



HAL
open science

Cancers très précoces du sein et des ovaires chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 : prévalence et influence sur l'âge du diagnostic des apparentées

Marion Imbert-Bouteille

► To cite this version:

Marion Imbert-Bouteille. Cancers très précoces du sein et des ovaires chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 : prévalence et influence sur l'âge du diagnostic des apparentées. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02860249

HAL Id: dumas-02860249

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02860249>

Submitted on 8 Jun 2020

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

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



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

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
par
Marion IMBERT-BOUTEILLE

le 24 Mai 2019

TITRE

Cancers très précoces du sein et des ovaires
chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* : prévalence
et influence sur l'âge du diagnostic des apparentées

*Very-early-onset breast and ovarian cancers in BRCA1/2 carrier
women: prevalence and influence on cancers early onset in
relatives*

Directeur de thèse : Professeur Pascal PUJOL

JURY

Président :	Professeur Pascal PUJOL
Assesseurs :	Professeur Patrice TAOUREL Professeur Marc YCHOU Professeur David GENEVIEVE
Membre invité :	Docteur Carole CORSINI

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
par
Marion IMBERT-BOUTEILLE

le 24 Mai 2019

TITRE

Cancers très précoces du sein et des ovaires
chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* : prévalence
et influence sur l'âge du diagnostic des apparentées

*Very-early-onset breast and ovarian cancers in BRCA1/2 carrier
women: prevalence and influence on cancers early onset in
relatives*

Directeur de thèse : Professeur Pascal PUJOL

JURY

Président :	Professeur Pascal PUJOL
Assesseurs :	Professeur Patrice TAOUREL Professeur Marc YCHOU Professeur David GENEVIEVE
Membre invité :	Docteur Carole CORSINI

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019
PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude

BLANC François

BOULENGER Jean-Philippe

BOURREL Gérard

BRINGER Jacques

CLAUSTRES Mireille

DAURES Jean-Pierre

DAUZAT Michel

DEDET Jean-Pierre

ELEDJAM Jean-Jacques

GUERRIER Bernard

JOURDAN Jacques

MARES Pierre

MAURY Michèle

MILLAT Bertrand

MAUDELONDE Thierry

MONNIER Louis

PREFAUT Christian

PUJOL Rémy

SULTAN Charles

TOUCHON Jacques

VOISIN Michel

ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétiq ue
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale,

addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénérologie
MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie
MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement les Professeurs, membres du jury :

Professeur PUJOL, Président du Jury et Directeur de Thèse,

Merci de me faire la joie et l'honneur d'avoir dirigé ce travail de Thèse et de présider ce jury. Je vous remercie de votre confiance et vous suis reconnaissante du soin que vous prenez à ce que tout travail se déroule dans la bienveillance.

Professeur TAOUREL,

Votre présence souligne la richesse des interactions entre nos disciplines. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury de Thèse et je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté d'y siéger.

Professeur YCHOU,

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de Thèse et de juger mon travail. Votre présence, symbole de l'étroite et riche collaboration entre nos disciplines, est pour moi un honneur.

Professeur GENEVIEVE,

Merci de me faire l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury de Thèse. Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de cette discipline passionnante qu'est la génétique. Votre dynamisme et l'attention que vous portez à la formation des internes sont remarquables et je vous en suis reconnaissante.

Je tiens à remercier particulièrement le Docteur CORSINI,

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de Thèse et de juger mon travail. Ta grande exigence professionnelle mais aussi ton humanité envers les patients sont des modèles pour moi. Mes remerciements portent bien au-delà.

A toi, mon Amour. Nous deux seuls savons l'immensité du merci que je te dois et te donne ici. L'infini et l'insensé ne s'écrivent pas.

A Côme, notre petit bonhomme solaire, petit bouillon de bonheur.

REMERCIEMENTS

A MA FAMILLE, LA " VRAIE " ET CELLE DE COEUR

A vous, mes parents que j'aime profondément. Papa, j'aurais dû continuer de t'observer pour me convaincre de ne pas me lancer. Maman, j'aurais dû t'écouter et mieux me préserver. Et pourtant, je suis là au bout de ces 11 années maintenant bientôt achevées. Merci mille fois de m'avoir malgré tout encouragée, portée et protégée. L'énergie et la confiance pour tout entreprendre, c'est à vous que je la dois. Merci de votre soutien de chaque instant et de votre générosité.

A vous, mes grands-parents chéris. Aujourd'hui, vous êtes bien là tous les deux, l'un assis sur les bancs de cette salle des Actes, et tous les deux dans mon coeur, chaque instant et pour toujours.

A toi Benoît, Ben, mon grand frère qui dois te demander vers quel nouveau métier je vais encore vouloir aller...;) Malgré nos différences, ta présence dans ma vie m'a toujours comblée, le lien qui m'unit à toi n'a que faire de l'océan atlantique qui nous sépare désormais. Ta présence ici et aujourd'hui me comble de bonheur. Il ne manque qu'Aurélie et Loulou, mon fantastique neveu adoré.

A toi, Aurélie, "mon Leeloo", merci d'être là aujourd'hui, et dans ma vie. Merci de cette complicité entre nous, qui est l'une de mes plus belles sources d'énergie depuis que nous nous sommes rencontrés il y a presque 25 ans, déjà... Merci d'avoir fait entrer Thibault dans nos vies, et vos petits trésors, Elina et "mon chouchou d'amour de filleul", Léo.

A vous, mes amies, Marie, Sarah et Eloïse, avant de devenir les marraines de Côme, vous avez été "mes" bonnes fées et avez illuminé mes premiers mois d'internat, si sombres, de votre bienveillance et de votre énergie que j'admire. Notre quatuor, solidaire, drôle et à toute épreuve (je l'espère), est la plus belle rencontre de mon internat. Comptez sur mon amitié et mon affection autant que je sais pouvoir compter sur la vôtre. Et longue vie à "la Tourette à l'Institut";) !!!

A toi Ingrid, ma toute petite "demi"-soeur que j'adore ("mais pourquoi "demi", j'ai 2 jambes et 2 bras tu sais ?!?"). Je ne suis pas toujours une grande "demi"-soeur à la hauteur mais merci de bien vouloir quand même rester "ma Grenouille".

A toi, Maren, toi qui excelles autant en physique des matériaux, qu'en traduction, en pâtisserie ou en couture et confection de déguisements, tu m'as appris que l'on pouvait savoir faire tout cela et en être fière.

A toi, Steph', merci de m'avoir acceptée comme "jolie-fille". Merci de ton soutien indéfectible et de tout l'amour que tu donnes à Côme, comme un vrai grand-père.

A vous, Clarisse et Julien, "Loupette Terrible et Theíos Tsoulían", merci d'être cet oncle et cette tante si drôles, fantaisistes et tendres à la fois. Votre trajectoire indépendante, toujours en quête du Beau, est pour moi un modèle de liberté. Merci d'avoir fait le déplacement aujourd'hui pour partager ce moment.

A toi, Olivier, qui as été un tonton en or au cours de cette P1 à Paris, année si particulière... Des galettes au beurre salé (avec beauuuuuucoup de beurre salé) aux déménagements impromptus en passant par la remise en selle pour les exercices de proba, ton soutien "multifacettes" et précieux m'a énormément touchée !

REMERCIEMENTS

A TOUTES CELLES ET CEUX QUI ONT TRANSFORME MES ETUDES DE MEDECINE

Au Professeur Uzan, qui nous a appris que bien au-delà de l'agilité que l'on peut acquérir avec un bistouri pour retirer une tumeur, un médecin ou un chirurgien soigne aussi avec les mots qu'il emploie. J'ai aujourd'hui rangé mon bistouri mais grâce à vous, je garde la volonté et la conviction de pouvoir prendre soin des patients y compris à travers des mots.

Aux Professeurs Aurengo et Petitclerc, vous qui nous avez non seulement enseigné la biophysique avec une limpidité étonnante et inoubliable, mais avez aussi su nous transmettre ce précepte sage, humble et précieux : ne jamais oublier qu'en tant que médecin, "nous soignons des Hommes, nos semblables, nos frères".

Au Professeur Gryman, vous qui nous avez inculqué, le premier jour de notre externat, que la moindre des choses que l'on doit aux patients, "qui nous font l'honneur de nous consulter ou de nous confier leur santé", est la gentillesse, dans le plus noble sens du terme.

Au Professeur Grimaldi, vous qui nous avez sensibilisés à une double lecture de la réalité médicale, celle du médecin et celle du patient. La richesse de vos enseignements et leur implication clinique m'accompagnent chaque jour pour me rappeler qu'être médecin c'est aussi savoir s'adapter à un être humain, dans toute sa complexité et son ambivalence, et que sans cela, le savoir médical est vain.

A vous, mes amies de l'externat, le gang des "B", Martha, Marion, Mathilde, Juliette et Maelle. Merci à vous pour l'esprit rebelle et bien sûr, pour nos sessions bo-buns ("du bouiboui sale, pas le propre") hebdomadaires.

A toi, Maelle, tout particulièrement, nos sous-colles m'ont certes donné "la force du Pélican" mais aussi la certitude d'avoir une amie en or (à la vie à la bière, et qui aime prendre le soleil). Merci de m'avoir fait rencontrer ton Lucas, "Machaise", les moments passés avec vous sont toujours des petites pépites de bien-être et de bien-vivre.

A vous, mes colocs de Montreuil, Ju et Violaine, sans qui cette P1 n'aurait pas eu la même saveur. Notre cocon girly et nos fous-rires de salle de bain ont été un ingrédient essentiel dans ce tournant de ma vie et pour la réussite de cette année.

A toi, son altesse sérénissime Guillaume, Juste, Ramon, Keket, Marquis-Cadet de Bourg-la-Reine en Paimpol. Je crois que décliner ton titre de noblesse dauphinoise suffit à te dire combien notre amitié m'est précieuse (avé l'assent, bougre de piche).

A toi, Benoît dit Preskovitch. Quel fabuleux hasard de s'être retrouvés tous 2 à Paris ! Nos petites bulles de folie quelque peu irrévérencieuses ont été autant de bulles d'oxygène pendant ces 6 années.

A vous, Barbara et Greg, "Les Moches" (enfin, les plus beaux). Votre amitié m'a été précieuse dès le premier instant. Rien n'a encore réussi à nous séparer, et j'espère bien que cela durera pour encore longtemps ! Merci de nous avoir invités dans vos familles comme si l'on en faisait partie. La présence de Coco et Jordi en témoignent encore une fois aujourd'hui, à vous 2 aussi un grand merci !

A vous, mes cointernes de l'internat "Carrément Carémeau collection hiver été 2015 " : La Hutte, Professeur Stock, Dudu Princesse des Dauphins, Chef Kévin, Chef Momo, Delec', Piccon, Brott', Ouaoua, le p'tit Tyran, Arian, Garnouille, Laura, Léo, Bubu, Pauline, Célia, Marie, Dr Zizi, Elan, David Godcity, et j'en passe, parmi les meilleurs ! Redécouvrir les joies de la colonie de vacances, c'était inespéré (à mon âge ;)... quel bonheur, cette année de vie partagée, vraiment !!! Merci pour tous ces moments énergisants, souvent hilarants, parfois solidaires et toujours réconfortants !

A vous, Arthur et Pauline, quelle magnifique rencontre que cette rencontre-là ! Tellement de choses nous lient désormais, pour le meilleur ... et le meilleur à venir !

A toi Clara, ma co-interne de choc dans ce monde hostile qu'est la Neuropédiatrie, ton soutien irremplaçable m'a sauvée plus d'une fois ! Je t'en suis immensément reconnaissante...que le rhum continue de couler à flots, sur l'île d'Yeu ou ailleurs, en gage de ma gratitude éternelle !

A toi, Margot, mon acolyte dans cette année de Master 2. " On l'a voulu, on l'a eu ! ". A nous les mojitos !

A vous, l'équipe de Génétique du CHU de Nîmes, Dr Philippe Khau Van Kien, Dr Jean Chiesa, Yuliya, Lydie, qui m'avez accueillie alors que j'étais encore "toute cassée et meurtrie" et qui avez su me redonner goût à la médecine tout en me faisant découvrir la génétique. Les 6 mois parmi vous m'ont beaucoup appris. Je ne les oublierai pas !

Au Dr Philippe Fournier, qui m'a fait confiance mais a aussi su me redonner confiance en moi. Ces nuits passées aux urgences pédiatriques restent un excellent souvenir de mon internat et ont été une transition riche et efficace pour me déshabituer plus en douceur des césariennes "code rouge"...

A vous l'équipe de choc de Génét(r)ique (" il est 12h45... miam miam ? ") : mes co-internes, actuels et passés, mais tous préférés, Kéké, Valentin, Camille, Fredo, Mélanie, Julie aka Stuart, Mylène, Benjamin, Sarah, Laura et bien sûr nos chefs en or "du labo", Vincent, Mouna, Guillaume, Guilaine, J-B, Anouck, Franck, Isabelle, Thomas et toutes les personnes des équipes des labos "de cyto" et de l'UMAI (spéciale dédicace à Muriel et Marie-Laure pour nos vendredis après-midi "revue de dossiers" en chanson ;). Sans vous mon internat n'aurait pas la même saveur et n'aurait pas été peuplé de fous-rires, mais aussi de toutes ces découvertes et apprentissages (professionnels ... ou non) qui sont autant de petits trésors !

A vous, l'équipe de Génétique Clinique, Marjolaine aka Marj', Emmanuelle, Lucile, Patricia, Christine, Jacques, Natacha, Nathalie, Christiane, Nelly, Marie-Josée, Constance, Claire, Stéphanie, Valérie, Bénédicte, Stéphanie, merci de toute cette bienveillance et de cette bonne humeur qui règne (malgré tout...) à vos côtés !

A vous, l'équipe d'Oncogénétique, Karen, Tatiana, Isabelle, Nathalie, Corine, Alexandra, Florence, Clotilde, Assia, Carole, Virginie, Chloé, merci de m'avoir accueillie et intégrée, avec autant de gentillesse, d'humour (souvent, et il y en avait bien besoin) et de compétence ! Et à vous tout particulièrement, Virginie et Chloé, un merci spécial et plein de reconnaissance : sans vous, ce timing "au chausse-pied" n'aurait pas pu se dérouler... quelle chance de vous avoir pour me seconder !

A MES AMIS

A vous, mes amis des "weekends champêtres", Isabelle et Yohann, Elsa et Nico et particulièrement à toi Guillemette (enfin Gomette, Dînette, Croquette, Sornette), avec qui la vie paraît toujours plus douce, plus drôle et plus savoureuse ! Et vive les lacs, les dragibus sur les dents et la lambada (ou pas) ;)

A vous, mes amies de l'AEEOL (Assemblée Epoustouflante des Etudiantes en Orthophonie Oisives et bientôt Libérées), Delphine, Fanny, Sandie, qui avez rendu ces années d'études inoubliables.

A toi, Marie, ma "binômette", un merci tout spécial pour cette chouette relation qui nous lie toujours. Et à vous, Xavier et les garçons, Adrien et Sylvain, mon filleul si sage et tellement attachant !

A toi, Sylvie, bienveillante parmi les bienveillantes, au-delà de ton amitié dont je suis fière, tu m'as appris que l'on pouvait faire du bien aux patients rien que par la façon d'être. J'espère un jour en être capable aussi...

A toi, Patricia, mon "ex-associée" (quel drôle de nom !) et mon amie, merci d'être toujours là dans les moments forts. Ta sagesse et ta force sont des exemples pour moi.

