



**HAL**  
open science

**Annexectomie prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou BRCA 2 : fréquence, indication, effets secondaires. Revue de 264 dossiers du Centre Alexis Vautrin de 1970 à 2009**

Nicole Dzomo

► **To cite this version:**

Nicole Dzomo. Annexectomie prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou BRCA 2 : fréquence, indication, effets secondaires. Revue de 264 dossiers du Centre Alexis Vautrin de 1970 à 2009. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732782

**HAL Id: hal-01732782**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732782>**

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, Nancy 1  
2011

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N° :

**THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**DZOMO NICOLE**

Le 31 octobre 2011

**ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE  
CHEZ LES PATIENTES PORTEUSES D'UNE  
MUTATION BRCA 1 ou BRCA 2 :**

Fréquence, indication, effets secondaires  
Revue de 264 dossiers du Centre Alexis Vautrin de 1970 à 2009.

Examineurs de la thèse :

M. GUILLEMIN François  
M. MARCHAL Frédéric  
M. JONVEAUX Philippe  
Mme LESUR Anne

Professeur  
Professeur  
Professeur  
Docteur en Médecine

Président  
Juge  
Juge  
Juge

# UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

## FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**  
**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

### Assesseurs :

- Pédagogie :
- 1<sup>er</sup> Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »
- 2<sup>ème</sup> Cycle :
- 3<sup>ème</sup> Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**  
**Professeur Bernard FOLIGUET**

**M. Christophe NÉMOS**  
**Professeur Marc DEBOUVERIE**

**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**  
**Professeur Francis RAPHAËL**  
**M. Walter BLONDEL**  
**Professeur Hervé VESPIGNANI**  
**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**  
**Professeur Didier MAINARD**  
**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

### DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

### PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

#### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

##### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

##### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

##### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER  
Professeur René ANXIONNAT

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRINBIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,  
GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET  
NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,  
GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL



**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGÉ  
Professeur associé Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHELSSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

**Monsieur le Professeur François Guillemin**

*Professeur de Cancérologie (option clinique)*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce travail et nous vous en remercions.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Frédéric Marchal**

*Professeur de Cancérologie (option clinique)*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Philippe JONVEAUX**

*Professeur de Génétique*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Madame le Docteur Anne Lesur**

*Docteur en Médecine*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous tenons à vous remercier pour votre aide à la recherche bibliographique, et pour votre disponibilité.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A mes parents.**

**A mes grands-parents.**

**A toute ma famille.**

**A Alain.**

**A mes 2 enfants, Nicolas et Ghislain, maman vous aime tant.**

**A mes amis.**

A mes collègues.

A toutes les sages femmes, infirmières, aides soignantes, puéricultrices, secrétaires que j'ai rencontrées au cours de ce parcours.

Au personnel des archives du Centre Alexis Vautrin.

Un grand merci aux Docteurs Ragage, Manini, Rettel, Clément-Demange.



Un grand merci aux Docteurs JF. Betala et E. Desandes pour les statistiques.

# SERMENT

*« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons, et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »*

## Les principales abréviations:

ATCD antécédent

OR odd ratio

RR risque relatif

HR hazard ratio

IC intervalle de confiance

AP annexectomie prophylactique

THM traitement hormonal de la ménopause

RE récepteur à l'œstrogène

RP récepteur à la progestérone

3600del11 c.3600\_3610del11

CCI cancer canalaire infiltrant

CLI cancer lobulaire infiltrant

CIC carcinome intra canalaire

CLI cancer lobulaire infiltrant

CLIS cancer lobulaire in situ

MPCA mastectomie partielle et curage axillaire

MPGS mastectomie partielle et prélèvement de ganglions sentinelles

CA curage axillaire

## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>20</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>21</b>
2.1 CANCER DU SEIN .....	21
2.2 CANCER DE L' OVAIRE .....	22
<b>3. LES MUTATIONS GERMINALES DES GENES BRCA1 ET BRCA2</b> .....	<b>23</b>
3.1 GENERALITES .....	23
3.2 MUTATION DU GENE BRCA1 .....	24
3.3 MUTATION DU GENE BRCA2 .....	25
3.4 MUTATION BRCA1/2 ET RISQUE DE CANCER.....	25
3.5 MUTATION BRCA1/2 ET TYPE HISTOLOGIQUE DE CANCER DU SEIN .....	26
3.6 MUTATION BRCA1/2 ET TYPE HISTOLOGIQUE DE CANCER DE L' OVAIRE .....	26
3.7 ESTROGENES, CANCER DU SEIN ET MUTATION BRCA .....	27
3.8 MUTATION c.3600_3610del11 .....	28
3.9 LES AUTRES MUTATIONS.....	29
<b>4. LE CONSEIL GENETIQUE</b> .....	<b>31</b>
<b>5. MUTATION BRCA1/2 ET CANCER DU SEIN</b> .....	<b>33</b>
5.1 RISQUE DE RECIDIVE LOCALE.....	34
5.2 RISQUE DE RECIDIVE CONTROLATERALE .....	34
5.3 GESTES PROPHYLACTIQUES .....	35
5.3.1 MASTECTOMIE PROPHYLACTIQUE .....	35
5.3.2 LES MOYENS MEDICAUX .....	36
<b>6. MUTATION BRCA1/2 ET CANCER DE L' OVAIRE</b> .....	<b>39</b>
<b>7. ANNEXECTOMIE BILATERALE PROPHYLACTIQUE</b> .....	<b>41</b>
7.1 HISTORIQUE.....	41
7.2 INCIDENCE DE L' ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE SUR LE RISQUE DE CANCER DU SEIN .....	42
7.3 INCIDENCE DE L' ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE SUR LE RISQUE DE CANCER DE L' OVAIRE .....	43
7.4 RISQUE RESIDUEL DE CARCINOSE PERITONEALE .....	46
7.5 ASPECTS TECHNIQUES.....	46
7.5.1 L' annexectomie.....	46
7.5.2 Les gestes associés .....	47
7.5.3 La cytologie péritonéale .....	47
7.5.4 L' examen péritonéal et les prélèvements péritonéaux étagés .....	48
7.5.5 L' hystérectomie.....	48
7.5.6 Le moment de la chirurgie .....	49
<b>8. CONSEQUENCES ET PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE PRECOCE ..</b>	<b>50</b>
8.1 CONSEQUENCES .....	50
8.2 PRISE EN CHARGE: TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE ET MUTATION BRCA1/2.....	51
<b>9. DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DU RECOURS A L' ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE</b> .....	<b>54</b>
9.1 LE POINT DE VUE DU PSYCHO-ONCOLOGUE.....	54
9.2 SATISFACTION AVEC LA DECISION.....	56
9.3 SATISFACTION AVEC LA QUALITE DE L' INFORMATION .....	56
9.4 REPERCUSSIONS SUR LA SEXUALITE .....	56

<b>10. SURVEILLANCE EN L'ABSCENCE DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE ....</b>	<b>57</b>
10.1 SURVEILLANCE MAMMAIRE.....	57
10.2 SURVEILLANCE PELVIENNE.....	57
10.3 MUTATION BRCA1/2 ET CONTRACEPTION ORALE.....	58
10.4 MUTATION BRCA1/2 ET GROSSESSE .....	59
<b>11. CONCLUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>12. SERIE RETROSPECTIVE DU CENTRE ALEXIS VAUTRIN.....</b>	<b>61</b>
12.1 BUT DE L' ETUDE.....	61
12.2 MATERIEL ET METHODES .....	61
12.3 RESULTATS .....	63
12.4 DISCUSSION .....	83
<b>13. BASES THEORIQUES DES INTERVENTIONS DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE.....</b>	<b>86</b>
<b>14. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>88</b>
<b>15. ANNEXES.....</b>	<b>101</b>

## 1. INTRODUCTION

En France métropolitaine, en 2011, on estime à 207000 le nombre de nouveaux diagnostics de cancer (incidence) chez l'homme. Cette estimation est de 158 500 chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 84 500 chez l'homme et à 63 000 chez la femme (6).

Les mutations BRCA1 et BRCA2 exposent à des risques majeurs de cancers du sein et de l'ovaire. Environ 10% des cancers de l'ovaire et 5 à 10% des cancers du sein surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Ils sont alors le plus souvent liés à une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 (2).

Nous verrons dans notre développement la relation entre la mutation BRCA1/ BRCA2 et le cancer du sein, ainsi que la relation entre la mutation BRCA1/ BRCA2 et le cancer de l'ovaire.

## 2. EPIDEMIOLOGIE

### 2.1 CANCER DU SEIN

Avec 53000 nouveaux cas en 2011, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme avant le cancer colorectal (19000 cas) et le cancer du poumon (12000 cas). Le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec 11500 décès en 2011, mais le taux de mortalité diminue en France depuis près de 15 ans (6).

Les données portent sur le cancer du sein dans la population générale: L'âge moyen au diagnostic en 2005 était de 61 ans. Le taux d'incidence (standardisé monde) en 2010 était de 100 pour 100 000 femmes.

Le taux de mortalité (standardisé monde) en 2010 était de 16,2 pour 100 000 femmes. L'âge médian au décès pour la période 2003-2007 était de 71 ans.

Alors que le nombre de nouveaux cas augmente, on constate une baisse de la mortalité par cancer du sein sur la période décennale récente dans toutes les classes d'âge (en particulier chez les femmes jeunes et d'âge moyen) sauf les 85 ans et plus dont le taux a constamment augmenté depuis 1983-87 (4).

Ces évolutions inverses s'expliquent notamment par le dépistage organisé qui conduit à des diagnostics plus précoces, et par l'amélioration de l'efficacité des traitements disponibles.

Ce cancer peut aussi apparaître chez l'homme, mais c'est extrêmement rare (moins de 1 % des cancers du sein), faisant suspecter une origine génétique (3).

## 2.2 CANCER DE L'OVAIRE

Le cancer de l'ovaire concerne environ 4 400 personnes par an. C'est le 7ème cancer le plus fréquent chez la femme derrière le cancer du sein, du côlon, du poumon, de la thyroïde, de l'endomètre et les lymphomes non hodgkiniens (1).

Il apparaît le plus souvent après la ménopause. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans.

Dans environ 1 cas sur 10, le cancer de l'ovaire a une cause génétique. Une consultation d'oncogénétique est proposée à toutes les femmes de moins de 70 ans atteintes d'un cancer de l'ovaire, afin de rechercher une éventuelle cause génétique du cancer (21).



### **3. LES MUTATIONS GERMINALES DES GENES BRCA1 ET BRCA2**

#### **3.1 GENERALITES**

Lorsque plusieurs personnes d'une même famille sont atteintes du même cancer, il peut s'agir d'un cancer héréditaire dû à une anomalie au niveau d'un gène (anomalie génétique) qui se transmet d'une génération à une autre. Cette anomalie est encore appelée mutation génétique.

La recherche a permis d'identifier un certain nombre de mutations génétiques favorisant la survenue de cancers du sein. Le plus souvent, celles-ci portent sur des gènes appelés BRCA1 (pour BREast Cancer 1 : gène 1 du cancer du sein) et BRCA2 (pour BREast Cancer 2 : gène 2 du cancer du sein) (5).

Le gène BRCA1 a été découvert en 1994 (22), le gène BRCA2 en 1995 (23). On estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2 (5).

17 à 39% des patients porteurs d'une mutation BRCA sont BRCA2. (59,58,60,61).

Etre porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer, mais augmente le risque d'en développer un. C'est ce que l'on appelle une prédisposition génétique.

Ces deux gènes participent à la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence de mutations dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de cancer du sein et de l'ovaire (5).

Les cancers du sein héréditaires présentent une transmission autosomique dominante, à pénétrance variable et sont en cause dans 5 à 10% des cancers du sein (40). Ce pourcentage varie selon les ethnies car il existe des mutations fondatrices (2). 2 mutations fondatrices BRCA1 (185delAG , 5382insC) et une mutation fondatrice BRCA2 (6174delT) sont la

majorité des mutations BRCA (> 90%) retrouvées chez les patients juifs d'origine Ashkenazi (48).

Les mutations BRCA1 ont une pénétrance incomplète, car environ 16% à 55% de patientes mutées ne développeront pas de cancer du sein (115).

### 3.2 MUTATION DU GENE BRCA1

Le gène suppresseur de tumeur BRCA1(22) localisé sur le chromosome 17 (17q21) est de grande taille (plus de 81kb, répartis en 24 exons de taille inégale, l'exon 11 où ont été détectées de nombreuses mutations représentant à lui seul près de 60% du gène) , code pour une protéine de 1863 acides aminés ayant un poids moléculaire de 222kDa, localisée dans le noyau sous forme phosphorylée, comportant deux domaines (N Terminal en anneau riche en résidus cystéine qui permet l'interaction avec l'ADN et C terminal que l'on retrouve conservé dans les protéines jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN (8).

Le gène BRCA1 joue probablement un rôle dans la synthèse de l'ADN (sa transcription démarrant en fin de phase G1 est maximale en phase S ) (9,10), ainsi que dans la réparation de l'ADN comme en témoignent les interactions de BRCA1 avec l'anti-oncogène p53 et la protéine RAD51 impliquée dans la réparation (11) de l'ADN, son rétrocontrôle négatif sur l'oncogène c-myc (9).

La protéine BRCA1 active l'expression de p21 (inhibiteur d'une kinase cycline-dépendante qui bloque le passage de la phase G1 en phase S) impliquée dans l'apoptose (9).

Des arguments expérimentaux laissent penser que la protéine BRCA1 exercerait son contrôle à l'occasion des mitoses oestrogéno-induites (12,13).

Les mutations du gène BRCA1 sont très nombreuses (plus de 600 décrites, essentiellement de type structural avec obtention d'une protéine tronquée ou inactive) (14), transmises sur le mode dominant autosomique avec pénétrance variable et il semble exister des rapports entre

génotype-phénotype encore mal connus qui pourraient conduire à moduler la prise en charge : par exemple, les mutations se trouvant avant l' exon 13 de BRCA1 seraient plus fréquemment retrouvées dans les cancers de l' ovaire (7).

### 3.3 MUTATION DU GENE BRCA2

Le gène BRCA2 (locus 13q12) (23) présente un poids moléculaire de 70 kb, comporte 27 exons et code pour une protéine de 3418 acides aminés située dans le noyau sous forme phosphorylée.

La protéine du gène BRCA2 est retrouvée dans les mêmes tissus que celle de BRCA1 : sein, ovaire, testicule, rate , thymus (9). De même, elle est transcrite en fin de phase G1 et en phase S.

Elle semble enfin elle aussi impliquée dans les phénomènes de réparation de l' ADN notamment lors de l' irradiation (15).

Plus de 400 mutations de BRCA2 ont été décrites, principalement de type structural là encore (7).

### 3.4 MUTATION BRCA1/2 ET RISQUE DE CANCER

Chez les sujets ayant une mutation BRCA1, le risque de développer un cancer du sein est estimé entre 56 et 87% (alors qu' il ait de 8% dans la population générale), un cancer de l' ovaire entre 16 et 60% (0,9% dans la population générale), le risque de cancer de la prostate et du côlon est également majoré (7).

En cas de mutation délétère BRCA2, les risques de cancer du sein et de l' ovaire sont également augmentés, dans de plus faibles proportions (respectivement 37 à 85% et 10 à 20%), avec un âge de survenue plus tardif; les cancers du sein chez l' homme sont plus fréquents, de même que les cancers du pancréas, du côlon, de la prostate (16).

Les cancers du sein dans le cadre de ces mutations sont plus précoces que les cas sporadiques puisque le risque cumulé à 50 ans est de 50% (élévation du risque à compter de 25 ans) tandis que le risque de cancer ovarien ne devient significatif qu' à partir de 40 ans(17).

### 3.5 MUTATION BRCA1/2 ET TYPE HISTOLOGIQUE DE CANCER DU SEIN

En cas de mutation BRCA1, les cancers mammaires sont plus volontiers bilatéraux (>50%), mais présentent moins de métastases ganglionnaires et viscérales (7).

Sur le plan histologique (18), dans le cas d'une mutation BRCA1, les tumeurs sont de plus haut grade histopronostique, prolifératives et peu différenciées. Les sous-types médullaires sont observées avec une fréquence remarquée. Les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sont en général négatifs.

Dans les cas de mutations BRCA2, les tumeurs semblent partager ces caractéristiques de haut grade histopronostique, de forte prolifération, de moindre différenciation et les formes tubulaires et lobulaires sont plus fréquentes, tandis que les récepteurs oestrogéniques sont plus constamment positifs (7).

### 3.6 MUTATION BRCA1/2 ET TYPE HISTOLOGIQUE DE CANCER DE

#### L' OVAIRE

La plupart des tumeurs de l'ovaire liées à une mutation des gènes BRCA1/2 sont épithéliales, de type séreux de haut grade (53,54). Les cancers mucineux et les tumeurs «frontières» sont sous représentées dans ce contexte génétique (2).

La proportion de tumeurs à cellules claires et endométrioïdes est identique ou légèrement plus faible que dans les groupes sans contexte familial. Les tumeurs de l'ovaire liées à BRCA1/2 seraient de meilleur pronostic que les cancers sporadiques, en relation avec leur biologie et /ou avec leur sensibilité particulière à la chimiothérapie par les sels de platine(55).

### 3.7 ESTROGENES, CANCER DU SEIN ET MUTATION BRCA

De nombreux arguments expérimentaux et cliniques plaident en faveur du rôle crucial des oestrogènes dans la cancérogenèse chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA(7).

L'expression des mRNA-BRCA1 et des mRNA-ER (récepteurs aux oestrogènes) est liée dans les lignées cellulaires mammaires normales (9). De plus, des études in vitro ont objectivé que BRCA1 contrôlait la transcription induite par ER alpha: Fan (12) a montré que le domaine amino-terminal de la protéine BRCA1 en se liant à ER alpha activerait la transcription tandis que le domaine carboxy-terminal jouerait un rôle inhibiteur.

Les protéines BRCA1 ne contenant que le domaine amino-terminal pourraient se lier à ER alpha sans que l'effet suppresseur puisse s'exprimer. Par ailleurs, sur des cellules mammaires malignes en culture, il a été constaté que les oestrogènes activaient in vitro l'expression de BRCA1(24).

