



**HAL**  
open science

# Aspects anatomo-cliniques et pronostiques des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1

Guillaume Holveck

► **To cite this version:**

Guillaume Holveck. Aspects anatomo-cliniques et pronostiques des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01734361

**HAL Id: hal-01734361**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734361>**

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 I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2006

N° :

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Guillaume HOLVECK**

le 19 janvier 2006



**ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES ET PRONOSTIQUES  
DES CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE  
LIES AUX MUTATIONS DU GENE BRCA1**

Examineurs de la thèse :

M. GUILLEMIN François	Professeur	Président
M. JUDLIN Philippe	Professeur	Juge
M. JONVEAUX Philippe	Professeur	Juge
Mme LUPORSI Elisabeth	Docteur en Médecine	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 Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT  
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT  
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====

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 Jacques ROLAND – 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 – Professeur Eric LABOUYRIE

-----

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

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

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Luc PICARD – 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-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Claude BURLET

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

Professeur Olivier ZIEGLER

-----  
**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 LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

**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

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

Professeur Guy PETIET – 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 ALBUISSON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**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)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

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

**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)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

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

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

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

-----

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

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

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

**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 MACE

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

-----

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

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

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

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

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

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

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

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

-----

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

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

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

**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 et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

Professeur Hubert GERARD

-----

**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 Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

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

Professeur Daniel BURNEL

=====

**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

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

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**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

-----

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

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

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

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

Docteur Didier QUILLIOT

-----

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

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

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

Docteur François ALLA

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

Docteur Pierre GILLOIS

-----

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Marie-Nathalie SARDA

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

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

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

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

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

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

Docteur Jean PAYSANT

-----

**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)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

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

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**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**

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

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

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

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

Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF  
Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –  
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNÂM)*

**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 Philippe Judlin**

*Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

Nous sommes très sensible 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 Elisabeth LUPORSI**

*Docteur en médecine*

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

Nous tenons à vous remercier pour vos conseils ainsi que de votre disponibilité au cours de la rédaction.

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

**A Claire :** je te remercie pour ton Amour, ta patience, pour ton soutien et ta bienveillance. Ta complicité m'est très précieuse.

**A mes parents :** ça y est, c'est enfin terminé ! Merci de votre soutien, votre don de vous-même

**A mes frères :** Valentin et Antoine qui partagent les mêmes études que moi

**A mes grands-parents**

**A mes collègues et amis rencontrés au fil de l'internat :** Roba, Charlotte, Mathieu, Jean-Baptiste, Thomas et les autres.

**A mes amis de toujours :** Pelli, David, Dédé et Magalie pour qui j'ai entrepris ce travail

**A mes amis en général**

## SERMENT

"Au moment d'être admis 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque".



# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>I PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER DU SEIN ET AU CANCER DE L'OVAIRE .....</b>	<b>18</b>
<b>1. Gènes BRCA1 et BRCA2 .....</b>	<b>18</b>
A. Identification .....	18
B. Structure des gènes BRCA1 et BRCA2 .....	18
1) Gène BRCA1 .....	18
2) Gène BRCA2 .....	19
C. Structure et fonction des protéines BRCA1 et BRCA2 .....	19
1) Protéine BRCA1 .....	19
2) Protéine BRCA2 .....	20
3) Synthèse.....	20
D. Mutations et Cancérogenèse .....	20
1) Différents types de mutations .....	22
a) Mutations tronquantes .....	22
b) Mutations faux-sens.....	22
c) Effets fondateurs .....	22
2) Modèle de Cancérogenèse.....	23
a) Modèle général.....	23
b) Modèle du cancer du sein et/ou de l'ovaire.....	24
3) Diagnostic moléculaire.....	24
a) Techniques.....	24
b) Limites .....	24
c) Indications .....	25
d) Encadrement éthique, légal et impact psychologique.....	26
4) Particularités de la mutation 3600del11 .....	26
a) Localisation et mise en évidence .....	26
b) Prévalence .....	27
c) Effet fondateur .....	28
d) Historique .....	28
<b>2. Autres gènes de prédisposition .....</b>	<b>28</b>
A. Liés à des syndromes génétiques.....	28
1) Syndrome de Li Fraumeni.....	28
2) Maladie de Cowden .....	29
3) Ataxie-télangiectasie .....	29
4) Syndrome de Lynch II.....	29
B. Gènes de susceptibilité au cancer du sein : BRCA3 ou BRCAx.....	29
<b>II EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>31</b>
<b>1. Prévalence.....</b>	<b>31</b>
<b>2. Estimations des risques tumoraux chez les porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2.....</b>	<b>32</b>
<b>3. Facteurs de risque non génétiques.....</b>	<b>33</b>
A. Facteurs environnementaux .....	33
B. Facteurs hormonaux .....	33
1) Grossesse.....	33
2) Allaitement.....	34

3) Contraception orale.....	34
4) Traitement hormonal de la ménopause .....	35
<b>4. Facteurs génétiques.....</b>	<b>35</b>
A. Corrélation génotype-phénotype .....	35
1) Gène BRCA1 .....	36
2) Gène BRCA2 .....	36
B. Gènes modificateurs .....	36
<b>III ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES ET PRONOSTIQUES DES CANCERS LIES AUX MUTATIONS DU GENE BRCA1 ET PARTICULARITES DE LA MUTATION 3600DEL11 .....</b>	<b>37</b>
<b>1. Matériels et méthodes .....</b>	<b>37</b>
<b>2. Résultats.....</b>	<b>38</b>
A. Cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1 .....	38
1) Epidémiologie générale et génétique.....	38
2) Cancer du sein.....	39
a) Facteurs de risque ou de protection .....	39
b) Diagnostic.....	40
c) Traitement .....	41
d) Caractéristiques anatomo-pathologiques.....	44
e) Evolution .....	45
3) Cancer de l'ovaire.....	49
a) Facteurs de risque ou de protection .....	49
b) Diagnostic.....	49
c) Traitement .....	50
d) Caractéristiques anatomo-pathologiques.....	50
e) Evolution : .....	51
B. Particularités des cancers liés à la mutation 3600del11 .....	53
1) Epidémiologie générale et génétique.....	53
2) Cancer du sein.....	54
3) Cancer de l'ovaire.....	56
<b>3. Discussion .....</b>	<b>57</b>
A. Forces et faiblesses de l'étude .....	57
B. Cancers liés au gène BRCA1 .....	58
1) Cancers du sein .....	58
a) Epidémiologie .....	58
b) Caractéristiques anatomo-pathologiques.....	59
c) Pronostic .....	63
2) Cancers de l'ovaire .....	70
a) Caractéristiques anatomo-cliniques .....	70
b) Pronostic .....	72
C. Particularités de la mutation 3600del11 .....	74
<b>IV. IMPLICATIONS PREVENTIVES ET THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>77</b>
<b>1. Dépistage par le test sanguin .....</b>	<b>77</b>
<b>2. Traitement, prévention et dépistage.....</b>	<b>79</b>
A. Patientes porteuses de la mutation BRCA1 et atteintes d'un cancer du sein :.....	79
1) Traitement curatif .....	79
2) Mesures préventives et surveillance .....	80
a) Mammectomie controlatérale prophylactique.....	80
b) Autres mesures .....	83

3) Synthèse.....	84
B. Patientes porteuses de la mutation BRCA1 et atteintes d'un cancer de l'ovaire :.....	85
C. Patientes porteuses de la mutation et indemnes :.....	85
1) Imagerie par résonance magnétique mammaire :.....	86
a) Avantages de l'IRM:.....	86
b) Inconvénients de l'IRM :.....	88
c) Synthèse :.....	88
2) Autres moyens de dépistage du cancer du sein.....	89
a) Examen clinique.....	89
b) Imagerie conventionnelle.....	89
c) Synthèse.....	90
3) Prévention du cancer du sein et de l'ovaire :.....	91
a) Gestes chirurgicaux.....	91
b) Mesures préventives médicales : chimio-prophylaxie par Tamoxifène*.....	94
4) Synthèse :.....	94
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>96</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>97</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>109</b>





## INTRODUCTION

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme dans les pays industrialisés et le cancer de l'ovaire constitue la première cause de mortalité par cancer gynécologique. Ils présentent parfois une agrégation familiale impliquant l'existence de facteurs génétiques de prédisposition. Ainsi on estime que 5 à 10 % des cancers du sein et de l'ovaire ont une composante héréditaire forte, dont la majorité est liée à 2 gènes<sup>1</sup> : BRCA1, localisé au niveau du locus 17q21 et identifié en 1994, et BRCA2, localisé au niveau du locus 13q12 et identifié en 1995<sup>2-4</sup>. La présence de mutations constitutionnelles délétères dans ces gènes confère un risque très élevé de développer un cancer du sein mais aussi de l'ovaire. En effet, le risque cumulé moyen à l'âge de 70 ans pour les porteuses de mutations BRCA1 est de 65 % (44 %-78 %) pour le cancer du sein et de 39 % (18 %-54 %) pour le cancer de l'ovaire ; pour les porteuses de mutations BRCA2, l'estimation est de 45 % (31 %-56 %) pour le cancer du sein et de 11 % (2,4 %-19 %) pour le cancer de l'ovaire<sup>5</sup>.

De plus, les cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1 semblent partager une histoire naturelle et un comportement biologique différent des autres cas de cancers du sein et de l'ovaire<sup>6</sup>. Pour étayer cette hypothèse, nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective de 65 dossiers du Centre Alexis Vautrin. Cette étude est basée sur l'analyse des aspects anatomo-cliniques et pronostiques des 54 premiers cas de cancers du sein et des 21 premiers cas de cancers de l'ovaire identifiés au centre anticancéreux de Nancy chez des patientes porteuses de mutations BRCA1. Nous avons cherché à mettre en évidence de particularités phénotypiques des cancers liés au gène BRCA1 : ceci peut trouver des implications thérapeutiques, préventives et de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations BRCA1.

Cependant, les individus porteurs de mutations du gène BRCA1 présentent une variabilité quant au type de cancer développé et quant à l'âge au diagnostic. Ceci pourrait être lié à la position d'une mutation au niveau du gène BRCA1<sup>7</sup>. C'est pourquoi, nous avons effectué une étude comparative de 2 sous-groupes au sein de notre population de cancers liés aux mutations BRCA1 en individualisant la mutation 3600del11, mutation la plus fréquente du quart nord-est de la France.

# I PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER DU SEIN ET AU CANCER DE L'OVAIRE

La majorité des cancers du sein est d'origine « sporadique » c'est-à-dire liée à une interaction complexe entre une susceptibilité de l'hôte et une exposition environnementale. Ainsi, une femme a 10 % de risque de développer un cancer du sein dans sa vie.

Néanmoins 10 à 20 % des cas surviennent dans un contexte d'histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire permettant de suspecter une composante héréditaire forte dans 5 à 10 % de ces cancers<sup>1</sup>. Dans la plupart des cas (80 % des cas), la susceptibilité de développer un cancer du sein peut être expliquée par la présence de mutations constitutionnelles délétères dans deux gènes majeurs, BRCA1 et BRCA2. Celles-ci, de transmission autosomique dominante mais de pénétrance incomplète, confèrent un risque très élevé de cancer du sein ou de l'ovaire.

## 1. Gènes BRCA1 et BRCA2

### A. Identification

De multiples études de liaison dans des familles informatives ont été réalisées permettant de localiser un gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire dans la région q21 du chromosome 17 : ainsi le gène BRCA1 (BReast CAncer 1) a été cloné en 1994 et des mutations ont été détectées par Miki et collaborateurs<sup>2</sup>.

De même, des études similaires motivées par de nombreux cas familiaux de cancer du sein non liés au gène BRCA1 et plus ou moins associés à des cancers du sein chez l'homme ont permis de localiser dans la région q12-13 du chromosome 13 et d'identifier en 1995 un deuxième locus nommé BRCA2 (BReast CAncer 2)<sup>3,4,8</sup>.

### B. Structure des gènes BRCA1 et BRCA2

#### 1) Gène BRCA1

Le gène BRCA1, localisé sur le bras long du chromosome 17 dans la région q21, est un gène de très grande taille, recouvrant 81 kb d'ADN génomique. Il est constitué de 23 exons (N.B. : l'exon 4 décrit par Miki<sup>2</sup> n'est pas présent dans le transcrit néanmoins sa numérotation a été

maintenue) et de séquences introniques réparties sur 91 % du gène (voir schéma). La séquence codante, d'une longueur de 5589 paires de bases, est constituée de 22 exons (N.B. : l'exon 1 n'est pas codant) dont la majorité est de petite taille. Cependant deux d'entre eux sont de grande taille : il s'agit de l'exon 24 (1500 pb) et l'exon 11 (3426 pb) représentant 61 % de la séquence codante.

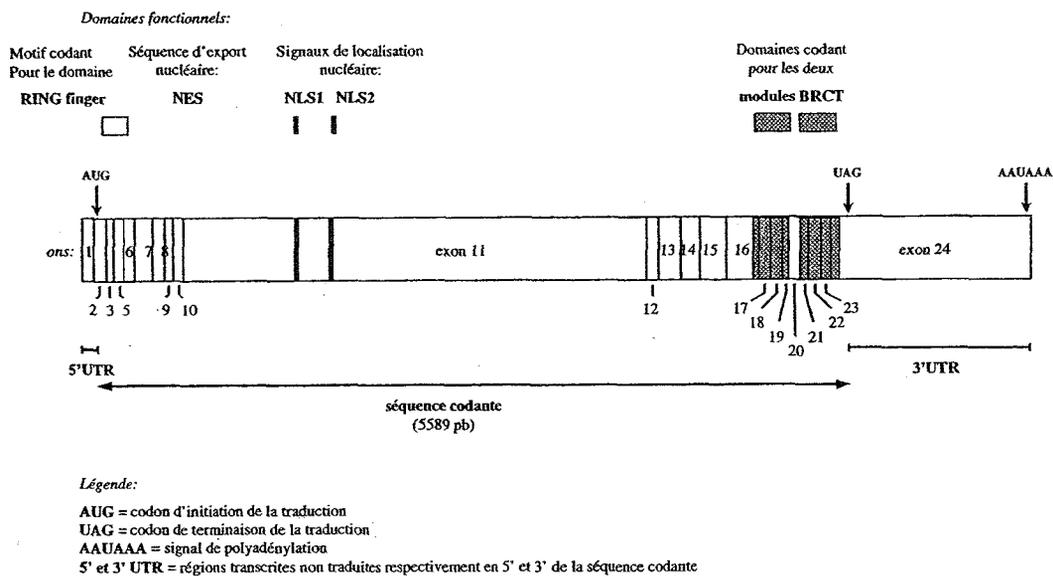


Figure - Structure du transcrit *BRCA1* et localisation des domaines fonctionnels identifiés

## 2) Gène BRCA2

Le gène BRCA2, localisé sur le bras long du chromosome 13 dans la région q12-q13, ne partage seulement qu'une faible homologie avec le gène BRCA1. Il s'agit d'un grand gène réparti sur 84 kb d'ADN génomique<sup>3,4</sup>. Il est constitué de 27 exons dont 2 de grande taille, les exons 10 et 11, représentant 59 % de la séquence codante (48 % pour le seul exon 11) et de séquences introniques dispersées sur 86 % du gène.

## C. Structure et fonction des protéines BRCA1 et BRCA2

### 1) Protéine BRCA1

Le gène BRCA1 conduit à la synthèse d'un ARNm ubiquitaire de 7,8 kb. Ce transcrit code pour une protéine nucléaire de 1863 acides aminés, de 220 kDa de poids moléculaire, dont le

taux dépend du cycle cellulaire. Elle présente de nombreux domaines fonctionnels (comme Ring Finger et BRCT) interagissant avec plus de 20 protéines : ainsi la protéine BRCA1 apparaît comme une protéine multifonctionnelle veillant à la préservation de la structure des chromosomes en agissant par différentes voies : celle de la réparation, de la recombinaison, de la transcription, du remodelage de la chromatine et du contrôle du cycle cellulaire. Son rôle dans ces différentes voies reste à préciser (voir schéma).

## **2) Protéine BRCA2**

Le gène BRCA2 conduit à la synthèse d'un ARNm ubiquitaire de 11 kb. Ce transcrit code pour une protéine nucléaire de 3418 acides aminés, de 390 kDa de poids moléculaire, dont le taux dépend du cycle cellulaire. Elle interagit avec un nombre beaucoup plus limité de protéines par rapport à la protéine BRCA1 : ainsi la protéine BRCA2 a une action directe sur la régulation de la réparation par recombinaison homologue et participe à la régulation du cycle cellulaire en agissant sur la transcription de gènes clés ou en s'associant en complexe avec des protéines spécialisées. L'ensemble de ces fonctions reste encore à préciser.

## **3) Synthèse**

Les protéines BRCA1 et BRCA2 interagissent l'une avec l'autre et sont impliquées dans le maintien de la structure chromosomique : BRCA2 joue un rôle majeur dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue en contrôlant l'activité de la recombinase RAD51, alors que BRCA1 joue un rôle plus général de lien entre les détecteurs et les effecteurs de la réponse aux dommages de l'ADN, permettant la mise en place de la réponse appropriée en fonction des lésions détectées.

## **D. Mutations et Cancérogenèse**

Plusieurs milliers de mutations distinctes au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 sont décrites et répertoriées sur internet dans une base de données, nommée Breast Cancer Information Core ou BIC (<http://nhgri.nih.gov/Intramural-research/Labtransfer/Bic/index.html>). Celle-ci est remise à jour régulièrement par les membres du Breast Cancer Linkage Consortium.

Les spectres mutationnels des gènes BRCA1 et BRCA2 sont très similaires, autant au niveau de la distribution des mutations sur le gène qu'en ce qui concerne leur nature et leur fréquence. Elles sont dispersées tout le long des gènes et ne révèlent pas l'existence de point chaud, c'est-à-dire de site où la fréquence est anormalement élevée.

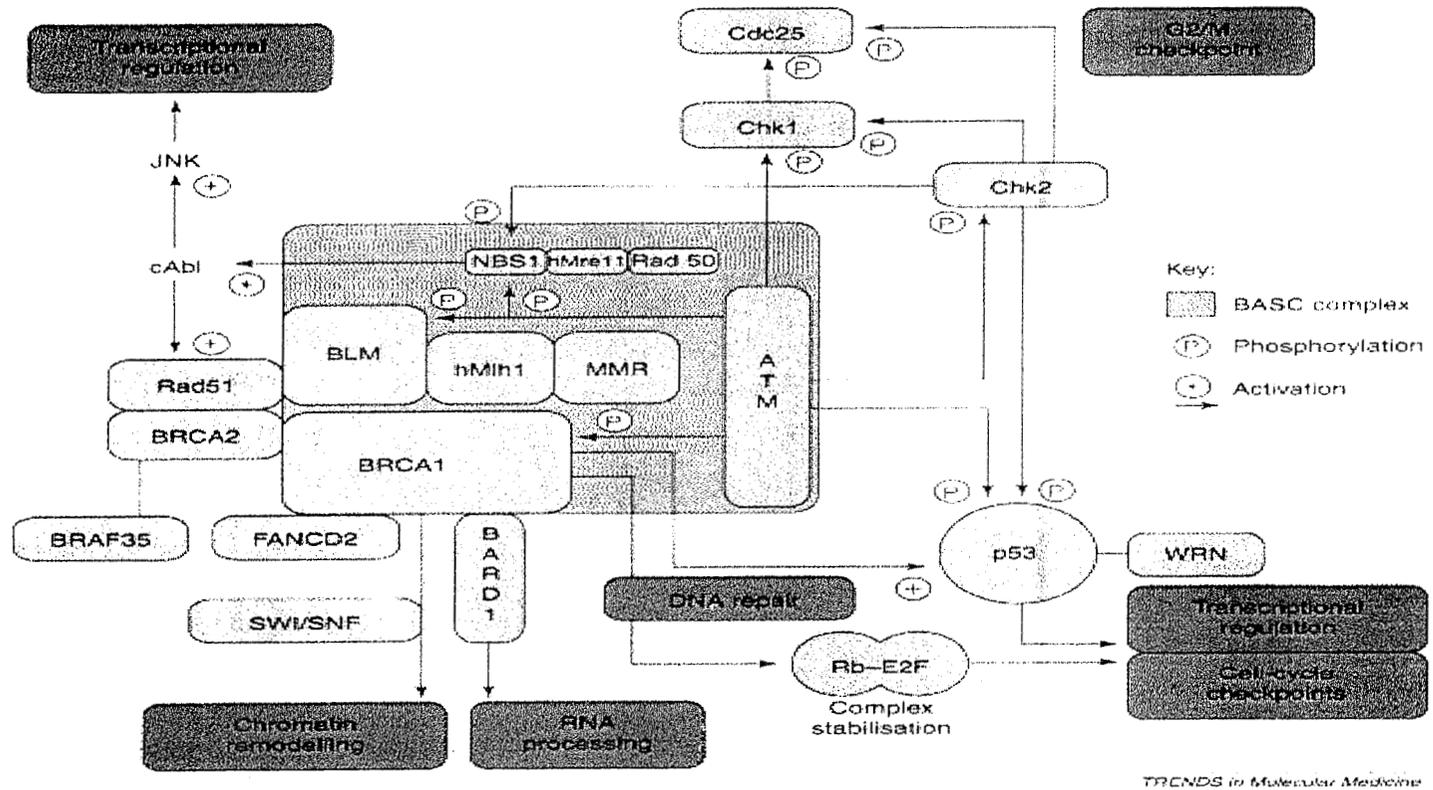


Figure : Représentation schématique des interactions de BRCA1 et BRCA2 avec leurs partenaires et de leurs fonctions

## 1) Différents types de mutations

### *a) Mutations tronquantes*

La plupart des mutations sont celles qui entraînent une troncation de la protéine par apparition prématurée d'un codon stop. Cette protéine tronquée est très vraisemblablement pas ou peu exprimée par dégradation rapide du transcrit muté liée au phénomène de NMD (Non-sense Mediated Decay)<sup>9</sup>. Ces mutations sont dites délétères car il en résulte une perte de fonction de la protéine BRCA1 ou BRCA2. Ces mutations sont liées à différents mécanismes mutationnels. Le mécanisme le plus fréquemment observé est la modification du cadre de lecture (mutations frame-shift) par des petites délétions ou insertions d'un nombre de bases non multiple de trois, entraînant l'apparition en aval d'un codon stop prématuré ; il peut s'agir aussi d'une mutation non-sens par substitution d'une base par une autre engendrant la formation d'un codon stop ; parfois l'épissage est modifié par une mutation au niveau des séquences consensus ou stimulatrice d'épissage (mutations splice) ; plus rarement ce sont des grands réarrangements qui sont responsables de la création de codons stop prématurés.

### *b) Mutations faux-sens*

Elles entraînent la modification d'un seul acide aminé et il est souvent très difficile de faire la part entre un variant neutre sans conséquence phénotypique et une mutation délétère. Ainsi, à part certaines mutations au niveau des domaines fonctionnels (RING finger et BRCT de BRCA1), la plupart est de signification inconnue et est considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme des polymorphismes.

### *c) Effets fondateurs*

La majorité des mutations est unique et chaque famille possède sa propre mutation. Quelques-unes d'entre elles peuvent être considérées comme récurrentes avec un ancêtre commun (effet fondateur) : un seul individu était porteur de la mutation initiale puis l'a transmise aux générations suivantes ; ainsi, dans une population donnée, la majorité des cas de la maladie héréditaire étudiée est liée à une mutation unique. L'origine commune de cette mutation unique est appréciée en identifiant un haplotype commun chez les différents individus porteurs de cette mutation.

Un effet fondateur est observé d'autant plus aisément que le taux de néomutation est faible, que la population est petite et que sa composition s'est peu modifiée au cours des générations. C'est ainsi que les effets fondateurs sont surtout observés dans les populations insulaires ou dans des groupes ethniques dispersés mais culturellement liés. C'est le cas de la mutation 185delAG de l'exon 2 sur le gène BRCA1 retrouvée dans 1 % de la population juive et qui daterait au moins de l'exil de la population hébraïque après la destruction du premier temple en 570 avant JC<sup>10</sup>. De même un effet fondateur marqué a été mis en évidence dans la population islandaise pour la mutation 999del5 de l'exon 9 du gène BRCA2. Celle-ci est détectée dans 0,6 % de la population islandaise, chez 7,7 % des patientes atteintes de cancer du sein seul, chez 40 % des hommes atteints de cancer du sein et enfin dans 76 % des cas de cancers héréditaires du sein et/ou de l'ovaire<sup>11</sup>. Tout récemment, une étude collaborative entre les centres anti-cancéreux de Strasbourg, de Nancy et le CHU de Nancy a mis en évidence un effet fondateur de la mutation 3600del11 de l'exon 11 du gène BRCA1 dont l'ancêtre commun daterait du 17<sup>ème</sup> siècle<sup>12</sup>.

Malgré l'existence d'effets fondateurs de certaines mutations, on peut retrouver des mutations identiques dans des populations différentes mais sans liaison apparente c'est-à-dire sans haplotype commun : ces mutations sont dites récurrentes sans ancêtre commun.

## 2) Modèle de cancérogenèse

### a) *Modèle général*

En 1985, Knudson<sup>13</sup> définit le concept d'oncogènes et d'anti-oncogènes. De plus il existe 2 types de gènes suppresseurs de tumeurs : les « gatekeepers » et les « caretakers ».

Les « gatekeepers » codent pour des protéines jouant un rôle direct dans le contrôle de la prolifération aux points clés du cycle cellulaire, en inhibant la croissance ou en stimulant l'apoptose . Les deux allèles doivent être inactivés pour initier la formation d'une tumeur. Les « caretakers » codent pour des protéines jouant un rôle dans le contrôle et le maintien de l'intégrité du génome<sup>14</sup>. L'inactivation des 2 allèles ne provoque pas directement l'initiation de la tumeur mais conduit à une instabilité génétique qui accélère l'accumulation de mutations dans d'autres gènes, favorisant ainsi indirectement l'inactivation d'un gène « gatekeeper » ; ainsi la cancérogenèse réalise un processus multi-étapes avec une progression de la tumeur, une fois initiée, plus rapide en raison de l'augmentation du taux d'altérations génétiques.

Dans le cas du cancer sporadique, les deux allèles du gène suppresseur de tumeur doivent acquérir une mutation somatique pour que la tumeur se développe : ces néo-mutations des 2 allèles sauvages sont liées à l'environnement, directement ou indirectement (phénomène de phénocopie) ; ainsi la cancérogenèse est un processus multi-factoriel faisant intervenir de nombreux facteurs de risque de la maladie. Dans le cas du cancer héréditaire, il suffit d'acquérir une mutation somatique sur l'allèle sauvage (perte d'hétérozygotie) pour que la progression tumorale survienne, étant donné qu'une mutation constitutionnelle a déjà été héritée via la lignée germinale.

#### *b) Modèle du cancer du sein et/ou de l'ovaire*

BRCA1 et BRCA2, impliqués dans la préservation de la structure chromosomique, semblent appartenir à la famille des « caretakers ». Les mutations « gatekeepers » paraissent concerner la voie TP53-p21 du contrôle du cycle cellulaire.

Ainsi dans la majorité des tumeurs mammaires ou ovariennes des individus porteurs de mutation BRCA1 ou BRCA2, le deuxième allèle de ces gènes est inactivé<sup>15</sup> et une grande proportion de ces tumeurs présente des mutations somatiques dans le gène TP53<sup>16</sup>. Par contre, les tumeurs sporadiques du sein et de l'ovaire comportent très rarement des mutations somatiques de BRCA1 ou BRCA2<sup>17</sup>, impliquant de possibles mécanismes épigénétiques associés à une diminution de l'expression du gène<sup>18</sup>.

### **3) Diagnostic moléculaire**

#### *a) Techniques*

L'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2 s'effectue à partir de l'ADN leucocytaire extrait du sang total. La manipulation consiste en une amplification de fragments d'ADN du gène BRCA par PCR, de pré-criblage des variants par technique DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography), puis de séquençage de l'ADN des variants et enfin de séquençage complet de l'ADN du gène BRCA et de la recherche de grands réarrangements. Dès lors qu'une mutation a été identifiée, elle doit être confirmée par un 2<sup>ème</sup> prélèvement sanguin.

#### *b) Limites*

Néanmoins ces techniques sont longues (2 mois et demi), coûteuses (environ 1000 euros) et parfois les analyses de biologie moléculaire ne sont pas informatives alors qu'il persiste une

forte probabilité de mutation germinale délétère d'un gène de prédisposition. Cela peut être expliqué par un défaut de sensibilité technique (95 % pour la recherche de mutations du gène BRCA1 et BRCA2) ou par l'hétérogénéité génétique. Dans ces cas de familles négatives pour la recherche de mutation constitutionnelle délétère des gènes BRCA1 et BRCA2, on évalue le risque résiduel tumoral en multipliant la probabilité de l'existence d'un gène de prédisposition par la pénétrance. Ainsi on définit des familles à haut risque tumoral permettant de proposer des procédures de prise en charge proches des personnes atteintes de mutation constitutionnelle délétère.

### *c) Indications*

La position du groupe des experts de l'expertise collective Inserm de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) est de considérer que les tests sont recommandés dès lors que la probabilité d'être porteur d'une mutation germinale délétère d'un gène majeur de prédisposition (BRCA1, 2, X) est supérieur à 25 % et que ces recherches peuvent être déconseillées pour une probabilité inférieure à 10 %. Entre ces deux seuils, la décision doit être prise au cas par cas. L'estimation de la probabilité d'avoir une mutation constitutionnelle délétère peut être réalisée par des programmes tels que BRCAPRO et BODICEA, basés sur l'histoire personnelle et familiale du cancer, mais aussi par une estimation informelle. Par exemple les tests génétiques peuvent être entrepris dans les cas suivants :

- Au moins 3 cas familiaux de cancer du sein et/ou de cancer de l'ovaire sont survenus dans 3 générations successives ; les cas de cancer du sein doivent être apparus avant 60 ans.
- 2 cas familiaux de cancer du sein sont diagnostiqués avant 50 ans ou à tout âge s'il s'agit de cancer bilatéral ; ces cas de cancer doivent être liés au premier degré ou au second degré dans la branche paternelle.
- 2 cas de cancer, dont 1 cas de cancer du sein survenu avant 50 ans et 1 cas de cancer de l'ovaire, sont identifiés dans une famille.
- 2 cas de cancer de l'ovaire sont apparus dans une famille.
- 1 cas de cancer du sein est diagnostiqué avant 35 ans.