A Cilou et Titou, qui faites partie de notre vie et qui comptez tant pour moi. Merci d'être là aujourd'hui... une soutenance de thèse, c'est moins funky que nos bains de minuit à Palombaggia, mais ne vous inquiétez pas, après il y aura de la chantilly !

A Christine, ma vieille nounou et son acolyte ;), merci d'être venus partager ce moment avec moi ! Cela ne nous rajeunit pas, n'est-ce pas ? Depuis ce premier biberon que tu m'as donné jusqu'à aujourd'hui, la vie est passée comme un éclair ... mais tu es toujours là, aussi belle et fraîche, quelle chance j'ai !

A Pascale et Gilles, Anne-Marie et Christian : des goûters crêpes aux descentes en luge nocturnes à la frontale, de l'hydrospeed à 4°C aux randos interminables, des fondues gargantuesques aux parties de loup-garou au chalet, tous ces moments

passés avec vous sont des souvenirs d'enfance et d'adolescence tellement précieux.
Votre présence aujourd'hui me fait chaud au coeur !

Aux patients et aux patientes, que j'ai rencontrés et que je rencontrerai, qui m'ont fait ou me feront l'honneur de leur confiance : toute ma gratitude. C'est en eux que je peux puiser la plus forte et la plus noble des motivations pour continuer de vouloir exercer ce métier si beau et si difficile à la fois.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Contexte	1
Risque de cancer du sein très précoce survenu avant 30 ans chez les femmes <i>BRCA1/2</i>	2
Risque de cancer des ovaires très précoce survenu avant 40 ans chez les femmes <i>BRCA1/2</i>	3
Comparatif des recommandations internationales de prise en charge des femmes <i>BRCA1/2</i>	4
Age de début des mesures de prévention mammaire et ovarienne et adaptation en fonction des antécédents familiaux	4
Influence des antécédents familiaux sur le risque de cancer du sein et des ovaires dans les familles <i>BRCA1/2</i>	5
Corrélations entre génotype et phénotype établies dans les gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	7
Justification de l'étude présentée	9
Article original: Very-early-onset breast and ovarian cancers in <i>BRCA1/2</i> carrier women: prevalence and influence on cancers early onset in relatives	10
Introduction	11
Patients and methods	12
Study population	12
Data collection	13
<i>BRCA1/2</i> carrier women calculation	13
Outcome measures and statistical analysis	14
Families accounting according to VEO cancer	14
Cumulative prevalence	14
Mean age at breast and ovarian cancer diagnosis in relatives	14
Distribution of ages at breast and ovarian cancer diagnosis	14
Results	15
Study population	15
Very-Early-Onset Breast and Ovarian Cancer Families	15
Cumulative prevalence of VEO breast and ovarian cancers	18
Relationship between VEO breast or ovarian cancers and family history	19
Comparison of mutation location and type according to VEO breast and ovarian cancer	25
Discussion	25
Conclusion and highlights	29
Figures and tables list	31
Supplemental figures and tables	32
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	37
Bibliographie	39

INTRODUCTION

Contexte

Les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (appelées ci-après "femmes *BRCA1/2*") ont un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou des ovaires au cours de leur vie [1–4]. D'après l'une des plus larges études prospectives publiées récemment, le risque cumulé de cancer du sein à 80 ans est estimé à 72% (IC95% 65-79) pour les femmes *BRCA1*, à 69% (IC95% 61-77) pour les femmes *BRCA2* [5]. Toujours dans cette étude récente et de grande ampleur, le risque cumulé de cancer ovarien à 80 ans était estimé à 44% (IC95% 36-53) pour *BRCA1* et 17% pour *BRCA2*.

En plus d'un risque de cancer mammaire et ovarien élevé au cours de leur vie, les femmes *BRCA1/2* ont un risque significativement plus élevé de développer un cancer précoce du sein ou des ovaires, avant 40 ans pour le cancer du sein et avant 50 ans pour le cancer des ovaires [6–8]. Ce risque augmenté de cancer précoce n'est pas identique entre *BRCA1* et *BRCA2* : il est significativement plus important pour les femmes *BRCA1*. Le risque de cancer du sein entre 30 et 39 ans pour une femme *BRCA1* est 33 fois supérieur à celui d'une femme du même âge de la population générale (IC95% du risque relatif : 23-49) [9]. De même, le risque relatif de cancer des ovaires entre 40 et 49 ans pour une femme *BRCA1* s'élève à 68 (IC95% 42-111), comparativement au risque de cancer des ovaires d'une femme du même âge de la population générale [9]. Pour les femmes *BRCA2*, les risques relatifs correspondants sont de 16 (IC95% 9,3-29) pour le cancer du sein entre 30 et 39 ans et de 6,3 (IC95% 1,4-28) pour le cancer des ovaires entre 40 et 49 ans [9].

Ainsi, la prise en charge des femmes *BRCA1/2* requiert des mesures de dépistage et de prévention spécifiques. Selon les recommandations françaises de l'Institut National du Cancer, deux options de prise en charge du risque mammaire peuvent leur être proposées à partir de l'âge de 30 ans : soit un dépistage du cancer du sein par IRM mammaire et mammographie selon une incidence unique chaque année, soit une chirurgie prophylactique de type mastectomie bilatérale [10]. Selon ces mêmes recommandations, la seule mesure de prévention tumorale ovarienne efficace consiste en l'ablation bilatérale préventive des trompes et des ovaires, dès l'âge de 40 ans pour *BRCA1/2* et pouvant être différée à 45 ans pour *BRCA2*.

Le référentiel français de prise en charge préventive pour les femmes *BRCA1/2* est similaire en de nombreux points aux autres recommandations internationales. La principale variation entre les différentes recommandations réside dans l'âge de début de mise en place des mesures de prévention.

Une estimation fiable des risques de cancer du sein et des ovaires pour chaque classe d'âge est un élément indispensable dans l'élaboration des stratégies de prévention. En particulier, l'estimation du risque des cancers très précoces, définis dans ce travail par un âge de survenue inférieur ou égal à 30 ans pour le cancer du sein et inférieur ou égal à 40 ans pour le cancer des ovaires (dénommés ci-après "très précoces"), est critique. En effet, de cette estimation découle la détermination de l'âge optimal du début de dépistage du cancer par imagerie.

Risque de cancer du sein très précoce survenu avant 30 ans chez les femmes BRCA1/2

En 2003, dans une analyse combinée impliquant 8139 patients cas-index, sélectionnés indépendamment d'une agrégation de cas de cancers dans leur famille, l'incidence annuelle du cancer du sein était estimée à 0,02% entre 20 et 24 ans et à 0,11% entre 25 et 29 ans pour les femmes *BRCA1*. Les chiffres correspondants pour *BRCA2* étaient 0,02% et 0,12%. L'incidence cumulée du cancer du sein avant 30 ans était donc estimée à 0,65% pour les femmes *BRCA1* et 0,70% pour *BRCA2* [9].

Dans une méta-analyse de Chen et Parmigiani (incluant 10 études, compilant 18 432 familles dont 1296 individus porteurs d'une mutation *BRCA1* et 621 individus *BRCA2*), l'estimation du risque moyen de développer un cancer du sein avant 30 ans pour une jeune femme de 20 ans *BRCA1/2* non atteinte de cancer était de 1,8% (IC95% 1,4-2,2) pour *BRCA1* et de 1% (IC95% 0,78-1,4) pour *BRCA2* [11].

Plus récemment, Kuchenbaecker *et al.* ont publié la plus grande étude prospective épidémiologique à ce jour, impliquant 9856 femmes *BRCA1/2*, principalement recrutées au sein de familles *multiplex* (c'est-à-dire agrégeant plusieurs cas de cancers du sein et/ou des ovaires) [5]. Les estimations d'incidence et de risque de cancer très précoce rapportées sont nettement supérieures aux précédentes données habituellement prises en compte : l'incidence cumulée du cancer du sein entre 21 et 30 ans était estimée à 5,9% (IC95% 3,4-10,1), avec un risque cumulé à 30 ans de 4% (IC95% 2-7) pour *BRCA1*. Les chiffres correspondants pour *BRCA2* étaient de 4,8% (IC95% 2,0-11,5) et 4% (IC95% 2-9). Aucun événement avant 20 ans n'avait été observé quel que soit le gène impliqué [5].

Au total, les estimations de l'incidence cumulée du cancer très précoce du sein survenu avant 30 ans s'étendent à ce jour de 0,65% à 5,9% pour les femmes *BRCA1* et de 0,7% à 4,8% pour les femmes *BRCA2*.

Risque de cancer des ovaires très précoce survenu avant 40 ans chez les femmes BRCA1/2

Les principales estimations disponibles concernant la survenue d'un cancer des ovaires avant l'âge de 40 ans sont issues des mêmes études, citées ci-dessus.

Ainsi, dans l'étude combinée d'Antoniou *et al.* de 2003, l'incidence annuelle du cancer des ovaires chez les femmes *BRCA1* était estimée à 0,001% entre 20 et 24 ans, 0,002% entre 25 et 29 ans, 0,18% entre 30 et 34 ans et 0,28% entre 35 et 39 ans. Pour les femmes *BRCA2*, les estimations correspondantes étaient 0,001%, 0,002%, 0,004% et 0,01% [9]. Soit une incidence cumulée du cancer des ovaires entre 20 et 39 ans estimée à 2,315% pour les femmes *BRCA1* et 0,085% pour les femmes *BRCA2*.

Le risque moyen pour une jeune femme *BRCA1/2* de développer un cancer des ovaires avant l'âge de 40 ans était estimé à 3,2% (IC95% 2,3-5,1) pour *BRCA1* et à 0,7% (IC95% 0,37-1,5) pour *BRCA2* selon la méta-analyse de Chen et Parmigiani de 2007 [11].

Enfin, dans l'étude prospective de Kuchenbaecker *et al.* de 2017, l'incidence cumulée du cancer des ovaires entre 31 et 40 ans était estimée à 1,8% (IC95% 1,0-3,4) avec un risque cumulé à 40 ans de 2% (IC95% 2-3) pour les femmes *BRCA1* [5]. Les données correspondantes pour *BRCA2* étaient de 0,3% (IC95% 0,1-2,4) et 0% (IC95% 0-2). Aucun cancer des ovaires n'avait été observé avant l'âge de 30 ans quel que soit le gène impliqué.

Ainsi, les estimations de l'incidence cumulée du cancer très précoce des ovaires survenu avant 40 ans s'étendent à ce jour de 1,8% à 2,3% pour les femmes *BRCA1* et de 0,09% à 0,3% pour les femmes *BRCA2*. Notons que cet intervalle inclut seulement les incidences cumulées : le risque moyen modélisé par Chen et Parmigiani n'est pas pris en compte pour maintenir une cohérence statistique et une homogénéité des unités de mesure [11].

Comparatif des recommandations internationales de prise en charge des femmes BRCA1/2

Pour les femmes *BRCA1/2*, il est préconisé de débiter systématiquement le dépistage du cancer du sein par imagerie dès l'âge de 25 ans selon les recommandations européennes (European Society for Medical Oncology - ESMO) et américaines (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) et à partir de l'âge de 30 ans selon les recommandations françaises (Institut National du Cancer - INCa) et anglaises (National Institute for Health and Care Excellence - NICE) [10, 12–14].

Il existe un consensus sur l'utilisation de l'IRM mammaire réalisée annuellement comme moyen de dépistage du cancer du sein chez ces femmes, à laquelle doit s'associer une mammographie concomitante à partir de l'âge de 30 ans.

Il existe également un consensus sur le fait que la chirurgie préventive de type mastectomie bilatérale prophylactique est une option qui peut être discutée avec les patientes *BRCA1/2*. Cependant, selon les recommandations françaises actuelles, elle ne devrait pas être réalisée avant 30 ans, dans le cas général [10].

Il est admis, dans la plupart des recommandations internationales, qu'en cas d'antécédents familiaux de cancer mammaire précoce voire très précoce, le dépistage mammaire par IRM mammaire annuelle devrait être débuté plus tôt : 5 à 10 ans avant l'âge du cancer le plus précoce dans la famille. Cependant, peu de publications sont disponibles pour étayer cette pratique qui repose sur l'hypothèse d'un risque de cancer plus précoce lorsqu'il existe déjà un antécédent familial de ce type [15, 16].

Concernant le risque de cancer ovarien, les recommandations préconisent un examen clinique gynécologique pelvien annuel (tant qu'une chirurgie tubo-ovarienne préventive n'a pas été réalisée) et la réalisation d'une chirurgie de réduction du risque de type ovariectomie et salpingectomie bilatérales prophylactiques (OSBP) entre l'âge de 35 et 40 ans (recommandations NCCN et ESMO), à l'âge de 40 ans pour les femmes *BRCA1/2*, pouvant être différée à 45 ans pour les femmes *BRCA2* selon les recommandations françaises (INCa) [10, 12, 13].

Age de début des mesures de prévention mammaire et ovarienne et adaptation en fonction des antécédents familiaux

Certaines des recommandations pour la prise en charge préventive des femmes *BRCA1/2*, telles que les recommandations nationales françaises et anglaises actuelles (INCa Avril 2017 et NICE Janvier 2018), ont considéré que les cancers très précoces du sein (avant 30 ans) et des ovaires (avant 40 ans) étaient des événements suffisamment

rare chez les femmes *BRCA1/2* pour ne pas débiter systématiquement un dépistage mammaire par imagerie avant 30 ans et pour ne pas réaliser une OSBP avant l'âge de 40 ans, sauf antécédents familiaux particulièrement précoces [10, 14].

Quel que soit l'âge (25 ou 30 ans) auquel est recommandé de débiter une prévention mammaire active par imagerie et/ou chirurgie prophylactique, la plupart des référentiels de prise en charge pour les femmes *BRCA1/2* préconisent de le moduler en fonction de l'âge du cas de cancer du sein le plus précoce dans la famille. En pratique, il est admis de débiter les mesures de prévention actives 5 à 10 ans avant l'âge du cas familial le plus précoce.

Cette pratique clinique consensuelle suppose que l'âge du cas le plus précoce de cancer du sein dans la famille soit un marqueur prédictif pertinent du risque de récurrence intra-familiale d'un cancer du sein très précoce, ce qui n'est pas clairement démontré [5, 9, 15–17].

Notons qu'indépendamment du cadre des recommandations médicales nationales, une jeune femme indemne de cancer porteuse d'une mutation *BRCA1/2* dont au moins l'une des proches apparentées a développé un cancer très précoce est très souvent favorable à débiter son programme de prévention du cancer précocement, pour des raisons psychologiques évidentes.

Mais cette approche empirique émane plus d'un raisonnement de sens commun et appuyé par des arguments d'ordre psychologique que sur des données scientifiques établies.

Influence des antécédents familiaux sur le risque de cancer du sein et des ovaires dans les familles BRCA1/2

Plusieurs tentatives ont été entreprises pour comprendre et quantifier l'influence des antécédents familiaux sur le risque de cancer des femmes *BRCA1/2*. Elles ont conduit à des constats en partie contradictoires.

Antoniou *et al.* ont rapporté une augmentation significative du risque de cancer du sein au cours de la vie dans les familles *BRCA1* dont le cas-index a présenté un cancer du sein précoce survenu avant 35 ans (Risque Relatif 2,2 ; IC95%1,4-3,3 ; $P = 0,015$) [9]. Cependant, il n'a pas été retrouvé d'effet significatif de l'âge du diagnostic du cas-index ni sur le risque de cancer des ovaires dans les familles *BRCA1* ni sur les risques de cancer mammaire et ovarien dans les familles *BRCA2* [9].

