



HAL
open science

Prise en charge gynécologique des patientes mutées BRCA1/BRCA2 indemnes de cancer par les gynécologues de Picardie

Claire Cozette

► **To cite this version:**

Claire Cozette. Prise en charge gynécologique des patientes mutées BRCA1/BRCA2 indemnes de cancer par les gynécologues de Picardie. Gynécologie et obstétrique. 2019. dumas-02305969

HAL Id: dumas-02305969

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02305969>

Submitted on 4 Oct 2019

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

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



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS



Année 2019

N°2019-83

**PRISE EN CHARGE GYNÉCOLOGIQUE DES PATIENTES
MUTÉES *BRCA*₁/*BRCA*₂ INDEMNES DE CANCER PAR
LES GYNÉCOLOGUES DE PICARDIE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Gynécologie Médicale

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 05 Septembre 2019

Par

Claire COZETTE

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Henri COPIN

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Madame Estelle CADET

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

Monsieur le Docteur Gilles MORIN

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Florence SCHEFFLER

REMERCIEMENTS

Au président du jury :

Monsieur le Professeur Henri COPIN

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et de Cytogénétique et CECOS
de Picardie
Pôle « Femme-Couple-Enfant »
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements et de mon profond respect.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance envers les internes de votre service, ainsi que pour votre implication dans l'enseignement du premier cycle des études médicales à Amiens : vos cours d'histologie et d'embryologie en première année restent un grand souvenir pour chacun d'entre nous.

Merci de m'accueillir en tant qu'assistante partagée dans votre service pour les deux prochaines années.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Chef du service d'Oncologie médicale
CHU Amiens Picardie*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie pour votre présence et votre disponibilité, ainsi que pour votre accueil et votre enseignement clinique lors de mon stage d'externat dans votre service il y a quelques années.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Madame Estelle CADET

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Génétique Moléculaire Médicale
CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Rosalie CABRY-GOUBET

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Histologie, Embryologie et Cytogénétique
Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie
CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine*

Je te remercie vivement d'avoir accepté de juger mon travail.

Un grand merci Rosalie, pour ta présence et ton aide tout au long de mon internat, depuis le dîner d'accueil jusqu'à l'élaboration du projet de post-internat.

Merci pour ton enseignement et ton expérience, que tu partages dans la bonne humeur, et dont je ne manquerai pas de profiter encore ces prochaines années.

Monsieur le Docteur Gilles MORIN

Praticien Hospitalier

Service de Génétique clinique et Oncogénétique

CHU Amiens Picardie

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et d'avoir participé à l'élaboration de son sujet. Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité, ainsi que pour l'attention que vous avez portée à mon travail. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Madame le Docteur Florence SCHEFFLER

Praticien Hospitalier

Gynécologie médicale et Médecine de la reproduction

Médecine et Biologie de la Reproduction, Cytogénétique et CECOS de Picardie

CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. J'ai beaucoup de reconnaissance pour toute l'aide que tu m'as apportée dans son élaboration, ainsi que pour ton enseignement pendant ces quatre années d'internat.

Un immense merci Florence, pour ton accompagnement dans ce travail, tes nombreuses relectures et tes précieux conseils, malgré un emploi du temps universitaire bien chargé.

Je te remercie également pour les connaissances théoriques et pratiques que tu m'as transmises lors de mes stages dans le service de Médecine de la Reproduction. J'ai à cœur de pouvoir les mettre en application du mieux que possible, et je suis ravie de poursuivre mon parcours à tes côtés dans les prochaines années.

À mes collègues, mes amis, ma famille :

À toute l'équipe du service de Médecine et Biologie de la Reproduction du CHU d'Amiens :

- Aux secrétaires, aux techniciens, aux sages-femmes et à notre psychologue : merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre soutien durant ces deux semestres passés à vos côtés, je suis heureuse que le chemin continue avec vous !

- À l'équipe de biologistes : Elodie, Paul-Antoine et Naïma, merci pour cette collaboration très agréable, pour vos enseignements en biologie et votre aide précieuse pour les spermocultures ! Au Professeur Ben Khalifa, merci pour votre accueil dans votre service, et pour l'aide que vous m'apportez dans mon travail de mémoire de DES.

- À l'équipe de gynécologie : un grand merci au Dr Barbier, à Emmanuelle, Mélyne et Marion, pour votre disponibilité et pour la formation que j'ai reçue à vos côtés pendant ces deux semestres, que ce soit en consultation, au bloc opératoire ou pendant les staffs. Merci pour vos précieux conseils dont je ne saurais me passer et qui m'ont permis de progresser en gynécologie et en échographie.

- À mes ex co-internes, actuelles chefs, futures collègues et en fait à mes amies : Camille, Clémence et Héloïse. Merci pour l'aide que vous m'apportez chaque jour dans mes débuts un peu tâtonnants, pour votre soutien et votre présence dans les moments de doute, pour votre bonne humeur et notre complicité, tout cela fait de vous bien plus que de simples collègues !

À la formidable équipe médicale et paramédicale du service de Gynécologie-Obstétrique du Centre Hospitalier d'Abbeville :

- Aux secrétaires, aux aides-soignantes, aux auxiliaires, aux puéricultrices et aux sages-femmes, parce que c'est un réel plaisir de travailler avec chacun d'entre vous, merci pour votre gentillesse, votre naturel, et votre attention qui font qu'on se sent si bien à Abbeville.

- À Madame Grymberg, merci pour votre gentillesse et votre dynamisme. À Isabelle, Sophie et Madame Deswarte, un immense merci pour votre attention, votre disponibilité pour toujours répondre à mes nombreuses questions, ainsi que pour votre patience et votre formation, notamment en échographie. Je mesure la chance que j'ai de pouvoir continuer à me former et à travailler à vos côtés pour les prochaines années.

Aux équipes médicales et paramédicales des services de Gynécologie-Obstétrique de Senlis, Compiègne et Saint-Quentin ainsi qu'à l'équipe de Sénologie du Centre Oscar Lambret, pour l'excellente formation et le très bon accueil que j'ai reçu dans vos différents services tout au long de mon internat.

À mes co-internes de gynécologie obstétrique, d'oncologie, d'endocrinologie, de biologie et de médecine générale avec qui j'ai partagé ces huit semestres, toujours dans la bonne humeur et l'entraide. Un merci tout particulier à mes co-internes de gynécologie médicale pour la belle équipe que nous formons, parce que la GM à Amiens, c'est bien ! Merci à Maïté de m'avoir permis de me libérer du temps précieux pour ce travail pendant cette dernière année d'interne partagée avec toi !

À Charlotte et Anaïs, mes deux « marraines », merci de m'avoir si bien guidée et chouchoutée dans mes débuts !

À mes compagnons de galère à la BU ou en conf, mais aussi compagnons de soirée où l'on savait bien décompresser : Julien, Simon, Clément, Raph et les autres que je n'oublie pas !

Merci à l'équipe de SOLIMEDA grâce à qui j'ai pu m'engager un tant soit peu dans l'humanitaire, partager et apprendre beaucoup, merci aussi à nos amis du Congo : Papa Alphonse, Unisson, Amour et tous les autres, dont le souvenir ému persiste toujours, 7 ans plus tard.

À Lucas, pour n'avoir jamais douté que je reprendrai les cours de piano à la fin de l'internat, prépare-toi tu vas devoir tout me réapprendre ! Merci à toi et Florence pour tous les bons moments passés ensemble et les nombreux fous rires, plus efficaces que tous les anxiolytiques du monde.

À Marine et Antoine, pour cette belle amitié qui a su s'enraciner en seulement quelques années ! Les apéros du lundi soir sont vite devenus un moment essentiel de partage et de décompression, l'avenir nous en réserve beaucoup d'autres, j'en suis certaine. Merci également pour le sourire de votre petit trésor qui met tellement de baume au cœur.

Merci à ma « belle-famille » : à Jean-Jacques et Céline, Thérèse et Philippe, pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux. À Monique, merci pour vos nombreux encouragements et pour le soleil que vous représentez pour Baptiste ! À Adrien et Hugo, l'amour fraternel que vous vous portez tous les trois est un exemple, merci pour la belle place que vous m'avez faite dans votre famille où l'on se sent bien. À Julie et Léa, pour notre belle complicité, à Maël et Gabin, pour m'avoir initié au bonheur d'être tata, et à Camille pour sa petite bouille d'amour.

À ma deuxième famille, l'harmonie, pour notre fraternité et ce lien si précieux qui nous unit dans les moments de joie et de peine. Merci pour cette musique qui nous fait vibrer, pour nos répétitions, trop nombreuses, mais indispensables à mon équilibre pendant ces années d'études, merci à mes ami(e)s clarinettistes d'avoir su comprendre mes absences et mes nombreux retards !

Merci à Hélène et Stéphane, pour votre soutien inconditionnel à chaque étape de mes études, pour tous ces moments remplis d'amour, de confiance et de joie, partagés avec vos trois petits gars, merci pour vos conseils et votre présence de tous les jours que vous nous apportez, à Baptiste et moi. « On est riche que de ses amis... »

À Estelle, Justine, Thomas et Aurélien, mes amis de toujours, merci pour ces 15 années d'amitié qui nous ont vu grandir, passant des délires d'adolescents aux projets de grands par notre combinaison parfaite du 3×2 ! Souhaitons-nous encore au moins le double, et que rien ne vienne perturber cet équilibre parfait. Merci également pour votre présence et votre soutien, mais aussi pour nos vacances et nos comptoirs sacrés qui savent me faire décompresser !

Aux meilleures ! Anaëlle Anne-Claire Joséphine et Marion, merci d'être toujours à mes côtés malgré la distance, merci pour notre amitié hors-norme, notre confiance, notre cohésion. Je vous dois une grande partie de ma réussite, vous êtes la plus belle chose que ces études m'aient offerte ! Je serai toujours là pour chacune d'entre vous. Viva GCIA !

À ma famille : une douce pensée pour ceux qui sont déjà partis, merci d'avoir marqué ma vie.

À tata Véro, pour ta gentillesse et les bons moments passés en Bretagne, je vais bientôt revenir, c'est promis !

À papy et mamie, j'essaie de prendre soin de vous aujourd'hui comme vous avez pris soin de moi, vous allez bientôt pouvoir ne plus vous inquiéter pour chacun de mes examens...

À ma grande sœur et mon grand frère adorés, merci de toujours être là pour moi, de me protéger et de me chérir, de m'aider et de m'entourer. Merci à David et Jenny de partager vos vies et de vous rendre heureux. Et bien sûr, un immense merci à tous les quatre pour les amours de neveux et nièces que vous nous avez offert : Camille, Sarah, Thomas et Gaspard, Tati Clairon sera toujours là pour vous !

À Papa, pour le goût du travail bien fait que tu nous as transmis, dont j'ai eu indéniablement besoin ces dernières années ! À Maman, parce que tu es une maman en or, qui peut tout faire à la fois et qui donne sans compter, toujours présente pour m'aider, m'encourager, me rassurer et me chouchouter, je ne te remercierai jamais assez. Merci à tous les deux pour l'amour que vous nous portez, pour nous avoir toujours apporté tout ce dont nous avons besoin, et pour la belle famille que nous formons, il ne vous reste qu'à profiter !

Et enfin, mille mercis à toi mon Baptiste, merci pour tout. Pour ta présence chaque jour de ces dix années d'études, qui t'ont demandé beaucoup de concessions. Merci pour tes encouragements, ta capacité à me rassurer et m'apaiser, et pour tes petites attentions qui font tellement au quotidien. Merci pour ces moments de pur bonheur, pour notre complicité unique, notre confiance de chaque instant, pour tout ce chemin déjà parcouru, mais surtout pour nos rêves et nos projets. « Alors Sache que... Je... »

SOMMAIRE

<i>LISTE DES ABBREVIATIONS</i>	20
<i>I. INTRODUCTION</i>	21
1. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer du sein	21
2. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer de l’ovaire	23
3. Formes héréditaires de cancer du sein et de l’ovaire	23
3.1. La consultation d’oncogénétique.....	24
3.2. Les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l’ovaire	25
4. Profil des patientes présentant une mutation <i>BRCA1/BRCA2</i>	27
4.1. Épidémiologie.....	27
4.2. Augmentation du risque de cancer du sein et de l’ovaire	27
4.3. Caractéristiques tumorales	28
4.4. Âge au diagnostic	28
4.5. Atteinte controlatérale.....	28
4.6. Formes masculines.....	29
4.7. Atteinte d’autres organes.....	29
4.8. Pronostic.....	29
5. Recommandations nationales pour la prise en charge des patients présentant une mutation <i>BRCA1/BRCA2</i>	29
<i>II. MATÉRIEL ET MÉTHODES</i>	30
1. Objectifs de l’étude	30
2. Design de l’étude	30
3. Questionnaire	31
<i>III. RÉSULTATS</i>	32
1. Participation et taux de réponses correctes	32
2. Profil des répondants	32
3. Antécédents familiaux, consultation d’oncogénétique	33
4. Suivi des patientes mutées	35
5. Chirurgie prophylactique	37
6. Approche hormonale	37
7. Analyse en sous-groupe	40
<i>IV. DISCUSSION</i>	43
1. Population et limites de l’étude	43
2. Analyse des connaissances	44

3. Modalités de détection précoce du cancer du sein et de l’ovaire chez les femmes mutées	
<i>BRCA</i>_{1/2}	44
3.1. Modalités de détection précoce du cancer du sein.....	44
3.2. Modalités de dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses d’une mutation <i>BRCA</i> _{1/2}	47
4. Stratégies chirurgicales de réduction de risque	48
4.1. Mastectomie prophylactique	48
4.2. Chirurgie annexielle de réduction du risque	49
5. Approche hormonale	49
5.1. Contraception	49
5.2. Traitements de l’infertilité.....	50
5.3. La grossesse.....	51
5.4. Ménopause chirurgicale et traitement hormonal substitutif.....	51
6. Aspects psychologiques	53
7. Perspectives d’avenir	55
7.1. Modalités futures de dépistage du cancer du sein	55
7.2. Fimbriectomie radicale	55
7.3. Hormonoprévention	55
7.4. Diagnostic pré implantatoire	56
<i>V. CONCLUSION</i>	57
<i>ANNEXES</i>	58
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	66

LISTE DES ABBREVIATIONS

BRCA1: Breast Cancer Gene 1

BRCA2: Breast Cancer Gene 2

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

MMR : Mismatch Repair

ADN : Acide Désoxyribonucléique

BOADICEA : Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm

ARN: Acide Ribonucléique

RR : Risque Relatif

IC: Intervalle de Confiance

OR : Odd Ratio

PARP: Poly(ADP-ribose) Polymérase

INCa : Institut National du Cancer

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

DPI : Diagnostic Pré Implantatoire

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

THS : Traitement Hormonal Substitutif

Bi RADS : Breast Imaging-Reporting And Data System

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

FIV: Fécondation In Vitro

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

WHI : Whomen's Health Initiative

SERM : Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

I. INTRODUCTION

1. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer du sein

Avec près de 2,1 millions de nouveaux cas estimés en 2018, le cancer du sein est, à l'échelle mondiale, le premier cancer incident chez la femme, et le deuxième tout sexe confondu. C'est également la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans de nombreux pays, avec 626 679 décès recensés dans le monde en 2018 (1). Bien que ce cancer soit de bon pronostic lorsque le diagnostic est fait à un stade précoce, il reste très agressif en cas de maladie métastatique, avec une médiane de survie estimée entre 2 à 3 ans dans ces formes disséminées (2).

En France, on estime qu'une femme sur neuf développera un cancer du sein au cours de sa vie. En 2017, le cancer du sein se classe toujours au premier rang en termes d'incidence et de mortalité chez la femme : avec 58 968 nouveaux cas en France métropolitaine, il représente en effet 31,8% de l'ensemble des cancers féminins. De plus, on estime à 11 883 le nombre de décès qui lui sont dus cette même année, soit 18,2% des décès féminins par cancer (3).

A l'échelle départementale, l'Aisne, la Somme et l'Oise font partie des départements où les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont les plus élevés. Il en est de même pour les taux de mortalité, qui sont parmi les plus élevés de France dans les départements de l'Aisne et de la Somme (4).

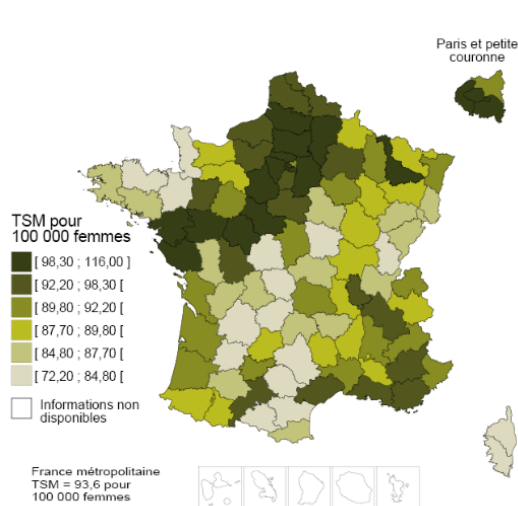


Figure 1 : Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du cancer du sein à l'échelle départementale (2008 – 2010) (4)

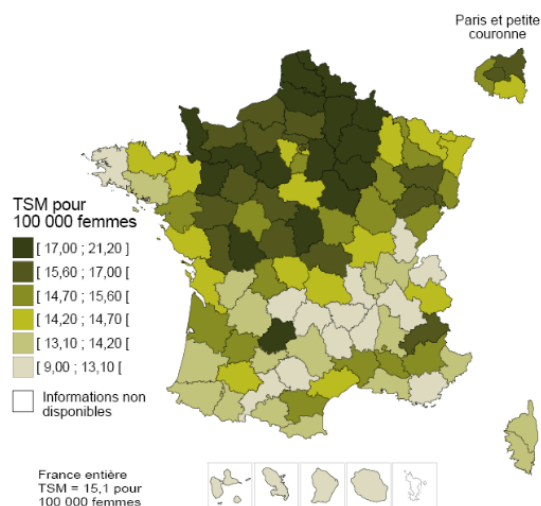


Figure 2 : Taux de mortalité standardisés sur la population mondiale par cancer du sein à l'échelle départementale (2011-2013) (4)

Depuis les dernières années, on constate en France une diminution des taux de mortalité et d'incidence du cancer du sein, avec une baisse de l'incidence de 1,5% par an en moyenne entre 2005 et 2012 (5).

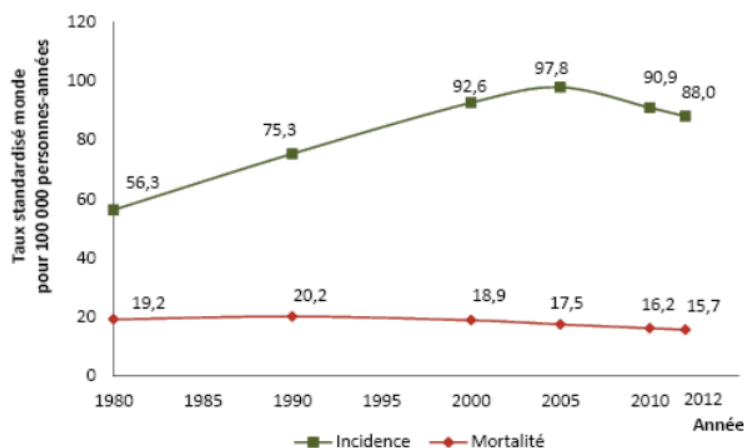


Figure 3: Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine (5)

De la même façon, la survie nette à 5 ans, standardisée sur l'âge et tous stades confondus, s'améliore au cours du temps : elle est passée de 80% pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993 à 87% pour celles diagnostiquées entre 2005 et 2010, taux le plus élevé des pays d'Europe (6).

Ces résultats s'expliquent notamment par l'amélioration des traitements et par un dépistage adapté au niveau de risque de chaque femme, permettant un diagnostic le plus précoce possible.

Le cancer du sein est une pathologie hétérogène et multifactorielle. Sa genèse peut être favorisée et accélérée par des facteurs constitutionnels comme la présence d'une mutation des gènes *BRCA1/BRCA2* (Breast Cancer Gene 1 / Breast Cancer Gene 2) ou un âge avancé, mais aussi par des facteurs de risque acquis. Il est en effet admis que certains facteurs environnementaux comme le tabac, la sédentarité, la consommation d'alcool, le surpoids en période post ménopausique, l'exposition à des radiations ionisantes ou à des polluants environnementaux peuvent avoir un rôle dans le développement de la maladie. Il en est de même pour certains facteurs hormonaux et gynéco-obstétricaux, comme la survenue des ménarches à un âge très jeune, la nulliparité ou une première grossesse tardive, l'absence d'allaitement maternel, et une ménopause tardive. A noter également que l'utilisation récente d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) pourrait légèrement augmenter le risque de cancer du sein (risque relatif compris entre 1,2 et 1,4), mais ces notions sont à modérer en fonction du type de traitement et de la durée d'administration pour le THM. Enfin, certains critères mammaires peuvent également être responsables d'un risque accru de développer un cancer du sein, notamment la présence de lésion histologique comme une hyperplasie canalaire, d'autant plus en présence d'atypie cellulaire. Par ailleurs, une densité mammaire élevée, responsable d'une moins bonne sensibilité de la mammographie, peut être responsable d'un retard au diagnostic (7).

2. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer de l’ovaire

Concernant le cancer des annexes, on estime à 295 414 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués à l’échelle mondiale en 2018, soit 3,4% des nouveaux cas de cancers féminins. La mortalité de ce cancer est élevée avec 184 799 décès en 2018, soit 4,4% des causes de décès par cancer chez la femme à l’échelle mondiale (1). A l’échelle nationale, en 2017, l’institut national du cancer estime à 4714 le nombre de nouveaux cas de cancer de l’ovaire, soit 2,5% des nouveaux cas de cancer féminin, et à 3111 le nombre de décès, soit 4,7% des décès féminins par cancer. Le cancer de l’ovaire est le huitième cancer incident, et le quatrième cancer en terme de mortalité dans la population féminine française (3).

Le pronostic de l’adénocarcinome ovarien reste sombre avec une survie globale à 5 ans tous stades confondus évaluée à 30%, la majorité des décès survenant dans les 2 ans suivant le diagnostic (8).

Les principaux facteurs de risque d’adénocarcinome ovarien sont les facteurs constitutionnels, à savoir l’âge et l’existence d’une prédisposition génétique par mutation des gènes *BRCA1/BRCA2* ou des gènes du système MMR (mismatch repair) dans le syndrome de Lynch. Les autres facteurs restent mal connus : la nulliparité, une puberté précoce ou une ménopause tardive pourraient être responsables d’une augmentation du risque de cancer de l’ovaire, par augmentation du nombre d’ovulation, tout comme la réalisation de plus de 12 cycles d’induction de l’ovulation par citrate de clomiphène, l’obésité, ou la prise d’un traitement hormonal de la ménopause pendant plus de 10 ans. A l’inverse, la prise d’oestrogènes pendant 5 à 10 ans et la salpingectomie sont des facteurs protecteurs (9).

3. Formes héréditaires de cancer du sein et de l’ovaire

Tous les cancers sont des maladies génétiques : ils résultent de l’accumulation de mutations et de dérèglements de l’expression de certains gènes impliqués dans la cancérogénèse : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs ou les gènes impliqués dans la réparation de l’ADN. Dans l’immense majorité des cas, ces altérations génétiques sont acquises au cours de la vie, induites par l’exposition à des substances cancérogènes, à des radiations, ou liées au vieillissement de la cellule. Ces cas sporadiques représentent les trois quarts des formes de cancer du sein.

Dans environ un quart des cas, l’interrogatoire met en évidence plusieurs antécédents familiaux de cancer du sein. Il convient alors de distinguer les formes héréditaires liées aux gènes *BRCA1/BRCA2* ou à d’autres gènes de prédisposition, qui représentent 5 à 10 % des cas de cancer du sein, et les formes d’agrégations familiales sans mutation identifiée, présentes dans 15 à 20 % des cas (10).

En ce qui concerne le cancer des annexes, le pourcentage de formes héréditaires atteint 10 à 15 % de l’ensemble des cas, dont environ 10% par mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, et environ 5% dans le cadre du syndrome de Lynch, par mutation des gènes du système MMR (11), (12).

3.1. La consultation d'oncogénétique

La consultation d'oncogénétique a pour but d'identifier et de prendre en charge les personnes prédisposées héréditairement au cancer. Elle garantit également l'information sur les enjeux et les limites des analyses génétiques, l'autonomie de la réflexion et l'accompagnement des patients par un réseau pluridisciplinaire.

Cette consultation peut être indiquée devant des critères individuels comme la précocité du diagnostic, la multiplicité des atteintes, ou le type de tumeur : dans le cadre du syndrome sein-ovaire, il s'agit notamment des cancers du sein survenant avant 40 ans, ou affectant un homme quel que soit son âge, des cancers triple négatif survenant avant 51 ans, des formes bilatérales, d'antécédent de cancer du sein et de l'ovaire chez la même patiente, ainsi que de la survenue d'un cancer de l'ovaire avant 71 ans (hors mucineux, tumeur germinale et borderline).

De même, cette consultation est recommandée quand l'histoire familiale présente de nombreux cancers du sein ou de l'ovaire au sein d'une même branche, et ce d'autant plus que l'âge au diagnostic est précoce. Le score d'Eisinger a été développé pour aider les médecins à estimer ce degré de risque familial. Dans chacune des branches parentales, la somme des poids de chaque cas est additionnée, et l'indication de consultation spécialisée peut être posée à partir d'un score supérieur ou égal à trois (13).

Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5	RÉSULTATS 3 ou + : consultation d'oncogénétique Inférieur à 3 : dépistage organisé
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4	
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3	
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2	
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1	
Cancer du sein chez un homme	4	
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4	

Figure 4 : score d'Eisinger et conduite à tenir, d'après l'institut national du cancer (14)

En consultation, l'onco-généticien reconstitue l'histoire personnelle et familiale sur le plan cancérologique et construit l'arbre généalogique, afin d'estimer la probabilité de prédisposition et de réaliser éventuellement une recherche de mutation parmi un panel de gènes approprié. Dans le but d'augmenter la sensibilité du dépistage et de limiter les investigations, la personne testée pour une première analyse familiale sera, si possible, le cas index présentant le phénotype le plus évocateur d'une prédisposition génétique : cas contracté jeune, atteinte bilatérale, ou maladie touchant un homme.

La découverte d'une mutation délétère sera systématiquement confirmée sur un second prélèvement puis la recherche sera étendue à la descendance par réalisation d'un test génétique ciblé. La loi française rend obligatoire la transmission de l'information à la famille en cas de dépistage d'une anomalie génétique : en cas de difficulté, cette information s'effectuera par l'intermédiaire du médecin.

En l'absence de mutation identifiée, l'évaluation du risque et l'adaptation du niveau de surveillance est complexe et non consensuelle. Dans ces familles où l'on retrouve de multiples cas, l'onco-généticien pourra proposer, parfois après réunion de concertation pluridisciplinaire, un dépistage adapté en fonction du niveau de risque, défini comme élevé ou très élevé : la

surveillance mammaire des patientes à risque très élevé rejoindra celle des femmes mutées *BRCA1/BRCA2*, tandis qu'en cas de risque élevé, le dépistage sera débuté cinq ans avant l'âge du cas le plus jeune dans la famille ou au plus tard à partir de 40 ans, par une mammographie et une échographie annuelles jusqu'à 50 ans, ensuite espacées tous les 2 ans pour revenir au rythme du dépistage organisé (15). A noter que les personnes concernées par ce dépistage seront les apparentés au premier degré (filles et sœurs), et au deuxième degré par un homme (nièces par un frère) du cas index. Des scores d'évaluation du niveau de risque individuel ont été développés afin d'aider le praticien à adapter son suivi, il s'agit notamment des modèles de Gail, de Claus modifié, de Tyrer-Cuzik (score IBIS), BRCAPro, et du Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (score BOADICEA). Il convient cependant de rester prudent sur les conclusions de ces modèles, qui ne fournissent que des probabilités, et ne peuvent remplacer la pratique clinique et les connaissances épidémiologiques (16).

En 2017, plus de 77400 consultations d'oncogénétique ont été réalisées dans les 148 sites nationaux dédiés. L'accès à cette consultation spécialisée est cependant insuffisant dans la région Haut de France où un taux de 79 consultations pour 100000 habitants était enregistré la même année, alors que la moyenne nationale était de 105/100000 habitants. Près des trois quart (71%) des consultations sont dédiées au syndrome seins-ovaires. En 2017, en France, 24833 patients, parmi lesquels 18180 cas index et 6653 apparentés, ont été testés pour une prédisposition génétique au syndrome seins-ovaires. Une altération génétique a été retrouvée chez respectivement 9,5% (1727 cas index) et 42,4% (2824 apparentés) des patients dépistés (17).

3.2. Les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire

En cas de prédisposition génétique, une mutation constitutionnelle délétère est présente dès la naissance sur l'un des deux allèles du gène, dans toutes les cellules de l'organisme. Dans ces situations, le quota de mutations nécessaires à la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est atteint plus rapidement par rapport à la moyenne générale : les cas de cancers sont alors plus fréquents, et surviennent plus précocement.

BRCA1 est un gène de 100kb, découvert en 1990 sur le chromosome 17 en position q21, qui code une protéine de 1 863 acides aminés. *BRCA2* lui, a été localisé en 1994 sur le chromosome 13 en position q12-13. Il code une protéine de 3418 acides aminés. Plus de 700 mutations délétères ont été rapportées sur chacun de ces gènes dans les bases de données françaises (18). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur : en cas de cassures doubles brins de l'ADN, les protéines *BRCA1* et *BRCA2* interagissent avec *P53*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD 50* et *RAD51* dans le cadre de la recombinaison homologue, permettant une régulation du cycle cellulaire et une réparation de l'ADN par le biais de nombreuses cascades de signalisation (18,19). L'altération constitutionnelle d'un des allèles de ces deux gènes facilite donc la cancérogénèse en fragilisant le système anti tumoral de l'individu.

D'autres gènes de prédisposition au cancer du sein sont également décrits, comme *PALB2*, *CDH1*, *TP 53* (mutation associée au syndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (mutation associée au syndrome de Cowden), *ATM* et *CHEK2*.

Gènes	Syndromes	Cancer du sein : risque relatif (90% IC)	Cancer du sein : risque absolu (à 80 ans)	Autres cancers associés
<i>BRCA1</i>	Sein - ovaire	11,4	72%	Ovaire
<i>BRCA2</i>	Sein - ovaire	11,7	69%	Ovaire, prostate, pancréas
<i>TP 53</i>	Li-Fraumeni	105 (62 – 165)	Inconnu	Sarcome, système nerveux central, surrénales, leucémie/lymphome, côlon...
<i>PTEN</i>	Cowden	Non estimable	Inconnu	Thyroïde, endomètre...
<i>CDHI</i>	Cancer gastrique diffus héréditaire	6,6 (2,2-19,9)	53%	Estomac (type diffus)
<i>NFI</i>	Neurofibromatose de type 1	2,6 (2,1-3,2)	26%	Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques, du système nerveux central, leucémie
<i>PALB2</i>		5,3 (3,0-9,4)	45%	Pancréas
<i>ATM</i>	Ataxie téléangiectasie	2,8 (2,2-3,7)	27%	Pancréas
<i>CHEK2</i>		3,0 (2,6-3,5)	29%	Poumon

Tableau 1: Principaux gènes de prédisposition au cancer du sein d'après (10,20,21).

Concernant le cancer de l'ovaire, le deuxième syndrome de prédisposition est le syndrome de Lynch, dû à une mutation constitutionnelle délétère d'un gène du système MMR: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Ce syndrome prédispose également aux cancers colorectaux, de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires, du tube digestif, de l'estomac et des voies biliaires (12). Il a également été rapporté qu'une mutation sur les gènes *RAD51C* et *RAD51D* conférerait un sur risque de cancer de l'ovaire du même ordre qu'en cas de mutation *BRCA2* (22,23).

L'ensemble de ces gènes présente un mode de transmission autosomique dominant et une pénétrance élevée, c'est-à-dire une forte probabilité de contracter la maladie en cas de mutation d'un de leurs allèles.

L'analyse de nombreux gènes de façon simultanée est désormais rendue possible par les technologies de séquençage haut débit (20,24). Ainsi, l'application de panels de gènes lors du dépistage permettrait un gain d'environ 2 % en terme de détection de mutations génétiques causales dans des formes familiales de cancers du sein et/ou de l'ovaire non expliqués par les gènes *BRCA1/BRCA2* (25). Désormais, devant toute suspicion de prédisposition familiale aux cancers du sein et de l'ovaire, le Groupe Génétique et Cancer recommande l'analyse du panel des treize gènes suivants : *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDHI*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*. Les gènes *CHEK2*, *STK11* et *ATM* ont été exclus de ce panel devant l'absence de données suffisantes dans la littérature pour le moment concernant leur imputabilité, mais une réévaluation régulière de ce panel sera effectuée (26).

Lorsqu'une mutation est identifiée, différents types de variants peuvent être retrouvés :

- Les variants pathogènes ou délétères, qui entraînent des répercussions sur l'ARN messager et sur la protéine et qui confèrent une prédisposition à la pathologie.
- Les variants de signification inconnue, qui peuvent par exemple être responsables de mutations faux sens sans décalage du cadre de lecture, pour lesquels le lien de causalité avec la pathologie n'a pas pu être établi.
- Les polymorphismes, qui sont très fréquents et consistent en des variations de la séquence d'ADN sans effet biologique (10).

La conduite à tenir en fonction du type de variant est résumée dans le tableau 2.

Classification du variant	4-5	3	1-2
Probabilité de pathogénicité	Élevée ($p > 0,95$)	Incertaine ($p 0,05-0,949$)	Faible ($p < 0,049$)
Prise en charge	Dépistage génétique ciblé de la parenté et surveillance de type très haut risque	Problématique : mutation non considérée comme un sur risque, réassurance, mais nouvelle consultation d'oncogénétique dans les cinq ans compte tenu de l'évolution constante des connaissances	Pas de dépistage familial ni de programme de surveillance spécifique

Tableau 2 : Classification et prise en charge en fonction de la pathogénicité des variants, d'après Plon (27)

4. Profil des patientes présentant une mutation *BRCA1/BRCA2*

4.1. Épidémiologie

La prévalence des mutations *BRCA1* dans la population générale est estimée à 1/980, et celle des mutations *BRCA2* à 1/735 (28).

Cette prévalence peut varier selon les ethnies, et être particulièrement élevée dans des populations qui sont géographiquement, culturellement, ou religieusement isolées, où les mutations subissent une expansion rapide dans le contexte d'une faible diversité génétique. C'est notamment le cas dans la population juive ashkénaze où les mutations c.6869delAG et c.52635264insC de *BRCA1* ainsi que la mutation c.5946delT de *BRCA2* ont une prévalence estimée à 1/40. De même, en Islande, la mutation 999del5 de *BRCA2* serait présente chez 0.6% de la population générale (29,30).

4.2. Augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire

La présence d'une mutation constitutionnelle délétère *BRCA1* ou *BRCA2* augmente considérablement le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, avec un sur risque en cas de mutation *BRCA1*, comme l'ont montré les deux méta analyses d'Antoniou en 2003

(31) et de Chen en 2007 (32), ainsi que l'étude de cohorte prospective EMBRACE de Mavaddat en 2013 (33).

Plus récemment, l'étude prospective de cohorte de Kuchenbaecker, portant sur 6036 patientes mutées *BRCA1* et 3820 patientes mutées *BRCA2*, mettait en évidence un risque cumulé à 80 ans de cancer du sein de 72% (IC 95%, 65-79) en cas de mutation *BRCA1* et de 69% (IC 95% 61-77) en cas de mutation *BRCA2*, et un risque cumulé à 80 ans de cancer de l'ovaire de 44% (IC 95% 36-53) pour *BRCA1* et de 17% (IC 95% 11-25) pour *BRCA2* (21).

4.3. Caractéristiques tumorales

D'un point de vue histologique, les cancers du sein associés aux mutations *BRCA1* sont le plus souvent des carcinomes canaux infiltrants appartenant au sous type basal like, ou triple négatif : ils n'expriment ni les récepteurs hormonaux ni ceux de HER2. Les carcinomes de type médullaire sont également relativement fréquents (9,4%) en cas de mutation *BRCA1*, alors qu'ils ne représentent qu'1% de tous les cancers infiltrants en population générale. Chez les femmes porteuses de mutation *BRCA2*, les adénocarcinomes sont volontiers de type luminal B, c'est-à-dire avec une faible surexpression des récepteurs aux œstrogènes, parfois associée à une surexpression des récepteurs à la progestérone et/ou d'HER2, et l'atteinte ganglionnaire y est fréquente. L'histologie de type lobulaire, avec 8,4% des cas, est la seconde forme d'adénocarcinome chez les patientes mutées *BRCA2*. (18,34–36).

Les cancers ovariens rencontrés chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA* sont, comme dans la population générale, le plus souvent des adénocarcinomes séreux de haut grade. Les formes mucineuses sont en revanche très minoritaires et moins fréquentes que dans la population générale (37).

4.4. Âge au diagnostic

Les cancers du sein et de l'ovaire surviennent de façon plus précoce en cas de mutation d'un gène *BRCA1/BRCA2*. De plus, on constate un âge au diagnostic légèrement plus jeune en cas de mutation *BRCA1*, avec un âge médian de 42 ans, contre 45 ans en cas de mutation *BRCA2*. Il en est de même pour le cancer des annexes, où l'âge médian au diagnostic est de 60 ans chez les patientes mutées *BRCA1* contre 62 ans dans le groupe *BRCA2* (33). On rappellera que dans la population générale, l'âge médian au diagnostic est de 63 ans pour le cancer du sein et 66 ans pour le cancer de l'ovaire.

4.5. Atteinte controlatérale

Les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont également à risque plus élevé de développer un cancer du sein controlatéral. À 10 ans du premier cas, il existe en effet un risque d'atteinte controlatérale de 20 à 40 % chez les femmes mutées, contre 5 à 6 % dans la population générale (38). Ce risque est plus élevé lorsque le premier cancer survient avant 40 ans : l'étude de Van den Broek met en évidence un risque cumulé à 10 ans de 25.5% chez les patientes mutées *BRCA1* et de 17.2% chez les patientes mutées *BRCA2* lorsque le premier cancer a été diagnostiqué avant 40 ans, contre respectivement 15.6% et 7.2 % en cas de diagnostic du premier cancer après 40 ans (39). Le risque de cancer controlatéral est également

plus élevé en cas de mutation *BRCA1* que de mutation *BRCA2*, comme le suggère l'étude de Kuchenbaecker, où le risque de forme controlatérale à 20 ans du premier cas était de 40% en cas de mutation *BRCA1* et de 26% en cas de mutation *BRCA2* (21).

Il est important de noter que le risque de cancer du sein controlatéral est diminué chez les patientes ayant bénéficié d'une annexectomie prophylactique (40).

4.6. Formes masculines

Pour les hommes porteurs d'une mutation, le risque cumulé de cancer du sein à 70 ans peut être estimé à 1,2% en cas de mutation *BRCA1*, et à 6,8% en cas de mutation *BRCA2*, soit un risque relatif de plus 100 fois celui de la population générale (41).

4.7. Atteinte d'autres organes

Il semble exister un sur-risque de cancer du pancréas (RR 4.1, IC 95% 1.9-7.8), de la prostate (RR 6.3, IC95% 4.3-9.0), et de mélanome uvéal (RR 99.4, IC 95% 11.1-359.8) chez les patients porteurs d'une mutation *BRCA2* (42). Aucun sur-risque n'a été mis en évidence de façon significative chez les patients porteurs d'une mutation *BRCA1*.

4.8. Pronostic

En termes de pronostic, la méta analyse de Baretta retrouvait en 2016 une altération de la survie globale dans les formes de cancers du sein avec mutation *BRCA1* par rapport aux cas sporadiques. Cette différence n'était pas retrouvée dans le groupe *BRCA2*. (43)

Concernant le cancer de l'ovaire, après ajustement sur les facteurs pronostiques connus, les formes développées dans un contexte de mutation *BRCA1/BRCA2* ont une survie globale significativement plus élevée que les cas sporadiques (18). Le traitement de ce type de cancer a été significativement amélioré par l'introduction des médicaments anti-PARP tels que l'olaparib et le niraparib, qui sont désormais indiqués en traitement d'entretien des patientes mutées *BRCA*, atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, initialement sensible au platine (44–46).

5. Recommandations nationales pour la prise en charge des patients présentant une mutation *BRCA1/BRCA2*

Face aux nombreux sur-risques et à la sévérité des formes cliniques rencontrées chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*, des recommandations spécifiques en termes de dépistage, de chirurgie prophylactique, et d'approche hormonale chez ces patientes ont été formulées par l'institut national du cancer (INCa) et mises à jour en 2017 (47).

L'objectif de cette étude était d'évaluer, chez les gynécologues de Picardie, le niveau de connaissance de ces recommandations et leur application en pratique quotidienne.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les connaissances des gynécologues de Picardie concernant le suivi gynécologique des patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2*, indemnes de cancer.

Les objectifs secondaires étaient :

- Évaluer les connaissances des gynécologues concernant la chirurgie de réduction de risque et leurs pratiques en termes d'approche hormonale,
- Évaluer les niveaux de connaissances des recommandations et leur mise en application en fonction de la présence ou non, dans la patientèle du praticien, de femmes porteuses d'une mutation *BRCA*,
- Sensibiliser l'ensemble des spécialistes à la problématique des formes héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire, afin d'améliorer le dépistage et la prévention dans ce domaine,
- Réaliser un rappel des dernières recommandations auprès des professionnels afin d'améliorer la prise en charge des patientes mutées.

2. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive, observationnelle qui relatait les connaissances et les pratiques des gynécologues médicaux et obstétriciens de Picardie concernant la prise en charge gynécologique des patientes mutées *BRCA1/2* indemnes de cancer, par le biais d'informations déclaratives recueillies par questionnaire.

Nous avons inclus tous les gynécologues médicaux et obstétriciens de l'Aisne, de l'Oise et de la Somme, qui figuraient sur l'annuaire du site internet du Conseil national de l'Ordre des Médecins.

Après vérification téléphonique avec les différents secrétariats, un questionnaire était envoyé aux praticiens, par email ou par courrier, selon leurs préférences. En cas de contact par email, les praticiens pouvaient choisir entre un format de questionnaire en ligne (de type google formulaire), ou une version pdf à imprimer et à renvoyer par courrier. Les praticiens qui souhaitaient recevoir les résultats de l'étude ainsi qu'un rappel des recommandations pouvaient indiquer leurs coordonnées, mais les réponses étaient ensuite anonymisées.

Un questionnaire de 34 questions a été envoyé le 14 février 2019 à 161 médecins. Puis, deux relances ont été effectuées les 14 mars et 13 avril 2019. Le recueil des réponses était clôturé le 12 mai 2019.

3. Questionnaire

Le questionnaire a été réalisé en collaboration avec l'équipe d'oncogénétique du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens. Il est disponible en annexe 3.

Il comportait cinq sous parties :

- La première permettait de caractériser le profil du médecin.
- Une seconde partie interrogeait le praticien sur des généralités concernant la recherche des antécédents familiaux, la consultation d'oncogénétique, et sur la présence ou non dans sa patientèle de femmes porteuses de mutation *BRCA1/2*.
- La troisième section portait sur le suivi et le dépistage de ces patientes mutées asymptomatiques.
- Ensuite, quatre questions traitaient de la chirurgie prophylactique dans ce contexte.
- La cinquième et dernière partie se concentrait sur l'approche hormonale réalisée chez ces patientes, notamment en termes de contraception, de grossesse, d'assistance médicale à la procréation, ou de traitement hormonal substitutif après une annexectomie prophylactique.

III. RÉSULTATS

1. Participation et taux de réponses correctes

Soixante-sept praticiens ont répondu à cette étude sur les 161 questionnaires envoyés, soit un taux de participation de 41,6%.

Le taux global de réponses correctes aux questions portant sur les dernières recommandations de l'INCa était de 57,7%.

2. Profil des répondants

La première partie du questionnaire permettait de détailler les profils des participants : 53 d'entre eux (79,1%) étaient gynécologues obstétriciens, 13 (19,4%) étaient gynécologues médicaux, et un praticien avait une formation de chirurgie générale.

29 répondants (43,3%) exerçaient depuis moins de 10 ans, 9 d'entre eux (13,4%) avaient été diplômés entre les années 1999 et 2008, 18 (26,9%) entre 1989 et 1998, et 11 (16,4%) entre 1977 et 1988.

Concernant le lieu d'exercice, 39 praticiens (58,2%) exerçaient en milieu hospitalier, 10 (14,9%) en cabinet de ville, 8 (11,9%) en clinique et 10 (14,9%) avaient une activité mixte.

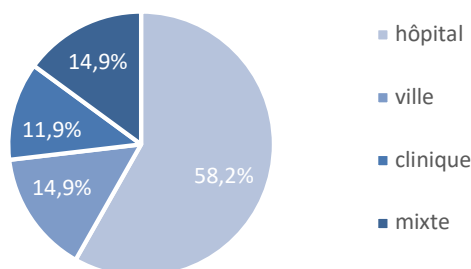


Figure 5: Répartition des lieux d'exercices

Parmi les 67 praticiens ayant répondu à cette étude, 41 étaient des femmes (soit 61,2%).

Les différentes activités des praticiens sont résumées dans le diagramme ci-dessous : on constate que la quasi-totalité des personnes interrogées pratiquaient des consultations gynécologiques, en revanche, l'activité de cancérologie, en consultation comme au bloc opératoire, n'était réalisée que par un tiers d'entre eux environ.

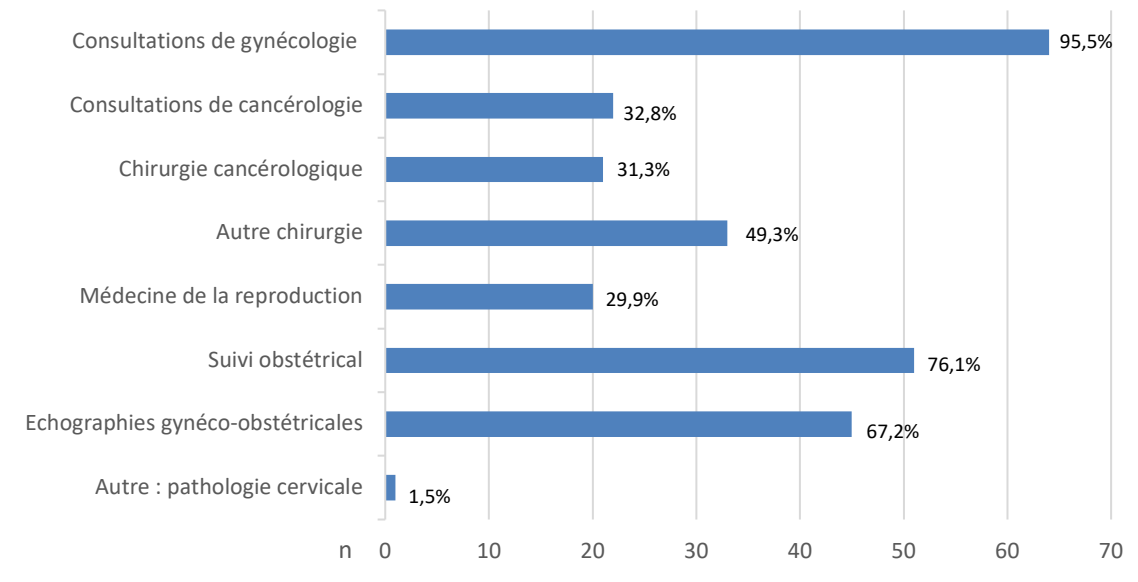


Figure 6: Répartition des différentes activités professionnelles

21 praticiens (soit 31,3%) ne suivaient aucune patiente présentant une mutation *BRCA1/BRCA2*. En revanche, 26 (38,8%) avaient dans leur patientèle entre 1 et 5 patiente(s) mutée(s), 15 (22,4%) en suivaient entre 5 et 10, et 5 (7,5%) estimaient en suivre plus de 10.

3. Antécédents familiaux, consultation d'oncogénétique

31 praticiens (soit 46,2%) recherchaient à l'interrogatoire les antécédents familiaux pour tous les types de cancer, chez les hommes et les femmes de la famille, au premier et deuxième degré. Ils étaient 9 (13,4%) à se limiter aux antécédents du premier degré, 8 (11,9%) à axer leur interrogatoire uniquement sur les antécédents de cancers gynécologiques, et 10 (14,9%) à ne s'intéresser qu'aux antécédents de cancers féminins de la famille.

Le score d'Eisinger était connu par 74,7% des participants, cependant la moitié des praticiens avouaient ne pas en connaître parfaitement les items et ils n'étaient que 20, (soit 29,9%), à l'utiliser de façon régulière en pratique.

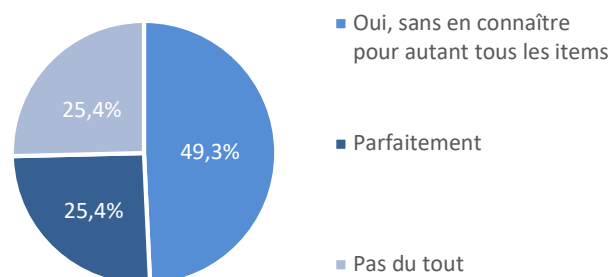


Figure 7: Autoévaluation du niveau de connaissance du score d'Eisinger

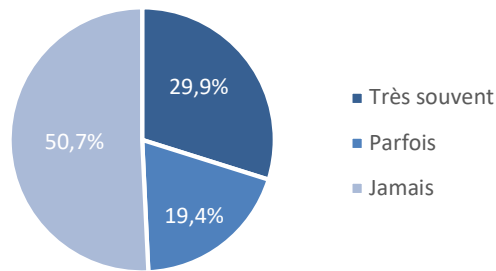


Figure 8 : Fréquence d'utilisation en pratique du score d'Eisinger

Parmi les participants, seules 5 personnes (7,4%), n'avaient jamais adressé de patiente en consultation d'oncogénétique : l'une d'entre elles justifiait cette réponse par la non connaissance des indications d'adressage, et les quatre autres personnes ne suivaient pas de patiente concernée par ce dépistage.

36 participants (53,7%) estimaient adresser moins de 5 patientes par an en consultation d'oncogénétique, et même moins de 2 patientes par an pour 18 d'entre eux (26,9%). 22 personnes (32,8%) adressaient en moyenne 5 à 10 patientes à l'année, et 4 participants (soit 6,4%), en adressaient plus de 10 par an (environ 15 par an pour 3 participants et environ 50 par an pour l'un d'entre eux).

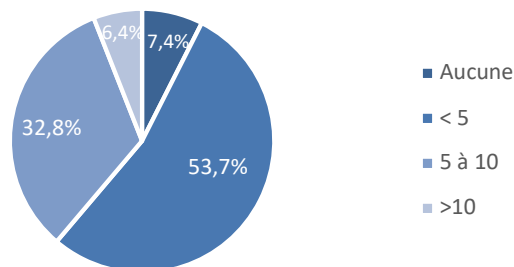


Figure 9 : Estimation du nombre de patientes adressées annuellement en consultation d'oncogénétique

Ce questionnaire a également permis de constater que 13 médecins (19,4%) n'avaient pas de contact référent en oncogénétique. 45 d'entre eux (67,1%) adressaient leurs patientes à la consultation spécialisée du CHU d'Amiens, 7 (10,4%) les orientaient plutôt dans différents centres Parisiens (Institut Curie, Institut Gustave Roussy, Hôpital Saint Louis, Hôpital Pitié Salpêtrière), 2 médecins (3%) adressaient à l'antenne d'oncogénétique d'Ile de France mise en place au sein du Groupement Hospitalier Public du Sud de l'Oise, 3 (4,4%) à Reims (au CHU, à l'Institut Jean Godinot, ou à la Polyclinique de Courlancy), et 1 personne (1,5%) adressait si besoin au Centre Oscar Lambret de Lille. 4 praticiens expliquaient adapter leur contact en fonction du lieu d'habitation et du lieu de prise en charge de la patiente : cette adaptation se faisait entre Amiens et Lille ou Amiens et Reims pour 2 praticiens, et entre Amiens et Paris pour 2 autres.

4. Suivi des patientes mutées

Dans la troisième partie du questionnaire, qui portait sur le suivi des patientes mutées *BRCA1/BRCA2* indemnes de cancer, un taux global de bonnes réponses de 56,5% était obtenu :

25 praticiens (37,3%) proposaient à juste titre un suivi mammaire par imagerie par résonance magnétique (IRM) et mammographie 1 incidence pour leurs patientes. Ils étaient plus de la moitié à réaliser les mêmes examens mais avec 2 incidences pour la mammographie. Les autres propositions (IRM mammaire seule et mammographie 2 incidences + échographie) étaient choisies dans respectivement 6% et 4,5% des cas.

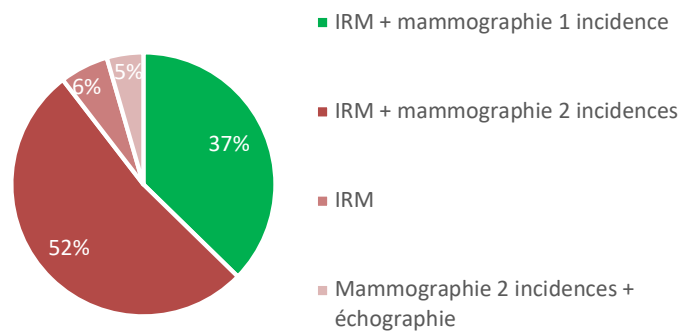


Figure 10 : *Imagerie de référence pour le suivi mammaire des patientes mutées asymptomatiques*

37 praticiens soit 55,2% des participants avaient notion que l'échographie mammaire n'est pas réalisée de façon systématique, et 42 d'entre eux (62,7%) savaient que la mammographie et l'IRM mammaire doivent être réalisées dans le même temps.

La notion d'une fréquence de dépistage annuelle était acquise pour 58 des participants (soit 86,6%). Seul 4,5% des personnes interrogées réalisaient une surveillance trop rapprochée avec un rythme semestriel, mais 9% proposaient à l'inverse un rythme de surveillance biennal.

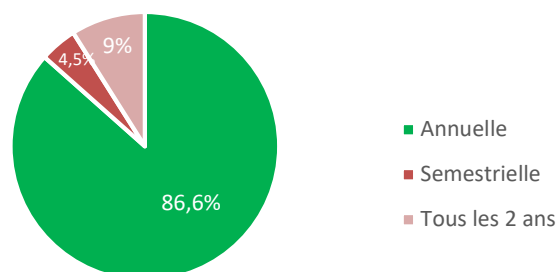


Figure 11 : *Fréquence de dépistage mammaire chez les femmes mutées asymptomatiques*

Ces examens de dépistage étaient prescrits à la bonne tranche d'âge, c'est à dire aux 30-65 ans, par 43 personnes (64,2% des participants). 11 praticiens (16,4%) poursuivaient ce dépistage jusqu'à 80 ans, et le même pourcentage initiait les examens dès 20 ans. Une personne proposait un dépistage spécifique de 20 à 80 ans.

Les avis étaient plus partagés concernant la fréquence de réalisation de l'examen clinique, en parallèle de celui du radiologue : 34 personnes (soit 50,7% des répondants) le réalisaient de façon annuelle conformément aux réglementations, et 31 (46,3%) pratiquaient un examen semestriel. De plus, 2 personnes proposaient un examen trimestriel.

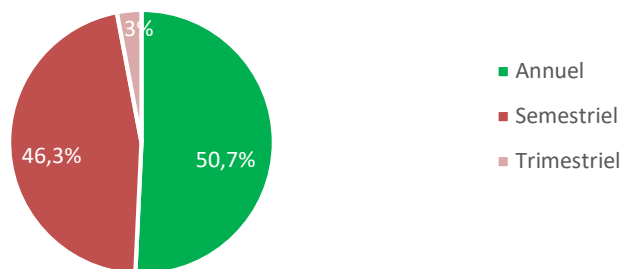


Figure 12 : Fréquence de l'examen clinique mammaire par le gynécologue

Dans le cadre du dépistage du cancer des annexes, l'examen clinique était réalisé, à juste titre, de façon annuelle par 43 participants (soit 64,2%). 23 praticiens (34,3%) proposaient un examen semestriel, et l'un d'entre eux réalisait un examen trimestriel. Concernant la réalisation d'examen complémentaire dans le cadre du dépistage du cancer des annexes, seul 21 praticiens, soit 31,3% des participants, avaient notion qu'aucun examen n'est recommandé à ce jour. Ils étaient 42 (62,7%) à prescrire une échographie pelvienne et 13 (19,4%) à doser le CA-125.

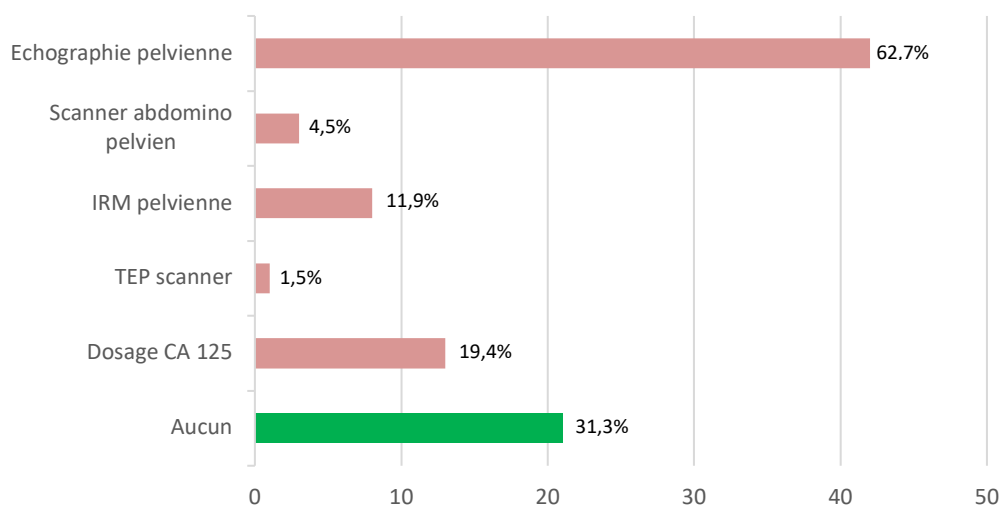


Figure 13 : Prescription d'examen(s) complémentaire(s) pour le dépistage du cancer des annexes

5. Chirurgie prophylactique

Les questions de la quatrième partie, portant sur la chirurgie prophylactique, étaient bien maîtrisées avec un taux global de bonnes réponses de 70,7%.

Les praticiens étaient 61 (91%) à définir la mastectomie prophylactique comme une option de choix, au même rang que la surveillance. 4 praticiens (6%) préféraient l'éviter au profit de la surveillance et 2 d'entre eux (3%), à l'inverse, favorisaient la prise en charge chirurgicale.

Concernant l'âge à partir duquel cette mastectomie prophylactique pouvait être proposée, il existait une dualité dans les réponses : 33 personnes (49,3%) étaient favorables à une prise en charge chirurgicale dès 30 ans, comme le proposent les recommandations de l'INCa, mais 31 praticiens (soit 46,3%) ne proposaient cette prise en charge qu'à partir de 40 ans. A noter que 2 personnes la proposaient dès 20 ans.

49 médecins (73,1% des participants) proposaient après une chirurgie prophylactique mammaire une surveillance en accord avec les recommandations, à savoir un examen clinique annuel complété d'une imagerie uniquement sur point d'appel. 11 d'entre eux (16,4%) réalisaient une imagerie systématique par échographie et 7 (10,4%) y associaient une IRM mammaire.

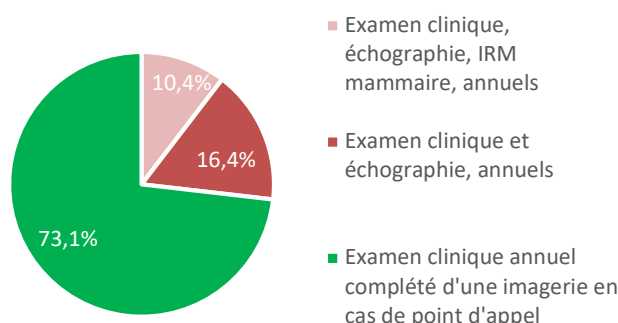


Figure 14 : Surveillance proposée après une chirurgie prophylactique mammaire

Concernant l'annexe prophylactique après accomplissement du projet de grossesse, 60 praticiens (89,6%) la recommandaient à partir de 40 ans pour $BRCA_1$ et 45 ans pour $BRCA_2$, conformément aux recommandations nationales. 4 personnes (soit 6%) proposaient de la réaliser 10 ans plus tôt, et 4 autres (6%) pensaient qu'une surveillance clinique et paraclinique pouvait être suffisante quel que soit l'âge.

6. Approche hormonale

Dans la dernière partie du questionnaire, portant sur la pratique gynécologique en termes de contraception, de suivi de grossesse, ou de traitement hormonal substitutif, le pourcentage moyen de réponses correctes était de 52,7 % :

Les praticiens étaient 48 (71,7%) à autoriser la prescription de la contraception oestroprogestative chez les patientes mutées indemnes de cancer en dehors des contre-indications habituelles, comme le préconise l'INCa. A l'inverse, 19 médecins (28,4% des répondants) contre indiquaient son usage, uniquement en absence de mastectomie prophylactique pour 6 d'entre eux (9%).

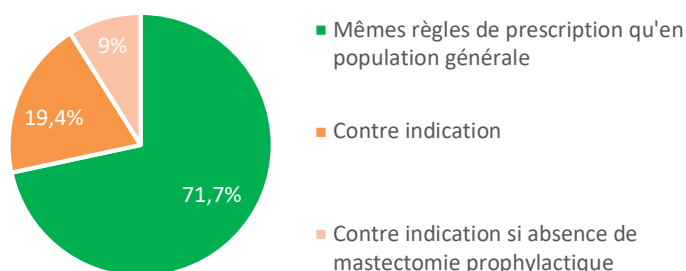


Figure 15 : Prescription des oestroprogestatifs chez les patientes BRCA_{1/2} indemnes de cancer

De même, 17 médecins (25,3%) contre-indiquaient l'utilisation de toute contraception hormonale chez ces patientes. Cependant, parmi ces 17 personnes, 5 n'avaient pas contre-indiqué la contraception oestroprogestative à la question précédente.

Parmi les 47 gynécologues favorables à une prescription de contraception hormonale, seuls 20 d'entre eux (29,9%) autorisaient, en dehors des contre-indications habituelles, la prescription à la fois des oestroprogestatifs, des microprogestatifs (pilules microprogestatives et implant à l'étonogestrel), et du dispositif intra utérin (DIU) au lévonorgestrel, comme le suggèrent les recommandations. Les propositions de prescription de contraception hormonale des autres gynécologues sont répertoriées dans le graphique ci-dessous.

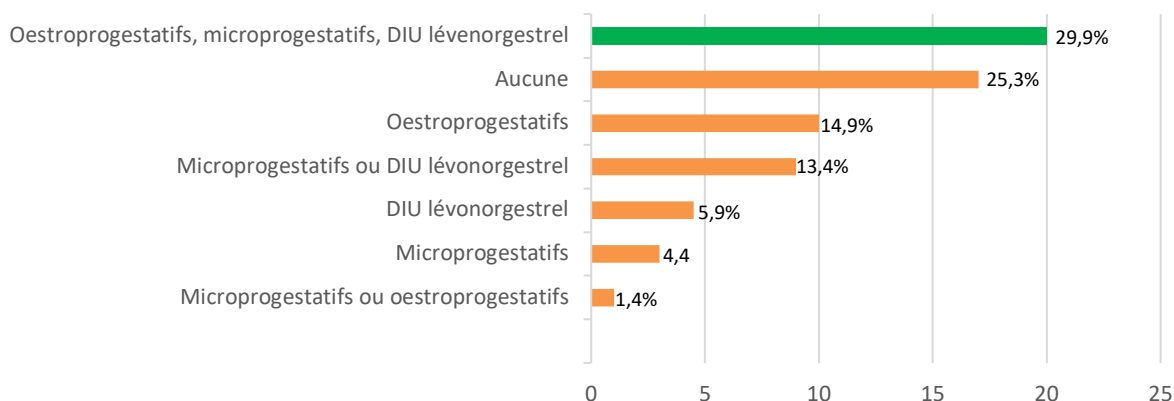


Figure 16 : Prescription de contraception hormonale chez une patiente mutée BRCA_{1/2} indemne de cancer

D'un point de vue obstétrical, aucun praticien ne contre-indiquait la grossesse dans cette population de patiente. 63 d'entre eux (94%) réalisaient en revanche un bilan d'imagerie en pré-conceptionnel, dont 38 personnes (56,7%) uniquement à partir de 30 ans, conformément aux recommandations. 8 praticiens (11,9%) proposaient une échographie mammaire au cours du premier trimestre. Ils n'étaient en revanche que 32 (47,8%) à réaliser un examen clinique

mammaire mensuel. Au total, seuls 13 gynécologues, soit 19,4% des participants, appliquaient correctement les recommandations proposées par l'INCa en cas de grossesse chez ces patientes, à savoir un bilan d'imagerie en pré-conceptionnel à partir de 30 ans, associé quel que soit l'âge à une palpation mammaire mensuelle.

Les avis concernant une éventuelle accessibilité au diagnostic pré-implantatoire (DPI) chez ces patientes étaient variés et équitablement répartis, ce qui concordait avec les interrogations persistantes et l'absence de prise de position au niveau national.

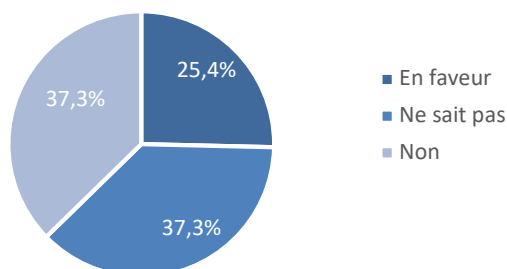


Figure 17 : *Prise de position concernant une éventuelle indication du DPI chez les patientes mutées BRCA1/2*

Concernant la prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP), la majorité des personnes interrogées étaient en accord avec les recommandations : la stimulation ovarienne par gonadotrophine semblait possible sous réserve d'un bilan d'imagerie mammaire normal pour 61 personnes (91% des répondants), et 57 praticiens (85%) savaient que la prescription de citrate de clomiphène répondait aux mêmes règles de prescription qu'en population générale.

Enfin, le taux de réponses correctes concernant les indications du traitement hormonal substitutif (THS) après annexectomie prophylactique chez une patiente mutée *BRCA1/2* était de 19,4% : 13 gynécologues le proposaient en effet à toute patiente symptomatique de cette ménopause chirurgicale mais aussi aux patientes ayant bénéficié de cette intervention avant 45 ans, qu'elles soient symptomatiques ou non.

Cependant, 48 praticiens (71,6%) prescrivait tout de même un THS, selon d'autres modalités : 10 ne le proposaient qu'aux patientes présentant un syndrome climatérique, 13 restreignaient leur prescription aux patientes symptomatiques ayant bénéficié d'une mastectomie prophylactique. 10 autres praticiens ne proposaient un THS qu'aux patientes ayant eu une annexectomie avant 45 ans qu'elles soient symptomatiques ou non, et 2 autres le prescrivait à ces mêmes patientes ou aux femmes symptomatiques ayant réalisé une mastectomie prophylactique. A noter également que 16 gynécologues (23,8%) estimaient que le THS était contre-indiqué chez ces patientes mutées *BRCA1/BRCA2*, indemnes de cancer.

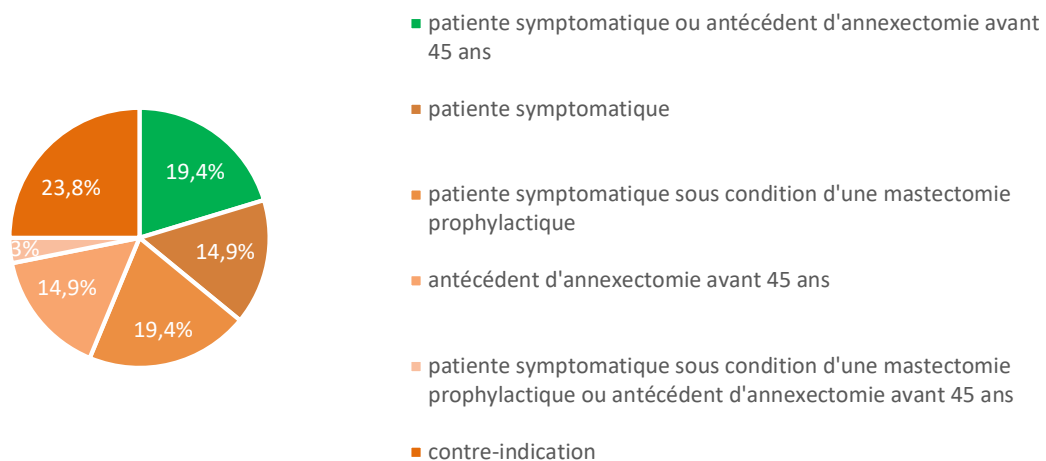


Figure 18 : Indications de prescription du THS

Nous avons confronté les réponses des questions portant sur le traitement hormonal substitutif à celles portant sur la contraception :

Parmi les 16 médecins réfractaires à la prescription d'un traitement hormonal substitutif, 7 ne prescrivait aucune contraception hormonale, 4 contre-indiquaient l'utilisation d'une contraception oestroprogestative (dont 3 uniquement en cas d'absence de mastectomie prophylactique), 4 autres n'adoptaient en revanche aucune mesure restrictive pour la prescription d'une contraception hormonale, et une personne ne s'était pas prononcée concernant la prescription d'une contraception hormonale.

De même, parmi les 13 médecins qui estimaient que la contraception oestroprogestative était contre-indiquée en cas de mutation *BRCA1/BRCA2*, 9 contre-indiquaient le traitement hormonal substitutif, et 4 ne l'autorisaient qu'en cas d'antécédent de mastectomie prophylactique. Enfin, parmi les 6 praticiens qui contre-indiquaient l'utilisation d'oestroprogestatifs en absence de mastectomie prophylactique, 3 contre-indiquaient totalement le THS, un l'autorisait sous réserve de mastectomie prophylactique, un autre le prescrivait chez les patientes aux antécédents d'annexectomie avant 45 ans, et le dernier en autorisait la prescription chez toute femme symptomatique de sa ménopause chirurgicale.

7. Analyse en sous-groupe

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupe afin d'étudier le pourcentage de réponses correctes aux questions en fonction de la patientèle du praticien. Rappelons que 68,7% des répondants étaient concernés par le suivi et la prise en charge de patientes mutées, symptomatiques ou non, mais cela concernait moins de 5 patientes pour près de 40% d'entre eux.

Concernant le suivi, aucune différence significative (selon le test du Chi 2) n'était retrouvée en termes de taux de réponses correctes entre le groupe de praticiens suivant des patientes mutées *BRCA1/2* et celui n'en suivant pas. Cependant, en classifiant les praticiens en fonction du nombre de patientes mutées qu'ils estimaient suivre (moins de cinq, entre cinq et dix, plus de dix), les résultats étaient meilleurs lorsque le nombre de patientes mutées augmentait (cf. tableau 3).

	<i>Population totale (n=67)</i>	<i>Pas de patiente mutée BRCA_{1/2} (n=21)</i>	<i>Patientes mutées BRCA_{1/2} (n=46)</i>	<i>< 5 patientes mutées BRCA_{1/2} (n=26)</i>	<i>5 à 10 patientes mutées BRCA_{1/2} (n=15)</i>	<i>> 10 patientes mutées BRCA_{1/2} (n=5)</i>
<i>Suivi par IRM mammaire et mammographie 1 incidence</i>	n=25 ; 37,3%	n=8 ; 38,1%	n=17 ; 37%	n=7 ; 26,9%	n=7 ; 46,7%	n=3 ; 60%
<i>Échographie mammaire non systématique</i>	n=37 ; 55,2%	n=15 ; 71,4%	n=22 ; 47,8%	n=12 ; 46,2%	n=7 ; 46,7%	n=3 ; 60%
<i>Mammographie dans le même temps que l'IRM mammaire</i>	n=42 ; 62,7%	n=10 ; 47,6%	n=32 ; 69,6%	n=15 ; 57,7%	n=12 ; 80%	n=5 ; 100%
<i>Fréquence annuelle de dépistage</i>	n=58 ; 86,6%	n=17 ; 81%	n=41 ; 89,1%	n=21 ; 80,8%	n=15 ; 100%	n=5 ; 100%
<i>Tranche d'âge : 30-65 ans</i>	n=43 ; 64,2%	n=13 ; 61,9%	n=30 ; 65,2%	n=16 ; 61,5%	n=10 ; 66,7%	n=4 ; 80%
<i>Examen clinique mammaire annuel, en complément de celui du radiologue</i>	n=34 ; 50,7%	n=9 ; 42,9%	n=25 ; 54,3%	n=15 ; 57,7%	n=7 ; 46,7%	n=3 ; 60%
<i>Examen gynécologique annuel</i>	n=43 ; 64,2%	n=10 ; 47,6%	n=33 ; 71,7%	n=18 ; 69,2%	n=10 ; 66,7%	n=5 ; 100%
<i>Absence d'examen complémentaire pour le dépistage du cancer des annexes</i>	n=21 ; 31,3%	n=4 ; 19%	n=17 ; 35,4%	n=8 ; 30,8%	n=7 ; 46,7%	n=2 ; 40%
<i>Taux global de réponses correctes</i>	56,5%	51,2%	58,8%	53,9%	62,5%	75%

Tableau 3 : Taux de réponses correctes aux questions portant sur le suivi des patientes mutées BRCA_{1/2} en fonction de la patientèle du praticien

Les résultats de l'analyse en sous-groupe concernant les questions de chirurgie prophylactique mettaient en évidence un taux global de bonnes réponses plus élevé dans le groupe des praticiens ne suivant pas de patientes porteuses de la mutation, mais de façon non significative. Le taux de réponses correctes était en revanche plus élevé dans le groupe des praticiens suivant plus de 10 patientes BRCA_{1/2} mais le faible effectif de ces sous-groupes ne permettait pas de réaliser de test statistique. Ces résultats sont détaillés dans le tableau 4.

	Population totale (n=67)	Pas de patiente mutée BRCA1/2 (n=21)	Patientes mutées BRCA1/2 (n=46)	< 5 patientes mutées BRCA1/2 (n=26)	5 à 10 patientes mutées BRCA1/2 (n=15)	> 10 patientes mutées BRCA1/2 (n=5)
Mastectomie prophylactique à partir de 30 ans	n=33 ; 49,3%	n=11 ; 52,4%	n=22 ; 47,8%	n=11 ; 42,3%	n=8 ; 53,3%	n=3 ; 60%
Pas d'imagerie systématique après mastectomie prophylactique	n=49 ; 73,1%	n=13 ; 61,9%	n=36 ; 78,3%	n=20 ; 76,9%	n=11 ; 73,3%	n=5 ; 100%
Annexectomie prophylactique à partir de 40/45 ans selon BRCA1/2	n=60 ; 89,6%	n=21 ; 100%	n=39 ; 84,8%	n=22 ; 84,6%	n=12 ; 80%	n=5 ; 100%
Taux global de réponses correctes	70,7%	71,4%	70,3%	67,9%	68,9%	86,7%

Tableau 4 : Taux de réponses correctes aux questions portant sur la chirurgie prophylactique des patientes mutées BRCA1/2 en fonction de la patientèle du praticien

Cette analyse en sous-groupe a également été réalisée pour la partie du questionnaire traitant de l'approche hormonale. Les praticiens qui suivaient des patientes mutées avaient un taux de réponses correctes légèrement supérieur à la moyenne, et ce taux augmentait avec le nombre de patientes mutées suivies, mais là encore la différence restait non significative.

	Population totale (n=67)	Pas de patiente mutée BRCA1/2 (n=21)	Patientes mutées BRCA1/2 (n=46)	< 5 patientes mutées BRCA1/2 (n=26)	5 à 10 patientes mutées BRCA1/2 (n=15)	> 10 patientes mutées BRCA1/2 (n=5)
Oestroprogestatifs non contre-indiqués	n=48 ; 71,7%	n=12 ; 57,1%	n=36 ; 78,3%	n=18 ; 69,2%	n=14 ; 93,3%	n=4 ; 80%
Toutes contraceptions hormonales possibles	n=20 ; 29,9%	n=5 ; 23,8%	n=15 ; 32,6%	n=7 ; 26,9%	n=5 ; 33,3%	n=3 ; 60%
Imagerie avant la grossesse si >30 ans, puis palpation mammaire mensuelle	n=13 ; 19,4%	n=3 ; 14,3%	n=10 ; 21,7%	n=6 ; 23,1%	n=1 ; 6,7%	n=3 ; 60%
Prise en charge en infertilité possible	n=61 ; 91%	n=20 ; 95,2%	n=41 ; 89,1%	n=23 ; 88,5%	n=13 ; 86,7%	n=5 ; 100%
Citrate de clomiphène non contre indiqué	n=57 ; 85%	n=20 ; 95,2%	n=37 ; 80,4%	n=21 ; 80,8%	n=12 ; 80%	n=4 ; 80%
THS proposé si patiente symptomatique ou annexectomie <45 ans	n=13 ; 19,4%	n=4 ; 19%	n=9 ; 19,6%	n=4 ; 15,4%	n=3 ; 20%	n=2 ; 40%
Taux global de réponses correctes	52,7%	50,8%	53,6%	50,6%	53,3%	70%

Tableau 5: Taux de réponses correctes aux questions portant sur la pratique gynécologique en fonction de la patientèle du praticien

IV. DISCUSSION

1. Population et limites de l'étude

La population de l'étude est comparable à la population totale étudiée à propos de la spécialité et du lieu d'exercice, hormis pour les praticiens exerçant une activité libérale et pour ceux ayant une activité mixte. Parmi la population totale, le chiffre des praticiens ayant une activité mixte a pu être sous-estimé en raison de l'indisponibilité de cette information sur le site de l'Ordre des Médecins : les praticiens hospitaliers réalisant une petite part d'activité libérale à l'hôpital ne sont pas déclarés comme ayant une activité mixte, tout comme certains praticiens attachés à temps partiel dans les hôpitaux qui exercent le reste du temps en ville. Concernant le genre, on retrouve un pourcentage plus important de femmes dans la population de l'étude que dans la population totale. Les profils des deux populations sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	Population de l'étude (n=67)	Population totale, d'après l'annuaire de l'Ordre des Médecins (n=161)
<i>Gynécologues Obstétriciens</i>	79,1% (n=53)	85,6% (n=138)
<i>Gynécologues Médicaux</i>	19,4% (n=13)	14,3% (n=23)
<i>Hôpital</i>	58,2% (n=39)	55,9% (n=90)
<i>Clinique</i>	11,9% (n=8)	15,5% (n=25)
<i>Libéral</i>	14,9% (n=10)	23% (n=37)
<i>Mixte</i>	14,9% (n=10)	5,6% (n=9)
<i>Sexe féminin</i>	61,2% (n=41)	48,4% (n=78)

Tableau 6 : Population totale et population de l'étude

Aucune liste officielle ne pouvant être fournie par le Conseil national de l'Ordre des Médecins, la population totale de l'étude est celle des praticiens qui acceptaient d'apparaître dans leur annuaire. On peut donc penser qu'il ne s'agit pas exactement de la population réelle des gynécologues picards, bien que ce listing soit identique après consultation de l'annuaire des pages jaunes, et que pour les praticiens hospitaliers ne figurant pas sur l'annuaire de l'Ordre, un contact téléphonique auprès des secrétariats permet d'obtenir un listing le plus précis possible.

Les principales limites de cette étude concernent sa méthodologie : il s'agit en effet d'une étude descriptive observationnelle réalisée à partir d'un questionnaire, dans laquelle les biais de déclaration et de compréhension peuvent être nombreux. Quelques incohérences ont d'ailleurs été relevées lors de l'analyse des résultats : par exemple, certaines personnes contre-indiquaient l'utilisation de toute contraception hormonale mais ne contre-indiquaient pas l'utilisation de la contraception oestroprogestative à la question précédente, et la possibilité de réponses multiples à la question des différents modes de contraceptions possibles n'a probablement pas été saisie de tous.

Le format du questionnaire a pu sembler trop scolaire et l'évaluation des connaissances dans un domaine spécialisé a pu être mal perçue par le praticien, bien que les réponses soient anonymes et que l'intérêt de l'étude ait été expliqué dans une lettre informative.

Malgré un taux de participation approchant les 50%, le nombre de réponses reste trop faible pour extrapoler ces résultats à la population totale des gynécologues de Picardie et de France.

Cependant, les retours obtenus suite à ce questionnaire, faisaient part d'un intérêt particulier pour le sujet, y compris chez les praticiens peu concernés en pratique quotidienne, et une majorité a souhaité recevoir les résultats de l'étude et un rappel des dernières recommandations (cf. annexe 2). Il semblerait donc que l'objectif de sensibilisation ait été rempli.

2. Analyse des connaissances

Le taux global de réponses correctes de 57,7% démontre que cette problématique est déjà en partie bien maîtrisée par les praticiens picards, mais que des informations complémentaires restent nécessaires.

Bien que le score d'Eisinger soit peu utilisé en pratique par les gynécologues pour évaluer les indications de consultation d'oncogénétique, plus de 90% des praticiens affirment adresser des patientes tous les ans à cette consultation. Une sensibilisation aux indications et aux modalités d'adressage en consultation (entre autres par le rappel du score d'Eisinger) semble donc primordiale afin d'optimiser le dépistage des femmes à risque et de faciliter le travail des oncogénéticiens. Ceci a pu être réalisé par le biais de l'aide-mémoire mis à disposition des praticiens en ayant fait la demande, disponible en annexe 2.

L'analyse des réponses au questionnaire est réalisée dans les sous-parties suivantes, avec pour chaque item un rappel des recommandations et leurs justifications bibliographiques. Nous remarquons que les questions ayant principalement mis en difficulté les praticiens étaient celles portant sur les examens de dépistage (mammographie 1 incidence pour le sein et absence d'examen complémentaire pour l'ovaire), le suivi en cas de grossesse, la contraception hormonale et le traitement hormonal substitutif après annexectomie prophylactique.

Enfin, l'analyse en sous-groupe n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les réponses des praticiens suivant des patientes mutées et ceux n'en suivant pas, ce qui est en faveur d'un intérêt global de la population pour cette problématique, et d'un niveau de mise à jour des connaissances satisfaisant pour l'ensemble des praticiens de la spécialité. Notons toutefois que la tendance est, de façon logique, en faveur d'une progression du taux de réponses correctes à mesure que le nombre de patientes mutées suivies augmente.

3. Modalités de détection précoce du cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes mutées *BRCA1/2*

3.1. Modalités de détection précoce du cancer du sein

3.1.1. Examen clinique mammaire

Dans notre étude, 50,7% des praticiens proposaient un examen clinique mammaire annuel en alternance avec celui du radiologue. Devant le taux élevé de praticiens proposant un examen

semestriel, on peut supposer qu'il existe un biais de compréhension concernant l'alternance de l'examen clinique avec le radiologue.

Recommandations de l'INCa de 2017 :

- ◆ Avant 30 ans, examen mammaire intégré au suivi gynécologique annuel.
- ◆ Dès le début du dépistage par imagerie : examen clinique semestriel, en alternance avec le radiologue et le gynécologue.

L'examen clinique présente une faible sensibilité (20,6%) et une spécificité élevée (97,9%) dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1/2* d'après l'étude de Rijnsburger (48). Il ne peut donc être considéré comme un examen de dépistage suffisant, mais il est bien accepté par les patientes et peu anxiogène (49).

3.1.2. IRM de dépistage

La place de l'IRM mammaire dans le dépistage des femmes à risque est une notion acquise. En effet, 95,6% de la population de l'étude proposait cette imagerie pour le suivi de leurs patientes.

- ◆ IRM : examen de première intention pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/BRCA2*.
- ◆ En cas de contre-indication : mammographie annuelle avec deux incidences par sein.

Parmi les différentes modalités de détection précoce du cancer du sein chez les femmes *BRCA1/2*, plusieurs études confirment que l'IRM est l'imagerie qui présente les meilleures performances en termes de sensibilité : entre 67% et 92% selon les études, contre 16% à 44% pour la mammographie, et 37,5% pour l'échographie (48,50–52).

Le dépistage par IRM permet également de dépister des cancers de taille inférieure à ceux détectés par les autres examens d'imagerie : 0,9cm versus 1,8cm ($p<0,001$) dans l'étude de Warner (53) et 6mm versus 22mm ($p<0,001$) dans l'étude de Chéreau (54).

En revanche, la spécificité de l'IRM est inférieure à celle de la mammographie, avec des valeurs comprises selon les études entre 84,4% et 94,3% pour l'IRM, contre 93,4% à 98,9% pour la mammographie (48,50,51). La gestion de l'anxiété et de la surmédicalisation générées par les faux positifs représente le principal inconvénient de cet examen. De plus, les effets indésirables à long terme des injections de gadolinium ne sont à ce jour pas connus.

3.1.3. Mammographie de dépistage

La place de la mammographie comme examen de dépistage est également une notion acquise : dans notre étude, elle était prescrite par 94% des praticiens. En revanche la notion du nombre d'incidence semble moins connue : seul 37,3% des personnes étaient sensibilisées à l'intérêt de limiter le nombre de cliché en raison des effets cancérogènes potentiels des rayonnements. Concernant l'indication de l'échographie, les avis étaient partagés avec près de 44% des personnes qui la pensaient systématique. Ces deux notions ne nous semblent pas primordiales pour la population puisqu'elles concernent principalement les radiologues.

- ◆ Association d'une mammographie avec une seule incidence oblique par sein en technique numérique plein champ, pendant toute la durée du dépistage par IRM.
- ◆ Pas de mammographie concomitante de l'IRM si dépistage débuté avant 30 ans.
- ◆ Après l'arrêt du dépistage par IRM : mammographie annuelle avec deux incidences par sein, sans limite d'âge, en s'adaptant à l'espérance de vie et aux comorbidités.
- ◆ Réalisation de l'échographie mammaire laissée à l'appréciation du radiologue.

Comme énoncé ci-dessus, la sensibilité de la mammographie dans le dépistage des cancers du sein chez les femmes *BRCA1/2* varie de 16% à 61,5% selon les études, et sa spécificité de 93,8% à 98,9% (48,50,52).

Les études de Sardanelli et de Riedl démontrent que la sensibilité de la mammographie associée à l'IRM n'est pas significativement supérieure à la sensibilité de l'IRM seule, et que l'apport de l'échographie aux examens de dépistage ne présente aucun bénéfice (50,55).

La mammographie présente surtout un intérêt dans le dépistage de carcinome canalaire in situ (CCIS), par la détection de microcalcifications non visibles à l'IRM (49,53,54,56).

Le rapport bénéfice/risque de la mammographie dans le dépistage des cancers du sein chez les patientes mutées tient compte des effets radio-induits : une étude a en effet montré que l'exposition mammaire aux rayons X avant l'âge de 30 ans était associée à une augmentation du risque de cancer du sein avec une relation dose-effet (OR=1,9 ; IC95 % (1,20-3)) (57). De plus, un effet supra-additif de la répétition de faibles doses a été mis en évidence : deux doses de 2 mGy délivrées en quelques minutes engendreraient davantage de cassures double-brin radio-induites et non réparées qu'en cas de dose unique de 4mGy, (OR=1,37 ; IC95 % (1,1-1,71) ; p=0,006), avec un effet majoré dans les cellules mammaires issues de femmes à haut risque (58). Bien que ces données soient issues d'études biologiques in vitro ne permettant pas de tirer des conclusions sur les conséquences potentielles en termes de cancérogénèse in vivo, elles ne peuvent qu'inciter à la prudence.

3.1.4. Modalités de dépistage

Il est intéressant de voir qu'un sixième de la population étudiée proposait ce dépistage à partir de 20 ans et que le même pourcentage le poursuivait jusque 80 ans. Ceci nous évoque une méconnaissance par les praticiens du risque radio induit des mammographies avant 30 ans. En revanche, l'âge de fin de dépistage par IRM est plus discutable : bien que le risque annuel de développer un cancer du sein diminue en cas de mutation *BRCA1* à partir de 60 ans, celui-ci reste tout de même élevé (maximal entre 45 et 49 ans avec un risque de 4,28%, il passe à 2,70% pour les 60-64 ans), et il augmente progressivement en cas de mutation *BRCA2* (de 1,34% pour les 45-49 ans, il passe à 2,38% pour les 65-69 ans)(31). Puisque le dépistage par IRM+mammographie permet de dépister des tumeurs de plus petite taille et de limiter le nombre de cancers de l'intervalle (53), la question pourrait se poser, au vu de l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé de la population, de poursuivre ce dépistage quelques années supplémentaires. Pour le moment, l'avis d'expert s'est prononcé en faveur d'un dépistage par IRM jusque 65 ans, estimé comme étant le meilleur compromis en termes d'efficacité, de rapport coût-efficacité et de limitation des faux positifs, mais il est important de souligner que

le relai de ce dépistage doit être fait par la réalisation d'une mammographie avec 2 incidences par sein, à un rythme annuel.

- ◆ Dépistage par IRM de 30 à 65 ans.
- ◆ Si antécédent familial avant 30 ans, dépistage pouvant être avancé au cas par cas.
- ◆ Stratégie de dépistage annuelle associant l'IRM et la mammographie de façon simultanée, l'IRM précédant la mammographie.

À propos de la séquence de dépistage par mammographie et IRM mammaire, aucune étude n'a comparé la stratégie de dépistage en alternance à une stratégie concomitante. Cependant, les experts soulignent le risque de multiplication des examens en cas de stratégie en alternance du fait de l'augmentation des faux positifs. De plus, plusieurs études ont démontré un taux de cancer de l'intervalle très faible (de l'ordre de 2,4% à 4,3%) en cas de dépistage annuel par IRM+mammographie réalisées de façon concomitante (53,56,59). Soulignons toutefois que ces données sont basées sur de faibles effectifs.

3.2. Modalités de dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*

Le taux de réponses correctes de 31% à la question des examens complémentaires prescrits pour le dépistage du cancer des annexes pourrait sembler insuffisant mais cette recommandation semble difficile à appliquer en pratique courante. En effet, parmi les 62,7% des praticiens qui réalisent régulièrement une échographie pelvienne endovaginale, beaucoup avanceront le fait que cet examen rapide, accessible, peu coûteux, et non irradiant semble difficile à exclure de la pratique courante. Dans ce contexte, l'échographie pelvienne présente un rôle de réassurance, aussi bien chez la patiente que chez le médecin, pour qui il peut être difficile de ne proposer aucun examen. Notons cependant que les praticiens ayant une patientèle de femmes mutées *BRCA1/2* sont sensibilisés à cette notion puisqu'ils présentent, pour cette question, un taux de réponse correcte supérieur au groupe des praticiens ne suivant pas de patientes mutées (35,4% versus 19%).

- ◆ Aucun examen complémentaire recommandé dans le dépistage du cancer des annexes.
- ◆ Échographie pelvienne et dosage du CA-125 recommandés en pré opératoire de l'annexectomie prophylactique.
- ◆ Aucune mesure de surveillance clinique, radiologique ou biologique n'est recommandée après chirurgie de réduction du risque annexiel.

L'échographie endovaginale et le dosage du CA-125 sont peu sensibles et ne répondent pas aux critères d'un test de dépistage : une équipe hollandaise rapporte dans une étude rétrospective que l'échographie pelvienne endovaginale et le dosage du CA-125 présentent, pour chacun d'entre eux, une sensibilité de 33,3% dans le dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses de mutation *BRCA1/2*. Cependant ces données ont été établies à partir d'un très faible nombre d'évènements (3 cas pour 470 dépistages).

Même en cas de surveillance rapprochée, il apparaît que la maladie est le plus souvent diagnostiquée à un stade avancé (60). De plus, la réalisation d'échographie pelvienne de

manière systématique et répétée pourrait avoir des effets délétères liés aux gestes chirurgicaux qu'elle engendre : dans l'étude de Oei (61), sur les 1621 examens de surveillance réalisés, 24 laparoscopies diagnostiques ont été réalisées dont 21 à la suite d'anomalies découvertes à l'échographie, et un seul cas de cancer a été diagnostiqué (au stade IIIC).

4. Stratégies chirurgicales de réduction de risque

4.1. Mastectomie prophylactique

Dans notre étude, la majorité des répondants (91%) confirment que la chirurgie prophylactique mammaire est une option de choix et doit être systématiquement discutée avec la patiente. Ils sont cependant près de la moitié (47%) à ne proposer cette intervention qu'à partir de 40 ans, probablement en raison des conséquences physiques et psychiques qu'elle entraîne, par exemple par l'impossibilité de l'allaitement chez des femmes n'ayant pas encore accompli leurs projets de grossesse.

- ◆ Mastectomie prophylactique proposée à partir de 30 ans (éventuellement discutable plus tôt en cas d'antécédent familial très précoce)
- ◆ Balance bénéfice-risque de cette intervention réévaluée après 65 ans au cas par cas.
- ◆ Pas de surveillance par imagerie systématique après mastectomie, quelles qu'en soient les modalités.

La mastectomie bilatérale doit faire partie des propositions de traitements exposées aux patientes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* et indemnes de cancer, car, malgré son caractère mutilant, elle reste la mesure de prévention la plus efficace.

Cette chirurgie prophylactique permet une diminution de la mortalité par cancer du sein en comparaison à la surveillance radiologique : la récente étude de Heemskerk-Gerritsen énonce une diminution de la mortalité spécifique par cancer de plus de 90% (OR=0,06 ; IC95%(0,01-0,46)) en cas de mastectomie prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* (62). Dans une revue de la littérature (63), le risque de cancer du sein après mastectomie bilatérale prophylactique était évalué entre 3% et 9%, en risque cumulé sur la vie entière. De plus, cette revue permettait de conclure qu'après reconstruction mammaire, 50 à 72% de ces cancers survenaient dans la zone cutanée ou sous-cutanée et étaient accessibles à l'examen clinique.

Cependant cette intervention n'est pas sans conséquence pour la patiente sur le plan physique et psychologique : plusieurs études portant sur la qualité de vie après mastectomie bilatérale prophylactique (64–66) rapportent à la fois une satisfaction et une réassurance dans les suites de l'intervention pour la majorité des patientes, mais aussi des difficultés physiques à types de douleurs ou d'inconfort mammaire, des complications chirurgicales nécessitant des ré-interventions, des troubles de la sensibilité et une altération de l'image du corps avec des conséquences sur leur sexualité et leur bien être psychique, et ce d'autant plus si la patiente était peu active dans la prise de décision de cette intervention.

4.2. Chirurgie annexielle de réduction du risque

Bien que près de 90% des praticiens de l'étude recommandent l'annexectomie prophylactique à leurs patientes à partir de 40 ou 45 ans en fonction du statut mutationnel, ils restent 6% à penser qu'une surveillance par imagerie peut suppléer la chirurgie de réduction du risque, quel que soit l'âge de la patiente. Ce pourcentage apparaît encore trop important, étant donné l'absence d'efficacité des examens de dépistage et les bénéfices apportés par l'annexectomie bilatérale en termes de réduction de la mortalité.

- ◆ Annexectomie bilatérale = stratégie de réduction de risque recommandée.
- ◆ Modalités : annexectomie bilatérale associée à une exploration du péritoine, sans prélèvements systématiques et sans cytologie péritonéale en absence d'anomalie macroscopique. Hystérectomie discutée au cas par cas en fonction des antécédents personnels.
- ◆ L'âge minimum doit tenir compte des projets de grossesse et des conséquences de la privation hormonale. Recommandée dès 40 ans en cas de mutation *BRCA1*, elle peut être différée à 45 ans chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2*.

La méta analyse de Marchetti met en évidence une réduction de près de 80% du risque de cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* ayant bénéficié d'une annexectomie prophylactique (67). Cette intervention pourrait également réduire les risques de cancer du sein, de l'ordre de 40 à 60% selon les études (68,69), mais cette notion n'a pas été confirmée dans l'étude de Heemskerk-Gerritsen (70).

Concernant l'impact de l'annexectomie prophylactique sur la qualité de vie, celle-ci est associée à une diminution de l'anxiété (71). Cependant, dans une autre étude de Finch (72), 20% des patientes déclarent présenter une altération de leur qualité de vie, sur le plan physique ou psychologique à un an de la chirurgie.

5. Approche hormonale

5.1. Contraception

Dans notre étude, plus d'un quart des participants (28,4%) contre-indiquent l'usage de la contraception oestroprogestative, et 25,3% toute contraception hormonale, allant à l'encontre des recommandations nationales. Au vu du léger sur-risque de cancer du sein induit par les contraceptions hormonales en population générale, on peut comprendre la réticence des praticiens à prescrire ces méthodes contraceptives dans ce terrain à risque. Ils sont d'ailleurs 9% à autoriser la contraception oestroprogestative uniquement après mastectomie prophylactique.

L'analyse en sous-groupe permet de constater que les praticiens suivant des patientes mutées semblent mieux connaître ces recommandations : ils sont 78,3% à savoir que la contraception oestroprogestative n'est pas contre-indiquée, et 32,6% à autoriser toute sorte de contraception

hormonale, contre respectivement 57,1% et 23,8% dans la population des praticiens non concernés par une patientèle *BRCA1/2*.

◆ Toute contraception oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée, que la patiente ait bénéficié ou non d'une mastectomie prophylactique.

Dans la population générale, un sur-risque modéré de cancer du sein est décrit chez les utilisatrices de contraception oestroprogestative, avec un risque relatif (RR) compris entre 1,2 et 1,5 selon les études (73–75). Les données sont moins nombreuses concernant les microprogestatifs par voie orale : l'étude de Kumle (75) retrouve une augmentation du risque à la limite de la significativité, tandis que celle de Morch (73) met en évidence une augmentation d'environ 20% du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de pilule microprogestative. Une augmentation modérée du risque a également été décrite avec le DIU au lévonorgestrel (RR=1,21 ; IC95%(1,11-1,33) (73). Il n'existe pas de données sur le risque de cancer du sein lié à l'implant progestatif.

Chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*, aucune association significative n'a été retrouvée entre le risque de cancer du sein et la prise d'une contraception orale dans les méta-analyses de Iodice (RR=1,13 ; IC95% (0,88-1,45)) (76), Cibula (OR=0,80 ; IC95% (0,59-1,08) ; p=0,147) (77) et Moorman (OR=1,21 ; IC95%(0,93-1,58)) (78). Par ailleurs dans ces méta analyses, la contraception hormonale est associée à une réduction significative du risque de cancer des annexes. Cependant, notons que la méta analyse de Cibula met en évidence une augmentation du risque de cancer en cas de prise d'oestroprogestatifs dans le sous-groupe *BRCA1* (OR=1,48 ; IC95%(1,14-1,92) p=0,003) (77).

5.2. Traitements de l'infertilité

Le taux de réponses correctes de 88% à ces questions montre que la possibilité d'une prise en charge en infertilité pour les patientes mutées *BRCA1/2* indemnes de cancer est une notion acquise par les gynécologues interrogés.

◆ Mêmes modalités de traitement qu'en population générale (durée d'utilisation du citrate de clomiphène limitée à 6 cycles).
◆ Pas de modification des modalités de dépistage mammaire.

Plusieurs études menées en population générale ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein après traitement de l'infertilité (79,80). Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, la stimulation ovarienne est d'ailleurs réalisée dans le cadre de la préservation de la fertilité avant chimiothérapie, et aucun sur-risque de progression ou de récurrence de la maladie n'a été mis en évidence (81).

Une étude menée chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* n'a pas mis en évidence de sur-risque significatif de cancer du sein lié aux traitements de FIV dans cette population (OR=1,21 IC95%(0,81-1,82)) (82).

Concernant le risque de cancer des annexes, la plupart des études menées en population générale ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque après traitement de l'infertilité (79,83). Un sur-risque de cancer des annexes a cependant été décrit chez les femmes traitées par citrate de clomiphène pendant plus de 12 cycles (84). De plus, en 2013, une méta-analyse évoquait une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les patientes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne pour FIV par rapport à la population générale (RR =1,5 IC95%(1,17-1,92)), mais la différence n'était pas significative lorsque la comparaison était faite avec une population de patientes infertiles (RR=1,26 IC95% (0,62-2,55)) (85).

De façon spécifique à notre population, une étude portant sur une cohorte de 1073 femmes porteuses de la mutation *BRCA1/2* ne retrouve pas de sur-risque de cancer des annexes chez les 164 femmes ayant reçu un traitement pour infertilité (OR=0,63 ; IC95%(0,38-1,05)) (86).

5.3. La grossesse

Aucun des 67 praticiens participant à l'étude ne contre-indique la grossesse dans ce contexte. Bien qu'une majorité d'entre eux fasse réaliser une imagerie en pré-conceptionnel et/ou pendant le premier trimestre de grossesse, le pourcentage de praticiens réalisant un examen clinique mensuel (47,8%) apparaît étonnamment bas. Peut-être y a-t-il eu un biais de compréhension entre l'intitulé de la question : « Quelle attitude adopteriez-vous devant une patiente qui vous fait part d'un désir de grossesse ? » et la dernière proposition « réalisation d'un examen clinique mensuel » qui ne précisait pas que ce suivi avait lieu pendant la grossesse et non en pré-conceptionnel. Nous restons tout de même interpellés par ce faible pourcentage, puisque l'examen clinique mammaire devrait être réalisé pendant la grossesse de façon mensuelle chez toutes les patientes.

- ◆ Examen clinique mammaire mensuel pendant la grossesse.
- ◆ En pré-conceptionnel : imagerie à partir de 30 ans si dernier bilan non à jour.
- ◆ En post partum : modalités de dépistage habituelles reprises après l'accouchement ou à l'arrêt de l'allaitement.

Chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA1*, la multiparité et l'allaitement pendant au moins un an pourraient avoir un effet protecteur sur le risque de cancer du sein (87–90). De plus, l'étude de McGuire démontre un effet protecteur de la grossesse vis-à-vis du cancer des annexes chez les patientes mutées *BRCA1* (91). Enfin, il a été démontré que le pronostic d'un éventuel cancer du sein survenant chez une patiente mutée *BRCA1* ou *BRCA2* n'est pas modifié lorsqu'il survient pendant ou après une grossesse (92). Cependant, tout comme en population générale, le post-partum est une période à risque, par l'effet promoteur de l'hyperoestrogénie secondaire à la grossesse (93).

5.4. Ménopause chirurgicale et traitement hormonal substitutif

La population interrogée dans l'étude apparaît plutôt en faveur de la prescription d'un traitement hormonal substitutif (THS) après annexectomie prophylactique (71,6% des participants) mais les modalités de prescription sont variées. Les recommandations de l'INCa à ce sujet sont méconnues puisque moins de 20% des répondants ont su donner les deux

réponses attendues concernant les indications de prescription du THS. En revanche, les réponses concernant les pratiques vis-à-vis des traitements hormonaux sont concordantes puisque 70% des praticiens contre-indiquant le THS n'étaient pas plus favorables à la prescription d'une contraception oestroprogestative chez ces patientes. Là encore, le sur-risque de cancer du sein lié à la prise d'un traitement hormonal (parfois surévalué selon les études) incite les praticiens à la prudence, malgré les bénéfices connus sur le plan cardiovasculaire et osseux, et en termes de qualité de vie.

- ◆ THS proposé chez les femmes symptomatiques de leur ménopause chirurgicale, même sans mastectomie prophylactique.
- ◆ THS pouvant se discuter chez les femmes sans symptômes climatiques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans.
- ◆ Règles de prescription identiques à celles de la population générale : durée minimale nécessaire et contre-indication formelle en cas d'antécédent de cancer du sein.

Concernant le risque de cancer du sein en population générale, le THM a été fortement incriminé dans la Women's Health Initiative (WHI) en 2002, puisque cette étude fait état d'un sur-risque de cancer du sein de près de 30% (RR 1,26 IC95% (1,00-1,59)) chez les patientes recevant un traitement combiné par voie orale à base d'oestrogène conjugué équin et d'acétate de médroxyprogestérone (94). Cependant la population de cette étude présentait une moyenne d'âge élevée (63,2 ans), une proportion élevée de patientes obèses, et les traitements employés ne correspondaient pas aux recommandations françaises.

Le THM « à la française » comprend en effet l'association du 17 bêta-œstradiol ou du valérate d'œstradiol par voie percutanée ou transdermique à faible dose, à de la progestérone micronisée ou de la dydrogestérone à faible dose dans un schéma combiné avec recherche de la dose efficace la plus faible possible et pour une durée la plus courte possible. Les résultats de la cohorte française E3N suggèrent un léger sur-risque lié à ce type de traitement lorsqu'ils sont pris pendant moins de 6 ans, à la limite de la significativité (RR=1,13 IC95%(0,99-1,29)) (95).

Chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*, deux études récentes de Kotsopoulos ne mettent pas en évidence de sur-risque de cancer du sein en cas de prise d'un THS après annexectomie prophylactique (96,97). Il en est de même dans l'étude de cohorte prospective et multicentrique de Rebbeck, portant sur 462 patientes *BRCA1/2*, où il persiste chez ces patientes une diminution du risque de cancer du sein malgré la prise d'un THS (OR=0,37 IC95%(0,14-0,96)), en comparaison aux patientes n'ayant pas bénéficié d'annexectomie (98).

Dans la population générale, l'annexectomie bilatérale réalisée chez des femmes non ménopausées augmente leur risque de maladie cardiovasculaire (RR=2,62 IC95%(2,05-3,35)) (99) ainsi que leur mortalité cardiovasculaire (OR=1,84 ; IC95% (1,27-2,68)) (100) en l'absence de traitement hormonal substitutif.

Sur le plan rhumatologique, l'impact négatif de la ménopause sur la minéralisation osseuse est bien connu. L'annexectomie bilatérale réalisée en population à haut risque de cancer est également associée à une augmentation de l'ostéoporose (8% d'ostéoporose en cas d'annexectomie versus 3% en absence de chirurgie, p=0,02) (101). Les études de Chapman (102) et Cohen (103) mettent en évidence une forte prévalence de l'ostéopénie (respectivement

23% et 57%) et de l'ostéoporose (respectivement 10% et 14%) à 6 et 3 ans de l'annexectomie prophylactique réalisée chez des patientes présentant une mutation *BRCA*_{1/2} ou à haut risque familial. Dans l'étude de Challberg, la prescription du THS chez les femmes mutées *BRCA*_{1/2} ayant bénéficié d'une chirurgie de réduction de risque annexiel, était associée à une réduction des cas d'ostéopénie et d'ostéoporose : 47% des patientes sans THS avaient à l'ostéodensitométrie un T score inférieur à -1, contre 16% des patientes sous THS (p=0,03) (104).

On constate également, en population générale, une augmentation des troubles cognitifs et du taux de démence chez les femmes annexectomisées en période préménopausique et n'ayant pas reçu de traitement hormonal substitutif (OR= 1.46 ; IC95%(1.13-1.90)). En revanche la différence n'est pas significative pour les patientes sous THS (105). Actuellement, il n'existe pas d'étude spécifique au risque neurologique après annexectomie bilatérale prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA*_{1/2}.

Enfin, l'annexectomie bilatérale chez les patientes mutées asymptomatiques entraîne une altération de la qualité de vie par les symptômes liés à la carence oestrogénique brutale, tels que des troubles de la sexualité, du sommeil et des troubles vasomoteurs (106). Ces symptômes sont d'autant plus marqués si la patiente n'était pas ménopausée avant la prise en charge chirurgicale (107). Plusieurs études ont démontré l'intérêt du THS dans la prise en charge de ces symptômes altérant la qualité de vie (108,109).

6. Aspects psychologiques

La découverte d'une mutation *BRCA* et ses conséquences en termes de sur-risque, de surmédicalisation et de transmission à la descendance confrontent la patiente à une série d'émotions très intenses et présentent un impact psychologique indéniable, justifiant la nécessité d'une prise en charge psychologique adaptée durant toutes les étapes de son parcours.

Première étape de la prise en charge, la recherche de mutation apparaît très souvent comme une épreuve. Le choix de sa réalisation doit être pris librement par la patiente, après l'avoir informée des résultats possibles, des conséquences et de la prise en charge proposée en cas de mise en évidence d'une mutation. La communication autour du risque génétique s'avère complexe puisqu'elle est basée sur des informations probabilistes et des incertitudes, même en cas de mutation identifiée. De plus, chez ces patientes, des histoires familiales de cancer sont souvent associées à une forte charge émotionnelle.

Dans ce contexte, l'acceptabilité et l'adhérence du patient aux programmes de prévention sont indispensables pour leur bonne efficacité et pour en limiter les risques.

Certaines femmes préfèrent ne pas réaliser ce dépistage et occulter l'éventuel sur-risque et ses conséquences. Ce mécanisme de protection est fréquent, et l'équipe médicale se doit d'accepter ce choix. Parfois, un délai de réflexion suffit à faire cheminer la patiente vers une acceptation de la démarche de dépistage. Une consultation avec un psychologue spécialisé en oncogénétique est systématiquement proposée avant le dépistage, et un délai de réflexion est obligatoire pour les patientes indemnes de cancer. Il apparaît important que la patiente puisse

se projeter dans les différentes situations possibles suite au rendu de résultat : en effet, l'absence de mutation retrouvée sur l'analyse génétique peut être vécue difficilement, générant une crainte d'abandon du monde médical chez certaines patientes anxieuses en raison d'une histoire familiale complexe.

L'annonce d'une mutation, par la cascade d'évènements qu'elle déclenche génère une anxiété majeure chez la patiente et nécessite un accompagnement sur le long terme (110). Recevoir une telle information peut changer sa représentation du corps, avoir des conséquences sur les projets de vie, entraîner une peur de la maladie et de la mort, générer de la colère face au destin familial, mais aussi des sentiments d'injustice, d'isolement, et de culpabilité.

Lors de la prise en considération des mesures de dépistage ou de réduction du risque, ces réactions émotionnelles peuvent exagérer la représentation du risque et influencer les prises de décision médicale : à la suite de l'annonce d'un résultat de test *BRCA1/2* positif, la personne se sent vulnérable et peut s'imaginer que la maladie est inévitable.

Après l'annonce du diagnostic, la gestion de l'anxiété et de la culpabilité vis-à-vis de la descendance est une étape cruciale, avec un vécu toujours difficile en cas de transmission mise en évidence.

Les conséquences psychologiques de la surmédicalisation sont également à prendre en compte : la surveillance intensive n'évite pas la maladie et confronte la patiente à l'angoisse répétée du diagnostic (111). Les compléments d'examens tels que les biopsies peuvent devenir difficilement tolérables.

Afin de limiter les désagréments liés aux programmes de dépistage, certaines patientes font le choix d'une chirurgie de réduction de risque mais, là encore, les conséquences psychologiques d'une intervention mutilante, touchant à l'image du corps et à la féminité sont parfois lourdes de conséquences sur le plan psychologique ou sexologique. Une réflexion et un accompagnement multidisciplinaire préalables sont indispensables (65). Enfin, l'annexectomie prophylactique, bien qu'elle soit la seule modalité recommandée à partir de 40-45 ans reste parfois très difficile à accepter chez certaines femmes, par l'atteinte qu'elle porte aux fonctions reproductives et par ses conséquences sur la qualité de vie en raison de la carence oestrogénique brutale.

7. Perspectives d'avenir

7.1. Modalités futures de dépistage du cancer du sein

Cinq grandes perspectives éclairent l'avenir du dépistage du cancer du sein (112) : tout d'abord, l'amélioration des performances de l'imagerie, par l'IRM, la mammographie 3D ou d'autres techniques complémentaires comme l'élastographie ou l'imagerie optique sont en développement et en constante évolution. D'autres alternatives à l'imagerie, notamment par le biais d'analyses sanguines voient le jour : la détection de mutations d'origine tumorale dans l'ADN circulant semble très prometteuse (113). Mais la plus grande technologie médicale n'est rien s'il existe une rupture entre les avancées techniques et l'implication du patient dans ces démarches de dépistage. Certains outils d'information et de sensibilisation sont en cours de développement comme des applications interactives, pour favoriser la compréhension et le suivi personnalisé (114).

7.2. Fimbriectomie radicale

Une alternative chirurgicale à l'annexectomie bilatérale prophylactique est en cours d'évaluation, cette dernière permettrait de retarder l'annexectomie bilatérale chez les femmes souhaitant éviter une ménopause chirurgicale non substituable ou chez celles souhaitant préserver leur fertilité : la fimbriectomie radicale correspond à la résection de la totalité de la trompe, allant de la corne utérine à la fimbria, en réséquant la partie d'ovaire adjacente à la frange de Richard, laissant ainsi en place environ 4/5 des ovaires. Le principe de cette chirurgie repose sur les études précliniques imputant une origine tubaire à quelques-uns des carcinomes séreux de haut grade (115). Une étude multicentrique française (dont les inclusions sont terminées) est en cours pour évaluer l'efficacité de cette alternative (116).

7.3. Hormonoprévention

Chez les femmes mutées qui ne sont pas prêtes à effectuer une mastectomie prophylactique, l'hormonoprévention par modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM) ou inhibiteurs de l'aromatase pourrait être une option intéressante (117). Plusieurs études menées chez des femmes indemnes à haut et moyen risque de cancer du sein (mais non spécifiquement chez les femmes mutées *BRCA1/2*) confirment l'efficacité de ces traitements pour réduire le risque de cancer du sein hormonodépendant : les SERM entraîneraient une réduction de l'incidence des cancers du sein de 30 à 50% entre 0 et 5 ans après la fin du traitement (118–120), et les inhibiteurs de l'aromatase une réduction de 50 à 65% dans un délai de 3 à 5 ans (120–122). Cependant, étant donné les effets indésirables potentiellement graves (augmentation du risque de cancer de l'endomètre et augmentation du risque thromboembolique veineux pour les SERM et diminution de la densité minérale osseuse, symptômes vasomoteurs et arthralgies pour les inhibiteurs de l'aromatase) et l'absence de données directes sur le bénéfice de ces traitements chez les femmes indemnes de cancer et porteuses d'une mutation *BRCA1/2*, ces traitements n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et doivent pour le moment s'envisager dans le cadre d'essais cliniques, afin d'évaluer leur efficacité et de préciser leur balance bénéfice-risque à long terme dans cette population spécifique.

7.4. Diagnostic pré implantatoire

La question de l'indication d'un diagnostic pré implantatoire (DPI) chez un couple dont l'un des deux membres est porteur d'une mutation prédisposant à certains cancers reste non consensuelle (123).

Le DPI consiste à rechercher une anomalie génique ou chromosomique en prélevant quelques cellules sur des embryons obtenus par fécondation in vitro, dans le but de transférer un embryon indemne de la mutation. Une biopsie embryonnaire est réalisée au stade J2-J3, ou au stade de blastocyste. Les différents embryons sont alors testés par des méthodes de cytogénétique ou de biologie moléculaire, en focalisant les recherches sur l'anomalie connue dans la famille. Selon la législation française, le recours au diagnostic préimplantatoire est réservé aux couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic, après avoir identifié la mutation en question chez l'un des parents.

Que penser alors de l'indication du DPI pour les cas de prédispositions génétiques aux cancers en cas de mutation *BRCA* ? Le choix de réaliser un DPI apparaît difficile et personnel : ainsi, dans l'étude de Menon, sur les 102 patientes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*, 77,6% étaient favorables au principe de proposer l'accès au DPI, mais seulement 32,6% l'auraient accepté pour elles-mêmes (124).

En plus de la lourdeur technique du DPI qui nécessite un parcours de prise en charge en AMP, cette méthode souligne surtout des questions éthiques de sélection embryonnaire. En France, le DPI n'est pas proposé chez les couples dont l'un des deux membres présente une mutation *BRCA*, car il s'agit d'une prédisposition à une maladie de pénétrance incomplète, à révélation tardive, bénéficiant d'un programme de prévention, possiblement curable au moment du diagnostic. Cependant, dans les cas où le couple en ferait la demande, et à fortiori en cas d'histoire familiale lourde, leur demande serait étudiée et discutée en réunion pluridisciplinaire, afin d'adapter au mieux la prise en charge de façon personnalisée. Dans tous les cas, en cas de projet de grossesse, un accompagnement médical et psychologique du couple est nécessaire, afin de répondre à leurs interrogations et de les guider dans ce parcours (125).

V. CONCLUSION

Les formes génétiques de cancers liées à la présence d'une mutation constitutionnelle délétère de *BRCA₁* ou *BRCA₂* représentent en moyenne 5 à 10% des cas de cancers du sein et de l'ovaire.

La présence d'une de ces mutations prédispose à une forte augmentation du risque de développer un ou plusieurs cancers du sein et de l'ovaire, survenant à un âge plus jeune.

Dans le cadre du programme de santé publique, des actions de dépistage et de prévention ont vu le jour ces dernières années. L'information des praticiens et le développement des consultations d'oncogénétique ont permis une forte augmentation du dépistage des formes génétiques de cancers du sein et de l'ovaire. De plus, des prises en charges spécifiques chez les patientes mutées atteintes d'un cancer ainsi que des programmes de prévention adaptés chez les patientes indemnes de cancer ont pu être mis en place.

Les recommandations de l'INCa de 2017 encadrent ainsi le suivi et la pratique gynécologique autour des patientes porteuses d'une mutation *BRCA_{1/2}* indemnes de cancer, en proposant des conduites à tenir en termes de dépistage, de chirurgie prophylactique, ou de prise en charge des différents événements de leur parcours gynécologique.

Notre étude a permis d'évaluer les connaissances et les pratiques des gynécologues picards concernant ces recommandations. Le taux global de réponses correctes de 57,7% montre qu'une partie de ces notions est déjà acquise et ancrée dans les pratiques mais qu'un travail d'information et de mise au point reste nécessaire, notamment chez les praticiens ne suivant pas ou peu de patientes mutées.

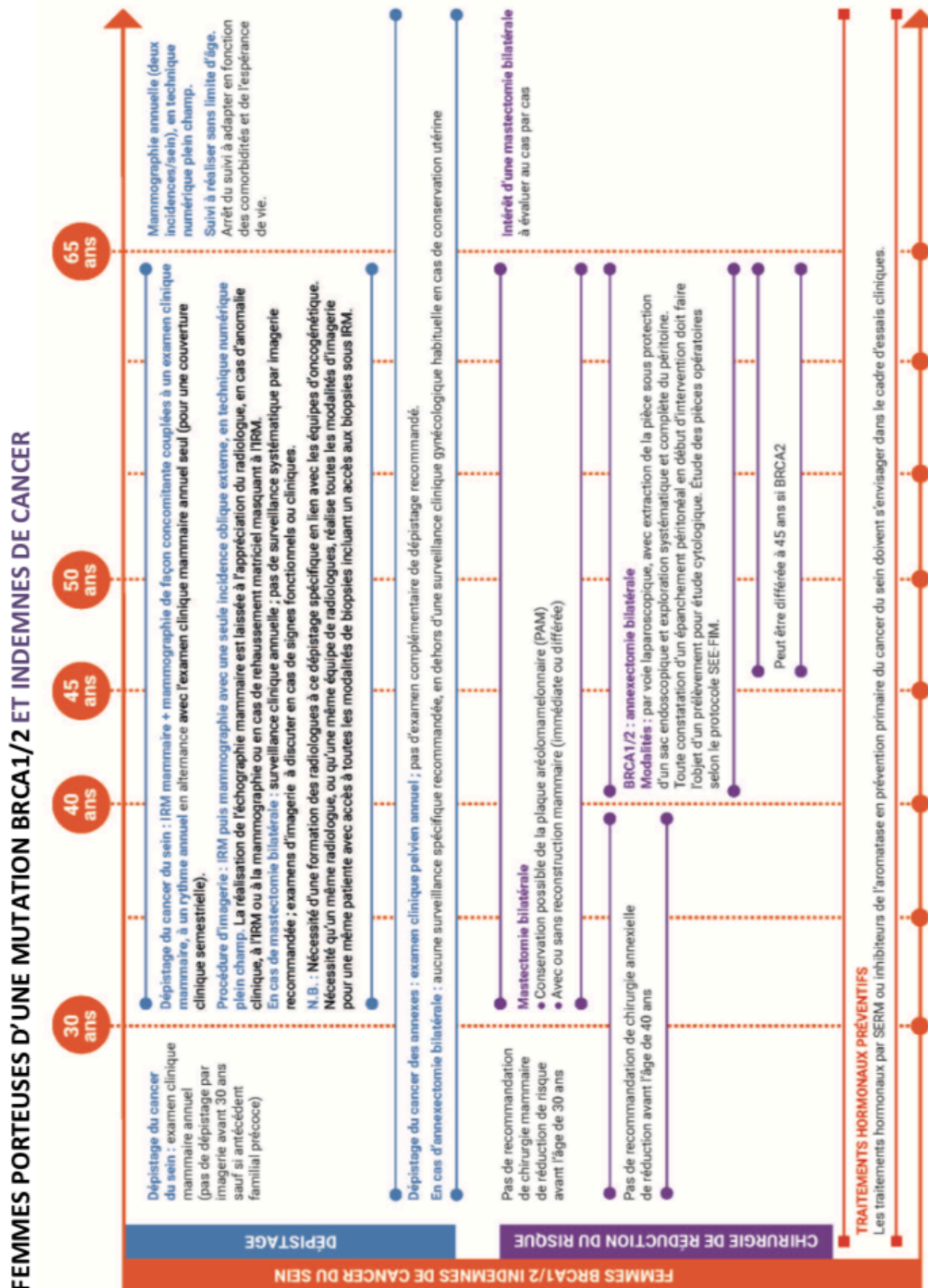
Cependant, il est important de rappeler que les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente.

Par ce travail, une action de sensibilisation a été réalisée auprès des gynécologues picards, et l'envoi d'un résumé des dernières recommandations aux praticiens qui en ont fait la demande permettra de diffuser l'information.

La prévention et la prise en charge globale et personnalisée du patient sont en effet deux des principaux axes développés par le gouvernement dans son 3^{ème} plan cancer qui se clôture en 2019.

ANNEXES

Annexe 1 : Recommandations de l'INCa concernant la détection précoce du cancer du sein et des annexes et les stratégies de réduction de risque chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* indemnes de cancer



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SYNTHÈSE FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2
 Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

Annexe 2 : Aide-mémoire concernant la prise en charge gynécologique des patientes mutées $BRCA_{1/2}$ indemnes de cancer, envoyé aux praticiens en ayant fait la demande

Prise en charge gynécologique des patientes porteuses d'une mutation $BRCA_{1/2}$ indemnes de cancer

Dépistage

Cancer du sein :

- 20-29 ans : Examen clinique annuel. IRM discutée au cas par cas si atcd familial précocé, pas de mammographie.
- 30-65ans : Examen clinique semestriel en alternance radiologue / gynécologue. IRM mammaire annuelle, suivie dans le même temps d'une mammographie 1 incidence. Pas d'échographie systématique.
- > 65 ans : Examen clinique semestriel en alternance radiologue / gynécologue. Mammographie 2 incidences annuelle

Cancer des annexes :

- Examen gynécologique annuel
- Aucun examen complémentaire recommandé

Chirurgie prophylactique

Mastectomie bilatérale :

- Proposée à partir de 30 ans, à discuter au cas par cas après 65 ans.
- Conservation de la PAM et reconstruction immédiate possibles.
- Nouveau bilan d'imagerie avant la chirurgie si le dernier date de plus de 6 mois.
- Pas de surveillance par imagerie dans les suites.
- Surveillance clinique annuelle.

Annexectomie bilatérale :

- Recommandée dès 40 ans et peut être différée à 45 ans si mutation $BRCA_2$.
- Pas d'alternance de surveillance possible.
- Exploration du péritoine sans prélevement systématique.
- Echographie pelvienne et dosage du CA125 en préopératoire.
- Dans les suites, simple surveillance clinique annuelle.

Approches hormonales

Contraception : Toute contraception hormonale peut être proposée, selon les mêmes règles de prescription qu'en population générale.

Grossesse : Bilan d'imagerie mammaire (IRM+mammographie) datant de moins d'un an si la patiente a plus de 30 ans. Examen clinique mammaire mensuel pendant la grossesse.

AMP : Mêmes règles de prescription qu'en population générale, la stimulation ovarienne n'est pas contre-indiquée, et ne modifie pas les modalités de dépistage. Comme en population générale, induction de l'ovulation par clomid limitée à 6 cycles.

THS après annexectomie prophylactique :

Indiqué en cas de syndrome climatérique invalidant (même en absence de mastectomie prophylactique), selon les mêmes règles de prescription qu'en population générale. Il peut se discuter chez les patientes asymptomatiques ayant eu une annexectomie avant 45 ans.

Indications de consultation en oncogénétique (syndrome sein-ovaire) :

- Score Eisinger ≥ 3 (somme des événements d'une même branche parentale) : K sein bilatéral, K ovaire < 70 ans, K sein homme, K sein < 30 ans = 4
K sein 30-39 ans = 3 K sein 40-49 ans = 2 K sein ≥ 50 ans = 1

➔ Adresser si possible le cas index présentant la forme la plus évocatrice d'une forme génétique

- Consultation indiquée en cas d'atcd personnel de K sein < 40 ans, K triple négatif < 51 ans, K sein bilatéral, K sein homme, K sein + ovaire, K ovaire < 71 ans

Annexe 3 : Questionnaire envoyé aux praticiens

Prise en charge gynécologique des patientes mutées *BRCA₁* et *BRCA₂* indemnes de cancer

Votre profil

1) Quelle formation avez-vous ?

- A) Gynécologue obstétricien
- B) Gynécologue médical
- C) Autre :

2) Depuis quelle année exercez-vous ?

3) Quelles sont vos différentes activités ?

- A) Consultations de gynécologie
- B) Consultations de cancérologie
- C) Chirurgie cancérologique
- D) Autre chirurgie
- E) Consultations de médecine de la reproduction
- F) Suivi obstétrical
- G) Échographies gynécologiques et obstétricales
- H) Autre :

4) Quel est votre lieu d'exercice ?

- A) Hôpital
- B) Clinique
- C) Cabinet de ville
- D) Mixte

5) Vous êtes :

- A) Un homme
- B) Une femme

Généralités

6) En consultation gynécologique classique, vous recherchez les antécédents familiaux de cancers :

- A) Gynécologiques
- B) Pour tous les types de cancer
- C) Chez les apparentés de sexe féminin
- D) Systématiquement pour les 2 sexes
- E) Chez les apparentés au premier degré uniquement
- F) Chez les apparentés au premier et deuxième degré

7) Concernant la consultation d'oncogénétique, avez-vous connaissance du score d'Eisinger ?

- A) Parfaitement
- B) Oui, sans en connaître pour autant tous les items
- C) Pas du tout

8) L'utilisez-vous en pratique ?

- A) Très souvent
- B) Parfois
- C) Jamais

9) Avez-vous déjà adressé une ou des patientes en consultation d'oncogénétique ?

- A) Oui
- B) Non

10) Si oui, combien en moyenne par an ?

11) Si non, pourquoi ?

- A) Absence de patiente concernée par ce dépistage
- B) Non connaissance des indications d'adressage
- C) Manque d'information concernant l'endroit où adresser la patiente
- D) Refus de la patiente
- E) Autre, précisez :

12) Suivez-vous des patientes présentant une mutation BRCA1 ou 2 ?

- A) Non (passez à la question 14)
- B) Oui, moins de 5
- C) Oui, entre 5 et 10
- D) Oui, plus de 10

13) Si oui, parmi ces patientes mutées, sauriez-vous estimer la proportion de patientes :

- A) Atteintes d'un cancer du sein :
- B) Atteintes d'un cancer de l'ovaire :
- C) Asymptomatiques, indemnes de cancer :
- D) Je ne sais pas

14) Avez-vous un ou plusieurs contacts référents en oncogénétique ?

- A) Oui, au CHU d'Amiens
- B) Oui, ailleurs, précisez :
- C) Non

Suivi des patientes mutées indemnes de cancer

15) Quel est, selon vous, la référence en matière d'imagerie pour le suivi mammaire des patientes mutées asymptomatiques ?

- A) IRM mammaire
- B) Mammographie 2 incidences + échographie
- C) IRM mammaire + mammographie 1 incidence
- D) IRM mammaire + mammographie 2 incidences

- 16) D'après vous, le complément d'examen par une échographie est-il systématique ?
- A) Oui
 - B) Non
- 17) Pensez-vous que la mammographie doit être réalisée :
- A) De façon concomitante à l'IRM
 - B) De façon espacée afin de couvrir au mieux le calendrier de dépistage
- 18) A quelle fréquence proposeriez-vous ces examens ?
- A) Tous les 2 ans
 - B) Annuelle
 - C) Semestrielle
- 19) D'après vous, quelle tranche d'âge est concernée par le dépistage par IRM ?
- A) 20 – 65 ans
 - B) 30 – 65 ans
 - C) 20 – 80 ans
 - D) 30 – 80 ans
- 20) Lorsque le dépistage par imagerie est débuté, à quelle fréquence réalisez-vous un examen clinique mammaire, complémentaire à celui du radiologue ?
- A) Trimestrielle
 - B) Semestrielle
 - C) Annuelle
- 21) Si vous suivez des patientes mutées et asymptomatiques, pouvez-vous estimer la proportion de celles qui ont fait le choix d'une surveillance mammaire rapprochée plutôt que d'une mastectomie bilatérale prophylactique ?
- A) Oui, environ :
 - B) Je ne sais pas
 - C) Je ne suis pas concerné(e) par cette patientèle
- 22) Concernant le dépistage du cancer des annexes, à quelle fréquence réalisez-vous un examen clinique gynécologique chez une patiente mutée asymptomatique ?
- A) Trimestrielle
 - B) Semestrielle
 - C) Annuelle
- 23) Quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous dans le cadre de cette surveillance, avant que l'annexectomie prophylactique ne soit indiquée ?
- A) Échographie pelvienne
 - B) Scanner abdomino pelvien
 - C) IRM pelvienne
 - D) TEP scanner
 - E) Dosage du CA 125
 - F) Aucun

Chirurgie prophylactique

24) Quel est votre avis concernant la mastectomie bilatérale prophylactique chez les patientes mutées indemnes de cancer ?

- A) C'est une option de choix, qui doit être systématiquement discutée avec la patiente
- B) Elle doit être évitée au profit d'une surveillance radiologique
- C) Elle est préférable à la surveillance radiologique

25) D'après vous, à partir de quel âge la mastectomie prophylactique peut-elle être proposée ?

- A) 20 ans
- B) 30 ans
- C) 40 ans

26) Quelle surveillance proposeriez-vous après une chirurgie prophylactique mammaire ?

- A) Un examen clinique une échographie et une IRM mammaire, annuels
- B) Un examen clinique et une échographie, annuels
- C) Un examen clinique annuel, complété d'une imagerie en cas de point d'appel

27) Concernant l'annexectomie prophylactique après accomplissement du projet de grossesse :

- A) Elle est recommandée à partir de 30 ans en cas de mutation BRCA1, et 35 ans en cas de mutation BRCA2
- B) Elle est recommandée à partir de 40 ans en cas de mutation BRCA1, et 45 ans en cas de mutation BRCA2
- C) Elle peut être remplacée par une surveillance par imagerie, quel que soit l'âge de la patiente

Prise en charge des patientes mutées indemnes de cancer

28) D'après vous, l'utilisation d'oestroprogestatifs est-elle contre indiquée chez ces patientes ?

- A) Oui, qu'il y ait eu mastectomie prophylactique ou non
- B) Oui, en absence de mastectomie prophylactique
- C) Non, en absence des contre-indications habituelles

29) Prescrieriez-vous une contraception hormonale à une femme mutée asymptomatique ?

- A) Non, uniquement une contraception non hormonale
- B) Oui, une contraception microprogestative
- C) Oui, un DIU au lévonorgestrel
- D) Oui, une contraception oestroprogestative

30) Quelle attitude adopteriez-vous, devant une jeune femme mutée, asymptomatique, qui vous fait part d'un désir de grossesse ?

- A) Vous lui déconseillez la grossesse
- B) Bilan d'imagerie en pré conceptionnel, quel que soit l'âge de la patiente
- C) Bilan d'imagerie en pré conceptionnel si la patiente a plus de 30 ans
- D) Échographie mammaire pendant le premier trimestre
- E) Examen clinique mammaire mensuel

31) Seriez-vous favorable à une demande de diagnostic pré implantatoire pour un couple dont l'un des deux membres présente une mutation BRCA ?

- A) Oui
- B) Non
- C) Je ne sais pas

32) En cas d'infertilité, une prise en charge en AMP avec traitement hormonal par gonadotrophines vous semble-t-elle possible chez une patiente mutée asymptomatique ?

- A) Oui, sous condition d'un bilan d'imagerie mammaire normal
- B) Non

33) D'après vous, la prescription de citrate de clomiphène chez une femme porteuse d'une mutation BRCA et asymptomatique :

- A) Est contre indiquée
- B) Répond aux mêmes règles de prescriptions que dans la population générale

34) Quel est votre avis concernant le traitement hormonal substitutif après annexectomie chez une patiente mutée indemne de cancer ?

- A) Il est contre indiqué
- B) Il peut être proposé chez toute femme symptomatique de cette ménopause chirurgicale
- C) Il peut être proposé chez une patiente présentant un syndrome climatérique si elle a bénéficié d'une mastectomie prophylactique
- D) Il peut être proposé chez les patientes ayant eu une annexectomie avant 45 ans, même en l'absence de syndrome climatérique

Merci

BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast Edinb Scotl.* juin 2012;21(3):242-52.
3. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Uhry Z, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017.
4. Colonna M, Chatignoux E, Remonet L, et al. Estimation de l'incidence départementale des cancers en France métropolitaine 2008-2010.
5. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remonet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 - Tumeurs solides -
6. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remonet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 / Partie 1 - Tumeurs solides -
7. Cordina-Duverger E, Guénel P. Chapitre1 - Épidémiologie des cancers du sein. In: *Cancer du Sein.* Elsevier Masson; 2016. p. 5-10.
8. Lavoué V, Huchon C, Daraï E. Prise en charge initiale du cancer épithélial de l'ovaire. Introduction aux Recommandations de pratiques cliniques françaises communes de FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY et labélisées par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 févr 2019;47(2):93-4.
9. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2017;26(1):55-62.
10. Viassolo V, Ayme A, Chappuis PO. Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la femme* (2016).
11. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* avr 2016;2(4):482-90.
12. de Pauw A, Jolissaint L, Fréneaux P, Rouleau É, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B. Les formes héréditaires des cancers de l'ovaire. *Bull Cancer (Paris).* 1 avr 2012;99(4):453-62.
13. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P-H, Lansac J, Lefranc J-P, et al. Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers. *Pathol Biol (Paris).* mai 2006;54(4):230-50.
14. Institut national du cancer. Cancer du sein - Quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ?
15. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. 2014.
16. de Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Imag Femme.* 1 juin 2014;24(2):97-104.

17. Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, INCa, février 2019.
18. Noguès C. Chapitre2 - Prédiposition génétique au cancer du sein. In: Cancer du Sein. Elsevier Masson; 2016 p. 9-13.
19. Chen C-C, Feng W, Lim PX, Kass EM, Jasin M. Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* mars 2018;2:313-36.
20. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 4 juin 2015;372(23):2243-57.
21. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 20 2017;317(23):2402-16.
22. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RMM, Ramsay E, Hughes D, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* avr 2012; 44(5):475-6.
23. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* août 2011;43(9):879-82.
24. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann J-J, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet EJHG.* nov 2014;22(11):1305-13.
25. Li J, Meeks H, Feng B-J, Healey S, Thorne H, Makunin I, et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. *J Med Genet.* janv 2016;53(1):34-42.
26. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenaue O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bull Cancer (Paris).* oct 2018;105(10):907-17.
27. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* nov 2008;29(11):1282-91.
28. Rousset-Jablonski C, Gompel A. Screening for familial cancer risk: Focus on breast cancer. *Maturitas.* nov 2017;105:69-77.
29. King M-C, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 24 oct 2003;302(5645):643-6.
30. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer.* 15 mai 2009;115(10):2222-33.
31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. *Semin Surg Oncol*. juin 2000;18(4):287-95.
35. 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.
36. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. mai 2010;23 Suppl 2:S46-51.
37. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 avr 2004;10(7):2473-81.
38. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2010;119(1):13-24.
39. van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hoening MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2016;34(5):409-18.
40. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 26 avr 2011;104(9):1384-92.
41. 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.
42. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. juin 2012;11(2):235-42.
43. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. oct 2016;95(40):e4975.
44. Kurnit KC, Coleman RL, Westin SN. Using PARP Inhibitors in the Treatment of Patients With Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 15 nov 2018;19(12):1.
45. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. janv 2015;16(1):87-97.
46. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib

Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 01 2016;375(22):2154-64.

47. Institut national du cancer. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2. Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
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. 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.
58. 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.

59. 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.
60. van der Velde NM, Mourits MJE, Arts HJG, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer*. 15 févr 2009;124(4):919-23.
61. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer*. 27 mars 2006;94(6):814-9.
62. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI-M, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 13 juill 2019;
63. Zakhireh J, Fowble B, Esserman LJ. Application of screening principles to the reconstructed breast. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2010;28(1):173-80.
64. Hagen AI, Mæhle L, Vedå N, Vetti HH, Stormorken A, Ludvigsen T, et al. Risk reducing mastectomy, breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Edinb Scotl*. févr 2014;23(1):38-43.
65. den Heijer M, Seynaeve C, Timman R, Duivenvoorden HJ, Vanheusden K, Tilanus-Linthorst M, et al. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: a prospective long-term follow-up study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2012;48(9):1263-8.
66. Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer--prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *Breast Edinb Scotl*. déc 2010;19(6):462-9.
67. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health*. 12 déc 2014;14:150.
68. 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.
69. 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.
70. Heemskerk-Gerritsen B a. M, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MGEM, Collée JM, van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst*. mai 2015;107(5).
71. Finch A, Metcalfe K, Lui J, Springate C, Demsky R, Armel S, et al. Breast and ovarian cancer risk perception after prophylactic salpingo-oophorectomy due to an inherited mutation in the BRCA1 or BRCA2 gene. *Clin Genet*. mars 2009;75(3):220-4.
72. Finch A, Metcalfe KA, Chiang J, Elit L, McLaughlin J, Springate C, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a

BRCA mutation. *Psychooncology*. janv 2013;22(1):212-9.

73. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 07 2017;377(23):2228-39.

74. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2010;19(10):2496-502.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

79. Sergantanis TN, Diamantaras A-A, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. févr 2014;20(1):106-23.

80. Gennari A, Costa M, Puntoni M, Paleari L, De Censi A, Sormani MP, et al. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2015;150(2):405-13.

81. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):761-9.

82. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P, et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control CCC*. déc 2008;19(10):1111-9.

83. Silva I dos S, Wark PA, McCormack VA, Mayer D, Overton C, Little V, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer*. 2 juin 2009;100(11):1824-31.

84. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med*. 22 sept 1994;331(12):771-6.

85. Siristatidis C, Sergantanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. avr 2013;19(2):105-23.

86. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirow D, Ben-Baruch G, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril*. mai 2015;103(5):1305-12.
87. Jégu M, Some Der A, Morcel K, Abadie C, Fritel X, Levêque J. Breast and ovarian cancer due to BRCA1&2 hereditary cancer predisposition syndrome and reproduction: literature review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. janv 2015;44(1):10-7.
88. Terry MB, Liao Y, Kast K, Antoniou AC, McDonald JA, Mooij TM, et al. The Influence of Number and Timing of Pregnancies on Breast Cancer Risk for Women With BRCA1 or BRCA2 Mutations. *JNCI Cancer Spectr*. déc 2018;2(4):pky078.
89. Toss A, Grandi G, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, De Matteis E, et al. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. *Oncotarget*. 7 févr 2017;8(6):9144-54.
90. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res BCR*. 9 mars 2012;14(2):R42.
91. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol*. 1 oct 2004;160(7):613-8.
92. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2013;142(1):177-85.
93. Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh S-F, Ekblom A, Hsieh C-C. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control CCC*. mai 2002;13(4):299-305.
94. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17 juill 2002;288(3):321-33.
95. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2014;145(2):535-43.
96. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2016;155(2):365-73.
97. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 1 août 2018;4(8):1059-65.
98. 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.
99. Atsma F, Bartelink M-LEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and

early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause N Y N*. avr 2006;13(2):265-79.

100. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause N Y N*. févr 2009;16(1):15-23.

101. Michelsen TM, Dørum A, Dahl AA. A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. avr 2009;113(1):128-33.

102. Chapman JS, Powell CB, McLennan J, Crawford B, Mak J, Stewart N, et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. *Gynecol Oncol*. août 2011;122(2):339-43.

103. Cohen JV, Chiel L, Boghossian L, Jones M, Stopfer JE, Powers J, et al. Non-cancer endpoints in BRCA1/2 carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer*. mars 2012;11(1):69-75.

104. Challberg J, Ashcroft L, Lalloo F, Eckersley B, Clayton R, Hopwood P, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. *Br J Cancer*. 28 juin 2011;105(1):22-7.

105. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 11 sept 2007;69(11):1074-83.

106. D'Alonzo M, Piva E, Pecchio S, Liberale V, Modaffari P, Ponzzone R, et al. Satisfaction and Impact on Quality of Life of Clinical and Instrumental Surveillance and Prophylactic Surgery in BRCA-mutation Carriers. *Clin Breast Cancer*. 26 juill 2018;

107. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. avr 2011;121(1):163-8.

108. Vermeulen RFM, Beurden M van, Kieffer JM, Bleiker EMA, Valdimarsdottir HB, Massuger LFAG, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;84:159-67.

109. Chan JL, Senapati S, Johnson LNC, DiGiovanni L, Voong C, Butts SF, et al. Risk factors for sexual dysfunction in BRCA mutation carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Menopause N Y N*. 16 juill 2018;

110. Lombardi L, Bramanti SM, Babore A, Stuppia L, Trumello C, Antonucci I, et al. Psychological aspects, risk and protective factors related to BRCA genetic testing: a review of the literature. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 15 juin 2019;

111. Brédart A, Kop J-L, Fall M, Pelissier S, Simondi C, Dolbeault S, et al. Anxiety and specific distress in women at intermediate and high risk of breast cancer before and after surveillance by magnetic resonance imaging and mammography versus standard mammography. *Psychooncology*. nov 2012;21(11):1185-94.

112. Delaloge S, Bachelot T, Bidard F-C, Espie M, Brain E, Bonnefoi H, et al. Breast cancer screening: On our way to the future. *Bull Cancer (Paris)*. 2016;103(9):753-63.

113. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, Cochran R, Croessmann S, Zabransky DJ, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 mai 2014;20(10):2643-50.
114. Cohen SA, Scherr CL, Nixon DM. An iPhone Application Intervention to Promote Surveillance Among Women with a BRCA Mutation: Pre-intervention Data. *J Genet Couns.* avr 2018;27(2):446-56.
115. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. « Primary peritoneal » high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* mars 2011;120(3):470-3.
116. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat J-P, Taieb S, Adenis C, et al. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol.* 1 juin 2011;121(3):472-6.
117. Sénéchal C, Reyat F, Callet N, This P, Noguès C, Stoppa-Lyonnet D, et al. [Hormonotherapy for breast cancer prevention: What about women with genetic predisposition to breast cancer?]. *Bull Cancer (Paris).* mars 2016;103(3):273-81.
118. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet Lond Engl.* 25 mai 2013;381(9880):1827-34.
119. Nelson HD, Smith MEB, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 16 avr 2013;158(8):604-14.
120. Mocellin S, Pilati P, Briarava M, Nitti D. Breast Cancer Chemoprevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Natl Cancer Inst.* févr 2016;108(2).
121. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 22 mars 2014;383(9922):1041-8.
122. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 23 juin 2011;364(25):2381-91.
123. Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers - Site des professionnels - Agence de la biomédecine. 2006.
124. Menon U, Harper J, Sharma A, Fraser L, Burnell M, ElMasry K, et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod Oxf Engl.* juin 2007;22(6):1573-7.
125. Gietel-Habets JJG, de Die-Smulders CEM, Derks-Smeets I a. P, Tibben A, Tjan-Heijnen VCG, van Golde R, et al. Support needs of couples with hereditary breast and ovarian cancer during reproductive decision making. *Psychooncology.* juill 2018;27(7):1795-801.

ABSTRACT

Background: Compared to the general population, women with *BRCA* mutation have an increased risk of developing breast and/or ovarian cancers at an early age. In 2017, in France, the National Institute of Cancer proposed guidelines about screening, prophylactic surgeries, and gynecological issues in *BRCA* mutation carriers with no cancer history. The aim of this study was to evaluate the knowledge of Picardie's gynecologists regarding these patients' gynecologic issue.

Design: We conducted a descriptive, observational study, that assessed the knowledge and practices of medical gynecologists and obstetricians through a questionnaire, sent to 161 physicians.

Results: Of the 67 gynecologists who participated in this study (participation rate of 41.6%), 21 (31.3%) had no patients with *BRCA*_{1/2} mutation. Of the remaining gynecologists, 26 (38.8%) had between 1 and 5 *BRCA* carriers, 15 (22.4%) had between 5 and 10, and 5 gynecologists (7.5%) estimated that they had more than 10 carriers amongst their patients. The overall knowledge rate of the recommendations was 57.7%. Concerning screening of patients, 56.5% of the practitioners followed the recommendations. The rate of right answers was 70.7% regarding the knowledge of prophylactic surgeries, and 52.7% regarding gynecological issues in the context of *BRCA* mutation carriers. Subgroup analysis showed lower knowledge rates of the recommendations among practitioners who did not follow patients with *BRCA* mutation, but with no statistical significance.

Conclusion: Even though Picardie's gynecologists are starting to apply the recommendations concerning the management of cancer-free patients with *BRCA*_{1/2} mutation, more information and updates are still required, especially among the practitioners who do not follow this patient group.

KEYWORDS

Hereditary breast and ovarian cancer – *BRCA*_{1/2} mutation – screening – prophylactic surgery – contraception – infertility – pregnancy – hormone replacement therapy.

PRISE EN CHARGE GYNÉCOLOGIQUE DES PATIENTES MUTÉES *BRCA₁/BRCA₂* INDEMNES DE CANCER PAR LES GYNÉCOLOGUES DE PICARDIE

RÉSUMÉ

Introduction : Les patientes porteuses d'une mutation *BRCA_{1/2}* présentent par rapport à la population générale, un sur-risque de développer des cancers du sein et/ou de l'ovaire à un âge précoce. En 2017, l'Institut National du Cancer a proposé des recommandations concernant le dépistage, les stratégies de réduction du risque, et les approches hormonales à envisager chez ces patientes indemnes de cancer. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les connaissances des gynécologues de Picardie concernant le suivi gynécologique de ces patientes.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive, observationnelle qui relatait les connaissances et les pratiques des gynécologues médicaux et obstétriciens de Picardie, par le biais d'un questionnaire de 34 questions, envoyé à 161 praticiens.

Résultats : Sur les 67 gynécologues ayant participé à cette étude (soit un taux de participation de 41,6%), 21 praticiens (soit 31,3%) ne suivaient aucune patiente porteuse d'une mutation *BRCA_{1/2}*, 26 (38,8%) avaient dans leur patientèle entre 1 et 5 patiente(s) mutée(s), 15 (22,4%) en suivaient entre 5 et 10, et 5 (7,5%) estimaient en suivre plus de 10. Le taux global de réponses correctes aux questions portant sur les dernières recommandations était de 57,7%. Les questions portant sur le dépistage présentaient un taux global de bonnes réponses de 56,5%. Ce taux était de 70,7% pour les items portant sur les chirurgies prophylactiques, et de 52,7% pour les questions concernant l'approche hormonale. Une analyse en sous-groupe mettait en évidence des taux de réponses correctes inférieurs chez les praticiens ne suivant pas ou peu de patientes mutées, sans différence significative.

Conclusion : La prise en charge spécifique des patientes porteuses d'une mutation *BRCA_{1/2}* indemnes de cancer est en partie acquise par les gynécologues picards, mais un travail d'information et quelques mises à jour restent nécessaires, notamment chez les praticiens ne suivant pas ou peu de patientes mutées.

MOTS CLÉS

Formes génétiques de cancers du sein et de l'ovaire – mutation *BRCA_{1/2}* – dépistage – chirurgie prophylactique – contraception – infertilité – grossesse – traitement hormonal substitutif.