Le choix du cas index testé est celui qui a la probabilité la plus élevée d'être cas génétique : il s'agit le plus souvent de l'individu ayant présenté le cas de cancer diagnostiqué le plus précocement dans la famille. Ainsi le prélèvement est proposé si la probabilité d'être cas

génétique est supérieure à 80 % en fonction du souhait de celui-ci si la probabilité est comprise entre 25 et 80 %.

*d) Encadrement éthique, légal et impact psychologique*

La légitimité du test est obtenue par la volonté et le consentement éclairé de la personne informée après accord écrit, en tenant compte de l'éventuel retentissement psychologique personnel, familial et social. Dans le cadre des mutations liées aux gènes BRCA, il n'y a pas lieu de tester des personnes mineures car aucune surveillance n'est proposée avant 20 ans. Le médecin prescripteur est tenu au secret médical et le consultant initial (le proposant) est le seul interlocuteur des autres membres de la famille. Les décisions relatives à la prise en charge médicale s'inscrivent dans le cadre d'un réseau compétent (Recommandations de la FNCLCC<sup>19</sup>), dans un objectif défini avec la personne intéressée et au sein d'une équipe pluridisciplinaire pouvant faire intervenir un oncologue, un généticien, un spécialiste en biologie moléculaire, un chirurgien, un radiologue, un endocrinologue et/ou gynécologue et un psychologue clinicien. Ce dernier pourra assurer un encadrement psychologique nécessaire au consultant, qui ne vient pas chercher un diagnostic mais une information sur un risque le concernant lui et sa famille, sur l'efficacité de la surveillance et des mesures préventives.

**4) Particularités de la mutation 3600del11**

*a) Localisation et mise en évidence*

La mutation 3600del11 (ou c.3600-3610del11 dans la nouvelle nomenclature) correspond à une délétion de 11 paires de bases localisée en position 3600, au niveau de l'exon 11 du gène BRCA1 (voir schéma). Il s'agit d'une mutation délétère par modification du cadre de lecture ; cela produit une protéine tronquée de 1163 acides aminés par l'apparition d'un codon stop prématuré. Elle est détectée à partir de l'ADN des leucocytes extraits d'un échantillon de sang par la technique précédemment décrite. Puis elle est confirmée sur un deuxième échantillon indépendant.

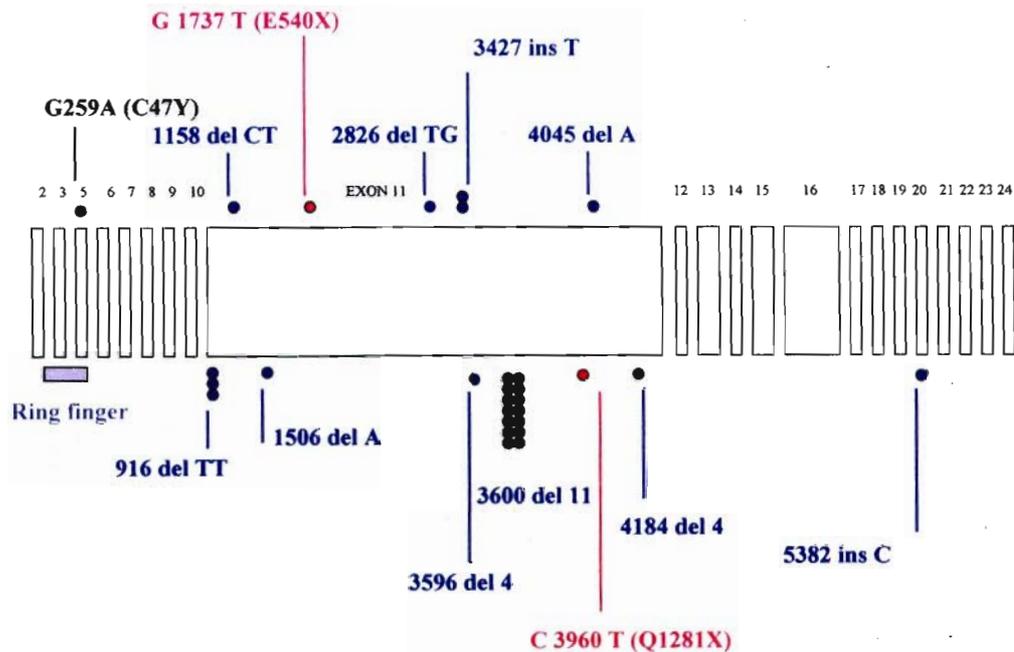


Figure : localisation de la mutation 3600del11 et d'autres mutations identifiées en Lorraine

*b) Prévalence*

La mutation 3600del11 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 % (10 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 (c'est-à-dire 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 (c'est-à-dire 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 atteintes du cancer héréditaire du sein et/ou ovaire ; ainsi, dans les populations lorraines et alsaciennes, la recherche ciblée de cette mutation fondatrice augmente d'autant l'efficacité en termes de temps (2 jours) et de coût des tests génétiques.

### *c) Effet fondateur*

De part sa distribution géographique préférentielle dans le quart nord-est, un effet fondateur de la mutation 3600del11 avait été largement suspecté. Une étude<sup>20</sup> préliminaire analysant 9 familles de cancers héréditaires du sein et/ou de l'ovaire liés à la mutation 3600del11 et 6 marqueurs polymorphiques le suggérait. Plus récemment, une étude<sup>12</sup> collaborative entre les centres anti-cancéreux de Strasbourg, de Nancy et le CHU de Nancy sur 50 familles dont 41 du quart nord-est de la France l'a confirmé par l'analyse d'haplotype avec 9 marqueurs microsatellites : un haplotype délétère commun a été mis en évidence dans 21 familles informatives révélant un effet fondateur de la mutation 3600del11. L'analyse statistique daterait l'ancêtre commun de 18 générations auparavant.

Il serait intéressant de réaliser une analyse d'haplotype dans les autres pays où sont présentes les familles porteuses de mutations 3600del11 pour savoir s'il s'agit d'un même ancêtre commun pour toutes ces familles.

### *d) Historique*

L'ancêtre commun daterait ainsi du 17<sup>ème</sup> siècle et proviendrait d'une vallée relativement isolée des Vosges. Les flux de migration dans l'histoire des régions de l'Est de la France pourraient expliquer la distribution géographique large de cette mutation. Ces migrations seraient survenues principalement au cours de 3 événements historiques : La guerre de 30 ans de 1618 à 1648, la guerre franco-prussienne de 1870 et la seconde guerre mondiale.

## **2. Autres gènes de prédisposition**

### **A. Liés à des syndromes génétiques**

#### **1) Syndrome de Li Fraumeni**

Il associe principalement des sarcomes, des cancers du sein, des hémopathies malignes, des tumeurs cérébrales et des corticosurrénales. Il est transmis selon un mode autosomique dominant et est lié à des mutations du gène TP53. Le risque de cancer du sein varie entre 28 et 43 % selon les études et diminue avec l'âge<sup>21</sup>. Le gène TP53 serait impliqué en tant que gène de prédisposition dans moins de 1 % des cancers du sein de moins de 40 ans<sup>22</sup>.

## **2) Maladie de Cowden**

Elle associe principalement des lésions cutané-muqueuses et des atteintes viscérales pouvant se cancériser<sup>23</sup>. Elle est transmise selon un mode autosomique dominant à expressivité variable et est liée à des mutations sur le gène PTEN. Le risque de cancer du sein est de 30 % chez la femme et survient souvent de façon bilatérale et de manière précoce<sup>24</sup>. Le gène PTEN serait impliqué en tant que gène de prédisposition dans moins de 2 % des cancers du sein<sup>25</sup>.

## **3) Ataxie-télangiectasie**

C'est une maladie à transmission autosomique récessive qui confère, chez les individus homozygotes, une radiosensibilité cellulaire, une dégénérescence neurologique progressive, une immunodéficience, ainsi qu'un risque élevé de cancer tels que la leucémie et les lymphomes chez les enfants et les jeunes adultes<sup>26</sup>. Cette maladie est liée à des mutations sur le gène ATM. Le risque relatif de cancer du sein chez les femmes hétérozygotes a été estimé à 3,9 sur une méta-analyse réalisée par Easton en 1994<sup>27</sup>.

## **4) Syndrome de Lynch II**

Il fait partie du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) et associe des cancers du colon non polyposique précoce (avant 45 ans), de l'estomac, des cancers de l'endomètre, du tractus urinaire, des cancers de l'ovaire et plus rarement des cancers du sein<sup>28</sup>. Il est lié à des mutations sur des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN : MSH2, MLH1, et MSH6. Le risque de cancer de l'ovaire est de 9 à 10 % et l'âge moyen de survenue est de 45 ans.

## **B. Gènes de susceptibilité au cancer du sein : BRCA3 ou BRCAx**

De nombreux cancers du sein présentent une agrégation familiale. Or ils ne sont ni associés à des syndromes génétiques particuliers, ni liés à des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2. C'est pourquoi d'autres gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été suspectés. Ainsi de nombreuses équipes ont étudié des grandes familles de cancers du sein non liés à BRCA1 ou BRCA2 par des approches de liaison génétique ou des pertes d'allèle. Cependant aucun autre gène majeur n'a été identifié actuellement et il est peu probable qu'il existe un troisième gène à pénétrance élevée. Pour tenter de trouver une explication, des études de ségrégation ont proposé l'hypothèse d'un modèle polygénique. Ainsi, un certain

nombre de variants alléliques fréquents à pénétrance plus ou moins forte pourrait contribuer à l'agrégation familiale de cancer du sein chez les non porteuses de mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2. De plus ils modifieraient le risque de cancer chez les femmes porteuses de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. Ainsi la réunion de ces polymorphismes entraînerait une augmentation du risque de cancer du sein et peut-être un phénotype particulier aussi bien dans la population générale que dans les familles à risque.

## II Epidémiologie

### 1. Prévalence

Les mutations du gène BRCA1 ont une fréquence estimée à 1/974 et celles du gène BRCA2 à 1/734 dans la population générale<sup>29</sup>. Cette fréquence dépend de la population étudiée : elle est augmentée dans les populations susceptibles de présenter une mutation fondatrice. Ainsi dans la population juive ashkénaze, trois mutations fondatrices spécifiques sont retrouvées chez 1/40 individus.

De plus, approximativement 3 à 4 % des cancers du sein et 5 à 10 % des cancers de l'ovaire sont liés à des mutations dans les gènes BRCA dans la population générale. Cette fréquence des cancers du sein et de l'ovaire liés à des mutations dans les gènes BRCA dépend non seulement de l'agrégation familiale des cancers mais aussi des caractéristiques de la personne atteinte et des caractéristiques de son cancer. Ainsi les mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 sont responsables respectivement de 80 % et 15 % des familles présentant des cas multiples de cancer du sein et de l'ovaire. Dans les familles présentant 4 ou 5 cas de cancer du sein, la contribution de BRCA1 et BRCA2 est beaucoup plus faible : ils participent respectivement à 32 et 9 % de ces familles<sup>30</sup>. La majorité des cas (59 %) n'étant pas liée aux gènes BRCA1 et BRCA2 mais pourrait être liée à des gènes mineurs. Par exemple les mutations (1100delC) dans le gène CHEK2 dont la pénétrance est inférieure à 20 %, sont retrouvées dans environ 5 % de tous les cancers du sein familiaux non liés aux gènes BRCA. En outre BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans un cinquième des familles présentant deux cas de cancer de l'ovaire sans cas de cancer du sein.

Par ailleurs, la prévalence des mutations dans les gènes BRCA est liée aux particularités de l'individu atteint tels que l'âge, le sexe et l'origine éthno-géographique. Ainsi 20 % des cas de cancer du sein chez l'homme sont liés aux mutations du gène BRCA2. De même environ 10 % des cas de cancer du sein apparu avant 41 ans résultent de mutations dans les gènes BRCA<sup>31</sup>. En outre le caractère multiple de l'atteinte telle que la présence d'un cancer du sein associé à un cancer de l'ovaire chez une patiente est un facteur prédictif important de la présence de mutation sur le gène BRCA1<sup>32</sup>.

Enfin la probabilité d'une mutation dans les gènes BRCA1 peut être liée aux caractéristiques de la tumeur tels que le type histologique médullaire, l'absence de récepteurs aux oestrogènes et un grade SBR III chez une femme jeune, mais aussi au caractère bilatéral du cancer du sein.

## **2. Estimations des risques tumoraux chez les porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2**

Les risques de cancers du sein et de l'ovaire sont plus importants chez les porteurs de mutation BRCA1 que BRCA2, surtout pour les cancers avant 50 ans. Ainsi le risque cumulé moyen à l'âge 70 ans, pour les porteuses de mutation BRCA1, est de 65 % (44 %-78 % IC à 95 %) pour le cancer du sein et de 39 % (18 %-54 %) pour le cancer de l'ovaire ; pour les porteuses de mutation BRCA2, l'estimation est de 45 % (31 %-56 %) pour le cancer du sein et de 11 % (2,4 %-19 %) pour le cancer de l'ovaire<sup>5</sup>.

Les estimations des risques tumoraux sont variables en fonction de la population recrutée, en fonction de l'atteinte et de l'âge du cas index. Le risque tumoral est plus élevé dans les familles très sélectionnées avec des cas multiples de cancer du sein et de l'ovaire ; il est plus faible dans la population générale lorsque les estimations ne se basent pas sur l'histoire familiale ; le risque de cancer du sein est inférieur chez les individus appartenant à la population juive ashkénaze et porteurs de mutations fondatrices.

En outre, il faut noter que les mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 confèrent un sur-risque de cancers dans d'autres tissus. Par exemple les hommes porteurs de mutation dans le gène BRCA2 ont un risque très élevé de développer un cancer du pancréas et un cancer de la prostate ; ils ont environ sept fois plus de risque de présenter un cancer de la prostate avant 55 ans.

Ces différences dans les estimations de pénétrance et d'expression c'est à dire de localisation et d'âge d'apparition du cancer, peuvent être liées à des facteurs de risque génétiques telles que la position de la mutation et la présence de gènes modificateurs ou à des facteurs de risque environnementaux ou hormonaux.

### **3. Facteurs de risque non génétiques**

Des facteurs environnementaux et hormonaux modifiant le risque de cancer de l'ovaire et du sein ont été mis en évidence par plusieurs études. Cependant ces analyses sont majoritairement rétrospectives ; une étude de cohorte prospective française du Groupe génétique et cancer est en cours pour analyser l'influence de ces facteurs.

Nous ne développerons que les études les plus récentes ou les plus informatives tout en gardant bien à l'esprit que les études sont peu nombreuses et que les résultats divergent quant aux effets de la vie reproductive et des traitement hormonaux chez des femmes génétiquement prédisposées.

#### **A. Facteurs environnementaux**

Le risque de cancer du sein et de cancer de l'ovaire est multiplié par 2 chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 nées après 1930 par rapport à celles nées avant<sup>33</sup>. Cette tendance montre l'implication des facteurs environnementaux et des facteurs liés au style de vie tel que le comportement alimentaire (alimentation riche en graisse).

#### **B. Facteurs hormonaux**

##### **1) Grossesse**

Une étude rétrospective multicentrique récente de Cullinane<sup>34</sup> compare deux groupes de 1260 femmes porteuses de mutations BRCA (74 % liés au gène BRCA1) : dans le premier groupe, les patientes sont atteintes d'un cancer du sein et le deuxième groupe est composé de patientes indemnes ; elles sont appariées par l'âge, par le lieu de résidence et par le statut BRCA (soit BRCA1, soit BRCA2) ; les patientes aux antécédents d'ovariectomie sont exclues. Parmi les patientes porteuses de mutations BRCA1, le risque de l'apparition d'un cancer du sein n'est pas lié à la parité : l'odd ratio est de 0,94 (IC=0,75-1,19 et p=0,62). Cependant les femmes porteuses de mutations BRCA1 ayant au moins 4 enfants ont une réduction de 38 % du risque (IC=0,41-0,94 et p=0,02). Au contraire les patientes porteuses de mutations BRCA2 ont une augmentation modeste du risque du cancer du sein avec le nombre d'enfants qu'elles ont eus : les femmes avec 2 enfants ont environ 1,5 fois plus de risque d'avoir un cancer du sein que les femmes nullipares (OR=1,48 avec IC=0,94-2,32 et une significativité limite avec un p =0,09) ; cette augmentation du risque ne concerne que les

cancers du sein avant 50 ans et elle survient dans les 2 ans suivant une grossesse. Cependant il existe une différence significative entre les 2 groupes à propos de l'âge de la première grossesse et de l'âge de la ménarche : il s'agit de 2 facteurs influençant le risque de cancer du sein ce qui a pu interférer avec les résultats précédemment cités.

Ainsi pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA, il existe peu de preuves sur une élévation ou une diminution du risque du cancer du sein liée à la grossesse. Une attitude de prudence consiste à mettre en place une surveillance mammaire pendant et au décours d'une grossesse chez ces femmes<sup>19</sup>.

## **2) Allaitement**

Une étude rétrospective internationale récente de Jernstrom<sup>35</sup> compare 2 groupes de 965 femmes porteuses de mutations BRCA (71 % liés au gène BRCA1) : dans le premier groupe, les patientes sont atteintes d'un cancer du sein et le deuxième groupe est composé de patientes indemnes ; elles sont appariées par l'âge, par le lieu de résidence et par le statut BRCA (soit BRCA1, soit BRCA2) ; les patientes aux antécédents d'ovariectomie sont exclues. Parmi les patientes porteuses de mutations BRCA1, il y a une diminution du risque de cancer du sein d'environ 2 % par mois supplémentaire d'allaitement ( $p < 0,001$ ) ; les femmes qui ont allaité leurs enfants pendant une durée totale de plus d'un an ont une réduction de risque de cancer du sein de 45 % par rapport à celles qui n'ont pas allaité leurs enfants (OR=0,55 avec IC=0,38-0,80 et  $p=0,01$ ). Il est intéressant de noter que cette réduction du risque de cancer du sein parmi les patientes porteuses de mutations BRCA1 est bien supérieure à celle retrouvée dans la population générale. Par contre parmi les patientes porteuses de mutations BRCA2, aucune association n'a été retrouvée entre l'allaitement et le risque de cancer du sein (OR=0,95 avec IC=0,56-1,59 avec  $p=0,83$ ).

## **3) Contraception orale**

Une étude cas-témoin multi-centrique<sup>36</sup> auprès de 1311 femmes porteuses de mutations BRCA atteintes de cancer, et 1311 femmes prédisposées mais indemnes, montre une augmentation du risque de cancer du sein de 20 % (RR=1,2 et IC=1,02-1,4) chez les patientes BRCA1 ayant pris une contraception orale ; ceci n'est pas retrouvé chez les patientes porteuses de mutations BRCA2. Cette augmentation de l'apparition précoce du cancer du sein concerne les patientes porteuses de mutations BRCA1 qui utilisaient une contraception orale avant 1975 ou avant l'âge de 30 ans ou pendant une durée de plus de 5 ans. Néanmoins la

publication n'analyse pas l'effet des différents types de contraception orale ni les doses oestrogéniques utilisées.

Une autre étude<sup>37</sup> cas-témoin portant sur 207 femmes porteuses de mutations BRCA (85 % BRCA1) et atteintes d'un cancer de l'ovaire et 161 sœurs indemnes retrouve une diminution du risque de cancer de l'ovaire de 50 % sous contraception orale (RR=0,5 avec IC=0,3-0,9) chez les patientes porteuses de mutations BRCA1.

Cependant l'étude de Modan<sup>38</sup> portant sur 257 femmes juives ashkénazes porteuses de mutations fondatrices BRCA1 et BRCA2 n'a pas retrouvé cet effet protecteur.

C'est pourquoi les contraceptions non hormonales telles que les dispositifs intra-utérins devraient être privilégiées lorsqu'on peut les proposer mais ne peuvent être prescrites aux jeunes femmes nullipares. Chez ces dernières, l'utilisation de pilules mini-dosées ou de micro-progestatifs a été évoquée bien qu'il n'y ait pas d'argument actuellement pour privilégier un type de contraception plutôt qu'un autre.

#### **4) Traitement hormonal de la ménopause**

L'indication d'un traitement hormonal de la ménopause chez les femmes prédisposées génétiquement, que la ménopause soit spontanée ou induite par ovariectomie ou par chimiothérapie, est une question fréquente en pratique clinique. Malheureusement Il existe peu d'information sur l'effet d'un traitement hormonal substitutif chez les femmes génétiquement prédisposées, mais dans le contexte actuel les experts<sup>19</sup> recommandent une prudence toute particulière. Un traitement hormonal pourra être néanmoins discuté en cas de ménopause précoce, de retentissement très important sur la qualité de vie ou d'ostéoporose. Des alternatives telles que la Tibolone ou les dérivés du soja ne peuvent être préconisées. Par contre il existe les biphosphonates et le raloxifène dans le cas de déminéralisation osseuse avérée mais le raloxifène a une autorisation de mise sur le marché seulement en cas de fracture vertébrale associée.

### **4. Facteurs génétiques**

#### **A. Corrélation génotype-phénotype**

Plusieurs études ont mis en évidence une variation du risque du cancer en fonction de la position de la mutation sur les gènes BRCA1 et BRCA2.

### 1) Gène BRCA1

L'étude d'une corrélation génotype-phénotype doit prendre en compte les conséquences des mutations au niveau du transcrit et de la protéine et non uniquement la position des mutations sur les gènes. En effet les hypothèses biologiques des corrélations génotype-phénotype sont basées sur l'existence de protéines BRCA1 tronquées ayant un effet plus ou moins sévère en fonction de la position du codon stop. Or la majorité des mutations tronquantes du gène BRCA1 entraîne l'activation du NMD (non-sense mediated decay), un mécanisme permettant de dégrader les ARN portant un codon stop prématuré<sup>9</sup>. Ainsi il n'est pas certain que les protéines tronquées soient synthétisées et stables.

### 2) Gène BRCA2

Gayther<sup>39</sup> observe que les familles possédant des cas de cancer de l'ovaire portent plus fréquemment des mutations localisées dans une région de 3,3 kb dans l'exon 11 de BRCA2. Cette région définie entre les nucléotides 3035 et 6629 est appelée « Ovarian Cancer Cluster Region » (OCCR). Les mutations dans cette région sont associées à une diminution du risque de cancer du sein (RR=0,63 avec IC=0,46-0,84) et à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire (RR=1,88 avec IC=1,08-3,33)<sup>40</sup>.

## B. Gènes modificateurs

La variabilité de pénétrance et de d'expression phénotypique du cancer chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2 pourrait aussi être expliquée par l'existence de variants alléliques. Ces gènes seraient impliqués indirectement dans la cancérogenèse en intervenant dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes (AR, HPR, AIB1) ou dans la réparation de l'ADN (RAD51). Il peut s'agir aussi de proto-oncogènes (HRAS1) ou de gènes suppresseurs de tumeurs (TP53) et ainsi intervenir directement sur le développement tumoral<sup>41</sup>.

### **III ASPECTS ANATOMO-CLINIQUES ET PRONOSTIQUES DES CANCERS LIES AUX MUTATIONS DU GENE BRCA1 ET PARTICULARITES DE LA MUTATION 3600DEL11**

#### ***1. Matériels et méthodes***

Nous effectuons dans un premier temps une étude rétrospective descriptive des cas de cancers du sein et de l’ovaire chez des patientes porteuses de mutations au niveau du gène BRCA1. Ce travail étudie les 65 premiers cas de cancers du sein et/ou de l’ovaire identifiés au Centre Alexis Vautrin chez des patientes porteuses de mutations BRCA1. Il porte sur des cancers du sein ou de l’ovaire diagnostiqués entre 1981 et 2004. Le test sanguin génétique a été proposé chez le cas index, en consultation d’oncogénétique à partir de 1999 au centre anticancéreux de Nancy, sur les critères habituels de sélection de familles à haut risque de cancer du sein et/ou de l’ovaire (voir chapitre diagnostic moléculaire : indication).

Ces 65 patientes présentent 41 cancers du sein, 13 cancers de l’ovaire et 11 cancers du sein associés à des cancers de l’ovaire. De plus nous ajoutons 2 cancers du sein pour l’apparition d’un cancer bilatéral d’emblée et nous excluons 3 cancers de l’ovaire pour un recueil de données insuffisant concernant ces patientes. Cela représente donc l’analyse de 54 cancers du sein et de 21 cancers de l’ovaire. L’objectif est d’analyser les caractéristiques génétiques, épidémiologiques, anatomo-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des cancers du sein et de l’ovaire dans cette population de patientes porteuses de mutations BRCA1.

Cette enquête porte uniquement sur des patientes porteuses de mutation BRCA1 en s’affranchissant délibérément des cas de cancer du sein et/ou de l’ovaire chez les patientes porteuses de mutations BRCA2 pour des raisons d’homogénéité de la population étudiée.

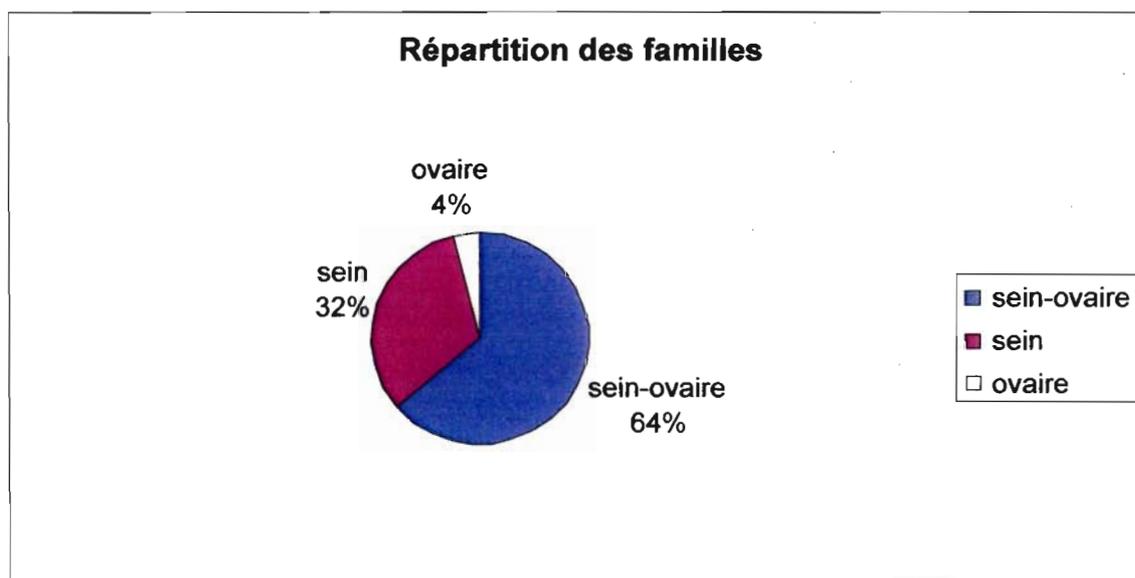
Enfin, dans un deuxième temps, nous étudions les caractéristiques phénotypiques des cancers identifiés chez 34 patientes porteuses de la mutation 3600del11 : ceci en comparant 31 cas de cancers du sein et 12 cas de cancers de l’ovaire liés à la mutation 3600del11 à 23 cas de cancers du sein et 9 cancers de l’ovaire liés à des mutations diverses du gène BRCA1. Le but est de mettre en évidence une éventuelle corrélation phénotype-génotype liée à la mutation 3600del11.

## 2. Résultats

### A. Cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1

#### 1) Epidémiologie générale et génétique

L'étude concerne 62 patientes porteuses de mutations BRCA1 issues de 51 familles différentes. Parmi les 51 familles, la majorité des familles (32 familles c'est-à-dire 64 % des familles) présentent des cas de cancers du sein et de l'ovaire, 16 familles c'est-à-dire 32 % des familles uniquement des cas de cancers du sein et 2 familles uniquement des cas de cancers de l'ovaire ; pour 1 patiente, les données sur les antécédents sont inconnues. (voir schéma)



Les 2 familles avec exclusivement des cas de cancers de l'ovaire ont au total 4 cancers de l'ovaire pour l'une et seulement 2 cancers de l'ovaire pour l'autre famille. Les familles avec uniquement des cas de cancers du sein sont des familles de taille modérée avec en moyenne 3,4 cas de cancers du sein ; 9 familles sont représentées dans notre série par plus d'un individu atteint d'un cancer ; un maximum de 4 individus malades est retrouvé dans l'une des familles étudiées.

76 % des 62 patientes sont nées en Lorraine dont la majorité (27 patientes soit 44 % de l'ensemble des patientes) sont d'origine vosgiennes et 24 % sont nées dans d'autres régions ou dans un autre pays (Allemagne, Pologne) pour 2 d'entre elles (tableau 2). Elles sont nées en moyenne dans les années 1948 avec une variation comprise entre 1927 et 1971.

## **2) Cancer du sein**

### *a) Facteurs de risque ou de protection (tableau 2)*

En moyenne, les patientes atteintes de cancer du sein de notre série n'ont pas de facteurs de risque hormonaux particuliers telles qu'une obésité, des premières règles précoces ou l'absence d'allaitement : ainsi elles ont un Body Mass Index moyen de 23 kg/m<sup>2</sup> (intervalle entre 19 et 38), ont en moyenne des premières règles à l'âge de 13 ans (intervalle entre 11 et 17 ans), sont enceintes 3 fois (intervalle entre 0 et 8) et elles ont 2 enfants (intervalle entre 0 et 6). La première grossesse débute environ à 26 ans (de 17 à 35 ans) et dans 62 % des cas elles allaitent avec une durée moyenne de 6 mois (de 1 à 12 mois).

Plus de la moitié des patientes (59 % des cas) ont pris une contraception orale, sans pouvoir préciser le type ou la composition de la pilule, avec une durée moyenne de 8 ans et 6 mois (2-15) ; néanmoins dans 25 % des cas aucune information n'est retrouvée.