En 2008, une étude portant sur 181 femmes *BRCA1/2* a montré que plus le diagnostic de cancer du sein était précoce chez le cas-index, plus le risque de cancer du sein au

cours de la vie était élevé chez les apparentées, en particulier si le cancer du sein du cas-index survenait avant 35 ans [18].

Metcalfe *et al.* ont exploré dans quelle mesure les antécédents familiaux de cancer du sein et/ou des ovaires modifiaient le risque de ces cancers chez les femmes *BRCA1/2*, en s'intéressant au nombre par famille d'apparentées affectées par un cancer du sein avant 50 ans et au degré de parenté qui les reliait [17]. Il a ainsi été estimé que pour les femmes *BRCA1*, le risque de cancer du sein était multiplié par 1,2 pour chaque apparentée du 1^{er} degré (mère, fille ou soeur) atteinte de cancer du sein avant 50 ans. La portée de ce résultat est cependant affaiblie par le fait que l'intervalle de confiance du *Hazard Ratio* associé inclut 1 (HR = 1,21 ; IC95% 0,94-1,57). Il a également été estimé que le risque de cancer ovarien pour les femmes *BRCA1* augmentait d'un facteur 1,6 pour chaque diagnostic de cancer des ovaires chez une apparentée du 1^{er} ou du 2^{ème} degré (tante, nièce, petite-fille ou grand-mère) (HR = 1,61 ; IC95% 1,21-2,14). Pour les femmes *BRCA2*, le nombre d'apparentées au 1er degré atteintes d'un cancer du sein avant 50 ans impactait significativement le risque de cancer du sein (d'un facteur 1,7) mais les antécédents familiaux de cancer des ovaires n'influaient pas sur le risque de cancer ni mammaire ni ovarien [17].

Récemment, Kuchenbaecker *et al.* ont confirmé que le risque de cancer du sein des femmes *BRCA1/2* augmentait avec le nombre d'apparentées du 1^{er} et du 2^{ème} degré atteintes de cancer du sein (HR = 1,99 pour 2 apparentées atteintes et plus versus pas d'apparentée atteinte ; IC95% 1,41-2,82 ; $P < 0,001$ pour *BRCA1* et HR = 1,91 ; IC95% 1,08-3,37 ; $P = 0,02$ pour *BRCA2*) [5].

Tilanus-Linthorst *et al.* ont exploré la pertinence de prendre en compte les antécédents familiaux, notamment l'âge du diagnostic du cancer du sein le plus précoce dans une famille, pour adapter l'âge de début de surveillance par IRM mammaire chez les femmes *BRCA1/2* [15]. Leurs résultats suggéraient que l'âge de survenue d'un cancer du sein chez une femme *BRCA1/2* initialement indemne et régulièrement surveillée par IRM, est influencé par les âges du diagnostic de cancer du sein chez ses apparentées. Et cela dans une proportion plus importante que le fait d'appartenir au groupe à haut risque *BRCA1/2* par rapport au groupe à haut risque non muté : 14% de la variance de l'âge du diagnostic étaient expliqués par les antécédents familiaux contre seulement 7% expliqués par l'appartenance au groupe à haut risque *BRCA1/2* ou à haut risque non muté.

Cependant, ces résultats n'ont pas été confortés par l'étude ultérieure de Semple *et al.* portant sur 1114 femmes *BRCA1/2* indemnes de cancer : l'âge de survenue du cancer du sein chez les apparentées du 1^{er} degré n'influe pas significativement sur le risque annuel de cancer du sein chez les femmes *BRCA1* [16]. Mais chez les femmes *BRCA2*, le risque annuel de cancer du sein variait de manière significative en fonction de la présence d'un cancer très précoce (avant 30 ans) chez une apparentée (augmentation du risque) ou de la présence d'un cancer du sein après 60 ans chez une apparentée (diminution du risque).

En résumé, les facteurs familiaux distincts de la mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* elle-même, notamment le nombre d'apparentées au 1^{er} et au 2^{ème} degré atteintes par un cancer mammaire ou ovarien et l'âge de survenue de ces cancers, semblent influencer l'ampleur du risque de cancer du sein et/ou des ovaires au cours de la vie chez les femmes *BRCA1/2*. Néanmoins, l'influence d'un âge précoce de survenue du cancer mammaire ou ovarien chez les apparentées au sein d'une famille sur l'âge auquel une femme indemne porteuse de la mutation familiale *BRCA1/2* est susceptible de développer un cancer mammaire ou ovarien n'est pas démontrée.

Les connaissances s'accroissent concernant les facteurs génétiques (corrélation génotype-phénotype au sein des gènes *BRCA1/2*, variants et polymorphismes présents dans d'autres gènes) et environnementaux (mode de vie, facteurs reproductifs et exposition aux oestrogènes) qui contribuent à la variabilité de l'expression du syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et/ou des ovaires lié à *BRCA1/2*, et notamment à la variabilité inter-familiale ou intra-familiale de l'âge du diagnostic des cancers [19–23].

Corrélations entre génotype et phénotype établies dans les gènes BRCA1 et BRCA2

Depuis le début des années 2000, plusieurs régions des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, associées à des risques différentiels de cancer du sein et/ou des ovaires ont été circonscrites puis progressivement complétées et affinées [23–26].

Dans le gène *BRCA1*, une région centrale située entre les nucléotides c.1120 et c.3483 est associée à un moindre risque de cancer du sein [23]. Il a également été rapporté un moindre risque de cancer du sein associé à une région centrale située entre les nucléotides c.2282 et c.4071 comparativement aux mutations situées en-dehors de cette zone [5]. Trois régions, dénommées *Breast Cancer Cluster Regions (BCCR)* 1, 2

et 2', respectivement situées en c.179-c.505, c.4328-c.4945 et c.5261-c.5563, sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein comparativement aux mutations situées en-dehors de ces régions (*Hazard Ratio* compris entre 1,34 et 1,46) [26]. Une région dénommée *Ovarian Cancer Cluster Region (OCCR)* avait été définie au sein de *BRCA1* entre les positions c.2282 et c.4071, associée à une augmentation du risque de cancer des ovaires pour les mutations situées dans cette région [24]. Des données plus récentes ont défini une région *OCCR* un peu plus étendue entre les nucléotides c.1380 et c.4062 [26].

De même pour *BRCA2*, il a été rapporté un moindre risque de cancer du sein associé à une région centrale située entre les nucléotides c.2831 et c.6401 comparativement aux mutations situées en-dehors de cette zone [5]. Trois régions, dénommées *Breast Cancer Cluster Regions (BCCR)* 1, 1' et 2, respectivement situées en c.1-c.596, c.772-c.1806 et c.7394-c.8904, sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein comparativement aux mutations situées en-dehors de ces régions (*Hazard Ratio* compris entre 1,63 et 2,31) [26]. Une région *OCCR* définie au sein de *BRCA2*, entre les positions c.2831 et c.6401, avait été associée à une augmentation du risque de cancer des ovaires pour les mutations situées dans cette région [27]. Des données plus récentes ont permis de définir deux régions *OCCR1* et *OCCR2* respectivement situées entre les nucléotides c.3249 et c.5681 et entre c.6645 et c.7471 [26].

Peu de données sont disponibles à propos d'une corrélation entre le type de mutation dans *BRCA1/2* et le phénotype. Rebbeck *et al.* ont rapporté des associations de faible ampleur mais statistiquement significatives entre certains types de mutation et l'âge moyen de survenue des cancers [26]. Dans le gène *BRCA1*, les mutations induisant une dégradation des ARN messagers médiée par la présence d'un codon-stop prématuré (*Nonsense-Mediated mRNA Decay*) étaient associées à un âge moyen plus tardif du cancer du sein (de 2 ans environ). Les mutations non-sens situées dans l'exon 11 du gène étaient associées à un âge moyen plus précoce de cancer du sein (40,4 ans versus 42,4 ans) et de cancer des ovaires (50,2 ans versus 52,5 ans). Dans le gène *BRCA2*, les mutations non-sens situées dans l'exon 11 étaient associées à un risque plus faible de cancer du sein mais à un âge moyen plus précoce (43,3 ans versus 45,8 ans).

Justification de l'étude présentée

Les données bibliographiques concernant la fréquence des cancers très précoces du sein et des ovaires chez les femmes *BRCA1/2* ne sont pas univoques. Pourtant, l'appréciation du risque de cancer très précoce dans cette population est déterminante dans l'élaboration des stratégies de prévention spécifique à cette population et notamment le choix de l'âge de début des mesures préventives mammaire et ovarienne. Celui-ci diffère selon les recommandations appliquées actuellement aux Etats-Unis et celles utilisées en France. Des données préliminaires issues d'une base de données locale de l'unité d'Oncogénétique du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier nous ont conduit à présumer que la fréquence des cancers très précoces du sein et des ovaires chez les femmes *BRCA1/2* pouvait avoir été sous-estimée. Une telle sous-estimation exposerait les femmes *BRCA1/2* que nous prenons en charge à des modalités de prévention sous-optimales.

L'objectif principal de cette étude était de confronter les données issues de notre pratique clinique aux données de la littérature concernant la fréquence observée des cancers très précoces du sein et des ovaires chez les femmes *BRCA1/2*. Cette étude visait également à interroger la pertinence d'adapter l'âge de début des mesures préventives sur le critère d'un antécédent familial de cancer précoce ou très précoce dans la famille en analysant l'âge moyen des cancers du sein et des ovaires dans les familles comportant un cas très précoce de cancer du sein ou de l'ovaire. Enfin, cette étude avait pour objectif secondaire de rechercher une (ou des) corrélation(s) génotype-phénotype entre les caractéristiques des mutations *BRCA1/2* et la survenue de cancers très précoces du sein et/ou des ovaires.

Article original: Very-early-onset breast and ovarian cancers in *BRCA1/2* carrier women: prevalence and influence on cancers early onset in relatives

Table of abbreviations

BRCA1/2 women: germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation carrier women

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (USA)

ESMO: European Society for Medical Oncology

NICE: National Institute for Health and Care Excellence (UK)

INCa: National Institute of Cancer (France)

RRSO: Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy

VEO: Very-Early-Onset

CI: Confidence Interval

RR: Relative Risk

HR: Hazard Ratio

BC: Breast Cancer

OC: Ovarian Cancer

Funding

This work was supported by internal institutional funding.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with ethical standards

Ethical approval

All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committees.

Informed consent

Informed consent was obtained at time of *BRCA1/2* testing. Every eligible patient signed a consentment form stating that medical data (including personal and family history of cancer and *BRCA1/2* germline variant) would be anonymously collected and analyzed, unless he/she signed a prefilled refusal form.

Introduction

BRCA1 and *BRCA2* germline mutation carrier women (“*BRCA1/2* women”) have high lifetime risks of breast and ovarian cancers [1–4]. Early-onset breast and ovarian cancer is a hallmark of hereditary breast and ovarian cancer syndrome related to *BRCA1* and *BRCA2*. *BRCA1/2* women have a higher risk of early-onset breast and ovarian cancer, especially for *BRCA1* mutation carriers with a cumulative risk of early-onset breast cancer (under 40 years) ranging from 12% to 25% and a cumulative risk of early-onset ovarian cancer (under 50 years) ranging from 8% to 14% [5–9, 11, 28].

Reliable age-specific cancer risk estimates are key points in deciding when cancer screening should be started and/or when risk-reduction surgery should be usefully considered in *BRCA1/2* women. The previously published studies reported meaningful discrepant frequency data for VEO breast (defined here as diagnosed under 30 years) and VEO ovarian (defined here as diagnosed under 40 years) cancers [5, 9, 11, 28]. According to the largest studies, cumulative incidence estimates of VEO breast cancer between ages 20 and 29 ranged from 0.65% to 5.9% for *BRCA1* women and from 0.7% to 4.8% for *BRCA2* [5, 9, 11, 28]. The corresponding figures for VEO ovarian cancer between ages 20 to 39 ranged from 1.8% to 2.3% for *BRCA1* and from 0.09% to 0.3% for *BRCA2*.

According to international guidelines for *BRCA1/2* women management and prevention, it is advised to start breast cancer screening by breast MRI from age 25 (National Comprehensive Cancer Network - NCCN; European Society for Medical Oncology - ESMO) or from age 30 (National Institute for Health and Care Excellence - NICE; National Institute of Cancer - INCa) and to consider Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) from age 35 to 40 (NCCN; ESMO) or at age 40 (INCa), and upon child-bearing completion [10, 12–14]. Most guidelines state that in case of family history of early-onset or very-early-onset (VEO) (under 30) breast cancer, the age for starting breast MRI screening should be individualized and considered earlier, 5 to 10 years before the youngest age at breast cancer diagnosis within the family.

Individualization of the starting age of prevention based on family history and the youngest age at breast cancer diagnosis is a widespread empirical approach, mostly based on common sense and psychological factors but data supporting a link between early-onset cancer and the age of other cancers diagnosed within a family are weak [5, 9, 15–17]. Indeed, family-based factors other than the *BRCA1/2* mutation itself, including the number of relatives affected by breast or ovarian cancer and the age at

diagnosis of relatives, impact the magnitude of the lifetime risks of breast and ovarian cancers in *BRCA1/2* women [5, 17, 18]. But, the influence of the young age at cancer diagnosis of affected relatives as a relevant predictive factor of a recurrence risk of VEO cancer within a family was not demonstrated [15, 16].

Some genotype-phenotype correlations have been identified, highlighting some regions of *BRCA1* and *BRCA2* and types of mutation as features related to higher lifetime risk of breast or ovarian cancer regions but are not currently used for personalization of screening and preventive strategies [5, 23–26]. Little is known about genotypic *BRCA1/2* features which might be related to earlier onset of cancer.

This study aimed to measure the observed frequency (cumulative prevalence) of VEO breast and ovarian cancers in *BRCA1/2* women in routine clinical practice framework and to investigate whether VEO breast and/or ovarian cancers within a *BRCA1/2* family was linked to the age at breast and/or ovarian cancer diagnosis in relatives. We secondarily aimed to identify genotypic features related to VEO phenotype.

Patients and methods

We studied 450 consecutive families with a *BRCA1/2* deleterious variant over a period of 15 years in one center (CHU Montpellier, France).

Study population

Eligible families were identified in a local medical comprehensive database as families including at least one individual, male or female, genetically proven to carry a *BRCA1* or *BRCA2* mutation and referred to cancer genetics department of University Hospital of Montpellier, France, between January 1st, 2003 and January 31st, 2019.

Eligible families were excluded if medical record of the individual referred to Montpellier genetics department was unavailable or did not at least mention first degree relatives in a medical pedigree (n = 2).

For wording convenience, the genetically proven *BRCA1/2* mutation carrier individuals referred to Montpellier genetics department is depicted below as ‘cases’ but could be either a proband (first individual in a family to be proven to carry the *BRCA1/2* mutation) or an affected or unaffected relative who underwent a targeted genetic test and proved to be a *BRCA1/2* carrier.

Data collection

For each included family, following data were collected: *BRCA1/2* mutation status (compliant to the national laboratory standards described in Lesueur *et al.* [23]), *BRCA1/2* mutation characteristics (Human Genome Variation Society nomenclature according to sequence references *BRCA1*: NM_007294.3 and *BRCA2*: NM_000059.3), genetic family anonymous identification number; type and age at onset of cancer, including breast and ovarian cancers and all other types of cancers in the case (as defined above); family make-up with first- to fifth-degree affected and unaffected relatives of the case, if available; cancer data of relatives (type and age at onset for each diagnosis).