Enfin des constatations cliniques renforcent l'idée d'un effet délétère des oestrogènes chez les porteurs de mutation BRCA1:

-les hommes hétérozygotes porteurs d'une mutation BRCA1(et non BRCA2) et ayant une faible exposition aux oestrogènes, ne développent pas plus de cancers du sein (7).

- l'ovariectomie prophylactique chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 réduit de façon significative le risque de cancer du sein (17) et la prévalence des cancers du sein devient moins importante chez les femmes de plus de 50 ans(25).

- chez les femmes porteuses de la mutation, le risque de cancer du sein est particulièrement majoré par la grossesse où les taux d'oestrogènes circulants sont multipliés par 10, imposant une visite de bilan après chaque grossesse(26).

Malgré le fait que l'ovariectomie diminue le risque de cancer du sein, plus de 70% de patientes BRCA1 ont de façon paradoxale des récepteurs hormonaux négatifs(117). Contrairement aux BRCA2, la relation BRCA1 et RH- est une propriété intrinsèque propre au BRCA1 et non secondaire au jeune âge lors du premier cancer, ou au grade tumoral élevé

(118). L'œstrogène se lie aux récepteurs œstrogéniques RE alpha et RE bêta, ceux-ci agissent comme des facteurs de transcription dans les différentes régions du gène (119).

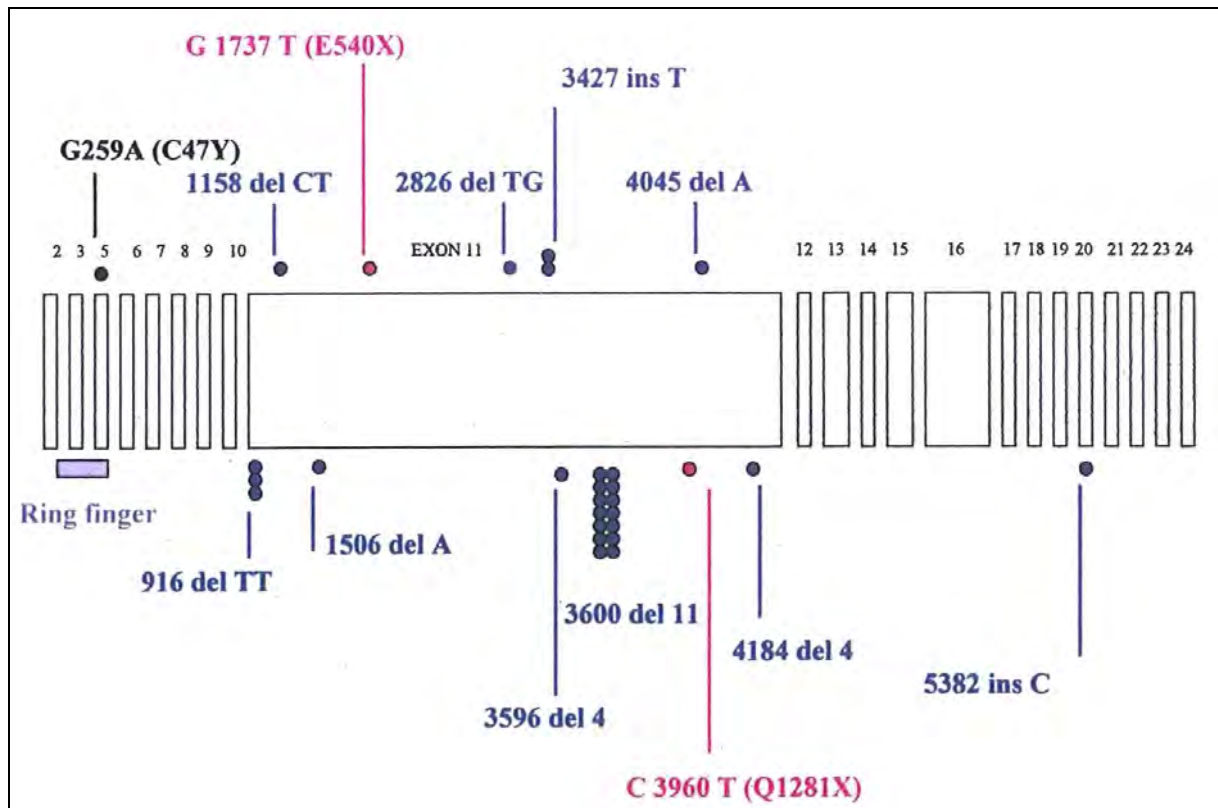
Il a été montré que l'expression des RE était corrélée à la réponse hormonale. BRCA inhibe le RE alpha, donc supprime la dépendance œstrogénique des cellules mammaires en prolifération, la perte de ce contrôle conduit à la genèse tumorale (116).

### 3.8 MUTATION c.3600\_3610del11

La mutation c.3600\_3610del11 (3600 del11), (c.3481\_3491del11 p.Glu 1161PhefsX3 dans la nouvelle nomenclature HGVS) est répartie préférentiellement en France : 82% des familles atteintes par cette mutation sont localisées en France, 7% (7 familles) dans le reste de l'Europe (Allemagne, Hollande, Europe de l'Est, Europe Centrale et de l'Ouest, Espagne et Portugal), 11% des familles dans le reste du monde.

De plus cette mutation est la mutation la plus fréquente en France (Base UMD-BRCA1) puisque, fin 2004, 78 sur 719 (11%) familles avec une mutation délétère BRCA1 en sont atteintes. C'est une mutation très souvent identifiée dans le quart nord-est de la France puisque 66 sur 78 (85%) des familles mutées 3600del11 sont originaires du quart nord-est de la France: elle représente respectivement 51,5% et 42% de toutes les mutations du gène BRCA1 des familles lorraines et alsaciennes. La recherche ciblée de cette mutation fondatrice augmente d'autant l'efficacité en termes de temps (2jours) et de coût des tests génétiques (19).

Figure1: localisation de la mutation 3600del11 et d'autres mutations identifiées en Lorraine (19).



### 3.9 LES AUTRES MUTATIONS

D'autres syndromes rares de prédisposition font augmenter le risque de cancer du sein, il s'agit de la mutation de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ou l'arrêt de la multiplication des cellules en cas de lésion au niveau de l'ADN. Il peut s'agir des gènes suivants :

- TP53: la mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes du syndrome de Li Fraumeni, qui fait, par ailleurs, également augmenter le risque de développer un cancer du sang, du cerveau et le risque de sarcome.
- CHEK2 :
- ATM: la mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes d'ataxie-télangiectasie.
- PTEN: la mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes du syndrome de Cowden, ou maladie de Cowden, prédispose également aux cancers colorectaux et de la thyroïde.

- STK11, aussi appelé PJS ou LKB1: la mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers. La présence de cette maladie fait également augmenter le risque de cancers colorectaux, de l'ovaire et du testicule(5).



## 4. LE CONSEIL GENETIQUE

L'identification de gènes de susceptibilité au cancer BRCA1/2 à partir de 1994 a profondément modifié le conseil génétique dispensé aux familles et les modalités de prise en charge (27).

Un sujet appartenant à une famille à risque peut désormais connaître sa probabilité individuelle de développer un cancer: élevée s' il est reconnu porteur de la prédisposition familiale ou identique à celle de la population générale s' il n' en a pas hérité, lui permettant ainsi de bénéficier de mesures de prévention adaptées à son niveau de risque (28).

Les tests génétiques de nature prédictive ne sont cependant réalisables qu'à la condition qu' une anomalie constitutionnelle sur un gène de susceptibilité ait été identifiée préalablement dans la famille par la découverte de la mutation chez un de ses membres atteint de cancer, le «cas index» et que le sujet en ait eu connaissance ( 28).

L'augmentation du risque dépend du nombre de cancers dans la famille de la femme qui consulte , du degré de parenté (1<sup>er</sup> degré: fille, sœur, mère; ou second degré: tante, cousine, grand-mère) et du statut ménopausique des apparentées atteintes. On cherchera également des cas de cancers de l'ovaire (120).

Quand demander une consultation d'oncogénétique?: (120)

Le généticien va reconstituer l'histoire familiale. La présence d'une mutation dans une famille est évoquée sur les arguments suivants:

- au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale au 2<sup>e</sup> degré.
- deux cas de cancer du sein chez des apparentées du 1<sup>er</sup> degré dont l' âge au diagnostic d' au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans;
- deux cas de cancer du sein chez des apparentés du 1<sup>er</sup> degré dont au moins un cas est masculin;
- deux cas chez des apparentées du 1<sup>er</sup> degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire.

Certains proposent une indication de test génétique devant les situations individuelle suivantes (absence d'histoire familiale de cancers du sein et /ou de l'ovaire):

- association d' un cancer du sein et d' un cancer primitif de l' ovaire;
- cancer du sein de type histologique médullaire (les formes médullaires sont 10 fois plus fréquentes en cas de mutation BRCA1);
- diagnostic de cancer du sein très indifférencié chez une femme de 40 ans ou moins.

Tableau 1: quand adresser une patiente en consultation d'oncogénétique?

Un cancer du sein avant 30 ans	4
Un cancer du sein entre 30 et 39 ans	3
Un cancer du sein entre 40 et 49 ans	2
Un cancer du sein entre 50 et 70 ans	1
Un cancer du sein chez un homme	4
Un cancer de l' ovaire	3
<p>Il faut additionner tous les points par cancer du sein ou de l' ovaire dans la même branche parentale:</p> <p>-Score&gt;5: excellente indication de consultation d' oncogénétique</p> <p>-Score 3 ou 4: indication possible</p> <p>-Score 1 ou 2: utilité médicale faible</p>	

## 5. MUTATION BRCA1/2 ET CANCER DU SEIN

Environ 25% des femmes atteintes du cancer du sein ont un antécédent familial de cancer du sein(29).

Les mutations BRCA1/2 exposent à des risques majeurs de cancer du sein et de l'ovaire. Les estimations des pénétrances sont très variables selon les études(30,31) pour des des raisons multiples: type d'étude, différences de recrutement des populations étudiées, intervention d'autres gènes, différences d'expositions hormonales, année de naissance(31,32).

Le risque annuel du cancer du sein pour les mutations BRCA1/2 est représenté dans le tableau 2.

Tableau 2 . Risque annuel de cancer du sein pour BRCA1 et BRCA 2. (33)

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

## 5.1 RISQUE DE RECIDIVE LOCALE

Le risque de récurrence locale dans le sein traité (qui peut influencer le choix de la prise en charge contralatérale) n'est pas très différent en cas de mutation BRCA1/2 et dans les formes sporadiques (34,35,36).

Le recul est cependant souvent limité à quelques années, la localisation de la récurrence (dans le même quadrant ou non) est rarement significativement influencée et l'influence des traitements systémiques n'est pas prise en compte (37).

Dans une petite série de femmes avec mutation BRCA1 (n=22), le risque est quasiment de 50% à 12 ans et n'apparaît pas dans les premières années.(38).

## 5.2 RISQUE DE RECIDIVE CONTROLATERALE

Les risques de cancer contralatéral sont très élevés en présence d'une mutation BRCA1/2.

Selon les séries, ce risque varie de 10 à 31% à 5 ans et de 25 à 31% à 10 ans en cas de mutation, alors qu'ils sont de 2 à 12% à 5 ans et de 4 à 8% à 10 ans pour les cas sporadiques.

Cela correspond à un risque annuel de 2 à 3%. (34). Comme ce risque n'a pas tendance à diminuer avec le temps, contrairement au risque de récurrence locale ou de métastase à distance, il est d'autant plus significatif que le pronostic du premier cancer est favorable et que la femme est jeune.

L'étude de Metcalfe (39) estime un risque de pratiquement 30% à 10 ans, risque réduit par le tamoxifène, la castration (surtout avant 50 ans) et pour les mutations BRCA2.

La relation entre l'augmentation du risque de cancer contralatéral lié au jeune âge et la mutation n'est pas simple. Au total, le risque contralatéral est évalué à 40% à 10 ans chez les femmes qui ont une mutation et qui sont atteintes avant 50 ans (41).

Chez les patientes porteuses d'une mutation et ayant un antécédent de cancer du sein traité, si les experts sont unanimes à recommander de faire le maximum pour identifier la mutation avant le diagnostic de cancer (42), de nombreuses patientes auront leur diagnostic de mutation en même temps ou après le cancer du sein.

Actuellement, la consultation d'oncogénétique initiale se situe souvent en effet le plus souvent à distance du traitement. Les recommandations de surveillance des cancers du sein donnent désormais les indications des consultations d'oncogénétique (43).

### 5.3 GESTES PROPHYLACTIQUES

Les cancers du sein liés à BRCA1 sont souvent «triple négatif» (pas de récepteurs oestrogènes ou progestérone, pas de sur-expression de HER2-neu) et souvent plus évolutives que les formes sporadiques. Dans tous les cas, il n'existe pas suffisamment de données pour différencier la prise en charge d'une tumeur primitive liée à BRCA1 ou sporadique. Ainsi la question de la chirurgie prophylactique se pose essentiellement en raison du risque cumulatif important de cancer du sein. (2)

#### 5.3.1 MASTECTOMIE PROPHYLACTIQUE

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

Son taux de réalisation est faible.

Parmi les différentes techniques chirurgicales, la mastectomie totale avec conservation de l'étui ne laissant que 0,2% de la glande mammaire initiale est recommandée.(7).

La reconstruction mammaire peut être proposée dans le même temps que la mastectomie, chez ces femmes jeunes pour lesquelles le préjudice esthétique est mal accepté (44).

Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente. Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente. On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée (2).

Il s'agit d'un choix personnel de la personne porteuse d'une mutation BRCA1/2. La décision de la patiente, qu'elle soit de recourir, ou de ne pas recourir à la chirurgie prophylactique est légitime (2).

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, la mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer du sein, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2 (2).

Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas. (2)

### **5.3.2 LES MOYENS MEDICAUX**

#### **5.3.2.a Le tamoxifène**

La méta-analyse publiée en 2003(45) donne une réduction de 38% de l'incidence des cancers du sein avec le tamoxifène. Il n'y a pas de diminution du risque pour les cancers sans récepteurs des oestrogènes (HR 1,22 IC 95% (0,89-1,67), mais une diminution de 48% (IC 95% (36-58) ;p<0,0001 pour les cancers avec ces récepteurs.

Dans l'étude IBIS (46, 47) qui a été effectuée chez 7152 femmes âgées de 35 à 70 ans avec un médian de 50 mois, sachant que 95% de ces femmes appartiennent à une famille de cancer, le tamoxifène réduit de 33% le risque de cancer du sein par rapport au placebo.

En parallèle, il existe une augmentation du cancer de l'endomètre non statistiquement significative et une augmentation des événements thromboemboliques statistiquement significative.

Dans l'enquête cas témoins de Gronwald (50), l'utilisation du tamoxifène a été comparée chez 285 femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 avec un cancer bilatéral et 751 femmes témoins mutées avec un cancer unilatéral. Le tamoxifène est associé à une réduction du risque de cancer du sein controlatéral indépendamment de l'ovariectomie (OR: 0,50 IC95 % (0,30-0,85) pour BRCA1 et OR:0,42 IC95 % (0,17-1,02) pour BRCA2). Cet effet est particulièrement mis en évidence chez la femme préménopausée ou avec une ménopause naturelle. Dans cette étude rétrospective, il est possible qu'il y ait un biais de prescription lié à la présence de récepteurs aux estrogènes sur la tumeur initiale.

Le problème du tamoxifène est que: dans la stratégie de prévention du cancer du sein, le but de la prévention est d'être efficace pendant une durée d'environ 15 ans après la prophylaxie. Donc le tamoxifène doit être efficace pendant les 5 années de sa prescription, mais aussi pendant les 10 années suivantes, ce que le tamoxifène ne fait pas (49).

### 5.3.2.a Le raloxifène

Dans les essais préventifs utilisant le raloxifène comme l'essai MORE ou CORE, il n'y a pas eu de sous-population mutée étudiée, pas plus que dans l'étude STAR qui compare tamoxifène et raloxifène en prévention du cancer du sein.(2).

### 5.3.2.c Les inhibiteurs d'aromatase

Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude (essai LIBER évaluant l'efficacité préventive du letrozole chez les femmes ménopausées porteuses d'une mutation

BRCA1/2), et il n' existe pas actuellement de données disponibles sur leur efficacité chez les femmes porteuses d'une mutation (2).

#### 5.3.2.d Les autres moyens de réduction du risque

Schrag et al. ont évalué l' intérêt de plusieurs stratégies chez les patientes avec mutation en utilisant un modèle de Markov (51). Cinq stratégies ont été prises en compte: tamoxifène pendant 5 ans, ovariectomie, mastectomie controlatérale ou association des stratégies.

Les résultats dépendent du type de mutation ,mais globalement pour les jeunes femmes porteuses d' une mutation, le tamoxifène permet à l' âge de 30 ans un gain de vie de 0,4 à 1,3 ans; l'ovariectomie prophylactique de 0,2 à 1,8 ans et la mastectomie controlatérale de 0,6 à 2,1 ans.

Au total, le tamoxifène a montré son efficacité en terme de réduction d'incidence de cancer du sein chez les femmes à haut risque familial(2).On peut prévoir la même réduction de risque sinon plus dans l'essai LIBER qui est en cours.

Ce qui fait poser la question d'une prescription «systématique» du tamoxifène ou des anti aromatases chez les patientes ayant un antécédent de cancer, en prévention secondaire, même lorsque les récepteurs hormonaux du premier cancer du sein sont négatifs.



## 6. MUTATION BRCA1/2 ET CANCER DE L'OVAIRE

Le risque de cancer de l'ovaire est associé au risque de cancer du sein pour les mutations BRCA1 et BRCA2. Le risque de cancer de l'ovaire dépend de l'âge et du gène en cause (33,52).

L'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire est d'environ 54 ans chez les patientes BRCA1 versus 62 ans chez les patientes BRCA2 (121).

Le tableau 3 représente le risque annuel de cancer de l'ovaire pour BRCA1 et BRCA2.