La majorité des patientes atteintes de cancers du sein (78 % des cas) ne sont pas ménopausées au moment du diagnostic du cancer du sein ; cependant dans 13 % des cas, aucune information n'est retrouvée. Puis parmi les 35 patientes non ménopausées au moment du diagnostic, 91 % le deviennent au moment du recueil des données, à un âge moyen de 46 ans (de 37 à 57 ans) : 80 % le sont artificiellement soit par chimiothérapie adjuvante, soit par ovariectomie prophylactique bilatérale, soit par une hystérectomie totale associée à une ovariectomie dans le cadre d'un cancer de l'ovaire dans 3 cas. Aucune patiente n'est ménopausée par analogue de la LHRH, ni par radiothérapie ovarienne. Parmi les 10 patientes ménopausées avant le diagnostic de cancer du sein, 3 patientes ont reçu un traitement pour la ménopause sans pouvoir en préciser la composition ni la durée.

Sur les 41 patientes atteintes uniquement d'un cancer du sein, 1 patiente a subi une hystérectomie avec annexectomie avant la survenue du cancer du sein et la mise en évidence de la présence d'une mutation BRCA1. La majorité des autres patientes (62 % des cas) bénéficie d'une ovariectomie bilatérale prophylactique après le diagnostic de cancer du sein et la mise en évidence d'une mutation délétère dans le gène BRCA1. Néanmoins au moment du

recueil des données, 15 % des patientes ont une indication d'ovariectomie bilatérale prophylactique du fait de leur âge et n'en ont pas encore bénéficié. L'annexectomie n'est pas pratiquée dans 23 % des cas car les patientes sont trop jeunes (âge inférieur à 40 ans).

Parmi les 50 patientes atteintes d'un cancer du sein unilatéral, une seule patiente subit une mammectomie prophylactique controlatérale. Cette patiente, aux antécédents familiaux de cancer du sein bilatéral, choisit d'emblée, au moment du diagnostic de cancer du sein à 37 ans, un traitement radical au niveau du sein atteint associée à une mastectomie controlatérale prophylactique ainsi qu'une reconstruction mammaire. 2 autres patientes atteintes d'un cancer bilatéral bénéficient, lors d'une récurrence, d'une mammectomie totale et d'une chirurgie de « régularisation » sur le sein controlatéral.

#### *b) Diagnostic*

La quasi-totalité des cancers génétiques du sein étudiés dans notre série survient chez des femmes dont la mutation du gène BRCA1 est identifiée a posteriori par rapport au diagnostic de cancer du sein ; à part dans un cas où le diagnostic est réalisé au décours d'un dépistage chez une femme dont la prédisposition génétique est connue.

Il s'agit de cancers se développant dans la majorité des cas chez des femmes jeunes : ainsi l'âge moyen du diagnostic du cancer du sein est de 44,7 ans. 67 % des patientes ont moins de 50 ans, 17 % moins de 35 ans et 78 % ne sont pas ménopausées au moment du diagnostic. La patiente la plus jeune au moment du diagnostic a 29 ans et la plus âgée 72 ans.

Dans 74% des cas, la patiente présente une symptomatologie mammaire avec, dans la majorité des cas, la palpation d'un nodule mammaire qui l'amène à consulter puis à réaliser une imagerie mammaire. Dans 20 % des cas, le dépistage mammographique est le mode d'identification de la lésion mammaire : dans 8 cas, celui-ci est débuté à un âge précoce pour des raisons d'antécédents familiaux mammaires (en moyenne, 3,3 antécédents mammaires avec un âge moyen du cancer du sein le plus jeune de 43 ans) et permet le diagnostic du cancer du sein à un âge moyen de 44 ans (37-63) ; néanmoins dans 3 cas, la lésion est palpable au moment du dépistage et il s'agit alors plutôt d'une procédure diagnostique qu'un dépistage. Les autres modes de découverte sont, dans 1 cas la patiente palpe une adénopathie axillaire dont la cytologie fait évoquer l'origine mammaire du cancer ; dans 2 cas, un examen clinique mammaire systématique par le médecin permet de révéler un nodule mammaire. Dans un dernier cas, un dépistage mammaire par IRM et échographie mammaire permet d'identifier des anomalies infracliniques mammaires dans le sein droit et le sein gauche d'une

patiente de 42 ans dont la mutation BRCA1 était connue. Néanmoins dans 15 % des cas nous n'avons pas de renseignement sur le mode de révélation du cancer.

Les procédures diagnostiques chez ces femmes jeunes sont débutées avec plus ou moins de délai d'autant qu'il existe peu d'antécédents familiaux de cancer du sein ; il s'agit soit de cytoponctions ou biopsies mammaires, soit d'exérèses-biopsies éventuellement associées à un examen extemporané : elles permettent d'identifier un cancer du sein prédominant dans le sein droit dans des 57 % cas et dans le quadrant supéro-externe dans 41 % des cas.

### *c) Traitement (tableau 3)*

Le traitement est effectué dans la majorité des cas au Centre Alexis Vautrin ; dans 11 cas, il est réalisé partiellement ou totalement dans un autre établissement telle que la clinique Gentilly ou Majorelle de Nancy, à Lunéville, à Mont Saint Martin, à Metz, à Epinal (dans 4 cas), à Strasbourg et à Thonon.

Le traitement chirurgical, oncologique et radiothérapeutique est le plus souvent concordant aux bonnes pratiques des protocoles cancérologiques radio-médico-chirurgicaux mammaires actuellement mis en oeuvre au Centre Alexis Vautrin et dans le réseau Oncolor.

#### **- Chirurgie**

Plus de la moitié des patientes bénéficient d'un traitement conservateur : ainsi parmi les 53 cas de cancers du sein, 57 % des patientes sont traitées par une mastectomie partielle en un ou deux temps associée à un curage axillaire ; 1 patiente subit 2 traitements conservateurs pour cancer du sein bilatéral d'emblée. Dans 43 % des cas, un traitement radical associant une mammectomie totale en un ou deux temps associée à un curage axillaire est entrepris. Dans 15 % des cas, il est associé à une reconstruction mammaire. Enfin, dans un cas, suite au diagnostic d'une atteinte néoplasique d'une adénopathie axillaire faisant évoquer une origine mammaire, un curage axillaire complémentaire est réalisé ; aucun geste chirurgical mammaire n'est associé du fait de l'absence de lésion mammaire identifiée à la mammographie, à l'échographie et à l'IRM. Par ailleurs un traitement par chimiothérapie ainsi qu'une radiothérapie mammaire et ganglionnaire complémentaire sont réalisés.

Néanmoins dans 8 cas, une procédure conservatrice aurait pu être envisagée eu égard à la taille (pT1), la localisation mammaire de la lésion cancéreuse et l'étendue de la composante intracanalairre associée mais sans pouvoir présager de la taille du sein. On peut remarquer aussi que parmi les 30 traitements conservateurs effectués, 3 examens anatomo-pathologiques de la pièce opératoire retrouvent des marges limites au niveau de la pièce opératoire (c'est-à-

dire que les berges tumorales arrivent à moins de 5 mm des bords de la pièce opératoire) ; les marges « limites » sont liées dans 2 cas à la présence de carcinome intracanalair et dans un cas à la présence de carcinome infiltrant. Une radiothérapie de surdosage (boost) est effectuée dans le cas où les berges « limites » concernent la lésion infiltrante mais aucun traitement complémentaire n'est réalisé dans les 2 autres cas ; cependant aucune récurrence locale n'est à déplorer dans ces 3 cas.

A noter qu'un curage suboptimal c'est-à-dire prélevant moins de 10 ganglions est observé dans 15 % des cas ; dans 62,5 % de ces cas, il existe une atteinte ganglionnaire à l'histologie mais heureusement aucune récurrence axillaire n'est à déplorer.

Enfin aucune procédure par prélèvement du ganglion sentinelle n'est répertoriée dans les dossiers étudiés.

### **- Chimiothérapie**

Dans trois quart des cas, une chimiothérapie par protocole standard (6 FEC 100) est associée au traitement chirurgical : il s'agit dans 71 % des cas d'une chimiothérapie adjuvante ; dans 10 % des cas, il s'agit d'une chimiothérapie néo-adjuvante permettant une réduction tumorale associée à un traitement conservateur uniquement dans 20 % des cas. A noter que dans 2 cas, une chimiothérapie néo-adjuvante est couplée après le traitement chirurgical à une chimiothérapie adjuvante.

Néanmoins parmi les 12 cas de cancers du sein n'ayant pas bénéficié d'un traitement oncologique, dans 80 % des cas une indication de chimiothérapie aurait pu être posée avec dans 3 cas une indication formelle pour une atteinte ganglionnaire au curage axillaire ; mais aucune évolution métastatique défavorable n'est constatée.

### **- Radiothérapie**

Presque la totalité des patientes bénéficient d'une radiothérapie mammaire adjuvante (50 gray fractionnés en 25 séances) : ainsi celle-ci est effectuée dans 92 % des cas et dans 65 % des cas une radiothérapie des aires ganglionnaires (45 gray fractionnés en 23 séances) est associée au traitement chirurgical conservateur ou radical. Un traitement par boost de radiothérapie est instauré chez une patiente présentant des marges limites sur la pièce de mastectomie partielle avec présence de carcinome infiltrant à 1 mm des berges.

Cependant, dans un cas, une indication de radiothérapie mammaire aurait pu être posée chez une patiente présentant une atteinte ganglionnaire. Et parmi les 32 cancers du sein bénéficiant d'une radiothérapie ganglionnaire, 16 % ne sont pas indiquées eu égard à l'atteinte ganglionnaire, à la localisation et à la taille de la lésion tumorale mammaire.

#### **- Hormonothérapie**

Seulement 20 % des patientes bénéficient d'une hormonothérapie complémentaire : dans l'ensemble des cas, il s'agit d'un antioestrogène (Tamoxifène\*) introduit pendant une durée moyenne de 3 ans et demi et dans un cas il y a eu un relais par antiaromatase après 3 ans d'antioestrogènes. Cette faible utilisation de l'hormonothérapie peut être mis en relation avec l'absence fréquente des récepteurs hormonaux dans les cancers du sein liés au gène BRCA1.

Cependant dans 5 cas, une indication d'hormonothérapie aurait pu être discutée : dans 2 cas, il s'agit de patientes en périménopause dont les récepteurs oestrogéniques et progestéroniques sont positifs ; dans 2 cas, il s'agit de patientes d'environ 30 ans avec une discordance des récepteurs avec une positivité des récepteurs à la progestérone ; enfin une patiente âgée de 41 ans et ménopausée présente des récepteurs positifs aux oestrogènes et à la progestérone mais présente une contre-indication aux antioestrogènes liée à des antécédents d'embolie pulmonaire. Pour cette dernière patiente, un traitement par antiaromatase aurait pu être proposé.

#### **- Castration**

\*Castration chimique par analogue de la LH-RH :

Aucune patiente n'est traitée par analogue de la LH-RH.

\*Castration chirurgicale par ovariectomie prophylactique :

62 % des patientes bénéficient d'une ovariectomie bilatérale prophylactique après le diagnostic de cancer du sein et la mise en évidence d'une mutation délétère dans le gène BRCA1. Parmi les 26 patientes ménopausées artificiellement, 27 % sont dus à une annexectomie bilatérale dans un but prophylactique : la ménopause survient alors à un âge moyen de 41,6 ans (37-52).

#### *d) Caractéristiques anatomo-pathologiques (tableau 4)*

##### **- Histologie et histochimie**

L'examen histologique de la pièce opératoire retrouve dans 96 % des cas un cancer au stade infiltrant. Dans 2 cas il s'agit de carcinome intracanaux associé à un contingent microinvasif. Mais il n'existe pas de diagnostic de carcinome in situ pur.

Le plus souvent le cancer du sein lié à BRCA1 de notre série est un carcinome canalaire infiltrant, de grade III et sans récepteurs hormonaux à la progestérone et aux oestrogènes. En effet dans la majorité des cas (85 % des cas), le carcinome infiltrant est de type canalaire ; dans 2 cas, il s'agit de carcinome lobulaire invasif et dans 15 % des cas, il a une histologie spécifique : le sous-type histologique médullaire est le plus fréquent en représentant 9 % de l'ensemble des carcinomes infiltrants puis il existe un cas de carcinome indifférencié, un cas de carcinome apocrine et un cas de carcinome trabéculo-lobulaire. Il faut noter que deux néoplasies ont une histologie mixte associant un type histologique spécifique à du carcinome canalaire infiltrant. Cependant dans notre série, 13 % des données sont manquantes. De plus, le cancer présente le plus souvent (84 % des cas) un grade III de la classification de Scarff-Bloom-Richardson et dans 16 % des cas, il s'agit d'un grade intermédiaire II ; il n'existe pas de cancer de bas grade et dans 20 % des cas, le grade n'est pas retrouvé dans les dossiers. Enfin, 70 % et 71 % des tumeurs ont des récepteurs sont négatifs aux oestrogènes et à la progestérone. Néanmoins dans 14 et 16 % des cas, les données concernant la présence de récepteurs n'étaient pas renseignées.

Dans 16 % des cas, il existe une atteinte plurifocale dont 2 cas avec 2 types histologiques différents et dans un cas 4 foyers invasifs.

Dans plus de la moitié des cas (60 % des cas), il existe une composante in situ associée. Néanmoins dans 22 % des cas, cette donnée est manquante.

Il faut noter que nous n'avons pas de renseignement à propos de l'expression des marqueurs histochimiques *cerbB2* et *p53*.

##### **- Stade tumoral**

Le cancer du sein est diagnostiqué à une taille moyenne de 24 mm. Ainsi dans 51 % des cas, le cancer est identifié à un stade pT2 de la classification TNM c'est-à-dire à une taille tumorale histologique comprise entre 20 et 50 mm (de 22 à 49 dans notre étude). Dans environ la même proportion (45% des cas), il est diagnostiqué à un stade pT1 c'est-à-dire inférieur à 20 mm (de 2 à 20 mm dans notre étude). Dans 2 cas, la tumeur présente une taille

supérieure à 50 mm (stade pT3). Il faut noter que nous avons intégré dans le compte précédent de la taille tumorale, la taille des 3 tumeurs avant la réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante. En réalité, l'examen anatomo-pathologique retrouve des tumeurs à un stade pT1 après la chimiothérapie néoadjuvante alors qu'il s'agissait de tumeur dont la taille clinique correspondait à un stade initial T3 et à deux stades T2.

Enfin dans 42 % des cas, il existe une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic du cancer du sein : dans un cas, il s'agit d'une micrométastase ganglionnaire ; il existe une invasion comprise entre 1 et 3 ganglions dans 28 % de l'ensemble des cas, entre 4 et 9 ganglions dans 8 % des cas et une invasion de 31 ganglions au curage axillaire dans un cas.

#### *e) Evolution (tableau 5)*

Le suivi moyen des 49 patientes entre le moment du diagnostic du cancer du sein et la dernière consultation ou la date du décès est de 9,5 ans avec un intervalle compris entre 1 et 24 ans ; le suivi moyen des 30 patientes bénéficiant d'un traitement chirurgical conservateur associé à une radiothérapie mammaire est de 10,9 ans avec un intervalle compris entre 1 et 22 ans.

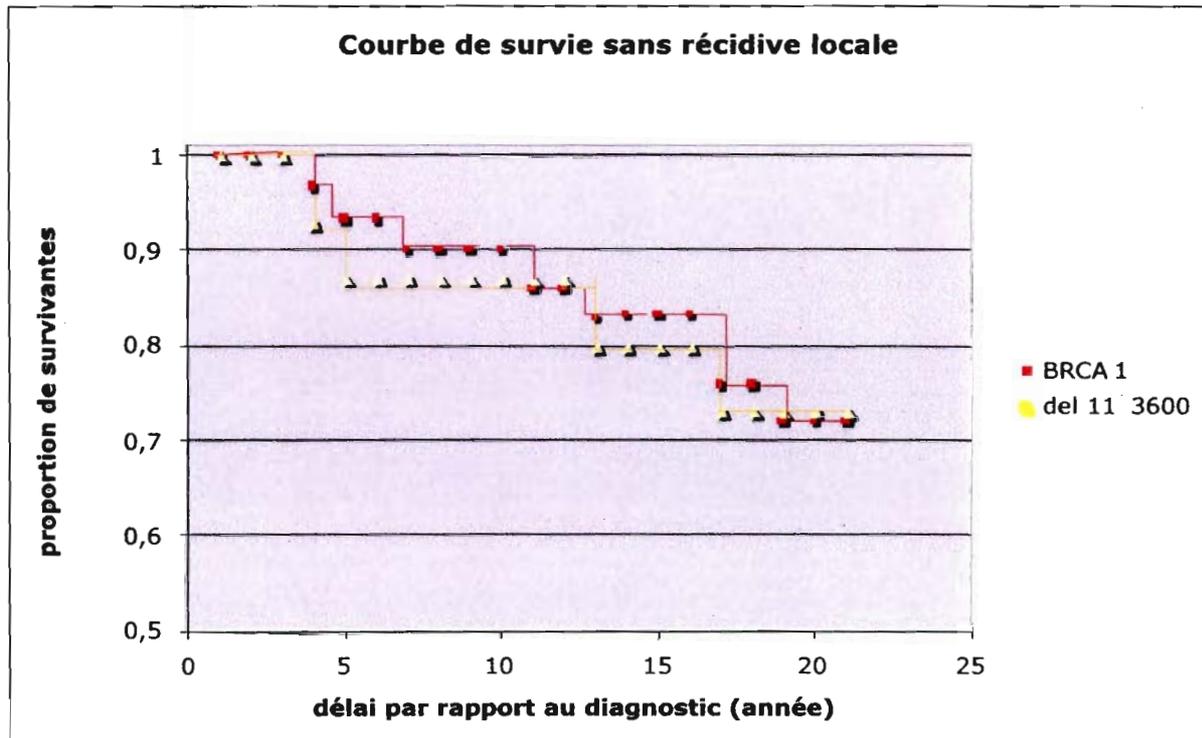
L'évolution des cancers du sein est émaillée dans environ un tiers des cas par des seconds cancers : ceux-ci sont plus fréquemment controlatéraux (36 % des cas) que homolatéraux (28 % des cas). Il faut noter que 6 patientes de notre série présentent un cancer du sein controlatéral et une récurrence locale.

Le diagnostic de récurrence locale ou de cancer controlatéral est réalisé dans la plupart des cas par la surveillance mammographique et éventuellement par échographie ou par IRM mammaire. Ainsi dans 2 cas une IRM mammaire permet d'identifier une lésion maligne alors que dans un cas, la lésion est occulte à la mammographie et à l'échographie ; dans l'autre cas, l'IRM est réalisée pour la recherche d'un bilan de multifocalité : elle met en évidence, outre une lésion très suspecte à l'échographie, un petit nodule qui s'avère finalement être une adénose sclérosante associée à une hyperplasie canalaire focale modérée.

#### **- Récurrence locale**

28 % des 29 seins traités par procédure conservatrice se compliquent d'une récurrence locale. Dans un cas, les données sur l'évolution sont manquantes.

La récurrence survient en moyenne 11,6 ans après le premier cancer (intervalle de 4 à 19 ans); Au total la survie sans récurrence locale à 5, 10, 15 et 20 ans est respectivement de 93 %, 90 %, 83 % et 72 % (voir courbe de survie).

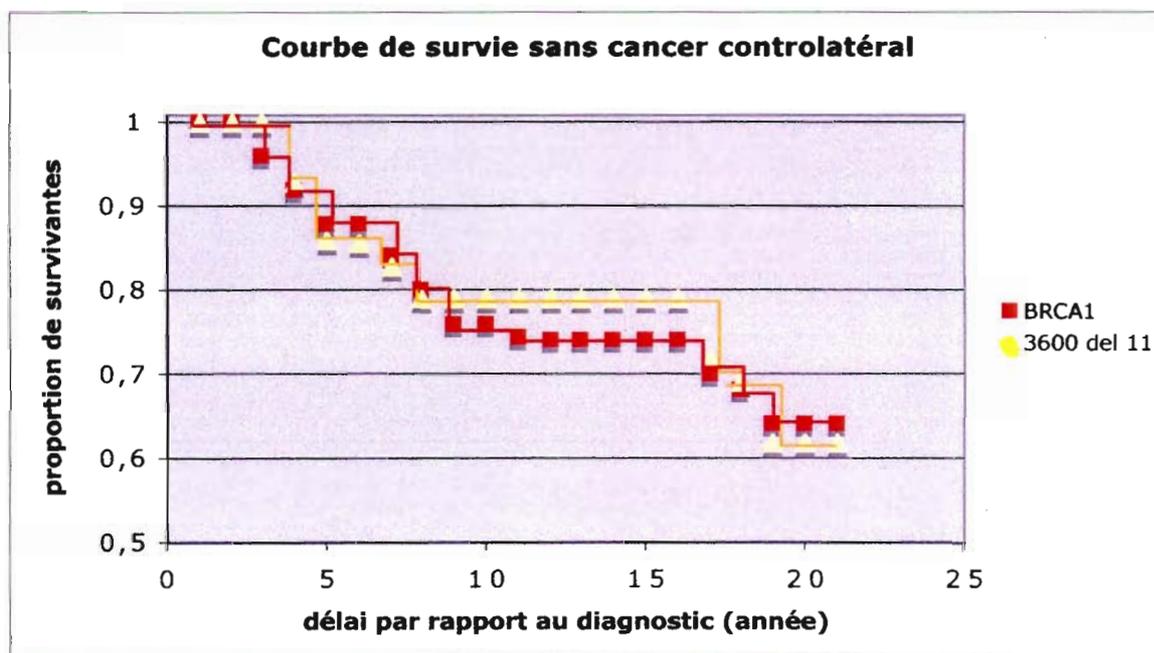


L'analyse des 8 cas de récurrences locales fait apparaître que dans 1 cas, il s'agit probablement d'une vraie récurrence car elle survient précocément (5 ans après) dans le même quadrant après l'exérèse d'un carcinome in situ associé à une composante microinfiltrante, mais sans pouvoir présager des marges d'exérèse. Enfin dans un cas de récurrence, le traitement du cancer primitif ne paraît pas optimum : en effet un traitement conservateur sans chimiothérapie adjuvante a été proposé alors qu'il existe une atteinte bifocale (deux foyers de 15 mm) et une atteinte ganglionnaire (un ganglion envahi sur 9 prélevés).

Enfin, de façon surprenante, l'annexectomie n'est pas associée à une diminution du taux de récurrence locale : en effet 67 % des récurrences locales des cancers du sein surviennent chez des patientes ayant bénéficié d'une annexectomie versus 50 % dans le cas des cancers n'ayant pas récidivé (RR=1,7). Néanmoins les effectifs de notre série sont faibles et la moitié des récurrences se sont produites avant le dépistage sanguin BRCA et la réalisation d'une ovariectomie.

### - Cancer controlatéral

Parmi les 50 cas de cancer du sein unilatéral (dans 2 cas, il existe un cancer du sein bilatéral d'emblée), 36 % ont présenté un cancer du sein controlatéral métachrone survenant, en moyenne, 8,5 ans (intervalle de 3 à 19 ans) après le premier cancer ; Ne sont pas inclus dans le compte des cas de cancer du sein unilatéral, une mastectomie prophylactique controlatérale et 2 données manquantes. Au total, la survie sans récurrence controlatérale à 5, 10, 15 et 20 ans est respectivement de 88 %, 76 %, 74 % et 64 % (voir courbe de survie).



L'analyse des 19 cas de cancers bilatéraux retrouve 89 % de carcinomes canaux infiltrants et 2 cas de carcinomes lobulaires infiltrants : la tumeur présente des facteurs pronostics péjoratifs avec la présence d'un grade III dans 58 % des cas, une absence de récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone dans 68 % des cas, une atteinte ganglionnaire dans 37 % des cas et une taille supérieure à 20 mm dans 21 % des cas (pT3 dans 10 % des cas). De façon surprenante, on retrouve que l'annexectomie est plus fréquemment associée aux cas de cancers du sein bilatéraux : en effet 71 % des cancers bilatéraux du sein sont présents chez des femmes ayant bénéficié d'une annexectomie versus 50 % dans le cas des cancers n'ayant pas présenté de bilatéralité. A cela, on peut évoquer que plus de la moitié des cancers bilatéraux surviennent avant 1999 donc avant la réalisation des tests sanguins BRCA :

ainsi l'ovariectomie a été réalisée le plus souvent secondairement, après la découverte d'une bilatéralité du cancer du sein.

Il faut noter que 32 % des seconds cancers, qu'ils soient homolatéraux ou controlatéraux, présentent des récepteurs positifs à la progestérone et aux oestrogènes, dont 3 cas sont discordants et 2 cas concordants par rapport aux récepteurs du cancer primitif.

#### **- Survie globale et spécifique au cancer du sein**

Enfin, 21 % des cas de cancer du sein dont la moitié sans atteinte ganglionnaire initiale ont évolué vers des métastases à distance très probablement dues au cancer du sein du fait de leur site habituel (foie, os, poumon, cerveau) ; 2 cas de métastases ont une localisation inhabituelle (au niveau du péritoine) alors qu'il n'existe pas de cancer de l'ovaire associé et peuvent faire suspecter un cancer primitif du péritoine. Par ailleurs 3 cas de métastases sont probablement liés aux cancers de l'ovaire associés du fait de leur localisation et de leur délai précoce d'apparition par rapport à la survenue du cancer de l'ovaire.

Le pronostic chez ces patientes de cancer du sein peut être donc lié à l'apparition d'un cancer de l'ovaire mais aussi à au développement d'autres cancers : ainsi, 21 % des 52 patientes présentant un cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein ; 2 sont survenus antérieurement au cancer du sein ; ce taux s'élève à 42 % quand on considère uniquement les 26 patientes présentant des cancers du sein sans ovariectomie bilatérale. De même, 14 % des patientes atteintes d'un cancer du sein présentent un cancer dans un tissu différent du sein et de l'ovaire : il s'agit de 3 cancers du tube digestif (1 cancer du colon et 2 cancers du rectum), un cancer de l'endomètre suite à la prise de 6 ans de Tamoxifène, un angiosarcome cutané, un schwannome sacré et un carcinome syringomateux de la cuisse.

Au total le taux de décès global est de 15 %. Le taux de décès lié au cancer du sein est de 9 % ; le taux de décès lié au cancer de l'ovaire ou à un probable cancer primitif du péritoine (1 cas) associé au cancer du sein est de 6 %. Le décès spécifiquement lié au cancer du sein survient précocement, en moyenne 1,8 ans après le diagnostic du cancer du sein avec un délai variable compris entre 1 et 3 ans.

### 3) Cancer de l'ovaire

#### a) Facteurs de risque ou de protection (tableau 6)

Ces patientes ont un Body Mass Index moyen de 26,3 kg/m<sup>2</sup> (18-58) révélant un surpoids mais l'une des patientes présente un poids de 130 kg pour 1m 50 ce qui peut fausser le résultat. Elles n'ont pas d'autres facteurs de risque particuliers : elles ont en moyenne des premières règles à l'âge de 14 ans (11 à 17 ans), sont enceintes 3 fois (0 à 6) et ont 2 enfants (0 à 5) : la première grossesse débute à 25 ans (20-34) et dans 43 % des cas elles allaitent avec une durée moyenne de 6 mois (1-12). Néanmoins les données concernant la gestité et l'allaitement ne sont pas complétées dans plus de la moitié des cas.

Elles prennent une contraception orale dans 40 % des cas, sans pouvoir préciser le type ou la composition de la pilule, avec une durée moyenne de 7 ans (2-14). Cependant 52 % des données ne sont pas complétés sur ce sujet.

Parmi les 21 patientes atteintes de cancer de l'ovaire, 1 patiente est stérilisée par une ligature tubaire ; 2 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ont subi une stimulation ovarienne mais 62 % des données sont manquantes.

Enfin 62 % des patientes sont ménopausées au moment du diagnostic du cancer de l'ovaire dont 15 % par chimiothérapie adjuvante suite au cancer du sein et 85 % de manière naturelle. 2 patientes ménopausées ont bénéficié d'un traitement de la ménopause sans pouvoir préciser ni sa composition, ni la durée d'exposition.

#### b) Diagnostic

Les 21 cancers de l'ovaire sont diagnostiqués entre 1985 et 2003. Ces patientes sont relativement jeunes puisqu'elles sont âgées en moyenne de 53,5 ans au moment du diagnostic avec un âge compris entre 40 et 65 ans ; néanmoins le tiers des cancers de l'ovaire survient à un âge supérieur ou égal à 58 ans.

Dans 90 % des cas, il s'agit d'une imagerie fortuite ou diagnostique suite à des symptômes abdomino-pelviens qui est le mode de révélation du cancer de l'ovaire. Dans 2 cas, un dépistage par échographie pelvienne associée au dosage du CA125 permet la découverte du cancer de l'ovaire : ce dépistage est effectué chez deux patientes possédant de nombreux antécédents de cancer de l'ovaire (2 et 3 antécédents) dans la famille et identifie le cancer de l'ovaire à 48 et 49 ans à un stade relativement avancé (IIC et IIIA de la classification de FIGO).

### *c) Traitement (tableau 6)*

#### **- Chirurgie**

Dans les 90 % des cas de cancer de l'ovaire, une chirurgie de type exérèse est effectuée : celle-ci comprend une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et omentectomie associée éventuellement à un curage ganglionnaire iliaque ou aortique, des exérèses de nodules péritonéaux et des résections intestinales. Dans deux cas de cancer de l'ovaire à un stade avancé (IIIB et IV), une chirurgie de type exploratrice est réalisée dans un premier temps puis dans un deuxième temps une chirurgie « second look » à type de régularisation est entreprise après une chimiothérapie.

Une chirurgie de « second look » est effectuée dans plus de la moitié des cas (57 % des cas) : il s'agit de cancer à un stade avancé avec au minimum une extension péritonéale, à part dans un cas où le cancer est découvert à un stade IIC de la classification de FIGO.

#### **- Chimiothérapie**

95 % des patientes bénéficient d'une chimiothérapie initiale par différents protocoles dont le plus fréquemment du platine éventuellement associé à du taxol ; Dans un cas, la chirurgie est complétée par une chimiothérapie intrapéritonéale seule pour une rupture per-opératoire d'un kyste malin de l'ovaire de stade I.