Available cancer data were ascertained through medical record validation of self-reported cancer diagnoses.

Parents, children and siblings were defined as first-degree relatives; grandparents, grandchildren, uncles, aunts, nephews as second-degree relatives; first cousins, great grandparents, grand aunts, grand uncles, grand nephews as third-degree relatives; second cousins, great grandchildren as fourth-degree relatives; third cousins, great grand aunts and great grand uncles as fifth-degree relatives.

BRCA1/2 carrier women calculation

Total number of individuals was calculated by summing included families make-ups.

Estimation of the number of *BRCA1/2* mutation carrier women among relatives in each family was given by the following formula, accounting for the autosomal dominant pattern of *BRCA1/2* inheritance: $n_1 / 2 + n_2 / 4 + n_3 / 8 + n_4 / 16 + n_5 / 32$, where n_1 , n_2 , n_3 , n_4 and n_5 are the number of first-, second-, third-, fourth- and fifth-degree female relatives aged 20 years or more at latest pedigree update, within the family side proved to carry the mutation (as previously defined [29]). If family side carrying the mutation was not genetically proved, number of female relatives within each degree of the family was extracted and a 0,5 coefficient was applied. By summing the estimated number of *BRCA1/2* mutation carrier female relatives in each family and the total number of female cases, we obtained the estimated total number of *BRCA1/2* mutation carrier women.

Outcome measures and statistical analysis

Families accounting according to VEO cancer

Families including at least one woman with a breast cancer diagnosed at age 30 years or less were accounted for 'VEO breast cancer' families. Conversely, families without any woman diagnosed with breast cancer at age 30 years or less were accounted for 'no VEO breast cancer' families.

Likewise, families with at least one woman diagnosed with ovarian cancer at age 40 years or less and those without any VEO ovarian cancer were accounted for 'VEO ovarian cancer' and 'no VEO ovarian cancer' families respectively.

Families which did not include any woman with VEO breast or ovarian cancer were accounted for 'no VEO breast cancer no VEO ovarian cancer' families.

Cumulative prevalence

Cumulative prevalence was calculated separately for VEO breast cancer and VEO ovarian cancer as the percentage of women diagnosed with at least one VEO cancer among estimated number of *BRCA1* or *BRCA2* mutation carrier women.

Mean age at breast and ovarian cancer diagnosis in relatives

In each family, the average of ages at breast cancer diagnosis of affected female was calculated under 2 distinct conditions: including the age of the VEO breast cancer and excluding the age of the VEO breast cancer. Only the youngest age at diagnosis was considered for women with multiple breast cancer diagnoses. Families without available data for age at diagnosis were not included in the average calculation.

The average of these averages obtained within each family was then calculated for 'VEO BC' families and 'no VEO BC' families. A comparison of the average of averages under the 2 distinct conditions was made using a two-sided Mann-Wilcoxon-Withney test. For VEO ovarian cancer, the same calculations, conditions and comparison tests were made.

Distribution of ages at breast and ovarian cancer diagnosis

Distribution of ages at youngest breast cancer diagnosis was calculated into 5-year-spanned age groups, separately for 3 subsets of families ('VEO breast cancer' families, 'no VEO breast cancer' families and 'all' families), as the ratio of women diagnosed with the cancer of interest in each age group to the total number of mutation carrier women

of the family subset. A comparison of these distributions into 5 categories of age (thinner for early ages and broader for older ages) was made using a Chi-squared test. For VEO ovarian cancer, the same calculation and comparison test were made.

All measures, calculations and analyses were made for *BRCA1* and *BRCA2* separately (and for *BRCA1/2* altogether if mentioned).

All statistical analyses were performed using the SAS statistical package, version 9.2.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). All *P*-values were based on two-sided tests and were considered statistically significant if $P \leq 0.05$.

Results

Study population

A total of 450 families were eligible and 448 families were included, totalling 11 016 individuals (cases and relatives), and 1 614 women carrying a *BRCA1/2* mutation (genetically proven female cases and estimated number of female relative mutation carrier). Two hundred and forty-five families carried a *BRCA1* mutation and 203 families a *BRCA2* mutation.

Family make-up headcounts ranged from 3 to 81 individuals with an average of 24.5 individuals per family (SD = 12.04) and a median of 22.0 individuals (1st quartile = 17; 3rd quartile = 30). The average number of mutation carrier women within a family was 3.6 (SD = 1.4) with a median of 3.3 carrier women (1st quartile = 2.6; 3rd quartile = 4.3; minimum = 0.5; maximum = 12).

Families and patients characteristics are summarized in **Table 1**.

Very-Early-Onset Breast and Ovarian Cancer Families

In 78 families over the 448 included families (17.4%), at least one VEO cancer (breast and/or ovarian cancer) was observed. Fifteen percent of *BRCA1* families included a VEO breast cancer and 8% a VEO ovarian cancer. Proportions were respectively 9% and 2% for *BRCA2* families (**Figure 1**).

In *BRCA1* families, VEO breast cancer families mostly included 1 VEO breast cancer per family (30 families; 12%) and less likely 2 (7 families; 3%) (**Table 1**). Ages at VEO breast cancer diagnosis ranged from 21 to 30 years, most of these between 26 and 30 (38 women in 44 women; 86%). In *BRCA2* families, all VEO breast cancer families

included only 1 VEO breast cancer per family. Ages at VEO breast cancer diagnosis ranged from 23 to 30 years, almost all of these between 26 and 30 (17 women in 19; 89%).

VEO ovarian cancer *BRCA1* families included mostly 1 VEO ovarian cancer per family (16 families; 8%). Two families involved 2 women with a VEO ovarian cancer and one family involved 3 (for this latter, family make-up included first- to fourth-degree relatives). Ages at VEO ovarian cancer diagnosis ranged from 21 to 40 years: 57% between 36 and 40 years (13 women in 23), 26% between 31 and 35 and 17% under 30 years. In *BRCA2* families, all four VEO ovarian cancer families included only 1 VEO ovarian cancer per family as well, with 1 VEO ovarian cancer diagnosed between 36 and 40 years, 2 between 31 and 35 and 1 under 30.

Total included families		448					
Germline <i>BRCA1/2</i> genetic status		<i>BRCA1</i>			<i>BRCA2</i>		
Number of families		245			203		
Number of mutation carrier women ^a		844			770		
		BC families ^b	BC and/or OC families ^c	OC families ^d	BC families ^b	BC and/or OC families ^c	OC families ^d
All BC and OC regardless of the age at onset	Number of families	222	243* * 107 families with BC and OC	128	190	201* * 57 families with BC and OC	68
	Total number of cancer cases	617	809	192	619	707	88
	Number of women with ≥1 event (%)	542 (64%)	693 women with ≥1 BC and/or OC	192 (23%)	541 (70%)	611 women with ≥1 BC and/or OC	88 (11%)
	Number of women with ≥2 events (%)	70 (13%)	41 women with ≥1 BC and 1 OC	0	73 (13%)	18 women with ≥1 BC and 1 OC	0
		≥1 VEO BC families ^e	≥1 VEO BC and/or ≥1 VEO OC families ^f	≥1 VEO OC families ^g	≥1 VEO BC families ^e	≥1 VEO BC and/or ≥1 VEO OC families ^f	≥1 VEO OC families ^g
VEO BC and VEO OC	Number of families	37	55	19	19	23	4
	Number of families with 1 VEO cancer	30	-	16	19	23	4
	Number of families with 2 VEO cancers	7	10 families with ≥2 VEO BC and/or VEO OC 1 family with 2 VEO BC and 1 VEO OC	2 families with 2 VEO BC 1 family with 3 VEO OC	0	0 family with ≥2 VEO BC and/or VEO OC	0
	Total number of cancer cases	45	68	23	19	23	4
	Number of women with ≥1 event (%)	43	66	23	19	23	4
	Number of women with ≥2 events (%)	1	1 woman with 2 VEO BC and 1 VEO OC	0	0	0	0

Table 1. Families and patients characteristics.

^a Total number of female individuals carrying the *BRCA1/2* mutations (genetically proven and estimated).

^b Families with at least one affected woman diagnosed with breast cancer.

^c Families with at least one affected woman diagnosed with breast cancer and/or ovarian cancer

^d Families with at least one affected woman diagnosed with ovarian cancer.

^e Families with at least one affected woman diagnosed with VEO breast cancer (age at diagnosis under 30).

^f Families with at least one affected woman diagnosed with VEO breast cancer and/or with VEO ovarian cancer.

^g Families with at least one affected woman diagnosed with VEO ovarian cancer (age at diagnosis under 40).

BC: Breast Cancer OC: Ovarian Cancer VEO: Very-Early-Onset

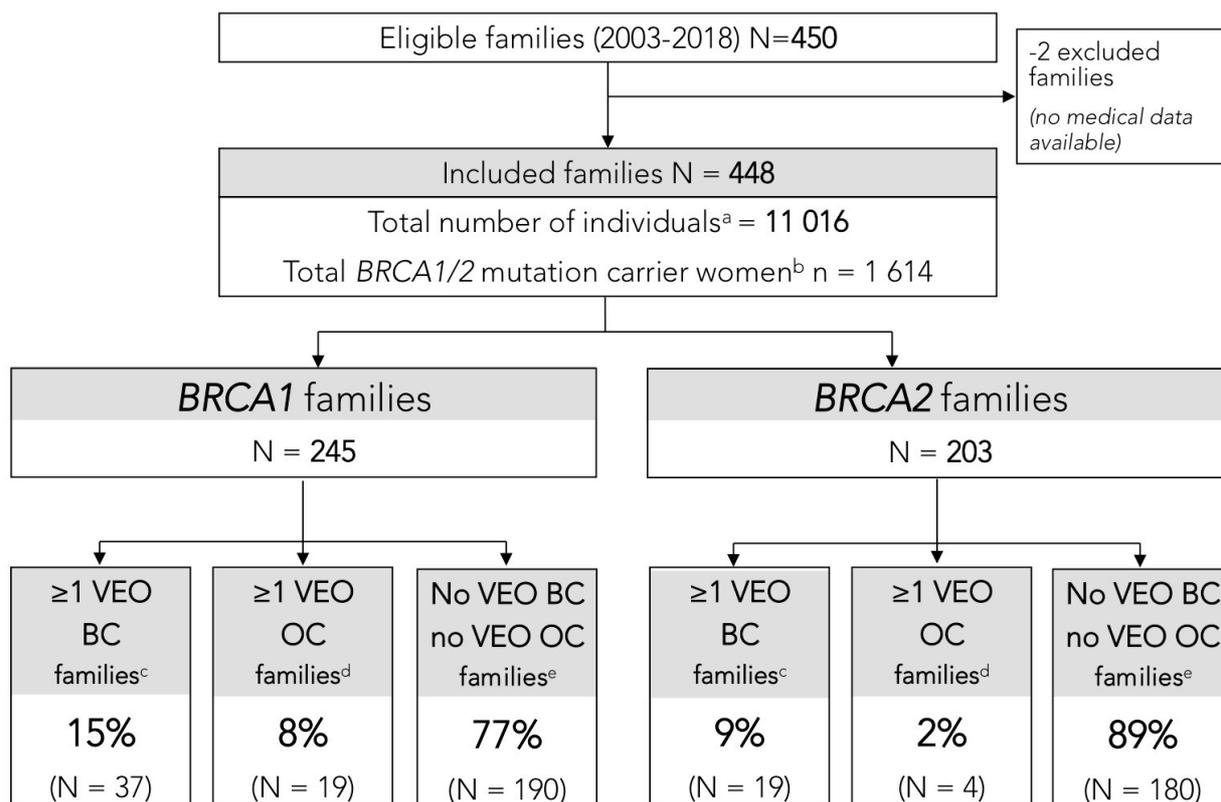


Figure 1. Flowchart of study population according to *BRCA1/2* status and VEO breast or ovarian cancer.

N: number of families in each population subset.

BC: Breast Cancer OC: Ovarian Cancer VEO: Very-Early-Onset y.: years

^a Number of all male and female, affected and unaffected, reported individuals in included families. When the mutation inheritance family side was known, only individuals from this inheritance family side were counted.

^b Total number of female individuals carrying the *BRCA1/2* mutations (genetically proven and estimated).

^c Families with at least one affected woman diagnosed with VEO breast cancer (age at diagnosis under 30).

^d Families with at least one affected woman diagnosed with VEO ovarian cancer (age at diagnosis under 40).

^e Families without any women diagnosed with VEO BC or VEO OC.

Cumulative prevalence of VEO breast and ovarian cancers

Cumulative prevalence of VEO breast cancer was 5.09% (95%CI 3.61-6.58) in *BRCA1* mutation carrier women and 2.47% (95%CI 1.37-3.56) in *BRCA2*. The corresponding numbers for VEO ovarian cancer were 2.73% (95%CI 1.63-3.82) and 0.52% (95%CI 0.01-1.03) (**Table 2**).

	Cumulative prevalence (%)	95%CI	Comparative data from literature
	VEO BC		Range of previously published cumulative incidence of BC under 30 years ^d
<i>BRCA1</i> ^a	5.09%	(3.61 - 6.58)	0.65% - 5.90%
<i>BRCA2</i> ^b	2.47%	(1.37 - 3.56)	0.7% - 4.80%
	VEO OC		Range of previously published cumulative incidence of OC under 40 years ^e
<i>BRCA1</i> ^a	2.73%	(1.63 - 3.82)	1.8% - 2.32%
<i>BRCA2</i> ^b	0.52%	(0.01 - 1.03)	0.09% - 0.3%
	VEO BC and/or VEO OC		
<i>BRCA1/2</i> ^c	5.51%	(4.40 - 6.63)	
<i>BRCA1</i> ^a	7.82%	(6.01 - 9.63)	
<i>BRCA2</i> ^b	2.99%	(1.78 - 4.19)	

Table 2a. Cumulative prevalence of VEO BC and VEO OC in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carrier women (grey-shaded left panel).

Table 2b. Comparative data from literature (right panel).

VEO BC: Very-Early-Onset Breast Cancer diagnosed under 30 years
 VEO OC: Very-Early-Onset Ovarian Cancer diagnosed under 40 years

BC : Breast Cancer
 OC : Ovarian Cancer

y.: years

^a: among *BRCA1* mutation carrier women

^b: among *BRCA2* mutation carrier women

^c: among *BRCA1* or *BRCA2* mutation carrier women

^d: cumulative incidence of BC in mutation carriers between ages 20-29 from Antoniou *et al.* (Am. J. Hum.Genet., 72:1117-1130, 2003) and between ages 21-30 from Kuchenbaecker *et al.* (JAMA, 2017;317(23): 2402-2416)

^e: cumulative incidence of OC in mutation carriers between ages 20-39 from Antoniou *et al.* (Am. J. Hum.Genet., 72:1117-1130, 2003) and between ages 31-40 from Kuchenbaecker *et al.* (JAMA, 2017;317(23): 2402-2416)

Relationship between VEO breast or ovarian cancers and family history

Mean age at breast cancer diagnosis in women within each family was not statistically different in VEO breast cancer families as compared to families without VEO breast cancer after exclusion of the age of the VEO breast cancer itself, both in *BRCA1* or in *BRCA2* families (details shown in **Table 3a**).

For VEO ovarian cancer, the difference when comparing the mean age at ovarian cancer diagnosis of relatives of women with VEO ovarian and the mean age at diagnosis in families without any VEO ovarian cancer was not statistically significant either (details shown in **Table 3b**).

BRCA1^a					
Mean age at BC diagnosis* in each family		Fam. ALL BC	Fam. VEO BC	Fam. NO VEO BC	WmW (p-value)
Calculations <u>excluding</u> the age at diagnosis of the VEO BC in each family if so (among families with only 1 VEO BC or none)	N (n)	197 (398)	21 (44)	176 (354)	
	M (±SD) y.	47.63 (±9.04)	51.35 (±12.27)	47.18 (±8.51)	NSD (p=0.2101)
	Median y. (Q25;Q75)	47.33 (40.50 ; 54.00)	50.00 (40.00 ; 55.50)	46.75 (40.75 ; 54.00)	
	Min-Max y.	[31.00 ; 80.00]	[33.50 ; 80.00]	[31.00 ; 75.00]	
Calculations <u>including</u> the age at diagnosis of women with VEO BC if so	N (n)	213 (456)	37 (102)	176 (354)	
	M (±SD) y.	45.57 (±9.22)	37.90 (±8.67)	47.18 (±8.51)	*** (p<0.0001)
	Median y. (Q25;Q75)	45.50 (38.25 ; 52.50)	35.33 (30.67 ; 45.25)	46.75 (40.75 ; 54.00)	
	Min-Max y.	[25.00 ; 75.00]	[25.00 ; 54.50]	[31.00 ; 75.00]	

BRCA2^b					
Mean age at BC diagnosis* in each family		Fam. ALL BC	Fam. VEO BC	Fam. NO VEO BC	WmW (p-value)
Calculations <u>excluding</u> the age at diagnosis of the VEO BC in each family if so (among families with only 1 VEO BC or none)	N (n)	183 (432)	19 (51)	164 (381)	
	M (±SD) y.	48.93 (±8.82)	50.77 (±10.96)	48.71 (±8.55)	NSD (p=0.3937)
	Median y. (Q25;Q75)	48.20 (42.67 ; 54.00)	51.50 (42.00 ; 54.00)	47.71 (42.71 ; 54.17)	
	Min-Max y.	[31.00 ; 82.00]	[31.00 ; 82.00]	[33.00 ; 77.00]	
Calculations <u>including</u> the age at diagnosis of women with VEO BC if so	N (n)	183 (451)	19 (70)	164 (381)	
	M (±SD) y.	48.24 (±8.68)	44.12 (±8.93)	48.71 (±8.55)	*** (p=0.0499)
	Median y. (Q25;Q75)	47.33 (42.50 ; 54.00)	45.67 (34.50 ; 47.50)	47.71 (42.71 ; 54.17)	
	Min-Max y.	[27.00 ; 77.00]	[27.00 ; 64.00]	[33.00 ; 77.00]	

Table 3a. Mean age at breast cancer diagnosis of relatives of women with VEO BC.

*: earliest age at BC diagnosis for each woman if so

 Fam. ALL BC: All families, those with VEO BC and those without any VEO BC

 Fam. VEO BC: Families with VEO BC

 Fam. NO VEO BC: Families without any VEO BC

N (n): number of families with available data for age at first BC diagnosis in women (number of women)

M: average of averages of age at diagnosis in each family SD: standard deviation

WmW: two-sided Wilcoxon-Mann-Whitney test y: years

Median (Q25;Q75): median (25th percentile ; 75th percentile) of averages of age at diagnosis in each family

Min-Max: Minimum and maximum averages of age at diagnosis in each family

^a: among BRCA1 mutation carrier women

BC: Breast Cancer

VEO: Very-Early-Onset

^b: among BRCA2 mutation carrier women

***: significant difference

NSD: non significant difference

BRCA1^a					
Mean age at OC diagnosis in each family		Fam. ALL OC	Fam. VEO OC	Fam. NO VEO OC	WmW (p-value)
Calculations excluding the age at diagnosis of the VEO OC in each family if so (among families with only 1 VEO OC or none)	N (n)	108 (139)	9 (11)	99 (128)	
	M (±SD) y.	56.25 (±9.03)	60.37 (±9.69)	55.88 (±8.92)	NSD (p=0.1337)
	Median y. (Q25;Q75)	55.50 (49.00 ; 63.00)	63.00 (53.00 ; 69.00)	55.50 (49.00 ; 62.00)	
	Min-Max y.	[41.00 ; 90.00]	[46.00 ; 73.00]	[41.00 ; 90.00]	
Calculations including the age at diagnosis of women with VEO OC if so	N (n)	118 (165)	19 (37)	99 (128)	
	M (±SD) y.	53.62 (±10.09)	41.84 (±7.35)	55.88 (±8.92)	*** (p<0.0001)
	Median y. (Q25;Q75)	52.00 (47.00 ; 60.00)	40.00 (36.50 ; 47.00)	55.50 (49.00 ; 62.00)	
	Min-Max y.	[30.00 ; 90.00]	[30.00 ; 54.50]	[41.00 ; 90.00]	

BRCA2^b					
Mean age at OC diagnosis in each family		Fam. ALL OC	Fam. VEO OC	Fam. NO VEO OC	WmW (p-value)
Calculations excluding the age at diagnosis of the VEO OC in each family if so (among families with only 1 VEO OC or none)	N (n)	54 (67)	1 (1)	53 (66)	
	M (±SD) y.	62.29 (±10.00)	56.00 (±.)	62.41 (±10.06)	NSD (p=0.5259)
	Median y. (Q25;Q75)	60.50 (54.50 ; 70.00)	56.00 (56.00 ; 56.00)	61.00 (54.50 ; 70.00)	
	Min-Max y.	[43.00 ; 83.00]	[56.00 ; 56.00]	[43.00 ; 83.00]	
Calculations including the age at diagnosis of women with VEO OC if so	N (n)	57 (71)	4 (5)	53 (66)	
	M (±SD) y.	60.60 (±11.79)	36.63 (±4.07)	62.41 (±10.06)	*** (p<0.0001)
	Median y. (Q25;Q75)	60.00 (53.00 ; 70.00)	36.50 (33.50 ; 39.75)	61.00 (54.50 ; 70.00)	
	Min-Max y.	[32.00 ; 83.00]	[32.00 ; 41.50]	[43.00 ; 83.00]	

Table 3b. Mean age at ovarian cancer diagnosis of relatives of women with VEO OC

Fam. ALL OC: All families, those with VEO OC **and** those without any VEO OC
 Fam. VEO OC: Families with VEO OC
 Fam. NO VEO OC: Families without any VEO OC

N (n): number of families with available data for age at OC diagnosis in women (number of women)

M: average of averages of age at diagnosis in each family SD: standard deviation

WmW: two-sided Wilcoxon-Mann-Whitney test y.: years

Median (Q25;Q75): median (25th percentile ; 75th percentile) of averages of age at diagnosis in each family

Min-Max: Minimum and maximum averages of age at diagnosis in each family

^a: among BRCA1 mutation carrier women

^b: among BRCA2 mutation carrier women

OC: Ovarian Cancer

***: significant difference

VEO: Very-Early-Onset

NSD: non significant difference

In *BRCA1* families, distribution of ages at diagnosis of breast cancer in families with VEO breast cancer versus in those without any VEO breast cancer was quite similar, with a maximum occurrence of breast cancers developed in women aged 36 to 40 (details shown in **Figure 2a**). The 2 distributions did not show any discrepancy in the early-onset age groups (31 to 35 and 36 to 40 years). The whole distributions did not statistically differ ($P = 0.15$).

In *BRCA2* families, the maximum occurrence of breast cancers was in women aged 46 to 50, regardless of VEO breast cancer presence or absence in the family. The 2 distributions seemed to slightly differ ($P = 0,05$). Very small discrepancy was observed in the earliest age groups (31 to 45 years), with more breast cancers observed in older women (over 60 years) in families with at least one VEO breast cancer.

For age at ovarian cancer diagnosis, distributions are shown in **Figure 2b**. In *BRCA1* families, distributions in VEO ovarian cancer families versus families without any VEO ovarian cancer did not show statistically significant difference.

Mean age at cancer diagnosis within each family was in average 45.6 years for breast cancer and 53.6 years for ovarian cancer in all *BRCA1* families. The corresponding figures were 48.2 years for breast cancer and 60.6 years for ovarian cancer in all *BRCA2* families.

Among the 4 *BRCA2* families with a VEO ovarian cancer, there was only one family including another diagnosis of ovarian cancer (age at diagnosis 56 years), the three other VEO ovarian cancers appearing as isolated cases.

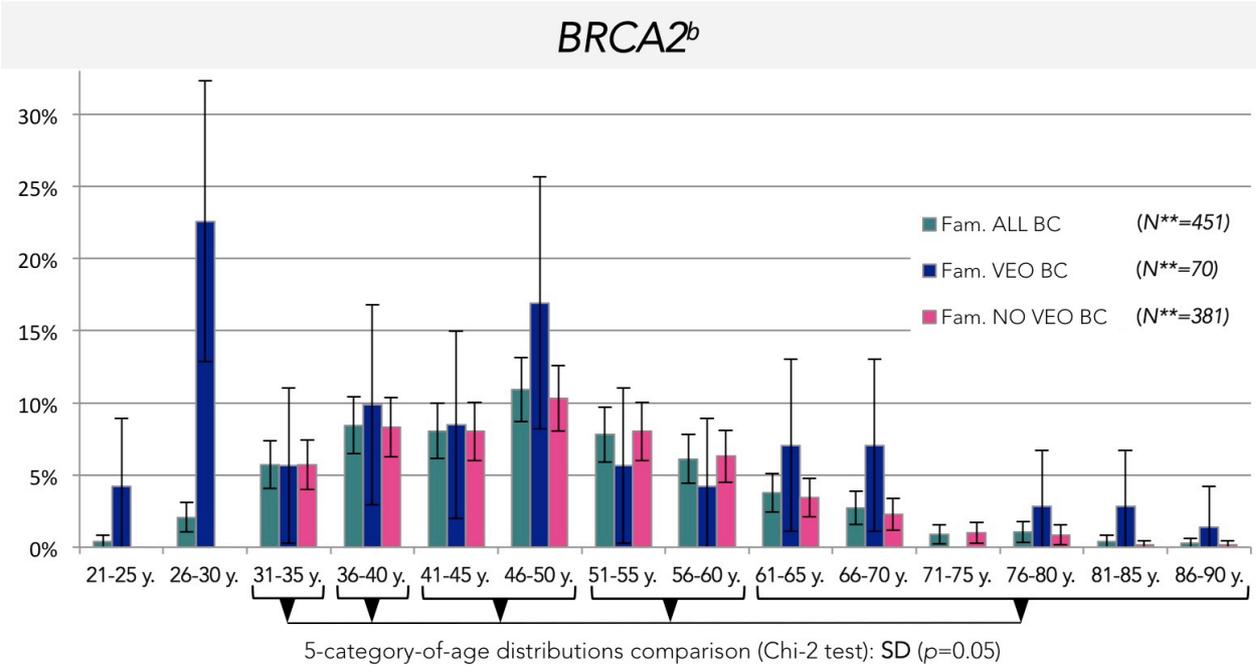
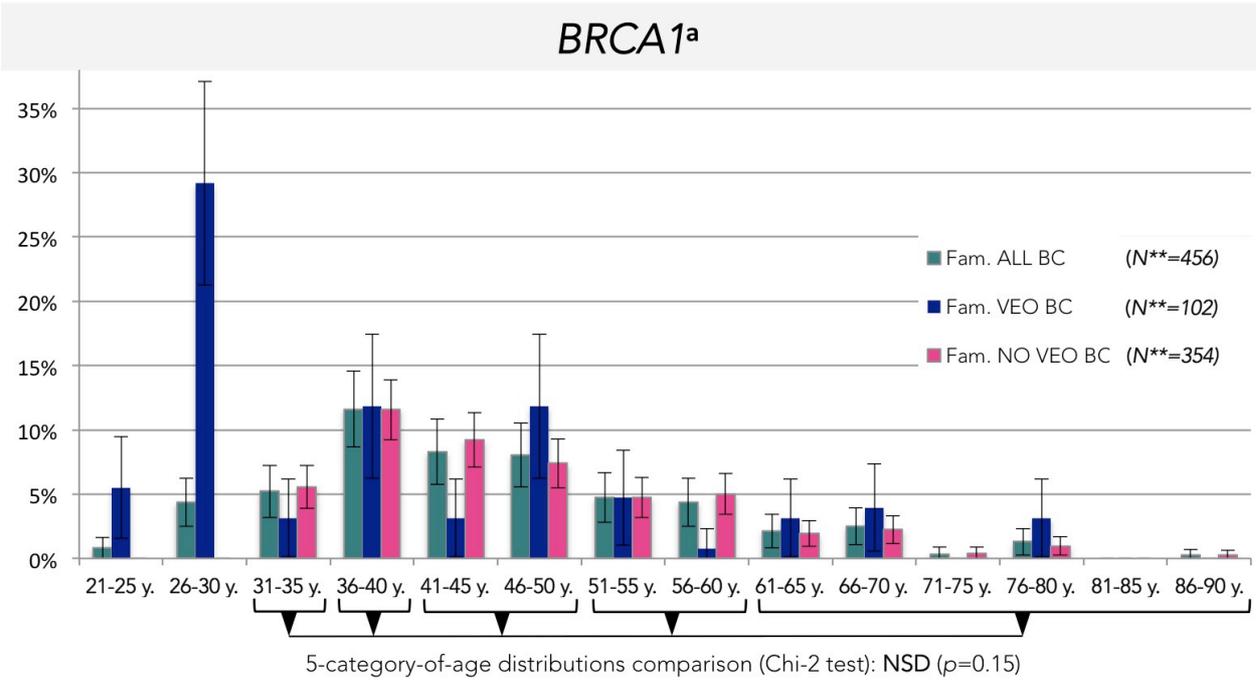


Figure 2a. Distribution of ages at diagnosis of breast cancer in families according to VEO BC.

Fam. ALL BC: All families, those with at least one VEO BC and those without any VEO BC
 Fam. VEO BC: Families including at least one VEO BC
 Fam. NO VEO BC: Families without any VEO BC
 Vertical error bars stand for 95% Confidence Intervals

N^{**} = number of women with available data for age at BC diagnosis
 Nota Bene : for women with multiple BC diagnoses, the youngest age at diagnosis was considered

^a: among BRCA1 mutation carrier women BC: Breast Cancer VEO: Very-Early-Onset y.: years
^b: among BRCA2 mutation carrier women SD: significant difference NSD: non significant difference

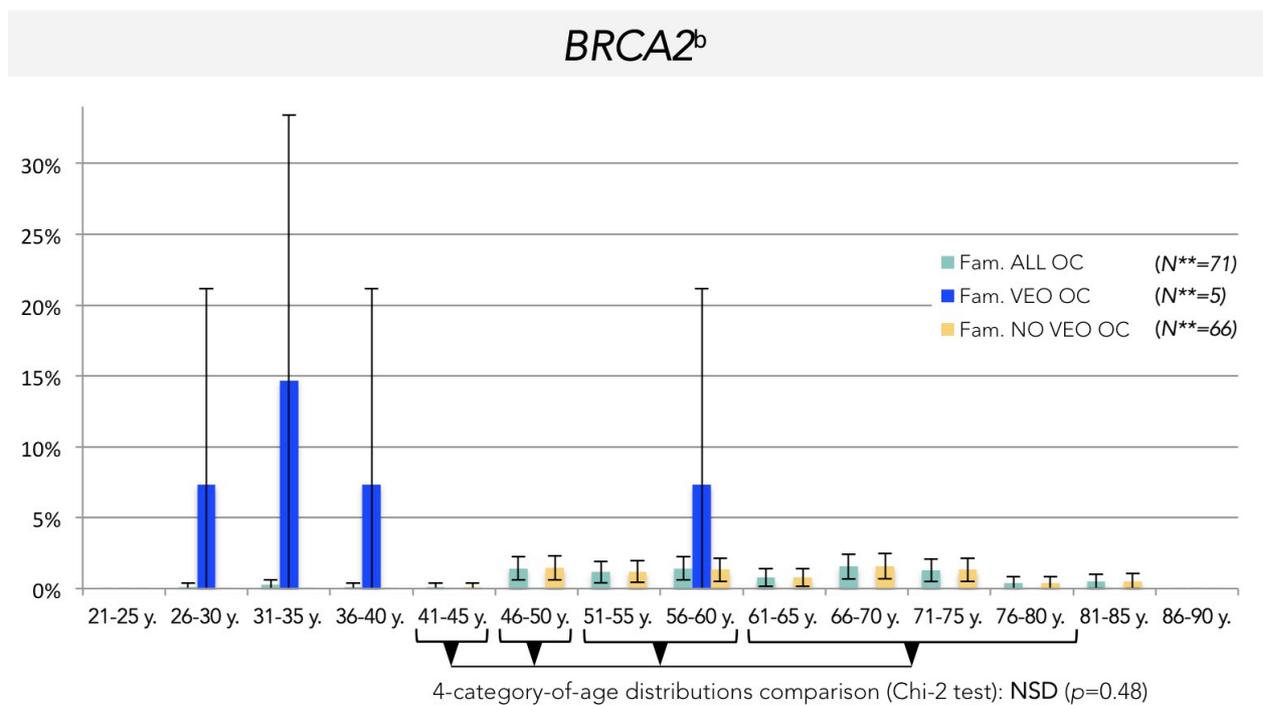
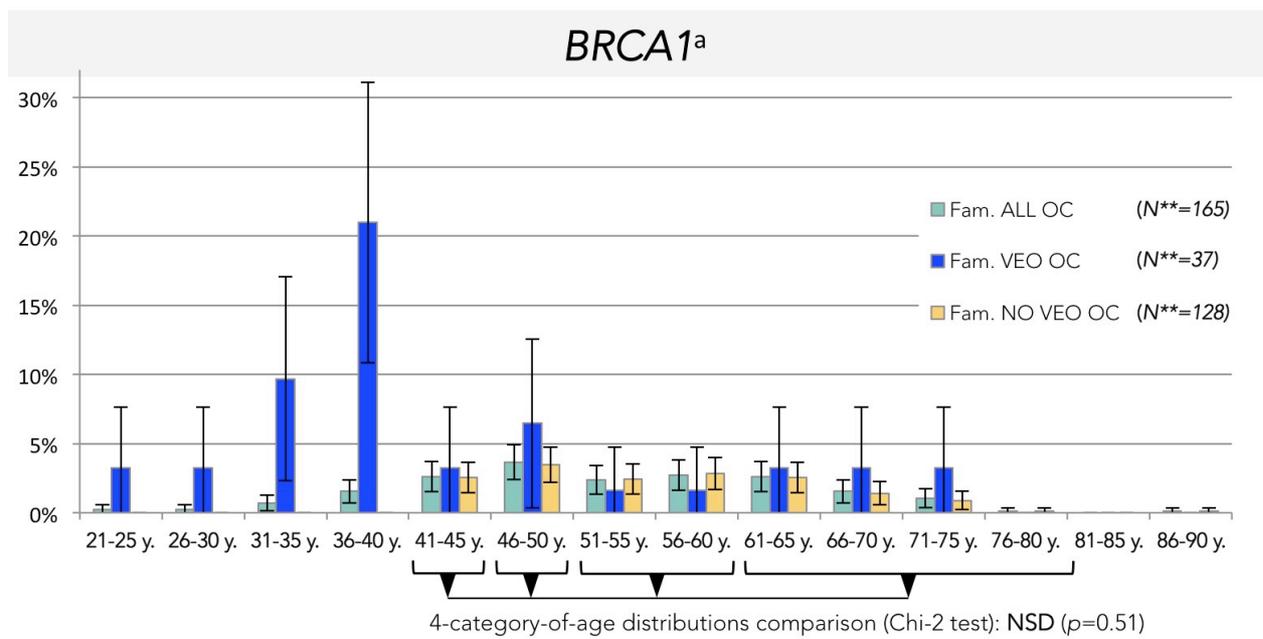


Figure 2b. Distribution of ages at diagnosis of ovarian cancer in families according to VEO OC.

- Fam. ALL OC: All families, those with at least one VEO OC and those without any VEO OC
- Fam. VEO OC: Families including at least one VEO OC
- Fam. NO VEO OC: Families without any VEO OC

I Vertical error bars stand for 95% Confidence Intervals

N** = number of women with available data for age at OC diagnosis

^a: among BRCA1 mutation carrier women

OC: Ovarian Cancer

VEO: Very-Early-Onset

^b: among BRCA2 mutation carrier women

y.: years

NSD: non significant difference

Comparison of mutation location and type according to VEO breast and ovarian cancer

Distribution of *BRCA1* and *BRCA2* mutation location along the gene sequence did not show any clustering pattern according to the age at earliest breast or ovarian cancer diagnosis within each family (**Supplemental Figure S1**).

Mutation types (protein-truncating, splicing, and missense point variants or large exonic deletion) comparison between VEO breast or ovarian cancer families did not show any significant difference. Except for *BRCA2* protein-truncating mutations which were more frequent in families without any VEO ovarian cancer than in VEO ovarian cancer families ($P = 0,0469$) (**Supplemental Table S1**).

Comparative distributions of *BRCA1* and *BRCA2* mutations according to their location inside or outside known Cancer Cluster Regions did not support any relationship with VEO phenotype (**Supplemental Tables S2a and S2b**).

Discussion

In this study involving 450 consecutive families with a *BRCA1/2* mutation, we showed that 17% of overall families are affected by VEO breast (under 30 years) and/or ovarian (under 40 years) cancers. Fifteen percent of *BRCA1* families involved at least one woman with VEO breast cancer and 8% with VEO ovarian cancer. Nine percent of *BRCA2* families involved at least one woman with VEO breast cancer and 2% with VEO ovarian cancer. VEO breast and ovarian cancers arising in the *BRCA1/2* women population are commonly considered as scarce events but our results support that the magnitude of their occurrence in clinical cancer genetics practice was historically underestimated [1, 2, 6–11, 14, 25].

Our results also highlight an earliness differential between *BRCA1* and *BRCA2* families. This was expected given the differential pattern of age-specific penetrance of these two genes, *BRCA1* mutation leading to more frequent breast cancer under age 40 and ovarian cancer under 50 than *BRCA2* [5, 9, 11, 28]. We confirm a higher earliness of cancers onset for *BRCA1* than *BRCA2* for the youngest age groups as well.

We estimated a cumulative prevalence of VEO breast cancer in *BRCA1* women of ~5% and ~2.5% in *BRCA2* women. This is consistent with the uppermost part of the range of estimates previously published (**Table 1**), especially the cumulative incidence recently

estimated by Kuchenbaecker *et al.* in the largest prospective study published so far [5, 9]. For VEO ovarian cancer, our estimate of cumulative prevalence even exceeds (slightly) the estimated incidences from literature for *BRCA1* and *BRCA2* and confirms a meaningful occurrence of such events but in *BRCA1* women only.

Mavaddat *et al.* had previously reported a VEO breast cancer cumulative incidence of 8.7% (95%CI 2.2-34.7) in *BRCA1* women and 0% in *BRCA2* [28]. These estimates were from a cohort of 1 887 *BRCA1/2* carriers, including only ~100 persons-year for the 20 to 29 years age group. Many elements (wide confidence intervals, low number of observed events, low number of people included and duration of follow-up) support a lack of reliability and accuracy in the youngest age group and hence led us not to comment further our data against this study for this particular issue of VEO cancer.

Strikingly, our results did not show any clue to evidence a relationship between the ages at diagnosis of relatives of woman with VEO cancer and the occurrence of a VEO cancer. Even more puzzling, when considering the ages at breast cancer diagnosis in the affected relatives of a women with VEO breast cancer, the mean age was older than in families without any VEO breast cancer and the distributions of ages did not differ. Especially in the frontier age groups, from 31 to 40 years, where a difference could have been expected, proportions in 'VEO breast cancer' and 'no VEO breast cancer' families were quite similar. The fact that most of the VEO ovarian cancers appear isolated within each family is noteworthy as well. Our data are thus conflicting with the intuitive concept of starting breast screening 5 to 10 years before the youngest age at breast cancer diagnosis within the family, although stated in most guidelines and commonly applied in clinical routine practice [10, 12, 13]. Hence, we suggest that family history, and especially young ages at diagnosis in relatives, might not be considered as a relevant criterion to individualize the starting age of preventive measures in *BRCA1/2* women.

Altogether, our results and the revisited prevalence of VEO breast cancer published in the most recent studies, might prompt to consider starting breast MRI screening from age 25 for all *BRCA1/2* women, given that breast cancer onset under 30, and especially between 25 and 30, does not prove to be rare in this population and that no family-based reliable criterion allows accurate identification of the subset of women who need tailored prevention measures. Moreover, this very young population is more frequently diagnosed with triple negative or basal-like tumors [28, 30–33]. These tumor

phenotypes have been shown to benefit from MRI screening [34, 35]. The potential aggressiveness of these tumor types also strengthens the benefit which might be expected from such cautious screening [36–39]. Periodic breast MRI, as it is the most sensitive mean of screening (sensitivity range: 85%-93%) of early-stage breast cancer, not exposing mammary gland to X-rays, is already recommended and performed from age 25 in many countries including USA, Netherlands and Poland for instance [12, 13, 40, 41]. Although a reported ~20% rate of false positive at first breast MRI screening round, actual uptake of breast screening by MRI in *BRCA1/2* women in these countries is high (>80%), indicating a good acceptability by patients of such preventive program [42–45]. Cost-effectiveness assessment of screening by breast MRI in *BRCA1/2* women was reported as positive, including when starting yearly breast MRI from age 25 [46–48].

The cumulative prevalence of VEO ovarian cancer found in *BRCA1* women in our study, reaching a ~2,5% rate, addresses a more delicate issue: optimal age for RRSO, aiming at a compromise between ovarian cancer risk and preventive surgery-related mortality decrease, child-bearing completion, and the consequences of iatrogenic premature ovarian insufficiency [49–53]. American guidelines state that RRSO should be performed between ages 35 to 40 in *BRCA1* women whereas some other guidelines (such as the latest national French guidelines or British guidelines) advise it to be performed at age 40, after child-bearing completion [10, 12, 14, 54]. Taking into account an occurrence of VEO ovarian cancer in *BRCA1* women not as rare as historically reported, the age of 40 years should not be considered as a minimum age to perform RRSO after child-bearing completion when counselling unaffected *BRCA1* women.

Consequently, our results enhance the need to provide to young unaffected *BRCA1/2* women appropriate genetic counselling about parenthood plan completion [55, 56]. Fertility preservation could be a relevant additional option to discuss [57–60].

As our data lead to temper the reliability of basing individualization of the starting age of preventive measures on family history, it emphasizes the need for refining the understanding of phenotypic variability of *BRCA1/2* cancer susceptibility hereditary syndrome. Genetic and non-genetic modifier factors have been being widely explored. It brought evidence for an impact of environmental factors (mainly lifestyle and estrogen exposure related factors), a large set of Single Nucleotide Polymorphisms and genotypic features of *BRCA1/2* variants themselves [19, 22, 23, 26, 61–68]. We did not succeed in identifying *BRCA1/2* genotype-phenotype correlation underlying the age at

cancer onset variability. Our study was probably underpowered for such purpose. Another hypothesis would be that extreme earliness at cancer onset in *BRCA1/2* women might be influenced in a greater extent by extrinsic modifiers than by mutation location or type.

Despite we conducted a single-center study, which could lead to insufficient representativeness, a comprehensive and consecutive data collection was implemented, covering a fifteen year time frame allowing a long-time follow-up of these families, in one referent national cancer genetics department. This design allowed us to build a dataset including more than 11 000 individuals from 448 *BRCA1/2* families, which supports a good representativeness of *BRCA1/2* women population.

Retrospective design is certainly a limitation of this study, since ascertainment bias and biases due to inaccuracies in the reporting of family history could not be fully avoided, although rigorous checking of data was made through medical record validation, strengthened by a long-time follow-up of families.

In this study, cases selection pooled affected probands who were referred for genetic testing because of personal or family history of cancer according to international standards for *BRCA1/2* testing and unaffected carrier relatives of probands referred for presymptomatic targeted testing. It could be argued that this design could lead to overestimates of early-onset and very-early-onset cancers. But, due to comprehensiveness of families inclusion again, we think that this population faithfully captures the one which we are in charge of within clinical genetics routine framework. Moreover, clinical standards for *BRCA1/2* testing have been evolving over last 15 years, from more stringent criteria toward a little looser ones. It could be hypothesized that this criteria loosening might dilute families with the most aggressive phenotypic expression such as very-early-onset cancer, in more families with less severe expression or penetrance of the *BRCA1/2*-related cancer susceptibility syndrome. Despite this, our estimates of cumulative prevalence of VEO breast and ovarian cancer in *BRCA1/2* women over 2003 to 2015 and 2016 to 2018 are homogeneous and consistent with the uppermost estimates of frequency published so far [5]. In further studies in the general population or in women undergoing a somatic *BRCA1/2* test (for instance for theranostic purpose related to PARP-inhibitors use) regardless of currently used genetic criteria, it would be interesting to extract frequency data of VEO breast and ovarian cancer, enabling to put our results into perspective [69].

BRCA1/2 status was not available for all female relatives in our study population (including for example deceased relatives). Thus, number of *BRCA1/2* mutation carrier women in this study mixed mutation carriers counting and estimate. Hence, it could be argued that some of the breast and ovarian cancer diagnoses of relatives might be phenocopies (*ie* developed in non-carrier women). Extremely low cumulative incidences of breast cancer under 30 years (<0.1%) and ovarian cancer under 40 years (<0.01%) in standard population make phenocopying of very-early-onset cancers very unlikely [70, 71]. Nevertheless, it might have influenced, to a limited extent, the distribution of ages at diagnosis which we observed in relatives, in particular for the oldest age groups. This distribution might have been biased as well due to women who underwent risk-reducing breast and/or ovarian surgery and were not excluded. Although in further study it would be useful to analyze data with this parameter stratified or censored, it is interesting to notice that risk-reducing mastectomy rate in French *BRCA1/2* population is quite low (estimated to a 10% to 25% range) [43–45]. Bilateral mastectomy and RRSO are not recommended under respectively 30 and 40 according to the national guidelines of the French National Cancer Institute [10]. Hence, the main outcome reported herein (cumulative prevalence of VEO breast and ovarian cancers) and distribution of ages in the youngest age groups are unlikely to have been impacted in our study.

Follow-up duration and required features for appropriate censoring were not available for all families in this study. Thus, incidence calculation could not be applied. Nevertheless, cumulative prevalence and cumulative incidence are expected to be appropriate epidemiologic indexes allowing a meaningful comparison, provided they are used for descriptive outcomes purpose as we did in this study [72, 73].

Conclusion and highlights

In a 450-family comprehensive and consecutive retrospective study covering a 15-year time period, we report herein a 17% rate of *BRCA1/2* mutation carrier families involving VEO breast or ovarian cancers. Furthermore, we estimated a cumulative prevalence of VEO breast cancer of ~5% in *BRCA1* women and ~2.5% in *BRCA2* women. VEO breast and ovarian cancers frequency might have been initially underestimated. There was no significant relationship between ages at breast or ovarian cancer diagnoses of relatives and occurrence of VEO cancers within a family.

This supports to consider breast MRI screening from age 25 in all *BRCA1/2* women. Our results also suggest to review and lessen the family history-based criterion for individualization of the starting age of preventive measures stated in some guidelines.

Figures and tables list

Figures list

Figure 1. Flowchart of study population according to *BRCA1/2* status and VEO breast or ovarian cancer.

Figure 2a. Distribution of ages at diagnosis of breast cancer in families according to VEO BC.

Figure 2b. Distribution of ages at diagnosis of ovarian cancer in families according to VEO OC.

Tables list

Table 1. Families and patients characteristics.

Table 2a. Cumulative prevalence of VEO BC and VEO OC in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carrier women.

Table 2b. Comparative data from literature.

Table 3a. Mean age at breast cancer diagnosis of relatives of women with VEO BC.

Table 3b. Mean age at ovarian cancer diagnosis of relatives of women with VEO OC.

Supplemental figures and tables list

Figure S1. Distribution of *BRCA1* and *BRCA2* mutation location depending on age at earliest cancer diagnosis within each family.

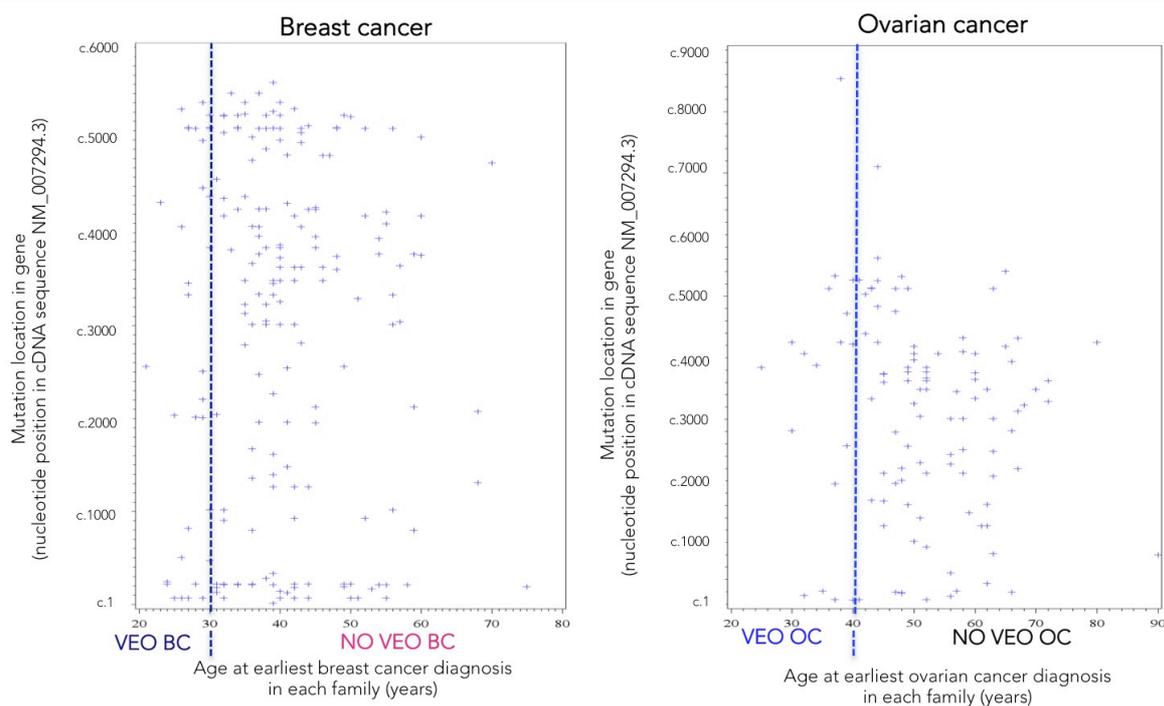
Table S1. Comparative distribution of *BRCA1/2* mutation types according to VEO cancer.

Table S2a. Comparative distribution of *BRCA1* mutations depending on their location inside or outside known Cancer Cluster Regions according to VEO cancer.

Table S2b. Comparative distribution of *BRCA2* mutations depending on their location inside or outside known Cancer Cluster Regions according to VEO cancer.

Supplemental figures and tables

BRCA1^a



BRCA2^b

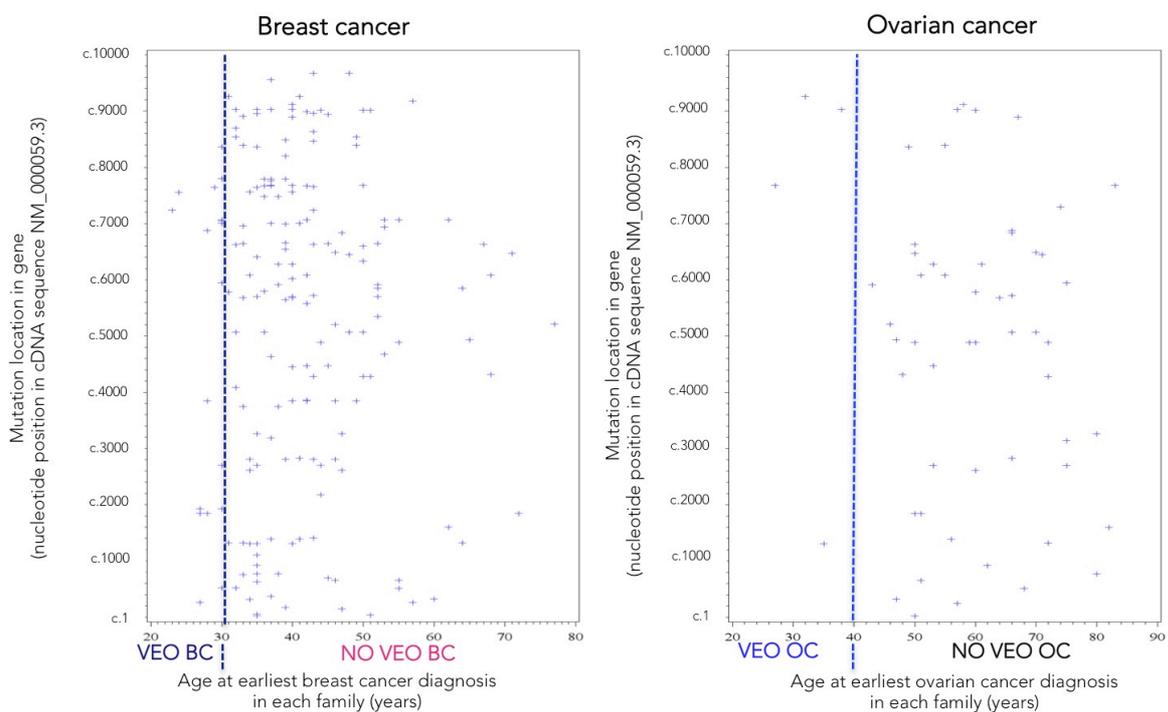


Figure S1. Distribution of *BRCA1* and *BRCA2* mutation location depending on age at earliest cancer diagnosis within each family.

^a: among *BRCA1* mutation carrier families

BC: Breast Cancer

VEO: Very-Early-Onset

^b: among *BRCA2* mutation carrier families

OC: Ovarian Cancer

BRCA1^a

Breast Cancer (N=245 mutations)						Ovarian Cancer (N=245 mutations)									
		VEO BC		NO VEO BC		Distribution comparison				VEO OC		NO VEO OC		Distribution comparison	
Mutation type		n	%	n	%	Test Significance p-value		Mutation type		n	%	n	%	Test Significance p-value	
Protein-truncating	Yes (195)	27	73.0%	168	80.7%	Chi2 NS p=0.28		Protein-truncating	Yes (195)	13	68.4%	182	80.5%	Fisher NS p=0.24	
	No (50)	10	27.0%	40	19.3%				No (50)	6	31.6%	44	19.5%		
Splicing	Yes (20)	5	13.5%	15	7.2%	Fisher NS (trend) p= 0.19		Splicing	Yes (20)	2	10.5%	18	8.0%	Fisher NS p= 0.66	
	No (225)	32	86.5%	193	92.8%				No (225)	17	89.5%	208	92.0%		
Missense	Yes (34)	5	13.5%	29	13.9%	Chi2 NS p=0.95		Missense	Yes (34)	4	21.1%	30	13.3%	Fisher NS p=0.31	
	No (211)	32	86.5%	179	86.1%				No (211)	15	78.9%	196	86.7%		
Large exonic deletion	Yes (8)	1	2.7%	7	3.4%	Fisher NS p=1		Large exonic deletion	Yes (8)	1	5.3%	7	3.1%	Fisher NS p=0.48	
	No (237)	36	97.9%	201	96.6%				No (237)	18	94.7%	219	96.9%		

BRCA2^b

Breast Cancer (N=203 mutations)						Ovarian Cancer (N=203 mutations)									
		VEO BC		NO VEO BC		Distribution comparison				VEO OC		NO VEO OC		Distribution comparison	
Mutation type		n	%	n	%	Test Significance p-value		Mutation type		n	%	n	%	Test Significance p-value	
Protein-truncating	Yes (180)	14	73.7%	166	90.2%	Fisher *** p=0.0469		Protein-truncating	Yes (180)	3	75%	177	88.9%	Fisher NS p=0.3842	
	No (23)	5	26.3%	18	9.8%				No (23)	1	25%	22	11.1%		
Splicing	Yes (11)	2	10.5%	9	4.9%	Fisher NS p= 0.2746		Splicing	Yes (11)	1	25%	10	5.0%	Fisher NS p= 0.2011	
	No (192)	17	89.5%	175	95.1%				No (192)	3	75%	189	95.0%		
Missense	Yes (12)	3	15.8%	9	4.9%	Fisher NS (trend) p=0.0890		Missense	Yes (12)	0	0%	12	6.0%	Fisher NS p=1.0	
	No (191)	16	84.2%	175	95.1%				No (191)	4	100%	187	94.0%		
Large exonic deletion	Yes (1)	1	5.3%	0	0%	Fisher NS (trend) p=0.0936		Large exonic deletion	Yes (1)	0	0%	1	0.1%	Fisher NS p=1.0	
	No (202)	18	94.7%	184	100%				No (202)	4	100%	198	99.5%		

Table S1. Comparative distribution of BRCA1/2 mutation types according to VEO cancer.

VEO BC: Mutation in families with VEO OC
 NO VEO BC: Mutation in families without any VEO OC
 VEO OC: Mutation in families with VEO OC
 NO VEO OC: Mutation in families without any VEO OC

n: number of mutations

^a: among BRCA1 mutation carrier women

^b: among BRCA2 mutation carrier women

BC: Breast Cancer

OC: Ovarian Cancer

***: significant

VEO: Very-Early-Onset

NS: non significant

BRCA1^a

Breast Cancer

(N=237 point mutations)	VEO BC		NO VEO BC		Distribution comparison
	n	%	n	%	Test Significance p-value
Inside BCCR1 ^b (c.179 to c.505)	5	17.2%	24	82.8%	Chi2 NS p=0.4208
Inside BCCR2 ^b (c.4328 to c.4945)	3	21.4%	11	78.6%	
Inside BCCR2 ^b (c.5261 to c.5563)	5	23.8%	16	76.2%	
Outside the above 3 BCCR ^b	23	12.3%	150	86.7%	
Inside higher-risk BC Regions ^c (5'UTR to c.2281 or c.4072 to 3'UTR)	30	83.3%	137	68.2%	Fisher NS (trend) p=0.0755
Outside higher-risk BC Regions ^c (c. 2282 to c. 4071)	6	16.7%	64	31.8%	

Ovarian Cancer

(N=237 point mutations)	VEO OC		NO VEO OC		Distribution comparison
	n	%	n	%	Test Significance p-value
Inside OCCR1 ^b (c.1380 to c.4062)	5	5.9%	80	94.1%	Fisher NS p=0.6111
Outside the above OCCR1 ^b	13	8.6%	139	91.4%	
Inside OCCR ^d (c. 2282 to c. 4071)	5	28.8%	65	29.7%	Fisher NS p=1
Outside OCCR ^d (5'UTR to c.2281 or c.4072 to 3'UTR)	13	71.2%	154	70.3%	

Table S2a. Comparative distribution of *BRCA1* mutations depending on their location inside or outside known Cancer Cluster Regions according to VEO cancer.

VEO BC: Mutation in families with VEO OC
 NO VEO BC: Mutation in families without any VEO OC
 VEO OC: Mutation in families with VEO OC
 NO VEO OC: Mutation in families without any VEO OC

n: number of mutations

^a: among *BRCA1* mutation carrier families

^b: Rebbeck *et al.*, JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1347-61

^c: Kuchenbaecker *et al.*, JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416

^d: Thompson *et al.*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(4):329-336

BC: Breast Cancer OC: Ovarian Cancer

VEO: Very-Early-Onset

CCR: Cancer Cluster Region

***: significant

NS: non significant

BRCA2^a

Breast Cancer

(N=203 point mutations)	VEO BC		NO VEO BC		Distribution comparison
	n	%	n	%	
Mutation location					Test Significance p-value
Inside BCCR1 ^b (c.1 to c.596)	2	14.3%	12	85.7%	Chi2 NS p=0.4617
Inside BCCR1 ^b (c.772 to c.1806)	0	0%	15	100%	
Inside BCCR2 ^b (c.7394 to c.8904)	4	12.5%	28	87.5%	
Outside the above 3 BCCR ^b	12	8.5%	129	91.5%	
Inside higher-risk BC Regions ^c (5'UTR to c.2830 or c.6402 to 3'UTR)	16	88.9%	121	65.8%	Fisher NS (trend) p=0.0620
Outside higher-risk BC Regions ^c (c. 2831 to c. 6401)	2	11.1%	63	34.2%	

Ovarian Cancer

(N=203 point mutations)	VEO OC		NO VEO OC		Distribution comparison
	n	%	n	%	
Mutation location					Test Significance p-value
Inside OCCR1 ^b (c.3249 to c.5681)	0	0%	37	100%	Fisher NS p=0.7378
Inside OCCR2 ^b (c.6645 to c.7471)	0	0%	22	100%	
Outside the above two OCCR ^b	4	2.8%	139	97.2%	
Inside OCCR ^d (c. 2831 to c. 6401)	0	0%	65	32.8%	Fisher NS p=0.3075
Outside OCCR ^d (5'UTR to c.2830 or c.6402 to 3'UTR)	4	100%	133	67.2%	

Table S2b. Comparative distribution of *BRCA2* mutations depending on their location inside or outside known Cancer Cluster Regions according to VEO cancer.