Tableau 3. Risque annuel de cancer de l'ovaire pour BRCA1 et BRCA2.(33)

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

### LA CHIMIOPREVENTION

Une étude récente suggère une bonne compliance des patientes ayant une prédisposition héréditaire, à un essai concernant une « chimioprévention » éventuelle (dans cette étude c'était un inhibiteur de COX-2 qui était testé (56)). Néanmoins actuellement, aucune molécule n'a démontrée une fiabilité suffisante pour se substituer à l'annexectomie prophylactique.

Cependant, certaines pourraient être intéressantes, en particulier chez des femmes « trop jeunes » (désireuses de maternité) pour bénéficier de cette chirurgie prophylactique.

Une étude cas témoins publiée en 2007 montre une diminution significative du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant une mutation BRCA1 (OR 0,56 IC95 % (0,45-0,71)  $p < 0,0001$ ) ou BRCA2 (OR 0,39 IC95% (0,23-0,66) ;  $p = 0,0004$ ) et qui ont eu une contraception oestroprogestative (57) ; ceci par le biais de l'induction d' une anovulation protectrice (107).

Toutefois, les études actuelles ne permettent pas de déterminer à quel âge il faudrait débiter et arrêter cette contraception (2).

Les autres moyens de chimio prévention (potentielle) n' ayant pas fait l' objet d' essais ou d' études sur la population à risque sont: les dérivés de la vitamine A et autres anti-oxydants, les analogues de la GnRH, la vitamine D (2).

## 7. ANNEXECTOMIE BILATERALE PROPHYLACTIQUE

L'annexectomie bilatérale est le geste prophylactique permettant à la fois une réduction du risque de cancer du sein et de cancer de l'ovaire chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2.

La réalisation d'une annexectomie prophylactique (AP) diminue de 96% le risque de cancer de l'ovaire et de 53% le risque de cancer du sein.(58,59).

### 7.1 HISTORIQUE

La salpingo-ovariectomie (annexectomie) bilatérale est connue depuis longtemps comme un traitement préventif du cancer du sein. Elle a été proposée pour la première fois comme traitement du cancer du sein en 1889 par un chirurgien allemand M. Schinizer(122).

En 1950, M. Liber (123) (anatomopathologiste) décrivait une famille dont la mère et les 5 filles présentaient un cancer épithélial de l'ovaire. Il suggérait alors que les autres femmes de cette famille pourraient subir une annexectomie avant que le cancer de l'ovaire se développe.

En 1968, Feinlab (124) rapportait que l'ovariectomie diminuait le risque du cancer du sein chez les femmes préménopausées.

En 1988, Brinton et al.(125) suggéraient que l'ovariectomie pourrait être efficace dans la réduction du risque du cancer du sein chez les patientes ayant une histoire familiale de cancer du sein.

Durant les années suivantes, l'ovariectomie était fréquemment réalisée dans les familles de cancer de l'ovaire.

En 1982, Tobacman et al. (126) rapportaient une série d'adénocarcinomes histologiquement non différenciables d'un cancer de l'ovaire, et survenant après ovariectomie.

Les mêmes constatations avaient été faites par Piver et al (127) en 1993.

## 7.2 INCIDENCE DE L' ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE SUR LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

Il existe une nette réduction du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2 qui choisissent la chirurgie préventive des annexes plutôt que la surveillance. Cette chirurgie ovarienne est beaucoup plus souvent acceptée que la chirurgie préventive mammaire (62,63) et trois fois plus réalisée (64). Cependant, seulement 40 à 60% des femmes de plus de 50 ans semblent avoir réalisé une annexectomie dans les différentes séries (communication San Antonio, cohorte GENEPSO) (2).

-Une étude prospective (65) concernant 1079 femmes âgées de plus de 30 ans, mutées BRCA1 ou BRCA2 et après 3 ans de suivi:

-la réduction du risque de cancer du sein est de 40 % chez les femmes porteuses d' une mutation BRCA1 opérées par rapport aux femmes surveillées (HR 0,61 IC95% (0,30-1,22), 15 cancers/368 femmes opérées, 19 cancers/178 femmes surveillées.

-la réduction du risque de cancer du sein est de 70% chez les femmes porteuses d' une mutation BRCA2 opérées par rapport aux femmes surveillées (HR 0,28 IC95% (0,08-0,92). Dans cette étude, on note une réduction du nombre des tumeurs RE+ (7 versus 2)avec la chirurgie des ovaires et l' absence de différence du nombre des tumeurs RE- (14 avec la chirurgie, 11 avec la surveillance).

-Etude de Metcalfe et al. (66) sur le risque de récurrence locale chez les patientes mutées. Le risque de récurrence locale à 5 ans était estimé à 5,8% (IC 95% 3,2- 8,4). Le risque de récurrence locale à 10 ans était estimé à 12,9% (IC 95% 8,7- 17,1). La chimiothérapie , la radiothérapie, diminuaient de façon significative le risque de récurrence locale. L'AP diminuait également le risque de récurrence locale de façon significative.( RR 0,33 IC 95% : 0,13-0,81 p=0,02.).L' auteur concluait que le risque de récurrence locale était de 1,2% par an. Pour les femmes ayant eu une chimiothérapie, une radiothérapie, ou une AP , le risque était plus faible.

-Etude de Metcalfe et al. (39) sur le risque de récurrence contro -latérale parmi 810 patientes mutées ou présentant une mutation BRCA dans la famille. Parmi les patientes ayant présenté un premier cancer du sein avant l'âge de 40 ans et ayant les deux ovaires intacts, le risque de cancer controlatéral était de 58% à 15 ans. L'AP était associée à une diminution du risque de

cancer controlatéral de 52% .La réduction du risque de cancer du sein est élevée lorsque l'AP est réalisée avant l'âge de 40 ans et son effet protecteur dure au moins 15 ans après la chirurgie (106).

Si l'AP est réalisée après 50 ans, il n'y a plus de bénéfice pour le cancer du sein (49).

Aux Etats-Unis, la majorité des patientes ont une AP un an après le diagnostic de la mutation. (49).

-Dans l' étude de Eisen et al.(60) , l' AP réalisée avant l' âge de 40 ans est associée à une réduction du risque de cancer du sein à 64% chez les patientes BRCA1 et à 31% chez les patientes BRCA2, mais on ne peut préciser jusqu' à quelle durée dans le temps l' effet de l' AP sur le risque du cancer du sein perdure.

Une méta-analyse publiée en 2009 confirme l'effet préventif de l'annexectomie quel que soit le type de mutation (68).

Globalement, l'AP réduit le risque de cancer d' environ 50%, le tamoxifène d' environ 38%, l' essai sur les inhibiteurs d' aromatase est en cours.

### 7.3 INCIDENCE DE L'ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE SUR LE RISQUE DE CANCER DE L' OVAIRE

L' annexectomie prophylactique réduit très efficacement l' incidence du cancer de l' ovaire et de la trompe. Mais elle n'évite cependant pas la survenue d' un carcinome péritonéal primitif(61).

La fréquence des cancers occultes découverts lors de l'AP est de 2 à17%, en particulier les cancers micro invasifs de la partie distale de la trompe. Ceci peut expliquer les résultats retrouvés dans d' autres études ,en particulier que la stérilisation tubaire (par technique de coagulation) serait un facteur protecteur de cancer de l' ovaire chez les patientes BRCA1/2

(128) .Il n' y a aucune explication sur le fait que la partie distale de la trompe soit plus sujette au développement du cancer que la partie proximale de la trompe. Donc la réalisation d' une hystérectomie dans le but de compléter l' ablation de la partie proximale de la trompe n' est pas nécessaire.

- Rhiem et al.(121) ont étudié l' impact de l' AP chez les patientes mutées.

306 patientes étaient incluses. 175 patientes ont eu une annexectomie prophylactique (57%) à l' âge de 40 ans ou 5 ans avant l' âge de diagnostic du cancer de l' ovaire dans la famille.: 92 patientes BRCA1 et 83 patientes BRCA2.

L' âge moyen à la chirurgie était de 47 ans.

Un cancer occulte de la trompe a été découvert après l' AP; un carcinome péritonéal a été diagnostiqué 26 mois après l' AP.

- Laki Fet al. (129) ont étudié l' impact de l' annexectomie prophylactique chez les femmes BRCA1/2 . La série comportait 56 patientes BRCA1 et 33 patientes BRCA2 (89 patientes au total ayant eu une annexectomie ).

16 patientes n'avaient pas de cancer du sein (patientes indemnes). L'âge médian de réalisation de l'AP était de 44 ans chez les BRCA1, de 49,5ans chez les BRCA2 dans ce groupe. La différence n'était pas significative.

69 patientes avaient un antécédent de cancer du sein. L' âge médian de réalisation de l' AP était de 48 ans chez les patientes BRCA1, de 53 ans chez les patientes BRCA2 dans ce groupe. 14 patientes ont développé une récurrence locale ou contralatérale, 8 patientes ont présenté des métastases.

2 patientes ont présenté un cancer de l'ovaire et 2 patientes un cancer de la trompe.

Parmi les 89 patientes, 85 étaient vivantes, 3 étaient décédées du cancer du sein et 1 décédée du cancer du pancréas.

L'auteur concluait que l' AP restait une option importante pour les femmes mutées dans la mesure où des cancers asymptomatiques de l'ovaire et de la trompe étaient retrouvés chez 4,5% des patientes.

Ainsi, l'AP permet parfois la découverte de cancers occultes de la trompe, de l'ovaire, de métastase ovarienne de cancer du sein. Dans la série de Rabban et al. (97), 108 patientes mutées ont bénéficié d'une AP.7 (6,5%) cancers occultes de la trompe/ovaire ont été

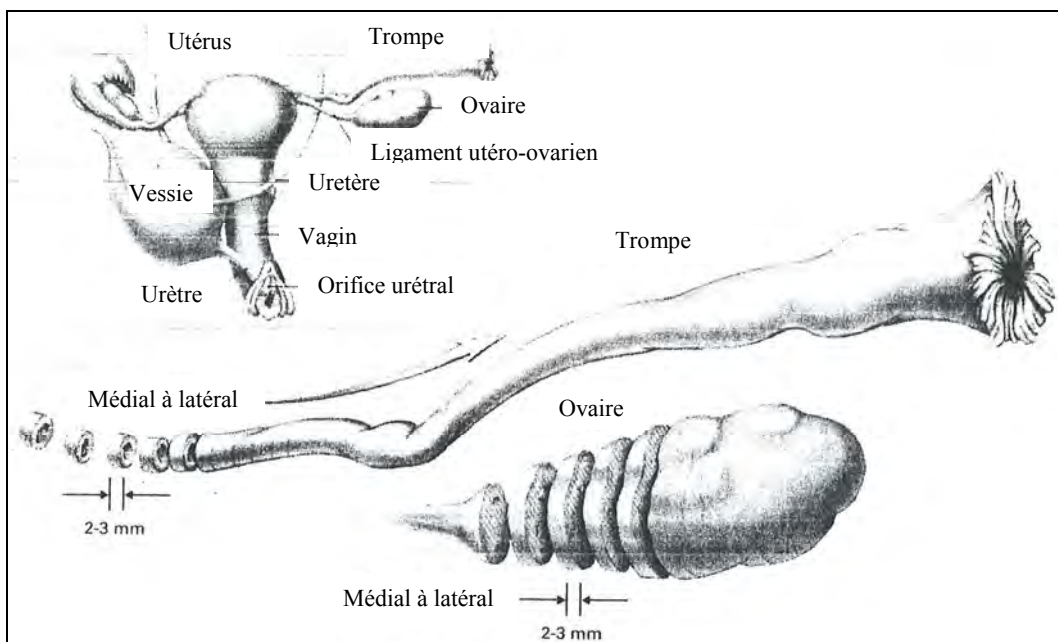
découverts sur la pièce opératoire de l' AP . Chez une patiente (1%), une métastase ovarienne d'un cancer du sein a été retrouvé.

Au total, dans la prise en charge des patientes BRCA ayant présenté un cancer du sein, plusieurs facteurs comme le risque de récurrence, le risque de récurrence controlatérale, le risque de cancer de l'ovaire doivent être pris en considération.

Le choix d'une ovariectomie, dans le but de réduire le risque de cancer du sein, ne peut être dissocié du choix de l'annexectomie préventive des cancers de l'ovaire et de la trompe et aussi de la décision de faire ou non une chirurgie préventive mammaire(2).

Les patientes qui choisissent l' AP le font d'abord pour le risque ovarien que pour le risque mammaire (130).

Figure 2. Technique recommandée de section des coupes d'ovaire et de trompe chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1 ou BRCA2.(59)



## 7.4 RISQUE RESIDUEL DE CARCINOSE PERITONEALE

Après la chirurgie prophylactique ovarienne, le risque de cancer ovarien est considérablement réduit . Mais des études récentes démontrent qu'il persiste un risque de carcinose péritonéale secondaire ( de type «ovarienne») d' environ de 3 à 5% (2).

Cette carcinose peut être liée à un phénomène d' ovaire «rémanent» ou bien à un authentique carcinome primitif péritonéal (2).

Ainsi, dans l' étude de Finch(61), le risque de carcinome péritonéal primitif a été estimé à 4,3% à 20 ans (après la chirurgie prophylactique ovarienne) .

Ce risque est surtout observé chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 mais une patiente dans cette série ayant eu un cancer péritonéal primitif était porteuse d' une mutation BRCA2 (61).

## 7.5 ASPECTS TECHNIQUES

### 7.5.1 L' annexectomie

Une salpingo-ovariectomie bilatérale doit être effectuée, car c'est un geste «logique» (pourquoi réaliser une ovariectomie sans l'ablation de la trompe; à quoi «sert» la trompe sans l'ovaire?).

D' autre part, les cancers tubaires peuvent être associés à une mutation BRCA1/2, justifiant donc la réalisation d'une annexectomie (2).

La laparoscopie transombilicale est devenue l'approche standard pour ce geste d' autant qu'il concerne des annexes normales dans la majorité des cas.

La laparotomie, dont la patiente aura été informée de l'éventualité, ne sera réalisée qu' en cas d' échec, de complication per opératoire grave ou de contre-indication à une laparoscopie.

Dans tous les cas, l'extraction des spécimens, protégés par un sac endoscopique, évitera au maximum une diffusion pariétale d'éventuelles cellules cancéreuses.

En ce qui concerne la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique annexielle par laparoscopie,; on sait qu'un tiers des accidents de laparoscopie surviennent à la mise en place



aveugle de l' aiguille d' insufflation et/ou du premier trocart (plaie digestive, et surtout vasculaire).

La mise en place à vue, par minilaparotomie de ce premier trocart n'annule pas le risque de complications (plaies digestives, hématome, infection ombilicale), mais elles sont découvertes plus rapidement qu'après introduction aveugle. (2)

Willsher et al.(69) ont étudié les effets secondaires de la coelioscopie faite pour l' AP. Aucun effet secondaire n'a été noté dans leur étude. Aucune laparo- conversion a été réalisée. Il conclut alors que l'annexectomie par coelioscopie pouvait être réalisée de façon sûre et efficace par les chirurgiens sénologues spécialisés et ayant une bonne expérience de la coelioscopie. Dans leur étude, 4 patientes ont eu dans le même temps opératoire une mastectomie prophylactique avec reconstruction immédiate et une annexectomie bilatérale.

### **7.5.2 Les gestes associés**

La pratique systématique des gestes associés doit être abandonnée au profit d'une discussion au cas par cas car ils exposent au double risque de surmorbidity et éventuellement de surtraitements (2). Les équipes du MD Anderson font, dans certains cas particuliers, des chirurgies prophylactiques coordonnées pelvienne et mammaire (70).

### **7.5.3 La cytologie péritonéale**

Sans morbidité, ce geste est souvent réalisé en cas d' AP. Elle a permis de détecter dans 3 cas sur 35 patientes opérées pour AP des cellules malignes en rapport avec un cancer de l'ovaire occulte dans 2 cas (71).

Dans une série récente de 102 cytologies pour chirurgie prophylactique annexielle, 11% présentaient une atypie mésothéliale. Aucun carcinome péritonéal n'a été détecté avec 20 mois de recul médian, remettant en cause l'intérêt de ce geste (72).

#### **7.5.4 L'examen péritonéal et les prélèvements péritonéaux étagés**

Ils ont pour but de rechercher une atteinte péritonéale car les carcinomes péritonéaux primitifs entrent également bien qu'à moindre degré dans le cadre des néoplasies dues à une mutation des gènes BRCA et plus spécialement BRCA1 (73).

Cela oblige aussi le chirurgien à vérifier soigneusement la cavité péritonéale. En effet, si toute zone suspecte doit être biopsiée, l'intérêt des prélèvements systématiques est en revanche tout à fait discutable puisqu'à ce jour aucun néoplasme péritonéal primitif n'a été rapporté par cette méthode (2).

#### **7.5.5 L'hystérectomie**

Si la réalisation technique d'une hystérectomie par voie laparoscopique et vaginale combinée est maintenant bien codifiée, son indication est plus ou moins facile à poser selon le type de mutation génétique et la situation clinique.

L'hystérectomie concomitante à l'annexectomie est discutée. L'argument le plus puissant en faveur de l'hystérectomie est qu'elle permet de pratiquer l'ablation complète de la trompe y compris dans sa portion intra-utérine, de taille non négligeable(74).

Toutefois, il n'a pas été rapporté à ce jour de cancer tubaire développé spécifiquement à ce niveau. En effet, la quasi-totalité des cancers de la trompe surviennent dans leur portion médiane ou ampullaire (75,76).

Un autre argument est de pouvoir simplifier un traitement hormonal substitutif (THM) en n'apportant que des oestrogènes seuls, ou de mettre les patientes sous tamoxifène à l'abri d'une néoplasie endométriale utérine (2).

On sait en effet que la plupart des cancers de l'endomètre survenus chez des patientes mutées BRCA sont dus à la prise prolongée de tamoxifène (67). Enfin, bien que ce risque soit controversé (77), ce geste permettrait d'éviter un carcinome papillaire séreux utérin déjà rapporté dans le cadre d'une mutation BRCA (78,79).

A noter également que de façon tout à fait exceptionnelle, un cas d'adénocarcinome de l'endocol chez une patiente mutée BRCA2 a été rapporté (80). On peut citer dans les avantages

la disparition du risque de cancer sporadique du col et de l'endomètre et l'inutilité d'une surveillance ultérieure(2).