Dans 57 % des cas, une chimiothérapie de rattrapage est nécessaire suite à une rechute après la première chimiothérapie.

#### **- Autres traitements**

Il faut noter que dans 43 % des cas, un traitement complémentaire de la chimiothérapie initiale soit par chimiothérapie intrapéritonéale seule (3 cas), soit par radiothérapie seule (2 cas), soit l'association des deux (3 cas), soit par hormonothérapie (1 cas) est associé. Ce traitement complémentaire était instauré jusqu'en 1996 et ne fait plus partie actuellement des protocoles standards.

### *d) Caractéristiques anatomo-pathologiques :( tableau 7)*

#### **- Stade FIGO :**

Le cancer de l'ovaire est diagnostiqué dans la majorité des cas à un stade avancé : ainsi 72 % des cas de cancers de l'ovaire sont identifiés à un stade avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire régionale (stade III de la classification de FIGO), ou avec des métastases

à distance (stade IV) : dans 62 % des cas, il s'agit d'un stade III dont 38 % sont de stade IIIC (présence de nodules péritonéaux de plus de 2 cm avec ou sans extension ganglionnaire rétropéritonéale ou inguinale), 23 % de stade IIIB (présence de nodules péritonéaux inférieurs ou égaux à 2 cm), 8 % de stade IIIA (extension microscopique péritonéale) et 31 % de stade III sans information sur l'étendue de l'extension péritonéale ou ganglionnaire ; dans 10% des cas, il s'agit d'un stade IV lié à une atteinte pleurale.

Dans 24 % des cas, le cancer est découvert à un stade avec extension pelvienne (stade II) dont 60 % à un stade IIC (présence de cellules malignes dans l'ascite ou le liquide péritonéal) et 40 % à un stade IIA (atteinte de l'utérus et/ou des trompes) et dans 1 cas, il s'agit d'un stade limité à l'ovaire (stade I).

#### **- Histologie et grade de différenciation :**

La totalité des cancers de l'ovaire répertoriés est de type épithélial mais dans 14 % des cas, le type histologique n'est pas complété dans le dossier.

Trois quarts des cas sont représentés par des adénocarcinomes séreux ; les 3 autres cancers de l'ovaire sont des adénocarcinomes mixtes séreux et endométrioïdes et dans 1 cas il s'agit d'un adénocarcinome mucoïde.

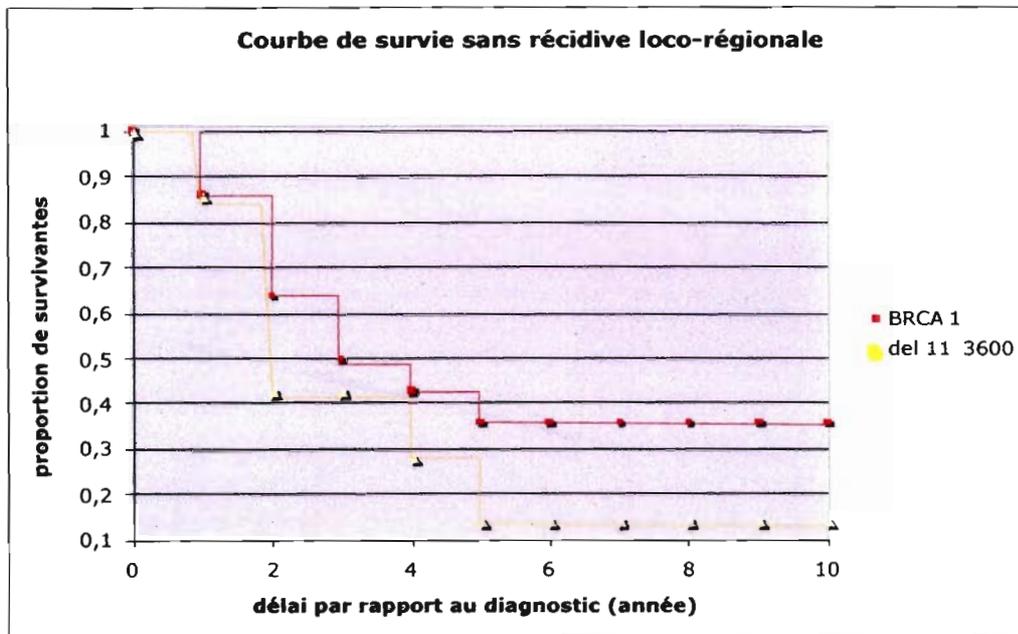
Les cancers de l'ovaire ont une proportion de haut grade quasi équivalente à la proportion de grade intermédiaire : ils représentent respectivement 48 % et 43 % des cas ; dans 2 cas il s'agit de grade I.

#### *e) Evolution :(tableau 7)*

Le suivi moyen des patientes entre le moment du diagnostic du cancer de l'ovaire et la dernière consultation ou la date du décès est de 6,8 ans avec un intervalle compris entre 2 et 18 ans. Parmi l'ensemble des cancers de l'ovaire, la moitié évolue vers une récurrence locorégionale, un tiers vers une évolution métastatique et 29 % entraînent un décès.

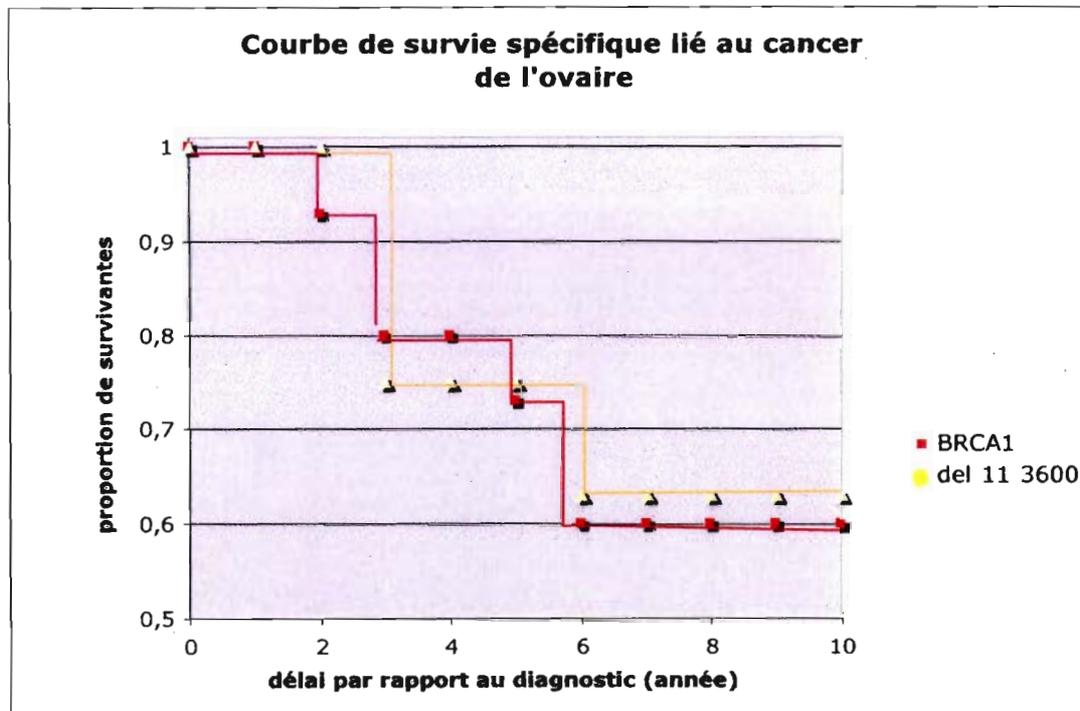
Si on se focalise uniquement sur les 15 cancers de l'ovaire de stade III et IV, les résultats sont les suivants : deux tiers des cancers de l'ovaire de stade avancé évoluent vers une récurrence loco-régionale qui survient en moyenne 31 mois après le diagnostic du cancer (intervalle compris entre 1 et 5 ans).

Le taux de survie sans récurrence locorégionale à 2 ans et à 5 ans est ainsi de 64 % et 36 % dans les stades III et IV de l'ovaire et la médiane de survie sans récurrence est de 42 mois (voir courbe de survie sans récurrence).



De plus, dans 47 % des cas, il y a dissémination à distance de la maladie avec des métastases au niveau du parenchyme hépatique, splénique, au niveau de la plèvre et au niveau du cerveau. Les métastases surviennent en moyenne 38 mois après le diagnostic du cancer (intervalle compris entre 0 et 8 ans). Il faut noter que dans un cas, il existe une adénopathie métastatique sus-claviculaire gauche dont l'origine ovarienne ou mammaire est difficile à préciser malgré la cytoponction chez cette patiente atteinte d'un cancer du sein bilatéral associé à un cancer de l'ovaire. 40 % des cancers de l'ovaire à un stade avancé conduisent à un décès intervenant en moyenne 50 mois après le diagnostic du cancer (intervalle compris entre 2 et 6 ans).

Au total, dans les stades évolués de cancer de l'ovaire, le taux de survie spécifique lié au cancer de l'ovaire à 2 ans, 5 ans et à 10 ans est de respectivement de 93 %, 73 % et de 60 % (voir courbe de survie spécifique).



Enfin, le cancer de l'ovaire lié aux mutations BRCA1 est associé dans plus de la moitié des cas (52 % des cas) à un cancer du sein dont 4 sont bilatéraux et 2 surviennent secondairement au diagnostic du cancer de l'ovaire ; dans un cas, le cancer de l'ovaire est associé à un cancer du sein et à un cancer du colon ce qui a motivé la recherche d'un syndrome de Lynch II dont le résultat est revenu négatif.

## B. Particularités des cancers liés à la mutation 3600del11

### 1) Epidémiologie générale et génétique

Les 62 patientes atteintes de cancer du sein et/ou de l'ovaire sont porteuses de 23 mutations différentes du gène BRCA1 ; les mutations sont identifiées sur un premier prélèvement sanguin et confirmées sur un second prélèvement indépendant.

Parmi les 51 familles observées dans notre série, 24 familles soit 47 % sont porteuses de la délétion de 11 paires de bases en position 3600 au niveau de l'exon 11 ; les 27 autres familles soit 53 % possèdent des mutations diverses. Ces dernières sont des mutations tronquantes par modification du cadre de lecture par délétion de bases dans 11 cas et par insertion dans 2 cas ou par mutation non sens par substitution de bases dans 6 cas. Elles sont toutes considérées comme délétères. Dans 3 cas, il s'agit de mutations faux sens. La mutation faux-sens C47Y

est considérée comme délétère car elle entraîne une altération au niveau du domaine fonctionnel de la protéine BRCA1 ring finger. Dans les deux autres cas, la détermination du caractère délétère est plus difficile et incertaine et ils sont considérés jusqu'à preuve du contraire comme variants de significations inconnus. Par ailleurs, 68 % des mutations diverses se situent au niveau de l'exon 11. (voir tableau 1)

88 % des patientes porteuses de la mutation 3600del11 sont originaires de Lorraine alors que seulement 61 % le sont pour les autres mutations. 59 % des patientes porteuses de la mutation 3600del11 sont originaires des Vosges alors que seulement 25 % le sont pour les autres mutations ce qui constitue une différence significative ( $p=0,01$ ). Seulement 4 patientes porteuses de la mutation 3600del11 ont des origines dans d'autres départements que l'Alsace-Lorraine.

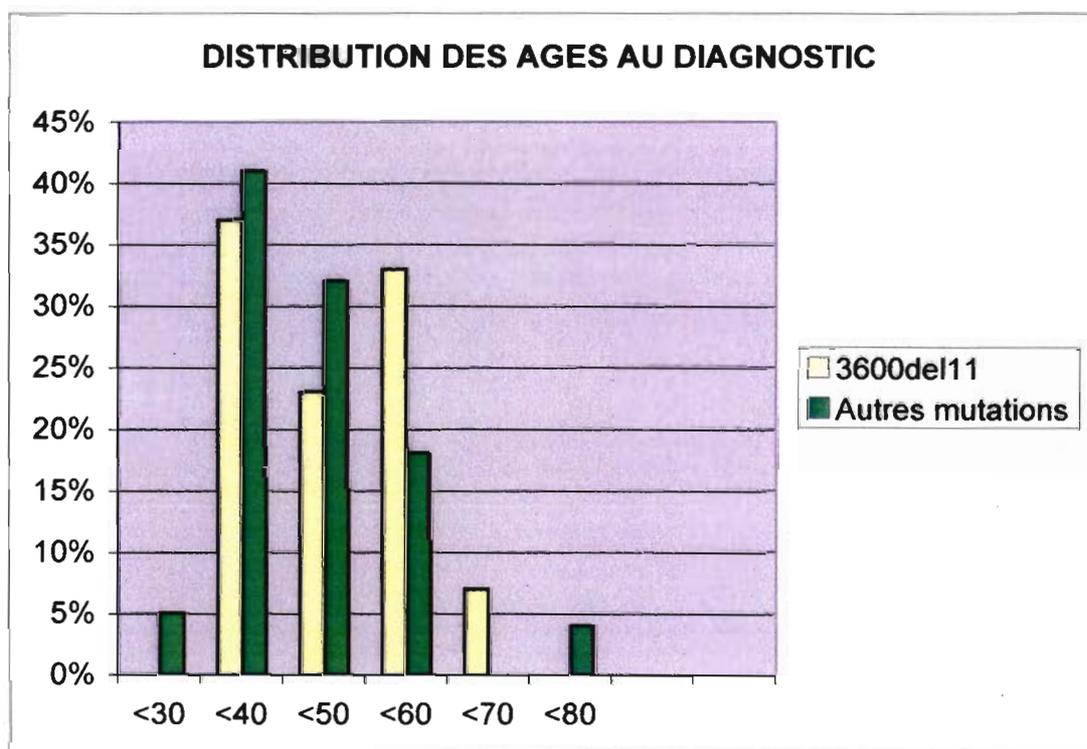
Sur les 24 familles porteuses de mutation 3600del11, il existe 16 familles (67 %) de cancers sein-ovaire, 7 familles (29 %) de cancers du sein et seulement 1 famille de cancers de l'ovaire présentant uniquement 2 individus atteints. Ces proportions suivent des tendances équivalentes à celles retrouvées dans le groupe des mutations diverses : sur 26 familles, il existe 62 % de familles de cancers du sein et de l'ovaire, 35 % de familles de cancers du sein et 1 famille de cancer de l'ovaire ; 1 patiente n'est pas comptabilisé car les antécédents familiaux ne sont pas répertoriés.

Parmi les 50 familles répertoriées, il existe une proportion de patientes atteintes de cancers de l'ovaire équivalentes entre les 24 familles porteuses de mutation 3600del11 et les 26 familles porteuses d'autres mutations sur le gène BRCA1 : ainsi les cancers de l'ovaire représentent 29 % de l'ensemble des cancers du sein et de l'ovaire.

## **2) Cancer du sein**

Parmi les 34 patientes atteintes de cancers et porteuses de la mutation 3600del11, 65 % des femmes sont atteintes uniquement de cancers du sein et parmi les 30 patientes atteintes de cancers du sein, 27 % sont associés à un cancer de l'ovaire. De plus dans le sous-groupe des patientes présentant la mutation 3600del11, il existe 1 cancer de l'ovaire pour 2,5 cancers du sein ; ce ratio est équivalent à celui retrouvé chez les patientes présentant des mutations diverses. Néanmoins 57 % des patientes atteintes de cancers du sein ont subi une ovariectomie bilatérale dans le groupe des patientes atteintes de mutations 3600del11 versus 67 % pour le sous-groupe des mutations diverses.

Le cancer du sein chez les patientes porteuses de mutation 3600del11 apparaît légèrement plus tardivement : ainsi il survient en moyenne à 45,3 ans (médiane à 46 ans) ce qui ne diffère pas significativement ( $p=0,65$ ) du sous-groupe des mutations diverses dont le cancer survient à 43,7 ans (et une médiane à 45 ans). Mais le cancer se déclare plus fréquemment après 50 ans (dans 40 % des cas) chez les patientes porteuses de la mutation 3600del11 que dans le groupe des mutations diverses (dans 22 % des cas). (voir diagramme de distribution des âges)



Par ailleurs, parmi les 24 familles porteuses de mutation 3600del11, il existe une grande dispersion des âges entre les patientes issues de familles différentes : l'âge de survenue se répartit entre 30 et 63 ans. De même dans une même famille, l'âge au diagnostic est très variable : ainsi parmi les 4 patientes de notre série issues de la même famille, l'âge du diagnostic est très variable : pour le cancer du sein, il est de 37, 52, 53 et 59 ans et pour le cancer de l'ovaire, il est de 55 et 65 ans. (arbre généalogique en annexe)

Quand on compare les 2 sous-populations de mutations, on ne note pas de différence significative en ce qui concerne le traitement appliqué et les facteurs de risque ou de protection du cancer du sein ; à l'exception d'un traitement par radiothérapie mammaire moins fréquemment utilisé ( $p=0,07$ ).

En ce qui concerne les caractéristiques anatomo-pathologiques, les cancers du sein liés aux mutations 3600del11 conservent les mêmes particularités histologiques que celles observées dans les cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA1. Ainsi, sur les 24 données disponibles concernant l'histologie des cancers du sein liés aux mutations 3600del11, il s'agit dans la majorité des cas de carcinomes canaux infiltrants (87,5 % des cas), de haut grade (83 % des cas) avec absence de récepteurs hormonaux (75 % pour les récepteurs oestrogéniques et 78 % pour les récepteurs à la progestérone) ; ces caractéristiques histologiques ainsi que le stade tumoral ne diffèrent pas significativement des cancers du sein liés aux mutations diverses ; par contre aucun cancer médullaire n'est retrouvé dans les cancers liés aux mutations 3600del11 alors qu'ils représentent 17 % des cas dans le sous-groupe des mutations diverses, ce qui réalise une différence significative ( $p=0,02$ ) mais les effectifs sont très réduits.

Enfin, pendant un suivi équivalent, le pronostic des cancers du sein liés aux mutation 3600del11 ne diffère pas par rapport au groupe des mutations diverses : ainsi sur 15 patientes porteuses de mutations 3600del11 ayant bénéficié d'un traitement conservateur, 27 % présentent une récurrence locale à un âge moyen de 9,75 (intervalle compris entre 4 et 17 ans) ; 38 % des 26 patientes atteintes d'un cancer du sein unilatéral sans mastectomie controlatérale prophylactique ont développé un cancer du sein controlatérale métachrone à un âge moyen de 9,6 ans (intervalle compris entre 4 et 19 ans).

Au total les courbes de survie sans récurrence locale et sans cancer du sein controlatérale ne présentent pas de différence statistique : le Log Rank test est respectivement de 0,32 et de 0,49 mais le Log Rank test est peu informatif puisque la puissance a posteriori de notre série est trop faible (0,3 et 0,05 respectivement) ; de même les effectifs sont trop faibles pour tirer des conclusions valables.

Enfin dans 17 % des cas, l'évolution se complique de l'apparition de métastases et 16 % des patientes porteuses de mutations 3600del11 décèdent au cours d'un suivi moyen de 9,5 ans.

### **3) Cancer de l'ovaire**

Parmi les 34 patientes atteintes de cancers et porteuses de la mutation 3600del11, 12 % des femmes sont atteintes uniquement de cancers de l'ovaire et parmi les 12 patientes atteintes de cancers de l'ovaire 67 % sont associés à un cancer du sein.

Le cancer de l'ovaire chez les patientes porteuses de mutation 3600del11 apparaît plus tardivement que dans le groupe des mutations diverses mais la différence n'est pas significative ( $p=0,3$ ) : ainsi il survient à 55,2 ans (intervalle compris entre 42 et 65 ans) dans le premier groupe et à 51,3 ans dans le second groupe. 67 % des patientes sont ménopausées au moment du diagnostic du cancer du sein soit naturellement, soit par la chimiothérapie instaurée lors d'un cancer du sein associé.

Les facteurs de risque ou de protection, le traitement, les caractéristiques anatomopathologiques et évolutives des cancers de l'ovaire liés aux mutations 3600del11 ne présentent pas de différence statistique par rapport aux cancers de l'ovaire liés aux mutations diverses ; à part une moindre utilisation d'autres thérapeutiques ( $p=0,06$ ) mais les effectifs sont très faibles.

Le plus souvent le cancer de l'ovaire est de type séreux (80 % des cas), il est de grade intermédiaire (50 % des cas) et est diagnostiqué à un stade III et IV dans la majorité des cas (67 % des cas).

Dans les stades avancés, le taux de récurrences loco-régionale est de 87,5 % et elles surviennent en moyenne à un délai de 2,7 ans (1 à 5 ans). Durant un suivi moyen de 7,4 ans (intervalle de 3 à 12 ans), le taux de métastases et de décès est de 37,5 % et surviennent respectivement en moyenne 1,7 ans et 4 ans après la première intervention et la première cure de chimiothérapie.

Au total les courbes de survie globale et sans récurrence loco-régionale ne présentent pas de différence statistique : le Log Rank test est respectivement de 0,97 et de 0,65 mais le Log Rank test est peu informatif puisque la puissance a posteriori de notre série est trop faible (0,2 pour les 2 tests) ; de même les effectifs sont trop faibles pour tirer des conclusions valables.

### **3. Discussion**

#### **A. Forces et faiblesses de l'étude :**

La population étudiée est très homogène puisque cette étude ne comprend que des patientes atteintes de cancer et porteuses de mutations BRCA1 : cela permet d'étudier au mieux les caractéristiques phénotypiques et évolutives des cancers du sein et de l'ovaire génétiques liés au gène BRCA1 en s'affranchissant des cas de cancers génétiques liés au gène BRCA2 et des cas de cancers familiaux sans mutations identifiées ; fréquemment dans l'analyse des résultats

des publications, les cancers génétiques ne sont pas individualisés par leur statut mutationnel BRCA1 ou BRCA2.

Malheureusement, notre étude comporte un effectif trop peu important, particulièrement dans le cas des cancers de l'ovaire, et un nombre non négligeable de données manquantes pour réaliser des analyses statistiques informatives. En outre, signalons que deux variants de signification inconnue sont inclus dans les mutations diverses liées au gène BRCA1, ce qui peut modifier très légèrement les résultats. Enfin, le caractère rétrospectif de l'étude introduit un biais important par rapport au calcul des taux de survie.

Malgré ces paramètres, notre série, sans pouvoir porter de conclusions, permet d'étayer nos hypothèses de départ.

## **B. Cancers liés au gène BRCA1**

### **1) Cancers du sein**

#### *a) Epidémiologie*

Les caractéristiques familiales des cancers du sein et de l'ovaire ainsi que le sexe des individus atteints de notre série sont accords avec les particularités des prédispositions génétiques liées aux mutations du gène BRCA1<sup>30</sup>. Ainsi il n'existe aucun homme atteint de cancer du sein dans notre série ce qui concorde avec la prédisposition féminine du cancer du sein lié aux mutations du gène BRCA1 ; les individus malades font partie de familles de taille moyenne (3,4 antécédents de cancer du sein et/ou de l'ovaire avec un intervalle compris entre 1 et 7 antécédents), le plus souvent associant des cancers du sein et de l'ovaire (dans 64 % des cas) : ceci est en accord avec les particularités des familles liées aux mutations du gène BRCA1<sup>30</sup>.

De plus le cancer du sein lié aux mutations BRCA1 affecte le plus souvent des femmes jeunes avec un âge moyen de 44,7 ans et 67 % des patientes ont moins de 50 ans au moment du diagnostic. Les patientes de notre série sont plus âgées au moment du diagnostic que les patientes de deux publications comprenant un nombre élevé de cas : en effet, 476 cancers du sein liés au gène BRCA1 sont diagnostiqués à un âge moyen de 38,9 ans<sup>42</sup> ; la publication du Breast Cancer Linkage Consortium<sup>6</sup> rapporte que 82 % des 118 patientes atteintes d'un cancer du sein lié au gène BRCA1 ont moins de 50 ans au moment du diagnostic et 48 % moins de 40 ans.

### *b) Caractéristiques anatomo-pathologiques*

Comparons l'analyse des données histologiques et histochimiques de notre série à l'analyse combinée de 30 publications de la revue de la littérature réalisée par Chappuis<sup>43</sup>. Cette revue répertorie, à partir de la base de données Medline, les publications parues jusqu'en novembre 1999. Comme dans notre série, la majorité des 30 études regroupe un faible nombre de cas de cancers du sein liés à des mutations BRCA1 et des cas hautement sélectionnés (par l'âge précoce du cancer du sein, la présence de multiples cas familiaux et des particularités ethniques). Par contre, contrairement à notre série, ces publications étudient un spectre très hétérogène de mutations du gène BRCA1.

Cette analyse combinée concorde avec notre série sur la grande fréquence des carcinomes infiltrants de type canalaire (79 % versus 85 % dans notre série), et de haut grade (71 % de grade III versus 84 % dans notre série). Comme dans notre étude, les carcinomes associés à une absence de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sont prépondérants (82 % pour les deux types de récepteurs hormonaux versus 70 % dans notre série) chez les patientes BRCA1. Il existe aussi une plus grande proportion du sous-type médullaire dans les cancers génétiques liés au gène BRCA1. Bien que dans notre série ceci soit moins fréquent que dans l'analyse combinée (14 % versus 9 % dans notre série). Néanmoins, il existe une discordance quant à la présence d'une composante *in situ* associée. Celle-ci est beaucoup plus importante dans notre série (60 %) que dans l'analyse de Chappuis<sup>43</sup> (32 %). En outre, cette revue de la littérature rapporte que les cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA1 ont plus fréquemment une absence de surexpression du c-erbB-2 (14 %) et une surexpression du p53 (53 %), ceci de façon significative. Malheureusement nous ne disposons pas de données de comparaison dans notre série à ce sujet.

Détaillons l'étude multicentrique du Breast Cancer Linkage Consortium<sup>6</sup> : celle-ci compare 3 groupes de patientes atteintes de cancer du sein et appariés par l'âge : 118 cas de cancers du sein sont liés aux mutations BRCA1, 78 cancers du sein sont liés aux mutations BRCA2 et 547 cas de cancers du sein sont d'origine sporadique. Les auteurs retrouvent une augmentation significative des cancers du sein de grade III (66 % des cas et  $p < 0,0001$ ) chez les patientes présentant une mutation BRCA1 par rapport aux cancers sporadiques : ceci est lié à un plus grand pleiomorphisme cellulaire, à un plus fort index mitotique et à moins de formations tubulaires. De plus, il existe plus de carcinomes de type médullaire ou de type

médullaire atypique (13 % et  $p < 0,0001$ ) et moins de composantes in situ associées (41 % et  $p = 0,001$ ) aux carcinomes infiltrants dans les cancers du sein génétiques liés à BRCA1.

Une étude complémentaire des différences histologiques observées dans la précédente publication est réalisée par Lakhani<sup>44</sup> : ainsi après analyse multivariée, les seuls facteurs indépendants associés au phénotype histologique des cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA1 sont un index mitotique plus élevé ( $p = 0,001$ ), des berges tumorales régulières ( $p < 0,0001$ ) et une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire ( $p = 0,002$ ).

L'association d'un index mitotique plus élevé et d'une diminution du taux de composante de carcinome in situ associé a fait évoquer l'hypothèse d'une progression accélérée des cancers liés au gène BRCA1. C'est pourquoi Adem<sup>45</sup> compare la prévalence de lésions précurseurs dans des coupes histologiques de mastectomie prophylactique parmi des patientes avec ou sans histoire familiale de cancer du sein. Au total il répertorie 39 patientes porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2. Il retrouve une prévalence significativement plus faible des lésions fibrokystiques proliférantes dans le groupe des patientes porteuses de mutations BRCA1 et 2 par rapport au groupe sans antécédents familiaux et au groupe des patientes aux antécédents familiaux mais sans mutations identifiées. Or les lésions fibrokystiques proliférantes sont associées à un risque relatif de développer une lésion invasive est de 1,5 à 2. Néanmoins dans son étude, il n'existe aucune différence significative concernant les autres lésions préneoplasiques telle que la présence d'une composante in situ et il ne différencie pas les patientes porteuses de mutations BRCA1 des patientes porteuses de mutations BRCA2.

De plus l'absence de récepteurs oestrogéniques est fortement corrélée à la présence d'une mutation BRCA1 comme nous l'avons vu précédemment. Une étude<sup>46</sup> multicentrique analyse plus précisément la relation entre l'absence de récepteurs oestrogéniques des cancers du sein liés au gène BRCA1 et d'autres critères anatomo-cliniques ; il compare 208 cancers du sein liés au gène BRCA1 à 88 cancers du sein liés au gène BRCA2 et à 804 cancers du sein sporadiques. Les patientes porteuses de mutations BRCA1 développent plus souvent des cancers du sein sans récepteurs oestrogéniques que les patientes atteintes de cancers sporadiques et que les patientes atteintes de cancer liés au gène BRCA2 ( $p < 0,001$ ) ; cette caractéristique est indépendante du grade, de l'âge au diagnostic et du type histologique du cancer.

Ainsi cette publication montre que l'absence de récepteurs oestrogéniques n'est pas une conséquence de l'âge précoce de survenue du cancer, ni du grade élevé du cancer mais est une

propriété intrinsèque des cancers liés aux mutations BRCA1. Cependant Ereola<sup>47</sup> rapporte des résultats divergents par rapport à la précédente étude : cette étude récente compare les caractéristiques histologiques de 51 cancers du sein liés au gène BRCA1 à 152 cancers du sein apparus chez des patientes aux antécédents familiaux mais sans mutation BRCA1 ou BRCA2 identifiée. Il retrouve une différence significative uniquement par rapport au grade du cancer chez les 17 patientes porteuses de mutations BRCA1 de plus de 50 ans ( $p=0,044$ ) par rapport aux 94 patientes de plus de 50 ans sans mutations identifiées. Ainsi les tumeurs liées à BRCA1 chez les patientes âgées ressemblent plus aux tumeurs héréditaires sans identification de mutations au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2. Ceci pourrait être lié soit à la présence plus fréquente de tumeurs sporadiques chez ces patientes mutées plus âgées ; soit plutôt à l'absence d'identification de mutations dans le groupe des cancers familiaux. En outre, cette étude relève que les tumeurs liées à BRCA1 chez les patientes de plus de 50 ans sont significativement différentes par rapport à celles de moins de 50 ans : ainsi les patientes de plus de 50 ans présentent moins souvent des tumeurs de grade 3 (47 % avec  $p=0,009$ ) et plus souvent des récepteurs aux oestrogènes (75 % avec  $p=0,001$ ). La présence de récepteurs oestrogéniques chez ces patientes âgées pourrait être expliquée, comme pour les cancers sporadiques, par une influence du climat hormonal sur les cancers liés aux mutations du gène BRCA1. Ainsi, pendant la période génitale, il existerait un rétrocontrôle des cellules tumorales mutées BRCA1, sélectionnant ainsi uniquement les cellules sans récepteurs aux oestrogènes<sup>48</sup>.

Les cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA1 diffèrent des cancers sporadiques comme nous venons de le voir ; ils se différencient aussi des cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA2<sup>6</sup> : en effet les tumeurs du sein liées au gène BRCA2 ressemblent aux cancers sporadiques par rapport au type histologique, à la présence d'une composante in situ et de c-erbB2. Néanmoins les tumeurs des patientes porteuses de mutations BRCA2 de plus de 50 ans présentent plus fréquemment une négativité des récepteurs oestrogénique ou progestéroniques par rapport aux patientes mutées BRCA2 de moins de 50 ans ainsi que par rapport aux patientes de plus de 50 ans présentant une mutation BRCA1<sup>46</sup> : ainsi les patientes de plus de 50 ans atteintes de tumeurs liées au gène BRCA2 présentent une absence de récepteurs oestrogéniques et progestéroniques dans 52,6 % et 80 % respectivement versus 25 % et 69 % dans le cas des patientes porteuses de mutations BRCA1 de plus de 50 ans. Par ailleurs les tumeurs du sein génétiques liées au gène BRCA2 ont une tendance à être de plus

haut grade (41 % avec  $p=0,04$ ) que les cancers sporadiques bien que cette association soit moins forte que pour les cancers du sein liés au gène BRCA1 : ceci est lié uniquement à la présence de moins de formations tubulaires ; la seule caractéristique architecturale commune entre les tumeurs liées au gène BRCA1 et les tumeurs liées au gène BRCA2 est la présence de berges tumorales régulières<sup>44</sup>.

Au total, les différences morphologiques observées dans le cas des cancers du sein liés aux mutations BRCA1 par rapport aux cancers sporadiques et aux cancers liés aux mutations du gène BRCA2 suggèrent que les cancers du sein liés aux mutations BRCA1 auraient une histoire naturelle différente des autres cas de cancers du sein. Cette hypothèse est renforcée par l'identification d'un profil d'expression génique différent dans le cas des cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA1 par rapport aux cancers liés aux mutations du gène BRCA2 et aux cancers sporadiques : ainsi les techniques de microarray par cDNA identifient un niveau d'expression génique et un génotype différent parmi 176 gènes dans le cas de 7 tumeurs avec mutations BRCA1 par rapport aux 7 tumeurs avec mutations BRCA2 et aux 7 tumeurs sporadiques. Connaissant les propriétés de certains de ces gènes, on peut déduire qu'il existe des différences fonctionnelles entre les tumeurs liées aux mutations BRCA1 et les autres cas de cancers du sein<sup>49</sup>.

Enfin dans notre série, 42 % des cancers du sein sont associés à une atteinte ganglionnaire avec une faible corrélation entre la taille tumorale et le statut ganglionnaire : 45 % des tumeurs sont au stade pT1 avec un envahissement ganglionnaire dans 36 % des cas alors qu'il existe 44 % d'atteinte ganglionnaire dans les 51% de tumeurs au stade pT2. Ce pourcentage d'invasion régionale est similaire à celui retrouvé dans la publication de Verhoog<sup>50</sup> dont les caractéristiques de la population de patientes et de la taille tumorale sont sensiblement identiques : il existe 41,7 % d'atteinte ganglionnaire dans un groupe de 49 cancers du sein liés à BRCA1 dont 45,5 % sont de taille inférieure ou égale à 2 cm et 45,5 % supérieure à 2 cm et inférieure à 5 cm. Cette corrélation faible entre l'invasion ganglionnaire et la taille tumorale est constatée dans plusieurs études :

Ainsi l'étude de Eisinger<sup>51</sup> révèle que la fréquence d'invasion ganglionnaire par rapport à la taille tumorale est plus faible parmi 54 cancers du sein liés aux mutations BRCA1 par rapport aux taux retrouvés dans une base de données de 24 740 cancers sporadiques ( $p=0,013$ ).

Les résultats précédents sont confirmés par l'étude Foulkes<sup>52</sup>. L'auteur met en évidence un taux significativement plus faible d'envahissement ganglionnaire (30 %) dans les cancers du sein liés au gène BRCA1 par rapport aux tumeurs sporadiques et aux tumeurs liées au gène

BRCA2 ; en outre il existe une faible corrélation entre la taille tumorale et le degré d'atteinte ganglionnaire parmi les 276 cancers du sein liés au gène BRCA1 : le taux d'envahissement ganglionnaire est de 28 % pour un stade pT1 et 34 % pour un stade pT2 ( $p$  global=0,20) ; le nombre moyen de ganglions atteints n'augmente pas avec l'augmentation de la taille tumorale ( $p=0,22$ ) et il est plus faible que celui retrouvé parmi les tumeurs sporadiques et les tumeurs liées au gène BRCA2. Enfin, il émet l'hypothèse que la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire pourraient ne pas intervenir dans la prédiction du pronostic du cancer du sein des femmes porteuses de mutation BRCA1. En effet dans l'étude de Goffin<sup>53</sup>, la survie spécifique au cancer du sein à 10 ans pour les 19 cancers sans atteinte ganglionnaire n'est que de 52 % chez les patientes porteuses de mutation BRCA1, ce qui est bien inférieur à la survie des tumeurs sans envahissement ganglionnaire de la population générale. L'auteur explique en partie ce mauvais pronostic par une plus faible utilisation de la chimiothérapie dans ce sous-groupe de patientes. Une autre explication de l'absence de corrélation entre la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire et le pronostic pourrait être liée à la rapidité de la croissance tumorale et la propension de métastaser à distance par voie hématogène sans propagation préalable aux ganglions<sup>54</sup>.

### *c) Pronostic*

La présence d'une prédisposition génétique dans le gène BRCA1 est-il un facteur prédictif indépendant de récurrence locale et contralatérale ?

Malgré de nombreuses études comparant des cancers du sein d'origine sporadique à des cancers liés aux mutations BRCA1 et BRCA2 de même âge traités par une procédure conservatrice, les résultats divergent et l'attitude thérapeutique optimale reste controversée. (tableau 8)

Dans notre série, le taux de récurrence locale après traitement chirurgical conservateur associé à une radiothérapie mammaire à 5, 10, 15 et 20 ans est respectivement de 7 %, 10 %, 17 % et 28 %.

Le taux de récurrence locale à 10 ans de notre étude est concordant par rapport aux taux retrouvés dans les 3 publications dont le nombre de patientes atteintes de mutations BRCA1 et BRCA2 bénéficiant d'une procédure conservatrice est le plus important (voir tableau) :

L'étude prospective de Metcalfe<sup>55</sup> comprend 188 patientes porteuses de mutations BRCA de moins de 65 ans et atteintes de cancers du sein de stade I et II traités par une procédure conservatrice. Elles ont été suivies en moyenne pendant 9,2 ans. Le taux de récurrence locale est de 9,8 % à 10 ans pour les patientes porteuses de mutations BRCA1 et de 14,6 % pour les patientes porteuses de mutations BRCA2 mais la différence n'est pas significative ( $p=0,97$ ). En analyse multivariée, seule la chimiothérapie est un facteur protecteur de récurrence locale (OR=0,32 avec IC=0,10-1,07 et  $p=0,06$ ) ; par contre l'âge précoce (en dessous de 50 ans) de survenue du cancer, l'ovariectomie et le Tamoxifène ne sont pas significativement associés à une augmentation ou à une réduction du nombre de récurrences locales.

Dans l'étude de Pierce<sup>56</sup> comprenant 170 patientes porteuses de mutations BRCA suivies en moyenne pendant 8,3 ans, le taux de récurrence locale à 10 ans est de 12,5 % et la différence est non significative par rapport aux patientes non prédisposées génétiquement de même âge (8,6 % de récurrence locale,  $p=0,55$ ).

Dans l'étude de Robson<sup>57</sup>, 87 patientes prédisposées génétiquement dont 62 mutations BRCA1 sont traitées par mastectomie partielle pour 95 tumeurs (8 cancers du sein bilatéraux) ; l'âge médian au diagnostic du premier cancer est de 43 ans (intervalle compris entre 27 et 82 ans) ; le taux de récurrence locale est de 12,6 % et elle survient en moyenne 4,3 ans après le diagnostic initial de premier cancer. Le taux de récurrence locale à 5 et à 10 ans est respectivement de 11,2 et 13,6 % durant un suivi moyen de 6,3 ans.

De plus le taux de récurrences de notre population de patientes porteuses de mutation BRCA1 est sensiblement équivalent à celui des 37 patientes présentant une mutation BRCA1 de la publication de Delaloge<sup>58</sup> : durant un suivi moyen de 9,5 ans, le taux de récurrence locale à 10 ans est de 9 % et la différence est presque significative par rapport aux cancers d'origines sporadiques (12 % de récurrence locale,  $p=0,07$ ). Parmi les 96 cancers héréditaires du sein traités par mastectomie partielle, l'analyse multivariée révèle que l'âge précoce (inférieur à 40 ans) de survenue du cancer est le seul facteur prédictif de récurrence locale, indépendamment de la taille tumorale, de l'atteinte ganglionnaire, du grade, de la présence de récepteurs oestrogéniques et du statut BRCA : ainsi la survie sans récurrence locale à 10 ans pour les patientes de moins de 40 ans est de 73 % alors qu'elle est de 91 % pour les patientes de plus de 40 ans.

Enfin dans l'étude récente réalisé à l'institut Curie comprenant 27 patientes porteuses de mutations BRCA dont 19 mutations BRCA1, le taux de récurrence locale est de 24 % et survient à un délai médian de 6,7 ans. Kirova<sup>59</sup> ne retrouve pas de différence significative ( $p=0,47$ ) en

terme de récurrence locale entre les cancers génétiques et sporadiques. Par contre, comme dans la publication de Delaloge<sup>58</sup>, l'analyse multivariée révèle que le jeune âge plus que le statut génétique BRCA est le facteur prédictif le plus important de récurrence locale chez les patientes avec une histoire héréditaire de cancer du sein.

Au contraire, 2 publications retrouvent une augmentation significative du nombre de récurrences locales chez les patientes prédisposées génétiquement par rapport aux autres patientes.

Ainsi Seynaeve<sup>60</sup> compare, durant un suivi moyen de 6,1 ans, la survenue de récurrences locales chez 87 patientes aux antécédents familiaux (dont 26 porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2) par rapport à 174 patientes atteintes de cancers sporadiques et appariées par l'âge au diagnostic du cancer. Bien que les caractéristiques anatomo-cliniques soient similaires entre les 2 groupes, il observe que le taux de récurrence locale est identique à 2 ans mais le taux est significativement plus élevé dans le groupe aux antécédents familiaux à 5 ans (14 % contre 7 %) et à 10 ans (30 % contre 16 % avec  $p=0,05$ ). Lorsqu'il se focalise sur les récurrences locales proches du premier foyer chez les patientes aux antécédents familiaux, le taux de récurrence locale diminue sensiblement (16 % versus 30 %) et ne diffère pas significativement du taux observé dans le groupe des cancers du sein sporadiques (10 % avec  $p=0,12$ ): cela suggère que les patientes aux antécédents familiaux présenteraient plus de secondes tumeurs primitives dans le sein homolatéral. Cependant quand il individualise le sous-groupe de 21 cancers du sein liés aux mutations BRCA1, après analyse multivariée par rapport à l'âge, au diagnostic du cancer et à la taille tumorale, il ne retrouve plus d'augmentation du taux de récurrence locale chez ces patientes par rapport au groupe de patientes atteintes de cancers sporadiques.

De même, dans la publication de Haffty<sup>61</sup>, comprenant 22 patientes porteuses de mutation BRCA dont 15 BRCA1 et 105 patientes sans mutations délétères de moins de 42 ans suivies en moyenne pendant 12,7 ans, le taux de récurrence locale est supérieur dans le groupe de patientes atteintes de cancer d'origine génétique : à 5 ans, il est de 22 % contre 18 % (différence non significative) et il atteint 41 % à 10 ans contre 19 % dans les cancers sporadiques avec une différence significative ( $p=0,007$ ). Dans le groupe des patientes atteintes de cancers d'origine génétique, les récurrences locales ont une histologie et une localisation différentes par rapport à la première tumeur dans 9 cas sur 11. Ceci est en faveur de l'apparition de nouvelles tumeurs primitives plutôt que de récurrences vraies. Néanmoins les 2 populations sont différentes quant à l'âge au diagnostic du cancer et par rapport à l'adjonction d'une hormonothérapie ou à la réalisation d'une ovariectomie (différence

significative) : en effet aucune patiente du groupe atteinte de cancer d'origine génétique n'a bénéficié d'une hormonothérapie ou d'une annexectomie.

Ces deux études expliquent cette différence de récidives locales à plus long terme par le développement de nouvelles tumeurs primitives dans le tissu mammaire résiduel plutôt que par l'apparition de récidives vraies ; cette explication est soutenue par le changement d'histologie et de localisation de la deuxième tumeur.

Dans notre étude, la majorité des cas de récidives sont probablement des deuxièmes tumeurs homolatérales plutôt que des récidives vraies : en effet 5 tumeurs sur 7 sont localisées dans un quadrant différent du sein ou présente une histologie différente de la première tumeur et les 7 récidives surviennent tardivement avec un délai moyen de 11,6 ans (intervalle entre 4 et 17 ans). Dans le cas où il s'agit de seconde tumeur primitive, la survie globale semble peu modifiée comme le suggère la publication de Huang<sup>62</sup> : en effet, dans la population générale, quand il compare le pronostic de 48 cas de secondes tumeurs primitives à 78 cas de récidives locales vraies après une chirurgie conservatrice, il retrouve une amélioration de la survie spécifique liée au cancer du sein à 10 ans et de la survie sans métastase dans le groupe des tumeurs primitives : la survie à 10 ans est de 83 % pour les nouvelles tumeurs versus 49 % pour les récidives vraies ( $p=0,0001$ ) et la survie sans métastase est respectivement de 77 % versus 26 % ( $p<0,0001$ ).

De plus dans notre étude comportant 50 cas de cancers du sein chez des patientes porteuses de mutations BRCA1 suivies en moyenne pendant 9,5 ans, le taux de cancer controlatéral métachrone à 5, 10, 15, et 20 ans est respectivement de 12 %, 24 %, 26 % et 36 %.

Le taux à 10 ans est concordant par rapport à l'étude de Pierce précédemment citée avec un taux de récurrence controlatérale de 25 %, significativement supérieur à celui des cancers sporadiques (4 % avec  $p<0,001$ ) dans sa série. Par contre il est inférieur à celui de l'étude de Metcalfe<sup>55</sup>, de Robson<sup>57</sup> et de Haffty<sup>61</sup> avec un taux respectivement de 29,5 %, 37 % à 10 ans et 42% à 12 ans (voir tableau8); ces résultats sont tous trois significatifs par rapport aux taux observés dans les cancers sporadiques.

L'étude de Metcalfe<sup>55</sup>, précédemment citée, comprend 491 patientes atteintes de cancer du sein de stade I et II et porteuses de mutations BRCA dont 327 avec une mutation BRCA1. Le risque actuariel de récurrence controlatérale pour l'ensemble des patientes à 5 ans et à 10 ans est respectivement de 16,9 % et de 29,5 %. Les cancers du sein controlatéraux surviennent en

moyenne à 5,5 ans (intervalle entre 0,1 et 16,2 ans) après le premier cancer. Le risque à 10 ans est plus élevé, mais de manière non significative, parmi les patientes porteuses de mutations BRCA1 (32 %) par rapport aux patientes porteuses de mutations BRCA2 (24,5 %). Après analyse multivariée, parmi les patientes porteuses de mutations BRCA1, l'ovariectomie est le seul facteur indépendant de réduction de risque de cancer du sein controlatéral : ainsi elle réduit de 67 % ce risque (OR=0,33 et IC=0,13-0,84 et p=0,02) ; l'annexectomie diminue plus amplement ce risque chez les femmes dont le cancer du sein est diagnostiqué avant 50 ans et quand elle est associée à du Tamoxifène\* (OR=0,09 et IC=0,01-0,68 et p=0,02). Par contre, la ménopause artificielle induite par la chimiothérapie ne diminue pas le risque de cancer du sein controlatéral (OR=0,92 et IC=0,58-1,45).

En outre dans les études de Robson<sup>57</sup> et de Metcalfe<sup>55</sup>, les cancers controlatéraux surviennent en moyenne plus tôt (5,5 ans) par rapport à notre série de 17 cancers du sein controlatéraux (8,5 ans). Ceci pourrait être lié à la différence du taux d'ovariectomie entre notre série et les 2 publications ; en effet l'ovariectomie réalisée dans 59 % des cas de cancers bilatéraux a pu retarder l'apparition du second cancer dans notre série bien qu'elle ait été le plus souvent réalisée secondairement, après la découverte d'une bilatéralité du cancer du sein.

Enfin il faut souligner que dans l'ensemble des études précédemment citées, on note peu ou aucune information concernant la réalisation d'une ovariectomie ou la prise de Tamoxifène\* ; or l'un et l'autre réduisent substantiellement le risque secondaire de malignité. En outre, la durée du suivi des patientes est très variable et le statut BRCA1 est rarement individualisé dans le cas des cancers du sein d'origine génétique.

Au total, notre étude, en accord avec les données de la littérature, révèle que les patientes atteintes d'un premier cancer et porteuses de mutations génétiques dont les mutations du gène BRCA1 ont un risque élevé de développer un second cancer dans le sein controlatéral du fait même de leur prédisposition génétique. Le risque de récurrences locales vraies dans les cancers génétiques ne semble, quant à lui, pas ou peu augmenté ; cependant des secondes tumeurs primitives du sein homolatéral apparaîtraient plus fréquemment et plus tardivement chez ces patientes prédisposées génétiquement. Par ailleurs, le risque de cancer du sein controlatéral est supérieur au risque de cancer du sein homolatéral et le délai d'apparition du cancer controlatéral est plus court par rapport au développement du cancer homolatéral. Ceci pourrait être expliqué par la capacité de stérilisation des foyers tumoraux occultes par l'irradiation mammaire du sein traité.

Dans notre série, le taux de survie spécifique lié au cancer du sein à 5 ans est relativement élevé puisqu'il atteint 91 % alors que, comme nous l'avons vu plus haut, les cancers du sein liés au gène BRCA1 possèdent plusieurs critères péjoratifs : le cancer du sein est diagnostiqué à un âge jeune, il présente le plus souvent un grade élevé, des mutations du gène p53<sup>53</sup> et ne possède pas de récepteurs hormonaux ; par contre deux facteurs pronostics favorables sont la sur-représentation des cancers médullaires et l'expression moins fréquente du c-erbB2. Un autre facteur favorable et très important en pratique est représenté par la corrélation faible entre la taille tumorale et le degré d'envahissement ganglionnaire ; cependant, comme nous l'avons vu plus haut, Goffin<sup>53</sup> évoque la possibilité que la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire pourraient ne pas intervenir dans la prédiction du pronostic du cancer du sein des femmes porteuses de mutation BRCA1.

Un biais important dans notre étude pouvant expliquer ce taux de survie important et discordant par rapport à la majorité des publications est son caractère rétrospectif : ainsi notre étude sélectionne les patientes survivantes ayant bénéficié d'un test sanguin à la recherche de mutations génétiques et ne prend alors pas en compte celles qui seraient décédées avant de le pratiquer.

Les différentes publications concernant la survie spécifique par cancers du sein liés au gène BRCA1 sont discordantes et il est difficile de porter des conclusions : en effet la majorité des études comportent un faible nombre de patientes porteuses de mutations avec un suivi moyen court et les spectres mutationnels, le stade de la maladie et l'âge au diagnostic sont très variables.

Dans l'étude de Verhoog<sup>50</sup> comprenant 49 patientes porteuses de mutation BRCA1, la survie spécifique liée au cancer du sein est inférieure à notre série : ainsi la survie à 2 ans et 5 ans est respectivement de 80 % et 74 % et ne présente pas de différence significative par rapport à 196 cancers du sein sporadiques appariés par l'âge au diagnostic et ajustés par rapport au stade tumoral. Néanmoins un biais important de cette étude est son caractère rétrospectif. C'est pourquoi une étude prospective multicentrique<sup>63</sup> compare le taux de survie des cancers du sein survenus dans un contexte d'histoire familiale, stratifié par le stade tumoral au moment du diagnostic, la présence d'une mutation et la réalisation d'une ovariectomie. Ainsi 249 patientes dont 36 porteuses de mutation BRCA1 sont suivies pendant une durée moyenne de 3,1 ans (intervalle de 0 à 16 ans). A 5 ans le taux de survie est significativement plus faible (63 %) parmi les patientes porteuses de mutation BRCA1 par rapport aux patientes non porteuses de mutations ; le pronostic demeure significativement moins bon chez les patientes

porteuses de mutations BRCA1 et atteintes de cancers du sein sans envahissement ganglionnaire. Mais, après analyse par régression, la présence d'une mutation dans le gène BRCA1 n'est pas un facteur pronostic indépendant du grade et de la présence de récepteurs hormonaux. De plus le pronostic est significativement amélioré chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 lorsqu'elles ont bénéficié d'une ovariectomie : la survie globale à 5 ans passe alors de 44 % à 67 % avec un  $p=0,01$ . Néanmoins dans cette étude, le suivi moyen est court et le groupe contrôle est représenté par des cancers héréditaires du sein dont la survie ne semble pas équivalente à celle des cancers sporadiques.

Une autre étude bien que rétrospective<sup>64</sup> s'est affranchie du biais substantiel lié au recrutement des seules patientes survivantes atteintes de cancer du sein et porteuses de mutations en recherchant des mutations directement sur le tissu tumoral. Cette publication comprend, au total 496 patientes juives ashkénazes atteintes de cancers du sein et traitées par procédure conservatrice ; elles sont suivies en moyenne pendant 9,6 ans ; 56 mutations fondatrices BRCA dont 43 mutations BRCA1 sont individualisées. La survie spécifique au cancer du sein est significativement moins bonne chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 : la survie à 10 ans est respectivement de 62 %, 84 %, 86 % pour les cancers liés au gène BRCA1, liés au gène BRCA2 et pour les cancers sporadiques. En analyse multivariée, la mutation BRCA1 est un facteur prédictif indépendant de la mortalité par cancer du sein mais seulement chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante : l'odd ratio des patientes porteuses de mutations BRCA1 n'ayant pas bénéficié d'une chimiothérapie par rapport aux autres patientes sans chimiothérapie est de 4,8 avec une différence significative ( $p=0,001$ ) mais avec un intervalle de confiance large entre 2 et 11,7. Il faut noter que l'analyse multivariée révèle que la présence d'une mutation BRCA1 est un facteur péjoratif indépendant de son association avec la négativité des récepteurs aux oestrogènes ce qui diffère de la précédente publication ; par contre, le rôle du grade chez les patientes BRCA1 n'a pas été étudié dans cette série. Eu égard aux résultats précédemment cités, l'auteur recommande de traiter plus systématiquement, par chimiothérapie, les petites tumeurs de grade 3 sans envahissement ganglionnaire chez les patientes porteuses de mutations BRCA1. Cependant il est difficile de porter des conclusions définitives car cette étude se focalise sur des mutations spécifiques d'une population donnée et ne présente que peu de cas.

Enfin une étude<sup>65</sup> toute récente a évalué le pronostic des cancers du sein liés au gène BRCA1 pendant un suivi médian de 5,1 ans. 223 cancers génétiques sont comparés à 446 cancers sporadiques appariés par l'âge au diagnostic. Brekelmans ne retrouve pas de différence

significative en terme de survie globale et spécifique liée au cancer du sein entre les deux groupes. Cependant le pronostic tend à être moins bon quand il considère uniquement les carcinomes de type canalaire parmi les patientes porteuses de mutations BRCA1 ( $p=0,07$ ). Les facteurs pronostics des cancers du sein liés au gène BRCA1 sont les mêmes que ceux des cancers sporadiques c'est-à-dire l'âge au diagnostic, la taille tumorale, les critères anatomo-pathologiques et l'atteinte ganglionnaire. De plus la survie n'est pas significativement améliorée par la chimiothérapie ni par l'annexectomie, ni par la mastectomie controlatérale prophylactique.

Au total, les cancers du sein liés aux mutations BRCA1 semblent présenter un comportement biologique différent des autres cas de cancer du sein : cela concerne certainement la propension à la bilatéralité du cancer du sein ; de façon moins évidente, il existe une fréquence plus faible de l'envahissement ganglionnaire et un pronostic global plus mauvais mais celui-ci est amélioré par une plus grande chimiosensibilité ; le taux de récurrence locale vraie, quant à lui, paraît peu ou pas modifié dans les cancers du sein liés au gène BRCA1.

## 2) Cancers de l'ovaire

### *a) Caractéristiques anatomo-cliniques*

Dans notre étude les 21 cancers de l'ovaire liés aux mutations BRCA1 sont diagnostiqués à un âge relativement jeune (53,5 ans). Ceci est concordant avec la publication de Boyd<sup>66</sup> dont les 67 cancers de l'ovaire liés à BRCA1 sont diagnostiqués à un âge moyen de 54 ans ; les cancers de l'ovaire liés à BRCA1 sont identifiés significativement plus tôt que les 21 cas de cancers liés à BRCA2 (62 ans) et que les 101 cas de cancers sporadiques (63 ans).

Par contre l'âge moyen au diagnostic de notre série apparaît plus élevé que dans d'autres études : Rubin<sup>67</sup> identifie 53 cancers de l'ovaire liés à BRCA1 à un âge moyen de 48 ans avec un intervalle compris entre 28 et 78 ans ; Cass<sup>68</sup> elle aussi diagnostique, dans une population de patientes juives ashkénazes, 22 cancers de l'ovaire liés à BRCA1 à un âge médian de 48 ans. Dans son étude comprenant 71 cancers, les cancers de l'ovaire liés au gène BRCA1 apparaissent à un âge significativement plus jeune que les cancers sporadiques (59 ans) et que les cancers liés au gène BRCA2 (57 ans). Enfin Risch<sup>69</sup> rapporte que, parmi 649 cancers ovariens dont 39 liés à BRCA1 et 21 liés à BRCA2, la plupart (83 %) des cancers héréditaires de l'ovaire diagnostiqués à un âge inférieur à 50 ans sont liés au gène BRCA1 et que la majorité (60 %) de ceux diagnostiqués après 60 ans sont dus au gène BRCA2.

De plus, les cancers de l'ovaire de notre étude surviennent toujours à plus de 40 ans ce qui est le cas dans la plupart des études qui retrouvent seulement un faible pourcentage de cas en dessous de 40 ans : ainsi Boyd<sup>66</sup> identifie seulement 6 % des cas de cancers de l'ovaire liés à BRCA1 avant 40 ans. C'est pourquoi les mesures préventives telles que l'ovariectomie prophylactique ou le dépistage par échographie et CA125 doivent être mis en oeuvre à partir de 40 ans et pas avant. Dans notre étude, le cancer de l'ovaire est mis en évidence dans 2 cas par un dépistage échographique couplé au dosage sanguin du CA125 mais ils sont découverts à un stade relativement avancé (IIC et IIIA). Ceci est en accord avec la publication de Stirling<sup>70</sup> qui révèle que la moitié des cancers ovariens identifiés par ces méthodes de dépistage sont déjà à un stade avancé. De plus, la valeur prédictive positive de l'échographie n'est que de 17 % et l'association avec le dosage du CA125 mène à un nombre élevé de faux positifs conduisant à des interventions chirurgicales non nécessaires.

Par ailleurs, notre étude retrouve une prépondérance des adénocarcinomes de type séreux (78 %), de haut grade (48 %) mais un seul cancer épithélial de type mucoïde et aucune tumeur borderline sont identifiés ; par ailleurs, les cancers de l'ovaire sont découverts le plus souvent (72 %) à un stade avancé. Ces résultats suivent une même tendance mais sont inférieurs (surtout concernant le grade) à ceux retrouvés parmi 51 cancers de l'ovaire liés à BRCA1 de la publication de Rubin<sup>67</sup> : celui-ci retrouve 81 % d'adénocarcinomes séreux, de haut grade dans 70 % des cas et diagnostiqués à un stade avancé dans 81 % des cas.

En outre, les publications de Boyd<sup>66</sup> et de Cass<sup>68</sup> ne retrouvent pas de caractéristiques particulières des tumeurs malignes ovariennes liées à BRCA1 par rapport aux cancers ovariens d'origine sporadique à l'exception de la moindre fréquence des tumeurs borderline et mucineuses dans les cancers ovariens d'origine génétique : ainsi Boyd<sup>66</sup> ne retrouve aucune tumeur mucineuse parmi les 88 cancers de l'ovaire liés à BRCA versus 5 % parmi les 101 tumeurs d'origine sporadique ; Cass<sup>68</sup> ne relève aucune tumeur borderline parmi les 34 cancers de l'ovaire liés à BRCA versus 16 % parmi les 37 tumeurs d'origine sporadique dont l'âge médian au diagnostic est de 59 ans. Cependant ces 2 publications n'individualisent pas l'histologie des cancers ovariens liés au gène BRCA1 des cancers ovariens liés au gène BRCA2.

L'étude de Werness<sup>71</sup>, quant à elle, étudie uniquement les cancers de l'ovaire liés au gène BRCA1. L'auteur compare l'histologie de 66 cancers ovariens liés au gène BRCA1 à 151 cancers ovariens sporadiques. Il ne met en évidence ni tumeur mucineuse, ni tumeur

borderline dans le groupe de cancers présentant une mutation alors qu'il existe 10 cas de tumeurs borderline dans le groupe sporadique ; les tumeurs liées au gène BRCA1 sont moins souvent de bas grade que les tumeurs sporadiques ( $p < 0,001$ ).

*b) Pronostic*

Notre étude rapporte un taux de survie global à 5 ans très élevé (73 %) dans les stades III et IV de cancer de l'ovaire associé à une médiane de survie sans récurrence de 42 mois. Ce meilleur pronostic ne peut être lié à l'âge précoce de survenue du cancer puisque l'âge médian au diagnostic des cancers de l'ovaire liés à BRCA1 à un stade avancé de notre série est relativement élevé puisqu'ils surviennent à 57 ans. Ceci rejoint les données de la littérature qui révèlent que les patientes atteintes de cancers de l'ovaire à un stade avancé liés aux mutations du gène BRCA1 ont une survie notablement plus longue que celle liée aux cancers d'origine sporadiques : ainsi dans la publication de Rubin<sup>67</sup>, la médiane de survie pour les 43 patientes atteintes de cancers ovariens liés à BRCA1 à un stade avancé est de 77 mois comparé à une survie de 29 mois des tumeurs sporadiques appariées par l'âge, le stade, le grade et le type histologique ( $p < 0,001$ ).

De même dans l'étude de Cass<sup>68</sup>, les patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade avancé lié aux mutations BRCA ont une survie améliorée par rapport aux cancers sporadiques (91 mois versus 54 mois ;  $p = 0,046$ ) et une plus longue survie sans récurrence (49 versus 19 mois respectivement ;  $p = 0,16$ ).

Néanmoins notre étude comme les 2 précédentes études présentent un biais important car elles sont rétrospectives et ainsi sélectionnent seulement les patientes survivantes atteintes d'un cancer de l'ovaire ; les 2 études suivantes s'affranchissent de ce biais en réalisant une étude prospective par rapport au diagnostic moléculaire en testant le tissu ovarien anciennement prélevé et conservé.

Ainsi l'étude prospective de Ben David<sup>72</sup> suit pendant une durée moyenne de 51,2 mois, 896 cancers de l'ovaire dont 234 liés à 3 mutations fondatrices (171 liés aux mutations 185delAG et 5382insC du gène BRCA1 et 58 liés à la mutation 6174delT du gène BRCA2) dans la population israélienne : la médiane de survie des cancers de l'ovaire d'origine génétique à un stade avancé est de 51,2 mois versus 33,1 mois pour les cancers sporadiques et le taux de survie à 3 ans est de 60,3 % versus 44,5 % respectivement. Cette différence persiste quand les stades III et IV sont analysés séparément et après ajustement par rapport à l'âge au diagnostic et aux antécédents familiaux. Il n'y a pas de différence significative en terme de

survie chez les porteuses de mutations BRCA1 et chez celles présentant une mutation BRCA2.

De même dans l'étude de Boyd<sup>66</sup> comprenant 933 cancers de l'ovaire chez des patientes juives dont 88 liés à des mutations fondatrices dans les gènes BRCA1 et BRCA2 découvertes sur des tissus archivés, le statut BRCA est un facteur pronostic indépendant et favorable de survie dans les cancers de stade III. Il n'y a pas de différence significative en terme de survie entre les patientes présentant la mutation 185delAG et celles porteuses de la mutation 5382insC du gène BRCA1. Enfin le groupe des patientes atteintes de cancers héréditaires présente un délai plus long entre la première chimiothérapie et la récurrence par rapport au groupe de cancers sporadiques (14 mois versus 7 mois respectivement avec un  $p < 0,001$ ). Ceci pourrait être lié à une meilleure réponse aux chimiothérapies ou à un taux plus lent de division cellulaire.

Au contraire, Buller<sup>73</sup> ne retrouve pas de différence significative dans son étude comparant 59 cancers ovariens liés à des altérations de la protéine BRCA1, dont 24 liés à des mutations germinales, à 59 cancers ovariens sporadiques sans déficience de la protéine BRCA1. Ces 2 populations sont appariées par différents facteurs pronostics : l'âge au diagnostic, le stade FIGO, le grade histologique, le résidu post-opératoire, le dosage préopératoire du CA125 et la présence d'une mutation de p53. Il s'est ainsi affranchi d'un facteur confondant présent parmi les cancers ovariens sporadiques en séparant les cancers ovariens liés à une altération de la protéine BRCA1 : cette altération est liée soit à la présence de mutations somatiques du gène BRCA1 (dans 10 % de tous les cancers ovariens), soit à la présence d'une hyperméthylation du promoteur du gène BRCA1. Il retrouve une différence de survie non significative ( $p=0,98$ ) entre les cancers liés à des altérations de la protéine BRCA1 (4,1 ans) et les autres cas de cancers (3,5 ans) ; de plus la médiane de survie est presque identique entre les cancers liés à des mutations germinales et les cancers sporadiques : 4,5 ans (IC=3,8-5,2) versus 4,6 ans (IC=1,6-7,7) respectivement. Après analyse multivariée, les seuls facteurs prédictifs de survie globale sont l'âge ( $p=0,01$ ), le stade FIGO ( $p=0,011$ ) et le résidu post-opératoire ( $p=0,0001$ ). Cependant l'échantillon de cancers de l'ovaire liés à des mutations germinales est relativement faible et il est difficile d'extrapoler ces résultats.

Au total, bien que la dernière publication analysée présente des résultats divergents par rapport aux autres études, il semble que les cancers de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1 soient de meilleur pronostic par rapport aux cancers ovariens sporadiques : ceci ne paraît pas

lié à l'âge plus précoce de survenue du cancer ovarien mais plutôt à une meilleure chimiosensibilité au cisplatine.

### **C. Particularités de la mutation 3600del11**

Notre étude permet de mettre en évidence, parmi les patientes atteintes de cancer du sein et/ou de l'ovaire d'origine génétique, une mutation récurrente du gène BRCA1 : ainsi la mutation 3600del11 représente 47 % de l'ensemble des mutations identifiées en Lorraine dans cette série ; la majorité (59 %) des patientes porteuses de cette mutation sont d'origine vosgienne : ce cloisonnement géographique rend compte de la moindre hétérogénéité génétique et ainsi de la forte probabilité d'un effet fondateur lié à un ancêtre commun. Celui-ci a été démontré très récemment dans la publication de Philippe<sup>12</sup> en 2005 : L'auteur a retrouvé un haplotype commun parmi les familles porteuses de la mutation 3600del11.

D'autres mutations fondatrices sont très étudiées<sup>74</sup> telles que 3 mutations fondatrices présentes chez 2,5 % de la population juive ashkénaze : les mutations 185delAG et 5382insC du gène BRCA1 et la mutation 6174delT du gène BRCA2 : Il est intéressant de noter que les chiffres de pénétrance du cancer du sein associés à ces mutations particulières sont bien plus faibles que ceux retrouvés dans des familles à très haut risque (80 % à 70 ans) : ainsi le risque global de cancer du sein à 70 ans est de 56 %. D'autre part une autre mutation fondatrice est la mutation 999del5 du gène BRCA2 présente chez 0,6 % de la population islandaise : celle-ci est responsable de la majorité des cancers du sein héréditaires (76 % des cas) et de 40 % des cancers du sein chez l'homme en Islande ; le risque de cancer du sein à 70 ans chez ces patientes est de 35 % à 70 ans<sup>75</sup>.

Malheureusement dans notre série, il n'est pas possible de calculer la pénétrance du cancer du sein lié à la mutation 3600del11 car nous ne connaissons pas la proportion de sujets sains porteurs de cette mutation.

Dans notre étude, aucun phénotype particulier de la mutation 3600del11 n'est retrouvé en terme de site et d'âge au diagnostic du cancer. En effet, il existe une grande dispersion du site et de l'âge de survenue du cancer entre des patientes porteuses de la mutation 3600del11 issues d'une même famille et de différentes familles : l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein est de 45,3 ans avec intervalle compris entre 30 et 63 ans mais avec une proportion relativement élevée (40 %) après 50 ans ; l'âge moyen au diagnostic du cancer de l'ovaire est de 55,2 ans avec un intervalle compris entre 42 et 65 ans.

Néanmoins les familles porteuses de mutations 3600del11 sont le plus souvent des familles atteintes de cancer du sein et de l'ovaire (67 % des cas) plutôt que des familles de cancers spécifiques d'un tissu (sein ou ovaire) : 29 % de familles sont atteintes uniquement de cancer du sein et 1 seule famille est atteinte uniquement de cancer de l'ovaire (avec seulement 2 cas de cancers de l'ovaire). Par ailleurs, parmi un total de 113 cas de cancers du sein et de l'ovaire identifiés dans 24 familles différentes porteuses de la mutation 3600del11, le ratio ovaire sur sein est en faveur d'une nette prédominance du cancer du sein (ratio ovaire/sein=0,4) mais sans pouvoir présager du taux d'ovariectomie parmi les patientes atteintes de cancers du sein. Ceci est en accord avec la publication de Muller<sup>20</sup> où 10 familles sont porteuses de mutations 3600del11 parmi 27 familles alsaciennes c'est-à-dire que la mutation 3600del11 représente 37 % des mutations détectées ; parmi 42 individus atteints de cancer du sein et/ou de l'ovaire, le ratio ovaire sur sein est de 10/32=0,3 et l'âge moyen au diagnostic du cancer est de 45 ans pour le sein et de 53 ans pour l'ovaire. Par contre, il retrouve une proportion équivalente de familles atteintes de cancer du sein et de l'ovaire (50 %) et de familles atteintes de cancer du sein uniquement (50 %). Ceci diverge avec notre série mais aucune information n'est donnée concernant le taux d'ovariectomie chez les patientes atteintes de cancer du sein ce qui peut introduire un biais dans la proportion de familles atteintes de cancer du sein et de l'ovaire.

De plus, la nette prédominance du cancer du sein observé dans les mutations 3600del11 de notre étude est en désaccord avec les résultats de la publication de Thompson<sup>7</sup> : dans sa série, le risque de cancer du sein diminue de 29 % quand la mutation se situe en position centrale entre le nucléotide 2401 et 4191, comparé aux mutations dans les 2 autres régions du gène. Ainsi parmi 356 familles porteuses de mutations BRCA1, le ratio ovaire/sein est de 266/293 c'est-à-dire 0,9 quand les mutations sont positionnées au niveau de la région centrale. Les mécanismes exacts sous-tendant cette corrélation génotype-phénotype ne sont pas connus. Néanmoins la région centrale coïncide avec le début du site de liaison de la protéine RAD51 et la fin de l'exon 11. Par analogie cela correspond à une région centrale du gène BRCA2 nommée OCCR (ovarian cancer cluster region) possédant les mêmes propriétés de liaison avec RAD51 et associée à une diminution du risque de cancer du sein et à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Enfin on ne relève pas de particularités anatomo-pathologiques et évolutives des cancers du sein et de l'ovaire liés à la mutation 3600del11 par rapport aux caractéristiques des cancers liés aux mutations diverses du gène BRCA1. On observe uniquement l'absence de cancer médullaire dans les cancers du sein liés à la mutation 3600del11 de notre série (p=0,02) mais

les données histologiques sont manquantes dans 23 % des cas et les effectifs sont trop faibles pour porter des conclusions. De même un taux de récurrence locorégionale plus élevé est retrouvé dans les cancers de l'ovaire liés aux mutations 3600del11 ( $p=0,07$ ) mais les effectifs sont très réduits.

Comparons ces résultats à ceux l'étude de Fricker<sup>76</sup> concernant 14 familles originaires d'Alsace et de Lorraine porteuses de mutations BRCA1 dont 5 familles (2 familles de cancers du sein associés à des cancers de l'ovaire et 3 familles de cancer du sein) porteuses de la mutation 3600del11 ; sur 20 individus porteurs de mutation BRCA1 atteints de cancer, 13 cancers du sein et/ou de l'ovaire sont associés à la mutation 3600del11. L'âge moyen au diagnostic des 18 cancers du sein est plus précoce (37 ans) que dans notre étude et est relativement dispersé (de 25 à 59 ans) ; de même les 4 cancers de l'ovaire sont diagnostiqués plus tôt (49,5 ans avec un intervalle entre 44 et 55 ans) que dans notre série. Il retrouve parmi les cancers du sein liés à BRCA1 une prédominance du type histologique canalaire (dans 82 % des cas), avec une absence de récepteurs hormonaux (dans 80 % des cas) et 18 % de type médullaire ; 44 % des cancers du sein récidivent dans le sein controlatéral à un délai compris entre 3 et 21 ans. Néanmoins les caractéristiques anatomo-pathologiques et évolutives des cancers liés à la mutation 3600del11 ne sont pas distinguées et on ne peut malheureusement pas comparer nos deux populations porteuses de mutations 3600del11.

Au total il ne semble pas exister de corrélation franche génotype-phénotype concernant la mutation 3600del11 du gène BRCA1. Mais il serait intéressant de regrouper les cas de cancers du sein et de l'ovaire issus des hôpitaux d'Alsace et de Lorraine pour pouvoir disposer d'un nombre plus étoffé de patientes. Un tel groupe génétiquement homogène permettrait d'étudier plus précisément le phénotype des cancers liés aux mutations 3600del11 ainsi que, de manière plus générale, les facteurs associés (reproductifs, environnementaux et génétiques) modifiant l'expression ou la pénétrance des mutations du gène BRCA1.

## IV. IMPLICATIONS PREVENTIVES ET THERAPEUTIQUES

### 1. Dépistage par le test sanguin

Les caractéristiques phénotypiques spécifiques des cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA1 tels que les caractéristiques histologiques, l'âge au diagnostic et la bilatéralité peuvent être utiles à la recherche préférentielle d'une prédisposition génétique liée à une mutation du gène BRCA1.

Lidereau<sup>77</sup> a montré ainsi que, parmi 70 cancers du sein diagnostiqués chez des femmes de moins de 35 ans, 28,6 % des 14 tumeurs de grade 3 et sans expression des récepteurs aux oestrogènes sont associées à des mutations du gène BRCA1 ; seulement 3,6 % des tumeurs avec un autre profil histologique sont associées à des mutations du gène BRCA1 ( $p=0,07$  ;  $OR=10,8$ ). Quand le seul critère utilisé pour le dépistage est la survenue du cancer du sein avant 35 ans, le taux de mutation identifié n'est plus que de 8,6 %. De plus aucun des cas identifiés par les critères morphologiques ne présente d'antécédents familiaux importants de cancer du sein et/ou de l'ovaire. C'est pourquoi, pour les femmes jeunes atteintes de cancer du sein, les critères morphologiques doivent être utilisés pour augmenter la sensibilité des tests sanguins (66 %) et ainsi diminuer le coût du dépistage. Ces critères phénotypiques pourraient être particulièrement bénéfiques chez les patientes dont les antécédents familiaux sont incertains ou inconnus.

Un facteur supplémentaire d'analyse anatomo-pathologique pourrait être représenté par l'étude de l'expression de marqueurs histochimiques telle que la cytokératine 5/6 présente dans les tumeurs de phénotype basal épithélial. Or ce phénotype est rencontré dans les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux oestrogènes ni le c-erbB2, ce qui est le cas dans les tumeurs du sein liées au gène BRCA1<sup>78</sup>.

D'autres techniques d'analyse permettraient d'augmenter la spécificité de classification moléculaire des tumeurs du sein : il s'agit de l'analyse du profil d'expression génique. Néanmoins l'étude de Hedenfalk<sup>49</sup> est basée sur peu de cas : sur 14 cas de cancers du sein dont 7 cancers liés aux mutations BRCA1 et 7 cancers sporadiques, cette méthode a uniquement classé par erreur une tumeur d'origine sporadique comme étant positive pour les

mutations BRCA1 ; les 7 tumeurs BRCA1 sont identifiées correctement par le profil d'expression génique.

De même, les caractéristiques cliniques spécifiques des cancers de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1 tels que l'âge au diagnostic et l'association avec un cancer du sein peuvent être utiles à la recherche préférentielle d'une prédisposition génétique liée à une mutation du gène BRCA1 : ainsi Risch<sup>69</sup> a mis en évidence la présence de 15,4 % de mutation BRCA1 parmi les 136 cancers de l'ovaire diagnostiqués entre 40 et 50 ans.

Enfin la prévalence importante d'une mutation fondatrice dans une population donnée, telle que la mutation 3600del11 en Alsace et en Lorraine permet un diagnostic BRCA bien plus rapide, moins coûteux par la recherche ciblée de cette mutation. En outre, cela autorise à réaliser plus aisément ce test chez les familles avec un risque de cancer plus faible. Néanmoins, dans tous les cas, un séquençage complet des gènes BRCA1 et BRCA2 est réalisé dans un second temps à la recherche d'autres mutations éventuellement associées.

Ce séquençage complet de l'ADN des gènes BRCA met en évidence assez fréquemment des mutations faux sens et des variations introniques dont la signification clinique reste encore à déterminer. Ces variants peuvent être soit associés à des mutations délétères, soit être isolés. Il existe différentes hypothèses concernant leur rôle : ces variants génétiques pourraient modifier la fonction du gène BRCA et ainsi être impliqués dans le développement du cancer ; ils pourraient simplement représenter un polymorphisme du gène sans conséquence fonctionnel. Plusieurs critères épidémiologiques et biochimiques sont utilisés pour essayer d'établir si ces variants sont pathogéniques c'est-à-dire des mutations délétères ou si ce sont des variants neutres c'est-à-dire considérés comme un polymorphisme. En pratique on réalise une étude de liaison soit à partir de critères biochimiques, soit en étudiant des familles informatives. Les tests biochimiques étudient la protéine, sa fonctionnalité et déterminent si la position du variant se situe dans un domaine fonctionnel ou hautement conservé. L'étude de liaison peut aussi se faire à partir de familles informatives. Les paramètres pris en compte sont la symptomatologie clinique et les données épidémiologiques : on recherche alors si ce variant a déjà été répertorié dans d'autres familles associées à des cancers.

Dans l'étude récente de Majdak<sup>79</sup> comportant 205 cas de cancers ovariens, 16 cancers présentent des variants non classifiés des gènes BRCA1 et BRCA2. Les cancers ovariens associés aux variants partagent des caractéristiques phénotypiques communes avec les cancers ovariens liés aux mutations tronquantes du gène BRCA1 et aux cancers d'origine sporadique

mais n'ont aucun impact sur la survie ni sur la récurrence. Néanmoins le nombre de variants génétiques est trop petit pour porter des conclusions définitives.

L'étude de Gomez-Garcia<sup>80</sup>, quant à elle, montre que pour la majorité des 24 patientes présentant des variants non classifiés, il est raisonnable d'ignorer la présence des variants dans la pratique clinique et de baser le conseil génétique sur l'histoire familiale.

## **2. Traitement, prévention et dépistage**

Les cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1 présentent des caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives particulières comme nous l'avons vu plus haut. Ces différences phénotypiques ont des implications thérapeutiques, préventives et de dépistage chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 : ceci concerne tout particulièrement la place de l'irradiation mammaire dans le traitement adjuvant du cancer du sein, l'utilisation des antioestrogènes, la réalisation de la mastectomie prophylactique et de l'annexectomie bilatérale prophylactique, et la surveillance ou le dépistage par IRM mammaire.

En pratique, trois situations cliniques peuvent être individualisées chez ces patientes porteuses de la mutation BRCA1 :

- Soit la patiente est atteinte d'un cancer du sein
- Soit la patiente est atteinte d'un cancer de l'ovaire
- Soit la patiente est indemne

Nous allons analyser ces différentes situations.

### **A. Patientes porteuses de la mutation BRCA1 et atteintes d'un cancer du sein :**

#### **1) Traitement curatif**

Tout d'abord il faut rappeler que la plupart du temps, le statut BRCA n'est pas connu avant l'intervention sauf lorsque le cancer est diagnostiqué au cours d'un dépistage chez une patiente dont la présence d'une mutation BRCA est déjà identifiée ; ou bien dans de très rares cas lorsque l'intervention est différée par l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, ce qui permet de connaître les résultats d'un test sanguin prescrit suite au diagnostic du cancer du sein.

Considérons uniquement le cas où le résultat du test sanguin est connu avant l'intervention. La présence d'une prédisposition génétique dans le gène BRCA1 permet-elle alors de réaliser une procédure conservatrice associant une mastectomie partielle à une radiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ?

Comme nous l'avons vu précédemment, les différentes études divergent quant à l'augmentation du taux de récurrences locales dans les cancers d'origine génétique par rapport aux cancers sporadiques. Néanmoins les études<sup>60, 61</sup> qui retrouvent une élévation du nombre de récurrences locales, évoquent plutôt l'apparition de secondes tumeurs primitives que des récurrences vraies. Ainsi ces nouvelles tumeurs n'auraient pas un grand impact sur la survie<sup>62</sup>. De plus Pierce<sup>81</sup> note qu'il n'y a pas de preuve d'un éventuel accroissement des réactions sévères du tissu normal résiduel et des cancers radio-induits chez les patientes porteuses de mutations BRCA quand il compare 71 cancers du sein liés à BRCA à 213 cancers sporadiques traités par mastectomie partielle et radiothérapie. Par ailleurs, les différentes études<sup>57, 60, 61</sup> rapportent que le risque de cancer du sein controlatéral est supérieur au risque de cancer du sein homolatéral et le délai d'apparition du cancer controlatéral est plus court par rapport au développement du cancer homolatéral. Ceci pourrait être expliqué par la capacité de stérilisation des foyers tumoraux occultes par l'irradiation mammaire du sein traité. Cette hypothèse est étayée par une étude *in vitro* qui a montré que les tumeurs liées aux gènes BRCA1 et 2 seraient plus sensibles aux radiations ionisantes<sup>82</sup>. Un mécanisme probable pourrait être lié à la perte de l'expression de bcl2 dans les tumeurs liées à des mutations du gène BRCA1, augmentant ainsi l'apoptose des cellules tumorales BRCA1 en réponse au traitement.

C'est pourquoi une mastectomie partielle associée à une radiothérapie semble être une procédure acceptable pour ces patientes présentant un cancer du sein et une prédisposition génétique.

## **2) Mesures préventives et surveillance**

### *a) Mammectomie controlatérale prophylactique*

Notre étude, comme les différents essais<sup>55, 57, 61</sup>, démontre que le risque de cancers du sein controlatéral chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 et 2 est très augmenté et supérieur au risque homolatéral et doit être pris en considération dans la stratégie thérapeutique.

Différentes options thérapeutiques ou préventives peuvent être utilisées pour minimiser ce risque : soit une procédure radicale telle que la mammectomie controlatérale prophylactique, soit une surveillance mammaire associée à des mesures préventives telle que l'utilisation d'anti-oestrogènes et/ou la réalisation d'une annexectomie bilatérale prophylactique.

La mammectomie controlatérale prophylactique réduit clairement le risque de cancer du sein controlatéral : ainsi le risque de controlatéralité diminue de 91 %, indépendamment de l'effet de l'ovariectomie bilatérale prophylactique, dans l'étude de TC van Sprundel<sup>83</sup> : cet auteur a suivi, pendant 3,5 ans, 79 patientes porteuses de mutation BRCA (60 % de BRCA1) ayant subi une mastectomie controlatérale prophylactique avec ablation de la plaque aréolomammelonnaire et 69 patientes porteuses de mutation BRCA (55 % BRCA1) suivies intensivement par mammographie annuelle et examen clinique semi-annuel. Il rapporte l'apparition d'un seul cancer invasif du tissu mammaire résiduel parmi les patientes ayant subi une mammectomie prophylactique pendant que 6 cancers sont observés dans le groupe bénéficiant d'une surveillance. Néanmoins, cette réduction de risque de cancer du sein controlatéral ne s'accompagne pas d'un bénéfice en terme de survie global, après ajustement par rapport à l'effet d'une ovariectomie prophylactique. Un suivi plus long est cependant nécessaire pour quantifier le réel impact de cette procédure radicale sur la survie spécifique liée au cancer du sein controlatéral.

Goldflam<sup>84</sup> et son équipe ont cherché à déterminer les indications de la mastectomie controlatérale prophylactique : ceci en essayant d'identifier les facteurs prédictifs de malignité ou de maladie précancéreuse dans le sein controlatéral. Parmi 239 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce ayant subi cette intervention, l'histologie lobulaire, l'association de lésions précancéreuses (hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ), la présence de récepteurs hormonaux, et l'âge au diagnostic du premier cancer sont des facteurs prédictifs de controlatéralité. Or la biologie du cancer lié à des mutations BRCA1 est différente et la progression du cancer est accélérée sans passer le plus souvent par le stade de lésions précancéreuses<sup>45</sup>. De plus cette étude porte sur une population de patientes hétérogènes dont seulement 58,6 % ont des antécédents familiaux et il est difficile d'extrapoler ces conclusions chez des patientes porteuses de mutations BRCA1.

Néanmoins l'âge au diagnostic du premier cancer doit être pris en compte dans la discussion d'une mastectomie prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 : en effet, le risque de l'apparition d'un cancer controlatéral dépend de l'âge au diagnostic du

premier cancer comme le montre l'étude de Verhoog<sup>85</sup> : ainsi le risque actuariel à 10 ans de controlatéralité est de 40 % chez 124 femmes de moins de 50 ans et de 12 % chez 40 femmes porteuses de mutations *BCA1* de plus de 50 ans.

L'histoire familiale est un autre facteur à intégrer dans la décision : dans le cas des familles porteuses de mutations, les patientes présentant un antécédent familial de cancer du sein avant la ménopause ont 5 fois plus de risque de développer un cancer du sein bilatéral ; de même les patientes ont un risque augmenté de cancer bilatéral si leurs sœurs sont atteintes de cancers bilatéraux du sein.

Enfin, récemment, l'équipe de Broeks<sup>86</sup> a mis en évidence une augmentation du risque de cancer controlatéral d'un facteur 6,5 chez les patientes présentant la mutation 1100del C du gène *CHEK2*. C'est pourquoi, dans le futur, cette mutation pourrait être recherchée pour évaluer le risque de controlatéralité chez les patientes jeunes atteintes d'un cancer du sein.

Au total, le choix de cette intervention est souvent entrepris par une femme très anxieuse du fait d'une importante histoire familiale de cancer du sein. Cette décision doit être prise après une information complète des risques et des bénéfices attendus d'une telle intervention et des alternatives possibles. Il est important que les patientes réalisent que, bien que cette procédure diminue leur risque de cancer controlatéral, il n'y a pas de preuve que cela induise un bénéfice en terme de survie. Bien évidemment, quand une mastectomie controlatérale prophylactique est envisagée, il faut prendre en compte le pronostic lié au premier cancer : si le risque de métastase ou de décès est supérieur au risque de second cancer, il faut conseiller de ne pas la réaliser.

La mammectomie controlatérale prophylactique est alors le plus souvent réalisée dans un second temps. Elle est alors fréquemment associée à une mammectomie homolatérale de régularisation et à une reconstruction mammaire. La réalisation de ces multiples interventions augmente ainsi le risque de complications péri-opératoires et de réopérations<sup>87</sup>.

Enfin, cette procédure « drastique » a un impact psychologique non négligeable : 6 % des 296 patientes ayant subi une mastectomie controlatérale prophylactique regrettent leur décision et 16 % des 111 patientes bénéficiant d'une reconstruction ne sont pas satisfaites du résultat<sup>88</sup>.

### *b) Autres mesures*

D'autres mesures peuvent être proposées à la patiente : il s'agit d'une surveillance mammaire au mieux réalisée par IRM et des mesures préventives telles que l'hormonothérapie et de l'annexectomie prophylactique. Les publications suivantes suggèrent qu'un traitement par hormonothérapie et une ovariectomie réduiraient significativement l'apparition secondaire des cancers du sein chez les patientes porteuses de mutations BRCA.

2 études analysent plus particulièrement l'effet du Tamoxifène chez les patientes porteuses de mutations.

L'étude rétrospective de Narod<sup>42</sup> comporte 209 cas de cancer du sein bilatéral et 384 cas de cancer unilatéral chez des femmes mutées BRCA dont 80 % de patientes porteuses de mutations BRCA1 ; ces femmes ont répondu à un questionnaire portant sur l'utilisation ou non du Tamoxifène\* 10 ans après le diagnostic initial. L'analyse multivariée retrouve, pour l'ensemble des patientes mutées, une diminution du risque de cancer controlatéral de 50 % (IC=0,28-0,89) grâce à l'utilisation du Tamoxifène\* ; cette diminution est plus élevée chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 par rapport aux patientes porteuses de mutations BRCA2 : la réduction est respectivement de 62 % (IC=0,19-0,74) et 37 % pour les femmes porteuses de mutation BRCA1 et pour les patientes porteuses de mutation BRCA2. Cette diminution du risque est plus élevée après 2 à 4 ans de traitement et lorsque le traitement par Tamoxifène\* est associé à une ovariectomie prophylactique (réduction de 84 % du risque de cancer controlatéral). L'effet du Tamoxifène\* persisterait environ 10 ans après le traitement. De plus l'ovariectomie et la chimiothérapie présentent un effet protecteur indépendant et puissant de récurrence controlatérale : elles diminuent le risque de cancer du sein controlatéral de 58 % et 60 % respectivement. La réduction du risque lié à l'ovariectomie persisterait plus de 10 ans après sa réalisation ; l'effet de la chimiothérapie persisterait moins longtemps et serait lié à l'éradication de petits foyers tumoraux plutôt qu'à l'altération de la fonction ovarienne car l'effet protecteur persiste quand il n'existe pas de ménopause artificielle.

Une deuxième étude<sup>89</sup>, rétrospective, a analysé le pronostic des cancers liés à BRCA1 suite à l'adjonction de Tamoxifène\* chez 292 femmes juives ashkénazes atteintes d'un cancer du sein dont 31 patientes porteuses de mutations fondatrices du gène BRCA1 ; le suivi médian des patientes est de 8,9 ans. L'analyse multivariée montre que le risque relatif de décès par cancer du sein est augmenté (RR=2,16 avec IC=1-4,68 et p=0,05) pour les femmes porteuses de mutations BRCA1 n'ayant pas reçu de Tamoxifène\*. A l'inverse, pour les femmes ayant reçu du Tamoxifène\*, la présence d'une mutation BRCA1 constitue un facteur de pronostic

favorable avec une diminution non significative du risque de décès (RR=0,30 avec IC=0,04-2,49 et p=0,27). Ces données pourraient donc suggérer que le Tamoxifène\* a un effet bénéfique chez les femmes présentant des mutations du gène BRCA1, sans tenir compte de la présence de récepteurs oestrogéniques au niveau des cancers du sein. Néanmoins il faut souligner la largeur de l'intervalle de confiance et l'absence de significativité du résultat.

L'efficacité importante du Tamoxifène\* dans les cancers du sein liés aux mutations du gène BRCA1 semble paradoxale par rapport au taux élevé de cancers n'exprimant pas de récepteurs oestrogéniques. Malheureusement la présence ou non de récepteurs oestrogéniques n'est disponible que dans peu de cas de ces 2 publications et le mécanisme d'action du Tamoxifène\* dans les cancers du sein liés au gène BRCA1 n'est pas encore élucidé. Une hypothèse permettant d'expliquer la sensibilité des cellules tumorales BRCA1 aux antioestrogènes malgré la négativité fréquente des récepteurs aux oestrogènes des tumeurs du sein liées au gène BRCA1 est celle d'une « downrégulation » des récepteurs. Ce mécanisme de défense cellulaire permettrait de protéger la cellule vis-à-vis du stimulus oestrogénique prolifératif non contrôlé par la protéine BRCA1<sup>48</sup> mais les cellules garderaient une hormonosensibilité en cas d'utilisation d'antioestrogènes.

Comme nous l'avons plus haut dans l'étude de Narod<sup>42</sup>, l'ovariectomie diminue le risque de cancer du sein controlatéral de 58 %. Ce pourcentage est en accord avec ceux retrouvés dans 3 études analysant l'effet de l'annexectomie prophylactique en prévention primaire chez les patientes porteuses de mutations BRCA. Nous détaillerons les résultats de ces 3 publications dans le chapitre de la prévention primaire. En outre le principal bénéfice de l'annexectomie est la diminution importante du risque de cancer de l'ovaire. C'est pourquoi l'ovariectomie est recommandée<sup>19</sup> chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 et atteintes d'un cancer du sein mais elle doit être pratiquée à partir de 40 ans et le projet parental acquis.

### 3) Synthèse

Au total, le traitement par mammectomie totale du cancer du sein et la mammectomie controlatérale prophylactique peuvent être clairement envisagées comme une option stratégique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant une prédisposition génétique au gène BRCA1.

Néanmoins une mastectomie partielle associée à une radiothérapie, et à une hormonothérapie dès que possible, reste une option raisonnable chez les patientes qui désirent une attitude conservatrice. Une surveillance mammaire étroite est alors réalisée au mieux par imagerie par

résonnance magnétique mammaire permettant un diagnostic plus précoce de second cancer dans le sein homolatéral et controlatéral.

Mais dans tous les cas, une ovariectomie bilatérale prophylactique doit être proposée avec insistance dès que le projet parental est réalisé car elle réduit aussi bien le risque secondaire de cancer du sein que le risque de cancer de l'ovaire.

Au final, la décision revient à une patiente bien informée quant aux risques de récurrence et à l'impact sur la survie de chacune des stratégies thérapeutiques. Cette décision très personnelle fait intervenir le système de valeur de chacune des patientes et doit être respectée par le praticien.

### **B. Patientes porteuses de la mutation BRCA1 et atteintes d'un cancer de l'ovaire :**

Le traitement du cancer de l'ovaire lié aux mutations BRCA1 ne diffère pas de celui instauré dans les cancers de l'ovaire d'origine sporadique : il associe un traitement chirurgical de cytoréduction maximale et une chimiothérapie. Une chirurgie de 2<sup>nd</sup>e look est réalisée éventuellement en fonction des données de la première chirurgie, de l'apparition d'une récurrence loco-régionale et de la réponse à la chimiothérapie. Néanmoins il semble exister une meilleure chimiosensibilité au cisplatine ; cette meilleure réponse à la chimiothérapie améliorerait ainsi le pronostic des cancers de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1. Des études avec de plus grands effectifs sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

De plus, les patientes porteuses de mutations BRCA1 atteintes de cancer de l'ovaire gardent un risque élevé de cancer secondaire du sein. C'est pourquoi des mesures doivent être mises en œuvre pour dépister à un stade précoce le cancer du sein. Nous citerons uniquement ces mesures dans ce paragraphe car elles sont développées dans le chapitre suivant : il s'agit d'un dépistage mammaire par mammographie, échographie ou IRM mammaire.

### **C. Patientes porteuses de la mutation et indemnes :**

Les patientes indemnes dont la mutation du gène BRCA1 est connue présentent un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou un cancer de l'ovaire<sup>5</sup>. C'est pourquoi ces patientes bénéficient d'un dépistage et de mesures préventives spécifiques. Le dépistage mammaire est réalisé soit par mammographie, soit par échographie, soit au mieux par IRM mammaire. Le dépistage du cancer de l'ovaire, bien que peu efficace, est effectué par une échographie-doppler vaginale et un dosage du marqueur tumorale CA125. Les mesures

préventives sont soit médicales par un traitement antihormonal mais ces médicaments n'ont pas encore l'autorisation de mise sur le marché en France, soit chirurgicales par une mammectomie bilatérale prophylactique et/ou par annexectomie bilatérale prophylactique.

Ces différentes mesures sont appliquées aussi bien pour les patientes porteuses de mutations BRCA1 que pour les patientes porteuses de mutations BRCA2 ; il faut noter que les différentes publications étudiées distinguent rarement les femmes présentant une mutation BRCA1 des femmes porteuses de mutations BRCA2 ainsi que des patientes à haut risque de cancer mais sans mutations identifiées.

Développons dans les paragraphes suivants ces différentes mesures.

### **1) Imagerie par résonance magnétique mammaire :**

Nous allons analyser quatre essais référents récents<sup>90-94</sup> dans la surveillance par IRM de patientes à haut risque de cancer du sein (tableau 9). Les quatre essais étudiés sont des essais prospectifs mais non randomisés. Ils concernent le suivi de patientes à haut risque de cancer dont les patientes porteuses de mutations BRCA, et dans certaines études, les patientes aux antécédents personnels de cancer du sein. Toutes ces femmes sont suivies par IRM et/ou mammographie et/ou échographie. Cette surveillance s'échelonne sur une durée comprise entre 33<sup>90</sup> et 64<sup>94</sup> mois, chez un nombre de patientes étudiées compris entre 236<sup>91</sup> et 1909<sup>90</sup>, et de 42 ans d'âge moyen avec des différences d'âge comprises entre 19 et 72 ans<sup>90</sup>.

L'IRM détecte un taux de cancer dont les carcinomes canaux in situ compris entre 2<sup>90</sup> à 9 %<sup>91</sup>. Ce dernier taux est particulièrement élevé et peut être expliqué par la sélection de la population suivie puisqu'elle ne comprend que des patientes porteuses de mutations BRCA donc à très haut risque de développer un cancer.

Ces différents essais illustrent parfaitement les avantages et les inconvénients de l'IRM

#### *a) Avantages de l'IRM:*

Les différents essais prospectifs mais non randomisés retrouvent une sensibilité supérieure et constante, de l'imagerie par résonance magnétique par rapport à la mammographie dans l'identification des cancers invasifs. Ceci dès le premier tour de dépistage, même à un âge plus avancé et ce d'autant plus que l'on étudie une population porteuse de la mutation BRCA1<sup>92</sup>.

Ainsi l'IRM a une sensibilité moyenne de 79 % comparée à 37,5 % pour la mammographie. Cette sensibilité est augmentée quand on combine l'IRM et la mammographie puisque qu'elle atteint 90 %. Néanmoins cette sensibilité dépend des critères ACR appliqués pour la réalisation d'un contrôle histologique. En effet une IRM est considérée positive, chez ces patientes à haut risque, dans l'étude de Kriege<sup>90</sup> et Leach<sup>92</sup> pour les lésions classées ACR 3 (donc probablement bénignes) alors qu'elle est jugée positive dans l'étude de Warner<sup>91</sup> pour les lésions classées ACR 4 (suspicion de malignité).

Cette différence de sensibilité rendant le dépistage du cancer du sein moins sensible à la mammographie peut être expliquée par une densité mammaire souvent plus importante chez ces patientes jeunes dont le dépistage est initié plus précocement. Ceci particulièrement chez les patientes porteuses de mutations BRCA1 et 2<sup>95</sup>. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la prévalence des cancers de forme ronde (carcinomes médullaires) est plus élevée et la vitesse de croissance de ces tumeurs, souvent de haut grade histopronostique, est plus grande chez les patientes porteuses de mutations BRCA1<sup>96</sup>.

Néanmoins l'IRM est moins sensible que la mammographie dans l'identification des carcinomes canaux in situ<sup>90, 92</sup>.

De plus, l'IRM permet de réaliser un bilan préthérapeutique lors de la découverte d'une lésion : elle estime de façon plus précise la taille tumorale, elle recherche une multifocalité et une controlatéralité et guide ainsi la procédure thérapeutique.

Enfin, le dépistage par IRM pourrait améliorer le pronostic du cancer du sein.

Ainsi l'IRM détecte le cancer à un stade plus précoce, quand il est encore curable : seulement 4 cancers détectés par IRM sur 35 (soit 11 %)<sup>92</sup> et 9 cancers sur 45 (soit 20 %)<sup>90</sup> présentent une atteinte ganglionnaire. Alors que dans la plupart des études concernant le dépistage sans IRM chez ces patientes à haut risque, on retrouve 30 à 45 % d'atteinte ganglionnaire<sup>97</sup>. Néanmoins dans l'étude de Kriege<sup>90</sup> comprenant un dépistage à partir de 25 ans, par mammographie et IRM annuelles, et examen clinique semi annuel, 35 % des cancers détectés chez les patientes porteuses de mutations présentent une taille supérieure à 20 mm. Ceci pose donc la question d'un dépistage avec un intervalle plus court dans cette population cible.

L'IRM améliorerait aussi le pronostic en diminuant le nombre de cancers d'intervalle détectés c'est-à-dire les cancers apparus entre deux imageries : ainsi seulement deux cancers d'intervalle sont survenus sur 1881 dépistages par IRM<sup>92</sup>

Néanmoins il n'est pas encore prouvé que la mortalité soit diminuée par l'utilisation de l'IRM mammaire. Et, pour des questions d'éthique, des essais randomisés comparant la surveillance mammographique à l'IRM ne pourront pas être réalisés pour en juger.

*b) Inconvénients de l'IRM :*

Globalement le dépistage par IRM est moins spécifique que la mammographie-échographie. Ceci a pour conséquences une augmentation de la morbidité, et une augmentation des coûts liés à un surcroît d'intervention pour en faire la preuve diagnostique. Ainsi l'IRM a une spécificité moyenne de 91 % alors que celle de la mammographie atteint 96 %.

De plus la valeur prédictive moyenne des biopsies recommandées par l'IRM n'est que de 51 % c'est-à-dire qu'environ une biopsie recommandée par l'IRM (ACR4 et 5) sur deux retrouve une lésion maligne. Néanmoins cela reste acceptable dans le cadre d'un examen de dépistage.

En outre les biopsies et le repérage avant chirurgie sont délicats pour les lésions non visibles à la mammographie et à l'échographie<sup>98</sup>. Ainsi dès que possible, les biopsies sont guidées plus facilement par l'échographie ou la mammographie.

Enfin il reste le problème de l'accès, du temps, du coût de l'IRM (10 fois supérieur à la mammographie), ainsi que l'acceptabilité de l'examen.

*c) Synthèse :*

L'IRM pourrait devenir une option préférentielle<sup>19</sup> au vu des différents essais référents. D'ailleurs Warner<sup>99</sup> propose une surveillance simple par IRM chez ces femmes à haut risque, en pouvant omettre éventuellement la mammographie. Cette surveillance est en train d'être mise en place au Centre Alexis Vautrin pour toutes les patientes porteuses de mutations BRCA.

Mais il reste des questions en suspend:

La mortalité du cancer du sein est-elle réellement diminuée par le dépistage par IRM ? Même si on peut le suspecter, aucun essai randomisé ne l'a encore prouvé à ce jour.

A quel âge faut-il débiter et terminer le suivi par IRM ? A quel intervalle ?

Ainsi Tilanus-Linthors<sup>100</sup> tente d'y répondre en étudiant la vitesse de croissance du cancer chez ces patientes à haut risque dont les patientes porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2. Il rapporte que, après analyse multivariée, l'âge d'apparition du cancer est le seul facteur corrélé avec la vitesse de croissance de prolifération maligne. Les caractéristiques du groupe à risque étudié, c'est-à-dire la présence ou non d'une mutation BRCA ou le statut ménopausique ne rentrent pas en compte. C'est pourquoi l'intervalle de dépistage conseillé serait semi annuel avant 40 ans, annuel entre 40 et 50 ans et tous les 2 ans entre 50 et 60 ans. Un dépistage précoce, vers 30 ans, est recommandé pour les patientes porteuses de mutation BRCA car elles développent leur cancer plus tôt en général.

## 2) Autres moyens de dépistage du cancer du sein

### a) Examen clinique

Une étude rétrospective<sup>97</sup> concernant un programme de dépistage par mammographie annuelle et examen clinique semi-annuel révèle que chez 1198 femmes à haut risque dont 128 présentant des mutations BRCA, 1 seul cas de cancer du sein sur 35 a été détecté par le seul examen clinique. Ceci au cours d'une durée moyenne de suivi de 3 ans.

L'avis des experts<sup>19</sup> est donc de préconiser cet examen avec une interrogation sur l'âge de début (20-25 ans) et sur la périodicité (4 ou 6 mois).

### b) Imagerie conventionnelle

#### - Mammographie

Le dépistage par mammographie entre 50 et 75 ans, tous les 2 ans, a bien démontré son efficacité dans la population générale en réduisant la mortalité liée au cancer du sein. C'est pourquoi ces données ont été extrapolées chez ces patientes à haut risque qui développent dans 50 % des cas leur cancer avant 50 ans<sup>5</sup>. Ainsi, comme aucun essai randomisé sur le dépistage mammaire chez ces femmes n'a été réalisé, un suivi mammographique annuel à partir de 30 ans avait été proposé<sup>101</sup>. Or à ce jeune âge, et particulièrement chez les femmes porteuses de mutation BRCA1<sup>95</sup>, la densité mammaire est plus grande, la prévalence des cancers médullaires<sup>96</sup> (dont les contours sont arrondis) est plus importante, et les tumeurs malignes, souvent de grade III, ont une vitesse de croissance plus rapide. La sensibilité de la mammographie est alors diminuée.

De plus, la sensibilité aux radiations des seins des femmes porteuses de mutation pourrait être plus forte que celle de la population générale<sup>102</sup>. La dose de rayons X délivrée étant d'autant plus forte que le sein est dense. Ce qui est le cas chez la femme jeune, porteuse de mutation.

Néanmoins, la mammographie numérique plein champ, dont l'efficacité en dépistage semble identique à celle de la mammographie argentique (FDA 2002), aurait une sensibilité augmentée avec un système d'aide au diagnostic par ordinateur DAO. Par ailleurs, la numérisation de la mammographie réduit de 25 % environ la dose glandulaire moyenne.

#### **- Echographie mammaire**

L'étude de Warner<sup>91</sup> et de Kuhl<sup>93</sup> retrouve une sensibilité moins importante de l'échographie par rapport à l'IRM. La sensibilité n'est respectivement que de 33 % pour l'échographie par rapport à 77 % pour l'IRM et de 40 % pour l'échographie par rapport à 91 % pour l'IRM.

Néanmoins, une échographie mammaire complémentaire augmente la sensibilité de la mammographie. Mais le nombre de faux positifs de la mammographie est alors plus important.

De plus, l'échographie mammaire complémentaire diminue le nombre de faux positifs de l'IRM, quand il existe une corrélation lésionnelle entre l'échographie et l'IRM<sup>103</sup>.

Enfin, l'échographie facilite le guidage et la réalisation des biopsies.

Cependant une étude prospective est nécessaire pour évaluer le rôle précis de l'échographie couplée à l'examen clinique, dans le cadre du dépistage des patientes à haut risque de cancer.

#### *c) Synthèse*

A partir de l'expertise de 2004, les auteurs<sup>19</sup> recommandent le dépistage annuel à partir de 30 ans par couple mammographie-échographie (système numérique et DAO en option) pour les seins dont la densité mammographique est classée 3 ou 4, et parfois 2. Une incidence de face et en oblique externe associée à une double lecture comparative des clichés est préconisée. Une cytoponction ou une microbiopsie pour les anomalies probablement bénignes (ACR 3) est conseillée plutôt qu'une simple surveillance.

N.B.: il est préconisé une mammographie avant et après une grossesse.

### 3) Prévention du cancer du sein et de l'ovaire :

#### a) Gestes chirurgicaux

##### - Mammectomie prophylactique

3 études démontrent clairement la réduction du risque du cancer du sein après mammectomie bilatérale prophylactique chez les patientes porteuses de mutations BRCA :

Une étude<sup>104</sup> rétrospective comprend 214 femmes à haut risque (dont 26 porteuses de mutations BRCA) ayant subi une mastectomie : 3 cancers sont diagnostiqués sur un suivi de 13,4 ans, alors que 30 à 53 cas de cancer du sein sont attendus ce qui réalise une réduction de risque de 90 %. Néanmoins cette efficacité peut être surestimée car 6 cancers occultes découverts sur la pièce de mammectomie prophylactique sont exclus alors qu'ils auraient du être pris en compte.

Une autre<sup>105</sup> étude, prospective, a suivi 139 femmes porteuses de mutations BRCA pendant 3 ans : aucun cancer n'est diagnostiqué chez les 76 patientes ayant subi une mammectomie alors que 8 cancers sont apparues chez les 63 patientes bénéficiant d'une surveillance : cela réalise une réduction du risque de cancer du sein de 100 %. Néanmoins cette efficacité peut être surestimée car 58 % ont subi en plus une ovariectomie et le suivi est très court.

Enfin une dernière étude<sup>106</sup>, prospective, compare l'incidence du cancer du sein chez des femmes porteuses de mutations BRCA pendant un suivi de 6,4 ans : un groupe de 105 patientes ayant bénéficié d'une mammectomie prophylactique est apparié à un groupe de 378 patientes n'ayant pas subi cette intervention : 2 cancers apparaissent dans le premier groupe, alors que 184 cancers sont diagnostiqués dans le second groupe : ainsi la mammectomie prophylactique est associée à une réduction de 95 % du risque du cancer du sein (OR=0,05 avec un IC =0,01-0,22) et une réduction de 91 % après exclusion des ovariectomies prophylactiques (OR=0,09 avec un IC=0,02-0,38).

Au total la mammectomie prophylactique semble être la stratégie la plus efficace avec une diminution du risque de 90 à 100 % ; le risque d'échec dépend du volume et de la densité mammaire, du type de mammectomie et de l'expérience du chirurgien.

Néanmoins, il s'agit d'une procédure mutilante qui peut avoir des conséquences psychologiques et sexuelles ; l'étude de Hatcher<sup>107</sup> ne retrouve pas de modification sexuelle après l'intervention chez 79 patientes ayant subi une mammectomie. Il rapporte même une diminution de l'anxiété lié à la peur de l'apparition d'un cancer chez ces patientes.

C'est pourquoi les experts<sup>19</sup> indiquent que le choix de cette mesure préventive doit être prise, après concertation pluridisciplinaire, par une patiente avertie des avantages, des risques et des alternatives après un délai de réflexion de 6 mois (ainsi qu'une consultation auprès d'un psychologue). L'intervention est alors réalisée après 30 ans : il s'agit soit d'une mammectomie totale ou d'une mammectomie avec conservation de l'étui cutané (skin sparing mastectomy) associée éventuellement à une reconstruction mammaire immédiate.

#### **- Annexectomie bilatérale prophylactique :**

L'étude prospective de Kauff<sup>108</sup> compare l'incidence du cancer du sein, du cancer de l'ovaire et du péritoine chez 170 femmes porteuses d'une mutation BRCA (dont 61 % porteuses de mutations BRCA1) pendant un suivi moyen de 24,2 mois : 98 patientes subissent une annexectomie et 72 choisissent une surveillance ovarienne par échographie vaginale et dosage du CA125 : 3 cancers du sein et 1 cancer du péritoine apparaissent chez les femmes ménopausées par annexectomie et 8 cancers du sein, 4 cancers de l'ovaire et 1 cancer du péritoine surviennent chez les femmes bénéficiant d'une surveillance. Ainsi l'annexectomie réduit de 75 % (IC=0,08-0,74) l'apparition des cancers du sein ou les cancers ovariens, tubaires et péritonéaux. Cette diminution du risque de cancers liés aux gènes BRCA n'est pas influencée par le statut BRCA1 ou BRCA2. De plus dans cette série, seulement 4 % des annexectomies percoelioscopiques sont associés à des complications opératoires ce qui réalise une balance bénéfices-risques très en faveur de cette procédure pour prévenir les cancers précédemment cités.

La deuxième étude<sup>109</sup> compare l'incidence du cancer du sein chez 241 femmes mutées BRCA dont 83 % de mutations BRCA1 ayant entrepris une ovariectomie (réalisée à un âge médian de 39,4 ans) ou n'ayant pas bénéficié de cette intervention : pendant un suivi moyen de 8 ans, 21 cancers du sein sont diagnostiqués chez 99 patientes ayant réalisé l'annexectomie ; 60 cancers sont apparus chez 142 patientes n'ayant pas bénéficié de cette intervention. Cela réalise une réduction du risque de 53 % (OR=0,47 avec IC=0,29-0,77). Cette diminution du risque persiste chez 19 patientes ayant bénéficié d'une annexectomie après 50 ans (OR=0,53) mais l'intervalle de confiance est large (IC=0,10-2,7).

Une dernière étude<sup>110</sup> compare rétrospectivement 1439 patientes atteintes d'un cancer du sein porteuses de mutations BRCA dont 1060 liés à BRCA1 à 1866 femmes indemnes appariées par l'année de naissance et la présence d'une mutation dans les gènes BRCA. L'auteur montre que la réalisation d'une ovariectomie diminue de 56 % le risque de cancer du sein chez les

patientes BRCA1. De plus cette réduction de risque est plus grande si l'annexectomie est réalisée avant 40 ans et la protection persistait durant 15 ans après l'intervention ; il existe une diminution faible (OR=0,44) du risque de cancer du sein même après 50 ans : cependant cette réduction du risque est non significative (p=0,48) et le nombre de patientes de plus de 50 ans est trop faible (5 cas) pour porter des conclusions.

Il faut signaler que le principal intérêt de l'annexectomie bilatérale prophylactique démontré par l'étude de Kauff<sup>108</sup> et Rebbeck<sup>109</sup> est une réduction du risque de cancer de l'ovaire de 85 à 96 % ; le risque d'échec est lié à l'apparition de carcinome primitif du péritoine.

En effet le dépistage annuel par échographie vaginale et dosage du CA125 chez des femmes à risque familial augmenté de cancer de l'ovaire est inefficace dans la détection de tumeurs à un stade suffisamment précoce pour influencer le pronostic comme le démontre la publication de Stirling<sup>70</sup>. Dans cette étude comprenant 1110 femmes à risque augmenté de cancer de l'ovaire, la moitié des cancers ovariens identifiés par ces méthodes de dépistage sont déjà à un stade avancé. De plus, la valeur prédictive positive de l'échographie n'est que de 17 % et l'association avec le dosage du CA125 mène à un nombre élevé de faux positifs conduisant à des interventions chirurgicales non nécessaires. Comme le suggère cette publication, le dépistage annuel par échographie vaginale et dosage du CA125 chez des femmes à risque familial augmenté de cancer de l'ovaire est inefficace dans la détection de tumeurs à un stade suffisamment précoce pour influencer le pronostic. Néanmoins comme la relation entre le stade tumoral et le pronostic semble différent dans le cas des cancers liés au gènes BRCA, le dépistage par échographie vaginale annuelle et dosage CA125 semi-annuel pourraient être proposé chez les femmes porteuses de mutation ne désirant pas d'ovariectomie prophylactique.

Enfin, eu égard à l'incidence et au pronostic du cancer du sein et de l'ovaire, à l'efficacité préventive de l'ovariectomie par rapport au cancer de l'ovaire et au cancer du sein, le gain d'espérance de vie (de 0,3 à 1,7 ans) par cette mesure prophylactique est maximum entre 40 et 60 ans<sup>111</sup>. C'est pourquoi les experts<sup>19</sup> recommandent la réalisation d'une annexectomie per-coelioscopique chez les patientes BRCA 1 à partir de 40 ans et du projet de grossesse acquis sans prendre en compte les spécificités de l'histoire familiale c'est-à-dire les organes atteints et l'âge au diagnostic. Un délai de réflexion de 4 mois avec une consultation auprès d'un psychologue est nécessaire avant l'intervention.

L'association avec un traitement de la ménopause semble possible jusqu'à 50 ans après analyse des cas individuels. Ce traitement est prescrit plutôt dans le but d'améliorer la qualité de vie des patientes souvent très gênées par les symptômes liés à la ménopause artificielle. Cette supplémentation oestrogénique de courte durée influence peu l'espérance de vie de ces patientes ménopausées à un jeune âge<sup>112</sup>. De plus l'effet protecteur de l'annexectomie semble persister malgré l'adjonction d'un traitement hormonal.

b) *Mesures préventives médicales : chimio-prophylaxie par Tamoxifène\**

King<sup>113</sup> étudie l'incidence du cancer du sein chez des patientes porteuses de mutations BRCA bénéficiant d'une prévention primaire par Tamoxifène\* : dans un sous groupe de l'étude de 8 patientes porteuses de mutations BRCA1 et atteintes d'un cancer du sein, le Tamoxifène ne diminue pas le risque de cancer du sein pendant un suivi de 3 ans : le risque relatif est de 1,67 avec un intervalle de confiance de 0,32 à 10,7. Néanmoins il faut être prudent car dans cette étude l'échantillon de BRCA1 est très faible, et l'intervalle de confiance est large et non significatif. C'est pourquoi des études avec un effectif plus important de patientes porteuses de mutations BRCA1 sont nécessaires pour déterminer la place de la chimio-prophylaxie par Tamoxifène\* chez ces patientes.

#### 4) Synthèse :

Quelles que soient les options de prévention et de dépistage décrites dans ce chapitre, c'est la personne intéressée et donc la patiente, qui joue le rôle le plus important dans le choix des différentes stratégies de prise en charge. Le médecin n'ayant en réalité qu'un devoir d'information et de conseil.

Les études de ce chapitre présentent le plus souvent des limites méthodologiques par manque d'effectifs, non randomisation et manque de recul. Les positions des expertises de mars 2004<sup>19</sup> ne sont que des recommandations (d'après les SOR –Standards Options Recommandations- des centres anti-cancéreux basées sur des niveaux de preuves) et ne peuvent donc prétendre à une stabilité importante.

Cependant, bien que la stratégie de chirurgie prophylactique des seins et des ovaires reste la plus efficace. La stratégie de chirurgie prophylactique ovarienne, associée à une surveillance mammaire par imagerie au mieux par IRM mammaire (et à une chimioprophylaxie dès

l'AMM) pourrait la concurrencer, ce d'autant plus, qu'elle tient compte davantage de la qualité de vie des patientes<sup>114</sup>.

Ci-joint une liste des combinaisons rationnelles de prise en charge :

Mastectomie prophylactique	Annexectomie bilatérale prophylactique	Dépistage par imagerie du sein	Prévention par Tamoxifène (pas d'AMM)	Analyse comparative
	OUI	OUI		Rationnel
	OUI		OUI	Rationnel
OUI	OUI			Rationnel
	OUI	OUI	OUI	Rationnel mais bénéfique risque de la chimioprévention est pénalisé par l'impact sur le risque de cancer du sein de l'ovariectomie et du dépistage
OUI	OUI	OUI		Rationnel mais faible impact du dépistage par imagerie

## CONCLUSION

Cette étude, rétrospective et descriptive portant sur 54 cancers du sein et 24 cancers de l'ovaire, a permis de dégager quelques particularités phénotypiques des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1.

Ainsi les cancers du sein liés au gène BRCA1 présentent plusieurs facteurs péjoratifs : ils surviennent à un jeune âge, ils sont fréquemment de haut grade, ils expriment rarement des récepteurs hormonaux et l'évolution est souvent marquée par la survenue de seconds cancers du sein, particulièrement au niveau du sein controlatéral; ils présentent aussi des facteurs de bon pronostic tels que la surreprésentation des cancers de type médullaire et un plus faible taux d'envahissement ganglionnaire. Ceci est conforme aux données de la littérature ; par contre, le taux de survie des cancers du sein de notre série est relativement élevé mais ceci pourrait être lié au caractère rétrospectif de notre étude.

Au contraire, les cancers de l'ovaire liés au gène BRCA1 ne semblent pas présenter de caractéristiques anatomo-pathologiques particulières à part la survenue à un âge plus jeune et la moindre fréquence des tumeurs borderline et des tumeurs mucineuses. Par ailleurs, la survie des cancers de l'ovaire à un stade avancé semble améliorée. Mais il faut rester prudent quant à son interprétation car il s'agit d'une étude rétrospective n'ayant sélectionné que les patientes survivantes.

Au total, les résultats de notre série, en accord avec les données de la littérature, sont en faveur d'une histoire biologique et d'un comportement particulier des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1. Il en découle des implications spécifiques thérapeutiques, préventives et de dépistage pour les patientes porteuses de mutations BRCA1 indemnes ou atteintes de cancers du sein et de l'ovaire.

Par contre notre étude ne permet pas d'identifier une corrélation génotype-phénotype liée à la mutation la plus fréquente du quart nord-est de la France. Néanmoins notre série ne comporte que 43 cas de cancers du sein ou de l'ovaire liés à la mutation 3600del11 du gène BRCA1, ce qui ne permet pas de porter des conclusions définitives. C'est pourquoi, une étude avec un effectif plus important est nécessaire : elle pourrait associer, par exemple, les cas de cancers liés à la mutation 3600del11 retrouvés en Alsace à ceux du Centre Alexis Vautrin.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77(11):2318-24.
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182):66-71.
3. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996; 12(3):333-7.
4. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559):789-92.
5. 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(5):1117-30.
6. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1997; 349(9064):1505-10.
7. Thompson D, Easton D. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(4):329-36.
8. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181):2088-90.
9. Perrin-Vidoz L, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, et al. The nonsense-mediated mRNA decay pathway triggers degradation of most BRCA1 mRNAs bearing premature termination codons. *Hum Mol Genet* 2002; 11(23):2805-14.

10. **Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. Nat Genet 1995; 11(2):198-200.**
11. **Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. Am J Hum Genet 1997; 60(5):1079-84.**
12. **Philippe. hum. mutation in process.**
13. **Knudson AG, Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. Cancer Res 1985; 45(4):1437-43.**
14. **Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. Nature 1997; 386(6627):761, 763.**
15. **Cornelis RS, Neuhausen SL, Johansson O, et al. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Genes Chromosomes Cancer 1995; 13(3):203-10.**
16. **Crook T, Brooks LA, Crossland S, et al. p53 mutation with frequent novel condons but not a mutator phenotype in BRCA1- and BRCA2-associated breast tumours. Oncogene 1998; 17(13):1681-9.**
17. **Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. Science 1994; 266(5182):120-2.**
18. **Thompson. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. Nat Genet 1995; 9:444-450.**
19. **Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. Bull Cancer 2004; 91(3):219-37.**
20. **Muller D, Bonaiti-Pellie C, Abecassis J, et al. BRCA1 testing in breast and/or ovarian cancer families from northeastern France identifies two common mutations with a founder effect. Fam Cancer 2004; 3(1):15-20.**
21. **Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. Br J Cancer 1997; 76(1):1-14.**

22. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52(10):2984-6.
23. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996; 13(1):114-6.
24. Longy M. [Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach]. *Bull Cancer* 2001; 88(12):1153-8.
25. Figer A, Kaplan A, Frydman M, et al. Germline mutations in the PTEN gene in Israeli patients with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome and women with familial breast cancer. *Clin Genet* 2002; 62(4):298-302.
26. Bay JO, Uhrhammer N, Stoppa-Lyonnet D, Hall J. [Role of the ATM gene in genetic predisposition to cancer]. *Bull Cancer* 2000; 87(1):29-34.
27. Easton DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994; 66(6 Suppl):S177-82.
28. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(10):919-32.
29. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002; 86(1):76-83.
30. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3):676-89.
31. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(16):1215-23.
32. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(20):1409-15.
33. Narod S, Lynch H, Conway T, et al. Increasing incidence of breast cancer in family with BRCA1 mutation. *Lancet* 1993; 341(8852):1101-2.

34. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117(6):988-91.
35. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14):1094-8.
36. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(23):1773-9.
37. 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; 339(7):424-8.
38. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(4):235-40.
39. Gayther SA, Mangion J, Russell P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997; 15(1):103-5.
40. Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68(2):410-9.
41. Ginolhac SM, Gad S, Corbex M, et al. BRCA1 wild-type allele modifies risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 germ-line mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(2):90-5.
42. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000; 356(9245):1876-81.
43. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18(4):287-95.

44. **Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst 1998; 90(15):1138-45.**
45. **Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Cancer 2003; 97(1):1-11.**
46. **Foulkes WD. Re: Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96(13):1040-1; author reply 1041.**
47. **Eerola H, Heikkila P, Tamminen A, et al. Relationship of patients' age to histopathological features of breast tumours in BRCA1 and BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. Breast Cancer Res 2005; 7(4):R465-9.**
48. **Pujol P, This P, Noruzinia M, et al. [Are the hereditary forms of BRCA1 and BRCA2 breast cancer sensitive to estrogens?]. Bull Cancer 2004; 91(7-8):583-91.**
49. **Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. N Engl J Med 2001; 344(8):539-48.**
50. **Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. Lancet 1998; 351(9099):316-21.**
51. **Eisinger F, Nagues C, Birnbaum D, et al. Low frequency of lymph-node metastasis in BRCA1-associated breast cancer. Lancet 1998; 351(9116):1633-4.**
52. **Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, et al. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. Cancer 2003; 98(8):1569-77.**
53. **Goffin JR, Chappuis PO, Begin LR, et al. Impact of germline BRCA1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow up data. Cancer 2003; 97(3):527-36.**
54. **Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. Nature 2002; 418(6900):823.**

55. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2328-35.
56. Pierce. Ten-year outcome of breast-conserving surgery and radiotherapy in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations: results from an international collaboration. Presented at 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio 2003; abstract.
57. Robson M, Svahn T, McCormick B, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a clinic-based series. *Cancer* 2005; 103(1):44-51.
58. Delaloge. Young age is the major predictor of local relapse among conservatively treated BRCA1-, BRCA2-, or non BRCA-linked hereditary breast cancer. *Proceedings of ASCO 2003; Abstract.*
59. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41(15):2304-11.
60. Seynaeve C, Verhoog LC, van de Bosch LM, et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2004; 40(8):1150-8.
61. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359(9316):1471-7.
62. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95(10):2059-67.
63. Moller P, Borg A, Evans DG, et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101(6):555-9.
64. 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. Breast Cancer Res 2004; 6(1):R8-R17.**
- 65. Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. Ann Oncol 2005.**
  - 66. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. Jama 2000; 283(17):2260-5.**
  - 67. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. N Engl J Med 1996; 335(19):1413-6.**
  - 68. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. Cancer 2003; 97(9):2187-95.**
  - 69. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2001; 68(3):700-10.**
  - 70. Stirling D, Evans DG, Pichert G, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. J Clin Oncol 2005; 23(24):5588-96.**
  - 71. Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. Hum Pathol 2000; 31(11):1420-4.**
  - 72. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. J Clin Oncol 2002; 20(2):463-6.**
  - 73. Buller RE, Shahin MS, Geisler JP, et al. Failure of BRCA1 dysfunction to alter ovarian cancer survival. Clin Cancer Res 2002; 8(5):1196-202.**
  - 74. Neuhausen SL. Ethnic differences in cancer risk resulting from genetic variation. Cancer 1999; 86(11 Suppl):2575-82.**

75. **Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. Lancet 1998; 352(9137):1337-9.**
76. **Fricker JP, Muller D, Cutuli B, et al. [Germ-line mutations of the BRCA1 gene in northeastern France]. Bull Cancer 2000; 87(10):739-44.**
77. **Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH, et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. Cancer Res 2000; 60(5):1206-10.**
78. **Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95(19):1482-5.**
79. **Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, et al. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. Cancer 2005; 104(5):1004-12.**
80. **Gomez-Garcia EB, Ambergen T, Blok MJ, van den Wijngaard A. Patients with an unclassified genetic variant in the BRCA1 or BRCA2 genes show different clinical features from those with a mutation. J Clin Oncol 2005; 23(10):2185-90.**
81. **Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. J Clin Oncol 2000; 18(19):3360-9.**
82. **Baeyens A, Thierens H, Claes K, et al. Chromosomal radiosensitivity in breast cancer patients with a known or putative genetic predisposition. Br J Cancer 2002; 87(12):1379-85.**
83. **van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer 2005; 93(3):287-92.**
84. **Goldflam K, Hunt KK, Gershenwald JE, et al. Contralateral prophylactic mastectomy. Predictors of significant histologic findings. Cancer 2004; 101(9):1977-86.**

85. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83(3):384-6.
86. Broeks A, de Witte L, Nooijen A, et al. Excess risk for contralateral breast cancer in CHEK2\*1100delC germline mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83(1):91-3.
87. Zion SM, Slezak JM, Sellers TA, et al. Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. *Cancer* 2003; 98(10):2152-60.
88. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(6):546-52.
89. Foulkes WD, Goffin J, Brunet JS, et al. Tamoxifen may be an effective adjuvant treatment for BRCA1-related breast cancer irrespective of estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19):1504-6.
90. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5):427-37.
91. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama* 2004; 292(11):1317-25.
92. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365(9473):1769-78.
93. Kuhl CK, Schrading S, Weigel S, et al. [The "EVA" Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period]. *Rofo* 2005; 177(6):818-27.

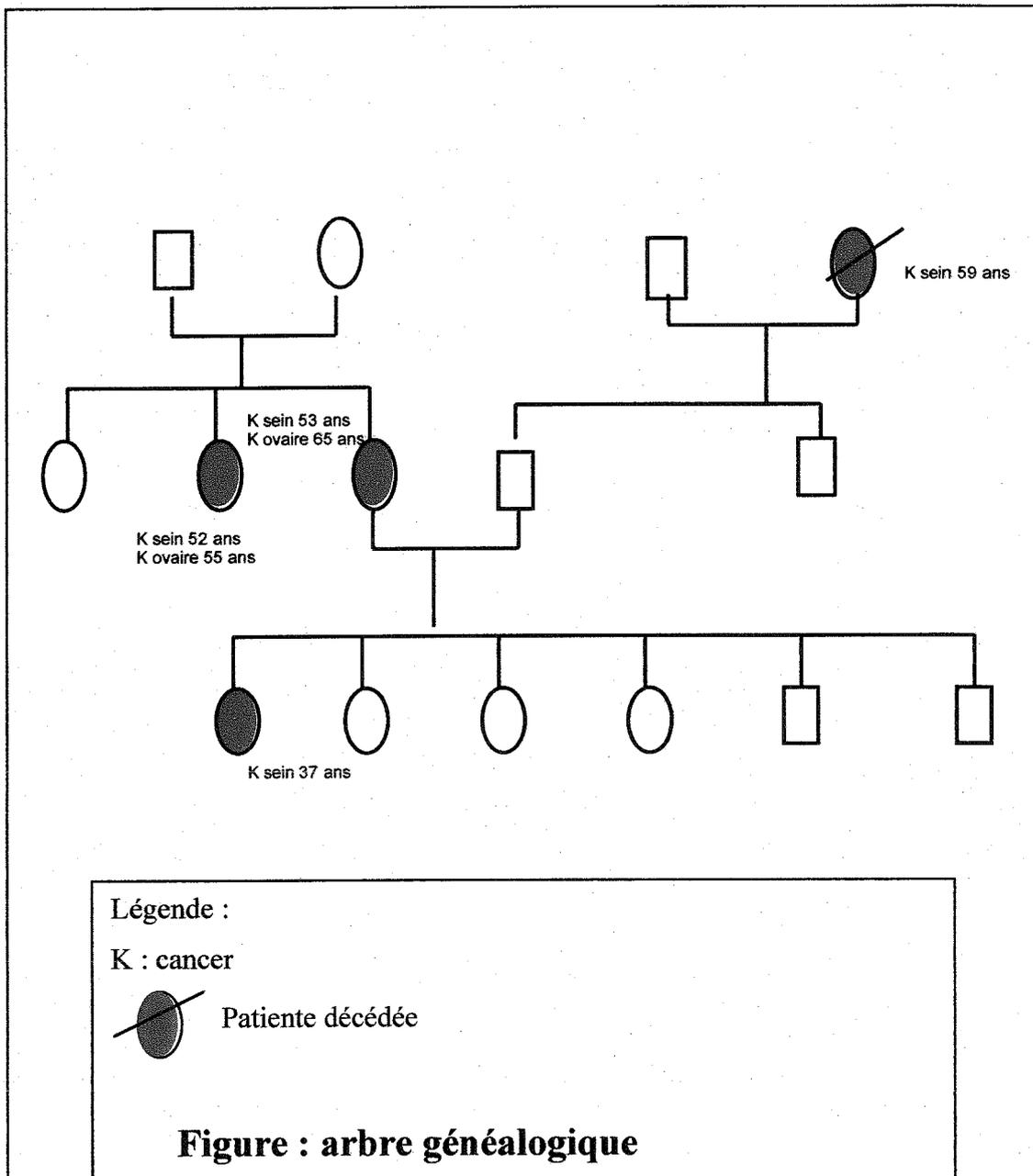
94. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8469-76.
95. Huo Z, Giger ML, Olopade OI, et al. Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Radiology* 2002; 225(2):519-26.
96. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002; 102(1):91-5.
97. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):924-30.
98. Bedrosian I, Schlenker J, Spitz FR, et al. Magnetic resonance imaging-guided biopsy of mammographically and clinically occult breast lesions. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(5):457-61.
99. Warner E, Causer PA. MRI surveillance for hereditary breast-cancer risk. *Lancet* 2005; 365(9473):1747-9.
100. Tilanus-Linthorst MM, Kriege M, Boetes C, et al. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy. *Eur J Cancer* 2005; 41(11):1610-7.
101. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 1997; 277(12):997-1003.
102. Abbott DW, Thompson ME, Robinson-Benion C, et al. BRCA1 expression restores radiation resistance in BRCA1-defective cancer cells through enhancement of transcription-coupled DNA repair. *J Biol Chem* 1999; 274(26):18808-12.

103. **Sim LS, Hendriks JH, Bult P, Fook-Chong SM. US correlation for MRI-detected breast lesions in women with familial risk of breast cancer. Clin Radiol 2005; 60(7):801-6.**
104. **Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001; 93(21):1633-7.**
105. **Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2001; 345(3):159-64.**
106. **Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22(6):1055-62.**
107. **Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. Bmj 2001; 322(7278):76.**
108. **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(21):1609-15.**
109. **Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346(21):1616-22.**
110. **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; 23(30):7491-6.**
111. **Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis--effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 1997; 336(20):1465-71.**
112. **Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. J Clin Oncol 2004; 22(6):1045-54.**

113. **King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. Jama 2001; 286(18):2251-6.**
114. **van Roosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF, et al. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. J Clin Oncol 2002; 20(8):2092-100.**



# ANNEXES



Mutations			Nombre de familles (n=51)				Nombre de cas		
Exon	altération	effet	Cancer du sein et de l'ovaire (n=32)	Cancer de ovaire uniquement (n=2)	Cancer du sein uniquement (n=16)	NR (n=1)	Cancer du sein	Cancer de ovaire	% de cancer de l'ovaire
11	3600del11	Décalage de lecture	16	1	7		80	33	29
2	C153T	Non sens	1				4	3	43
5	327delA	Décalage de lecture			1		2		
5	C47Y	Faux sens			1		4		
6	C360T	Non sens	1				2	2	50
11	916del2	Décalage de lecture	1		1		7	1	12,5
11	912del2	Décalage de lecture			1		7		
11	1158del2	Décalage de lecture	1				7	1	12,5
11	1506delA	Décalage de lecture	1				1	4	80
11	2826del2	Décalage de lecture	1				2	2	50
11	3447del4	Décalage de lecture			1		5		
11	3450del4	Décalage de lecture	1				4	1	20
11	3595del4	Décalage de lecture	1				2	4	67
11	4045delA	Décalage de lecture			1		5		
11	4184del4	Décalage de lecture	1				6	2	25
11	3427insT	Décalage de lecture	2	1			6	7	54
11	G1737T	Non sens	1				4	1	20
11	c.3960C>T	Non sens	1		1		7	2	22
11	C5873A	Non sens			1		2		
12	C4302T	Non sens	1				4	1	20
20	5382insC	Décalage de lecture	1				2	2	50
2	M18T	Faux sens de signification inconnue	1				2	2	50
11	A973G	Faux sens de signification inconnue			1		2		
Total des mutations diverses			16	1	9		69	26	29

Tableau 1 : Spectre mutationnel

	BRCA1(n=62)	3600 del 11(n=34)	Mutations diverses (n=28)	P
<b>ORIGINE GEOGRAPHIQUE</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Lorraine	47 (76)	30 (88)	17 (61)	
Autres pays ou département	15 (24)	4 (12)	11 (39)	
Vosges	27 (44)	20 (59)	7 (25)	0,01
	BRCA1 (n=52)	3600 del 11 (n=30)	Mutations diverses(n=22)	
<b>FACTEURS DE RISQUE OU DE PROTECTION</b>	<b>moyenne (intervalle)</b>	<b>moyenne (intervalle)</b>	<b>moyenne (intervalle)</b>	
Age des premières règles en années	13,3 (11-17)	13,5 (11-16)	13 (11-17)	0,25
Parité	2,1 (0-6)	2,3 (0-6)	2 (0-5)	0,45
Gestité	2,9 (0-8)	3,1 (0-8)	2,6 (1-5)	0,45
Age de la première grossesse en années	25,6 (17-35)	25 (17-35)	26,3 (20-33)	0,48
Body mass index en kg/m2	23 (19-38)	24 (20-37)	23 (19-38)	
Ménopause au moment du diagnostic	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Post-ménopause	10 (22)	5 (20)	5 (25)	0,69
Pré-ménopause	35 (78)	20 (80)	15 (75)	
Inconnu	7	5	2	
<b>AGE MOYEN DU DIAGNOSTIC en années (intervalle)</b>	<b>44,7 (29-72)</b>	<b>45,3 (30-63)</b>	<b>43,7 (29-72)</b>	<b>0,65</b>
Répartition de l'age du diagnostic	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
20-29 ans	1 (2)	0	1 (5)	
30-39 ans	20 (38)	11 (37)	9 (41)	
40-49 ans	14 (27)	7 (23)	7 (32)	
50-59 ans	14 (27)	10 (33)	4 (18)	
60-69 ans	2 (4)	2 (7)	0	
70-80 ans	1 (2)	0	1 (4)	

Tableau 2 : Origine géographique des patientes et caractéristiques épidémiologiques des cancers du sein

<b>CHIRURGIE</b>	<b>BRCA1 (n=53)</b>	<b>3600 del 11 (n=30)</b>	<b>Mutations diverses(n=23)</b>	<b>p</b>
Chirurgie radicale n (%)	23 (43)	14 (47)	9 (39)	0,58
Chirurgie conservatrice n (%)	30 (57)	16 (53)	14 (61)	
<b>RADIOTHERAPIE</b>	<b>BRCA1 (n=54)</b>	<b>3600 del 11 (n=31)</b>	<b>Mutations diverses (n=23)</b>	
<b>RADIOTHERAPIE SEIN</b>				
n (%)	49 (92)	26 (87)	23 (100)	0,07
Inconnu	1	1	0	
<b>RADIOTHERAPIE GANGLIONNAIRE</b>				
n (%)	32 (65)	19 (70)	13 (59)	0,41
Inconnu	5	4	1	
<b>CHIMIOOTHERAPIE</b>				
n (%)	39 (76)	21 (75)	18 (78)	0,78
Inconnu	3	3	0	
<b>HORMONOTHERAPIE</b>				
n (%)	10 (20)	4 (15)	6 (27)	0,31
Inconnu	5	4	1	
<b>ANNEXECTOMIE BILATERALE PROPHYLACTIQUE SECONDAIRE</b>	<b>BRCA1 (n=40)</b>	<b>3600 del 11 (n=22)</b>	<b>Mutations diverses (n=18)</b>	
n (%)	24 (62)	12 (57)	12 (67)	0,54
Inconnu	1	1	0	

Tableau 3 : Cancers du sein, modalités thérapeutiques

	BRCA1 (n=54)	3600 del 11 (n=31)	Mutations diverses (n=23)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>CARACTERE INVASIF</b>				
Carcinome micro-invasif	2 (4)	2 (8)	0	
Carcinome infiltrant	47 (96)	24 (92)	23 (100)	0,17
Carcinome in situ	0	0	0	
Inconnu	5	5	0	
<b>TYPE HISTOLOGIQUE</b>				
Carcinome canalaire	40 (85)	21 (87,5)	19 (83)	0,51
Carcinome lobulaire	2 (4)	1 (4)	1 (4)	
Autre type histologique	7 (15)	2 (8)	5 (22)	
Inconnu	7	7	0	
sous-type médullaire	4 (9)	0	4 (17)	0,02
<b>GRADE HISTOPRONOSTIQUE</b>				
Grade III	36 (84)	20 (83)	16 (84)	0,99
Grade II	7 (16)	4 (17)	3 (16)	
Inconnu	11	7	4	
<b>TAILLE TUMORALE</b>				
pT1	22 (45)	12 (44)	10 (45)	0,98
pT2	25 (51)	14 (52)	11 (50)	
pT3	2 (4)	1 (4)	1 (5)	
Inconnu	5	4	1	
<b>ATTEINTE GANGLIONNAIRE</b>				
pN +	21 (42)	13 (48)	8 (35)	0,4
pN -	29 (58)	14 (52)	15 (65)	
Inconnu	4	4	0	
<b>RECEPTEURS HORMONAUX</b>				
RHE -	32 (70)	18 (75)	14 (64)	0,4
RHE+	14 (30)	6 (25)	8 (36)	
Inconnu	8	7	1	
RHP -	32 (71)	18 (78)	14 (64)	0,28
RHP+	13 (29)	5 (22)	8 (36)	
Inconnu	9	8	1	
<b>AUTRES CARACTERISTIQUES</b>				
Atteinte plurifocale	8 (16)	3 (12)	5 (22)	0,45
Inconnu	5	5	0	
Composante in situ associée	25 (60)	16 (64)	9 (53)	0,54
Inconnu	12	6	6	

Tableau 4 : Cancers du sein, caractéristiques anatomo-pathologiques

	<b>BRCA1 (n=54)</b>	<b>3600 del 11 (n=31)</b>	<b>Mutations diverses (n=23)</b>	<b>P</b>
<b>SUIVI</b> moyen en années (intervalle)	9,5 (1-24)	9,5 (1-24)	9,6 (2-22)	0,79
<b>DECES</b>				
n (%)	8 (15)	5 (16)	3 (13)	0,75
Inconnu	0	0	0	
<b>METASTASES</b>				
n (%)	11 (21)	5 (17)	6 (26)	0,4
Inconnu	1	1	0	
<b>RECIDIVES LOCALES</b>				
	<b>BRCA1 (n=30)</b>	<b>3600 del 11 (n=16)</b>	<b>Mutations diverses (n=14)</b>	
n (%)	8 (28)	4 (27)	4 (29)	0,91
Inconnu	1	1	0	
Délai moyen en années (intervalle)	11,6 (4-19)	9,75 (4-17)	13,5 (7-19)	
<b>RECIDIVES CONTROLATERALES</b>				
	<b>BRCA1 (n=49)</b>	<b>3600 del 11 (n=28)</b>	<b>Mutations diverses (n=21)</b>	
n (%)	17 (36)	10 (38)	7 (33)	0,77
Inconnu	2	2	0	
Délai moyen en années (intervalle)	8,5 (3-19)	9,6 (4-19)	8,3 (3-17)	

**Tableau 5 : Cancers du sein, caractéristiques évolutives**

	<b>BRCA1 (n=21)</b>	<b>3600del11 (n=12)</b>	<b>Mutations diverses (n=9)</b>	<b>p</b>
<b>FACTEURS DE RISQUE OU DE PROTECTION</b>	<b>moyenne (intervalle)</b>	<b>moyenne (intervalle)</b>	<b>moyenne (intervalle)</b>	
Age des premières règles en années	14,1 (11-17)	14,6 (11-16)	13,6 (12-17)	0,22
Parité	2,1 (0-5)	2 (0-5)	2,3 (1-4)	0,37
Gestité	3,1 (0-6)	2,5 (0-0)	3,5 (2-6)	0,66
Age de la première grossesse en années	25,3 (20-34)	26 (20-34)	24,6 (21-29)	0,38
Body mass index en kg/m2	26,3	24,9	27,7	
Ménopause au moment du diagnostic du cancer de l'ovaire	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Post-ménopause	13 (62)	8 (67)	5 (56)	0,78
Pré-ménopause	8 (38)	4 (33)	4 (44)	
<b>AGE MOYEN DU DIAGNOSTIC en années (intervalle)</b>	<b>53,5 (40-65)</b>	<b>55,2 (42-65)</b>	<b>51,3 (40-61)</b>	<b>0,3</b>
<b>TRAITEMENT</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>CHIRURGIE</b>				
Exérèse	19 (90)	11 (92)	8 (89)	0,83
Exploratrice	2 (10)	1 (8)	1 (11)	
2nd look	12 (57)	6 (50)	6 (67)	0,66
<b>CHIMIOTHÉRAPIE</b>				
Initiale	20 (95)	11 (92)	9 (100)	0,48
de rattrapage	12 (57)	7 (58)	5 (56)	0,9
<b>AUTRES TRAITEMENTS</b>	<b>9 (43)</b>	<b>3 (25)</b>	<b>6 (67)</b>	<b>0,06</b>

**Tableau 6 : Cancers de l'ovaire, caractéristiques épidémiologiques et thérapeutiques**

<b>ANATOMOPATHOLOGIE</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>STADE FIGO</b>				
IV	2 (10)	<b>2 (17)</b>	0	0,71
III	13 (62)	6 (50)	7 (78)	
II	5 (24)	3 (25)	2 (22)	
I	1 (4)	1 (8)	0	
<b>TYPE HISTOLOGIQUE</b>				
Séreux	14 (78)	<b>8 (80)</b>	6 (75)	0,8
Autre	4 (22)	2 (20)	2 (25)	
Inconnu	3	2	1	
<b>GRADE</b>				
III	10 (48)	5 (42)	5 (56)	0,82
II	9 (43)	6 (50)	3 (33)	
I	2 (9)	1 (8)	1 (11)	
<b>ÉVOLUTION DANS LES STADES AVANCES</b>	<b>BRCA1 (n=15)</b>	<b>3600del11 (n=8)</b>	<b>Mutations diverses (n=7)</b>	
SUIVI moyen en années (intervalle)	7,5 (2-18)	7,4 (3-12)	7,6 (2-18)	
<b>RECIDIVES LOCO-REGIONALES n (%)</b>	10 (67)	7 (87,5)	3 (43)	0,07
Délai moyen de la récurrence loco-régionale en années (intervalle)	2,6 (1-5)	2,7 (1-5)	2,3 (1-3)	
<b>EVOLUTION METASTATIQUE n (%)</b>	7 (47)	3 (37,5)	4 (57)	0,45
Délai moyen des métastases en années (intervalle)	3,1 (0-8)	1,7 (0-5)	4,2 (2-8)	
<b>DECES n (%)</b>	6 (40)	3 (37,5)	3 (43)	0,83
Délai moyen du décès en années (intervalle)	4,2 (2-6)	4 (3-6)	4,3 (2-6)	

**Tableau 7 : Cancers de l'ovaire, caractéristiques anatomo-pathologiques et évolutives**

Etudes	Nombre de patientes BRCA	suivi (années)	Récidive locale à 10 ans (%)	Cancer controlatéral à 10 ans (%)
Haffty <sup>61</sup>	22 BRCA dont 15 BRCA1	12,7	41	42
Pierce <sup>56</sup>	170 BRCA	8,3	12,5	25
Delaloge <sup>58</sup>	37 BRCA1	9,5	9	non réalisé
Seynaeve <sup>60</sup>	26 BRCA	6,1	30	non disponible
Metcalfe <sup>55</sup>	188 BRCA	9,2	9,8	29,5
Robson <sup>57</sup>	95 BRCA dont 68 BRCA1	6,3	13,6	37,6
Notre étude	30 BRCA1	10,9	10	24

**Tableau 8 : Taux de récurrences locales et de cancers controlatéraux dans les différentes études**

Site des études	Type d'étude	suivi moyen (mois)	Nombre de patientes	Nombre de BRCA	Age moyen	Nombre de cancers détectés (%)	Sensibilité(%)				Spécificité(%)			VPP des biopsies basées sur l'IRM
							Mammo	IRM	Mammo + IRM	Echo-graphie	Mammo	IRM	Echographie	
HOLLANDE (Kriege <sup>90</sup> et al, 2004)	Prospective, multicentrique (6 centres)	33	1909	358 dont 276 BRCA1	40 (19-72)	45 (2)	40	71	89	Non réalisé	95	90	Non réalisé	57
CANADA (Warner <sup>91</sup> et al, 2004)	Prospective, unicentrique	36	236	236	47 (26-65)	22 (9)	36	77	86	33	99,8	95	96	46
ANGLETERRE (Leach <sup>92</sup> et al, 2005)	Prospective, multicentrique (13 centres)	36	649	120 dont 82 BRCA1	40 (31-55)	35 (5)	40	77	94	Non réalisé	93	81	Non réalisé	Non disponible
ALLEMAGNE (Kuhl <sup>93, 94</sup> et al, 2005)	Prospective multicentrique (4 centres)	64	529	Non réalisé	42 (27-59)	43 (8)	33	91	93	40	97	97	90,5	50

Tableau 9 : Dépistage par IRM mammaire dans les différentes études





VU

NANCY, le **22 novembre 2005**

Le Président de Thèse

**Professeur François GUILLEMIN**

NANCY, le **16 décembre 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **29 décembre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

**Professeur J.P. FINANCE**

Résumé de la thèse :

**5 à 10 % des cancers du sein et de l'ovaire ont une composante héréditaire forte, dont la majorité est liée à 2 gènes : BRCA1 et BRCA2. Les cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1 semblent partager une histoire naturelle et un comportement biologique différents des autres cas de cancers du sein et de cancer de l'ovaire. Cette hypothèse est étayée par les différences phénotypiques anatomo-cliniques et pronostiques observées dans notre étude concernant 54 cas de cancers du sein et 21 cas de cancers de l'ovaire. Ainsi les cancers du sein liés au gène BRCA1 présentent plus fréquemment des facteurs péjoratifs : il s'agit le plus souvent de cancers, survenant chez une femme jeune, de haut grade, sans récepteurs hormonaux et dont l'évolution est fréquemment marquée par la survenue de seconds cancers mammaires particulièrement au niveau du sein controlatéral ; par contre 2 facteurs de bon pronostic sont retrouvés dans cette population : une sur-représentation du sous-type médullaire et un plus faible taux d'envahissement ganglionnaire. Enfin la survie du cancer du sein est relativement élevée dans notre série mais ceci pourrait être lié au caractère rétrospectif de l'étude.**

**Le cancer de l'ovaire lié au gène BRCA1, quant à lui, ne possède pas de caractéristiques anatomo-cliniques particulières à part son apparition à un plus jeune âge et une sous-représentation des tumeurs borderline et mucineuses. La survie des cancers de l'ovaire liés au gène BRCA1 semble améliorée.**

**Dans notre travail, nous avons pu identifier une mutation récurrente du gène BRCA1 dans 42 cancers du sein et de l'ovaire : la mutation 3600del11 dont le caractère fondateur a été récemment mis en évidence. Néanmoins, aucune corrélation génotype-phénotype en rapport avec cette mutation n'a pu être mise ici en évidence.**

Titre en anglais :

CLINICO-PATHOLOGICAL FEATURES AND PRONOSTIC IMPACT OF BRCA1  
MUTATIONS IN PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CARCINOMA

Thèse:

Gynécologie-obstétrique

Mots clefs:

Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire, gène BRCA1, mutation fondatrice 3600 del 11

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex