou non, de **pratiquer de 30 à 65 ans une IRM annuelle**, de manière concomitante à la mammographie (50).

Dans certains contextes familiaux (antécédent de cancer à un très jeune âge), on pourra discuter au cas par cas de débiter le dépistage à un âge plus précoce.

Cette recommandation se justifie par l'excellente performance de cet examen.

1 PERFORMANCES GLOBALES DE L'IRM DE DEPISTAGE

L'IRM est l'examen d'imagerie ayant les **meilleures performances en termes de sensibilité et de valeur prédictive négative pour les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2**.

L'étude prospective multicentrique de Sardanelli concernait 501 femmes à haut risque. La **meilleure sensibilité de l'IRM** par rapport à l'association mammographie-échographie y était confirmée (91% versus 63%) (54).

Lors de ce suivi, 52 cas de cancers ont été diagnostiqués, dont 31% n'étaient diagnostiqués qu'à l'IRM. Un seul cancer visible en mammographie n'a pas été détecté à l'IRM.

Warner a mis en évidence que la **sensibilité de l'IRM s'améliorait avec le temps** : 77% sur la période [1997-2001] versus **95% sur la période [2001-2005]** (55).

En reprenant la cohorte hollandaise MRISC, l'étude d'Obdeijn rapporte une **sensibilité de l'IRM chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 de 71%** (73). Sur les 97 cancers dépistés, 22 avaient eu des IRM classées ACR 1&2. Après relecture de ces « faux négatifs », 9 IRM ont été reclassées avec un ACR pathologique : 67% de ces cas faussement négatifs étaient un défaut d'interprétation ou de détection, et 33% de ces cas étaient une non-prise en compte d'une prise de contraste inférieure à 5 mm. Les auteurs suggèrent donc la nécessité d'une **courbe d'apprentissage de l'IRM**, l'intérêt d'un **recontrôle rapproché des ACR 3**, et la **seconde lecture** des IRM mammaires en cas de dépistage.

Un accès à la **biopsie sous IRM** est également recommandé, ou au moins une connexion avec un centre proposant cette technique.

La **spécificité de l'IRM est inférieure à celle de la mammographie (54,74,75)**, qu'elle soit ou non couplée à l'échographie mammaire.

Dans l'étude de Riedl de 2015, 89% des faux positifs étaient secondaires à l'IRM. Dans cette étude, la spécificité de l'IRM **augmentait de façon significative à partir du second tour de dépistage** ($p=0.001$), passant de 85% à 91% (75).

Le tableau présenté en Figure 13 s'appuie sur 6 études rétrospectives ou prospectives et la méta-analyse de Phi, et leurs résultats sont concordants.

	Sensibilité		Spécificité	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
Rijnsburger (2010)	66,7 %	69,2 %	91,0 %	91,9 %
Obdeijn (2010)	71 %		Non précisée	Non précisée
Warner (2011)	77 % à 95 %		Non précisée	Non précisée
Le-Petross (2011)	92 %		87 %	
Passaperuma (2012)	90 %	80 %	90 % (82 % au 1er tour de dépistage et 93 % pour les tours suivants)	
	94 % pour la période B de 2003 à 2009			
Riedl (2015)	81.3 %		94.3 %	
Phi (2016)	88,6 %	80,1 %	84,4 %	85,3 %

Figure 13: Performances de l'IRM dans la détection du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (52,57,73,74,76–78)

L'IRM permet également de diminuer le nombre de cancers d'intervalle. Dans l'étude de Warner, les auteurs rapportent que parmi la cohorte des 445 femmes dépistées par IRM + mammographie, un seul cancer d'intervalle a été retrouvé pendant la médiane de suivi de 3 ans, alors que parmi le groupe contrôle constitué de 830 femmes bénéficiant de la mammographie sans IRM, le nombre de cancers d'intervalle était à 38, ce qui était significativement plus élevé ($p= 0.001$) (76).

2 PERFORMANCES DE L'IRM DE DETECTION VERSUS LA MAMMOGRAPHIE EN FONCTION DE L'ÂGE

La **sensibilité de l'IRM** est toujours **nettement plus élevée** que celle de la mammographie **quel que soit l'âge**.

Des études rapportent globalement une tendance à une augmentation de la sensibilité avec l'âge mais non significative (54,78). Chez les femmes âgées de **plus de 50 ans**, **l'IRM reste plus performante** que la mammographie, alors que la spécificité de l'IRM reste inférieure à celle de la mammographie quel que soit l'âge.

3 PERFORMANCES DE L'IRM DE DEPISTAGE DANS LA DETECTION DES CANCERS IN SITU

L'IRM est également **plus performante que la mammographie** pour le **dépistage des cancers du sein in situ** chez les patientes à haut risque.

En reprenant à nouveau les données de la méta-analyse de Phi de 2015 portant sur 6 études prospectives menées chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, on retrouve que 37 carcinomes canaux in situ sur 184 cancers ont été diagnostiqués, soit 20,1% des cancers. 15 ont été dépistés par l'IRM seule, 7 par la mammographie seule et 8 dépistés par les 2 modalités IRM et mammographie (74).

4 CARACTERISTIQUES DES CANCERS DETECTES A L'IRM

L'IRM permet de détecter des **cancers du sein de plus petite taille** : trois études le rapportent de manière concordante, en comparant la taille des cancers détectés par IRM à ceux détectés par les autres examens d'imagerie : 9 mm versus 18 mm, $p < 0.001$ (76), 6 mm versus 22 mm, $p < 0.001$ (79), 7 mm versus 9 mm pour la période postérieure à 2003 (78).

5 PERFORMANCE DE L'IRM EN FONCTION DU STATUT MUTATIONNEL

La méta-analyse de Phi de 2016 montre que la sensibilité de l'IRM serait meilleure chez les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 versus BRCA2 lorsqu'elle est réalisée seule : 88.6% IC [73-96] versus 80.1% [59-92] (57). Mais cette différence n'est plus observée lorsque l'IRM est couplée à la mammographie dans cette même étude, ni retrouvée dans l'étude de Rijnsburger (52).

Ces résultats permettent de conclure que la **sensibilité de l'IRM apparaît équivalente quel que soit le statut mutationnel**.

6 IMPACT DE L'IRM DE DEPISTAGE SUR LA SURVIE

Dans la littérature, la grande majorité des études étudiant l'impact du dépistage par IRM chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 ne retrouve **pas de différence statistiquement significative de survie** entre les **femmes suivies par IRM** et celles suivies par **mammographie seule**.

Ces données seront cependant réévaluées, puisque le recul actuel est probablement insuffisant.

Dans l'étude de cohorte rétrospective française de Chéreau, la survie est augmentée de façon non significative dans le groupe IRM associée à la mammographie par rapport au groupe mammographie seule chez des patientes porteuses de la mutation des gènes BRCA 1&2 : survie sans récurrence à 3 ans de 93 % versus 74 % ($p=0.1$), et survie globale à 3 ans de 100 % versus 92 %, ($p=0.2$) (79). Les deux groupes de cette étude étaient très hétérogènes.

Dans l'étude de cohorte anglaise d'Evans, une différence significative est mise en évidence quand on compare le dépistage par IRM et mammographie à l'absence de dépistage en termes de taux de survie à 10 ans (95.3 % versus 73.7 %). Cependant, aucune différence significative n'est retrouvée en termes de survie avec l'IRM associée à la mammographie en comparaison à la mammographie annuelle seule (taux de survie à 10 ans de 95.3 % versus 87.7 %) (80).

Une étude prospective récente à partir de la cohorte hollandaise MRISC montre quant à elle une amélioration de la survie sans métastases à 10 ans pour la population des patientes porteuses de la mutation du gène BRCA1 suivies par IRM, mais non significative (HR = 0.30, IC [0.08 – 1.13]) (81).

A l'inverse de ces études observationnelles, une étude de modélisation qui compile les résultats de trois cohortes (dans lesquelles les pratiques de dépistage, le suivi et les caractéristiques de la population sont différents) retrouve un bénéfice notable de l'adjonction de l'IRM annuelle en comparaison à la mammographie seule : une plus grande baisse de la mortalité est retrouvée pour les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA 1 (41.9% à 50.1%) et les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA 2 (46.8% à 61.6%) (82).

7 INCONVENIENTS DE L'IRM DE DÉPISTAGE

Compte-tenu du **manque de spécificité de l'IRM**, on peut imaginer que les inconvénients de cet examen reposent essentiellement sur la **gestion des faux positifs** : anxiété, examens et biopsies supplémentaires. A ce jour, ces effets délétères ne sont pas évalués.

Des potentiels **effets indésirables à long terme des injections répétées de gadolinium** ne sont pas connus. Cependant, on commence à trouver dans la littérature des articles qui signalent des **dépôts cérébraux** secondaires à l'injection de ce produit de contraste (83). C'est pourquoi depuis mars 2016, l'Agence Européenne du Médicament conduit une enquête sur ce sujet (84). Ce sujet est tout à fait d'actualité et a été l'un des thèmes importants du congrès « European Society of Radiology » qui s'est tenu à Vienne en mars 2017.

2. LE REHAUSSEMENT MATRICIEL DE FOND EN IRM

1 DESCRIPTION

Le **tissu fibroglandulaire mammaire** est susceptible de **se rehausser après injection de produit de contraste**. Ce rehaussement physiologique peut être décrit selon son niveau d'intensité en 4 grades selon le nouveau lexique BIRADS (cf. Figure 14) :

- I : minime
- II : léger
- III : modéré
- IV : marqué

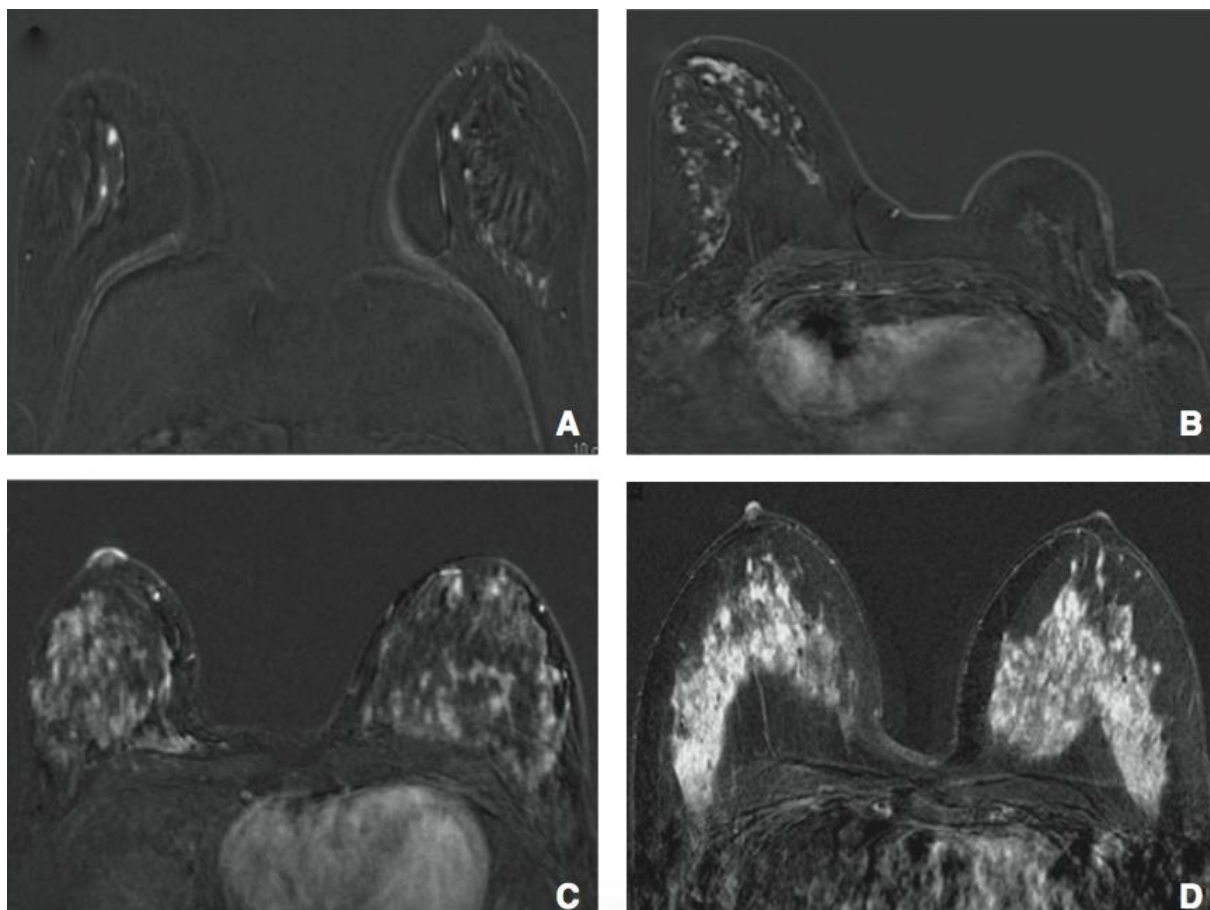


Figure 14 : Description du rehaussement physiologique du tissu fibroglandulaire mammaire en quatre grades d'intensité selon le nouveau lexique BIRADS : minime (A), léger (B), modéré (C) et marqué (D) (85)

Le rehaussement matriciel doit être évalué 90 secondes après l'injection de Gadolinium, temps au bout duquel les anomalies évoquant un cancer sont analysées, afin de déterminer si ce rehaussement matriciel est susceptible de masquer un cancer.

Il doit être décrit sur des séquences T1 injectées avec soustraction ou sur des séquences T1 injectées avec suppression du signal de la graisse (85).

Le niveau de rehaussement matriciel doit être inscrit dans le compte-rendu.

Généralement, le rehaussement du tissu fibroglandulaire est progressif au cours du temps et peut s'étendre dans le sein. Néanmoins, il est possible d'observer des rehaussements matriciels rapides et intenses.

Le rehaussement matriciel est possible quelle que soit la phase du cycle et peut perdurer après la ménopause.

Il n'est **pas directement lié à la quantité de tissu glandulaire**. Une patiente présentant des seins avec du tissu fibroglandulaire dense peut avoir un rehaussement matriciel minime. A l'inverse, une patiente avec un tissu fibroglandulaire épars peut montrer un rehaussement matriciel marqué de ce dernier. Il n'y a pas de corrélation non plus entre la quantité de tissu fibroglandulaire en mammographie et le rehaussement matriciel en IRM (85).

En réalité, **tout dépend de la quantité de tissu fibreux** (qui ne se rehausse pas beaucoup) **par rapport à la quantité de tissu glandulaire** dont le rehaussement va varier en fonction de l'imprégnation hormonale.

Le rehaussement matriciel est évalué en fonction du volume de tissu fibroglandulaire et non du volume mammaire.

2 CONSEQUENCES SUR LA SENSIBILITE ET LA SPECIFICITE DE L'EXAMEN

Plusieurs études montrent que **le taux de rappel des patientes augmente avec le niveau de rehaussement matriciel**. En revanche, **le taux de détection de cancer ne semble pas changer avec le niveau de rehaussement matriciel**.

Ceci sera développé dans le détail dans la partie « Discussion » (cf. p. 79) lorsque nous comparerons les données de la littérature sur ce sujet aux résultats de notre étude.

Le rehaussement matriciel est une **image normale** lorsqu'il est **bilatéral et symétrique**. En cas de doute devant un rehaussement matriciel atypique probablement lié au cycle hormonal, l'examen doit être classé ACR3 et contrôlé en programmant une IRM pendant la deuxième semaine du cycle, généralement 4 à 6 mois plus tard.

Les rehaussements matriciels symétriques et en miroir sont considérés bénins. Certains territoires du sein se rehaussent davantage en raison d'une meilleure vascularisation. C'est le cas des quadrants supéro-externes ainsi que le long de la face inférieure du sein.

Les rehaussements matriciels asymétriques, prédominant dans un sein, doivent être distingués des rehaussements non-masses. Les **rehaussements matriciels asymétriques sont non spécifiques** et peuvent être associés à des étiologies bénignes ou malignes (85).

3 SITUATIONS PARTICULIÈRES AYANT UNE INFLUENCE SUR LE REHAUSSEMENT MAMMAIRE PHYSIOLOGIQUE

a. Rehaussement physiologique et statut ménopausique

Chez les **patientes ménopausées**, le **rehaussement matriciel à l'IRM est moins important** que chez les patientes réglées. King a étudié une population de 28 patientes qui avaient eu chacune une IRM avant et après leur ménopause : une proportion significative de patientes avait un niveau de rehaussement plus faible en post-ménopause ($p = 0.0001$). Le rehaussement matriciel restait le même dans 39% des cas, et diminuait dans 61% des cas (86). L'âge, la raison de la ménopause ou l'intervalle de temps entre les IRM n'impactaient pas ce résultat.

b. Rehaussement physiologique et cycle menstruel

Suite à des études ayant décrit une variation du rehaussement physiologique au cours du cycle menstruel (87,88), **il est recommandé d'effectuer l'IRM mammaire de dépistage au cours de la deuxième semaine du cycle menstruel**, période à laquelle le rehaussement est théoriquement le moins masquant.

Ceci sera développé dans le détail dans la partie « Discussion » (cf. p. 79) lorsque nous comparerons les données de la littérature sur ce sujet aux résultats de notre étude.

Les bilans d'extension et les IRM de monitoring de chimiothérapies sont réalisés quelle que soit la phase du cycle pour ne pas retarder le traitement.

c. Rehaussement physiologique et traitement hormonal

La classe des **traitements anti-hormonaux (SERMs ou inhibiteurs de l'aromatase)** constitue une partie du traitement des cancers hormono-dépendants. Possiblement à cause de leur effet anti-oestrogénique, ils réduisent la stimulation hormonale de la glande mammaire et **diminuent le rehaussement matriciel.**

Les SERMs

King a rapporté que dans une série de 88 patientes qui avaient eu une IRM avant et pendant un traitement par Tamoxifène, le rehaussement matriciel diminuait dans 68% des cas ($p < 0.001$), et dans 81% des cas lorsqu'étaient exclues les 14 patientes qui avaient un rehaussement matriciel minime avant le Tamoxifène. Ceci était observé précocement (dans les 90 premiers jours). Les patientes qui avaient bénéficié de radiothérapie étaient exclues de l'analyse, et un traitement par chimiothérapie ne faisait pas varier ce résultat (89).

Avec un autre agent de la classe des SERMs utilisé dans les mastodynies, le Torémifène, le même effet est observé (90).

Les anti-aromatases

King a également évalué les effets des inhibiteurs de l'aromatase sur le rehaussement matriciel, et son étude rapporte une diminution de ce rehaussement dans 33.9% des cas (91).

Une autre étude a évalué l'effet des anti-aromatases sur une population de patientes indemnes : une IRM était réalisée avant et après trois jours d'anti-aromatase à haute dose. Le rehaussement matriciel était alors également diminué, et ce de manière significative (92).

Les traitements hormonaux à visée contraceptive

Le **rehaussement matriciel serait majoré par la prise d'un traitement hormonal à visée contraceptive**. C'est pour cette raison que les services de radiologie recommandent aux patientes de passer leur IRM de dépistage sans traitement hormonal.

Ceci sera développé dans le détail dans la partie « Discussion » (cf. p. 79) lorsque nous comparerons les données de la littérature sur ce sujet aux résultats de notre étude.

d. Rehaussement physiologique et chirurgie

Chirurgie mammaire

Après une intervention chirurgicale mammaire, le rehaussement matriciel est modifié : il sera unilatéral après mastectomie et asymétrique en cas de traitement conservateur (93).

Dans une série de patientes qui avaient bénéficié d'un traitement conservateur, **le rehaussement matriciel était diminué dans le sein traité, ainsi que dans le sein controlatéral** (94). Ces patientes avaient également été traitées par radiothérapie et avaient pu recevoir un traitement anti-hormonal ou une chimiothérapie : plusieurs facteurs pouvaient donc être à l'origine de cette modification.

Chirurgie annexielle

Une étude de 2015 cherchant à répondre à la question de l'influence immédiate de l'annexectomie de réduction de risque chez des patientes portant une mutation des gènes BRCA 1&2 a comparé les IRM avant et après traitement chez 55 patientes : **le rehaussement matriciel était significativement diminué après l'intervention** (95).

Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude rétrospective de Price incluant 18 patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1&2 (96).

e. Rehaussement physiologique et radiothérapie

La **radiothérapie** est un traitement du cancer du sein susceptible lui aussi de **modifier le rehaussement matriciel**, de par son effet sur la glande mammaire.

Une étude rétrospective sur 62 patientes porteuses d'un cancer du sein unilatéral a comparé les IRM avant et après la radiothérapie, qui suivait le traitement chirurgical conservateur.

Le rehaussement matriciel après radiothérapie (et ensemble des autres traitements) était diminué dans les deux seins, mais il était observé une **diminution plus significative dans le sein irradié** comparé au sein controlatéral : les auteurs concluaient que cet effet ne pouvait être dû aux traitements systémiques qui avaient un effet similaire sur les deux seins, mais bel et bien à la radiothérapie (97).

L'étude récente de Sogani en 2017 retrouve également une diminution statistiquement significative du rehaussement matriciel en cas d'antécédent de radiothérapie mammaire (98).

L'effet inverse est observé dans une étude de 2016 qui s'est intéressée au rehaussement matriciel d'une série de patientes qui avaient eu de la radiothérapie dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin : le rehaussement matriciel était augmenté en comparaison à la population contrôle, et ce d'autant que le délai entre l'irradiation et l'IRM était grand (99).

f. Rehaussement physiologique et allaitement

La **lactation a un effet important sur le rehaussement matriciel**, (cf. Figure 15) :

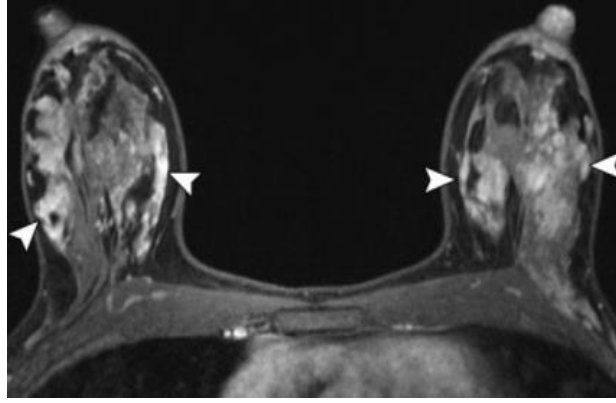


Figure 15: Rehaussement matriciel marqué d'une patiente allaitante de 37 ans à haut risque familial (100)

Plusieurs auteurs ont rapporté que le rehaussement matriciel chez les patientes allaitantes était précoce et persistant, ou avec cinétique en plateau (101,102).

Ce rehaussement plus marqué a été attribué à une vascularisation et à une perméabilité vasculaire augmentées pendant l'allaitement (101). Il pourrait théoriquement interférer avec la détection des lésions. Ceci n'a pas été rapporté dans deux petites séries de la littérature (102,103).

g. Rehaussement physiologique et chimiothérapie

On observe **qu'en cours de chimiothérapie, le rehaussement matriciel est diminué.**

Une étude parue en 2013 a comparé le rehaussement matriciel du sein non atteint avant, et en cours de chimiothérapie néo-adjuvante à deux reprises (104). Sur les 45 patientes analysées, on retrouvait un rehaussement matriciel significativement supérieur avant la chimiothérapie qui diminuait ensuite au cours des deux autres examens sous traitement.

Cette différence n'était statistiquement significative que chez les patientes qui étaient âgées de moins de 55 ans.

Ceci suggère fortement que la diminution du rehaussement matriciel observée est principalement due à **l'insuffisance ovarienne induite** par la chimiothérapie.

MATERIEL ET METHODES

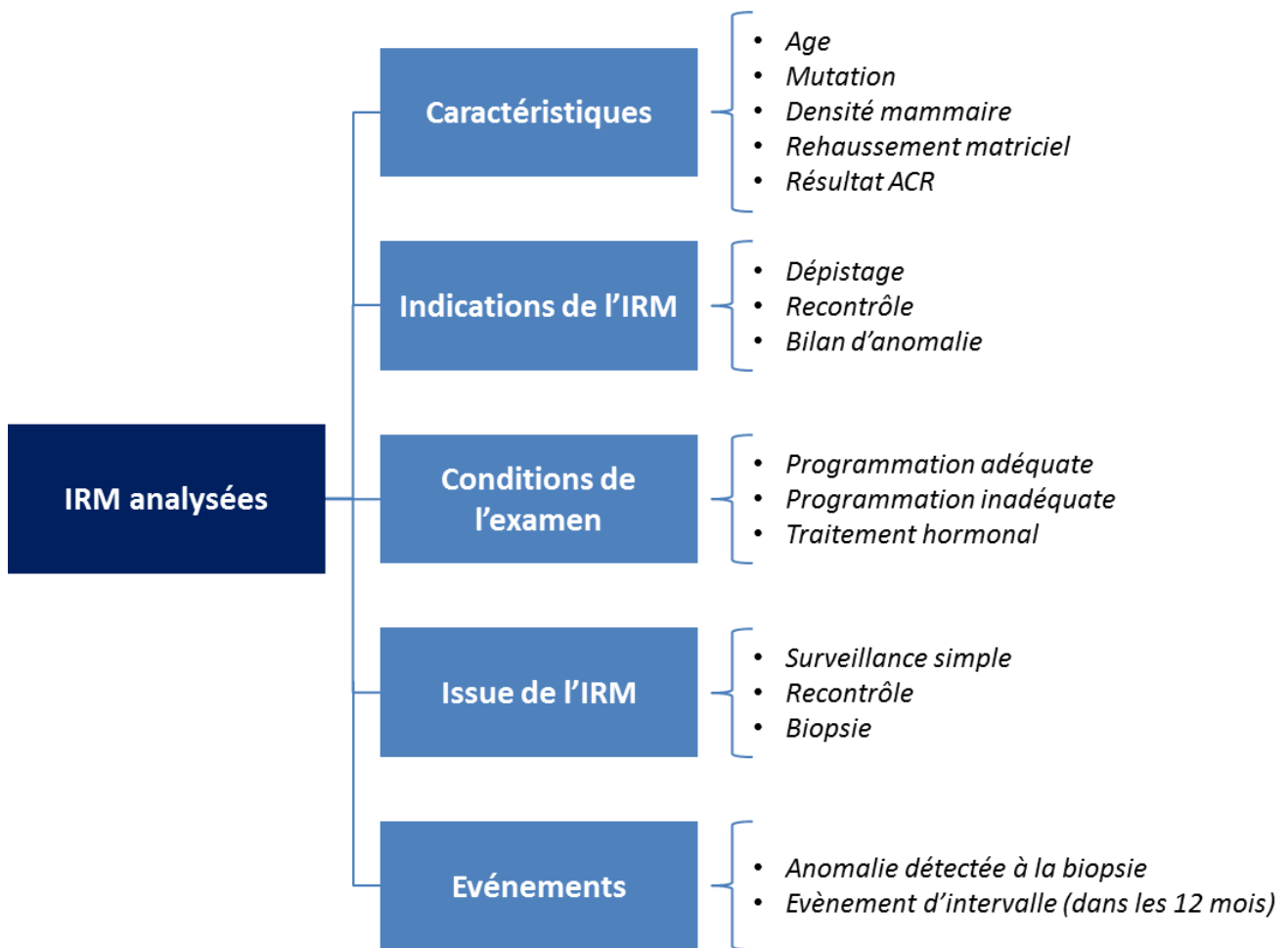


Figure 16 : Grille de lecture de l'étude

1. POPULATION DE L'ETUDE

1 SELECTION DES PATIENTES

La population de l'étude était l'ensemble des patientes inscrites au centre FAR de l'Hôpital Tenon.

La population cible était représentée par les patientes **porteuses d'une mutation génétique à haut risque de cancer du sein, non ménopausées**, et effectuant (au moins en partie) leurs **IRM à Tenon**.

En considérant que les premières IRM de dépistage disponibles dataient de 2006, date de création du centre de suivi, **les patientes nées avant 1954** (soit âgées de 52 ans en 2006) ont été **exclues**, ainsi que les patientes n'ayant **pas d'examens d'imagerie disponibles à Tenon**.

2 SELECTION DES IRM

Les IRM des patientes éligibles ont été étudiées à partir du PACS (logiciel hospitalier d'examens complémentaires) et de MEDIWEB (logiciel hospitalier de comptes-rendus médicaux).

Toutes les IRM pour lesquelles **on ne connaissait pas le jour de réalisation dans le cycle**, le **statut hormonal** de la patiente ou le **type de rehaussement** ont été **exclues** de l'étude.

Ont également été **exclues** de l'étude : les IRM des **patientes ménopausées** (naturellement, à la suite d'une annexectomie prophylactique, des traitements anti-cancéreux ou sous analogues de la GnRH), les IRM des patientes sous **chimiothérapie ou Tamoxifène**, les IRM des patientes ayant été **opérées et/ou irradiées**, et les IRM des patientes en cours d'**allaitement** (cf. Figure 17).

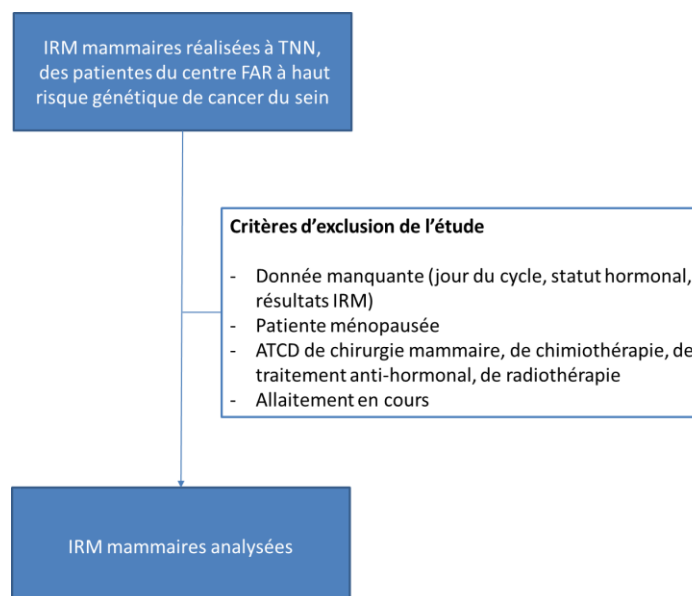


Figure 17 : Sélection des IRM de l'étude

2. INDICATIONS ET CONDITIONS DANS LESQUELLES A ETE REALISEE L'IRM

1 INDICATION DE L'EXAMEN

Les IRM pouvaient être réalisées dans les indications suivantes :

- **Groupe DEPISTAGE** : IRM demandée dans le cadre du dépistage annuel
- **Groupe RECONTRÔLE** : IRM demandée en contrôle d'une IRM précédente, dans les 6 mois
- **Groupe BILAN D'ANOMALIE** : IRM demandée en complément d'un examen clinique ou d'une mammographie pathologiques

Lorsque l'IRM était réalisée dans un contexte de **BILAN D'ANOMALIE**, nous n'avons étudié les caractéristiques de l'IRM et ses résultats qu'en fonction des données apportées par l'IRM : une biopsie ou un diagnostic réalisés suite à un autre examen précédent (mammographie/échographie) n'ont pas été comptabilisés.

Certaines analyses statistiques n'ont concerné que la population DEPISTAGE pour ne pas induire de biais de sélection : par exemple, les IRM du groupe **BILAN D'ANOMALIE** avaient une proportion plus importante d'IRM avec des résultats histologiques anormaux.

2 JOUR DU CYCLE OU A ETE REALISE L'EXAMEN

Le jour du cycle retenu était celui mentionné sur le compte-rendu de l'IRM. Quand il ne figurait pas, l'IRM était exclue de l'étude.

Si l'IRM était réalisée en absence de traitement hormonal, elle était alors classée dans un des deux groupes :

- **Groupe PROGRAMMATION ADEQUATE** (IRM réalisée entre J7 et J14 inclus)
- **Groupe PROGRAMMATION INADEQUATE** (IRM réalisée avant J7 ou après J14)

Les IRM réalisées dans le groupe « Programmation inadéquate » pouvaient être **justifiées** ou **non justifiées**. Par exemple, une IRM réalisée en urgence dans le cadre d'un bilan d'anomalie sera une IRM du groupe « Programmation inadéquate », mais justifiée.

3 TRAITEMENT HORMONAL LORS DE L'EXAMEN

L'absence ou le type de traitement hormonal reçu par la patiente pouvait être connu à partir du compte-rendu de l'IRM. A défaut (et pour la majorité), il était recherché dans les courriers la concernant, ou en consultant son dossier médical papier.

S'il n'était pas retrouvé ainsi, la patiente était contactée par téléphone pour obtenir cette donnée.

Si l'IRM était réalisée sous traitement hormonal, l'IRM était classée dans le groupe :

- **Groupe TTT HORMONAL** (= traitement hormonal)

Les traitements hormonaux étaient classés en plusieurs groupes :

- [Oestro-progestatif] : pilule oestro-progestative de deuxième ou de troisième génération, pilule au Valérate d'Oestradiol, anneau vaginal ou patch contraceptif
- [Micro-progestatif] : pilule micro-progestative ou implant sous cutané au micro-progestatif
- [Macro-progestatif] : Acétate de Nomégestrol ou Chlormadinone acétate
- [DIU au lévonorgestrel (LNG)] : dispositif intra-utérin commercialisé sous le nom de Mirena©

3. ANALYSES IRM

1 TECHNIQUE DE L'IRM

La patiente était en position de décubitus ventral pendant l'examen. L'appareil IRM disponible dans le service de radiologie de l'hôpital Tenon depuis 2012 est un modèle « General Electric MR 450W 1.7 T ».

L'acquisition était d'abord axiale, avec une antenne sein dédiée pour acquisitions simultanées sur les deux seins, en pondération T1, T2 sans saturation de graisse et en série dynamique de type VIBRANT multiphase, qui réalise 7 acquisitions de 1 minute 2 secondes, en coupes de 2 mm.

Enfin, après injection de 0.2 mL/kg de produit paramagnétique pulsé par 35 mL de sérum physiologique, l'acquisition se terminait par une séquence sagittale 3D T1.

Les images étaient analysées après soustraction afin de ne conserver que le signal correspondant au rehaussement, et des courbes dynamiques de profil de prise de contraste étaient réalisées, ainsi qu'une analyse en coupes 3D et MIP.

2 ANALYSE DU REHAUSSEMENT PHYSIOLOGIQUE

a. Analyse du rehaussement pour chaque IRM

Le **rehaussement physiologique de la glande mammaire était évalué qualitativement** lors de la réalisation de l'examen par un radiologue, en combinant les séquences en pondération T1 avec suppression de la graisse avant et juste après injection de produit de contraste, et avec les images de soustraction.

Le rehaussement physiologique glandulaire mammaire était classé selon la classification BI-RADS en rehaussement de **type I (minime), type II (limité), type III (modéré) ou type IV (marqué)**.

Les IRM étaient ensuite classées dans un des deux groupes :

- **Groupe RHMT NON GENANT** (Rehaussement I ou II)
- **Groupe RHMT GENANT** (Rehaussement III et IV)

Le type de rehaussement était relevé à partir du compte-rendu de l'examen. Si le rehaussement était classé II ou III, s'il n'était pas précisé ou si le type (I à IV) ne correspondait pas à la phrase descriptive du rehaussement, l'examen était relu par le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara, spécialisée dans l'IRM mammaire de l'équipe de radiologie de Tenon. Ceci a concerné 68% des IRM.

b. Analyse du rehaussement des IRM d'une même patiente

Afin d'étudier la variabilité intra-individuelle du rehaussement, lorsque nous disposions de plusieurs IRM par patiente, nous avons regardé, **en comparaison avec la première IRM disponible**, les **conditions** dans lesquelles les IRM suivantes étaient réalisées, et quel était le **rehaussement** de l'examen.

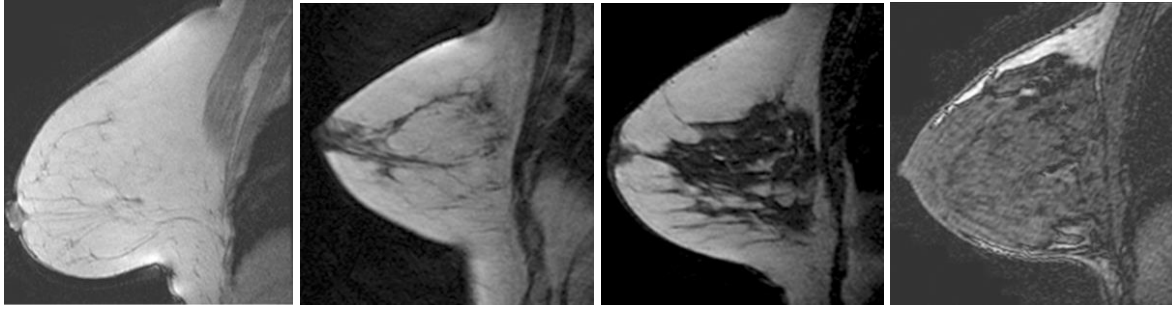
Le **rehaussement était qualifié de « non prévisible »** dans trois situations :

- Si le rehaussement ne changeait pas alors que les conditions dans lesquelles était réalisée l'IRM étaient différentes,
- Si le rehaussement changeait alors que les conditions dans lesquelles était réalisée l'IRM étaient les mêmes,
- Si le rehaussement passait de gênant à non gênant alors que les conditions dans lesquelles était réalisée l'IRM avaient été corrigées, ou l'inverse.

3 ANALYSE DE LA DENSITE MAMMAIRE

La densité mammaire était évaluée par le radiologue lors de l'examen en combinant les images en pondération T2 et en pondération T1 sans suppression de la graisse.

La densité mammaire était classée selon l'ancienne classification BI-RADS (afin de pouvoir tenir compte des pourcentages de glande) en **densité de type 1** (graisseux, pourcentage de glande mammaire dans le sein <25%), **type 2** (disséminé, pourcentage de 25 à 50%), **type 3** (hétérogène, 50 à 75%), ou **type 4** (dense, pourcentage > 75%).



Exemples d'images issues d'IRM mammaires dont la densité est classée dans l'ordre : 1, 2, 3, 4 (105)

Le type de densité était relevé à partir du compte-rendu de l'IRM. Lorsqu'il n'était pas précisé, l'examen était relu par le Professeur Isabelle Thomassin-Naggara, spécialisée dans l'IRM mammaire de l'équipe de radiologie de Tenon. Ceci a concerné 2% des IRM.

4 ANALYSE DU RESULTAT DE L'IRM

Lors de l'examen, le radiologue rendait le résultat de l'IRM mammaire, utilisant la classification BI-RADS et classant les seins dans l'un des groupes suivant : ACR 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 0 :

Classement ACR	Recommandation	Probabilité de malignité
0 : Ininterprétable	Explorations supplémentaires	Non évaluable
1 : Normal	Suivi standard	0%
2 : Bénin	Suivi standard	0%
3 : Probablement bénin	Suivi à court terme	< 2%
4 : Suspicion d'anomalie	Biopsie	[2%-95%]
5 : Haut risque de malignité	Biopsie ou chirurgie	> 95%
6 : Histologie maligne confirmée	Traitement approprié	100%

Le résultat retenu pour l'analyse était celui figurant sur le compte-rendu de l'examen. Si les deux seins étaient classés différemment, on retenait l'**ACR le plus péjoratif**.

Les examens étaient classés en deux groupes :

- **Groupe ACR PEJORATIF** (ACR 0, 3, 4, 5)
- **Groupe ACR NON PEJORATIF** (ACR 1, 2, 6)

Dans l'ordre du plus au moins péjoratif, on retrouve : ACR 5, 4, 0, 3, 6, 2, 1.

4. EVENEMENTS POSTERIEURS A L'IRM

1 ANALYSE DES EXAMENS SUPPLEMENTAIRES DEMANDES SUITE A UNE IRM

Le radiologue dans son compte-rendu préconisait une prise en charge diagnostique particulière, et les IRM étaient ainsi classées en :

- **Groupe SURVEILLANCE NORMALE** (la prochaine IRM est prévue dans 1 an)
- **Groupe RECONTRÔLE** (une IRM est prévue de manière rapprochée ou dans les 3 à 6 mois)
- **Groupe BIOPSIE** (une biopsie est réalisée dans les suites de l'IRM, guidée par l'échographie/la mammographie si l'imagerie de second look met en évidence la lésion, ou guidée par l'IRM)
- **Groupe MASTECTOMIE** (pour quelques patientes, une chirurgie de réduction de risque était prévue)

Pour chaque « recontrôle » demandé, on étudiait les données suivantes :

- L'IRM a-t-elle été réalisée dans les temps ?
- Dans quelles conditions ?
- Est-ce que le rehaussement observé était identique à celui de l'IRM initiale, ou plus ou moins péjoratif ?
- Est-ce que l'ACR observé était le même, ou plus ou moins péjoratif ?

Les recontrôles très rapprochés ont été étudiés dans le même groupe que les recontrôles à 3-6 mois pour des questions d'effectifs.

Pour chaque « biopsie » demandée, on a analysé le résultat issu du compte-rendu d'anatomopathologie du laboratoire de Tenon.

Le résultat histologique pouvait être classé : « RAS » (= tissu mammaire normal), « BENIN » (= lésion bénigne), « ATYPIE » (= lésion d'atypie), « IN SITU » (= carcinome in situ) ou « INFILTRANT » (= carcinome infiltrant).

Si le résultat de la biopsie était une **lésion atypique ou un cancer**, nous parlions alors d'une « **anomalie à la biopsie** ».

Certaines IRM étaient suivies d'une mastectomie de réduction de risque, les résultats histologiques étaient alors étudiés.

2 ÉVÉNEMENTS D'INTERVALLE

A partir d'une recherche combinant les comptes rendus de MEDIWEB, les comptes rendus du PACS, les historiques médicaux des patientes disponibles sur les « fiches communicantes », les courriers médicaux, la base de données du centre FAR et les fiches de réunion de concertation pluridisciplinaire ARKADOS, ont été recherchés **tous les événements survenant dans les 12 mois suivant une IRM** qualifiés d'événement d'intervalle : lésion atypique, cancer in situ, cancer infiltrant.

5. ANALYSES STATISTIQUES

Les données des patientes et des IRM incluses dans l'étude ont été retranscrites dans un fichier Excel. La base de données a été analysée statistiquement grâce au logiciel R (R Core Team (2016). R : A language and environment for statistical computing).

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur médiane, leur dispersion a été évaluée par l'écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence.

Pour comparer deux moyennes, le test utilisé était un **test t de Student bilatéral** avec un risque de première espèce défini à 5%. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées grâce au **test du Chi2**, au seuil de 5%. Le **test exact de Fisher** a été utilisé lorsque les conditions d'application du test du Chi2 n'étaient pas remplies.

Afin d'étudier l'effet de l'indication de l'IRM sur le rehaussement qu'elle présentait indépendamment des conditions de réalisation de l'examen, une analyse de **régression logistique multivariée** a été réalisée en prenant en compte l'effet « Conditions de réalisation de l'examen ».

Une différence a été considérée comme **statistiquement significative** quand la probabilité critique (p) était inférieure à 0.05 (**risque $\alpha=5\%$**).

Le nombre de sujets nécessaire pour observer une différence de 15 points de pourcentage entre les groupes avec une puissance de 80% était de 200.

RESULTATS

1. POPULATION DE L'ETUDE

1 DIAGRAMME DES FLUX

Sur les 335 patientes mutées inscrites dans le centre FAR, 284 faisaient partie de la tranche d'âge concernée. Sur les 172 patientes dont l'imagerie était réalisée (au moins en partie) à Tenon, 109 ont pu être étudiées pour l'analyse, ce qui représentait 264 IRM.

68 IRM ont dû être exclues : pour des données manquantes (35%), des antécédents de chirurgie/d'irradiation (49%), un allaitement en cours ou une chimiothérapie en cours (cf. Figure 18).

L'analyse finale concernait donc **196 IRM de patientes mutées non ménopausées**.

Ces IRM étaient réalisées chez **93 patientes**. 54% d'entre elles ont eu plus d'une IRM dans cette étude. En moyenne, une patiente avait 2,1 IRM analysées.

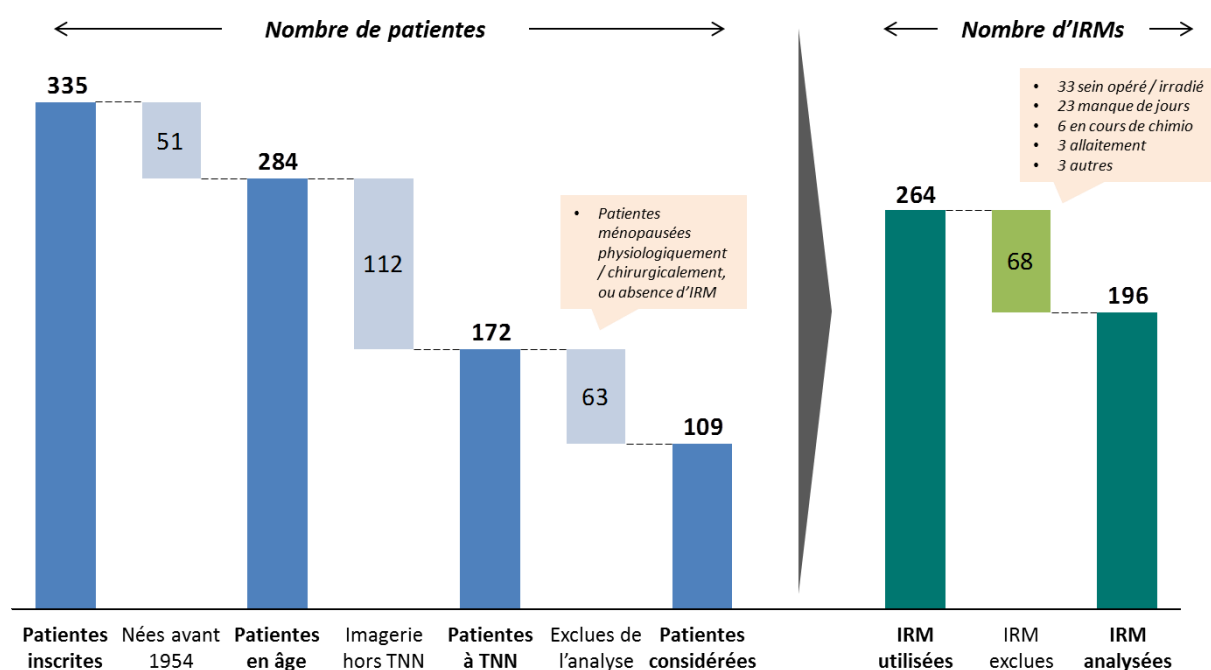


Figure 18 : Diagramme des flux

2 ÂGE A L'IRM

Les patientes lors de l'IRM avaient entre 19 et 54 ans. La **médiane se situait à 35 ans** (cf. Figure 19).

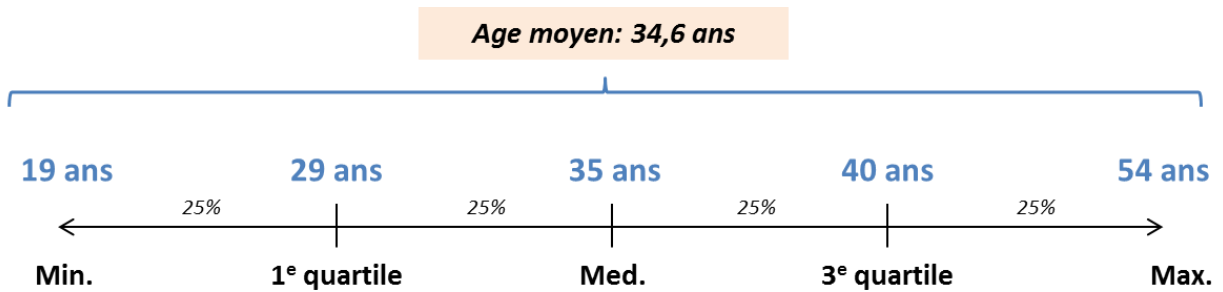


Figure 19 : Âge des patientes à l'IRM

3 MUTATIONS

91% des IRM étaient issues de patientes porteuses d'une mutation BRCA1&2 (respectivement 58% et 33%), 6% d'une mutation PTEN (12 IRM), et une minorité des IRM concernaient des patientes porteuses d'une mutation TP53 : 3 IRM soit 2%, et d'une mutation de STK11 : 1 IRM soit 1% (cf. Figure 20).

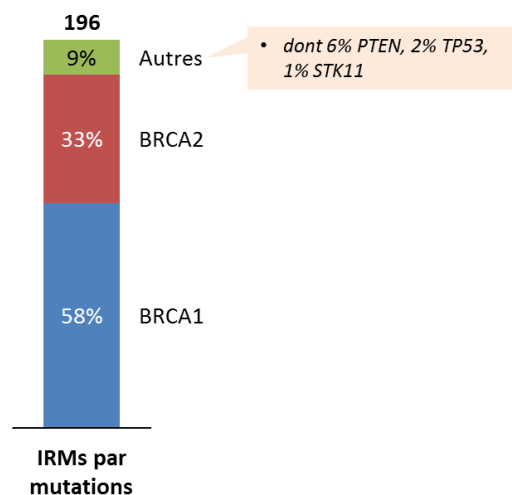


Figure 20 : Répartition des IRM par mutation génétique

4 DENSITE MAMMAIRE (CF. TABLE 1)

Nous avons observé une majorité de seins denses : 75% (37% de type 3 et 38% de type 4).

Il y avait une **corrélacion significativement inverse entre âge et densité mammaire** : les moyennes d'âge pour les seins de densité 1, 2, 3 et 4 étaient respectivement de 38.9 ans, 37.4 ans, 34.8 ans et 32.4 ans, $p < 0.001$.

Densité mammaire	Effectif		Age moyen <i>p < 0.001</i>
Type 1	13	7%	38,9 ans
Type 2	35	18%	37,3 ans
Type 3	73	37%	34,7 ans
Type 4	75	38%	32,4 ans
Total	196	100%	34,6 ans

Table 1 : Densité mammaire à l'IRM corrélée à l'âge de la patiente

2. INDICATION DE L'EXAMEN : DESCRIPTION ET CONSEQUENCES

1 INDICATIONS DES IRM DE L'ETUDE (CF. TABLE 2)

Une **grande majorité d'IRM étaient des IRM de dépistage** (156 IRM soit **80%**). Les autres IRM étaient réalisées pour recontrôle (26 IRM soit 13%) ou dans le cadre d'un bilan d'anomalie (14 IRM soit 7%).

2 LIEN ENTRE L'INDICATION DE L'EXAMEN ET L'AGE DE LA PATIENTE LORS DE L'IRM (CF. TABLE 2)

Nous avons observé une forte tendance à ce que les **IRM de bilan d'anomalie soient réalisées à un âge plus élevé** que les IRM de dépistage : 38.9 ans versus 34.2 ans ($p = 0.053$).

3 LIEN ENTRE L'INDICATION DE L'EXAMEN ET LES CONDITIONS DE REALISATION (CF. TABLE 2)

L'indication de l'examen influait fortement sur les conditions dans lesquelles la patiente réalisait l'IRM.

Nous avons en effet observé une différence significative entre les IRM réalisées pour bilan d'anomalie et les autres : seules **7.1% des IRM de bilan d'anomalie** étaient réalisées en **programmation adéquate**, alors qu'elles représentaient respectivement 46% et 42.3% des IRM de dépistage et de recontrôle, $p < 0.01$.

Indication de l'IRM	Effectif		Age moyen $p = 0.05$	Conditions de l'examen $p = 0.00$			
				Prog. adéquate	Prog. inadéquate	Traitement hormonal	Total
Dépistage	156	80%	34,3 ans	46,2%	19,9%	34,0%	100%
Recontrôle	26	13%	34,6 ans	42,3%	11,5%	46,2%	100%
Bilan d'anomalie	14	7%	38,9 ans	7,1%	57,1%	35,7%	100%
Total	196	100%	34,6 ans				

Table 2 : Âge et conditions à l'IRM selon l'indication de l'examen

4 LIEN ENTRE L'INDICATION DE L'EXAMEN ET LE REHAUSSEMENT MAMMAIRE (CF. TABLE 3)

Dans l'ensemble des IRM, nous retrouvons 34% d'IRM qui présentaient un rehaussement mammaire de type I, 32% de type II, 28% de type III et 6% de type IV.

Les IRM réalisées pour bilan d'anomalie avaient une proportion plus importante de rehaussements matriciels considérés comme gênants (64.3%) en comparaison aux IRM de dépistage (32.7%, $p = 0.037$) et aux IRM de recontrôle (26.9%, $p = 0.049$).

La densité mammaire n'était significativement pas plus importante dans le groupe des IRM réalisées pour bilan d'anomalie ($p=0.2$).

L'analyse de régression logistique en multivarié confirmait ce résultat, et ce, indépendamment des conditions de réalisation de l'IRM.

Nous retrouvons en effet un **sur-risque d'avoir un rehaussement gênant pour une IRM de bilan d'anomalie versus une IRM de dépistage** : OR = 1.74, IC 95% [1.16 – 1.93], $p = 0.028$, après ajustement sur les conditions de réalisation de l'IRM.

Par contre, **79% des IRM réalisées pour bilan d'anomalie étaient réalisées en présence d'un cancer**, versus **1,9% des IRM de dépistage ($p=0.00$)**.

Indication de l'IRM	Effectif	Rehaussement mammaire $p = 0.04$			Densité mammaire $p = 0.20$			Présence d'une lésion maligne $p = 0.00$		
		RHMT gênant	RHMT non-gênant	Total	Seins grasseeux (1+2)	Seins denses (3+4)	Total	Non	Oui	Total
Dépistage	156	32,7%	67,3%	100%	23,7%	76,3%	100%	98,1%	1,9%	100%
Recontrôle	26	26,9%	73,1%	100%	38,5%	61,5%	100%	100%	0%	100%
Bilan d'anomalie	14	64,3%	35,7%	100%	7,1%	92,9%	100%	28,6%	78,6%	100%
Total	196									

Table 3 : Rehaussement mammaire à l'IRM selon l'indication de l'examen, Densité mammaire et présence d'une lésion maligne lors de l'examen

3. CONDITIONS DANS LESQUELLES A ETE REALISE L'EXAMEN : DESCRIPTION ET CONSEQUENCES

1 REPARTITION PAR CONDITIONS DE REALISATION DE L'IRM (CF. TABLE 4)

Les IRM étaient réparties ainsi entre les groupes :

- **Programmation adéquate** : 84 IRM (**43%**)
- **Programmation inadéquate** : 42 IRM (**21%**)
- **Traitement hormonal** : 70 IRM (**36%**)

Les 3/4 des IRM réalisées en programmation inadéquate étaient « non justifiées », c'est-à-dire qu'il n'existait pas de contexte qui contraignait la patiente à réaliser l'examen au mauvais jour du cycle.

2 LIEN ENTRE LES CONDITIONS DE REALISATION DE L'IRM ET L'AGE DE LA PATIENTE (CF. TABLE 4)

L'âge de la patiente à l'IRM ne variait significativement pas selon les conditions de réalisation de l'examen, $p = 0.11$.

3 LIEN ENTRE LES CONDITIONS DE REALISATION DE L'IRM ET LE REHAUSSEMENT MAMMAIRE (CF. TABLE 4)

Il n'y avait pas de différence significative en termes de **rehaussement mammaire quel que soit le moment du cycle et la prise d'un traitement hormonal** lors de l'examen ($p = 0.7$).

Lorsque nous avons considéré l'ensemble des IRM, nous avons observé un rehaussement gênant dans 31% des IRM réalisées en programmation adéquate, 35.7% en programmation inadéquate et 37.1% des IRM réalisées sous traitement hormonal.

Conditions de l'examen	Effectif		Age moyen $p=0.11$	Rehaussement mammaire $p=0.7$		
				RHMT gênant	RHMT non-gênant	Total
Programmation adéquate	84	43%	35,4 ans	31,0%	69,0%	100%
Programmation inadéquate	42	21%	35,4 ans	35,7%	64,3%	100%
Traitement hormonal	70	36%	33,2 ans	37,1%	62,9%	100%
Total	196	100%	34,6 ans			

Table 4 : Age et rehaussement mammaire en fonction des conditions de réalisation de l'IRM

Ce résultat était confirmé à l'observation de l'analyse effectuée sur les IRM de dépistage : il était retrouvé un rehaussement gênant dans 33.3% des IRM réalisées en programmation adéquate, 25.8% en programmation inadéquate et 35.8% des IRM réalisées sous traitement hormonal. (cf. Annexe 1)

Lorsque nous avons comparé le rehaussement des IRM mammaires issues d'une programmation adéquate versus inadéquate, nous n'avons pas non plus observé de différence entre le sous-groupe des seins denses ($n = 101$, $p = 0.47$) ou des seins à prédominance graisseuse ($n = 25$, $p = 1$).

4 LIEN ENTRE LES CONDITIONS DE REALISATION DE L'IRM ET LES EXAMENS SUPPLEMENTAIRES DEMANDES (CF TABLE 5)

Nous n'avons **pas observé de différence significative** dans la **proportion des IRM qui sont suivies d'une demande d'examen complémentaire** (biopsie et IRM de contrôle confondus) **selon les conditions de réalisation de l'IRM.**

Dans la population de l'ensemble des IRM, un examen supplémentaire était demandé après 31% des IRM en programmation adéquate, 50% des IRM en programmation inadéquate et 35.7% des IRM sous traitement hormonal, $p = 0.11$.

Lorsqu'un examen complémentaire était demandé, **l'examen était plus fréquemment une IRM de contrôle lorsque l'IRM était réalisée sous traitement hormonal, en comparaison avec un examen réalisé après une IRM réalisée en programmation adéquate**, de manière significative (62.5% versus 34.6%, $p = 0.048$).

Les examens complémentaires réalisés après une IRM réalisée en programmation adéquate étaient donc plus fréquemment une biopsie (65.4%).

Conditions de l'examen	Effectif		Examens supp. demandés $p=0.11$			Détail des examens supp. $p=0.048$		
			Surveillance normale	Recontrôle / Biopsie / Chirurgie	Total	Recontrôle	Biopsie	Total
Programmation adéquate	84	43%	69,0%	31,0%	100%	34,6%	65,4%	100%
Programmation inadéquate	42	21%	50,0%	50,0%	100%	36,8%	63,2%	100%
Traitement hormonal	70	36%	64,3%	35,7%	100%	62,5%	35,7%	100%
Total	196	100%						

Table 5 : Examens supplémentaires demandés suite à l'IRM, selon les conditions de réalisation de l'examen des conditions de réalisation de l'IRM

Lorsque ces analyses étaient réalisées dans le sous-groupe des IRM de dépistage, les résultats étaient comparables (cf. Annexe 2). La proportion d'examens supplémentaires demandés suite à une IRM y variait moins en fonction des différentes conditions de l'examen.

Ceci concorde avec la répartition des résultats ACR entre les groupes.

Dans la population des IRM de dépistage, il n'était pas observé de différence significative de fréquence d'IRM classées en ACR péjoratif selon le groupe : 31.9% en programmation adéquate, 45.2% en programmation inadéquate et 39.6% sous traitement hormonal, $p = 0.40$ (cf. Table 6).

Tous les ACR zéro étaient issues d'IRM réalisées dans de mauvaises conditions (1 en programmation inadéquate et 4 sous traitement hormonal).

Focus – IRMs de dépistage

Conditions de l'examen	Effectif	ACR $p=0.4$			ACR - Détails $p=0.32$					
		Non-péjoratif	Péjoratif	Total	0	OK (1, 2, 6)	3	4	5	Total
Programmation adéquate	72	68,1%	31,9%	100%	-	68,1%	20,8%	11,1%	-	100%
Programmation inadéquate	31	54,8%	45,2%	100%	3,2%	54,8%	29,0%	12,9%	-	100%
Traitement hormonal	53	60,4%	39,6%	100%	7,5%	60,4%	22,6%	9,4%	-	100%
Total	156									

Table 6 : Classement ACR des IRM selon les conditions de réalisation – Population des IRM de dépistage

Dans la population de toutes les IRM, nous avons observé une **tendance à une fréquence plus grande d'IRM classées en ACR péjoratif selon les conditions de l'examen**: 32.1% en programmation adéquate, 52.4% en programmation inadéquate et 45.7% sous traitement hormonal, $p = 0.06$ (cf. Table 7).

Conditions de l'examen	Effectif	ACR $p=0.06$			ACR - Détails $p=0.04$					
		Non-péjoratif	Péjoratif	Total	0	OK	3	4	5	Total
Programmation adéquate	84	67,9%	32,1%	100%	-	67,9%	20,2%	11,9%	-	100%
Programmation inadéquate	42	47,6%	52,4%	100%	4,8%	47,6%	23,8%	14,3%	9,5%	100%
Traitement hormonal	70	54,3%	45,7%	100%	5,7%	54,3%	27,1%	10,0%	2,9%	100%
Total	196									

Table 7 : Classement ACR des IRM selon les conditions de réalisation

5 LIEN ENTRE LES CONDITIONS DE REALISATION DE L'EXAMEN ET LA BIOPSIE REALISEE (CF. TABLE 8)

Sur les 41 biopsies réalisées, il n'y avait pas de différence significative de résultats histologiques entre les groupes. Ceci évoque le fait que le **taux de faux-positifs, de lésions**

bénignes, atypiques ou malignes ne différait pas quelles que soient les conditions dans lesquelles l'IRM avait été réalisée.

Focus – Biopsies réalisées

Conditions de l'examen	Effectif	Résultat histologique des biopsies p=0.76					Total
		Tissu mammaire normal	Lésion bénigne	Lésion atypique	Lésion in-situ	Lésion infiltrante	
Programmation adéquate	17	29,4%	52,9%	5,9%	11,8%	-	100%
Programmation inadéquate	14	28,6%	50,0%	-	7,1%	14,3%	100%
Traitement hormonal	10	30,0%	60,0%	-	-	10,0%	100%
Total	41						

Table 8 : Résultat histologique des biopsies selon les conditions de réalisation de l'IRM

6 LIEN ENTRE LES CONDITIONS DE REALISATION DE L'EXAMEN ET L'IRM DE CONTROLE DEMANDEE (CF. TABLE 9)

Lorsqu'une IRM de contrôle était réalisée, les conditions dans lesquelles était réalisée la première IRM avaient une influence sur les conditions de réalisation de cette dernière, $p < 0.001$.

- **100%** des IRM réalisées en programmation adéquate étaient contrôlées en programmation adéquate.
- Les $\frac{3}{4}$ des IRM réalisées en programmation inadéquate étaient « corrigées » lors du contrôle en programmation adéquate.
- **90%** des IRM réalisées sous traitement hormonal restaient sous traitement hormonal lors du contrôle.

Or, nous avons observé que les IRM de contrôle des IRM initialement en programmation inadéquate n'avaient pas de rehaussement matriciel amélioré : 75% conservaient le même rehaussement, et 25% avaient un rehaussement plus péjoratif.

Focus – IRMs de contrôle réalisées suite à une première IRM

Conditions de l'examen	Effectif	Conditions d'examen de la 2 ^{ème} IRM p = 0.00				Rehaussement de la 2 ^{ème} IRM p = 0.56			
		Program. adéquate	Program. inadéquate	Traitement hormonal	Total	Rehausmt idem	Rehausmt + favorable	Rehausmt - favorable	Total
Programmation adéquate	5	100%	-	-	100%	60,0%	40,0%	-	100%
Programmation inadéquate	4	75,0%	25,0%	-	100%	75,0%	-	25,0%	100%
Traitement hormonal	11	9,1%	-	90,9%	100%	63,6%	18,2%	18,2%	100%
Total	20								

Table 9 : IRM de contrôle réalisée suite à une première IRM :

Conditions de réalisation de l'examen et rehaussement

7 VARIABILITE INTRA-INDIVIDUELLE DU REHAUSSEMENT MAMMAIRE (CF. TABLE 10)

Les 196 IRM de l'étude étaient effectuées chez 93 patientes.

Nous avons pu étudier pour un même sujet les variations de rehaussement mammaire (entre gênant et non gênant) en fonction des conditions dans lesquelles l'IRM était réalisée.

Sur les 105 IRM réalisées chez des patientes après une première IRM, **45.7%** d'entre elles **présentaient un rehaussement « non prévisible »** :

* Nous avons observé dans 14.3% des cas que **le rehaussement avait changé alors que l'IRM était réalisée dans les mêmes conditions** que la première IRM.

* Dans 31.4% des cas, **alors que les conditions dans lesquelles l'IRM avait été réalisée avaient changé, le rehaussement était inchangé ou avait été modifié dans un sens non prévisible** (par exemple, correction d'une programmation inadéquate en adéquate et rehaussement passant de non gênant à gênant).

Conditions de réalisation de l'IRM	Effectif	
Conditions inchangées	67	
• Rehaussement matriciel inchangé	52	49%
• Rehaussement matriciel modifié	15	14%
Conditions modifiées	38	
• Rehaussement matriciel inchangé	28	27%
• Rehaussement matriciel modifié dans un sens prévisible	5	5%
• Rehaussement matriciel modifié dans un sens non-prévisible	5	5%
Total	105	100%

Table 10 *Rehaussement matriciel à l'IRM, en comparaison avec la première IRM chez une même patiente*

4. GROUPE « TRAITEMENT HORMONAL » : DESCRIPTION ET CONSEQUENCES

1 DESCRIPTION DE LA POPULATION SOUS TRAITEMENT HORMONAL (CF. TABLE 11)

Dans le groupe des patientes sous traitement hormonal, la moitié des patientes était sous contraception oestroprogestative, 23% sous traitement microprogestatif, 9% sous traitement macroprogestatif et 19% portaient un DIU au LNG.

Les **patientes porteuses d'un DIU au LNG** étaient **significativement plus âgées (42 ans)** en comparaison avec les patientes en programmation adéquate (35 ans), $p < 0.001$.

Les autres patientes sous traitement hormonal avaient en moyenne 31 ans.

2 LIEN ENTRE LE TYPE DE TRAITEMENT HORMONAL ET LE REHAUSSEMENT DE L'IRM (CF. TABLE 11)

A l'étude de l'ensemble des IRM, le **rehaussement de l'IRM était différent selon le type de traitement hormonal**.

- IRM réalisées **sous traitement oestroprogestatif vs programmation adéquate** : rehaussements gênants respectivement dans 34.3% versus 31% ($p = 0.89$).
- IRM réalisées sous traitement microprogestatif vs programmation adéquate : proportion de rehaussements gênants inférieure : 0% versus 31% ($p = 0.03$).
- Les IRM réalisées sous traitement macroprogestatif avaient une fréquence significativement plus élevée de rehaussements gênants : 100% versus 31% ($p = 0.003$).
- Les IRM réalisées avec DIU au LNG avaient une forte tendance à présenter plus fréquemment un rehaussement gênant : 61.5% versus 31% ($p = 0.057$).

Traitement hormonal	Effectif		Age moyen $p=0.0$	Rehaussement mammaire $p=0.0$		
				RHMT gênant	RHMT non-gênant	Total
Oestroprogestatif	35	50%	31,0 ans	34,3%	65,70%	100%
Microprogestatif	16	23%	31,7 ans	-	100%	100%
DIU	13	19%	42,1 ans	61,5%	38,5%	100%
Macroprogestatif	6	9%	32,2 ans	100%	-	100%
Total	70	100%				
Programmation adéquate	84		35,4 ans	31,0%	69,0%	100%

Table 11 : Age et rehaussement de l'IRM en fonction du traitement hormonal

Les analyses se limitant aux IRM de dépistage reflétaient la même tendance, mais la population était peu nombreuse (cf. Annexe 3).

3 LIEN ENTRE LE TYPE DE TRAITEMENT HORMONAL ET LES EXAMENS SUPPLEMENTAIRES DEMANDES (CF. TABLE 12)

Selon le type de traitement hormonal, nous avons observé plus fréquemment une demande d'examens supplémentaires suite à l'IRM.

Les IRM sous DIU au LNG étaient suivies d'un examen supplémentaire (IRM de contrôle ou biopsie) dans **69% des cas**, ce qui était **plus fréquent que pour les IRM réalisées en programmation adéquate** (30.8%). La différence observée n'était pas statistiquement significative.

Le taux de biopsie y était le même que dans les IRM en programmation adéquate (23.1% versus 20.2%), c'est **la demande d'une IRM de contrôle qui était significativement plus fréquente après une IRM sous DIU au LNG en comparaison avec une IRM en programmation adéquate** : 46.2% versus 10.7%, $p = 0.04$.

Pour les IRM sous autres traitements hormonaux, aucune tendance ou différence significative n'était observée en comparaison avec les IRM en programmation adéquate.

Traitement hormonal	Effectif	Examens supplémentaires demandés suite à l'IRM				Total
		Surveillance normale	Recontrôle	Biopsie	Chirurgie de réduction de risque	
Oestroprogestatif	35	71,4%	17,1%	11,4%	-	100%
Microprogestatif	16	68,8%	18,8%	6,2%	6,2%	100%
DIU	13	30,8%	46,2%	23,1%	-	100%
Macroprogestatif	6	83,3%	-	16,7%	-	100%
Total	70					
Programmation adéquate	84	69,0%	10,7%	20,2%	11,9%	100%

Table 12 : Examens supplémentaires demandés suite à l'IRM en fonction du traitement hormonal

Dans le sous-groupe des IRM de dépistage, les mêmes résultats étaient observés, mais la population était peu nombreuse (cf. Annexe 4).

Ceci correspond avec les résultats ACR des IRM sous traitement hormonal dans l'analyse de toutes les IRM : les IRM sous DIU au LNG présentaient plus fréquemment un ACR péjoratif (ACR 0, 3, 4, 5) en comparaison avec les IRM en programmation adéquate (76.9% versus 32.1%).

Cette différence était due à un **résultat ACR 3 significativement plus fréquent après une IRM sous DIU au LNG en comparaison avec une IRM en programmation adéquate** : 76.9% versus 20.2%, $p = 0.003$).

Pour les autres traitements hormonaux, les résultats n'étaient pas significatifs. On remarque que 50% des IRM sous macroprogestatifs (3 sur 5) étaient classées ACR 0 (cf. Table 13).

Traitement hormonal	Effectif	ACR - Détails					Total	$p = 0.00$
		0	OK	3	4	5		
Oestroprogestatif	35	2,9%	62,9%	20,0%	11,4%	2,9%	100%	
Microprogestatif	16	-	68,8%	12,5%	18,8%	-	100%	
DIU	13	-	23,1%	76,9%	-	-	100%	
Macroprogestatif	6	50,0%	33,3%	-	-	16,7%	100%	
Total	70							
Programmation adéquate	84	-	67,9%	20,2%	11,9%		100%	

Table 13 : Classement ACR des IRM selon le traitement hormonal

Ces résultats étaient confirmés dans l'analyse des IRM de dépistage (cf. Annexe 7).

5. REHAUSSEMENT DE L'IRM : DESCRIPTION ET CONSEQUENCES

1 LIEN ENTRE LE REHAUSSEMENT MATRICIEL ET L'AGE A L'IRM (CF. TABLE 14)

Dans la population de toutes les IRM, les IRM qui présentaient un rehaussement gênant étaient réalisées à un âge significativement plus élevé que les IRM qui présentaient un rehaussement non gênant (36 ans versus 33.9 ans, $p = 0.045$).

Cette différence n'était **pas retrouvée dans la population des IRM de dépistage** : 35 ans (IRM présentant un rehaussement gênant) versus 33.9 ans (IRM présentant un rehaussement non gênant), $p = 0.34$.

Focus – IRMs de dépistage

Rehaussement	Effectif		Age moyen	Rehaussement	Effectif		Age moyen
			$p=0.045$				$p=0.34$
Rehaussement non-gênant	129	66%	33,9 ans	Rehaussement non-gênant	105	67%	33,9 ans
Rehaussement gênant	67	34%	36,0 ans	Rehaussement gênant	51	33%	35,0 ans
Total	196	100%		Total	196	100%	

Table 14 : Age à l'IRM selon le rehaussement de l'examen

2 LIEN ENTRE LE REHAUSSEMENT MATRICIEL ET LA DENSITE MAMMAIRE (CF. TABLE 15)

Il y avait une corrélation significative entre densité mammaire et rehaussement matriciel. **Le rehaussement matriciel était significativement plus gênant dans la population des seins denses** (densité 3 ou 4) que dans la population des seins moins denses (densité 1 ou 2) : 39.9% versus 16.7%, $p = 0,003$.

Le même résultat était observé dans la population des IRM de dépistage.

Focus – IRMs de dépistage

Densité mammaire	Effectif	Rehaussement mammaire <i>p=0.003</i>		
		RHMT gênant	RHMT non-gênant	Total
1 ou 2	48	16,7%	83,3%	100%
3 ou 4	148	39,9%	60,1%	100%
Total	196			

Densité mammaire	Effectif	Rehaussement mammaire <i>p=0.004</i>		
		RHMT gênant	RHMT non-gênant	Total
1 ou 2	37	13,5%	86,5%	100%
3 ou 4	119	38,7%	61,3%	100%
Total	156			

Table 15 : Rehaussement mammaire en fonction de la densité mammaire

3 LIEN ENTRE LE REHAUSSEMENT MATRICIEL ET LES EXAMENS SUPPLEMENTAIRES DEMANDES (CF. TABLE 16)

Dans la population des IRM de dépistage, nous avons observé une **même proportion d'exams supplémentaires demandés, que le rehaussement soit gênant ou non** (33.3% versus 31.4%, $p = 0.81$).

Focus – IRMs de dépistage

Rehaussement	Effectif	Examens supplémentaires <i>p=0.81</i>		
		Surveillance normale	Recontrôle / Biopsie / Chirurgie	Total
Rehaussement gênant	51	66,7%	33,3%	100%
Rehaussement non-gênant	105	68,6%	31,4%	100%
Total	156			

Table 16 : Examens supplémentaires demandés suite à l'IRM en fonction du rehaussement

Lorsqu'un examen supplémentaire était demandé, nous avons observé une **tendance non significative à réaliser une IRM de contrôle plutôt qu'une biopsie lorsque le rehaussement était gênant** (64.7 versus 42.4%, $p = 0.14$), (cf. Table 17).

Focus – IRMs de dépistage x Examen supplémentaire demandé

Rehaussement	Effectif	Examens supplémentaires p = 0.14			
		Recontrôle	Biopsie	Chirurgie	Total
Rehaussement gênant	17	64,7%	35,3%	-	100%
Rehaussement non-gênant	33	42,4%	57,6%	-	100%
Total	50				

Table 17 : Type d'examen supplémentaire demandé suite à l'IRM en fonction du rehaussement

En analysant l'ensemble des IRM, nous avons observé les mêmes résultats.

4 LIEN ENTRE LE REHAUSSEMENT MATRICIEL ET LE RESULTAT ACR (CF. TABLE 18)

Dans l'ensemble des IRM, le taux d'ACR3 était comparable entre les IRM présentant un rehaussement gênant et celles présentant un rehaussement non gênant.

Rehaussement	Effectif	ACR p = 0.42			ACR - Détails p = 0.00					
		3	Autres	Total	0	OK	3	4	5	Total
RHMT gênant	67	27%	73%	100%	9%	52%	27%	6%	6%	100%
RHMT non gênant	129	22%	78%	100%	-	62%	22%	15%	2%	100%
Total	196									

Table 18 : Résultat ACR en fonction du rehaussement de l'IRM

5 LIEN ENTRE LE REHAUSSEMENT MAMMAIRE ET LE RESULTAT DES BIOPSIES (CF. TABLE 19)

Dans la population de toutes les IRM, nous n'avons pas observé de différence significative entre les résultats des biopsies, que le rehaussement de l'IRM soit gênant ou non.

En particulier, même si le **taux de faux-positifs était supérieur lorsque le rehaussement était gênant (40%) versus non gênant (23%), la différence n'était pas statistiquement significative** ($p = 0.29$). Nous noterons ici cependant la petite taille de l'effectif.

Rehaussement	Effectif	Résultat des biopsies $p = 0.29$			Résultat des biopsies - Détails $p = 0.48$					
		Glande mammaire normale	Autre résultat	Total	Glande mammaire normale	Lésion bénigne	Lésion atypique	Cancer in situ	Cancer infiltrant	Total
RHMT gênant	15	40%	60%	100%	40%	40,0%	6,7%	6,7%	6,7%	100%
RHMT non gênant	26	23%	77%	100%	23,1%	61,5%	-	7,7%	7,7%	100%
Total	41									

Table 19 : Résultat des biopsies réalisées en fonction du rehaussement de l'IRM

6. EVENEMENTS SURVENUS DANS L'ETUDE

Compte-tenu du faible nombre d'événements survenus dans l'étude -regroupant les biopsies retrouvant une anomalie et les événements d'intervalle -, le contenu de ces résultats sera descriptif.

Dans la **population des 14 IRM réalisées pour bilan d'anomalie**, il y avait **7 cancers** diagnostiqués suite à la mammographie/échographie, sans anomalie diagnostiquée ensuite dans les suites de l'IRM.

Dans l'ensemble de l'étude, **12 événements (diagnostic de lésion atypique ou cancer)** ont été retrouvés : **7 à la biopsie** demandée suite à l'IRM, et **5 événements d'intervalle** diagnostiqués dans les 12 mois suivant une IRM.

Chacun de ces événements est décrit dans la Table 20.

Ceci correspond à la survenue d'un événement après **6% des IRM**.

Pour l'ensemble de ces événements retrouvés, **l'âge médian à l'IRM était de 39.5 ans, avec une moyenne à 39.8 ans.**

1 BIOPSIES

Au total, sur les **38 biopsies réalisées suite à l'IRM dans cette étude**, 25 étaient issues d'IRM de dépistage (soit 16% de ces IRM), 4 étaient issues d'IRM de recontrôle (soit 15% de ces IRM), et 9 étaient issues d'IRM réalisées pour bilan d'anomalie (soit 64% de ces IRM, sachant que dans ce contexte, ne sont pas comptées ici les biopsies qui étaient faites suite à l'échographie/mammographie, mais seulement celles qui étaient réalisées suite à la mise en évidence d'une lésion à l'IRM).

N	Age	Type d'événement	Histologie	Indication de l'IRM initiale	Mutation connue	Lésion histologique et/ou radiologique, l'IRM à l'origine de l'IRM	Résultat histologique précédant l'IRM	Conditions de l'examen	TTT hormonal	Prog. inadéquate	Rehaussement	RHMT	ACR	Examens supp. demandés suite à l'IRM
1	47	Événement d'intervalle	Lésion atypique	Dépistage	Oui			Programmation adéquate			Géant	IV	2	Surveillance normale
2	30	Événement d'intervalle	Lésion atypique	Dépistage	Oui			TTT hmonal	Oestro-progestatif		Non géant	I	1	Surveillance normale
3	33	Événement d'intervalle	Cancer	Bilan d'anomalie	Non	Lésion mammo ayant motivé l'IRM sans anomalie clinique	Biopsies déjà réalisées, malignité connue	Programmation inadéquate		Justifiée	Géant	IV	5	Biopsie (résultat béhin)
4	46	Événement d'intervalle	Cancer	Bilan d'anomalie	Non	Lésion mammo ayant motivé l'IRM sans anomalie clinique	Pas de biopsies réalisées	TTT hmonal	DIU progestatif		Géant	III	3	Biopsie (résultat béhin)
5	35	Événement d'intervalle	Cancer	Dépistage	Oui			TTT hmonal	Macro-progestatif		Géant	IV	0	Surveillance normale
6	48	Anomalie à la biopsie	Lésion atypique	Dépistage	Oui			Programmation adéquate			Géant	IV	4	Biopsie
7	35	Anomalie à la biopsie	Cancer in situ	Dépistage	Oui			Programmation adéquate			Non géant	I	4	Biopsie
8	41	Anomalie à la biopsie	Cancer in situ	Bilan d'anomalie	Non	Lésion mammo ayant motivé l'IRM sans anomalie clinique	Biopsies déjà réalisées, malignité connue	Programmation inadéquate		Justifiée	Géant	III	5	Biopsie
9	32	Anomalie à la biopsie	Cancer in situ	Dépistage	Oui			Programmation adéquate			Non géant	II	3	Biopsie
10	44	Anomalie à la biopsie	Cancer infiltrant	Bilan d'anomalie	Non	Lésion mammo ayant motivé l'IRM sans anomalie clinique	Biopsies déjà réalisées, malignité connue	Programmation inadéquate		Justifiée	Géant	III	5	Biopsie
11	38	Anomalie à la biopsie	Cancer infiltrant	Bilan d'anomalie	Non	Lésion clinique initiale seule	Biopsies déjà réalisées, malignité connue	Programmation inadéquate		Justifiée	Non géant	II	5	Biopsie
12	48	Anomalie à la biopsie	Cancer infiltrant	Dépistage	Oui			TTT hmonal	Oestro-progestatif		Non géant	I	4	Biopsie

Table 20 Descriptif des événements survenus dans notre étude

* La biopsie retrouvait un **tissu mammaire normal dans 23.6% des cas**, soit 9 biopsies : 5 suivant une IRM de dépistage, 1 suivant une IRM de reconrôle et 3 suivant une IRM de bilan d'anomalie.

Les IRM ayant conduit à ce résultat de biopsie présentaient un rehaussement gênant dans 55% des cas.

* La biopsie retrouvait une **lésion bénigne dans 58% des cas**, soit 22 biopsies.

* La biopsie retrouvait une **anomalie dans 18.4% des cas**, soit 7 biopsies : une lésion atypique, trois cancers in situ et trois cancers infiltrants.

Sur ces 7 anomalies à la biopsie, 4 étaient issues d'une IRM de dépistage : **nous avons donc retrouvé dans notre étude une anomalie à la biopsie dans 2.6% des IRM de dépistage.**

Les 3 autres anomalies à la biopsie ont été retrouvées après une IRM de bilan d'anomalie.

2 EVENEMENTS D'INTERVALLE

Nous avons retrouvé dans notre étude **5 événements d'intervalle diagnostiqués dans les 12 mois suivant une IRM : 2 lésions atypiques et 3 cancers.**

Sur ces 5 événements d'intervalle, 3 suivaient une IRM de dépistage : **nous avons donc retrouvé dans notre étude un événement d'intervalle après 1.9% des IRM de dépistage.**

Le rehaussement des IRM ayant précédé ce diagnostic était dans **3 cas sur 5 un rehaussement de type 4, et dans 1 cas sur 5 un rehaussement de type 3.**

DISCUSSION

Cette étude rapporte **l'analyse de 196 IRM** réalisées chez des patientes **non ménopausées**, porteuses d'une **mutation génétique** leur conférant un haut risque de cancer du sein. L'élément de surveillance majeur (et exclusif avant 30 ans) de ces femmes est l'IRM mammaire.

L'objectif était d'évaluer **l'impact des facteurs hormonaux sur l'interprétabilité de l'IRM mammaire**, et **l'impact éventuel** en termes d'**examens surnuméraires programmés** (contrôles IRM, biopsies), et en termes de **faux négatifs**.

Plus spécifiquement, **l'impact de la programmation hors de la période du cycle recommandée (J7-J14)**, et **l'utilisation d'une contraception hormonale** ont été évalués.

1. RECHERCHE DE VALIDITE EXTERNE

Afin de pouvoir étendre nos conclusions à une population plus large de patientes à haut risque génétique, nous avons cherché à comparer les caractéristiques des patientes de notre étude à celles d'autres séries de la littérature.

1 DENSITE ET REHAUSSEMENT MAMMAIRE

La série de Jansen de 2011 qui évaluait une large série de 335 IRM issues de patientes à haut risque, ne présentant pas de cancer lors de l'examen, nous a permis de comparer la densité et le rehaussement de nos IRM à ceux retrouvés dans son étude :

- Dans les 145 IRM des patientes qui avaient moins de 45 ans, **on retrouvait dans notre étude une proportion plus importante de seins denses à l'IRM** : 75% de seins de densité 3 ou 4, versus 46% dans l'étude de Jansen (106).

Nous n'avions pas de données concernant certains facteurs connus pour être associés à une diminution de la densité mammaire à l'IRM qui faisaient partie de nos critères d'exclusion, comme le fait d'être ménopausée ou de prendre un traitement anti-hormonal. La différence pourrait donc être due à ces différents facteurs confondants.

- En comparant le rehaussement de nos IRM en comparaison au sous-groupe des patientes de la série de Jansen âgées de moins de 45 ans, **nous avons observé une répartition comparable entre les types I, II, III et IV** : 34%, 32%, 28% et 6%, versus 30%, 39%, 23% et 8% respectivement dans notre étude et dans celle de Jansen (106).

2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES DEMANDES A LA SUITE DE L'IRM

Dans notre étude, lorsqu'étaient prises en compte les IRM de dépistage, nous avons observé que l'issue de l'IRM était une surveillance simple dans 68% des cas.

Dans 32% des cas, un examen supplémentaire était demandé : 16% d'IRM de contrôle et 16% de biopsies.

Dans l'étude d'Hambly (107), les issues de 250 IRM de dépistage étaient réparties ainsi : 44% d'IRM de contrôle et 13% de biopsies.

Le taux d'IRM de contrôle y était donc plus de deux fois plus élevé que dans notre étude. Ceci correspond à leur taux d'IRM classées ACR3 qui s'élevait à 44%, alors que 23% de nos IRM de dépistage étaient classées ACR3.

Ceci pourrait s'expliquer d'une part par notre population qui était plus jeune, et de laquelle les patientes ayant un antécédent de cancer du sein étaient exclues. D'autre part, l'expertise d'une équipe spécialisée comme celle de l'Hôpital Tenon permet aussi probablement de limiter le nombre d'examen supplémentaires.

3 DIAGNOSTIC DE CANCER A L'IRM

Antoniou en 2003 a publié un tableau présentant le risque annuel de cancer du sein en fonction de la mutation que portait la patiente (cf. Figure 21) (17).

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

Figure 21 : Risque annuel de cancer du sein en fonction de l'âge (17)

D'après l'âge de nos patientes et la répartition entre les différentes mutations, nous aurions dû retrouver selon le tableau ci-dessus une prévalence de 9.2% de cancers.

Les résultats observés dans notre population étaient donc comparables à cette série puisque nous avons retrouvé 9.7% de cancers (9 diagnostics de lésion cancéreuse diagnostiqués à l'IRM ou en événement d'intervalle, chez 93 patientes).

Concernant les évènements d'intervalle, dans l'étude de Warner (76), 1 seul cancer d'intervalle avait été retrouvé sur une cohorte de 450 patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA, suivies par un dépistage annuel par IRM et mammographie sur une période de 3 ans.

Nous avons retrouvé dans notre étude **1 cancer d'intervalle sur la base d'un dépistage annuel, sur une série de 78 patientes, et sur une période moyenne de 3.7 ans, ce qui est supérieur mais difficilement comparable compte-tenu de la rareté de l'évènement.** Deux autres cancers « d'intervalle » ont été diagnostiqués à la suite d'une IRM réalisée pour bilan d'anomalie clinique ou mammographique, et ayant permis de retrouver un cancer ne correspondant pas à la cible clinique ou radiologique ayant motivé l'IRM.

2. REHAUSSEMENT MATRICIEL – AGE

A l'analyse de toutes les IRM de notre étude, nous avons retrouvé une **corrélation significative positive entre l'âge de la patiente à l'IRM et le rehaussement matriciel décrit.**

Lorsqu'étaient considérées **uniquement les IRM de dépistage, cette différence n'était plus significative.**

Ceci peut s'expliquer par l'exclusion dans cette dernière population des patientes présentant de fait un rehaussement matriciel gênant : les patientes présentant une lésion maligne qui étaient majoritaires dans la population des IRM de bilan d'anomalie.

Dans la littérature, il a été décrit une **corrélation significative négative entre rehaussement matriciel et âge**, mais cette différence est observée lorsque l'on **compare des patientes potentiellement pré-ménopausées à des patientes ménopausées :**

Dans la série de Bennani, il était retrouvé une corrélation négative faible en comparant les patientes âgées de moins de 40 ans à celles de plus de 55 ans ($\rho = -0.28$, $p < 0.001$) (108).

Dans la série de Müller, il était retrouvé un rehaussement matriciel plus intense chez les patientes âgées de 35 à 50 ans, en comparaison avec celles qui étaient âgées de moins de 35 ans ou de plus de 50 ans (88). Ces résultats n'étaient pas ajustés sur le statut ménopausique des patientes.

L'étude de la cinétique du rehaussement mammaire dans une population d'IRM de 345 patientes indemnes (154 pré-ménopausées et 191 post ménopausées) ne retrouvait **pas de lien entre âge et cinétique du rehaussement mammaire** après prise en compte du statut ménopausique (3).

3. REHAUSSEMENT MATRICIEL – DENSITE

Dans notre étude, il était retrouvé une **corrélation positive entre densité mammaire à l'IRM et rehaussement matriciel** ($p=0.003$). Ce résultat était **également retrouvé mais atténué dans l'étude de Bennani en 2016** : ($\rho 0.353$, $p<0.001$) (108). La population n'était pas la même puisqu'il s'agissait de 540 IRM réalisées chez des patientes non à haut risque familial, dont la moyenne d'âge était environ de 55 ans.

Jansen en 2011 ne retrouvait **pas de lien significatif entre le rehaussement mammaire et la densité à l'IRM** dans le sous-groupe des 132 patientes à haut risque âgées de moins de 45 ans de son étude (106). Ces patientes n'étaient pas non plus parfaitement représentatives de notre étude : les rehaussements des IRM y étaient comparables mais la densité mammaire de notre population était supérieure (75% de type 3 et 4, versus 46% dans leur population). Il est à noter qu'il n'y était pas précisé l'antécédent de cancer, la prise éventuelle d'un traitement anti-hormonal et le statut ménopausique de ces patientes, qui sont des facteurs susceptibles de modifier la densité mammaire.

4. REHAUSSEMENT MATRICIEL - CANCER

Nous disposons, grâce à l'IRM, de la possibilité d'étudier de manière dynamique le rehaussement de la glande mammaire. Ceci permet de différencier la glande mammaire dite « active sur le plan hormonal » (le rehaussement matriciel) du rapport entre parenchyme et tissu adipeux dans le sein (la densité).

La littérature rapporte une **forte corrélation entre densité à la mammographie et risque de cancer du sein** (109–111). Une patiente présentant des seins denses à la mammographie

présente un risque environ trois à cinq fois plus élevé de développer un cancer du sein, en comparaison à une patiente présentant des seins adipeux. La densité mammaire élevée est actuellement considérée comme un facteur de risque de cancer du sein, mais le niveau de risque ne justifie pas selon la HAS (HAS 2014) de dépistage spécifique en dehors du dépistage organisé

Le lien entre rehaussement matriciel et risque de cancer du sein n'est pas aussi bien établi, et serait différent selon qu'on parle de patientes présentant un haut risque de cancer du sein ou de la population générale.

Sur les 196 IRM de notre étude, le nombre d'événements péjoratifs (biopsie positive ou événement d'intervalle) était de 12 au total. La proportion d'événements n'était pas plus élevée dans le groupe à forte densité mammaire versus faible densité mammaire. **La proportion d'événements était plus élevée dans les IRM présentant un rehaussement gênant versus un rehaussement non gênant,** mais le faible effectif ne nous permettait **pas d'observer une différence statistiquement significative à ce niveau.**

Cependant, la **sur-représentation de rehaussements matriciels gênants retrouvée dans notre population d'IRM réalisées pour bilan d'anomalie** peut trouver ici une explication possible, puisque la densité mammaire ou les conditions dans lesquelles était réalisée l'IRM n'influaient pas sur ce résultat, alors que **79% des IRM réalisées pour bilan d'anomalie étaient réalisées en présence d'un cancer, versus 1.9% des IRM de dépistage.**

Récemment, deux études cas-témoins ont décrit une augmentation significative du risque de cancer du sein chez des patientes à haut risque, présentant un rehaussement matriciel important :

Dans **l'étude de King publiée en 2011** (105), 35 IRM de cas de cancers étaient comparées dans une première analyse à 70 contrôles qui présentaient une IRM normale, et dans une deuxième analyse à 35 contrôles qui présentaient un faux-positif de l'IRM (biopsie non péjorative).

Les rehaussements matriciels étaient évalués par deux lecteurs.

Le risque de présenter un cancer du sein augmentait de manière significative lorsque le rehaussement matriciel à l'IRM était classé III ou IV, par rapport aux IRM présentant un

rehaussement classé I ou II : OR = 10.1 IC95% [2.9-35.3], $p < 0.001$ pour le lecteur 1, et OR = 3.3 IC95% [1.3-8.3], $p = 0.006$ pour le lecteur 2.

Le sur-risque ressortait plus faible mais également significatif lorsque les contrôles étaient les « faux-positifs ».

Le lien était également plus faible lorsqu'étaient analysées uniquement les patientes préménopausées, et n'était pas significatif pour le lecteur 2. Les auteurs avaient voulu par cette analyse en sous-groupe pouvoir regarder la population des patientes post-ménopausées, afin de ne pas avoir l'effet potentiel du statut hormonal sur le rehaussement matriciel.

La densité mammaire à l'IRM était également corrélée de manière significative à la présence d'un cancer, mais le rehaussement restait un facteur de risque significatif après ajustement sur la densité.

Dans l'étude de Dontchos publiée en 2015 (112), 33 patientes présentant un haut risque ayant développé un cancer du sein ont été comparées à des patientes contrôles qui étaient restées indemnes : **le risque de développer un cancer du sein dans les suites d'une IRM dont le rehaussement était de type II, III ou IV, était 9 fois supérieur à celui retrouvé lorsque l'IRM présentait un rehaussement de type I (OR= 9, IC95% [1.1-71])**. La période entre la première IRM enregistrée et le diagnostic de cancer était en moyenne de 2.1 ans.

La répartition du rehaussement matriciel dans le sein et la densité mammaire à l'IRM n'étaient pas des facteurs qui influaient sur le risque de cancer.

En 2016, Bennani s'est intéressé à cette même question dans la population générale (108). Son étude transversale sur 540 **IRM consécutives réalisées chez des patientes ne présentant pas de haut risque de cancer du sein** ne retrouvait **pas de corrélation entre lésion maligne et rehaussement mammaire ou entre lésion maligne et densité mammaire à l'IRM**. Seul l'âge était retrouvé comme facteur de risque indépendant.

Pour expliquer cette différence de résultats entre les patientes à haut risque et celles issues de la population générale, on peut supposer **que les conséquences d'une activation hormonale des tissus mammaires (qui est reflétée par le rehaussement matriciel) est différente selon le type de tissu**. Les tissus normaux présentent des mécanismes de

réparation fonctionnels, qui, lors d'une activation, permettent de limiter l'effet promoteur des hormones.

Dans les tissus mammaires qui présentent un défaut dans ces mécanismes de réparation, l'activation tissulaire conduirait à une réaction en chaîne pouvant conduire à un effet promoteur amplifié. Un effet initiateur des stéroïdes sexuels dans la population des femmes porteuses de mutations de BRCA1 n'est cependant pas corroboré par les données disponibles en termes de risque lié aux oestro-progestatifs (67) ou au THS après annexectomie (113).

L'équipe de Bennani (108) montre que l'activation tissulaire est dépendante des hormones, et que les mécanismes de réparation (comme l'apoptose) ne se réalisent pas correctement dans le tissu mammaire transformé par une mutation génétique ou une exposition aux radiations. Elle suggère qu'à un partir d'un certain seuil dans cette carcinogenèse multi étapes, la réduction du taux d'hormones endogènes (par annexectomie ou traitement anti-hormonal) ne peut plus ralentir ou arrêter l'activation tissulaire, contrairement aux étapes précédentes, ce qui était reflété par une baisse du niveau de rehaussement matriciel dans ces cas (cf. Figure 22).

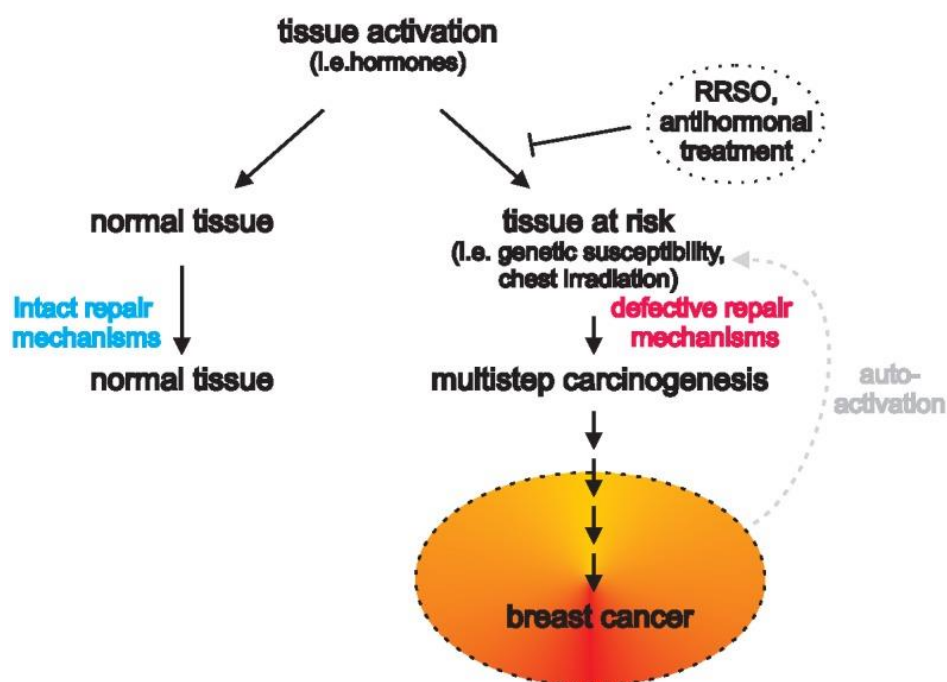


Figure 22 : *L'activation tissulaire qui peut conduire au cancer varie selon le type tissulaire* (108) (RSSO : risk reducing salpingo oophorectomy = annexectomie de réduction de risque).

5. REHAUSSEMENT MATRICIEL – CYCLE MENSTRUEL

Grâce à l'attention du service de Radiologie et du centre FAR de l'Hôpital Tenon pour programmer les patientes entre J7 et J14, nous avons observé que **67% des patientes sans traitement hormonal avaient bénéficié de leur IRM en programmation adéquate.**

Parmi les patientes qui avaient une IRM de contrôle après une première IRM en programmation inadéquate, seulement $\frac{1}{4}$ d'entre elles la passaient de nouveau en programmation inadéquate.

Cette organisation, qui est contraignante pour les services et pour les patientes, permet toutefois d'améliorer le pourcentage de patientes qui se trouveraient dans les recommandations si la prise de rendez-vous était classique. Dans ce cas, la période adéquate étant de 7 jours par cycle, seules 25% des patientes seraient en programmation adéquate. Dans la série de Scaranelo 28% des patientes programmées sans tenir compte du cycle étant dans un contexte de bilan d'anomalie bénéficiaient de leur IRM entre J7 et J14 (114).

Dans notre étude, **nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative** concernant la **proportion de rehaussement gênant entre les IRM réalisées entre J7 et J14 (inclus), et les IRM réalisées en programmation inadéquate**, c'est à dire en dehors de cette période.

Ces résultats étaient retrouvés sur l'analyse des 154 IRM de la population totale sans traitement hormonal (196 IRM au total moins les 70 IRM réalisées sous traitement hormonal), et également sur l'analyse des 104 IRM de dépistage réalisées sans traitement hormonal.

L'influence du cycle menstruel sur le parenchyme mammaire a déjà été largement et anciennement décrit (115,116).

Physiologiquement, l'augmentation intra-individuelle du rehaussement mammaire pourrait être expliquée par l'effet « histamine-like » des oestrogènes, qui induisent une augmentation de la perméabilité microvasculaire et une vasodilatation, et par l'effet mitogénique de la progestérone, qui pourrait favoriser l'activité métabolique, et entraîner une augmentation de la prise de contraste.

C'est en 1990 que Fowler a relaté pour la première fois des **modifications observées à l'IRM en fonction du cycle** : le volume mammaire, le temps de relaxation T1 et la teneur en eau augmentaient nettement entre J16 et J28, et diminuaient entre J6 et J15 (117).

Cinq ans plus tard, la « German Society for Roentgenology » recommandait que si une IRM mammaire était souhaitée, elle devait être réalisée entre J5 et J15 (118).

En **1997**, Kuhl a réparti en deux groupes 20 patientes indemnes pré-ménopausées volontaires (87). Le premier groupe avait une IRM chaque semaine pendant un cycle, et le deuxième groupe une fois par mois à un jour fixe. **Dans les deux groupes il était rapporté des rehaussements focaux ou diffus, persistants ou réversibles**, ce qui suggère pour les patientes du groupe 2 une **variabilité intra-individuelle du rehaussement mammaire**.

Le rehaussement était le plus marqué dans les semaines 1 et 4, et **le plus faible dans la semaine 2**.

Ces résultats concordaient avec ceux de Müller, qui rapportait que **le rehaussement était moins marqué dans la période J7-J20**, en comparaison avec la période J21-J6, sur une population de 44 patientes qui effectuaient une IRM dans le cadre d'un bilan d'anomalie (88).

Delille en 2005 a étudié le rehaussement mammaire sur le sein controlatéral à une lésion chez 50 patientes pré-ménopausées (119). **Une différence significative était observée entre la période J3-J7 et la période J21-J27**, avec un rehaussement inférieur entre J3 et J7 ($p < 0.004$).

En 2008, on pouvait donc lire que l'**EUSOBI** (European Society of Breast Imaging) recommandait de pratiquer l'IRM mammaire **entre J5 et J12** (120).

Les données d'une cohorte de 165 patientes japonaises qui bénéficiaient d'une IRM en complément d'une mammographie ou d'une échographie confirmaient cette recommandation puisque le **rehaussement mammaire évalué qualitativement et quantitativement était retrouvé le plus discret pendant la deuxième semaine** du cycle menstruel (121).

Dans les 5 dernières années, les études à ce sujet retrouvent des résultats discordants :

- **Baltzer**, en 2011 ne retrouvait **pas de différence dans la proportion d'IRM avec rehaussement gênant** lorsqu'étaient comparées des **IRM réalisées dans la semaine 2 vs des IRM réalisées en semaine 1, 3 ou 4** ($p=0.460$). Les 74 IRM de cette analyse étaient des IRM réalisées en complément de mammographies/échographies présentant une anomalie, et qui avaient bénéficié par la suite d'une biopsie.

- En 2013, **Amarosa** a étudié cette même question à l'occasion d'une étude sur la cinétique du rehaussement à l'IRM (122). On comptait 58 IRM associées à une biopsie, chez des patientes pré-ménopausées dont certaines étaient des patientes à haut risque.

On ne retrouvait une **différence dans les caractéristiques de rehaussement (semaine 2 versus semaine 4)** que dans la population des **biopsies bénignes** ($n = 21$).

Aucune différence n'était observée dans la **population des biopsies malignes** ($n = 37$).

- **Scaranelo** dans une population de 68 IRM de patientes porteuses d'un cancer observait un **rehaussement glandulaire** significativement **supérieur** quantitativement lorsque l'IRM était réalisée entre J7 et J13, en comparaison avec les IRM réalisées en dehors de cette période (114).

- **Kang** en 2014 a cherché également à définir la meilleure période dans le cycle menstruel pour réaliser l'IRM mammaire (123). La population d'IRM était plus importante puisque les rehaussements de **173 examens**, réalisés pour la plupart à la suite de la découverte d'une lésion maligne (analyse du sein controlatéral à la lésion) ont pu être analysés. Il n'y avait **pas de différence observée dans l'importance du rehaussement matriciel** entre les IRM réalisées en **programmation adéquate en comparaison avec celles réalisées en programmation inadéquate**.

Lorsque l'analyse était effectuée en sous-groupe, **le rehaussement des IRM présentant des seins à prédominance graisseuse** était **significativement supérieur** lorsque l'IRM avait été **réalisée en programmation inadéquate**. Cela ne ressortait pas dans la population des seins denses.

Ces résultats suggèrent donc que **l'influence du cycle menstruel sur le rehaussement du tissu mammaire est différente selon la composition mammaire**. Les auteurs suggéraient que les patientes qui devaient être planifiées au bon moment du cycle étaient celles qui avaient un risque de présenter un rehaussement gênant ; ici, celles qui avaient des seins denses.

Dans **notre étude**, la **différence de rehaussement n'était significative ni dans la population des seins à prédominance grasseuse, ni dans celle des seins denses**.

- **Kawamura** en 2015 **n'a pas trouvé non plus de différences de rehaussement matriciel entre les IRM réalisées en programmation adéquate et celles réalisées en programmation inadéquate** (124). L'analyse était réalisée sur 80 IRM, dont le sein controlatéral présentait une anomalie mammographique ou un cancer diagnostiqué récemment.

Dans cette étude, 40% (4/10) des IRM réalisées en programmation adéquate présentaient un rehaussement de type IV.

- La dernière étude sur le sujet est celle de **Sogani**, publiée en 2017 : elle rapportait également une **absence de différence d'intensité du rehaussement entre les IRM réalisées en semaine 1, 2, 3 ou 4 du cycle menstruel**, dans une population de 105 patientes à haut risque de cancer du sein qui bénéficiaient d'une IRM dans un contexte de dépistage ou de bilan d'anomalie (98).

Au total, **l'influence du cycle menstruel sur le rehaussement matriciel est un sujet controversé**. Cette variabilité pourrait être due à des différences individuelles, telles que les taux hormonaux, l'activité des tissus hormono-sensibles, etc., qui conduisent à une grande variabilité dans le rehaussement matriciel. Nous avons également remarqué une variabilité entre les périodes choisies pour comparaison entre les études : programmation adéquate versus non adéquate -surtout dans les études les plus récentes-, J7-J20 versus J21-J6, semaine 2 versus semaine 4, J3-J7 versus J21-J27, etc.

La **variabilité intra-individuelle** s'illustre dans notre étude par l'analyse des IRM réalisées en reconrôle d'une première IRM (soit dans les 6 mois) : alors que les **¾ des IRM réalisées en programmation inadéquate étaient réalisées lors du contrôle en programmation adéquate**,

le **rehaussement matriciel** n'était **pas amélioré** (75% conservaient le même rehaussement et 25% présentaient un rehaussement plus péjoratif).

Cette variabilité s'exprimait également dans le fait que sur les 105 IRM réalisées chez des patientes après une première IRM, **45.7%** d'entre elles **présentaient un rehaussement « non prévisible »**.

Plusieurs particularités de notre étude susceptibles d'influencer le rehaussement observé doivent être soulignées: une **population nombreuse, composée de patientes plus jeunes, sans antécédent mammaire, dans un contexte majoritairement de dépistage, et porteuses d'une mutation génétique** (en grande majorité une mutation des gènes BRCA 1&2).

Une seule étude confirme la **différence de rehaussement que présentent les patientes porteuses d'une mutation BRCA** : Lewin, en 2016, dans une étude cas-contrôle, a montré que les patientes qui portaient une mutation de BRCA présentaient des rehaussements plus intenses que ceux d'une population contrôle à haut risque de cancer, **probablement secondaires aux propriétés vasculaires du tissu mammaire que confère la mutation du gène BRCA** (125).

Concernant la population à haut risque, une communication en novembre 2016 par Lo et al. (126) au congrès de Chicago rapporte que **sur 85 IRM de patientes à haut risque** dans un contexte de dépistage ou de bilan d'anomalie, il n'était **pas retrouvé de corrélation significative entre le rehaussement matriciel mammaire et le taux hormonal d'Estradiol, de Progestérone, de FSH, de LH** ou de Prolactine.

Le résultat était le même lors de l'analyse en sous-groupe, notamment lorsqu'étaient analysées les IRM des patientes pré-ménopausées, ou les IRM des patientes de moins de 40 ans.

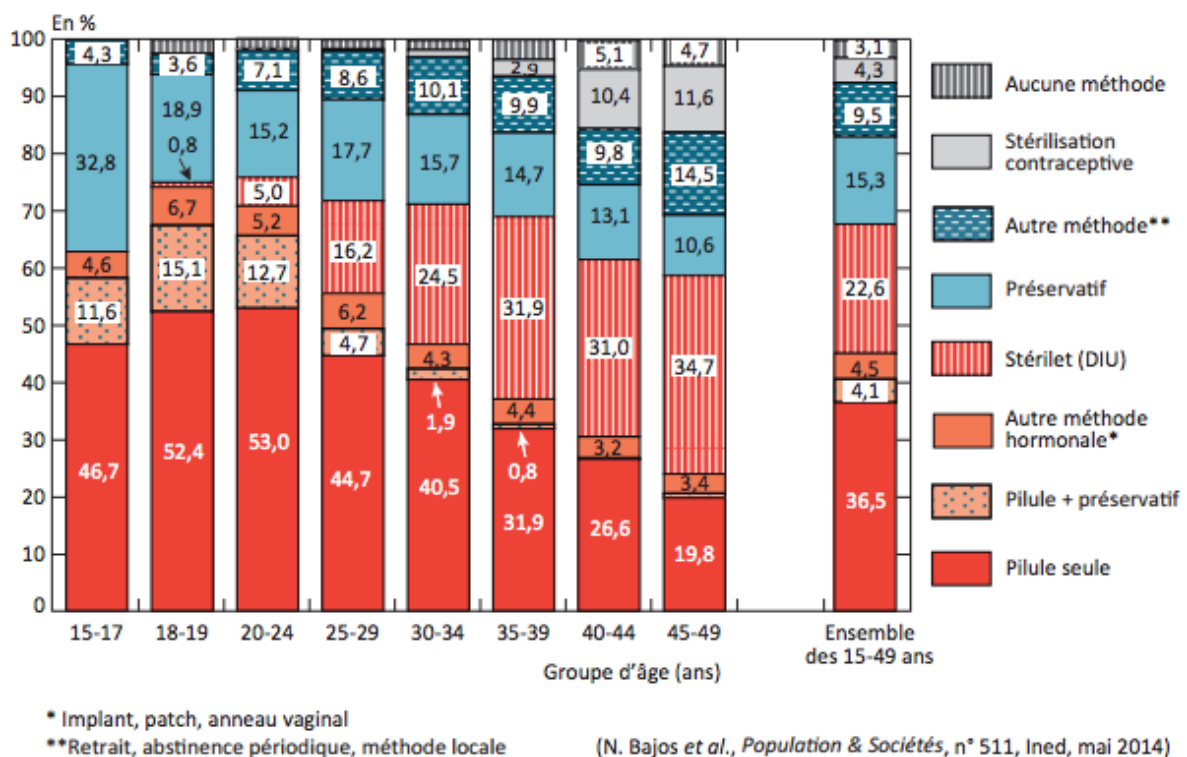
Tout ceci peut conduire à **questionner la recommandation** d'effectuer une **IRM mammaire de dépistage chez les patientes à haut risque entre J7 et J14** dans l'objectif de limiter le rehaussement matriciel.

6. REHAUSSEMENT MATRICIEL – TRAITEMENT HORMONAL

Dans notre étude, **34% des IRM de dépistage étaient réalisées sous traitement hormonal.**

Dans la population générale, les résultats de l'étude FECOND de 2013 (127), portant sur près de 5 000 patientes et 1 000 patients, montraient que dans la tranche d'âge des 15-49 ans, au moins 45.1 % des patientes sexuellement actives et sans désir de grossesse (soit environ 75% de l'ensemble des femmes de 15-49 ans) prenaient une contraception hormonale, sans compter les patientes sous DIU au LNG (cf. Figure 23).

Donc il semble qu'il n'y avait **pas de différence importante de prise de contraception hormonale entre les patientes porteuses d'une mutation à haut risque de cancer du sein suivies au centre FAR et les femmes de la population générale.** Ceci est en accord avec les recommandations de l'INCA 2017.



Source : Enquête Fécond (2013), Inserm-Ined.

Champ : femmes de 15-49 ans vivant en France métropolitaine, ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports hétérosexuels et ne voulant pas d'enfant (soit 75 % de l'ensemble des femmes de 15-49 ans).

Figure 23 : Méthodes de contraception utilisées en France en 2013 selon l'âge (127)

Compte-tenu de la tranche d'âge des patientes porteuses d'une mutation à haut risque de cancer du sein concernées par le dépistage, **il paraît important d'élucider la question de l'influence du traitement hormonal**, puisqu'environ 75% de cette population environ est concernée par la question de la contraception.

La littérature contient très peu d'articles sur ce thème, limités à l'impact de la contraception oestro-progestative. Les résultats y sont concordants :

Lorenzen, en 2003, a montré sur une population de 15 patientes indemnes volontaires sous contraceptif oral combiné depuis au moins 6 mois, que **le rehaussement mammaire était le même dans les deux premières et dans les deux dernières semaines du « cycle »** (128).

Même si l'IRM n'y était pas injectée, on retrouvait également dans l'étude de **Clendenen** en 2013 que **les caractéristiques de l'IRM ne variaient pas au cours des semaines sous contraception oestro-progestative** (Ethinyl Estradiol 0.035 mg et Norethistérone 1 mg 21 jours sur 28). Dans la même étude, la densité mammaire à l'IRM, le coefficient de diffusion et le temps de relaxation T2 étaient significativement plus élevés en phase lutéale qu'en phase folliculaire chez les patientes sans traitement hormonal.

Dans ces deux études, il n'y avait pas de comparaison réalisée entre les patientes avec et sans contraception.

L'étude de **Marklund**, en 2009 visait à évaluer l'intérêt de doubler la posologie du produit de contraste à l'IRM dans une population de patientes jeunes indemnes (129). Il a observé que les **patientes sous oestro-progestatifs minidosés** (n = 9) présentaient un **taux de rehaussement glandulaire plus de deux fois inférieur à ceux des patientes sans contraception hormonale** (n = 16). Il y avait également une tendance non significative à une « intensité maximale de signal » inférieure chez les patientes sous pilule.

Hegenscheid en 2012 a retrouvé les mêmes résultats sur une population plus nombreuse (69 patientes sous oestroprogestatifs ou microprogestatifs sur 234 patientes pré-ménopausées

indemnes) : **le rehaussement mammaire évalué quantitativement était significativement inférieur dans la population des patientes sous pilule.**

L'étude plus récente de Hruska concernant l'impact de la contraception hormonale sur le rehaussement à **l'imagerie moléculaire mammaire** (130), montre que **la répartition en type I, II, III ou IV est équivalente entre le groupe des patientes sous contraception hormonale (n = 100) et celui des patientes pré-ménopausées sans traitement (n = 300).** Le rehaussement en pré-ménopause était par contre significativement moins intense qu'après la ménopause.

Les **résultats de notre étude sont concordants avec ceux des articles présentés ci-dessus.** Nous avons en effet observé que **les IRM effectuées sous contraception oestro-progestative avaient des résultats comparables aux IRM réalisées en programmation adéquate sur le plan du rehaussement mammaire,** et également sur la classification ACR et le nombre d'exams complémentaires demandés suite à l'IRM.

Ceci est une donnée qui nous a paru particulièrement intéressante quand on sait que la **pilule oestro-progestative est un facteur protecteur du cancer de l'ovaire** (RR = 0.58, IC 95 [0.46-0.73], (66), auquel sont particulièrement exposées ces patientes (131). Les données de trois méta-analyses ont confirmé ces données dans la population des patientes porteuses d'une mutation BRCA 1&2, et n'ont pas montré de sur-risque de cancer du sein, pour les pilules mises sur le marché après 1975 (65–67).

A notre connaissance, il n'y a pas de données spécifiques aux autres types de contraceptifs hormonaux dans la littérature.

Globalement, nous avons montré qu'**il n'y avait pas de différence de rehaussement matriciel entre les IRM réalisées sous traitement hormonal et les IRM réalisées en programmation adéquate.**

En comparant les résultats par sous-groupe, **nous avons remarqué que selon le type de traitement hormonal, on pouvait observer un impact sur le rehaussement matriciel :**

Contrairement aux IRM réalisées sous oestro-progestatifs ou micro-progestatifs qui n'avaient pas d'impact sur le rehaussement mammaire, **les IRM réalisées sous macro-progestatifs et DIU au LNG présentait un rehaussement plus gênant** en comparaison avec les IRM réalisées en programmation adéquate. On retrouvait un **rehaussement de type III ou IV dans 31% des IRM en programmation adéquate**, dans **100% des IRM sous macroprogestatifs (6/6, p=0.02)** et dans **61.5% des IRM sous DIU au LNG (8/13, p = 0.057)**.

Il est important de souligner que **77% des patientes sous DIU au LNG ont eu une IRM classée ACR3** versus 20% des IRM en programmation adéquate (p=0.003), ce qui conduisait à plus d'examens complémentaires de manière significative (2/3 des issues des IRM sous DIU au LNG), et particulièrement d'**IRM de contrôle** avec le coût financier et psychologique que cela implique : **46% des issues d'une IRM sous DIU au LNG**, versus 11% en programmation adéquate (p=0.004).

Sur la population de notre étude, il faut noter que nous avons un effectif limité de patientes sous DIU au LNG (n=16), et surtout de patientes sous macroprogestatifs (n=6). Il s'agit toutefois à notre connaissance de données originales.

Il serait intéressant de confirmer ces données dans une population plus nombreuse, et d'en tenir compte dans les recommandations délivrées aux patientes : **le DIU au LNG semble perturber la lecture de l'IRM et induire plus d'examens complémentaires** alors qu'il pourrait **induire un sur-risque de cancer du sein dans la population générale** selon l'étude récente de Soini (71), mais avec un **impact protecteur sur le cancer de l'ovaire** (RR = 0.60, IC 95% [0.45-0.76] (72). La balance bénéfice-risque pourrait donc être moins favorable que pour les oestro-progestatifs si l'on inclue les difficultés de surveillance. Ces données concernent toutefois l'impact du DIU au LNG sur le risque de cancer dans la population générale, puisqu'aucune donnée dans la population des patientes à haut risque génétique n'a été publiée.

7. REHAUSSEMENT MATRICIEL – SENSIBILITE & SPECIFICITE

La présence d'un rehaussement gênant pourrait être lié à **une baisse de la sensibilité et de la spécificité de l'IRM** : d'une part en masquant les rehaussements de certaines lésions malignes, d'autre part en étant à l'origine de zones de rehaussement pouvant mimer un cancer.

1 SENSIBILITE DE L'IRM – FAUX NEGATIFS

L'IRM mammaire est très sensible pour détecter un cancer du sein. Cependant, en présence d'un rehaussement gênant, il est possible **qu'une masse de petite taille ou une plage de rehaussement non masse puissent être masquées par le rehaussement matriciel adjacent**. Ce phénomène est comparable aux seins denses à la mammographie, qui peuvent masquer une lésion cancéreuse à la mammographie.

Un exemple à l'imagerie est présenté Figure 24 : chez cette patiente de 38 ans présentant un rehaussement de type IV, un cancer avait été récemment diagnostiqué dans le sein droit à l'échographie sous la forme de 4 masses non palpables d'aspect malin. Le clip de la biopsie (flèche) marque l'une de ces lésions. La tête de flèche indique une autre lésion maligne située dans la zone du rehaussement matriciel, qui aurait pu être manquée sans la confrontation des images aux résultats de l'échographie mammaire.



Figure 24 Exemple de coupe axiale d'IRM mammaire présentant un rehaussement matriciel de type IV, illustrant la perte de sensibilité qui en découle (100)

Notre étude n'était pas conçue pour pouvoir calculer la sensibilité de l'IRM, mais nous avons remarqué dans nos résultats que **sur les événements péjoratifs découverts dans les 12 mois**

suivant une IRM, dans 4 cas sur les 5 retenus l'IRM présentait un rehaussement gênant (3 cas de rehaussement de type IV, et 1 cas de rehaussement de type III). Ceci peut faire évoquer un impact négatif du rehaussement sur la sensibilité de l'IRM.

Plusieurs auteurs rapportent dans la littérature la présence de lésions cancéreuses non détectées à l'IRM en fonction du rehaussement matriciel, ce qui corrobore **qu'un rehaussement matriciel gênant puisse être un facteur de risque de « faux-négatifs » :**

- Dans les études de **Teifke en 2002** et de **Shimauchi en 2010** (132,133), les auteurs ont voulu évaluer la sensibilité de l'IRM à partir d'une cohorte de 464 et 222 patientes, qui bénéficiaient d'une IRM dans le cadre d'un cancer récemment diagnostiqué ou d'une mammographie/échographie suspecte. Ces deux auteurs ont identifié qu'une des situations à l'origine d'un cancer non diagnostiqué à l'IRM était la présence d'un rehaussement gênant.

- **Uematsu, en 2011**, s'est posé directement la **question de l'influence du rehaussement matriciel sur la détection des lésions malignes, et sur l'évaluation de l'extension locale de la maladie** (134). 146 IRM réalisées après un diagnostic de cancer ou en complément d'une image suspecte en mammographie/échographie ont été suivies de 131 biopsies anormales. La lésion index était retrouvée dans 100% des IRM dont le rehaussement était de type I et II, et dans 76% des IRM dont le rehaussement était de type III ou IV. **La sensibilité de l'IRM pour la lésion index était donc significativement moins élevée lorsque le rehaussement était gênant** (p=0.001).

Concernant **la recherche de tumeur multifocale ou multicentrique, l'IRM était également moins précise en présence d'un rehaussement gênant** (84% versus 52%, p=0.002).

- **Telegrafo**, en 2016 (135) a également évalué l'impact du rehaussement matriciel sur la sensibilité de l'IRM.

194 cancers étaient diagnostiqués sur 180 IRM de patientes issues de la population générale (105 patientes sur les 180 étaient pré-ménopausées). Les auteurs ont relevé que **la sensibilité à l'IRM de groupe « rehaussement gênant » était significativement inférieure à celle du groupe « rehaussement non gênant »** : la différence entre les deux sensibilités était de 11%, p=0.0058 (Sn dans les groupes de rehaussement gênant versus non gênant = 88% versus 99%).

2 SPECIFICITE DE L'IRM – FAUX POSITIFS ET EXAMENS SUPPLEMENTAIRES

Notre étude n'était pas conçue pour calculer la spécificité de l'IRM. Toutefois, afin d'étudier la question de **l'impact du rehaussement matriciel sur la survenue de « faux-positifs »**, nous nous sommes intéressés à la proportion d'**IRM classés ACR3**, et au **taux de biopsies qui retrouvaient un tissu mammaire normal**.

Nous avons remarqué dans notre étude qu'il n'y avait **pas plus d'examens supplémentaires demandés** suite à une IRM, que le rehaussement soit gênant ou non (respectivement 33.4% et 31.4% des issues de l'IRM de dépistage, $p=0.81$), IRM de contrôle et biopsies confondues.

La **proportion d'IRM classées ACR 3 était comparable**, que l'IRM présente un rehaussement gênant ou non gênant (respectivement 26.9% et 21.7%, $p=0.42$). Les 6 IRM classées ACR 0 de notre étude étaient cependant issues seulement d'IRM présentant un rehaussement gênant.

Nous n'avons pas retrouvé plus de « faux positifs », c'est-à-dire de biopsies retrouvant une glande mammaire normale, entre les IRM présentant un rehaussement gênant et celles présentant un rehaussement non gênant.

On retrouve dans la littérature que **lorsque le rehaussement est bilatéral et symétrique, il est rarement à l'origine d'un résultat faussement positif** (100).

Cependant, lorsque le rehaussement matriciel est plus **focal, régional ou asymétrique**, il a été rapporté une tendance à une plus grande proportion d'IRM classés ACR3, qui induisent plus de recontrôle IRM :

- **Hambly**, en 2011 (107) dans une population de **250 IRM de dépistage chez des patientes à haut risque de cancer du sein**, a décrit que dans le groupe des IRM présentant un rehaussement de type I, il y avait significativement plus d'IRM classées ACR 1&2, et moins d'IRM classées ACR 3 qui étaient toutes suivies d'une IRM de contrôle.

En reprenant les données et en formant les groupes « rehaussement gênant » et « rehaussement non gênant », le seul résultat qui restait significatif était **la proportion d'ACR**

1&2 qui était plus importante lorsque l'IRM présentait un rehaussement non gênant (49.7% versus 40.1% lorsque le rehaussement était gênant, $p=0.01$). Il n'y avait pas de différence significative observée pour la fréquence d'ACR3, pour le taux d'IRM de contrôle et pour le taux de biopsies.

- **Abramovici**, dans une étude rétrospective de 2011 (136), a voulu comparer dans une population de 650 IRM de dépistage de patientes à haut risque, le taux d'IRM classées ACR 3 suivies par un recontrôle, et le taux de biopsies/faux négatifs à la biopsie, selon que l'on dispose ou non d'une IRM antérieure.

Il retrouvait un **taux d'IRM classés ACR 3 significativement inférieur lorsque les radiologues disposaient d'une IRM antérieure**. Les auteurs concluaient que ce résultat pouvait s'expliquer en partie par **la prise en compte du rehaussement physiologique**, qui pouvait **perturber l'interprétation de la première IRM** mais qui, lorsqu'il était stable n'induisait pas plus de recontrôle lors des IRM suivantes.

Il n'était pas observé de différence de taux de biopsies ou de faux négatifs entre les groupes.

Brennan, en 2011 (137) a réalisé une étude qui cherchait à mettre en évidence des **facteurs associés à une annulation d'une biopsie sous IRM** parce que la lésion n'était pas retrouvée le jour du geste. Sur les 14 biopsies annulées au cours des 112 programmées, il a retrouvé que **le fait de présenter un rehaussement matriciel gênant** était un **facteur significativement associé au fait de ne pas retrouver la lésion à biopsier**.

L'enjeu est surtout **de ne pas confondre un rehaussement du parenchyme physiologique** lorsqu'il est plus focal ou asymétrique **avec un rehaussement non masse** (93). Le radiologue doit alors considérer la possibilité d'une anomalie maligne.

DeMartini, dans son étude publiée en 2012 (138), a cherché à **évaluer l'impact du niveau de rehaussement sur l'interprétation de l'IRM dans différentes situations cliniques, notamment le dépistage des patientes à haut risque de cancer du sein**, les recontrôles, les bilans d'anomalies et l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante.

Il a constaté que bien que **présenter un rehaussement mammaire masquant était associé à un taux supérieur d'IRM classés avec un ACR péjoratif (ACR 0, 3, 4 ou 5)**, il n'y avait **pas de différence significative dans le taux de biopsies positives, le taux de cancer diagnostiqué, la sensibilité et la spécificité de l'examen.**

L'impact du rehaussement matriciel sur la performance diagnostique n'a pas été évalué par une analyse en sous-groupes, alors qu'il est probable que **l'impact du rehaussement matriciel soit différent selon l'indication de l'IRM** (dépistage de patientes à haut risque de cancer du sein ou bilan d'anomalie).

3 SENSIBILITE ET SPECIFICITE DE L'IRM – CONDITIONS DANS LESQUELLES A ETE REALISE L'EXAMEN

Dans notre étude, **nous n'avons pas retrouvé d'éléments pouvant faire suspecter une diminution de la sensibilité ou de la spécificité de l'IRM selon les conditions dans lesquelles l'IRM avait été réalisée**, hormis dans le sous-groupe des patientes porteuses d'un DIU au LNG.

* La **fréquence des IRM classées ACR 3 était comparable** quelle que soient les conditions dans lesquelles avait été réalisée l'IRM.

Seule l'analyse réalisée **dans le sous-groupe des patientes sous DIU au LNG** retrouvait une différence statistiquement significative en comparaison avec les patientes en programmation adéquate (taux d'IRM classés ACR 3 : 77% versus 20%, $p=0.003$).

* Nous n'avons **pas retrouvé de différence statistiquement significative en termes de nombre d'examens supplémentaires** demandés, que l'IRM ait été réalisée en programmation adéquate, en programmation inadéquate ou sous traitement hormonal.

Une tendance était quand même observée, chez les patientes sous DIU au LNG, à une plus grande fréquence d'examens complémentaires.

Mais il est intéressant de noter que lorsqu'un examen supplémentaire était demandé à la suite d'une **IRM réalisée sous DIU au LNG**, il était **plus fréquent que cet examen soit une IRM de contrôle plutôt qu'une biopsie** (46.2% d'IRM de contrôle suite à une IRM sous DIU au LNG versus 10.7% suite à une IRM réalisée en programmation adéquate, $p = 0.04$).

* Enfin **le taux de « faux-positifs » à la biopsie était identique** entre les trois groupes.

8. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

1 FORCES DE L'ETUDE

Pour **les patientes à haut risque génétique de cancer du sein pré-ménopausées** et pour **les services qui assurent leur suivi médical, l'organisation de la surveillance radiologique représente un enjeu quotidien important**. Les données de la littérature à ce sujet peuvent être contradictoires, ou non adaptées aux caractéristiques spécifiques de ces patientes.

Cette étude, réalisée avec une population nombreuse d'IRM chez ces patientes, a donc voulu apporter des éléments de réponse utiles à ce sujet.

Nos résultats concernant **l'impact des différents types de traitements hormonaux** sur l'analyse des IRM mammaires dans cette population nous ont semblé particulièrement intéressants, puisqu'à notre connaissance, aucune donnée n'avait été publiée sur le sujet.

Les IRM mammaires provenant toutes d'un même centre expert, nous avons pu considérer qu'elles étaient comparables sur le plan technique, et qu'elles étaient **analysées de manière homogène**.

Le fait d'avoir accès à plusieurs IRM par patiente, nous a permis d'analyser la **variabilité intra-individuelle du rehaussement** physiologique du parenchyme mammaire.

2 LIMITES DE L'ÉTUDE

Le rehaussement à l'IRM ayant été évalué **qualitativement** et **par un seul observateur** par examen, nous avons potentiellement été exposés à un biais de mesure. En effet, dans une revue de la littérature publiée en 2016 portant sur l'évaluation du rehaussement mammaire dans les études publiées dans ces dix dernières années (139), une grande variabilité a été trouvée parmi les valeurs kappa pour l'accord inter-observateur entre les séries. Cependant, les radiologues concernés dans notre étude étant spécialisés dans ce domaine, le risque nous a paru limité. De plus, une majorité d'IRM a bénéficié d'une relecture centralisée par une radiologue.

Le **nombre d'évènements** survenus dans l'étude, bien que comparable à celui observé dans d'autres séries de patientes à haut risque génétique en fonction de leur âge, était **peu élevé**. Il était donc difficile de conclure avec une puissance statistique nécessaire, sur **l'impact potentiel du rehaussement mammaire et des conditions dans lesquelles était réalisée l'IRM sur la survenue d'évènements**.

De même, **l'effectif d'IRM par sous-groupe de traitement hormonal** était limité.

Nous n'avons pas les données concernant **l'indice de masse corporelle** de la patiente à l'IRM. Pourtant, il a été décrit que c'était une mesure susceptible de faire varier le rehaussement matriciel de par la composition mammaire en graisse (140).

Nous n'avons pas évalué par des **questionnaires spécifiques** l'impact que représentait la **programmation de l'IRM selon les recommandations** auprès des patientes et des professionnels de santé concernés ; ces données auraient pu être un apport intéressant.

CONCLUSION

Il est actuellement recommandé d'effectuer l'IRM mammaire entre J7 et J14 du cycle menstruel, et sans contraception.

Les résultats de notre étude de 196 IRM mammaires réalisées chez des **patientes à haut risque génétique de cancer du sein pré-ménopausées**, suggèrent que **le taux de rehaussements gênants, la fréquence d'examens supplémentaires demandés, la proportion d'IRM classés en ACR 3 et le taux de « faux-positifs » ne varient pas significativement quel que soit le jour du cycle auquel a été effectué l'examen, et que la patiente soit ou non sous traitement hormonal**. Seul le DIU au LNG semble avoir un impact négatif.

Nous pourrions donc suggérer, que **les patientes ne soient plus nécessairement orientées dans la deuxième semaine du cycle**, mais que **si leur IRM présente un rehaussement gênant, l'examen soit répété**.

En cas de **demande d'une contraception**, il nous semble que les gynécologues qui assurent le suivi médical de ces patientes devraient leur proposer **un traitement oestro-progestatif**, compte-tenu du **bénéfice connu sur le cancer de l'ovaire, l'absence de sur-risque de cancer du sein et l'absence d'inconvénient en matière de surveillance par IRM**. A l'inverse, le **DIU au LNG** ne nous semble pas devoir être proposé en première ligne dans cette population.

Des études menées sur une population plus large sont nécessaires.

L'évaluation de l'impact chez les femmes et les praticiens des contraintes de programmation permettraient également d'affiner ces propositions.

Bibliographie

1. INVS. *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015*. Disponible sur: <http://opac.invs.sante.fr>
2. *Prevalence and penetrance of brca1 and brca2 mutations in a population-based series of breast cancer cases*. Anglian Breast Cancer Study Group. Br J Cancer. nov 2000;83(10):1301-8.
3. *Prédispositions génétiques - facteurs de risque* | Institut National Du Cancer. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr>
4. Cicia A, Elledge SJ. *The DNA damage response: making it safe to play with knives*. Mol Cell. 22 oct 2010;40(2):179-204.
5. Lord CJ, Ashworth A. *The DNA damage response and cancer therapy*. Nature. 18 janv 2012;481(7381):287-94.
6. Roy R, Chun J, Powell SN. *BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection*. Nat Rev Cancer. 23 déc 2011;12(1):68-78.
7. *Breast cancer information core* (breast cancer mutation database). Online Research Resources Developed at NHGRI. Disponible sur: <https://research.nhgri.nih.gov/>
8. Monteiro ANA. *BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development*. Trends Genet TIG. juin 2003;19(6):312-5.
9. Knudson AG. *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl Acad Sci USA. avr 1971;68(4):820-3.
10. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, et al. *Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation*. Nat Genet. déc 1995;11(4):428-33.
11. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. *Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada*. J Natl Cancer Inst. 6 déc 2006;98(23):1694-706.
12. Meric-Bernstam F, Gutierrez-Barrera AM, Litton J, Mellor-Crummey L, Ready K, Gonzalez-Angulo AM, et al. *Genotype in BRCA-associated breast cancers*. Breast J. févr 2013;19(1):87-91.
13. Ramus SJ, Gayther SA. *The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer*. Mol Oncol. avr 2009;3(2):138-50.

14. Bayraktar S, Jackson M, Gutierrez-Barrera AM, Liu D, Meric-Bernstam F, Brandt A, et al. *Genotype-Phenotype Correlations by Ethnicity and Mutation Location in BRCA Mutation Carriers*. Breast J. juin 2015;21(3):260-7.
15. Chen S, Parmigiani G. *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 avr 2007;25(11):1329-33.
16. 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):812-22.
17. 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):1117-30.
18. 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):134-47.
19. 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):535-44.
20. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. *Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. J Natl Cancer Inst. 5 déc 2007;99(23):1811-4.
21. Gleicher S, Kauffman EC, Kotula L, Bratslavsky G, Vourganti S. *Implications of High Rates of Metastatic Prostate Cancer in BRCA2 Mutation Carriers*. The Prostate. sept 2016;76(13):1135-45.
22. Goodwin PJ, Phillips K-A, West DW, Ennis M, Hopper JL, John EM, et al. *Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 janv 2012;30(1):19-26.
23. De la Cruz J, Andre F, Harrell RK, Bassett RL, Arun B, Mathieu M-C, et al. *Tissue-based predictors of germ-line BRCA1 mutations: implications for triaging of genetic testing*. Hum Pathol. nov 2012;43(11):1932-9.
24. Arun B, Vogel KJ, Lopez A, Hernandez M, Atchley D, Broglio KR, et al. *High prevalence of preinvasive lesions adjacent to BRCA1/2-associated breast cancers*. Cancer Prev Res Phila Pa. févr 2009;2(2):122-7.

25. Shah P, Rosen M, Stopfer J, Siegfried J, Kaltman R, Mason B, et al. *Prospective study of breast MRI in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: effect of mutation status on cancer incidence*. Breast Cancer Res Treat. déc 2009;118(3):539-46.
26. 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):2310-8.
27. Noori SF, Gangi A, Nelson ME, Choi M, Mirzadehgan P, Bonk AK, et al. *Comparison of nodal metastasis between BRCA mutation carriers and non-BRCA mutation carriers with breast cancer*. Ann Surg Oncol. oct 2014;21(10):3324-9.
28. Mazzola E, Cheng S-C, Parmigiani G. *The penetrance of ductal carcinoma in situ among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Breast Cancer Res Treat. janv 2013;137(1).
29. Hall MJ, Reid JE, Wenstrup RJ. *Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women with breast carcinoma In Situ and referred for genetic testing*. Cancer Prev Res Phila Pa. déc 2010;3(12):1579-85.
30. Van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RAEM, van Leeuwen FE. *Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis*. PloS One. 2015;10(3):e0120189.
31. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. *Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention*. Science. 28 mars 2014;343(6178):1466-70.
32. Foulkes WD. *Inherited susceptibility to common cancers*. N Engl J Med. 13 nov 2008;359(20):2143-53.
33. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. *Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel*. Cancer. 1 janv 2015;121(1):25-33.
34. Kraus C, Hoyer J, Vasileiou G, Wunderle M, Lux MP, Fasching PA, et al. *Gene panel sequencing in familial breast/ovarian cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than BRCA1/2*. Int J Cancer. janv 2017;140(1):95-102.
35. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. *Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort*. Breast Cancer Res Treat. juin 2012;133(3):1125-30.
36. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. *Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mars 2009;27(8):1250-6.

37. Ngeow J, Sesock K, Eng C. *Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers*. Breast Cancer Res Treat. 23 déc 2015;
38. Mester J, Charis E. *PTEN hamartoma tumor syndrome*. Handb Clin Neurol. 2015;132:129-37.
39. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. *Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond*. JAMA Oncol. avr 2015;1(1):23-32.
40. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, et al. *Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers*. Gastroenterology. juin 2004;126(7):1788-94.
41. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, Cox B, Waisfisz Q, De Die-Smulders C, et al. *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. Science. 26 juill 2002;297(5581):606-9.
42. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2*. N Engl J Med. 7 août 2014;371(6):497-506.
43. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, Wokołorczyk D, Kashyap A, Jakubowska A, et al. *Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis*. Lancet Oncol. juin 2015;16(6):638-44.
44. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. *Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families*. Breast Cancer Res BCR. 2005;7(1):R93-100.
45. Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrió D, Barroso A, et al. *Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1 or BRCA2 mutations: differences from breast carcinomas arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 sept 2003;9(10 Pt 1):3606-14.
46. Aloraifi F, Alshehhi M, McDevitt T, Cody N, Meany M, O'Doherty A, et al. *Phenotypic analysis of familial breast cancer: comparison of BRCAx tumors with BRCA1-, BRCA2-carriers and non-familial breast cancer*. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. mai 2015;41(5):641-6.
47. INSERM. *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire : Quelle prise en charge ?* 1998.
48. Bernard Bonaïti, Flora Alarcon, Valérie Bonadona, Sophie Pennec, Nadine Andrieu, et al. *A new scoring system for the diagnosis of BRCA1/2 associated breast-ovarian cancer predisposition*. Bull Cancer (Paris). 2011;98(7). Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr>
49. Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DF. *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer*. Br J Cancer. 18 oct 2004;91(8):1580-90.
50. INCA. *RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES: Femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2: Détection précoce et stratégies de réduction du risque des cancers du sein et des annexes*. 2016.

51. Spiegel TN, Hill KA, Warner E. *The attitudes of women with BRCA1 and BRCA2 mutations toward clinical breast examinations and breast self-examinations.* J Womens Health 2002. juill 2009;18(7):1019-24.
52. Rijnsburger AJ, Obdeijn I-M, Kaas R, Tilanus-Linthorst MMA, Boetes C, Loo CE, et al. *BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study.* J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 déc 2010;28(36):5265-73.
53. Maurice A, Evans DG, Affen J, Greenhalgh R, Duffy SW, Howell A. *Surveillance of women at increased risk of breast cancer using mammography and clinical breast examination: further evidence of benefit.* Int J Cancer. 15 juill 2012;131(2):417-25.
54. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, et al. *Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results.* Invest Radiol. févr 2011;46(2):94-105.
55. Warner E, Causer PA, Wong JW-N, Wright FC, Jong RA, Hill KA, et al. *Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study.* Breast J. févr 2011;17(1):9-17.
56. Obdeijn I-M, Winter-Warnars GAO, Mann RM, Hooning MJ, Hunink MGM, Tilanus-Linthorst MMA. *Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study.* Breast Cancer Res Treat. avr 2014;144(3):577-82.
57. Phi X-A, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. *Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis.* Br J Cancer. 15 mars 2016;114(6):631-7.
58. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, et al. *Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK).* BMJ. 6 sept 2012;345:e5660.
59. Colin C, Devic C, Noël A, Rabilloud M, Zobot M-T, Pinet-Isaac S, et al. *DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells.* Int J Radiat Biol. nov 2011;87(11):1103-12.
60. 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. 1 sept 2010;304(9):967-75.
61. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HSA, Peeters M-JV, et al. *Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer.* Ann Surg. mars 2010;251(3):488-92.

62. Heemskerk-Gerritsen B a. M, Menke-Pluijmers MBE, Jager A, Tilanus-Linthorst MMA, Koppert LB, Obdeijn IMA, et al. *Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis*. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2013;24(8):2029-35.
63. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. *Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers*. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2010;28(2):222-31.
64. 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):80-7.
65. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. *Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. *Expert Rev Anticancer Ther*. août 2011;11(8):1197-207.
66. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. *Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2013;31(33):4188-98.
67. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. *Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis*. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. août 2010;46(12):2275-84.
68. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. *Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers*. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2014;143(3):579-86.
69. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. *Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study*. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. nov 2002;11(11):1375-81.
70. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Gompel A, Desreux J, Berrino F, et al. *Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors*. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2008;17(10):2723-8.
71. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Joensuu H, et al. *Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study*. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2016;55(2):188-92.
72. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. *Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland*. *Obstet Gynecol*. août 2014;124(2 Pt 1):292-9.

73. Obdeijn I-MA, Loo CE, Rijnsburger AJ, Wasser MNJM, Bergers E, Kok T, et al. *Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition*. Breast Cancer Res Treat. janv 2010;119(2):399-407.
74. Phi X-A, Houssami N, Obdeijn I-M, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. *Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age \geq 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 févr 2015;33(4):349-56.
75. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea M-KM, et al. *Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2015;33(10):1128-35.
76. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, et al. *Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 2011;29(13):1664-9.
77. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, et al. *Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer*. Cancer. 1 sept 2011;117(17):3900-7.
78. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW, et al. *Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations*. Br J Cancer. 26 juin 2012;107(1):24-30.
79. Chéreau E, Uzan C, Balleyguier C, Chevalier J, de Paillerets BB, Caron O, et al. *Characteristics, treatment, and outcome of breast cancers diagnosed in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers in intensive screening programs including magnetic resonance imaging*. Clin Breast Cancer. avr 2010;10(2):113-8.
80. Evans DG, Gareth ED, Kesavan N, Nisha K, Lim Y, Yit L, et al. *MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis*. Breast Cancer Res Treat. juin 2014;145(3):663-72.
81. Saadatmand S, Obdeijn I-M, Rutgers EJ, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, Woldringh GH, et al. *Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC)*. Int J Cancer. 1 oct 2015;137(7):1729-38.
82. Heijnsdijk EAM, Warner E, Gilbert FJ, Tilanus-Linthorst MMA, Evans G, Causer PA, et al. *Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined*. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. sept 2012;21(9):1458-68.
83. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. *Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update*. AJNR Am J Neuroradiol. juill 2016;37(7):1192-8.

84. European Medicines Agency - Human medicines - Gadolinium-containing contrast agents. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu>
85. de Bazelaire C. *IRM mammaire : technique, indications et résultats normaux*. 18 févr 2016 Disponible sur: <http://em-consulte.com>
86. King V, Gu Y, Kaplan JB, Brooks JD, Pike MC, Morris EA. *Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI*. Eur Radiol. déc 2012;22(12):2641-7.
87. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. *Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency*. Radiology. avr 1997;203(1):137-44.
88. Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. *Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast*. Radiology. avr 1997;203(1):145-9.
89. King V, Kaplan J, Pike MC, Liberman L, David Dershaw D, Lee CH, et al. *Impact of tamoxifen on amount of fibroglandular tissue, background parenchymal enhancement, and cysts on breast magnetic resonance imaging*. Breast J. déc 2012;18(6):527-34.
90. Oksa S, Parkkola R, Luukkaala T, Mäenpää J. *Breast magnetic resonance imaging findings in women treated with toremifene for premenstrual mastalgia*. Acta Radiol Stockh Swed 1987. nov 2009;50(9):984-9.
91. King V, Goldfarb SB, Brooks JD, Sung JS, Nulsen BF, Jozefara JE, et al. *Effect of aromatase inhibitors on background parenchymal enhancement and amount of fibroglandular tissue at breast MR imaging*. Radiology. sept 2012;264(3):670-8.
92. Mousa NA, Eiada R, Crystal P, Nayot D, Casper RF. *The effect of acute aromatase inhibition on breast parenchymal enhancement in magnetic resonance imaging: a prospective pilot clinical trial*. Menopause N Y N. avr 2012;19(4):420-5.
93. Giess CS, Raza S, Birdwell RL. *Patterns of nonmasslike enhancement at screening breast MR imaging of high-risk premenopausal women*. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. oct 2013;33(5):1343-60.
94. Li J, Dershaw DD, Lee CH, Lee CF, Joo S, Morris EA. *Breast MRI after conservation therapy: usual findings in routine follow-up examinations*. AJR Am J Roentgenol. sept 2010;195(3):799-807.
95. DeLeo MJ, Domchek SM, Kontos D, Conant E, Chen J, Weinstein S. *Breast MRI fibroglandular volume and parenchymal enhancement in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers before and immediately after risk-reducing salpingo-oophorectomy*. AJR Am J Roentgenol. mars 2015;204(3):669-73.

96. Price ER, Brooks JD, Watson EJ, Brennan SB, Comen EA, Morris EA. *The impact of bilateral salpingo-oophorectomy on breast MRI background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue*. Eur Radiol. janv 2014;24(1):162-8.
97. Kim YJ, Kim SH, Choi BG, Kang BJ, Kim HS, Cha ES, et al. *Impact of radiotherapy on background parenchymal enhancement in breast magnetic resonance imaging*. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2014;15(7):2939-43.
98. Sogani J, Morris EA, Kaplan JB, D'Alessio D, Goldman D, Moskowitz CS, et al. *Comparison of Background Parenchymal Enhancement at Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging*. Radiology. janv 2017;282(1):63-73.
99. Zeng L, Lo G, Moshonov H, Liang J, Hodgson D, Crystal P. *Breast Background Parenchymal Enhancement on Screening Magnetic Resonance Imaging in Women Who Received Chest Radiotherapy for Childhood Hodgkin's Lymphoma*. Acad Radiol. févr 2016;23(2):168-75.
100. Giess CS, Yeh ED, Raza S, Birdwell RL. *Background parenchymal enhancement at breast MR imaging: normal patterns, diagnostic challenges, and potential for false-positive and false-negative interpretation*. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. févr 2014;34(1):234-47.
101. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Kopans DB. *The lactating breast: MRI findings and literature review*. Breast J. juin 2003;9(3):237-40.
102. Espinosa LA, Daniel BL, Vidarsson L, Zakhour M, Ikeda DM, Herfkens RJ. *The lactating breast: contrast-enhanced MR imaging of normal tissue and cancer*. Radiology. nov 2005;237(2):429-36.
103. Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. *Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us*. J Med Imaging Radiat Oncol. févr 2011;55(1):33-42.
104. Chen J-H, Yu H, Lin M, Mehta RS, Su M-Y. *Background parenchymal enhancement in the contralateral normal breast of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy measured by DCE-MRI*. Magn Reson Imaging. nov 2013;31(9):1465-71.
105. King V, Brooks JD, Bernstein JL, Reiner AS, Pike MC, Morris EA. *Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk*. Radiology. juill 2011;260(1):50-60.
106. Jansen SA, Lin VC, Giger ML, Li H, Karczmar GS, Newstead GM. *Normal parenchymal enhancement patterns in women undergoing MR screening of the breast*. Eur Radiol. juill 2011;21(7):1374-82.
107. Hambly NM, Liberman L, Dershaw DD, Brennan S, Morris EA. *Background parenchymal enhancement on baseline screening breast MRI: impact on biopsy rate and short-interval follow-up*. AJR Am J Roentgenol. janv 2011;196(1):218-24.

108. Bennani-Baiti B, Dietzel M, Baltzer PA. *MRI Background Parenchymal Enhancement Is Not Associated with Breast Cancer*. PloS One. 2016;11(7):e0158573.
109. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, et al. *Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction*. Breast Cancer Res BCR. 2007;9(6):217.
110. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. *Mammographic density and the risk and detection of breast cancer*. N Engl J Med. 18 janv 2007;356(3):227-36.
111. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, et al. *Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups*. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. avr 2003;12(4):332-8.
112. Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. *Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk?* Radiology. août 2015;276(2):371-80.
113. 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):7804-10.
114. Scaranelo AM, Carrillo MC, Fleming R, Jacks LM, Kulkarni SR, Crystal P. *Pilot study of quantitative analysis of background enhancement on breast MR images: association with menstrual cycle and mammographic breast density*. Radiology. juin 2013;267(3):692-700.
115. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS. *The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle*. Am J Pathol. juill 1981;104(1):23-34.
116. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, et al. *The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast*. Br J Cancer. août 1988;58(2):163-70.
117. Fowler PA, Casey CE, Cameron GG, Foster MA, Knight CH. *Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging*. Br J Obstet Gynaecol. juill 1990;97(7):595-602.
118. Gerhardt P. *Recommandations du Comité pour les exigences de qualité de l'imagerie par résonance magnétique de l'IRM du sein*. Jahresber Dtsch Röntgengesell. 1995;
119. Delille J-P, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L. *Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue*. Breast J. août 2005;11(4):236-41.

120. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. *Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging*. Eur Radiol. juill 2008;18(7):1307-18.
121. Kajihara M, Goto M, Hirayama Y, Okunishi S, Kaoku S, Konishi E, et al. *Effect of the menstrual cycle on background parenchymal enhancement in breast MR imaging*. Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med. 25 mars 2013;12(1):39-45.
122. Amarosa AR, McKellop J, Klautau Leite AP, Moccaldi M, Clendenen TV, Babb JS, et al. *Evaluation of the kinetic properties of background parenchymal enhancement throughout the phases of the menstrual cycle*. Radiology. août 2013;268(2):356-65.
123. Kang SS, Ko EY, Han B-K, Shin JH, Hahn SY, Ko ES. *Background parenchymal enhancement on breast MRI: influence of menstrual cycle and breast composition*. J Magn Reson Imaging JMRI. mars 2014;39(3):526-34.
124. Kawamura A, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kimura R, Shimamoto K, et al. *Prediction of background parenchymal enhancement on breast MRI using mammography, ultrasonography, and diffusion-weighted imaging*. Nagoya J Med Sci. août 2015;77(3):425-37.
125. Lewin AA, Kim SG, Babb JS, Melsaether AN, McKellop J, Moccaldi M, et al. *Assessment of Background Parenchymal Enhancement and Lesion Kinetics in Breast MRI of BRCA 1/2 Mutation Carriers Compared to Matched Controls Using Quantitative Kinetic Analysis*. Acad Radiol. mars 2016;23(3):358-67.
126. Lo G, Fleming R, Scaranelo A. *Is background parenchymal enhancement predicted by serum sex hormone levels*. Congrès de Chicago; 2016.
127. Bajos N, Rouzeaud-Cornabas M, Panjo H. *La crise de la pilule en France: vers un nouveau modèle contraceptif?* mai 2014;
128. Lorenzen J, Welger J, Lisboa BW, Krupski G, Adam G. *MR-imaging of the breast at 0.5 Tesla: menstrual-cycle dependency of parenchymal contrast enhancement in healthy volunteers with oral contraceptive use?*. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. avr 2003;175(4):502-6.
129. Marklund M, Christensen R, Torp-Pedersen S, Thomsen C, Nolsøe CP. *Signal intensity of normal breast tissue at MR mammography on midfield: applying a random coefficient model evaluating the effect of doubling the contrast dose*. Eur J Radiol. janv 2009;69(1):93-101.
130. Hruska CB, Rhodes DJ, Conners AL, Jones KN, Carter RE, Lingineni RK, et al. *Background Parenchymal Uptake During Molecular Breast Imaging and Associated Clinical Factors*. Am J Roentgenol. mars 2015;204(3):W363-70.
131. Permuth-Wey J, Sellers TA. *Epidemiology of ovarian cancer*. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2009;472:413-37.

132. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M, et al. *Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T*. Radiology. sept 2002;224(3):881-8.
133. Shimauchi A, Jansen SA, Abe H, Jaskowiak N, Schmidt RA, Newstead GM. *Breast cancers not detected at MRI: review of false-negative lesions*. AJR Am J Roentgenol. juin 2010;194(6):1674-9.
134. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. *Does the degree of background enhancement in breast MRI affect the detection and staging of breast cancer?* Eur Radiol. nov 2011;21(11):2261-7.
135. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. *Effect of background parenchymal enhancement on breast cancer detection with magnetic resonance imaging*. Diagn Interv Imaging. mars 2016;97(3):315-20.
136. Abramovici G, Mainiero MB. *Screening breast MR imaging: comparison of interpretation of baseline and annual follow-up studies*. Radiology. avr 2011;259(1):85-91.
137. Brennan SB, Sung JS, Dershaw DD, Liberman L, Morris EA. *Cancellation of MR imaging-guided breast biopsy due to lesion nonvisualization: frequency and follow-up*. Radiology. oct 2011;261(1):92-9.
138. DeMartini WB, Liu F, Peacock S, Eby PR, Gutierrez RL, Lehman CD. *Background parenchymal enhancement on breast MRI: impact on diagnostic performance*. AJR Am J Roentgenol. avr 2012;198(4):W373-380.
139. Bignotti B, Signori A, Valdora F, Rossi F, Calabrese M, Durando M, et al. *Evaluation of background parenchymal enhancement on breast MRI: a systematic review*. Br J Radiol. 7 déc 2016;20160542.
140. Hegenscheid K, Schmidt CO, Seipel R, Laqua R, Ohlinger R, Kühn J-P, et al. *Normal breast parenchyma: contrast enhancement kinetics at dynamic MR mammography--influence of anthropometric measures and menopausal status*. Radiology. janv 2013;266(1):72-80.

Annexes

Focus – IRMs de dépistage

Conditions de l'examen	Effectif		Rehaussement mammaire p = 0.63		
			RHMT gênant	RHMT non-gênant	Total
Programmation adéquate	72	46%	33,3%	66,7%	100%
Programmation inadéquate	31	20%	25,8%	74,2%	100%
Traitement hormonal	53	34%	35,8%	64,2%	100%
Total	156	100%			

Annexe 1 : Rehaussement mammaire en fonction des conditions de réalisation de l'IRM – Population des IRM de dépistage

Focus – IRMs de dépistage

Conditions de l'examen	Effectif		Examens supp. demandés p = 0.42			Détail des examens supp. p = 0.005		
			Surveillance normale	Recontrôle / Biopsie / Chirurgie	Total	Recontrôle	Biopsie	Total
Programmation adéquate	72	46%	70,8%	29,2%	100%	28,6%	71,4%	100%
Programmation inadéquate	31	20%	58,1%	41,9%	100%	53,8%	46,2%	100%
Traitement hormonal	53	34%	69,8%	30,2%	100%	75,0%	25,0%	100%
Total	156	100%						

Annexe 2 : Examens supplémentaires demandés suite à l'IRM selon les conditions de réalisation – Population des IRM de dépistage

Focus – IRMs de dépistage

Traitement hormonal	Effectif		Rehaussement mammaire p =0.0		
			RHMT gênant	RHMT non-gênant	Total
Oestroprogestatif	27	51%	37,0%	63,0%	100%
Microprogestatif	15	28%	-	100%	100%
DIU	6	11%	66,7%	33,3%	100%
Macroprogestatif	5	9%	100%	-	100%
Total	53	100%			
Programmation adéquate	72		33,3%	66,7%	

Annexe 3 : Rehaussement selon le traitement hormonal – Population des IRM de dépistage

Focus – IRMs de dépistage

Traitement hormonal	Effectif	Examens supplémentaires demandés suite à l'IRM p =0.01				Total
		Surveillance normale	Recontrôle	Biopsie	Chirurgie de réduction de risque	
Oestroprogestatif	27	70,4%	18,5%	11,1%	-	100%
Microprogestatif	15	73,3%	20,0%	6,7%	-	100%
DIU	6	33,3%	66,7%	-	-	100%
Macroprogestatif	5	100%	-	-	-	100%
Total	53					
Programmation adéquate	72	70,8%	8,3%	20,2%	-	

Annexe 4 : Examens supplémentaires demandés suite à l'IRM en fonction du traitement hormonal – Population des IRM de dépistage

RESUME

INTRODUCTION L'IRM mammaire est l'examen majeur de dépistage chez les patientes à haut risque génétique de cancer du sein. Sa sensibilité et sa spécificité pouvant être limitées par le rehaussement physiologique glandulaire, il est actuellement recommandé d'effectuer l'IRM de dépistage dans la deuxième semaine du cycle menstruel, ce qui alourdit la programmation. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la réalisation de l'IRM hors de cette période ou sous contraception hormonale sur ses performances.

METHODES Nous avons analysé les IRM réalisées à l'hôpital Tenon chez les patientes à risque génétique, sans antécédent de cancer du sein, entre 2006 et 2016. Nous avons analysé le taux de rehaussement gênant l'interprétation (RG), le taux d'explorations supplémentaires (IRM, biopsie) réalisées et la survenue d'événement d'intervalle dans 3 groupes : programmation adéquate (J7-J14), inadéquate, et sous contraception hormonale.

RESULTATS 196 IRM ont été étudiées, réalisées chez 93 patientes porteuses d'une mutation prédisposant au cancer du sein (BRCA 1 ou 2 : 91%, autre : 9%), d'âge moyen 34.6 ans, en programmation adéquate (n=84), inadéquate (n=42) et sous contraception hormonale (n=70). Le taux de RG était comparable dans les 3 groupes (respectivement 31%, 35.7% et 37%, p=0.7), ainsi que la réalisation d'explorations complémentaires (respectivement 31%, 50% et 35.7%, p=0.11).

Les IRM réalisées sous oestroprogestatifs avaient des résultats comparables aux IRM réalisées en programmation adéquate (RG 34.3% vs 31%). Seul le système intra-utérin au lévonorgestrel (SIU-LNG) semblait avoir un impact (RG 61.5% p=0.057 vs programmation adéquate).

CONCLUSION Notre étude suggère que la programmation de l'IRM pourrait être simplifiée en absence de contraception, et que les modalités de contraception n'interfèrent pas avec la surveillance par IRM, à l'exception possible du SIU-LNG.