Les arguments contre la pratique d'une hystérectomie sont aussi à prendre en compte. Elle entraîne un surcroît de morbidité par rapport à l'AP seule (2).

Finalement, ces données montrent qu'il n'y a pas d'indication absolue à associer une hystérectomie totale à une AP chez les patientes mutées BRCA.

Cette décision prendra donc en compte le contexte génétique, oncologique (antécédent de cancer du sein), les comorbidités, la présence de fibromes compliqués, et enfin les souhaits de la patiente. Quoiqu'il en soit, une explication claire des principes et des risques ou effets secondaires spécifiques de l'hystérectomie sera donnée (2).

#### **7.5.6 Le moment de la chirurgie**

Pour les femmes qui ont une mutation délétère BRCA1/2, lorsqu'elles ont l'expérience dans la famille du cancer de l'ovaire ou si elles ont compris les explications sur cette maladie, la question n'est pas tant celle de l'indication d'une chirurgie préventive que celle de son moment.

Evidemment, l'ovariectomie ne se discute qu'en l'absence de souhait de grossesse ultérieure. Généralement, la discussion se situe après 40 ans, à moduler en fonction de la demande de la patiente et du gène concerné (81,82).

Le bénéfice d'une réduction de risque de cancer du sein liée à l'ovariectomie doit être pris en compte. La balance bénéfices/risques n'est pas facile à établir avant la ménopause.

Il faut ainsi envisager les conséquences immédiates et lointaines d'une ménopause brutale chez la femme jeune, la possibilité d'un THM qui apparemment ne gomme pas le bénéfice attendu sur le risque de cancer du sein, du moins pour les durées courtes (83).

## 8. CONSEQUENCES ET PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE PRECOCE

### 8.1 CONSEQUENCES

La déprivation oestrogénique est souvent associée à des troubles climatiques, les troubles de la libido, la sécheresse vaginale, l'ostéoporose avec son risque de fracture, l'altération des fonctions cognitives. Ces symptômes peuvent altérer la qualité de la vie, d'autant que cette ménopause est d'installation brutale.

-La coronaropathie représente le risque majeur de mortalité chez ces patientes (20), surtout si la ménopause est précoce. Jacoby et al. (84) concluent dans son étude que les preuves actuelles sont insuffisantes pour affirmer les effets de l'ovariectomie sur la coronaropathie .

-Dans son rapport, Tebeka (85) suggère que l'ovariectomie prophylactique bilatérale réalisée dans le cadre de pathologies bénignes , est associée à un risque accru de maladies coronariennes (RR 1,17 IC95% (1,02-1,35) en particulier si elle est réalisée avant 45 ans et en absence de substitution oestrogénique (données issues de la cohorte de la Nurses Health Study ) (86).

Dans le même sens, les données antérieures issues d'une méta analyse (87) montrent un risque de coronaropathie multiplié par 2 chez les patientes ovariectomisées.

Ces résultats sont concordants avec les données biologiques et les études expérimentales qui montrent que la carence oestrogénique augmente le taux des lipides, réduit le flux carotidien, et accroît l'athérosclérose subclinique avec augmentation de l'intima –média (85).

-De même, Michelsen et al.(88)ont étudié le risque de syndrome métabolique chez les patientes ayant eu une AP.

Comparaison entre 326 patientes ayant eu une AP et 679 patientes témoins. La durée de suivi est de 6,5 ans après la chirurgie. L'AP est de façon significative associée au syndrome métabolique: OR 2,46 IC95% (1,63-3,76).

-Etude de Rocca et al.(89): ils rapportent dans leur étude une augmentation de risque de troubles cognitifs ou de démence chez les patientes ayant eu une annexectomie.

Comparaison entre un groupe de 1489 patientes ayant eu une annexectomie avant l'âge de la ménopause naturelle et pour des causes autres que cancéreuse.(813 patientes avaient eu une annexectomie unilatérale, 676 avaient eu une annexectomie bilatérale) et un groupe de 1472 patientes témoins. HR 1,46 IC95% (1,13-1,90),; et plus l'annexectomie est réalisée à un jeune âge, plus le risque augmente (p<0,0001).

-Etude de Hogervorst al.(90): Ils rapportent dans leur étude que la ménopause chirurgicale augmente le risque de démence ou de troubles cognitifs. Ils préconisent que la substitution oestrogénique doit être réalisée très vite, dans les mois suivants la ménopause chirurgicale afin de réduire le risque de démence.)

Au total, certains auteurs rapportent une augmentation de risque de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, de troubles cognitifs ou de démence en rapport avec la ménopause précoce sans substitution hormonale. Ceci posant la question de la substitution hormonale «systématique» chez les patientes jeunes ménopausées?

## 8.2 PRISE EN CHARGE: TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE ET MUTATION BRCA1/2

Le THM améliore tous les symptômes de la ménopause , et réduit le taux de mort prématurée (130).

Les symptômes climateriques sont la principale cause d' indication du THM, avec comme but un traitement efficace à faible dose , pendant une durée courte (96).

La majorité des études suggère que l'association oestro progestative augmente le risque de cancer du sein, mais ces cancers seraient de bas grade et de stades favorables (91).

Dans l'étude WHI, qui comparait l'association oestroprogestative versus placebo chez les patientes ménopausées et non hystérectomisées, le taux de cancer du sein était plus élevé

dans le cas du THM; et les cancers du sein étaient à un stade avancé (92). Toujours dans l'étude WHI, la comparaison entre la substitution oestrogénique seule versus placebo chez les patientes ménopausées et hystérectomisées ne montrait pas d'augmentation du risque du cancer du sein. (93).

Dans une étude réalisée au Québec destinée à mesurer les conséquences de la publication de l'étude WHI sur l'utilisation du THM chez les femmes qui ont été testées pour BRCA1/2 (95), on se rend compte que l'utilisation du traitement hormonal est rare (3%) chez les femmes porteuses d'une mutation même après ovariectomie.(2)

De même, dans l'étude de Chlebowski et al. (94) peu de femmes mutées BRCA1 ont des symptômes climatiques-

Certaines études montrent qu'une durée courte de prescription de THM chez les patientes ayant eu une AP, sans antécédent personnel de cancer du sein, ne négative pas l'effet protecteur de l'AP sur le risque du cancer du sein:

Par exemple, dans l'étude de Eisen et al.(96), le THM n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer du sein  $OR=0,58$   $IC_{95\%}(0,35-0,96)$  chez les patientes ménopausées ayant une mutation BRCA1.

Dans l'étude internationale «PROSE»(83), la réduction du risque de cancer du sein associé à l'ovariectomie prophylactique n'est pas significativement différente selon l'utilisation (0,37  $IC_{95\%}(0,14-0,96)$ ) ou non (0,38  $IC_{95\%}(0,09-1,59)$ ) d'un traitement substitutif de courte durée (3,2 ans en moyenne).

Pour Harber et al.(98), le THM est souvent recommandé chez les patientes ménopausées à risque jusqu'à 50 ans (dans le cadre de la prise en charge du risque cardiovasculaire, de l'ostéoporose), et ne diminue pas l'effet protecteur de l'AP.

De même, pour Green et al.,(99) le THM et ses risques incertains doit être évité, mais pourrait être prescrit pour le traitement des symptômes de la ménopause précoce en courte durée permettant ainsi de réduire la morbidité non liée au cancer.

Pour Helzlsouer et al., le THM est bénéfique s'il est donné tôt.

Par contre, pour Chlebowski et al., les décisions de THM chez les patientes à haut risque de cancer du sein restent complexes.; ils préconisent donc la prudence dans la prescription du THM chez les patientes ménopausées mutées. (94)

Pourquoi le THM n'augmente pas le risque de cancer du sein obtenu par l' AP?

Quelques explications sont fournies:

-Les récepteurs hormonaux étant souvent négatifs chez les patientes BRCA1, les cancers BRCA1 peuvent être considérés comme sous non influence hormonale. La réduction apparente des cancers du sein chez les patientes BRCA1 due à l'AP est paradoxale . Ceci suggère que BRCA1 altère la réponse des cellules cancéreuses aux antioestrogènes en modulant directement le récepteur alpha ainsi que son expression, ceci conduisant à l' hypothèse que ces tumeurs suivent une voie pendant laquelle la stimulation hormonale est nécessaire tôt, puis suivie de la perte de la sensibilité plus tard (116).

-Pour Eisen et al. (96), l'impact cellulaire du THM dépend du stade cellulaire, (perte d' homozygotie ou pas en accord avec BRCA1) et de la durée d'exposition.

Au total, peu de patientes éprouvent le besoin d'un THM, même après ovariectomie. La prescription d'un THM doit rester prudente.

Des études sont nécessaires pour examiner l'effet du type de THM et la durée de prise du THM sur le risque de cancer du sein. Ces études ne doivent pas perdre de vue l'essentiel: la santé en général et pas seulement la réduction du risque de cancer (130).

## 9. DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DU RECOURS A

### L' ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE

#### 9.1 LE POINT DE VUE DU PSYCHO-ONCOLOGUE

L'accompagnement psychologique doit pouvoir répondre à différents besoins du patient, comme l'aider à prendre une décision d'entreprendre un test génétique, faire face à l'annonce de son résultat, l'aider dans sa mission de «messenger» au sein de la famille, ou dans ses choix concernant la prise en charge (28).

Dans le cadre d'un test prédictif, ce soutien est proposé dès la première consultation d'oncogénétique, avant même la réalisation de toute prise de sang.

Peu de patients souhaitent un soutien psychologique avant de connaître leurs résultats («je n'en ai pas besoin, ma décision est prise depuis longtemps», «je verrai au moment de mon résultat»). Une telle proposition peut être vécue par le patient comme une intrusion dans son intimité psychique, intrusion supplémentaire puisque le test génétique constitue déjà en soi une entrée dans son intimité biologique.

Les psycho-oncologues s'accordent aujourd'hui à considérer que les sujets malades et non malades ayant effectué des tests génétiques de prédisposition au cancer, ne manifestent pas habituellement de répercussions psychologiques à long terme, bien que des symptômes importants d'anxiété s'observent fréquemment dans les suites immédiates de la révélation d'un résultat «positif».

Il existe des situations qui représentent un risque de vulnérabilité (101):

- Lorsque l'appréhension était particulièrement vive avant le test.
- Lorsque le sujet avait été confronté, durant l'adolescence, à des décès douloureux pour cancer d'un membre de sa famille.
- Lorsque le sujet a été confronté récemment à la maladie grave d'un proche, en particulier, ce qui est fréquent si il l'a accompagné jusqu'au décès.



- Lorsque le «cas-index» rencontre des difficultés dans sa mission de «messenger».
- Lors de situation de choix difficiles comme celui de la mastectomie bilatérale prophylactique.
- Lorsque le sujet refuse qu' on lui communique les résultats du test qu' il avait préalablement accepté d' effectuer (ou ne répond pas aux convocations).

Van Oostram et al.(102). ont étudié les conséquences psychologiques sur le fait d' être porteuse d' une mutation BRCA1/2 et sur la chirurgie prophylactique (mastectomie prophylactique et AP).

65 patientes étaient concernées: 23 patientes porteuses de la mutation, 42 non porteuses. Les 2 groupes de patientes présentaient une augmentation significative de l'anxiété et de la dépression ( $p=0,9$  IC 95%( 0,9-1,1), ( $p=0,5$  IC95%(0,9-1,2).L' augmentation de la dépression semblait être plus importante chez les patientes porteuses, mais la différence n'était pas significative. Les patientes ayant réalisé une mastectomie prophylactique ou une AP (21/23) décrivaient une nette diminution de la crainte de développer le cancer après la chirurgie. Durant les 5 années de suivi après le résultat de la consultation génétique, 44% des femmes porteuses et 33% des femmes non porteuses de la mutation ont consulté un psychologue ( $p=0,4$  IC95%(:0,6-4,7). Les motifs de consultation étaient secondaires à la crainte du cancer pour les patientes porteuses (50% 5/10) et les patientes non porteuses (29% 4/14).

Les facteurs d'anxiété à long terme étaient la réalisation du test génétique, le fait d' avoir des enfants jeunes, d'avoir perdu un membre de sa famille , décès secondaire au cancer du sein ou de l'ovaire.

Cette anxiété était associée au manque de communication avec la famille à propos du test génétique; au changement de comportement envers ses proches, au doute concernant la validité du test génétique, à une perception importante du risque de cancer. L'auteur conclut que la recherche génétique de la mutation BRCA1/2 ne pose pas de problème psychologique majeur. Mais l' impact de la chirurgie prophylactique sur l' image corporelle, la sexualité ne doit pas être sous estimé et nécessite une attention particulière.

## 9.2 SATISFACTION AVEC LA DECISION

J. Madalinska et al.(100) explorent les facteurs prédictifs du choix chez 160 personnes porteuses de la mutation BRCA1/2. Il note que celles qui choisissent l'annexectomie (74 %) plutôt qu'une surveillance sont beaucoup plus soucieuses à l'égard du risque d'un cancer de l'ovaire et que 80 % d'entre elles dans les deux groupes ont eu l'occasion de discuter de manière approfondie des risques avec les soignants, sans cependant avoir le sentiment d'une influence excessive de leurs recommandations.

## 9.3 SATISFACTION AVEC LA QUALITE DE L'INFORMATION

La cohérence entre les informations délivrées par les nombreux soignants impliqués est essentielle. Les femmes qui consultent souhaitent que l'option de chirurgie prophylactique soit discutée par le médecin. Dans le cas de l'annexectomie, l'ensemble des conséquences (métabolisme, ménopause, enjeu de l'hormonothérapie, etc.) doit être clairement expliqué à la patiente (2).

## 9.4 REPERCUSSIONS SUR LA SEXUALITE

L'annexectomie entraîne des effets négatifs sur la sexualité qui peuvent faire discuter l'utilité d'une hormonothérapie de substitution (2).

## 10. SURVEILLANCE EN L'ABSCENCE DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

### 10.1 SURVEILLANCE MAMMAIRE

La surveillance mammaire se fera chez toutes les patientes (qu'il y ait eu ou non une annexectomie) et dès l'âge de 30 ans.

Actuellement, les recommandations sont: IRM mammaire annuelle et mammographie-échographie mammaire; et non mammographie-échographie mammaire+/- IRM mammaire. Autopalpation et examen clinique deux fois par an.

La mammographie est le test de référence du dépistage des cancers du sein. Considérant les difficultés de l'interprétation des clichés chez la femme jeune et la réticence de la plupart des femmes envers la chirurgie mammaire préventive, d'autres solutions ont été recherchées. Depuis quelques années, l'IRM dynamique avec injection de gadolinium a été ajoutée à l'imagerie traditionnelle (mammographie/échographie) pour les femmes considérées à très haut risque de cancer du sein.

Il s'est avéré que l'IRM augmente notablement la sensibilité du dépistage annuel (94% IC 95% (86-98) au prix d'une baisse de spécificité (3 à 5 fois plus de rappels en raison des faux positifs de l'IRM) (103).

Du fait des caractéristiques en imagerie des tumeurs BRCA1/2, des difficultés d'analyse des clichés, de l'expérience encore limitée des radiologues, la majorité des femmes qui auront une surveillance annuelle par IRM, mammographie et échographie seront confrontées à un rappel ou à un contrôle rapproché (104).

### 10.2 SURVEILLANCE PELVIENNE

La majorité des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé, car le cancer de l'ovaire au stade précoce est souvent asymptomatique et le dépistage échographique

inefficace. La stratégie de prévention du cancer de l'ovaire chez les femmes à risque est: réalisation d'une échographie pelvienne transvaginale annuelle et/ou dosage annuel de CA 125, mais ces 2 techniques sont peu efficaces (grand nombre de faux positifs et de faux négatifs)(100).

Dans l'étude (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening(105), Pour les cancers invasifs de l'ovaire et de la trompe, les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positives sont de 89,5%, 99,8%, 35,1% pour l'association CA 125-échographie et de 75%, 98,2%, et de 2,8% pour l'échographie seule qui semble donc moins performante.

Selon les recommandations professionnelles, dans l'état actuel des connaissances, les patientes ne souhaitant pas d'AP, devraient poursuivre une surveillance gynécologique, réaliser annuellement une échographie pelvienne et un dosage annuel de CA 125. Car cette option reste la seule attitude de prévention validée, réduisant la mortalité des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (106).

Chez les patientes ayant bénéficié d'une AP, les recommandations suggèrent de continuer le suivi gynécologique et de consulter rapidement en cas d'apparition d'une symptomatologie inhabituelle (en particulier «intra abdominale»: distension, pesanteur, douleur ou autres; dans le but de la prévention du carcinome péritonéal résiduel(2).

### 10.3 MUTATION BRCA1/2 ET CONTRACEPTION ORALE

Des études montrent que la contraception orale augmente le risque de cancer du sein (107). D'après les recommandations, la littérature a montré que la contraception orale est associée à une réduction importante et prolongée du risque de cancer de l'ovaire, y compris dans les populations BRCA1/2. En revanche son influence sur le risque de cancer du sein est mal évaluée compte tenu du caractère rétrospectif des études, des risques de biais, qui sont probablement encore plus importants que dans les études faites dans la population générale, et incitent à une grande prudence dans l'interprétation de ces données qui sont parfois contradictoires (2).

## 10.4 MUTATION BRCA1/2 ET GROSSESSE

L'effet de la grossesse sur le risque de premier cancer du sein chez les patientes mutées est controversé.

Dans certaines études, il a été montré que les patientes mutées primipares avaient un risque plus élevé de développer un cancer du sein que les nullipares.

Dans l'étude de Jernstrom et al.(26) la grossesse augmente le risque de cancer du sein chez les patientes mutées (RR=1,71 IC 95% (1,13-2,62), comparativement aux nullipares., et chaque grossesse augmente le risque de cancer du sein. De même, Johansson et al (131) retrouvaient le même risque dans leur étude (RR3,9 IC95% (1,4-10).

Mais dans l'étude de Rebbeck et al.(132),les patientes mutées nullipares et les patientes mutées primipares après l' âge de 30ans avaient un risque élevé de cancer du sein (RR=3,06 IC95% (1,52-6,16) comparativement aux patientes mutées primipares avant l' âge de 30 ans. Cette différence pouvait s' expliquer par plusieurs facteurs confondants.

Une surveillance mammaire avant et après la grossesse est recommandée chez les patientes BRCA1/2 (7)

## 11. CONCLUSION

Les mutations BRCA1 et BRCA2 augmentent le risque de cancer du sein et de cancer de l'ovaire.

Du fait de l'absence d'efficacité à 100% des traitements curatifs actuels, de l'inefficacité du dépistage (surtout pour le dépistage du cancer de l'ovaire) le traitement préventif est actuellement réalisé préférentiellement chez les patientes porteuses de la mutation.

Il existe différents moyens de prévention, qui peuvent même être associés, assurant une réduction notable du risque de cancer du sein et de l'ovaire.

On ne peut actuellement pas prévoir avec certitude si une patiente porteuse de la mutation développera ou non un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Ceci aurait permis de mieux cibler le traitement prophylactique.

Donc, prophylaxie: oui, de quoi? (du risque de cancer du sein, du risque de cancer de l'ovaire; des deux risques?, ceci en fonction des antécédents personnels de cancer de la patiente) ,

Quand? (doit-on proposer par exemple une annexectomie prophylactique à une patiente de 55 ans, indemne jusqu' alors de pathologie cancéreuse, qui a un «cas-index» dans sa famille et chez qui on vient de découvrir la mutation? )

Quels moyens? en fonction de quelle mutation?

L'annexectomie prophylactique est la seule voie agissant sur la réduction des 2 risques ( risque de cancer de l'ovaire et risque de cancer du sein).

La prise en charge de ces femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 doit être individualisée selon leur histoire personnelle et familiale, selon leurs priorités et en prenant en compte les répercussions du traitement sur la qualité de vie.

## 12. SERIE RETROSPECTIVE DU CENTRE ALEXIS VAUTRIN

### 12.1 BUT DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la fréquence de réalisation de l'annexectomie prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 au Centre Alexis Vautrin et faire le suivi de la cohorte.

L'objectif secondaire de l'étude était de décrire les caractéristiques des patientes dans cette population selon leurs antécédents personnels de cancer.

### 12.2 MATERIEL ET METHODES

Nous avons effectué une étude rétrospective sur dossier des patientes suivies au Centre Alexis Vautrin (CAV centre anti cancéreux) de Nancy et porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Les années étudiées étaient de 1970 à 2009.

Le critère d'inclusion était: inclusion de toute patiente ayant consulté au moins une fois au CAV pour la recherche de la mutation et ayant ou non une pathologie cancéreuse (dont la prise en charge a été réalisée au CAV ou non ).

Un recueil des données épidémiologiques a été réalisé dans un premier temps. Les données épidémiologiques ont concerné: l'âge, le poids, la taille, les antécédents familiaux de cancer, les antécédents personnels de cancer, la date de prélèvement sanguin pour la recherche de la mutation, la réalisation d' une annexectomie , etc.(confère recueil des données aux annexes).

La variable «non suivie au CAV» correspond à toutes les patientes qui ont été vues au CAV juste pour donner l'information sur la mutation et qui n' ont pas poursuivi leur suivi soit cancérologique, gynécologique ou radiologique au CAV. La variable «suivie au CAV»

correspond à toutes les autres patientes qui ont continué au moins un suivi cancérologique, gynécologique, ou radiologique au CAV (ce qui permet de tenir à jour leurs dossiers , car certaines de ces patientes sont également suivies à l' extérieur).

La variable «autre cancer» correspond à tout «type» de cancer autre que le cancer du sein et le cancer de l' ovaire , y compris le carcinome péritonéal.

Puis 6 «catégories» de patientes ont été individualisées, dans le but de décrire leurs caractéristiques épidémiologiques, tumorales. Ces catégories étaient :

-A : Patientes porteuses d' une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ayant un antécédent de cancer du sein.

-B: Patientes porteuses d' une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ayant un antécédent de cancer de l' ovaire.

-C: Patientes porteuses d' une mutation BRCA1 ou BRCA2 et étant indemne de pathologie cancéreuse.

- D: Patientes porteuses d' une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ayant un antécédent de cancer du sein et de cancer de l' ovaire.

-E : Patientes porteuses d' une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ayant un antécédent de carcinome péritonéal.

-F : Patientes porteuses d' une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ayant un antécédent de cancer de la trompe.

Ensuite, nous avons rapporté la fréquence de réalisation de l' annexectomie prophylactique, et les raisons d' absence de réalisation de l' annexectomie prophylactique.

Les données sont présentées en fréquence et pourcentage pour les variables en classes, en moyenne +/- écart type pour les variables quantitatives. Les données sont calculées sur les valeurs renseignées, les données manquantes n' étant pas prises en compte.



## 12.3 RESULTATS

264 dossiers ont été étudiés. Parmi les 264 dossiers, on notait 194 familles; 58,3% de «cas index» (154/264), et 110 apparentés. 60 apparentés (dont 2 hommes) n'avaient pas de pathologie cancéreuse (indemnes), 50 apparentées avaient un antécédent de cancer.

71,2 % des cas étaient porteurs de la mutation BRCA1 (188/264) , parmi lesquels 45,7 % étaient porteurs de la mutation c.3600\_3610del11 (86/188) , 28,8 % des cas étaient porteurs de la mutation BRCA2 (76/264).

Plus de 2/3 des patientes ont une mutation BRCA1 et moins d'1/3 une mutation BRCA2.C'est le même rapport que l'on retrouve dans la littérature chez les patientes ayant une mutation BRCA.

45,7% de patientes parmi les BRCA1 ont une mutation c.3600\_3610del11, c' est une mutation fondatrice fréquente dans le quart-Nord Est de la France. Mais les autres mutations BRCA1 de notre population n'ont pas été décrites.

En ce qui concerne les antécédents personnels de cancer, 148 patientes avaient un ATCD de cancer du sein (dont 16 patientes avaient un ATCD de cancer du sein et «autre cancer», 28 patientes avaient un ATCD de cancer de l' ovaire,( dont 2 avaient un ATCD de cancer de l' ovaire et «autre cancer» 21 patientes avaient un ATCD de cancer du sein et de l' ovaire,(dont 2 avaient un ATCD de cancer du sein, de l' ovaire, et «autre cancer» 8 patientes avaient un ATCD de «autre cancer» isolé ,59 cas étaient indemnes de cancer.

Les «types» de cancer sont représentés dans le tableau 1.

Tableau 1. *Type de cancer*

	Effectif	Pourcentage
ATCD de cancer du sein	148	56,1%
ATCD de cancer de l'ovaire	28	10,6%
ATCD de «autre» cancer	8	3%
ATCD de cancer du sein et de cancer de l'ovaire	21	7,9%
Pas d'ATCD de cancer	59	22,3%
Total	264	100%

En ce qui concerne les antécédents de cancer, environ 22% des patientes étaient indemnes.

74,6% des patientes avaient un antécédent de cancer du sein et/ou de l'ovaire:

On peut dire que la «pénétrance» de la mutation était «importante». Or nous avons vu que d'après la littérature, les mutations BRCA1 ont une pénétrance incomplète, (environ 16% à 55% de patientes mutées ne développeront pas de cancer du sein) (115). Ce qui n'est pas le cas dans notre population.

3% des patientes avaient un autre cancer isolé. On ne peut dire si ces autres cancers sont secondaires à la mutation BRCA ou à des «syndromes communs» type HNPCC (pour les cancers du côlon par exemple).

Les autres cancers étaient: -cancer du rectum: 4 patientes

- cancer du côlon: 5
- cancer du pancréas: 1
- cancer du péritoine: 5
- cancer de la langue: 2
- cancer du voile du palais: 1
- cancer du col utérin: 3
- cancer de l'endomètre: 2
- cancer de la trompe: 3
- lymphome B: 1
- leucémie lymphoïde chronique: 1
- thrombocytémie essentielle: 1
- cancer de la thyroïde: 1
- mélanome: 1
- angiosarcome: 1
- cancer spino-cellulaire: 1

A. Patientes porteuses d' une mutation BRCA1/2 et ayant un antécédent de cancer du sein: 148 patientes.

148 patientes avaient un antécédent de cancer du sein, dont 16 avaient un cancer du sein et un autre cancer.

94 patientes étaient porteuses de mutation BRCA1 (63,5%), dont 37 avaient une mutation 3600del11 (25%) , 54 patientes avaient une mutation BRCA2 (36,4%).

106 patientes (71,7%) étaient suivies au CAV.

Les données épidémiologiques sont représentées dans le tableau 2.

Tableau 2. *Données épidémiologiques*

	BRCA	Pourcentage	Ecart-type
BMI moyen (kg/m2)	25,5		4,3
Ménopause avant le 1 <sup>er</sup> cancer du sein	22	37,9%	
Absence de ménopause	36	62,1%	
Inconnu	90		
ATCD familial de cancer du sein			
0	9	6,3%	
1-3	104	72,7%	
>3	30	21%	
Inconnu	5		
ATCD familial de cancer de l'ovaire			
0	92	65,7%	
1	39	27,8%	
2	9	6,4,%	
Inconnu	2		
ATCD familial de cancer du côlon			
0	113	80,1%	
1	18	12,8%	
2	10	7,1%	
Inconnu	7		
BRCA1	94	63,5%	
c.3600_3610del11	37	25,0%	
BRCA2	54	36,4%	
Suivie au CAV	106	71,7%	

Le BMI moyen était à 25,5 kg/m2 (léger surpoids).

62% des patientes étaient non ménopausées avant la survenue du premier cancer du sein.

Les ATCD familiaux de cancer du sein étaient plus fréquents que les ATCD familiaux de cancer de l'ovaire et de cancer du côlon dans ce groupe.

Les patientes développent un cancer du sein tôt (42,7 ans en moyenne dans ce groupe). L'âge moyen au 1<sup>er</sup> cancer du sein était à 42,2 ans chez les BRCA1, à 43,5 ans chez les BRCA2, ce qui correspond aux données de la littérature. Les patientes BRCA2 ont un âge moyen au 1<sup>er</sup> cancer du sein légèrement retardé par rapport à l'âge moyen au 1<sup>er</sup> cancer du sein chez les BRCA1.

1/3 des patientes ont eu une première récurrence. (50 patientes, dont 30 patientes BRCA1 et 20 patientes BRCA2). Parmi ces 50 patientes, 13 patientes ont présenté une deuxième récurrence du cancer du sein.(8 patientes BRCA1 et 5 patientes BRCA2). Une patiente BRCA2 a présenté une troisième récurrence.

L'âge moyen au diagnostic de la mutation était à 48,8 ans. En effet, le délai moyen entre l'annonce de la mutation et la survenue du cancer du sein dans notre population était retardé d'environ 6 ans. Ceci explique aussi le retard dans la réalisation de l'AP ( l'âge moyen à l'annexectomie était à 47,1 ans)

En effet, la découverte des 2 gènes a été faite en 1994 et 1995. Dans notre population, nous avons regroupé les dossiers de 1970 à 2009. Donc beaucoup de patientes avaient développé un cancer du sein avant 1994. Ce qui explique le décalage entre l'annonce de la mutation et la survenue du premier cancer du sein.

58 patientes ont effectué une annexectomie prophylactique. Parmi lesquelles 47 étaient porteuses de la mutation BRCA1 et 17 patientes porteuses de la mutation BRCA2.

L'âge moyen à la réalisation de l'AP était à 47,3 ans chez les patientes BRCA1 ; 46,7 ans chez les patientes BRCA2.

L'âge médian à réalisation de l' AP était de 48 ans chez les patientes BRCA1, de 53 ans chez les patientes BRCA2 parmi les patientes ayant un ATCD de cancer du sein dans la série de Laki F et al.(129).

Les données concernant l'âge moyen au premier cancer du sein, le taux de récurrence, l'âge moyen au diagnostic de la mutation, l'âge moyen à l'annexectomie sont regroupées dans le tableau 3.

Tableau 3. *Données concernant les antécédents de cancer du sein*

	BRCA N=148		BRCA1 N=94		BRCA2 N=54	
	Moyenne effectif	ou Ecart- type ou %	Moyenne ou effectif	Ecart- type ou %	Moyenne ou effectif	Ecart-type ou %
Age moyen au 1 <sup>er</sup> cancer du sein (ans)	42,7	9,9	42,2	10,6	43,5	8,7
Age moyen à la mutation (ans)	48,8	11,7	47,9	12	50,5	11,1
1 <sup>ère</sup> récurrence de cancer du sein	50	33,8%	30	31,9%	20	37,0%
Age moyen à la première récurrence (ans)	48,9	11,1	46,7	10,9	52,3	10,5
2 <sup>e</sup> récurrence de cancer du sein	13	8,8%	8	8,51%	5	9,2%
Age moyen à la seconde récurrence (ans)	50,7	5,3	50,3	6,6	51,2	3,5
3 <sup>e</sup> récurrence de cancer du sein	1	0,7%	0	0%	1	1,8%
Age moyen à la troisième récurrence (ans)	54,9	NA	NA	NA	54,9	NA
Age moyen à l'annexectomie (ans)	47,1	8,7	47,3	9,3	46,7	7,6
Délai mutation-annexectomie (ans)	6,2	9,2	5,6	7,8	7,2	11,7

NA: non applicable.

Pour les données concernant la lésion tumorale initiale, le tableau 4 représente le mode de diagnostic du premier cancer du sein.

Tableau 4. *Mode de diagnostic du 1<sup>er</sup> cancer du sein*

	BRCA	%
autopalpation	27	48,2%
Examen clinique	13	23,2%
Mammographie/échographie	15	26,8%
IRM mammaire	1	1,8%
Inconnu	92	

L'autopalpation était le mode de diagnostic le plus fréquent.

Il n'y avait que 56 données renseignées car au niveau du compte-rendu opératoire, l'information n'était pas précisée; elle était résumée en «patiente présentant une lésion suspecte à la mammographie », sans préciser le mode initial de découverte de la tumeur (notamment par autopalpation) ( toute tumeur même autopalpée nécessitant presque toujours une confirmation radiologique/ et anatomopathologique lors de la microbiopsie. Nous n'avons pas pu toujours déterminer lors du recueil des données si la tumeur était autopalpée, retrouvée à l' examen clinique par le médecin, ou suspectée à l' imagerie.

La tumeur était localisée sur le sein gauche dans 56% des cas. Chez 5 patientes, la tumeur était bilatérale.

Pour ce qui est des caractéristiques anatomopathologiques du 1<sup>er</sup> cancer du sein, le CCI était le type histologique le plus fréquent chez les BRCA1 et BRCA2. Le CLI était plus présent chez les BRCA2. Le cancer médullaire était plus présent chez les BRCA1.

Une tumeur du sein bénigne a été retrouvée. En effet chez cette patiente, l'examen histologique était «bénin» pour le sein, mais les ganglions étaient «positifs».

Environ 77% des BRCA1 étaient de grade 3 ; 51% des BRCA2 étaient de grade 2 et 45% de grade 3.

La majorité des cancers du sein étaient p T 1. La majorité des BRCA1 n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire.

La majorité des BRCA1 étaient RE-, RP-, Cerb2-.

La majorité des BRCA2 étaient RE+, RP+, Cerb2-.

Les patientes ayant la mutation 3600del11 avaient les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que les patientes ayant la mutation BRCA1.

Les données anatomopathologiques concernant le 1<sup>er</sup> cancer du sein sont regroupées dans les tableaux 5, 6,7, 8,9.

Les données manquantes s'expliquent par le fait que comme on l'a vu précédemment, la majorité des cas de cancers du sein dans notre étude sont des dossiers des années 80/90, ensuite les patientes ont été parfois prises en charge à l'extérieur pour la lésion tumorale initiale, avant de poursuivre leur suivi au CAV.

Tableau 5. *Type histologique du 1<sup>er</sup> cancer du sein*

Type histologique	BRCA1 N=94	3600del11 N=37	BRCA2 N=54
CCI	59 (81%)	22 (81,5%)	28 (71,8%)
CLI			5 (12,8%)
médullaire	7 (9,5%)	3 (11,1%)	1 (2,6%)
CIC			1 (2,6%)
CCI et CLI	1 (1,4%)	1(3,7%)	
CCI et CIC	3 (4,1%)		3 (7,7%)
CCI et médullaire	1 (1,4%)		
bénin	1 (1,4%)	1 (3,7%)	
autre	1 (1,4%)		1 (2,6%)
Données inconnues	21	10	15



Tableau 6. *Grade tumoral du 1<sup>er</sup> cancer du sein*

Grade tumoral	BRCA1 N=94	3600del11 N=37	BRCA2 N=54
Grade 1	4 (5,9%)	2 (8%)	1 (3,2%)
Grade 2	11 (16,4%)	1 (4%)	16 (51,6%)
Grade 3	52 (77,6%)	22 (88%)	14 (45,2%)
Inconnu	27	12	23

Tableau 7. *Taille de la tumeur du 1<sup>er</sup> cancer du sein*

Taille tumorale	BRCA1 N=94	3600del11 N=37	BRCA2 N=54
pT1 microinvasif	1 (1,6%)	1 (4,1%)	1 (3,3%)
pT1a	2 (3,2%)		1 (3,3%)
pT1b	6 (9,7%)	2 (8,3%)	5 (16,7%)
pT1c	26 (41,9%)	9 (37,5%)	13 (43,3%)
pT2	24 (38,7%)	10 (41,7%)	9 (30%)
pT3	3 (4,8%)	2 (8,3%)	1 (3,3%)
Inconnu	32	13	24

Tableau 8. *Envahissement ganglionnaire du 1<sup>er</sup> cancer du sein*

Envahissement ganglionnaire	BRCA1 N=94	3600del11 N=37	BRCA2 N=54
Aucun ganglion	22 (63,6%)	6 (75%)	5 (45,4%)
1 à 3	5 (22,7%)	1 (12,5%)	2 (18,2%)
>=4	3 (13,6%)	1 (12,5%)	4 (36,4%)
Inconnu	72	29	43

Tableau 9. Récepteurs hormonaux et statut *Cerb2* du 1<sup>er</sup> cancer du sein

	BRCA1	3600del11	BRCA2
	N=94	N=37	N=54
RE+	15 (21,7%)	4 (15,4%)	22 (68,8%)
RE-	54 (78,2%)	22 (84,6%)	10 (31,2%)
Inconnu	25	11	10
RP+	20 (29%)	7 (26,9%)	21 (63,6%)
RP-	49 (71%)	19 (73,1%)	12 (36,4%)
Inconnu	25	11	21
Cerb2+	1 (3,2%)	1 (10%)	0%
Cerb2-	30 (96,8%)	9 (90%)	16 (100%)
Inconnu	63	27	38
Triple négatif oui	24 (68,6%)	7 (58,3%)	7 (43,7%)
non	11 (31,4%)	5 (41,7%)	9 (56,3%)
Inconnu	59	25	38

En ce qui concerne le traitement de la lésion tumorale initiale, 55% des patientes ont eu un geste conservateur. Deux patientes ont eu une castration chirurgicale dans le cadre du traitement antihormonal du cancer du sein (dans le années 70-80). 89,9% des patientes ont eu une chimiothérapie, 83% une radiothérapie, 19% des patientes BRCA1 ont eu une hormonothérapie (on a vu que les récepteurs hormonaux étaient fréquemment négatifs chez les BRCA1), 44% des patientes BRCA2 ont eu une hormonothérapie. Une patiente a reçu de l' herceptine.