VEO BC: Mutation in families with VEO OC

NO VEO BC: Mutation in families without any VEO OC

VEO OC: Mutation in families with VEO OC

NO VEO OC: Mutation in families without any VEO OC

n: number of mutations

^a: among *BRCA2* mutation carrier families

^b: Rebbeck *et al.*, JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1347-61

^c: Kuchenbaecker *et al.*, JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416

^d: Thompson *et al.*, Am. J Hum Genet. 2001;68(2):410-419

BC: Breast Cancer OC: Ovarian Cancer

VEO: Very-Early-Onset

CCR: Cancer Cluster Region

***: significant

NS: non significant

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude rétrospective a porté sur 450 familles porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et suivies consécutivement dans le département d'oncogénétique du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier sur une période de 15 ans. Nous nous sommes intéressés à la fréquence des cancers du sein et des ovaires très précoces dans cette population, généralement considérés dans la littérature comme des événements très rares, et ne justifiant généralement pas de débiter des mesures de prévention avant 30 ans pour le cancer du sein et avant 40 ans pour le cancer des ovaires selon les recommandations nationales françaises établies. Nous avons mis en évidence que les cancers très précoces du sein et de l'ovaire concernent 17% des familles *BRCA1/2* que nous prenons en charge. Nous avons estimé une prévalence cumulée du cancer du sein très précoce d'environ 5% pour les femmes *BRCA1* et 2,5% pour les femmes *BRCA2* et une prévalence cumulée du cancer des ovaires très précoce de 2,7% pour *BRCA1* et 0,5% pour *BRCA2*. Ces résultats rejoignent donc les estimations d'incidence cumulée plus élevées publiées récemment, notamment celles de l'étude prospective la plus large, publiée postérieurement à la dernière mise à jour des recommandations de prise en charge de l'Institut National du Cancer [5]. Nos données confirment en population française une fréquence élevée chez les femmes jeunes.

De plus, nos résultats n'ont pas permis d'étayer l'hypothèse selon laquelle la présence d'un cancer précoce ou très précoce au sein d'une famille est un indicateur pertinent pour prédire le risque de survenue ou de récurrence d'un cancer très précoce au sein de cette famille. L'âge de survenue des cancers du sein ou des ovaires chez les apparentées des femmes ayant développé un cancer très précoce n'était en moyenne pas différent des âges de survenue des cancers dans les familles sans cancer très précoce.

Ainsi, nos résultats pourraient conduire à reconsidérer l'âge de début de la mise en place des mesures de prévention chez les patientes *BRCA1/2*. Le dépistage par IRM mammaire dès l'âge de 25 ans pour toutes les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* pourrait être discuté. L'approche qui consiste à anticiper le début de la prévention mammaire de 5 à 10 ans avant l'âge du diagnostic le plus précoce dans la famille semble devoir être utilisée avec précaution. En effet, sa fiabilité n'a auparavant pas été démontrée scientifiquement. De plus, nos données statistiques suggèrent qu'elle n'aurait pas de réelle pertinence dans l'appréciation du risque de cancer très

précoce. L'implication de nos résultats dans les modalités de prévention ovarienne est plus délicate à interpréter. Pour les femmes *BRCA1*, il nous semblerait prudent de ne pas considérer l'âge de 40 ans, auquel est recommandé de réaliser une annexectomie bilatérale prophylactique dans le référentiel national, comme un âge minimum. Ceci rejoindrait les modalités de prévention ovarienne telle qu'elle est préconisée aux Etats-Unis d'Amérique et dans d'autres pays européens, avec une bonne acceptabilité apparente pour les patientes. La dimension de réalisation complète du projet parental avant toute chirurgie ovarienne prophylactique est évidemment prépondérante et le préalable à toute réflexion.

La préservation de la fertilité par des techniques médicalement assistées pour les femmes *BRCA1/2* indemnes est une pratique peu usitée en France actuellement. Sa pertinence dans la prise en charge des patientes *BRCA1/2* semble être une réflexion à mener de manière plus large. De même, en raison du risque significatif de cancer précoce et très précoce du sein chez les femmes *BRCA1/2* souligné par cette étude, exposant potentiellement à des traitements gonadotoxiques, une sensibilisation aux enjeux temporels de la réalisation du projet parental devrait être intégrée plus systématiquement au conseil génétique délivré aux femmes *BRCA1/2*.

Nous concevons actuellement une étude prospective qui vise à mesurer de manière appropriée les données d'incidence des cancers très précoces dans notre population *BRCA1/2*, afin de conforter nos résultats. Cette étude intégrera également un questionnaire sur l'influence chez les femmes *BRCA1/2* de la connaissance de leur statut génétique sur la réalisation de leur projet parental et le recours possible à des techniques de préservation de la fertilité.

Bibliographie

1. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al (1994) Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 343:692–695
2. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62:676–689
3. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al (1996) The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 12:333–337
4. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378:789–792
5. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al (2017) Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 317:2402–2416
6. Eccles D, Marlow A, Royle G, et al (1994) Genetic epidemiology of early onset breast cancer. *Journal of Medical Genetics* 31:944–949
7. Stratton JF, Thompson D, Bobrow L, et al (1999) The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Am J Hum Genet* 65:1725–1732
8. Easton DF, Ford D, Bishop DT (1995) Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 56:265–271
9. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al (2003) 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* 72:1117–1130
10. Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017
11. Chen S, Parmigiani G (2007) Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25:1329–1333
12. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, et al (2014) Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 12:1326–1338; version 3.2019.
13. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al (2016) Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 27:v103–v110
14. Tools and resources | Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer | Guidance | NICE
15. Tilanus-Linthorst MMA, Lingsma HF, Gareth Evans D, et al (2013) Optimal age to start preventive measures in women with BRCA1/2 mutations or high familial breast cancer risk. *International Journal of Cancer* 133:156–163
16. Semple J, Metcalfe KA, Lubinski J, et al (2015) Does the age of breast cancer diagnosis in first-degree relatives impact on the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers? *Breast Cancer Res Treat* 154:163–169

17. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, et al (2010) Family History of Cancer and Cancer Risks in Women with BRCA1 or BRCA2 Mutations. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 102:1874–1878
18. Begg CB, Haile RW, Borg Å, et al (2008) Variation of Breast Cancer Risk Among BRCA1/2 Carriers. *JAMA* 299
19. Narod SA (2006) Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 25:5832–5836
20. Sinilnikova OM, Antoniou AC, Spurdle AB, et al (2008) Common breast cancer predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *European Journal of Cancer Supplements* 6:207–208
21. Milne RL, Antoniou AC (2011) Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Annals of Oncology* 22:i11–i17
22. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR (2014) Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106:dju091
23. Lesueur F, Mebirouk N, Jiao Y, et al (2018) GEMO, a National Resource to Study Genetic Modifiers of Breast and Ovarian Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variant Carriers. *Frontiers in Oncology* 8
24. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium (2002) Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:329–336
25. Thompson D, Easton DF (2003) Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. *Obstetrical & Gynecological Survey* 58:27–28
26. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al (2015) Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 313:1347–1361
27. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium (2001) Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 68:410–419
28. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al (2013) Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105:812–822
29. Pujol P, Lyonnet DS, Frebourg T, et al (2013) Lack of referral for genetic counseling and testing in BRCA1/2 and Lynch syndromes: a nationwide study based on 240,134 consultations and 134,652 genetic tests. *Breast Cancer Res Treat* 141:135–144
30. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al (2011) Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 17:1082–1089
31. Hubalek M, Czech T, Müller H (2017) Biological Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Care* 12:8–14
32. Fackenthal JD, Olopade OI (2007) Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 7:937–948
33. Tun NM, Villani G, Ong K, et al (2014) Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet* 85:43–48
34. Podo F, Santoro F, Di Leo G, et al (2016) Triple-Negative versus Non-Triple-Negative Breast Cancers in High-Risk Women: Phenotype Features and Survival from the HIBCRI-

1 MRI-Including Screening Study. *Clin Cancer Res* 22:895–904

35. Dogan BE, Turnbull LW (2012) Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 23 Suppl 6:vi23–9
36. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS (2010) Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 363:1938–1948
37. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C (2009) Triple negative breast cancers: Clinical and prognostic implications. *European Journal of Cancer* 45:27–40
38. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13:4429–4434
39. Noda S, Onoda N, Morisaki T, et al (2015) The significance and the predictive factors of microscopic lymph node metastasis in patients with clinically node negative papillary thyroid cancer: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery* 20:52–57
40. Phi X-A, Houssami N, Obdeijn I-M, et al (2015) Magnetic Resonance Imaging Improves Breast Screening Sensitivity in BRCA Mutation Carriers Age \geq 50 Years: Evidence From an Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 33:349–356
41. Phi X-A, Saadatmand S, De Bock GH, et al (2016) Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 114:631–637
42. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al (2015) 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* 33:1128–1135
43. Metcalfe K, Eisen A, Senter L, et al (2019) International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0446-1>
44. Julian-Reynier C, Mancini J, Mouret-Fourme E, et al (2011) Cancer risk management strategies and perceptions of unaffected women 5 years after predictive genetic testing for BRCA1/2 mutations. *Eur J Hum Genet* 19:500–506
45. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al (2008) International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer* 122:2017–2022
46. de Bock GH, Vermeulen KM, Jansen L, et al (2013) Which screening strategy should be offered to women with BRCA1 or BRCA2 mutations? A simulation of comparative cost-effectiveness. *Br J Cancer* 108:1579–1586
47. Pataky R, Armstrong L, Chia S, et al (2013) Cost-effectiveness of MRI for breast cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers. *BMC Cancer* 13:339
48. Petelin L, Trainer AH, Mitchell G, et al (2018) Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *Genet Med* 20:1145–1156
49. Finch APM, Lubinski J, Møller P, et al (2014) Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32:1547–1553
50. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al (2016) Premature ovarian insufficiency:

the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest* 39:983–990

51. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al (2010) Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304:967–975
52. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al (2014) 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* 14:150
53. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM (2009) Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 101:80–87
54. Singer CF, Tea MK, Pristauz G, et al (2015) Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. *Wiener klinische Wochenschrift* 127:981–986
55. Mancini J, Mouret-Fourme E, Noguès C, Julian-Reynier C (2015) Impact of BRCA1/2 mutation on young women's 5-year parenthood rates: a prospective comparative study (GENEPSO-PS cohort). *Familial Cancer* 14:273–279
56. Chan J, Johnson LN, DiGiovanni L, et al (2015) Reproductive decision-making in patients diagnosed with BRCA mutations. *Fertility and Sterility* 104:e76
57. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, et al (2018) Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod* 33:181–187
58. Kim J, Gammon MD, Skrzynia C, Mersereau JE (2013) BRCA mutation carriers: a new target population for fertility preservation consultation and treatment. *Fertility and Sterility* 100:S190
59. Gunnala V, Fields J, Irani M, et al (2019) BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril* 111:363–371
60. Grynberg M, Raad J, Comtet M, et al (2018) Fertility preservation in BRCA-mutated women: when and how? *Future Oncol* 14:483–490
61. Milne RL, Antoniou AC (2016) Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer* 23:T69–84
62. Osorio A, Milne RL, Pita G, et al (2009) Evaluation of a candidate breast cancer associated SNP in ERCC4 as a risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/BRCA2 (CIMBA). *Br J Cancer* 101:2048–2054
63. Mulligan AM, Couch FJ, Barrowdale D, et al (2011) Common breast cancer susceptibility alleles are associated with tumour subtypes in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 13:R110
64. Antoniou AC, Kartsonaki C, Sinilnikova OM, et al (2011) Common alleles at 6q25.1 and 1p11.2 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 20:3304–3321
65. Bugrein H (2015) Genotype and phenotype correlation of breast cancer in BRCA carriers and non-carriers. *Journal of Cancer Science & Therapy* 07

66. Bujassoum SM, Bugrein HA, Al Sulaiman R (2017) Genotype and Phenotype Correlation of Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers and Non-Carriers. *Journal of Cancer Science & Therapy* 09
67. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, et al (2015) Breast Cancer Risk Associated with Estrogen Exposure and Truncating Mutation Location in BRCA1/2 Carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24:698–707
68. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, et al (2006) Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 24:3361–3366
69. George A, Kaye S, Banerjee S (2017) Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 14:284–296
70. U.S. Breast Cancer Statistics | Breastcancer.org. In: Breastcancer.org. https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics. Accessed 11 May 2019
71. Institut National Du Cancer Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>. Accessed 11 May 2019
72. Pearce N (2012) Classification of epidemiological study designs. *International Journal of Epidemiology* 41:393–397
73. Kass PH (2014) Modern Epidemiological Study Designs. *Handbook of Epidemiology* 325–363

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Les estimations de la fréquence de survenue des cancers très précoces (CTP) du sein (avant 30 ans) et des ovaires (avant 40 ans) chez les femmes porteuses d'une mutation germinale dans les gènes *BRCA1/2* (femmes *BRCA1/2*) sont imprécises et non concordantes dans la littérature. Cette étude visait à évaluer la prévalence cumulée des CTP du sein et des ovaires chez les femmes *BRCA1/2*. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'association entre la survenue d'un CUP chez une femme *BRCA1/2* et l'âge de survenue des cancers du sein ou des ovaires chez ses apparentées et d'analyser la corrélation génotype-phénotype. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique consécutive colligeant les données oncologiques personnelles et familiales de tous les patients porteurs d'une mutation *BRCA1/2* dans l'unité d'oncogénétique du CHU de Montpellier de 2003 à 2018. Quatre cent quarante-huit familles ont été incluses, dont 78 (17%) étaient affectées par au moins un CUP du sein ou des ovaires. La prévalence cumulée du CTP du sein était de 5,09% (IC95% 3,61-6,58) pour les femmes *BRCA1* et 2,47% (IC95% 1,37-3,56) pour *BRCA2*. La prévalence cumulée du CTP ovarien était de 2,73% (IC95% 1,63-3,82) et 0,52% (IC95% 0,01-1,03) pour *BRCA1* et *BRCA2* respectivement. Aucune association significative n'a été identifiée entre la survenue d'un CTP et les âges de diagnostic des cancers dans la famille. La fréquence des CTP du sein chez les femmes *BRCA1/2* pourrait inciter à un dépistage systématique par IRM dès l'âge de 25 ans. La pertinence d'adapter l'âge de début des mesures de prévention sur l'âge du diagnostic le plus précoce dans la famille n'est pas confirmée.

Mots-clés

Cancer du sein ; cancer des ovaires ; *BRCA1* ; *BRCA2* ; cancer très précoce ; prévalence cumulée ; dépistage ; IRM mammaire

Abstract

Very-early-onset (VEO) breast (under 30) and ovarian (under 40) cancers estimates in women carrying a germline mutation in *BRCA1* or *BRCA2* (*BRCA1/2* women) are inaccurate and inconsistent. This study aimed to measure VEO breast and ovarian cancers cumulative prevalence in *BRCA1/2* women. We secondarily aimed to assess the relationship between VEO cancer in *BRCA1/2* women and ages at breast and ovarian cancer diagnosis in their relatives, and to seek for phenotype-genotype correlations. We conducted a retrospective consecutive single-center study, collecting personal and family cancer data of all *BRCA1/2* patients referred to Cancer Genetics Department of CHU Montpellier from 2003 to 2018. We reported 448 *BRCA1/2* families, including 78 (17%) families with at least one VEO breast or ovarian cancer. Cumulative prevalence of VEO breast cancer was 5.09% (95%CI 3.61-6.58) in *BRCA1* women and 2.47% (95%CI 1.37-3.56) in *BRCA2*. Cumulative prevalence of VEO ovarian cancer was 2.73% (95%CI 1.63-3.82) and 0.52% (95%CI 0.01-1.03) in *BRCA1* and *BRCA2* respectively. There was no significant relationship between VEO cancer occurrence and ages at cancer diagnosis within the family. VEO breast cancer frequency in *BRCA1/2* women could prompt to implement MRI screening from age 25. Youngest age at diagnosis within a family was not confirmed to be a relevant factor for individualization of the age to start prevention.

Keywords

Breast cancer; Ovarian cancer; *BRCA1*; *BRCA2*; Very-early-onset cancer; Cumulative prevalence; Screening; Breast MRI