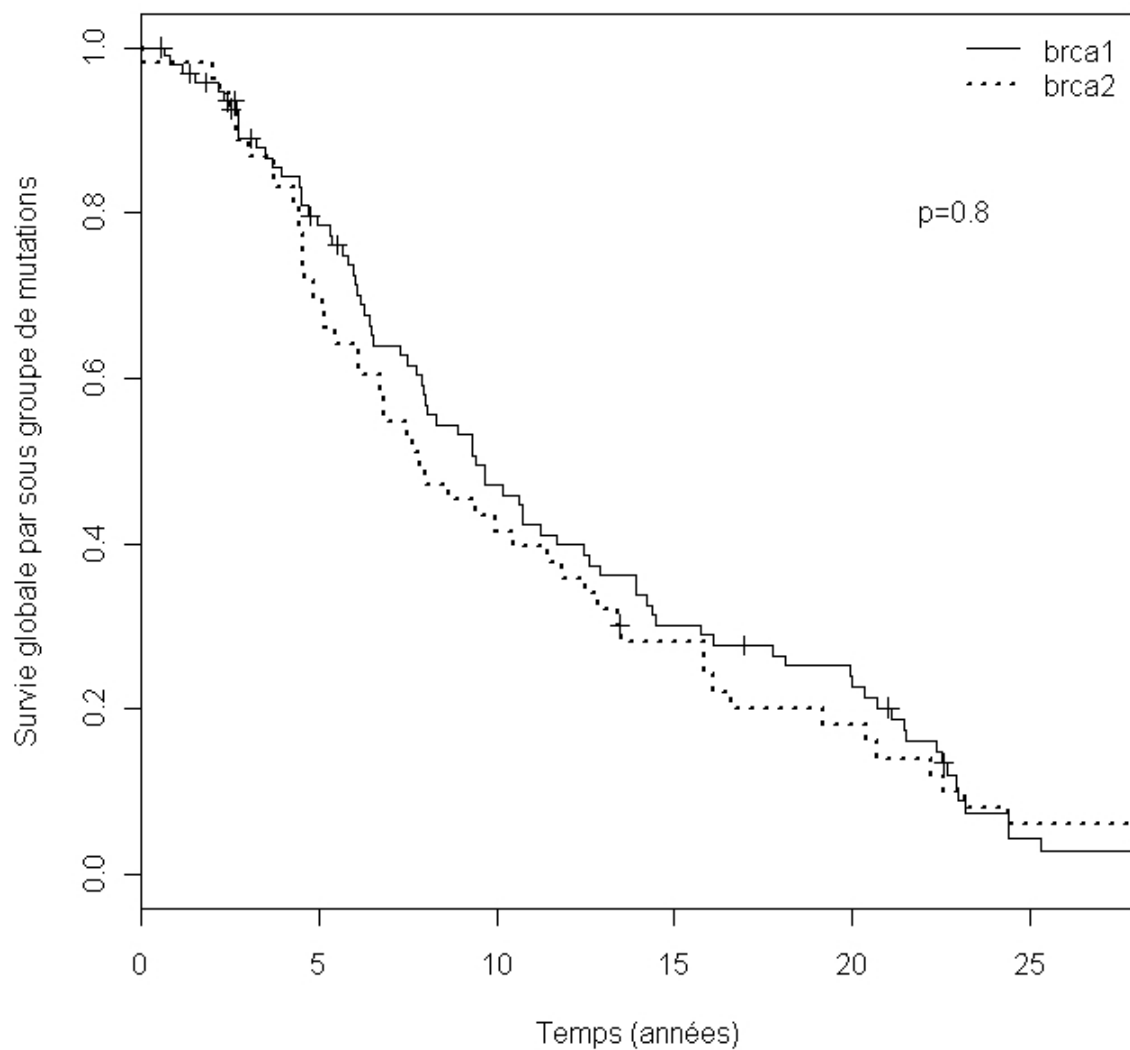
En ce qui concerne la surveillance des patientes, l'IRM mammaire annuelle et l'échographie pelvienne annuelle ne sont pas toujours réalisées (respectivement 75% et 59,5%). Le CA125 n'était jamais fait.

10 patientes ont eu une mastectomie prophylactique (6,8%). 1 cancer du sein a été découvert sur la pièce opératoire d'une mastectomie prophylactique. En effet, le bilan radiologique réalisé avant la mastectomie était faussément rassurant.

83 patientes ont eu une annexectomie. La majorité des annexectomies était à visée prophylactique. (58 AP et 25 annexectomies non prophylactiques). (car souvent certaines patientes avaient eu une annexectomie pour des raisons autres que la prophylaxie de cancer.). Donc 65 patientes n'ont pas d'annexectomie. Nous détaillerons les données concernant l'AP et l'absence de réalisation d'AP dans un autre paragraphe.

Dans notre série, aux dernières nouvelles, 15 patientes étaient décédées (14 décès étaient liés au cancer du sein). Parmi les patientes vivantes, 14 (10,4%) étaient en évolution métastatique.

La figure 1 représente la survie globale des patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et ayant un antécédent de cancer du sein.



## B. Patientes porteuses d' une mutation BRCA1/2 et ayant un antécédent de cancer de l'ovaire: 28 patientes.

28 patientes avaient un antécédent de cancer de l'ovaire, dont 2 avaient un cancer de l'ovaire et un autre cancer.

L'âge moyen au diagnostic du cancer de l'ovaire était à environ 53,8 ans chez les BRCA1, d' environ 58,1 ans chez les BRCA2. L'âge au moment du cancer de l'ovaire était plus tardif chez les BRCA2, ceci concorde avec les données de la littérature.

Le BMI moyen était à 25,9 kg/m<sup>2</sup>.

75% des patientes avaient au moins un ATCD familial de cancer du sein. 71% des patientes avaient au moins un ATCD familial de cancer de l'ovaire. 28% des patientes avaient au moins un ATCD familial de cancer de côlon. Les ATCD familiaux de cancer du sein et de cancer de l'ovaire étaient importants dans ce groupe.

L'âge moyen à l'annonce de la mutation était à 59,3 ans, donc souvent après la survenue du cancer.

Un cancer de l'ovaire dans notre étude a été découvert sur la pièce opératoire de l'AP. En effet, cette patiente était porteuse de la mutation BRCA1. L'AP a été réalisée à 48 ans, soit un an après le diagnostic de la mutation. Une IRM pelvienne avait été réalisée en pré opératoire dans le cadre du bilan d'atypies cellulaires glandulaires du col utérin. Elle était normale. Une coelioscopie a été réalisée. L'hystérectomie était associée à l'AP. Le résultat anatomopathologique de la pièce opératoire retrouvait un cancer de l'ovaire étendu aux deux trompes. Une chirurgie à visée thérapeutique carcinologique a complété la prise en charge de la patiente.

Aux dernières nouvelles, 10 patientes étaient décédées. Parmi les patientes vivantes, 6 étaient en évolution métastatique.

### C. Patientes porteuses d' une mutation BRCA1/2 et n' ayant pas de pathologie cancéreuse : 58 patientes.

En effet, dans notre série, 60 patients (dont 2 hommes) étaient indemnes de pathologie cancéreuse.

On notait 43 patients porteurs d'une mutation BRCA1, (les 2 hommes avaient une mutation BRCA1), et 17 patientes porteuses d'une mutation BRCA2.

L' âge moyen au diagnostic de la mutation était à environ 38 ans.

12 patientes avaient eu une annexectomie, parmi lesquelles 10 avaient été réalisées à visée prophylactique (au total 21%).

L'âge moyen à l'annexectomie était à environ 45ans ( 52 ans pour BRCA2 , 43ans pour BRCA1) or l' âge au moment de l' annexectomie devrait être à peu près semblable dans les 2 groupes. Car il s' agit de prophylaxie du risque de cancer du sein aussi, et pas seulement du risque de cancer de l' ovaire, car on sait que les cancers de l' ovaire surviennent plus tard chez les BRCA2. La coelioscopie était largement plus réalisée que la laparotomie. Aucune hystérectomie n' avait été faite lors de ce geste opératoire.

Le délai moyen entre le diagnostic de la mutation et la réalisation de l' annexectomie était d' environ 3,7ans. Ce qui est un peu tard.

3 patientes avaient réalisé une mastectomie prophylactique. Aucune patiente n' avait pris du tamoxifène en prévention.

L' IRM mammaire annuelle et l' échographie pelvienne annuelle n' étaient pas toujours réalisées (respectivement 80% et 71%). Le CA125 n' était jamais fait.

En ce qui concerne les symptômes et la prise en charge de la ménopause chirurgicale, 5 patientes avaient présenté des troubles climatiques dont 2 patientes avaient été mises sous oestroprogestatifs.

Les données épidémiologiques et les données concernant la surveillance sont résumées dans le tableau10.

Tableau 10. *Données épidémiologiques et surveillance*

	Ensemble de la population N=58	Ecart-type	BRCA1 N=41	Ecart-type	BRCA2 N=17	Ecart-type
BMI moyen (kg/m <sup>2</sup> )	23,6	4,9	23,3	4,7	24,4	5,8
Age moyen à la mutation	38,2	12,3	37,9	12,7	39,2	11,6
Age moyen à l'annexectomie	45,2	9,2	43,2	9,3	52,2	3,9
Délai entre la mutation et l'annexectomie	3,7	4,2	4,00	4,7	2,6	0,1
IRM mammaire						
Oui	80,0%		79,1%			
Non	18,3%		18,6%			
Données manquantes	1,7%		2,3%			
Echographie pelvienne						
Oui	71,7%		65,1%			
Non	23,3%		30,2%			
Données manquantes	5,0%		4,7%			

D. Patientes porteuses d' une mutation BRCA1/2 et ayant un antécédent de cancer du sein et de l' ovaire: 21 patientes.

21 patientes avaient un antécédent de cancer du sein et de l'ovaire, dont 2 avaient en plus un antécédent de «autre cancer».

Le BMI moyen était de 23,4 kg/m<sup>2</sup>.

20 patientes étaient porteuses de la mutation BRCA1, une patiente était porteuse de la mutation BRCA2.

L' âge moyen au diagnostic du cancer du sein était à 49,7 ans. L' âge moyen au diagnostic du cancer de l' ovaire était à 54,6 ans.

Le cancer du sein est survenu après le cancer de l' ovaire (donc après la réalisation de l'annexectomie faite à visée curative) chez 13 patientes.

E. Patientes porteuses d' une mutation BRCA1/2 et ayant un antécédent de carcinome péritonéal : 5 patientes.

5 patientes dans notre série ont présenté un carcinome péritonéal. Chez une patiente, le carcinome péritonéal est apparu 3 ans après la réalisation de l' AP. Chez une autre patiente, il est apparu 5 ans après la réalisation de l' AP. Chez une autre patiente, le cancer est survenu 18 ans après la réalisation d' une annexectomie qui n' avait pas été faite à visée prophylactique., celle-ci a présenté une poursuite évolutive péritonéale de la maladie et est décédée.

Chez les deux autres patientes, il n'y avait pas eu d' annexectomie antérieure à la maladie. L' annexectomie qui a été réalisée chez elles rentrait dans un protocole à visée curative.

4 patientes étaient porteuses de la mutation BRCA1 et une patiente était porteuse de la mutation BRCA2.

Deux patientes ont présenté une évolution pleurale de la maladie; une autre a présenté une évolution pleurale, thyroïdienne, péricardique et cérébrale; celle-ci est décédée..

## F. Patientes porteuses d' une mutation BRCA1/2 et ayant un antécédent de cancer de la trompe: 3 patientes.

3 patientes dans notre étude ont présenté un cancer de la trompe. Chez une patiente, le cancer a été découvert sur la pièce opératoire de l' AP. Chez les 2 autres patientes, le cancer de la trompe a été découvert lors du bilan de dermatomyosite pour l' une , sur la pièce opératoire après réalisation d' une coelioscopie pour suspicion de pyosalpinx pour l' autre. Cette autre patiente a eu un cancer de la trompe et une leucémie lymphoïde chronique. Bien sûr, une chirurgie à visée carcinologique a complété la prise en charge de cette patiente.

Ces 3 patientes étaient porteuses de la mutation BRCA1 et avaient toutes un antécédent de cancer du sein. Aucune n'a présenté aux dernières nouvelles d'évolution métastatique.

Chez la patiente qui a eu une AP, l'échographie pelvienne préopératoire était normale.

En ce qui concerne le résultat anatomopathologique, chez une patiente , la trompe était envahie jusqu'à son tiers proximal.

## G. L' annexectomie prophylactique: 70 patientes.

70 patientes dans notre série ont eu une AP. Parmi lesquelles 58 patientes avaient un antécédent de cancer du sein ,10 patientes étaient indemnes. 1 patiente avait un cancer de la trompe, 1 autre avait un cancer de l' ovaire ( en effet ces 2 cancers ont été diagnostiqués sur la pièce opératoire de l' AP) . Les annexectomies non intentionnelles (non prophylactiques) ont été faites à visée curative pour : un cancer de l' ovaire, la découverte d' une métastase ovarienne d' un cancer du sein (1cas dans notre série), un cancer de l' endomètre, un kyste de l' ovaire, un fibrome utérin , parfois l'annexectomie a été faite lors du traitement chirurgical d' un cancer du colôn ( car l' annexe «gênait » l' accès à l' angle colique gauche , etc .

Parmi les 70 AP, 51 ont concerné les patientes BRCA1, et 19 ont été réalisées chez les patientes BRCA2.

50% (35/70) des AP ont été faites au CAV, y compris les AP réalisées chez les apparentées indemnes.



Le résultat anatomopathologique des AP était bénin à 97,1%. C'est ce qui est attendu. Un cancer de la trompe et un cancer de l'ovaire ont été découverts sur la pièce opératoire de l'AP. Donc l'AP a permis le diagnostic de 2,8% de cancers occultes de l'ovaire et de la trompe.

Les données qui vont suivre concernent l'AP chez les 58 patientes ayant un antécédent de cancer du sein. La majorité des AP ont été réalisées par coelioscopie. Il y a eu 3 laparoconversions (deux pour des difficultés d'exposition, une pour la prise en charge d'une plaie urétérale).

L'hystérectomie n'était pas associée à l'AP dans 96% des cas. On ne notait pas de réalisation de cytologie péritonéale, ni de biopsie péritonéale lors du geste opératoire.

Une salpingo-ovariectomie bilatérale a été réalisée dans 89,6% des cas. Le protocole chirurgical était donc respecté.

Dans certains cas, un geste unilatéral prophylactique a été réalisé chez les patientes qui avaient eu déjà une annexectomie antérieure afin de compléter le geste prophylactique.

Le « type de geste chirurgical » réalisé lors de l'AP est représenté dans le tableau 11.

Tableau 11. *Geste chirurgical réalisé lors de l'annexectomie prophylactique.*

Type d annexectomie prophylactique	Fréquence	Pourcentage
annexectomie bilatérale prophylactique	48	82,7%
ovariectomie bilatérale prophylactique	4	6,9%
ovariectomie bilatérale et salpingectomie unilatérale prophylactique	2	3,4%
annexectomie unilatérale prophylactique et annexectomie unilatérale antérieure de cause non prophylactique	4	6,9%
Total	58	100,0%

Une ovariectomie bilatérale prophylactique a malheureusement été réalisée dans 10,3% des cas. Doit-on réaliser chez ces patientes une salpingectomie bilatérale complémentaire dans le cadre de la recherche de cancers occultes de la trompe?

L'âge moyen à la réalisation de l'AP parmi les patientes ayant un antécédent de cancer du sein était à 47,3 ans chez les patientes BRCA1 ; 46,7 ans chez les patientes BRCA2.

L'âge moyen à l'annexectomie chez les patientes indemnes était à environ 45ans ( 52 ans pour les patientes BRCA2 , 43ans pour les patientes BRCA1). (En effet, les patientes mutées BRCA2 développent un cancer de l'ovaire vers 60 ans (environ 10 ans après les patientes BRCA1), ce qui peut peser dans la prise de décision d'AP chez une patiente porteuse de mutation BRCA2. ( Mais on sait bien que les patientes BRCA2 développent un cancer du sein tout aussi tôt que les BRCA1 (environ 1 à 2 ans après les BRCA1).

Certaines patientes n'ont pas réalisé d'AP, alors qu'elle est vivement conseillée dans la prise en charge des patientes porteuses d'une mutation BRCA. Parmi les patientes ayant un antécédent de cancer du sein (148 patientes), 83 annexectomies ont été réalisées, dont 58 à visée prophylactique, et 25 à visée non prophylactique. Donc 65 patientes n'ont pas réalisé d'AP.

Les raisons « d'absence » d'AP sont répertoriées dans le tableau 12.

Tableau 12. *Raisons d' « absence » d'annexectomie prophylactique*

		Patientes ayant un ATCD de cancer du sein N=65	
		Fréquence	Pourcentage
décès		5	7,7%
évolution métastatique		5	7,7%
refus de la patiente (= la patiente n'a pas contacté le chirurgien)		5	7,7%
Désir de grossesse		7	10,7%
décision en cours par l'équipe soignante (« à discuter »)		11	16,9%
âge avancé(>=70ans)		1	1,5%
pas de notion d'annexectomie dans le dossier ni au rcp		12	18,5%
indiquée mais non faite actuellement		14	21,5%
refusée par l'équipe soignante(= pas d'indication)		4	6,1%
Risque opératoire		1	1,5%
Total		65	100%

65 patientes n'ont pas eu d'AP parmi les patientes ayant un antécédent de cancer du sein. Certaines raisons sont une évolution métastatique de la maladie. En effet, parfois on ne souhaite pas rajouter une certaine «morbidité» à la maladie métastatique en réalisant l'AP; mais parfois l'annexectomie doit faire partie du traitement de la maladie métastatique. Tout dépend des caractéristiques des métastases.

Le désir de grossesse est une raison «normale» à l'absence d'annexectomie.

Chez certaines patientes, l'annexectomie était indiquée, mais non faite aux dernières nouvelles (14 patientes). En effet, chez certaines patientes, la date d'intervention était prévue, mais la patiente ne s'est pas présentée au jour prévu. Ce qui montre les «craintes» des patientes devant ce geste irréversible.

Parfois, il n'y a pas de notion d'annexectomie dans le dossier ou au RCP (12 patientes) (ce qui est critiquable). Ou bien la décision d'AP était à «discuter» (11 patientes). Ce qui montre la difficulté de la prise de décision par l'équipe médicale.

5 patientes n'ont pas voulu d'AP. Chez une patiente, le motif d'absence d'AP était le fait d'un âge avancé (> 70 ans). Ce qui est normal. Car les cancers de l'ovaire surviennent vers 50 ans chez les BRCA1 et vers 60 ans chez les BRCA2.

#### H. Suivi de la cohorte des patientes ayant eu une annexectomie prophylactique.

58 patientes ayant un antécédent de cancer du sein ont eu une annexectomie prophylactique. 41 patientes étaient porteuses de la mutation BRCA1, 17 patientes étaient porteuses de la mutation BRCA2.

1 patiente (1,7%) a eu un 1<sup>er</sup> cancer du sein 6 ans après la réalisation de l'AP. 42 patientes (72,4%) étaient en rémission complète de la maladie. 15 patientes (25,9%) étaient en situation de récurrence de la maladie. Les patientes en rémission complète avaient présenté un «seul» cancer du sein; les patientes en «récurrence» avaient déjà eu une ou deux récurrences du cancer

du sein. Une AP a été réalisée chez ces dernières patientes aussi dans le but de diminuer le risque de cancer de l'ovaire.

Parmi les patientes en rémission complète, une patiente (1/43 :2,3%) a présenté 3 ans après l'AP une récurrence du cancer du sein.

Parmi les patientes en « récurrence », une patiente (1/15 : 6,7%) a présenté une nouvelle récurrence du cancer du sein après déjà deux récurrences et 8 ans après la réalisation de l'AP. Cette patiente avait présenté un cancer du sein gauche à l'âge de 38 ans, puis une récurrence controlatérale à l'âge de 48 ans. Le diagnostic de la mutation a été fait à l'âge de 50ans. L'AP a été réalisée à l'âge de 50 ans. La patiente a présenté une nouvelle récurrence dans le sein gauche à l'âge de 58 ans. Elle est porteuse de la mutation BRCA1.

## 12.4 DISCUSSION

Les consultations d'oncogénétique au CAV se sont mises en place dans les années 2000. Donc la réalisation des AP a débuté dans les années 2000, après la recherche de la mutation.

Les annexectomies dans notre étude n'ont pas toutes été faites pour le traitement préventif du cancer du sein et du cancer de l'ovaire. (Annexectomie pour autre cause; par exemple un kyste de l'ovaire, un cancer de l'endomètre).

L'AP n'est pas toujours réalisée alors qu'elle est recommandée. Certaines patientes refusent le geste, probablement car c'est un geste irréversible, et car elles craignent les symptômes de la ménopause précoce et d'installation brutale (troubles climatiques, sécheresse vaginale, troubles de la libido, ostéoporose, et parfois augmentation de l'athérosclérose et troubles cognitifs). Mais on a vu dans notre série, que l'AP était réalisée non pas à 40 ans chez les patientes indemnes, comme cela est conseillé dans la littérature, mais vers 45 ans (soit environ 5 ans avant l'installation de la ménopause naturelle). Donc elles devraient avoir moins de modifications de l'athérosclérose, et de troubles cognitifs, car on a vu dans la littérature que ces symptômes survenaient plus souvent lorsque l'annexectomie était réalisée à 40 ans ou avant 40 ans.

Chez ces patientes qui ont peur des symptômes de la ménopause , une castration chimique par agonistes de la GnRH, peut être réalisée afin d' évaluer l' intensité des symptômes.

Peu de patientes indemnes se plaignent de troubles climatériques après l'AP , (5 patientes dans notre série). Ceci est également retrouvé dans la littérature. Parmi ces 5 patientes, deux ont bénéficié d'un THM à base d' oestroprogestatifs . Nous avons vu dans la littérature que le THM ne négativait pas l' effet protecteur du risque de cancer du sein obtenu par l' AP, s' il est prescrit pendant une courte durée.

L'AP a été réalisée en majorité par coelioscopie.

Une survenue ou une récurrence du cancer du sein peut néanmoins survenir après la réalisation de l'AP. L'AP n' évite pas complètement la survenue de cancer du péritoine «ovarien-like»: 2 patientes dans notre étude ; mais elle permet parfois la découverte de tumeurs occultes de la trompe et de l'ovaire, tumeurs qui sont encore à un stade favorable (2 cas dans notre étude).

Au total:

- Lorsque les études montrent une réduction d'environ 50% du cancer du sein par l'AP, au niveau individuel, chez les patientes qui ont vu malgré tout la survenue d'un premier cancer du sein, et chez celles qui ont présenté une récurrence du cancer du sein, il n' y a pas eu de bénéfice du geste. L'AP n'a pas été efficace. Ceci doit faire partie de l' information éclairée à donner à la patiente.

Et cela justifie l'importance de la poursuite de la surveillance chez ces patientes, afin de dépister les tumeurs au stade infraclinique. (On a vu dans notre étude que l'IRM mammaire chez les patientes ayant un ATCD de cancer du sein et chez les patientes indemnes n' était pas réalisée à 100%).

La population BRCA est hétérogène. Il y a des familles, à «cancer du sein seul», des familles à « cancer du sein et cancer de l' ovaire».

Il faut lorsqu' on voit une patiente en consultation, prendre la mesure du poids de l' histoire familiale dans la prise de la décision d' AP: par exemple l' âge auquel la maladie est survenue, l' âge auquel les décès sont survenus, «quel type de famille» , les enfants .En effet, certaines patientes choisissent de réaliser l' AP (non pas pour elle-même, mais pour leurs enfants) pour ne pas «mourir tôt» et «laisser les enfants».

Une question sur le suivi de ces patientes : (à quel âge on arrête le suivi par IRM mammaire), (nous avons dans notre série une patiente de 87 ans chez qui la mutation a été diagnostiquée à 87 ans et qui était indemne jusqu' alors. Doit-on réaliser chez elle une IRM mammaire et une échographie pelvienne?) De même, doit-on réaliser une échographie pelvienne et jusqu' à quel âge chez ces patientes âgées chez qui on a découvert la mutation vers 68 ans par exemple, et pour qui l' AP n' est pas indiquée du fait de l' âge?

On a vu que l'AP réduit de 50% le risque de cancer du sein . On peut imaginer que l' on arrive ainsi à la «limite» du traitement antihormonal du cancer du sein, en attendant l' essai LIBER.

Et donc il faudrait d'autres thérapeutiques à visée non hormonale pour traiter les autres «50%» que l' annexectomie ne traitent pas. Le regard est donc tourné vers la chimiothérapie ou la radiothérapie.

On peut penser que si certaines patientes ayant un antécédent de cancer du sein «échappent» à la chimiothérapie, c'est peut-être parce qu'elle a été faite «un peu tard», la maladie étant déjà déclarée; et que si elle avait été faite en prophylaxie , avant (sur les cellules en voie de devenir cancéreuses), elle serait efficace.

On peut donc imaginer un traitement prophylactique non chirurgical du cancer du sein qui serait: antiaromatase (à visée anti hormonale) et chimiothérapie prophylactique (à visée non hormonale). Ainsi on évite l'AP, et peut-être que cette prophylaxie serait même plus efficace sur le risque de cancer du sein que l' AP.

Et même encore imaginer un schéma prophylactique qui serait: antiaromatase et chimiothérapie prophylactique et contraception oestroprogestative pour agir sur le risque ovarien (on a vu que la contraception oestroprogestative était un facteur protecteur du risque de cancer de l'ovaire).

### **13. BASES THEORIQUES DES INTERVENTIONS DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE**

Eisinger (114) rapporte que pour certains observateurs, nos sociétés occidentales sont le lieu de convergence de trois phénomènes : l'attention donnée aux risques (108), la capacité à mieux les mesurer et enfin une tendance «risquophobe» comme en témoigne la prise de position du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) reprise par la Cour Suprême Américaine concernant la gestion des risques en ayant comme objectif une exposition «as low as possible». Dans ce cadre, la question ancienne de la chirurgie prophylactique (109) doit être réanalysée comme le montre un éditorial du New England Journal of Medicine qui parlait à propos de la mastectomie prophylactique du «Prix de la peur» (110).

Néanmoins cette question de la chirurgie prophylactique se pose dans des contextes sans doute très hétérogènes et ainsi la réalisation d'une anastomose porto-cave chez un patient cirrhotique ayant eu une hémorragie ne peut être assimilée à une iridectomie prophylactique pour un angle étroit sans symptômes.

Les sujets de controverse et de réflexion sont peut-être plus à rechercher du côté des caractéristiques de la personne, des circonstances et de la nature des risques, plutôt que dans l'outil (la chirurgie) ou l'objectif (la prophylaxie). Cet éclairage mis en avant par A. Jonsen et al en 1996 (111) concernant l'émergence des «non-patients» en Médecine est plus complexe encore en ce qui concerne la Chirurgie.

Cette chirurgie prophylactique comme toute intervention de prévention est une intervention dont le bénéfice au niveau individuel est médicalement invisible (112), on ne peut pas être mieux qu'en bonne santé et seuls les échecs sont visibles. Ainsi, le bénéfice perceptible n'est donc que statistique et, en cas de pénétrance incomplète, nul ne peut prétendre que cette chirurgie a prémuni que cette chirurgie la personne opérée d'un cancer.



Si d'un point de vue purement comptable et conséquentialiste, on peut dire que 10 vies anonymes sauvées sont l'équivalent de 10 vies sauvées identifiées, les experts en communication sur le risque savent que ce n'est pas la réalité (113).

## 14. BIBLIOGRAPHIE

1. Projections de l' incidence et de la mortalité par cancer en France en 2008. Disponibles sur le site de l' Institut National de Veille Sanitaire (InVS): [http:// www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2008/default.htm](http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2008/default.htm)
2. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Recommandations professionnelles. Soins et vie des malades. Institut National du cancer. Décembre 2009.
3. Quelques chiffres sur le cancer du sein. Disponibles sur le site [http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4586&Itemid=2930](http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=4586&Itemid=2930). 2011.
4. CépiDC Inserm, 2010.
5. Cancer du sein. Les prédispositions génétiques. Disponibles sur le site <http://www.e-cancer.fr/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque/les-predispositions-genetiques>.
6. Les chiffres 2011 du cancer. Disponibles sur le site <http://www.invs.sante.fr/fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2011/Les-chiffres-2011-du-cancer.2011>.
7. Cabaret AS, Levêque J, Dugast C, Blanchot J, Grall JY. Problems raised by the gynaecologic management of women with BRCA1&2 mutations. *Gynécologie-Obstétrique & Fertilité* 2003; 31 : 370-377.
8. Bork P, Hofman K, Bucher P, Neuwald AF, et al. A superfamily of conserved domains in DNA damage-responsive cell cycle checkpoint proteins. *FASEB J* 1997; 11 : 68-76.
9. Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1, and breast cancer. *Cancer Res* 2000; 1(60): 4993-5001.
10. Gudas JM, Li T, Nguyen H, et al. Cell cycle regulation of BRCA1 messenger RNA in human breast epithelial cells. *Cell Growth Differ* 1996; 7: 717-23.

11. Scully R, Chen J, Ochs RL, Keegan K, Hoesktra M, Feunteun J et al. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell* 1997; 88: 265-75.
12. Fan S, Ma YX, Wang C, Yuan RQ, Meng Q, Wang JA et al. Role of direct interaction in BRCA1 inhibition of estrogen receptor activity. *Oncogene* 2001; 20: 77-87.
13. Fan S, Wang J, Yuan R, Ma Y, Meng Q, Erdos MR et al. BRCA1 inhibition of estrogen receptor signalling in transfected cells. *Science* 1999; 284: 1354-6.
14. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1126-35.
15. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature* 1997; 386: 804-10.
16. Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, et al. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer* 1999; 86:1697-704.
17. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancers in BRCA1 carriers. *Lancet* 1994;343:692-5.
18. Chappuis PO, Nethercot P, Foulkes W.D., clinico-pathological characteristics of BRCA1 and BRCA2 related breast cancer. *Semin Oncol* 2000; 18: 287-95.
19. Holveck G. Aspects anatomo-cliniques et pronostiques des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1. Thèse Gynécologie-Obstétrique. Faculté de Médecine de Nancy 2006.
20. Colfitz GA, Willet WC,, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316(18) 1105-10.
21. Un cancer de l'ovaire, qu'est-ce-que-c'est? *Cancer Info*. Disponible sur le site [http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4683&Itemid=2983](http://www.e-cancer.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=4683&Itemid=2983). 2011.
22. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66-71.

23. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-90.
24. Spillman M, Bowcock AM. BRCA1 and BRCA2 mRNA levels are co-ordinately elevated in human breast cancer cells in response to oestrogen. *Oncogene* 1996; 13: 1639-45.
25. Eeles RA. Future possibilities in the prevention of breast cancer intervention strategies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 283-90.
26. Jenrstrom H, Lerman C, Ghadirian P, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999; 354:1846-50.
27. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-92.
28. Saltel P, Bonadona V. Oncogenetique et psycho-oncologie: une collaboration recommandée. *Oncologie* 2005.; 7:1-8.
29. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing Hereditary breastcancer syndromes. *Breast J* 2008; 14 : 3-13.
30. . Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1329-33.
31. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 :1675-7.
32. Begg CB, Haile RW, Borg A, et al. Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA* 2008; 299 : 194-201.
33. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations, detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 : 1117-30.

34. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 238-57.
35. Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breastconserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41 : 2304-11.
36. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, *et al.* A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment *Cancer Res* 2004; 6 : R8-R17
37. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, *et al.* Ten-year multi-institutional results of breastconserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2 associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 2437-43.
38. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, *et al.* Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359 : 1471-7.
39. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, *et al.* Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 2328-35.
40. Ford D, Easton DF, Stratton M, *et al.*, and the Breast Cancer Linkage Consortium., Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 679-89.
41. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers- Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83 : 384-87.
42. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, *et al.* Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Cancer* 2008; 113 :2627-37.
43. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24 : 5091-7.

44. Eisinger F, Julian-Reynier C, Sobol H, et al. Acceptability of prophylactic mastectomy in cancer-prone women. *JAMA* 2000; 283: 202-3.
45. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361 : 296-300.
46. Cuzick J, Forbes JF, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360 : 817-24.
47. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer- 96- month follow-up of the randomised IBIS-1-trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 : 272-82.
48. Phelan CM, et al. A low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. *Hum. Mutat.* 2002; 20: 352-357.
49. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Dec;7(12):702-7.
50. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118 : 2281-4.
51. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283 : 617-24.
52. Robson ME. Treatment of hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007; 34 : 384-91.
53. Berchuck A, Carney M, Lancaster JM, Marks J, Futreal AP. Familial breast-ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41 : 157-66.
54. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004; 10 : 2473-81.
55. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 20-5..

56. Barnes MN, Chhieng DF, Dreher M, et al. Feasibility of performing chemoprevention trials in women at elevated risk of ovarian carcinoma: initial examination of cell as a chemopreventive agent. *Gynecol Oncol* 2005; 98 : 376-82.
57. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8 : 26-34.
58. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al: Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-1622.
59. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615.
60. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. . Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7491-6.
61. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al: Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296:185-192.
62. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, et al. Comparison of physicians and cancer prone women's attitudes about breast/ovarian prophylactic surgery. Results from two national surveys. *Fam Cancer* 2001; 1 : 157-62.
63. Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another : differences among English, French, and Canadian women. *Cancer* 2001; 92 : 959-68.
64. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 1260-8.
65. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1331-7.

66. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 May;127(1):287-96.
67. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104 : 7-10.
68. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 : 80-7.
69. Willsher P, Ali A, Jackson L. Laparoscopic oophorectomy in the management of breast disease. *ANZ J Surg.* 2008 Aug;78(8):670-2.
70. Batista LI, Lu KH, Beahm EK, Arun BK, Bodurka DC, Meric-Bernstam F. Coordinated prophylactic surgical management for women with hereditary breast-ovarian cancer syndrome. *BMC Cancer* 2008; 8 :101.
71. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002; 85 : 397-403.
72. Eitan R, Soslow R, Lin O, et al. The significance of cytological mesothelial atypia diagnosed from peritoneal washings performed during risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 102 : 315-8.
73. Casey MJ, Bewtra C. Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: implications for Jewish populations. *Fam Cancer* 2004; 3 : 265-81.
74. Gerritzen LH, Grefte JM, Hoogerbrugge N, Bulten J, Massuger LF, de Hullu JA. A substantial part of the fallopian tube is left after standard prophylactic bilateral salpingo oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 : 1940-4.
75. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 3985-90.



76. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 : 230-6.
77. Goshen R, Chu W, Elit L, et al. Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecol Oncol* 2000; 79 : 477-81.
78. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, Bernheim J, Fishman A. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 :1097-100.
79. Lavie O, Ben-Arie A, Pilip A, et al. BRCA2 germline mutation in a woman with uterine serous papillary carcinoma--case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99 : 486-8.
80. Fruscalzo A, Damante G, Calcagno A, Di LC, Marchesoni D. Four primary malignancies successively occurred in a BRCA2 mutation carrier: a case report. *Cancer Invest* 2006; 24 : 611-4.
81. NCCN. Genetic/familial high risk assessment :Breast and ovarian [online]. 2009. Available: URL:[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf)
82. NICE. Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care [online]. 2006. Available: URL:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG41NICEguidance.pdf>
83. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short- term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-10.
84. Jacoby VL, Grady D, Sawaya GF, et al. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 140.e1-140.e9.
85. Tebeka BR. Prophylactic ovariectomy: a true pseudo good idea?. *La lettre du Gynécologue*. N° 345 octobre 2009.

86. Parker WH, Broder MS, Chang E et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurse's health study. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1027-37.
87. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, vander Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006; 13(2): 265-79.
88. Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, Tropé CG, Dørum A.. Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study. . *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(1):82-9.
89. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074-83.
90. Hogervorst E, Bandelow S: Should surgical menopausal women be treated with estrogens to decrease the risk of dementia? *Neurology* 2007; 69: 1070-71.
91. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol*. 1998; 16(12): 3115-3120.
92. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD ,et al; for the WHI Investigators. Influence of oestrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289 (24): 3243-3253.
93. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. . Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1647-57.
94. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct 1;100(19):1341-3.
95. Dorval M, Vallee MH, Plante M, Chiquette J, Gaudet M, Simard J. Effect of the Women's Health Initiative Study publication on hormone replacement therapy use among women who have undergone BRCA1/2 testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 : 157-60.

96. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1361-7.
97. Rabban JT, Barnes M, Chen LM, et al. Ovarian pathology in riskreducing salpingo—oophorectomies from women with BRCA mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastatic carcinoma. *Am J Surg* 2009; 33:1125-36.
98. Harber D.: Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002; 346:1660-1.
99. Greene MH, Mai PL, Schwartz PE. Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jan;204(1):19.e1-6.
100. Madalinska JB, van BM, Bleiker EM, et al. Predictors of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with gynecologic screening use in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 301-7.
101. Bleiker E, Hahn D, Aaronson N. Psychosocial issues in cancer genetics. *Acta Oncologica* 2003; 42(4): 276-86.
102. Van Oostram I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, et al: Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5 year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 3867-74.
103. Lord SJ, Lel W, Craft P, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 1905-17.
104. Lee JM, Kopans DB, McMahon PM, et al. Breast cancer screening in BRCA1 mutation carriers : effectiveness of MR imaging- - Markov Monte Carlo decision analysis. *Radiology* 2008; 246 : 763-71.
105. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10 : 327-40.

106. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7 : 223-9.
107. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Aug 13;339(7):424-8.
108. Beck U, Ritter MW. *Risk society: towards a new modernity*. London: Thousand Oaks;2004.
109. Jacobson N. The socially constructed breast: breast implants and the medical construction of need. *Am J Public Health* 1998; 88(8): 1254-61.
110. Eisen A, Weber BL. Prophylactic Mastectomy - - The Price of Fear. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 137-138.
111. Jonsen AR, Durfy SJ, Burke W, Motulsky AG. The advent of the “unpatients”. *Nat Med* 1996;2:622-4.
112. Eisinger F. Prophylactic mastectomy: ethical issues. *Br Med Bull* 2007;81-82:7-19.
113. Keeney RL. Understanding Life-Threatening Risks. *Risk Analysis* 1995; 15:627-637.
114. Eisinger F. Bases théoriques des interventions de chirurgie prophylactique.
115. Monteiro AN. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet*. 2003; 19: 312-15.
116. Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent?. *Cancer* 2005; 104(8):1567-74.
117. Powles TJ. Tamoxifen and familial breast cancer. Tumor prevention and genetics (S15). *Eur J Cancer*. 2002;38(Suppl 1):18.

118. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, et al. Estrogen receptor status in BRCA1 and BRCA2 related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2029-34.
119. Seery LT, Knowlen JM, Gee JM, et al. BRCA1 expression levels predict distant metastasis of sporadic breast cancers. *Int J Cancer.* 1999;84:258-62.
120. Taieb S, Vennin P, Peyrat JP et al. Haut risque de cancer mammaire : quelle surveillance ?. *Gynécologie& Obstétrique Pratique* 2008 ; n° 28.
121. Rhiem K., Foth D., Wappenschmidt B., et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 623-7.
122. Love RR, Philips J. Oophorectomy for breast cancer: History revisited. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1433-34.
123. Liber AM: Ovarian cancer in a mother and five daughters. *Arch Pathol* 1950; 49: 280-90.
124. Feinlab M: Breast cancer and artificial menopause: A cohort study. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41: 315-29.
125. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN et al: Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988; 6: 245-54.
126. Tobacoman JK, Greene MH, Tucker MA ,et al: Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982; 2: 795-7.
127. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, et al: Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer: A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71: 2751-2755.
128. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations : a case-control study . *Lancet* 357:1467-70.

129. Laki K, Kirova YM, This P, et al. for the IC-BOCRSG IC-BOCRSG: Institut Curie-Breast Ovary Cancer Risk Study Group; Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer* 2007.; 9: 1784-90;
130. Helzlsouer KJ. Bad News/Good News: Information About Breast Cancer Risk Following Prophylactic Oophorectomy. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; Vol.91.No 17.
131. Johannsson O, Loman N, Borg A et al. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998; 352: 1359-60.
132. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, et al. Modification of BRCA1 and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res.* 2001;61:5420-24.

## 15. ANNEXES

### RECUEIL DES DONNEES

-Numéro de famille

-Numéro de dossier

-Date de naissance

-Poids

-Taille

-Ménopause avant (avant l' âge du 1<sup>er</sup> cancer du sein ou de l' ovaire )

1= oui

2= non

-Aménorrhée avant (avant l' âge du 1<sup>er</sup> cancer du sein ou de l' ovaire)

1= oui

2= non

-THM avant (avant traitement anti cancéreux)

1=oui

2=non

-Age ménopause « avant » (avant l' âge du 1<sup>er</sup> cancer du sein ou de l' ovaire )

-Date ménopause « avant » (avant l' âge du 1<sup>er</sup> cancer du sein ou de l' ovaire )

-Patiente suivie au CAV

1= oui

2= non

-Annexectomie réalisée au CAV

1=oui

2=non

-Cas index

1= oui

2= non

-Nombre des ATCD familiaux de cancer du sein= chiffre

-Nombre des ATCD familiaux de cancer de l' ovaire= chiffre

-Nombre des ATCD familiaux de cancer du côlon = chiffre

-Date des dernières nouvelles

-Etat aux dernières nouvelles :

1=vivant

2= décédé

-Si décédé : cause du décès

1= liée au cancer

2= Autre cause

-Si vivant :

1= état stable

2= évolution métastatique

-Date du 1<sup>er</sup> prélèvement pour la mutation (X=ne sait pas) (0= absence de prélèvement)

-Date du 2<sup>e</sup> prélèvement pour la mutation) (0= absence de 2<sup>e</sup> prélèvement) (X= ne sait pas)

-Age à la découverte de la mutation

-BRCA1

1= oui

2= non

Si oui, 3600 del11:

1= oui

2= non

( colonne commentaire : préciser le type de mutation)

-BRCA2

1= oui

2= non

-Irm mammaire annuelle

1=oui(=prévue et /ou faite)

2= non

- Echographie pelvienne

1=oui (=prévue et/ou faite)

2=non

-ATCD personnel de cancer

1= oui

2= non

Si oui, type du cancer :

1= cancer du sein

2= cancer de l' ovaire

3=Cancer du sein et autre cancer

4=Cancer de l'ovaire et autre cancer



5= cancer du sein et cancer de l' ovaire  
6=autre cancer  
8= cancer du sein, de l' ovaire et autre cancer

Si autre cancer, nombre de autre cancer= chiffre

(colonne commentaire précisant la nature de autre cancer)  
(colonne commentaire précisant la date de autre cancer  
(colonne précisant la date du cancer de l' ovaire)  
(colonne précisant le stade, le résultat anatomopathologique du cancer de l' ovaire)

-Date du 1<sup>er</sup> cancer du sein

- Age du 1<sup>er</sup> cancer du sein

- Fiche RCP

1=oui

2=non

- 1<sup>er</sup> cancer du sein : tumeur unilatérale ou bilatérale

1= cancer unilatéral

2= cancer bilatéral

- Côté du 1<sup>er</sup> cancer du sein

1=droit

2= gauche

3= droit et gauche

- Mode de diagnostic du 1<sup>er</sup> cancer du sein

1=Autopalpation

2= Clinique

3=Mammo/ écho mammaire

4= Irm mammaire

5= pièce opératoire

-Type histologique du 1<sup>er</sup> cancer du sein

1= cancer canalaire infiltrant

2= cancer lobulaire infiltrant

3=carcinome tubuleux

4= carcinome médullaire

5= carcinome intracanaire

6= carcinome lobulaire in situ

7= maladie de paget

8=autre

9=bénin

10=cancer canalaire infiltrant et cancer lobulaire infiltrant

11=cancer canalaire infiltrant et carcinome intracanaire

12=cancer canalaire infiltrant et carcinome lobulaire in situ

13=cancer canalaire infiltrant et carcinome intracanaire et carcinome

lobulaire in situ

14=cancer canalaire infiltrant et carcinome médullaire

-Taille tumorale du 1<sup>er</sup> cancer du sein

1=pT1microinvasif ( $\leq 0,1$  cm)

2= pT1a ( $>0,1 \leq 0,5$  cm)

3= pT1b ( $>0,5 \leq 1$  cm)

4= pT1c ( $>1 \leq 2$  cm)

5= pT2 ( $>2 \leq 5$  cm)

6= p T 3 ( $>5$  cm)

7=p T x

8=ne sait pas

En cas de chimio néoadjuvante : taille= taille tumorale résiduelle ; si absence de tumeur résiduelle ,ne rien marquer (case vide)

-Grade tumoral

1=grade 1

2= grade 2

3= grade 3

X= ne sait pas

-pN

1= pN 0

2= pN 1 à 3

3= pN  $\geq 4$

4= « Palpation clinique des ganglions »

-Récepteur œstrogène

1= positif

2= négatif

«case vide »=inconnu/ non fait

-Récepteur progestérone

1= positif

2= négatif

«case vide »=inconnu / non fait

-C erb

1= positif

2 = négatif

9= Inconnu

«case vide »=non fait

- Traitement chirurgical du 1<sup>er</sup> cancer du sein

1= MPGS

2=MPGS+CA

3= MPCA

4= Patey unilatéral

5= Geste axillaire isolé

6=MPCA unilatérale et mastectomie totale bilatérale dans un 2è temps  
7= Mastectomie partielle isolée  
8= Mastectomie totale isolée  
9=MPCA puis mastectomie totale unilatérale dans un 2è temps  
10=Mastectomie partielle isolée puis MPCAdans un 2è temps  
11= autre  
12= patey bilatéral  
13= halsted  
0= pas de ttt chir  
14= MPGS puis mastectomie totale unilatérale dans un 2è temps  
15=ne sait pas  
16= mastectomie partielle isolée puis mastectomie totale unilatérale dans un 2è temps  
17= mastectomie partielle isolée puis patey dans un 2è temps  
18= MPGS puis patey unilatéral dans un 2è temps  
19=MPCA puis mastectomie partielle unilatérale dans un 2è temps  
20=MPCA puis patey unilatéral dans un 2è temps

- Chimiothérapie

1= oui  
2= non  
3= ne sait pas

Si oui :

1= adjuvant  
2= néoadjuvant  
3=néoadjuvant et adjuvant

- FEC

Chiffre= nombre de cure

- TAXOTERE

Chiffre= nombre de cure

- Autre chimiothérapie

1= oui  
2= non

-Herceptine

1= oui  
2= non  
3=ne sait pas

Si oui, durée :

1= 6 mois  
2= 12 mois

-Radiothérapie

1= oui  
2= non  
3=ne sait pas

-Hormonothérapie

1= oui  
2= non  
3=ne sait pas

Si oui,

1=tamoxifène  
2=tamoxifène et analogues de la GnRh  
3=analogues seuls  
4=anti aromatase  
5=tamoxifène et antiaromatase  
7= ne sait pas  
8=tamoxifène puis antiaromatase puis autre hormonothérapie (farylutal et /ou faslodex)

- Castration ovarienne par radiothérapie

1= oui  
2= non

- Castration ovariectomie chirurgicale

1= oui  
2= non

- Récidive (du cancer du sein) 1,2,3,4, n : items idem que pour le 1<sup>er</sup> cancer du sein

- Annexectomie

1= oui  
2= non

Si, oui type,

1= annexectomie bilatérale prophylactique  
2= ovariectomie bilatérale prophylactique  
3=annexectomie bilatérale de cause autre non prophylactique  
4= ovariectomie bilatérale de cause non prophylactique  
5= ovariectomie bilatérale et salpingectomie unilatérale prophylactique  
6= ovariectomie bilatérale et salpingectomie unilatérale de cause non prophylactique  
7= annexectomie unilatérale prophylactique et annexectomie unilatérale de cause non prophylactique  
8=autre  
9=ovariectomie unilatérale non prophylactique  
10= annexectomie unilatérale non prophylactique  
11= ne sait pas

(colonne commentaire précisant la cause non prophylactique)

Si absence d' annexectomie, motifs :

1= décès  
2= évolution métastatique  
3=refus de la patiente (= la patiente n' a pas contacté le chirurgien)  
4= jeune âge (avant 40ans)

5=décision en cours par l' équipe soignante (« à discuter »)  
6=âge avancé(>=70ans)  
7= pas de notion d'annexectomie dans le dossier ni au rcp  
8= nombre d' enfant non atteint  
9=indiquée mais non faite actuellement  
10= autre  
11= refusée par l' équipe soignante(= pas d' indication)  
12= Risque opératoire  
13= sexe masculin

-Date de l' annexectomie

-Age lors de l' annexectomie

-Délai entre le diagnostic mutation et l' annexectomie

-Voies d' abord de l' annexectomie

Coelioscopie

1= oui

2=non

Laparotomie

1= oui

2=non

Hystérectomie

1= oui

2=non

SI oui, associée à l' annexectomie

1=oui

2= non

- Résultat anatomopathologique de l' annexectomie

1= bénin

2= cancer de l' ovaire

3= cancer de la trompe

4= anomalie péritoine

5= Méta ovarienne

6=cancer utérin

7=autre

-Mastectomie prophylactique

1= oui

2= non

Si, oui , type

1= mastectomie prophylactique bilatérale  
2= mastectomie prophylactique unilatérale

Si oui, résultat anatomopathologique  
1= bénin  
2= malin

Si oui, date mastectomie

-Chimio prophylaxie (tamoxifène)  
1= oui  
2= non

-Agonistes LHRH en prophylaxie  
1= oui  
2= non

-Ménopause « après » (après traitement anti cancéreux)  
1= oui  
2= non

-Aménorrhée « après » (après traitement anti cancéreux)  
1= oui  
2= non

-Age de la ménopause « après » (après traitement anti cancéreux)

-Date de la ménopause « après » (après traitement anti cancéreux)

(case commentaire= cause de la ménopause)

-Troubles climatiques (après traitement anti cancéreux et/ou annexectomie)  
1= oui  
2=non

-Troubles sexuels (après traitement anti cancéreux et/ou annexectomie)  
1= oui  
2=non

-Traitement hormonal de la ménopause (après traitement anti cancéreux et/ou annexectomie)  
1=oui  
2= non

Si oui , Type de THM  
1= œstrogène seul  
2= association oestro progestative  
3= progestatif seul

Si oui, date de début du THM

-Traitement\_terminé (THM)

1= oui

2=non

Si oui, date de fin de traitement par THM

VU

NANCY, le **11 octobre 2011**

Le Président de Thèse

**Professeur P. JONVEAUX**

NANCY, le **14 octobre 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3806

NANCY, le 17/10/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

**Professeur J.P. FINANCE**





---

## RESUME DE LA THESE

Les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 ont un risque plus important de développer un cancer du sein et un cancer de l'ovaire. Du fait de la fréquence, de la gravité de la maladie et des limites de la surveillance (surtout pour le risque ovarien), une annexectomie bilatérale prophylactique est proposée aux patientes.

Elle permet à la fois une réduction du risque de cancer de l'ovaire et de cancer du sein.

264 dossiers de patients porteurs de la mutation BRCA1 ou BRCA2 et vus au Centre Alexis Vautrin entre 1970 et 2009 ont été étudiés.

Une description de ces 264 cas a été réalisée. Parmi les 264 dossiers, on notait 194 familles; 58,3% de «cas index» (154/264), et 110 apparentés. 60 apparentés (dont 2 hommes) n'avaient pas de pathologie cancéreuse (patients indemnes), 50 apparentées avaient un antécédent de cancer.

71,2 % des cas étaient porteurs de la mutation BRCA1 (188/264), parmi lesquels 45,7 % de étaient porteurs de la mutation c.3600\_3610del11 (86/188) , 28,8 % des cas étaient porteurs de la mutation BRCA2 (76/264).

56,1% des patientes avaient un antécédent de cancer du sein, 10,6% des patientes avaient un antécédent de cancer de l'ovaire, 7,9% des patientes avaient un antécédent de cancer du sein et cancer de l'ovaire, 3% des patientes avaient un antécédent de cancer autre que le cancer du sein et le cancer de l'ovaire, 22,3% des patients étaient indemnes de pathologie cancéreuse.

Une annexectomie prophylactique a été réalisée chez 70 patientes. Un cancer du sein est survenu après la réalisation de l'annexectomie prophylactique chez une patiente. Deux patientes ont présenté une récurrence du cancer du sein après la réalisation de l'annexectomie prophylactique. Un cancer de l'ovaire et un cancer de la trompe ont été découverts sur la pièce opératoire de l'annexectomie prophylactique (2,8% de cancers occultes de la trompe et de l'ovaire).

L'annexectomie prophylactique reste une option importante dans la prise en charge des patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

---

**Mots Clefs:** Mutation BRCA1. Mutation BRCA2. Cancer du sein. Cancer de l'ovaire. Annexectomie prophylactique.

---

**Titre en anglais:** Prophylactic salpingo-oophorectomy among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Review of 264 files seen at the Centre Alexis Vautrin from 1970 to 2009.

---

**Thèse:** Médecine spécialisée- Année 2011

---

**Intitulé et adresse de l'UFR :**

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex