



**HAL**  
open science

# Établissement d'une cohorte de patientes ayant consulté à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et porteuses de la mutation BRCA1-3600del11

Rachelle El Tannouri

► **To cite this version:**

Rachelle El Tannouri. Établissement d'une cohorte de patientes ayant consulté à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et porteuses de la mutation BRCA1-3600del11 : étude descriptive des caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des cancers du sein et de l'ovaire dans cette cohorte : mise en évidence d'un phénomène d'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire. Génétique. Université de Lorraine, 2017. Français. NNT : 2017LORR0072 . tel-01759166

**HAL Id: tel-01759166**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01759166>**

Submitted on 29 May 2019

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

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



## 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>



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**Institut  
de Cancérologie  
de Lorraine**

Alexis Vautrin

**Ensemble, construisons l'avenir**

**Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)**

**Thèse**

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE**

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Rachelle El Tannouri**

**Etablissement d'une cohorte de patientes ayant consulté à l'Institut de  
Cancérologie de Lorraine et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*,  
Étude descriptive des caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques  
des cancers du sein et de l'ovaire dans cette cohorte  
Mise en évidence d'un phénomène d'anticipation génétique dans 38 paires  
mères-filles atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire**

**Le 29/05/2017**

**Membres du jury :**

**Rapporteurs : Dr. Christine MAUGARD**

Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg  
Oncogénétique clinique et moléculaire

**Pr. Jean-Pierre BELLOCQ**

Faculté de Médecine de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre,  
Département de Pathologie, Strasbourg

**Examineurs : Dr. Elisabeth LUPORSI**

Institut de Cancérologie de Lorraine, Inserm  
U954, Vandœuvre-lès-Nancy, Directeur de thèse

**Pr. Eliane ALBUISSON**

IECL CNRS UMR 7502, CHU de Brabois, Université de  
Lorraine, co-directeur de thèse

**Pr. Philippe JONVEAUX**

Laboratoire de Génétique Humaine, CHU de Brabois,  
Inserm U954, Vandœuvre-lès-Nancy

**Pr. Françoise CLAVEL**

Gustave Roussy, Inserm –CESP, E3N, Villejuif

**Nutrition-génétique et exposition aux risques environnementaux, Inserm U954, Faculté de  
Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy**



## Résumé en français

**Etablissement d'une cohorte de patientes ayant consulté à l'Institut de Cancérologie de Lorraine et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, étude descriptive des caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des cancers du sein et de l'ovaire dans cette cohorte et mise en évidence d'un phénomène d'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire**

**Mots-clés :** caractéristiques anatomo-pathologiques, cancer du sein, cancer de l'ovaire, gène *BRCA1*, mutation *3600del11*, anticipation génétique

**Contexte:** La grande majorité des mutations délétères identifiées sur le gène *BRCA1* sont des mutations « privées ». Cependant, certaines d'entre elles proviennent d'un ancêtre commun, à l'origine d'un effet fondateur. Ainsi, la mutation *BRCA1-3600del11* (c.3481\_3491del11, p.Glu1161Phefs\*3) est localisée en France pour 82% des familles porteuses et 85% d'entre elles sont originaires du quart Nord-Est. En 2006, cette mutation représentait respectivement 51,5% et 42,0% de toutes les mutations du gène *BRCA1* identifiées dans les familles lorraines et alsaciennes atteintes d'un cancer du sein et/ou de l'ovaire. En 2004, parmi les 27 cas-index ayant consulté en Alsace et présentant une mutation de *BRCA1*, 37% sont porteurs de cette mutation, tous issus de familles originaires des Vosges, suggérant l'existence d'un effet fondateur. L'identification d'un haplotype commun est venue confirmer l'existence de cette hypothèse. Une équipe alsacienne a mentionné dans deux publications en 2000 et 2004 sur la mise en évidence de la mutation *3600del11* que les caractéristiques des cancers associés à cette mutation, ne plaident pas en faveur d'une relation génotype-phénotype. Or, les caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers associés à cette mutation n'ont pas été abordées par ces deux publications. Nous nous sommes alors posés la question de caractéristiques anatomo-pathologiques particulières des cancers du sein et des cancers de l'ovaire diagnostiqués chez les femmes porteuses de cette mutation dans notre région. Nous nous sommes également posés la question de l'existence d'un phénomène d'anticipation génétique dans ces familles. L'anticipation génétique est la survenue plus précoce d'une pathologie et/ou l'aggravation de ses signes cliniques lors de la transmission d'une mutation d'une génération à la suivante au sein d'une même famille. Très peu d'études ont cherché à mettre en évidence ce phénomène d'anticipation dans des cohortes issues de familles de syndrome sein-ovaire associées à une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. Les études publiées présentaient des biais de sélection du fait de l'inclusion de patients non testés dans leur analyse. Les études publiées sur des cohortes issues de familles présentant une mutation sur le gène *BRCA1/2* suggéraient que le dépistage ciblé et l'excès de surveillance pourraient avoir une influence sur l'âge au diagnostic d'un cancer du sein chez les jeunes femmes incluses.

Les améliorations majeures au niveau de la mammographie et du traitement du cancer du sein, de même que le programme de dépistage organisé pour les femmes de 50 ans et plus sont apparus en

France, après 1980. A notre connaissance, à ce jour, aucune étude n'a été réalisée en France visant à identifier un phénomène d'anticipation génétique dans les familles associées à une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* et à analyser ce phénomène.

**Objectif:** Notre premier objectif est de constituer une première cohorte lorraine de patientes porteuses de la mutation *3600del11* et d'analyser les caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers du sein et de l'ovaire liés à cette mutation. Notre deuxième objectif rechercher l'existence d'une anticipation génétique dans des familles présentant la mutation fondatrice *BRCA1-3600del11*.

**Patientes:** Quatre cent quatre patientes sont porteuses d'une mutation *BRCA1* à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) sur la période s'étendant de 1994 à 2012, parmi elles, nous avons identifié les patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*. Nous avons identifié à l'Institut de Cancérologie de Lorraine, 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire issues de 37 familles présentant le syndrome sein-ovaire associé à cette mutation dont 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein et 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire.

**Méthodes:** Le recueil des données génétiques a été effectué à partir des dossiers familiaux et celui des données cliniques et anatomo-pathologiques à partir des dossiers médicaux et familiaux des patientes de l'ICL. Aussi, la date de naissance, la date du diagnostic et la date du décès des mères et des filles ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les données ont été vérifiées en triple lecture. Une analyse de cohérence a été effectuée sur la base de données obtenues. Une analyse de cohérence a été effectuée sur les données utilisées. Des méthodes statistiques adaptées à la nature et à la distribution des variables ont été utilisées (logiciel SPSS 20).

Nous avons comparé en utilisant le test T apparié, la différence d'âge moyen au diagnostic dans les 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire puis séparément dans les 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein et dans les 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire. De façon à éliminer un biais d'analyse, lié à un effet cohorte secondaire à la mise en place du dépistage organisé (après 1980), nous avons comparé l'âge au diagnostic du cancer du sein et l'âge au décès avant et après 1980, d'abord entre les femmes (mères et filles) puis entre les mères et les filles séparément.

**Résultats :** Sur les 404 patientes initiales, 180 (45%) sont issues de 89 familles distinctes sont associées à la mutation *BRCA1-3600del11*. Cent-vingt deux sur 127 atteintes d'un cancer, ont développé un premier cancer du type sein ou ovaire : 91 (71.7%) un cancer du sein, 31 (24.4%) un cancer de l'ovaire. Dix neuf% des patientes ont présenté un cancer du sein bilatéral, 10% cancer de l'ovaire dans 10% des cas. L'âge moyen au diagnostic des patientes est de 43 ans pour un premier cancer du sein et de 54 ans pour un premier cancer de l'ovaire. Sur les 65 patientes atteintes d'un cancer du sein pour lesquelles nous disposons du statut des récepteurs hormonaux (RH), 31.4% sont RH<sup>+</sup> (au moins l'un des deux types de récepteurs hormonaux : récepteurs aux œstrogènes (RE) ou récepteurs à la progestérone (RP) est exprimé). Parmi les 32 patientes

atteintes d'un cancer du sein pour lesquelles nous disposions du statut HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), 66% ont un statut triple négatif (RE<sup>-</sup>RP<sup>-</sup>HeR2<sup>-</sup>). Quatre-vingt-dix% des tumeurs sont des carcinomes canaux infiltrants et 81% sont de grade 3. Le cancer de l'ovaire est diagnostiqué dans la majorité des cas à un stade avancé. Dix-neuf cas (86,4%) parmi les 22 cas pour lesquels nous disposions du stade tumoral ovarien, ont été identifiés à un stade avec une invasion péritonéale (stade III de la classification FIGO) ou avec des métastases régionales (stade IV). La majorité (71%) des cancers de l'ovaire répertoriés sont de type séreux papillaire.

L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein des mères est de 45.3 ans ( $\pm 10.3$  ans) et celui de leurs filles porteuses de *3600del11* est de 39.8 ans ( $\pm 7.8$  ans). La différence d'âge au diagnostic entre les mères et leurs filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein est de 5.5 ans ( $\pm 11.6$  ans) et est statistiquement significative ( $p=0.026$ ). L'âge moyen au diagnostic du cancer de l'ovaire des filles est significativement inférieur à celui de leurs mères ( $48.6 \pm 8.6$  ans et  $57.23 \pm 12.33$ ,  $p=0.032$ ). La différence d'âge au diagnostic entre les mères et leurs filles atteintes d'un cancer de l'ovaire est de  $8.6 \pm 12.7$  ans.

Nous n'avons pas trouvé de différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes (mères+filles) ayant été atteintes avant 1980 et celles atteintes après 1980 ( $p=0.577$ ). Cependant, l'âge au décès des femmes atteintes après 1980 est supérieur à celui des femmes atteintes avant 1980 ( $p=0.026$ ). En comparant séparément l'âge au diagnostic du cancer du sein entre les mères et les filles diagnostiquées après 1980, nous avons mis en évidence que les filles ont présenté un cancer du sein à un âge plus précoce que celui de leurs mères ( $p=0.002$ ). Nous avons remarqué que l'âge au décès des filles était également plus précoce que celui de leurs mères diagnostiquées après 1980. De plus, ces filles ont présenté des tumeurs mammaires agressives avec un statut RH est négatif.

**Conclusion et perspectives :** Aucune différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes diagnostiquées avant 1980 et celles diagnostiquées après 1980, n'a été observé malgré la mise en place du dépistage organisé. La différence d'âge au diagnostic du cancer du sein étant significative entre les mères et les filles atteintes après 1980, ce résultat procède donc d'une autre cause que l'effet du dépistage mammographique dans notre cohorte. La mise en place du dépistage ciblé pour les femmes à haut risque est trop récente pour qu'elle puisse avoir eu un effet dans notre cohorte.

Avec l'amélioration du traitement du cancer du sein, les femmes traitées pour un cancer du sein après 1980 décèdent à un âge plus tardif que les femmes traitées avant 1980. Après 1980, à l'inverse, les filles porteuses de cette mutation décèdent à un âge plus précoce que leurs mères et présentent un cancer mammaire agressif de statut RH négatif. Nos résultats plaident en faveur d'une anticipation génétique dans les paires mères-filles atteintes d'un premier cancer du sein et issues de familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*.

En comparant l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des filles porteuses d'une mutation *BRCA1-3600del11* à celui de leurs mères, nous avons mis en évidence une différence significative suggérant l'existence d'un phénomène d'anticipation génétique dans notre cohorte. Les résultats obtenus sur notre cohorte de femmes porteuses de cette mutation constituent une référence pour cette mutation spécifique en Lorraine. Cette cohorte devrait être étendue à l'Alsace et permettre ainsi de gagner en puissance pour réaliser des comparaisons avec d'autres cohortes de patientes porteuses de mutations sur *BRCA1*.

## Résumé en anglais

### **Tumor profile of breast and ovarian cancer patients carrying the germline *3600del11 BRCA1* mutation in Lorraine and genetic anticipation in 38 breast and/or ovarian cancer families with the germline *3600del11 BRCA1* mutation**

**Keywords:** pathologic characteristics, breast cancer, ovarian cancer, *BRCA1* gene, *3600del11* mutation, genetic anticipation

**Introduction:** Over 1000 alterations in the *BRCA1* gene have been documented. Most of these are frameshifts and ~10% are missense mutations that generate stop codons leading to a truncated and therefore inactive *BRCA1* protein. In the French population, prevalence of *BRCA1* mutations has been reported in few studies; In a preliminary study of 14 breast and/or ovarian cancer families, a frequent *BRCA1* mutation was detected in five unrelated families; the *c.3481\_3491del11* mutation (BIC: *3600del11*), an 11 base-pair deletion in exon 11 leading to a premature stop codon at 1165. In a second study carried out in 2004 involving 27 index cases, the *c.3481\_3491del11* mutation accounted for 37%. The haplotype analysis of the families carrying the mutation *c.3481\_3491del11*, all originating from Alsace-Lorraine (North-East of France), revealed the presence of a common allele, indicating a founder effect.

**Purpose:** To an attempt to better define the clinical and pathologic characteristics of breast and ovarian cancer related with the *3600del11 BRCA1* mutation, we report our experience with breast and ovarian cancer patients carrying the *3600del11* mutation at the Lorraine Oncology Institute in France. The aim of the current analysis is also to evaluate any differences of breast or ovarian cancer age at diagnosis between mothers and daughters carrying the *c.3481\_3491del11* mutation in the *BRCA1* gene.

**Patients:** Within the population who were referred between 1994 and 2012 to our oncogenetic clinic at the Lorraine oncology institute and who underwent genetic testing for *BRCA1* and *BRCA2*, we identified 404 women carrying a *BRCA1* mutation. Interestingly, 45% (180 of 404) of women with detected *BRCA1* mutation had the germline *3600del11* mutation. These women were members of 89 different families with breast and or ovarian cancer cases. A study cohort of

38 women carrying the c.3481\_3491del11 mutation and affected by first breast or ovarian cancer who reported a first breast or ovarian cancer in their mother carrying the c.3481\_3491del11 mutation, was identified in 37 different families including members with breast and/or ovarian cancer at the Oncology Institute of Lorraine. Twelve mothers underwent genetic testing. Twenty five pairs of the 38 mothers-daughters pairs with c.3481\_3491del11 mutation were affected by breast cancer and 13 pairs by ovarian cancer.

**Methods:** Clinical and genetic data were collected from medical files and family pedigrees. Analyses were conducted for each cancer type. We investigated an early breast cancer detection effect due to early screening programs and also an increased breast tumor aggression. Since major improvements in breast cancer clinical management and imaging techniques appeared after 1980, we compared the age at breast cancer diagnosis and the age at death in mothers and daughters before and after 1980, first, in the group of women including mothers and daughters taken together and then in mothers and daughters separately. Genetic data were retrieved from familial files and clinical and pathological data from medical files. Descriptive statistics for the study population were calculated using the SPSS software (version 20.0).

**Results:** Ninety one patients (71, 7%) were affected by first breast cancer and 31 (24,4%) by ovarian cancer. Breast tumors were identified in 37.4% of cases aged <40 years. Estrogen receptor status and progesterone receptor status were reported to 67 patients. Hormonal receptors status was positive in 31.4% of breast tumors. A triple-negative subtype was found in 21 cases, which accounts for 65.6% of the 32 patients with *3600del11* mutation for whom HER2 status was available. Ovarian tumors of the serous type, which constitute about 71 percent of all epithelial ovarian carcinomas, predominate among patients with *3600del11* mutation. Eighty six per cent of carriers were diagnosed at advanced stages III/IV.

The mean age at breast cancer diagnosis was  $45.28 \pm 10.27$  years in mothers and  $39.80 \pm 7.79$  years in daughters ( $p=0.026$ ). The difference of age at ovarian cancer diagnosis in mother-daughter pairs was  $8.62 \pm 12.76$  years ( $p=0.032$ ). When considering the group of women including mothers and daughters taken together, no significant difference of age at breast cancer diagnosis was found between women affected before 1980 and those affected after 1980 ( $p=0.577$ ). However, the age at death increased in these women after 1980 ( $p=0.026$ ). Comparison of age at breast cancer diagnosis in mothers and daughters separately, showed that daughters were affected at an earlier age after 1980 ( $p=0.002$ ). Daughters had a poor prognosis and died earlier than mothers after 1980. Our results may have reflected genetic anticipation in c.3481\_3491del11 mutation breast and ovarian cancer families.

**Conclusion:** We have characterized familial *3600del11 BRCA1* breast and ovarian cancer and evaluated routine immunohistochemical and pathological markers. Our patients displayed the characteristics of *BRCA1*-associated breast and ovarian cancer. Although ER negativity has been considered a hallmark of *BRCA1* breast tumors, 25% were ER-positive. However, we affirm the previously reported high rate of TNBC among *BRCA1* mutation carriers.

A larger cohort would allow us to compare the pathological characteristics of the *3600del11* breast and ovarian cancer to the pathological characteristics of other *BRCA1* mutations breast and ovarian cancer. It would also provide more precision to the difference of ages at breast or ovarian cancer diagnosis between mothers and daughters and more powerful statistical analyses. Increased aggression in daughters' tumors compared to those of mothers could be also considered as a parameter of genetic anticipation. Complete information on tumor profile and proliferation would allow us to study genetic anticipation by comparing the tumor phenotypes between mothers and daughters in the future.

# Sommaire

<b>CHAPITRE I</b>	<b>21</b>
<b>Introduction, Généralités</b>	<b>21</b>
I.1.Epidémiologie du cancer du sein et de l’ovaire en France	21
I.2.La glande mammaire	23
I.2.1.Anatomie de la glande mammaire	23
I.2.2.Contrôle hormonal de la glande mammaire	25
I.3.Le cancer du sein	26
I.3.1.Classification histologique du cancer du sein	26
I.3.1.1.Cancers <i>in situ</i>	26
I.3.1.2.Carcinomes infiltrants	27
I.3.1.3.Maladie de Paget du mamelon	28
I.3.1.4.Les tumeurs phyllodes	28
I.3.1.5.Sarcomes mammaires	28
I.3.1.6.Lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein	28
I.3.2.Paramètres pronostiques du cancer du sein	29
I.3.2.1.Taille tumorale	29
I.3.2.2.Grade histopronostique (OMS)	30
I.3.2.3.Statut ganglionnaire	31
I.3.2.4. Récepteurs hormonaux	32
I.3.2.5. Statut HER2	32
I.3.2.6.Marqueur de prolifération cellulaire : Ki67	33
I.3.3.La classification moléculaire du cancer du sein	33
I.3.3.1.Histologie du sein	34
I.3.3.2.Les sous-types moléculaires des cancers du sein	34
I.3.3.3.Caractérisation des types moléculaires	35
I.4.L’ovaire	36
I.4.1.Histologie de l’ovaire	36
I.4.2.Fonctions de l’ovaire	37

I.5.Le cancer de l’ovaire	37
I.5.1.Classification histologique des tumeurs ovariennes	37
I.5.1.1.Les tumeurs épithéliales	38
I.5.1.2.Les carcinomes ovariens non épithéliaux	40
I.5.2. Stadification des tumeurs ovariennes	41
I.5.3.Les trois grades du cancer de l’ovaire	43
I.5.4.Le pronostic du cancer de l’ovaire	43
I.5.5.Les traitements recommandés pour le cancer de l’ovaire	44
I.5.6. Le CA-125	45
I.6.Prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l’ovaire	45
I.6.1. Autres gènes de prédisposition génétique au cancer du sein et de l’ovaire	47
I.6.1.1. Le gène <i>PTEN</i> et la maladie de Cowden	49
I.6.1.2.Les formes familiales de cancers gastriques liées aux mutations du gène <i>CDHI</i>	49
I.6.1.3. Le syndrome de Peutz-Jeghers	49
I.6.1.4.Le gène <i>TP53</i> et le syndrome de Li-Fraumeni	50
I.6.1.5.Le gène <i>CHEK2</i> et le syndrome de Li-Fraumeni	50
I.6.1.6.Le gène <i>ATM</i> et l’ataxie-télangiectasie	50
I.6.1.7.Le gène <i>BRIP1</i> et l’anémie de Fanconi	51
I.6.1.8.Le gène <i>PALB2</i> et l’anémie de Fanconi	51
I.6.1.9.Le syndrome de Lynch	52
I.6.1.10. Le gène <i>AR</i> (Récepteur aux androgènes) et le syndrome de Reifenstein	52
I.6.1.11. Les SNPs	52
I.6.2.Prévalence des mutations du gène <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>	53
I.6.3.Risque de développer un cancer du sein ou de l’ovaire associé à <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> et survie	53
I.7. Tumorigénèse associée aux gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	55
I.8.Structure et fonctions du gène <i>BRCA1</i>	56
I.8.1.Structure du gène <i>BRCA1</i>	56
I.8.2.Fonctions de la protéine BRCA1	57
I.8.2.1.Réparation de l’ADN	57
I.8.2.2.Régulation de la transcription	58

I.8.2.3. Contrôle du cycle cellulaire	58
I.9. Structure et fonctions du gène <i>BRCA2</i>	58
I.9.1. Structure du gène <i>BRCA2</i>	58
I.9.2. Fonctions de la protéine BRCA2	59
I.9.2.1. Réparation de l'ADN	59
I.9.2.2. Contrôle du cycle cellulaire	59
I.10. <i>BRCA1/2</i> et spécificité tissulaire	60
I.10.1. Perte d'hétérozygotie	60
I.10.2. <i>BRCA1/2</i> et œstrogènes	60
I.10.2.1. Œstrogène-induction de <i>BRCA1</i>	60
I.10.2.2. RE $\alpha$ et <i>BRCA1</i>	61
I.10.2.3. <i>BRCA1</i> et expression des RE	61
I.11. Diagnostic moléculaire	63
I.11.1. Le dispositif national d'oncogénétique	63
I.11.1.1. Indications des consultations d'oncogénétique	63
I.11.1.2. Déroulement de la première consultation d'oncogénétique	65
I.11.1.3. L'analyse génétique proprement dite	68
I.11.1.4. Communication du résultat de l'analyse génétique	69
I.11.1.5. Principales recommandations de prise en charge des femmes prédisposées héréditairement aux cancers du sein et/ou de l'ovaire	69
I.11.2. Le laboratoire	70
I.12. Contribution du gène <i>BRCA1</i> dans la survenue du cancer du sein ou de l'ovaire familial	70
I.13. Mutations sur le gène <i>BRCA1</i>	72
I.13.1. Les variants tronquants	72
I.13.1.2. Les variants frame-shift	72
I.13.1.3. Les variants non-sens	72
I.13.1.4. Les variants dans les séquences consensus d'épissage	72
I.13.1.5. Les grands réarrangements	73
I.13.2. Les variants faux-sens	73
I.13.3. Effets fondateurs	73

<b>CHAPITRE II</b>	75
<b>Situation du projet</b>	75
II.1. La mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	75
II.2. Caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers du sein et de l’ovaire liés à des mutations sur le gène <i>BRCA1</i>	76
II.2.1. Cancer du sein lié à des mutations sur le gène <i>BRCA1</i>	76
II.2.2. Cancer de l’ovaire associé à des mutations sur le gène <i>BRCA1</i>	77
II.3. Anticipation génétique dans les familles présentant une mutation <i>BRCA1</i>	77
II.3.1. Histoire de la mammographie et la mise en place d’un programme de dépistage organisé pour le cancer du sein en France	79
II.3.1.1. Place de l’échographie et de l’IRM dans le dépistage du cancer du sein	81
II.3.2. Dépistage du cancer du sein pour les femmes à haut risque en France	81
II.3.3. Evolution du traitement du cancer du sein après 1980	83
II.3.3.1. L’hormonothérapie	83
II.3.3.2. La chimiothérapie	83
II.3.3.3. La radiothérapie	84
II. 4. Objectifs	84
II.4.1. Premier objectif	84
II.4.2. Deuxième objectif	84
<b>CHAPITRE III</b>	86
<b>Patientes et Méthodes</b>	86
III.1. Patientes	86
III.2. Création de la liste des patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	86
III.3. Etablissement de la base de données	87
III.3.1. Document de saisie	87
III.3.2. La saisie et le recueil des données	91
III.3.2.1. Le recueil des données génétiques	91
III. 3.2.2. Le recueil des données cliniques et anatomo-pathologiques	92
III.3.3. Gestion de données	93
	10

III.3.3.1. Contrôle de la qualité du recueil	93
III.3.3.2. Création de nouvelles variables	94
III.4. Création d'une base de données pour l'étude de l'anticipation génétique, patientes incluses	97
III.4.2. Recueil et gestion de données supplémentaires pour l'étude de l'anticipation génétique	101
III.5. Analyse statistique	103
III.5.1. Analyse du profil tumoral des 91 patientes atteintes d'un cancer du sein et des 31 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire	103
III.5.2. Description des méthodes d'analyse pour l'étude de l'anticipation génétique	103
III.5.2.1. Description des variables de cette étude	103
III.5.2.2. Vérification de la normalité de la distribution des données	105
III.5.2.3. Tests statistiques réalisés	105
III.6. Recherche d'une l'aggravation éventuelle des caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles	105
III.7. Recherche d'un effet du dépistage du cancer du sein sur l'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles atteintes de cancer du sein	106
III.8. Effet de l'ovariectomie sur l'âge au diagnostic du cancer du sein dans 25 paires mères-filles	106
III.9. Etude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein avant 1980 et après 1980 entre des femmes atteintes d'un cancer du sein (mères+filles), puis séparément entre des filles et des mères porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	107
III.9.1. choix de l'année 1980 comme année seuil pour comparer l'âge au diagnostic du cancer du sein entre femmes, filles et mères	107
III.9.2. Gestion de données	107
III.9.3. Analyses statistiques	108
<b>CHAPITRE IV Résultats</b>	109
IV.1. Description de la cohorte de patientes incluses dans notre étude	109
IV.2. Description des familles présentant la mutation <i>3600del11</i>	109
IV.3. Patientes porteuses de la mutation <i>3600del11</i> non atteintes d'un cancer	110

IV.4. Localisation anatomique des cancers observés dans notre cohorte de patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	111
IV.5. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques du cancer du sein chez les porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	113
IV.5.1. Sous-types moléculaires des cancers du sein chez les porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	116
IV.5.2. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des cancers du sein triple négatif chez les porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	119
IV.6. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des cancers de l’ovaire chez les porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	120
IV.7. Etude de l’histoire familiale des filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> dont les mères n’ont pas été testées	122
IV.8. Vérification de la normalité des données employées pour l’étude de l’anticipation génétique dans les 38 paires mères-filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et atteintes d’un premier cancer du sein ou de l’ovaire	123
IV.8.1. Récapitulatif des effectifs des paires mères-filles en fonction de la localisation du cancer	123
IV.8.2. Récapitulatif des variables employées pour l’étude de l’anticipation génétique dans les 38 paires mères-filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et la nature de leur distribution	124
IV.9. Distribution des 34 données utilisées dans l’étude de l’anticipation génétique	125
IV.10. Résultats de l’étude de la différence d’âge au diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les 38 paires mères-filles issues de 37 familles différentes présentant le syndrome sein-ovaire lié à la mutation <i>3600del11</i>	126
IV.9.1. Distribution de l’âge au diagnostic du cancer du sein des mères et celui de leurs filles, et année au diagnostic	127
IV.9.2. Distribution de l’âge au diagnostic du cancer de l’ovaire des mères et celui de leurs filles, et année au diagnostic	129
IV.9.3. Différence d’âge au diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les 38 paires mères-filles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	130
IV.9.4. Etude de corrélation entre les différentes variables de l’étude de la différence d’âge au diagnostic dans les 38 paires mères-filles	132

IV.9.4.1. Etude de corrélation entre les différentes variables dans le sous-groupe des 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein	132
IV.9.4.2. Etude de corrélation entre les variables dans les 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire	139
IV.9.5. Données sur le profil tumoral du cancer du sein et de l'ovaire, le dépistage et les circonstances du diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire des filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et de leurs mères	143
IV.9.5.1. Données sur le profil tumoral du cancer du sein des 25 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et de leurs mères	143
IV.9.5.2. Dépistage et circonstances du diagnostic du cancer du sein des 25 filles et des 25 mères	145
IV.9.5.3. L'ovariectomie ou l'annexectomie bilatérale et l'âge au diagnostic d'un premier cancer du sein chez les 25 filles et les 25 mères	146
IV.9.5.4. Données sur le profil tumoral du cancer de l'ovaire des 13 paires mères-filles	147
IV.9.5.5. Données sur le dépistage du cancer de l'ovaire des 13 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	148
IV.10. Vérification de la normalité des données utilisées dans l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein chez 50 femmes au total (mères +filles), mères et filles séparément, toutes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et atteintes d'un premier cancer du sein avant ou après 1980	149
IV.11. Distribution des données utilisées dans l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans 50 femmes (mères et/ou filles) atteintes avant 1980 et après 1980	151
IV.12. Résultats de l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein chez 50 femmes (mères et filles) atteintes d'un premier cancer du sein avant ou après 1980 et porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	151
IV.12.1. Etude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes (mères+filles), puis entre les mères et les filles (séparément), atteintes avant 1980 ou après 1980	151
IV.12.2. Etude de la différence d'âge au décès entre les femmes (mères+filles), les mères et les filles (séparément) ayant été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 et après 1980	152
<b>CHAPITRE V Discussion des résultats</b>	<b>155</b>
V.1. Caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs mammaires et ovariennes liées à <i>3600del11</i>	155

V.1.1.Cas de cancers du sein bilatéral et cancer du sein et de l’ovaire liés à <i>3600del11</i>	155
V.1.2.Âge au diagnostic du cancer du sein chez les porteuses de <i>BRCA1-3600del11</i> et ménopause	155
V.1.3.Type histologique et grade des tumeurs mammaires diagnostiquées chez les patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	156
V.1.4.Statut des récepteurs hormonaux des tumeurs mammaires chez les porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	156
V.1.5.Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> avec une tumeur du sein de statut triple négatif	156
V.1.6.Âge au diagnostic du cancer de l’ovaire chez les patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	157
V.1.7.Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques du cancer de l’ovaire lié à <i>3600del11</i>	157
V.2. Résultats de l’étude de la différence d’âge au diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les paires mères-filles associées à la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	161
V.2.1.Différence d’âge au diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les 38 paires mères-filles associées à la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	161
V.2.2.Différence d’âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles associées à la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	161
V.2.3.Chirurgie prophylactique ovarienne et âge au diagnostic du cancer du sein	161
V.2.4.Âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles porteuses de <i>3600del11</i> et dépistage précoce par mammographie	162
V.2.5.Etude de l’aggravation des signes anatomo-pathologiques du cancer du sein chez les filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	162
V.2.6.Différence d’âge au diagnostic du cancer de l’ovaire dans les 13 paires mères-filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et dépistage	162
V.2.7.Âge au diagnostic du cancer du sein des mères avant et après 1980	165
V.2.8.Âge au diagnostic du cancer du sein des mères et des filles diagnostiqués après 1980	166
V.2.9.Âge au décès des mères et des filles atteintes d’un cancer du sein dans les familles associées à la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	166
V.3.Intérêts de l’étude	167
V.4.Limites de l’étude	168
V.4.1.Effectif peu élevé	168

V.4.2. Données manquantes	168
<b>V.5. Difficultés rencontrées durant le recueil de données nécessaires à l'étude</b>	<b>169</b>
V.5.1. Difficultés d'accès aux dossiers	169
V.5.2. Difficultés concernant le recueil de données	170
<b>CHAPITRE VI Conclusion et perspectives</b>	<b>172</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>174</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>177</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>179</b>
<b>Références</b>	<b>182</b>
<b>Annexe 1 Introduction</b>	<b>203</b>
A1.1. Facteurs de risque du cancer du sein et du cancer de l'ovaire associé à <i>BRCA1/2</i>	203
A1.1.2. Mutations fondatrices du gène <i>BRCA1</i> dans les populations européennes et non européennes	205
A1.3. Nomenclature pour la description des mutations et autres variations de séquence	209
A1.4. Modèles pour l'évaluation du risque de porter une mutation <i>BRCA1/2</i>	210
A1.5. Conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle [36]	213
A1.6. Télomères et cancer	215
A1.7. Références Annexe 1	216
<b>Annexe 2 Méthodes</b>	<b>220</b>
A2.1. Consentement signé par les patients dans le but de bénéficier d'un test génétique de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire lié à <i>BRCA1/2</i>	220
A2.2. Le document de saisie	222
A.2.3. Arbres généalogiques des 37 familles présentant la mutation <i>3600del11</i> , téléchargés à partir de l'application web BOADICEA v3	229
A.2.4. Test de vérification de la conformité à la loi normale	267
A.2.5. Test de vérification de l'égalité des variances	267
A.2.6. Les tests statistiques réalisés dans l'étude de l'anticipation génétique	268
A.2.7. Références Annexe 2	271
<b>Annexe 3 Résultats</b>	<b>272</b>
A3.1. Caractéristiques anatomo-pathologiques des patientes porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d'un premier cancer du sein en fonction de leur statut RE	272

A3.2. Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans 26 paires mères-filles (filles porteuses de la mutation <i>3600del11</i> et mères non testées)	273
A3.3. Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans 12 paires de mères-filles porteuses de la mutation <i>3600del11</i>	273
A3.4. Vérification de la normalité de la distribution des 34 données employées pour l'étude de l'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles porteuses de <i>3600del11</i>	274
A3.4.1. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et de celle de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles	274
A3.4.2. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et des 38 filles	276
A3.4.3. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles	276
A3.4.4. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles	278
A3.4.5. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et des 13 filles	279
A3.4.6. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et des 13 filles	281
A3.4.7. Vérification de la normalité de la distribution de l'année au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et des 38 filles	281
A3.4.8. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles	282
A3.4.9. Vérification de la normalité de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles	283
A3.4.10. Différence d'année du diagnostic entre les 25 mères et les 25 filles atteintes d'un cancer du sein	285
A3.4.11. Vérification de la normalité de la distribution de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et 13 filles	285
A3.4.12. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles	286
A3.4.13. Vérification de la normalité de la distribution de l'année de naissance des 38 mères et de l'année de naissance des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire	287
A3.4.14. Vérification de la normalité de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 38 filles et l'année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire	289

A3.4.15. Vérification de la normalité de la distribution de l'année de naissance des 25 mères et de l'année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein	290
A3.4.16. Vérification de la normalité de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 25 filles et de l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein	292
A3.4.17. Vérification de la normalité de la distribution de l'année de naissance des 13 mères et de l'année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire	293
A3.4.18. Vérification de la normalité de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 13 filles et de l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire	294
A3.4.19. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au test génétique des 38 filles porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire	295
A3.4.20. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au test génétique des 25 filles atteintes porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d'un cancer du sein	296
A3.4.21. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au test génétique des 13 filles atteintes porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d'un cancer de l'ovaire	297
A3.4.22. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 25 filles atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de la même branche familiale (que ce soit la fille elle-même, sa mère ou un membre de la branche maternelle)	298
A3.4.23. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 38 filles porteuses de <i>3600del11</i> au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez leurs mères	299
A3.4.24. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 25 filles porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d'un cancer du sein au diagnostic d'un cancer du sein chez les 25 mères	300
A3.4.25. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 13 filles au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez les 13 mères	301
A.3.5. Distribution des 34 variables utilisées dans l'étude de l'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles	303
A.3.5.1. Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et de celui des 38 filles porteuses de la mutation <i>3600del11</i>	303
A.3.5.2. Distribution de la variable, différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles de notre étude	303
A.3.5.3. Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de celui des 25 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	303
A.3.5.4. Distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	304

A.3.5.5. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer de l’ovaire des 13 mères et celui des 13 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	304
A.3.5.6. Distribution de la variable différence d’âge au diagnostic du cancer de l’ovaire entre les 13 mères et les 13 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	304
A.3.5.7. Distribution de la variable année du diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire parmi les 38 mères et de l’année du diagnostic des 38 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	305
A.3.5.8. Distribution de la variable différence d’année de diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les 38 mères-filles de notre étude	305
A.3.5.9. Distribution de la variable année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de l’année du diagnostic des 25 filles porteuses de la mutation <i>3600del11</i>	305
A.3.5.10. Distribution de la variable différence d’année du diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles de notre étude	306
A.3.5.11. Distribution de la variable année du diagnostic du cancer de l’ovaire des 13 mères et de celle des 13 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	306
A.3.5.12. Distribution de la variable différence d’année du diagnostic du cancer de l’ovaire dans les 13 paires mères-filles porteuses de notre étude	306
A.3.5.13. Distribution de la variable année de naissance des 38 mères et de celle des 38 filles atteintes d’un cancer du sein ou de l’ovaire	307
A.3.5.14. Distribution de la variable différence d’année de naissance dans les 38 paires mères-filles atteintes d’un cancer du sein ou de l’ovaire	307
A.3.5.15. Distribution de la variable année de naissance des 25 mères et de celle des 25 filles atteintes d’un cancer du sein ou de l’ovaire	307
A.3.5.16. Distribution de la variable différence d’année de naissance dans les 25 paires mères-filles d’un cancer du sein	308
A.3.5.17. Distribution de la variable année de naissance des 13 mères et de celle des 13 filles atteintes d’un cancer de l’ovaire	308
A.3.5.18. Distribution de la variable différence d’année de naissance dans les 13 paires mères-filles atteintes d’un cancer de l’ovaire	309
A.3.5.19. Distribution de la variable âge au test génétique des 38 filles porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d’un cancer du sein ou de l’ovaire	309
A.3.5.20. Distribution de la variable âge au test génétique des 25 filles porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d’un cancer du sein	309
A.3.5.21. Distribution de la variable âge au test génétique des 13 filles porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d’un cancer de l’ovaire	310

A.3.5.22. Distribution de la variable âge des 25 filles atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un apparenté	310
A.3.5.23. Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez sa mère	311
A.3.5.24. Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein chez sa mère	311
A.3.5.25. Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez sa mère	311
A.3.6. Figures présentant les corrélations positives et négatives entre les variables employées dans l'étude de l'anticipation génétique	313
A3.6.1. Figures présentant les corrélations positives et négatives entre les variables concernant les 25 filles et les 25 mères atteintes d'un cancer du sein lié à <i>3600del11</i>	313
A3.6.2. Figures présentant les corrélations positives et négatives entre les variables concernant les 13 filles et les 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire lié à <i>3600del11</i>	317
A3.7. Vérification de la normalité de la distribution des données employées pour l'étude de la différence d'âge au diagnostic d'un cancer du sein dans 50 femmes (mères+ filles) puis dans les mères et les filles, porteuses de <i>3600del11</i> , ayant été atteintes avant ou après 1980	319
A3.7.1. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères + filles) ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 38 femmes (mères + filles) ayant été atteintes après 1980	319
A3.7.2. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 mères ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 13 mères ayant été atteintes après 1980	321
A3.7.3. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et de celui des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980	323
A3.7.4. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 mères ayant été atteintes après 1980, et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 mères ayant été atteintes après 1980 et de celui des 25 filles ayant été atteintes après 1980	325
A3.7.5. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au décès de 18 mères et de celui de 5 filles, ayant été atteintes d'un cancer du sein	326
A3.7.6. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au décès des 8 femmes (mères + filles) décédées avant 1980 et de celui de 15 femmes décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein	328

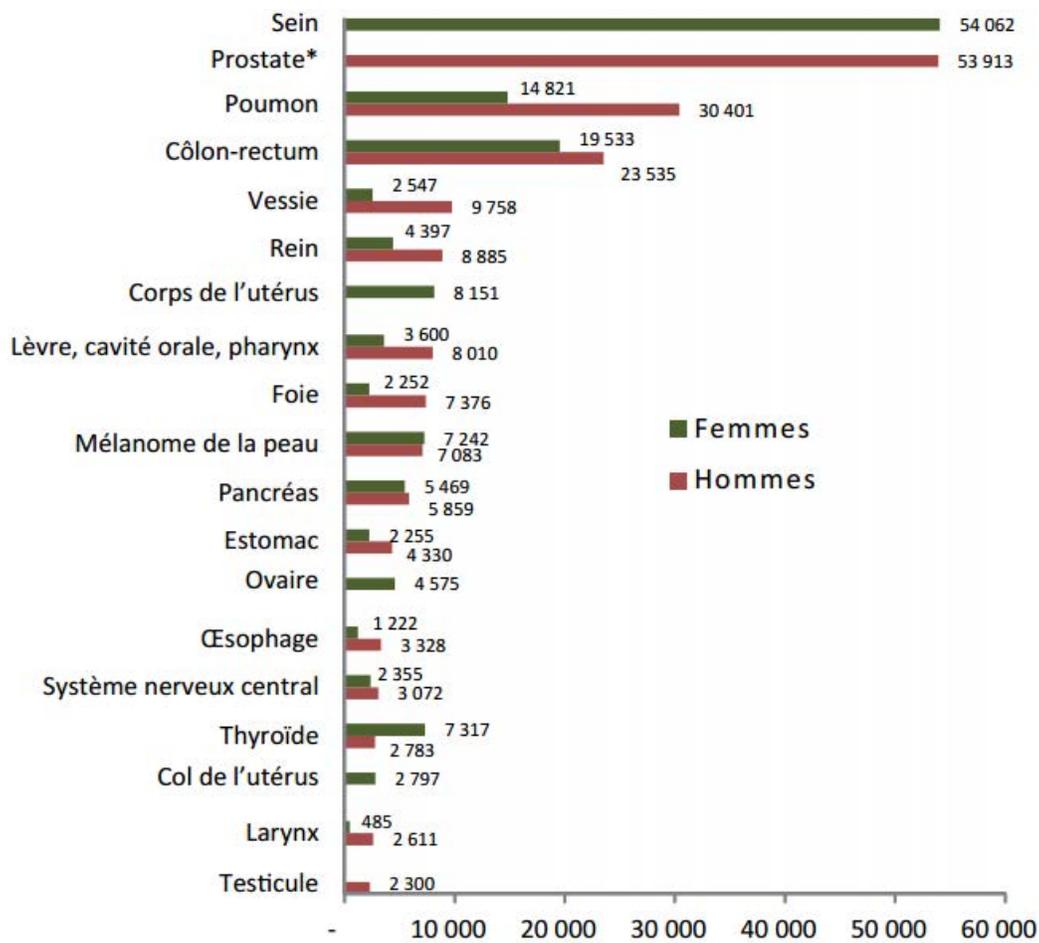
A3.7.7. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au décès des 8 mères décédées avant 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein	329
A3.7.8. Vérification de l'égalité des variances de l'âge au décès des 5 filles décédées après 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein	331
A3.7.9. Vérification de la normalité de la distribution et description des caractéristiques de l'âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980	332
A3.8. Distribution des 15 variables utilisées dans l'étude de comparaison de l'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes (mères+filles) puis entre les mères et les filles séparément avant et après 1980	333
A3.8.1. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères +filles) ayant été atteintes avant 1980 et des 38 femmes ayant été atteintes après 1980	333
A3.8.2. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes mères ayant été atteintes avant 1980 et des 13 mères ayant été atteintes après 1980	334
A3.8.3. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980	334
A3.8.4. Distribution de la variable âge au décès des 18 mères et des 5 filles, ayant été atteintes d'un cancer du sein	335
A3.8.5. Distribution de la variable âge au décès des 8 femmes décédées avant 1980, et des 15 femmes décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein	335
A3.8.6. Distribution de la variable âge au décès des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein	335
A3.8.7. Distribution de la variable âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980	336
<b>Annexe 4 Communication Poster</b>	<b>337</b>
<b>Annexe 5 Article publié dans Familial Cancer</b>	<b>339</b>
<b>Annexe 6 Fichiers Excel</b>	<b>365</b>

## **CHAPITRE I Introduction, Généralités**

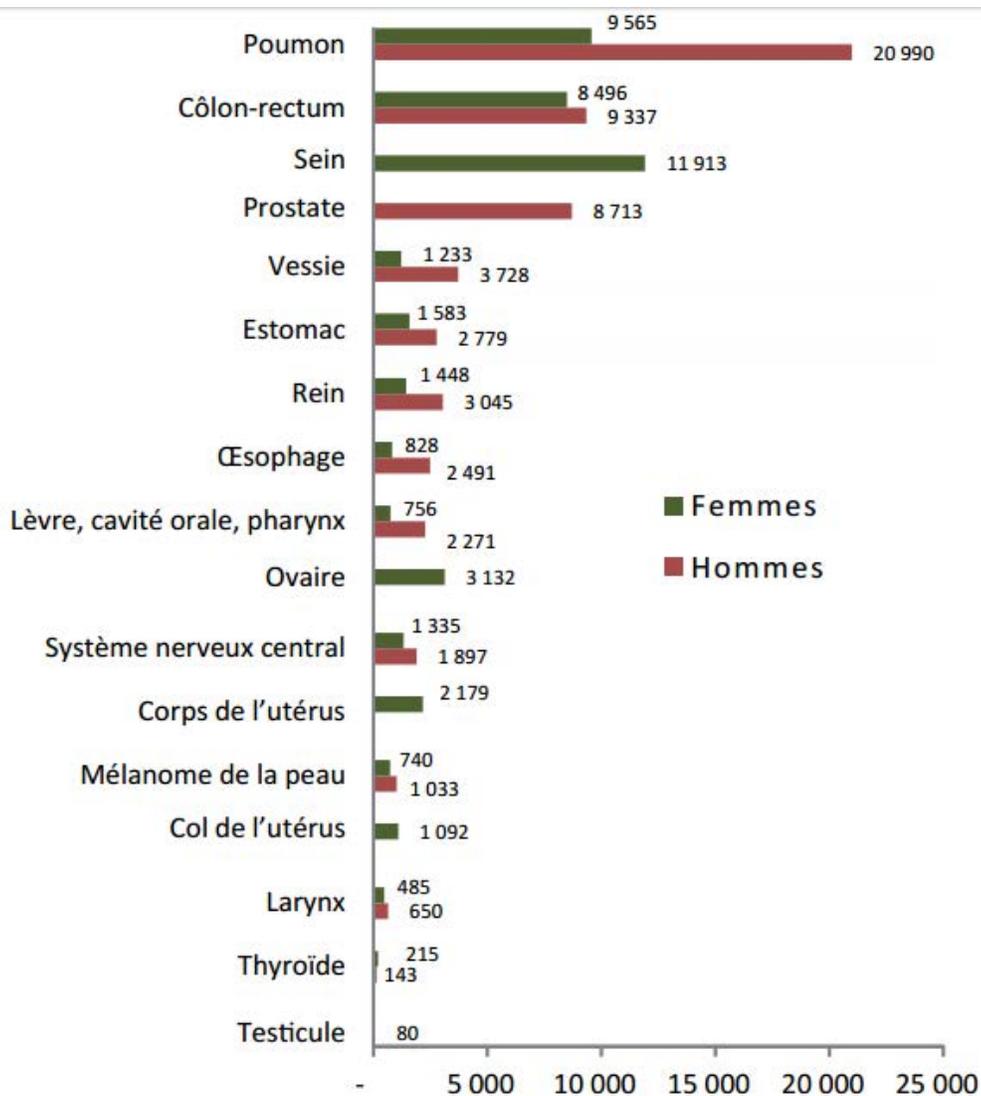
### **I.1.Epidémiologie du cancer du sein et de l’ovaire en France**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent en termes d’incidence chez la femme en France depuis 1980 [1]. Il se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme avec 54 062 nouveaux cas estimés en 2015 en France Métropolitaine [1]. Il représente 31,2 % de l’ensemble des cancers incidents féminins. Plus d’un nouveau cas sur deux de cancer du sein (58%) survient chez les femmes âgées de 50 à 74 ans. Près de 47% de ces cancers sont diagnostiqués chez les femmes de 65 ans et plus [1]. L’âge médian au diagnostic est estimé à 63 ans en 2012 (dernier chiffre figurant dans le rapport INCa 2016) (61 ans en 2005) [1]. Avec 11 913 décès, le cancer du sein est le cancer qui cause le plus grand nombre de décès chez la femme [1]. La survie nette à 5 ans et 10 ans est par contre assez bonne, respectivement de 87% (sur la période 2005-2010) et de 76% (sur la période 1989-2010) [1].

Le cancer de l’ovaire, quoique moins fréquent que celui du sein, s’avère quant à lui souvent rapidement fatal. Il se situe au 8<sup>ème</sup> rang des cancers incidents avec 4575 nouveaux cas et 3132 cas de décès en 2015 [1] (Figure 1 et Figure 2). Plus d’un nouveau cas sur deux de cancer de l’ovaire soit 55% survient chez les femmes âgées de 65 ans et plus [1]. L’âge médian au diagnostic est estimé à 66 ans en 2012 [1]. La survie à 5 ans et à 10 ans est de 40 % (pour les cancers diagnostiqués durant la période 1989-1991) et de 32% respectivement [1].



**Figure 1** Classement des cancers par incidence projetée en 2015 en France métropolitaine par localisations selon le sexe [1]

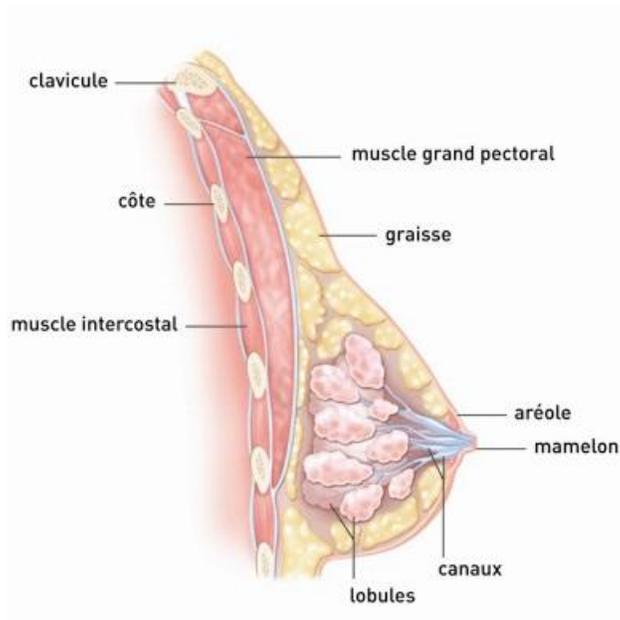


**Figure 2** Classement des cancers par mortalité projetée en 2015 en France métropolitaine par localisations selon le sexe [1]

## I.2. La glande mammaire

### I.2.1. Anatomie de la glande mammaire

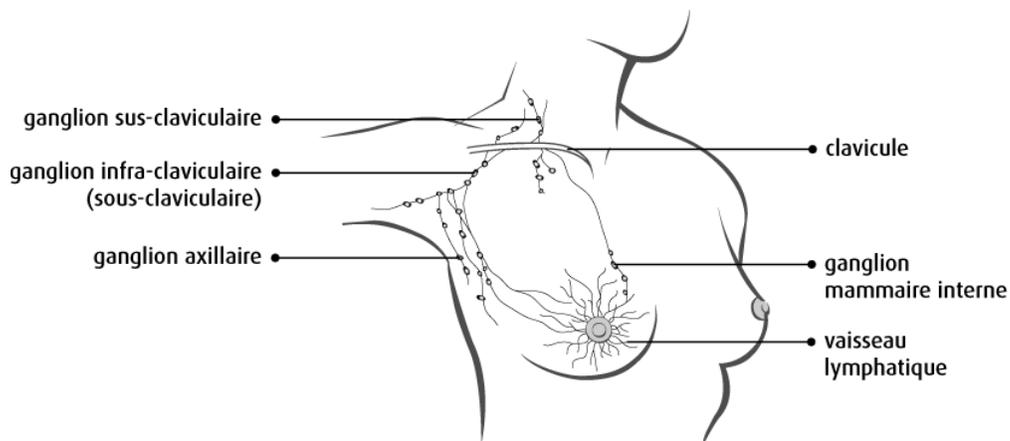
La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée dont la fonction biologique est de secréter le lait. Elle est formée de 15 à 20 lobes, qui sont separes entre eux par du tissu graisseux (Figure 3). Les lobes sont quant à eux subdivises en lobules et alvéoles. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Plusieurs canaux lobulaires forment un canal galactophore qui s'abouche dans un conduit lactifère. Les conduits lactifères convergent pour s'ouvrir au sommet du mamelon. La glande mammaire repose sur le muscle pectoral [2,3].



**Figure 3** Structure du sein en coupe sagittale [2]

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés [2] (Figure 4):

- au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires) ;
- au dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires), sous la clavicule (infra-claviculaires ou sous-claviculaires) ;
- A l'intérieur du thorax (ganglions mammaires internes).



**Figure 4** Les ganglions lymphatiques du sein [2]

### **I.2.2. Contrôle hormonal de la glande mammaire**

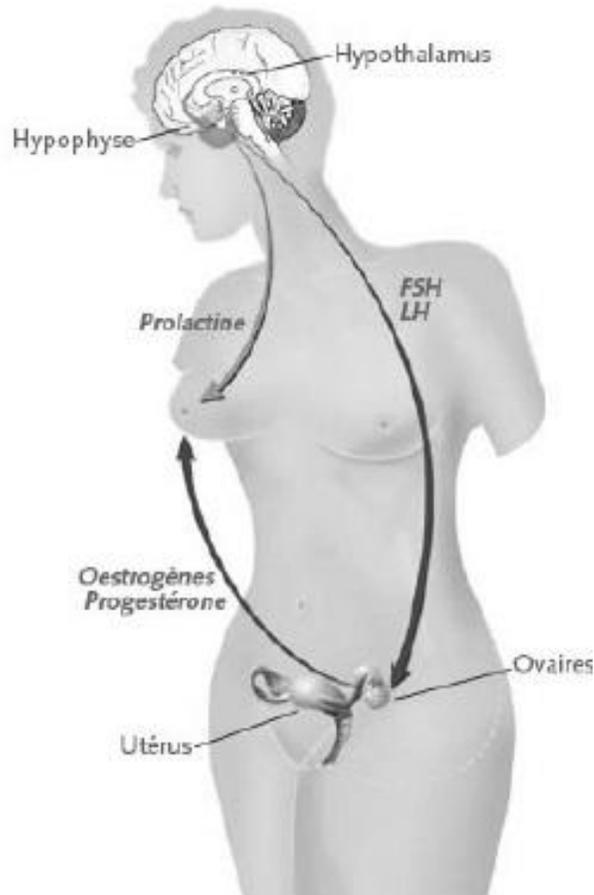
La glande mammaire se développe sous l'influence hormonale, mais également sous l'influence des facteurs de croissance locaux. A la puberté, la sécrétion de FSH et LH par l'adéno-hypophyse détermine les modifications ovariennes qui seront responsables de celles portant sur les voies génitales (cycle menstruel) (Figure 5). Lors des premiers cycles menstruels, sous l'influence de la sécrétion des œstrogènes ovariens, les glandes mammaires se développent : la prolifération canaliculaire s'accompagne d'un important développement du tissu conjonctif interlobaire et interlobulaire ainsi qu'une multiplication des cellules adipeuses. En dehors de la grossesse et de l'allaitement, seuls quelques tubulo-alvéoles peuvent se développer au cours de la 2ème partie du cycle sous l'influence de la progestérone [3].

Pendant la première moitié de la grossesse, sous l'influence de la progestérone, les ramifications terminales du système canaliculaire prolifèrent et de nombreux tubulo-alvéoles glandulaires se développent. Le rôle des facteurs de croissance (EGF) produits localement est particulièrement important dans le contrôle du développement mammaire. Une modulation de la réceptivité des cellules épithéliales permet également une croissance mammaire tout en freinant l'induction de la sécrétion lactée sous la prolactine [3].

Pendant la période lactogène, l'activité intense de sécrétion lactée après l'accouchement, est induite par l'action de la prolactine sécrétée par l'antéhypophyse. L'ocytocine sécrétée également par la posthypophyse, commande la contraction des cellules myoépithéliales de la glande mammaire entraînant l'éjection du lait [3].

Après la ménopause, le cycle mensuel de l'œstrogène et de la progestérone prend fin. Cependant, les glandes surrénales continuent de fabriquer de l'œstrogène.

L'état de la glande mammaire à un moment donné est le résultat d'un équilibre hormonal fragile. Toute perturbation de cet équilibre peut entraîner des tumeurs du sein [3].



**Figure 5** Le contrôle hormonal de la glande mammaire au cours de la vie génitale [3]

### **I.3.Le cancer du sein**

Afin de mieux appréhender le cancer du sein, il est nécessaire d'aborder la classification histologique et moléculaire des tumeurs mammaires.

#### **I.3.1.Classification histologique du cancer du sein**

De nombreuses classifications ont été proposées et actuellement, c'est la classification OMS qui est le plus souvent utilisée [4]. Classiquement on distingue les cancers *in situ* et les cancers infiltrants [5] (Figure 6).

##### **I.3.1.1.Cancers *in situ***

Les lésions correspondent à une prolifération de cellules malignes sans rupture de la membrane basale, donc ne comportant pas de risque théorique d'envahissement ganglionnaire [5].

##### ***Carcinomes canaux in situ***

Ce sont les plus fréquents, représentant 15 à 20 % des cancers du sein. La prolifération intéresse les canaux de petit, moyen et grand calibre [5].

### ***Carcinomes lobulaires in situ***

Ils sont rares (environ 0,5 % des carcinomes mammaires) et sont actuellement plutôt considérés comme des marqueurs de risque de développer un cancer infiltrant (risque de 8 par rapport à la population générale) qu'il soit homo- ou controlatéral. La fréquence de survenue d'un cancer infiltrant chez une patiente qui a développé un cancer lobulaire in situ (CLIS) est estimée entre 20 et 30 %, mais cette survenue est tardive dans les 10 à 25 ans suivant le diagnostic du CLIS [5].

### **I.3.1.2.Carcinomes infiltrants**

Dans ce cadre, la prolifération tumorale dépasse la membrane basale et envahit le conjonctif palléal. L'origine du cancer est l'unité terminale ductulo-lobulaire. Plusieurs types histologiques sont décrits même si la grande majorité des cancers sont de type canalaire [5].

### ***Carcinome canalaire infiltrant***

Le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 70 % des carcinomes infiltrants. Deux étapes essentielles de la progression, sortes d'« intermédiaire » entre carcinome *in situ* et infiltrant sont les carcinomes microinvasifs et canaux infiltrants. La première définition correspond d'après l'OMS à un cancer infiltrant développé à partir d'un carcinome canalaire in situ. La définition de la microinfiltration n'est pas toujours consensuelle selon les auteurs, mais la définition TNM<sup>1</sup> se fonde sur une taille < 1 mm, sans définir exactement le nombre de foyers. La deuxième entité est caractérisée par une prolifération tumorale constituée au moins aux trois-quarts de cancers in situ. La composante canalaire extensive en périphérie est souvent source de récurrences locales [5].

### ***Carcinome lobulaire infiltrant***

Le carcinome lobulaire infiltrant est plus rare, représentant de 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il est constitué de petites cellules généralement régulières et peu mitotiques, comportant une inclusion de mucus dans le cytoplasme. Ces cellules sont non cohésives et se disposent souvent « en file indienne » respectant les structures pré-existantes et le pronostic de ces cancers longtemps donné comme meilleur rejoint finalement celui des ductaux infiltrants [5].

### ***Carcinome médullaire***

D'autres formes existent comme le carcinome médullaire qui représente environ 1 à 5 % des cancers du sein et dont la définition histologique répond aux 5 critères définis par Ridolfi et al [6]: plus de 75 % de circonscription de la tumeur, architecture syncytiale dans plus de 75 % de la tumeur, stroma lymphoplasmocytaire modéré à marqué, atypies nucléaires modérées à marquées, absence de différenciation glandulaire. Il touche souvent des femmes d'âge plutôt jeune, inférieur à 50 ans [5]. Malgré le faible degré de différenciation et le nombre élevé de

---

<sup>1</sup> Les lettres T, N et M correspondent aux termes anglais: Tumor (Tumeur), Node (ganglion lymphatique) et Métastase (Métastase). Ce système classe les tumeurs selon leur taille (T), selon le nombre de ganglions lymphatiques envahis (N) et selon la présence ou l'absence de métastases (M). Ces trois éléments complétés par un nombre indiquent l'étendue du cancer (niveau 0 à 4 pour T, 0 à 2 pour N et 0 à 1 pour le M). Le chiffre suivant la lettre T indique la taille de la tumeur, le chiffre suivant la lettre N indique le degré de propagation du cancer au niveau des ganglions lymphatiques et le chiffre suivant la lettre M indique la présence ou l'absence de métastases à distance [5].

mitoses, ces tumeurs paraissent avoir un pronostic plus favorable que celui des carcinomes canaux infiltrants [7].

#### ***Autres types de carcinomes mammaires infiltrants***

D'autres formes existent encore, dites de « bon pronostic » comme le carcinome tubuleux, composé essentiellement de petits tubes à une seule couche de cellules tumorales régulières ; le carcinome mucineux qui est une forme rare de la femme âgée, comportant de larges flaques de mucus extracellulaire, au sein desquelles flottent des îlots de cellules malignes; le carcinome adénoïde cystique ou cylindrome comportant comme au niveau des glandes salivaires, une prolifération biphasique de petites cellules basaloïdes et un contingent de cellules épithéliales, l'ensemble s'agencant sur un mode cribriforme, tubulaire, trabéculaire ou massif; le carcinome cribriforme infiltrant constitué en majorité de travées infiltrantes d'architecture cribriforme avec atypies légères à modérées [5].

Certaines formes sont connues pour leur mauvais pronostic comme le carcinome inflammatoire, défini sur des critères cliniques (sein rouge, chaud, aspect de peau d'orange, évolutivité rapide de la tumeur) et/ou pathologiques comme la présence d'embolies dans les lymphatiques du derme superficiel. Il correspond au stade T4d de la classification TNM [4].

#### **I.3.1.3. Maladie de Paget du mamelon**

C'est une lésion dans laquelle de grandes cellules peu colorées apparaissent dans l'épiderme du mamelon. La maladie de Paget du mamelon est presque invariablement associée à un carcinome intra canalaire et moins souvent à un carcinome infiltrant. Il s'agirait d'une dissémination à l'épiderme du mamelon du carcinome glandulaire sous-jacent (anatomie pathologique des tumeurs malignes du sein) [7].

#### **I.3.1.4. Les tumeurs phyllodes**

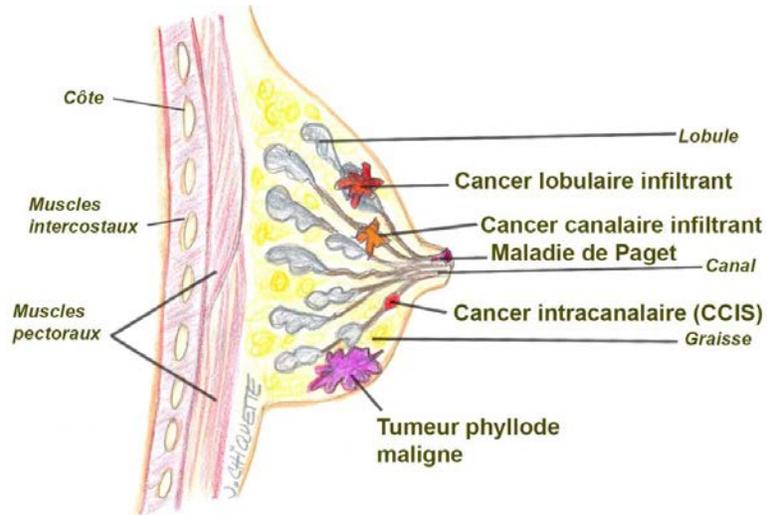
Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs fibroépithéliales. Leur incidence est faible puisqu'elle représente 0,3 à 0,9% de toutes les tumeurs primitives du sein. Elles sont le plus souvent bénignes [7].

#### **I.3.1.5. Sarcomes mammaires**

Les sarcomes du sein sont rares et ne représentent que 1% des tumeurs malignes. L'envahissement ganglionnaire reste exceptionnel et la dissémination se fait par voie hématogène. Les facteurs pronostiques majeurs sont le grade histologique et l'activité mitotique [7].

#### **I.3.1.6. Lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein**

Malgré leur rareté (0,12 à 1,1% des tumeurs mammaires), les lymphomes malins primitifs du sein tiennent une place à part parmi les tumeurs primitives mammaires. Les modalités thérapeutiques rejoignent ceux des lymphomes en général [7].



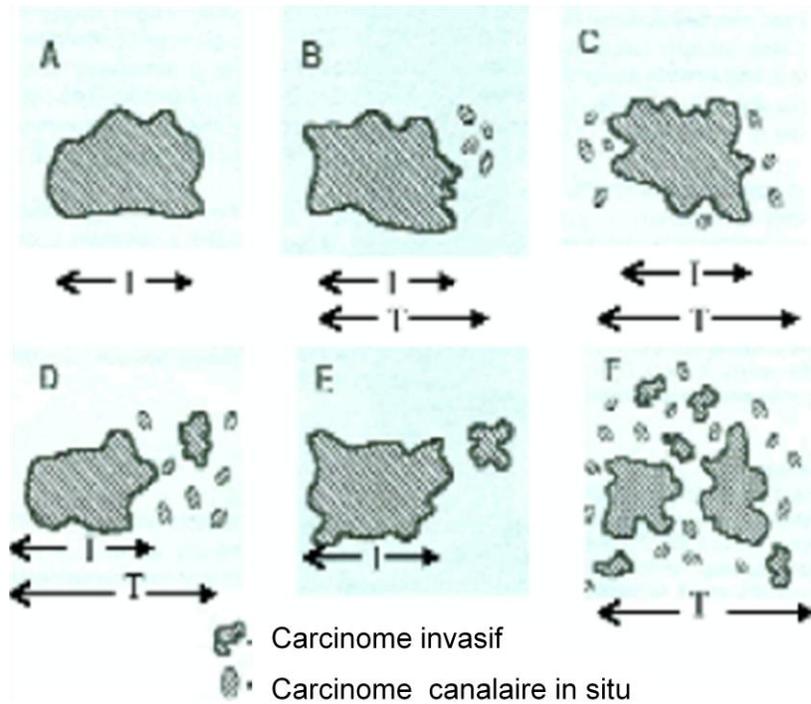
**Figure 6** Exemples de localisation du cancer du sein (d'après Dr. Jocelyne Chiquette, spécialiste des maladies du sein et directrice de la clinique du Centre Rose, Quebec, Canada) (dessin signé par J.Chiquette retrouvé sur un site internet <http://mag.monchval.com/le-cancer-du-sein/>, sans référence), pas de référence source.

### **I.3.2. Paramètres pronostiques du cancer du sein**

Le type histologique du carcinome n'est qu'un paramètre pronostique parmi d'autres dont la taille tumorale, le grade, le statut ganglionnaire, les récepteurs hormonaux RE, RP et le récepteur du facteur de croissance épidermique HER2 qui sont pris en compte pour le choix thérapeutique [5].

#### **I.3.2.1. Taille tumorale**

Étudier la taille de la tumeur donne une indication sur le degré de l'évolution du cancer du carcinome in situ au carcinome infiltrant dit aussi invasif. En cas de tumeurs multiples, la taille du plus grand foyer tumoral est prise en compte [7] (Figure 7). Si la taille mesurée à l'examen macroscopique diffère de celle mesurée au microscope, il est recommandé que cette dernière soit prise en compte [7].



**Figure 7** Guide pour l'évaluation de la taille tumorale [9]

Les schémas A à F (Figure 7) illustrent différents cas de figure. Dans certains cas (B, C, D, F) deux tailles doivent être indiquées : « I » la taille du carcinome invasif, prise en compte pour l'établissement du stade TNM ; « T » la taille totale, incluant le carcinome invasif et la composante de carcinome canalaire in situ associée, lorsque celle-ci excède la précédente de 1 mm au moins. La taille « T » peut être importante pour déterminer le risque de récurrence locale après traitement conservateur [7].

Pour les tumeurs d'un diamètre supérieur à 2 cm, un traitement systémique est appliqué avant la chirurgie (chimiothérapie néo-adjuvante) pour réduire la taille de la tumeur de façon à permettre une chirurgie conservatrice du sein [10].

### **I.3.2.2. Grade histopronostique (OMS)**

Le rôle du grade histopronostique est largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes, le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR) [7].

La méthode du grading SBR consiste à évaluer trois paramètres morphologiques :

- la formation de tubules
- le pléomorphisme nucléaire
- la fréquence de mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Le grade histologique résulte de l'addition de ces scores (Figure 8). La modification apportée en 1991 par Elston et Ellis consiste en une quantification plus précise de la différenciation tubulaire (scores 1 : L 75% de la surface

tumorale, 3 : 1 10% ; 2 : entre ces deux seuils) et du compte mitotique, évalué sur dix champs contigus [11]. Le total des scores définit trois grades :

- grade I : total des scores de 3 à 5
- grade II : total des scores de 6 et 7
- grade III : total des scores de 8 et 9

<b>1. Différenciation tubulo-glandulaire :</b> proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	<b>Score</b>
>75 % : tumeur bien différenciée	1
10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée	2
<10 % : tumeur peu différenciée	3
<b>2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie</b> apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
<b>Nombre de mitoses</b> (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
>12 mitoses	3
<b>AU TOTAL</b>	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

**Figure 8** Grading SBR (Scraff-Bloom-Richardson) (Réseau Oncologik référentiel<sup>2</sup> Interregion: Sein (principes de prise en charge, 2014 [12])

### I.3.2.3. Statut ganglionnaire

Le statut ganglionnaire est actuellement un facteur pronostique très important. L'information requise comprend le nombre de ganglions examinés et de ganglions atteints [7].

La procédure du ganglion sentinelle a conduit à un examen plus minutieux des ganglions prélevés. L'examen extemporané des ganglions sentinelles permet au chirurgien, en cas de résultat positif (environ 20% des cas), d'effectuer un curage ganglionnaire axillaire lors de la même intervention. La sensibilité de l'examen extemporané est excellente pour le diagnostic de métastase, mais médiocre pour celui de micrométastase [13].

<sup>2</sup> Ce référentiel dont l'utilisation s'effectue selon les principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE) , de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche Comte (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au 5 décembre 2014 [0].

#### **I.3.2.4. Récepteurs hormonaux**

L'expression des récepteurs hormonaux constitue un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie (tamoxifène<sup>3</sup> ou inhibiteur de l'aromatase<sup>4</sup>) qui, elle, confère un meilleur pronostic [16]. Traditionnellement, les récepteurs stéroïdiens étaient dosés par les seuls biochimistes. L'expression des récepteurs des œstrogènes (RE) et de la progestérone (RP) est déterminée par les anatomopathologistes à l'heure actuelle grâce à une étude immunohistochimique [7]. L'immunohistochimie permet de visualiser les récepteurs hormonaux (RH), in situ sur les échantillons tissulaires congelés ou fixes mais aussi sur des prélèvements cytologiques congelés, sèches ou fixes. Un chromogène révèle le complexe récepteur-anticorps monoclonal, après différentes étapes techniques [7].

Il est actuellement recommandé de préciser le pourcentage de cellules positives, qui reflète la sensibilité des cellules à l'hormonothérapie [16]. Le seuil de positivité est fixé à 10% de cellules marquées. L'hormonosensibilité est déterminée actuellement non seulement par l'importance de l'expression des récepteurs hormonaux mais aussi sur des éléments suggérant une certaine résistance à l'hormonothérapie, dont le principal est le statut HER2.

#### **I.3.2.5. Statut HER2**

HER2/neu (produit du gène c-erbB2 sur le chromosome 17q12) est une protéine membranaire de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cette protéine est surexprimée dans 15 à 30% des cancers du sein et constitue un facteur de pronostic défavorable [16]. Le trastuzumab (Herceptin) est un anticorps humanisé ciblant la protéine HER2. Le bénéfice de cette substance dans le traitement adjuvant des cancers du sein HER2 positifs a été démontré ces dernières années par les résultats préliminaires de quatre grandes études internationales : diminution de 35 à 50% du risque de rechute et d'un tiers de la mortalité [17,18]. La détermination de HER2 a un donc impact important sur le pronostic et la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. L'immunohistochimie (IHC) permet d'évaluer la surexpression de la protéine HER2. Le résultat est exprimé sous forme de score : 0, 1+, 2+ ou 3+. Les techniques de FISH (Fluorescent in situ hybridization) et de CISH (Chromogen in situ hybridization) permettent de détecter une amplification du gène HER2, qui est corrélée à la surexpression de la protéine [19,20]. Ces trois techniques sont effectuées sur des coupes de tissu, fixé dans le formol et inclus en paraffine, ce qui permet de distinguer le carcinome invasif, seul pris en compte, du carcinome in situ souvent intriqué. La stratégie la plus communément utilisée consiste à commencer l'analyse par l'IHC et réserver la recherche de l'amplification du gène aux résultats intermédiaires, de type «2+» [20]. On recommande de considérer comme positifs : un score 2+ en IHC lorsque HIS (hybridation in situ) est positif et un score 3+ en IHC [12] (Figure 9).

---

<sup>3</sup> Le tamoxifène est un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau de leur récepteur spécifique. Le tamoxifène reste le traitement de référence chez la femme pré-ménopausée alors que les inhibiteurs de l'aromatase prennent une place prépondérante chez les patientes ménopausées [14].

<sup>4</sup> Les anti-aromatases ou inhibiteurs de l'aromatase sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes chez la femme ménopausée [15].

Score	Marquage	Indication thérapeutique anti-HER2
0	Absence de marquage OU Marquage membranaire complet ou incomplet <u>et</u> faible ou modéré dans $\leq 10$ % des cellules invasives	Non
1+	Marquage membranaire complet ou incomplet <u>et</u> faible, non perceptible au faible grossissement, dans $>10$ % des cellules invasives	Non
2+	Marquage membranaire complet modéré dans $>10$ % des cellules invasives OU Marquage membranaire incomplet modéré à fort dans $>10$ % des cellules invasives OU Marquage membranaire complet fort dans $\leq 10$ % des cellules invasives (hétérogène)	Oui, si HIS positive
3+	Marquage membranaire complet et fort dans $>10$ % des cellules invasives	Oui

**Figure 9** Indication thérapeutique anti-HER2 en fonction du score en IHC [12]

### **1.3.2.6. Marqueur de prolifération cellulaire : Ki67**

Le Ki67<sup>5</sup> est un antigène nucléaire présent pendant le cycle cellulaire sauf la phase G0 [21]. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération mesuré par incorporation de BrdU (5, bromo-desoxy-uridine, est un nucléoside synthétique, analogue de la thymidine qui s'incorpore au cours de la phase S de la réplication de l'ADN [22]) ou le comptage mitotique. La valeur moyenne des cellules Ki67 positives dans les tumeurs mammaires est de 15 %. Ce chiffre est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [23].

### **1.3.3. La classification moléculaire du cancer du sein**

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, dont les classifications histologiques actuelles ne permettent pas de prédire totalement l'évolution. L'étude de l'expression génique permet de proposer une nouvelle classification dite "moléculaire" en classes ou sous-types dans le cancer du sein [24].

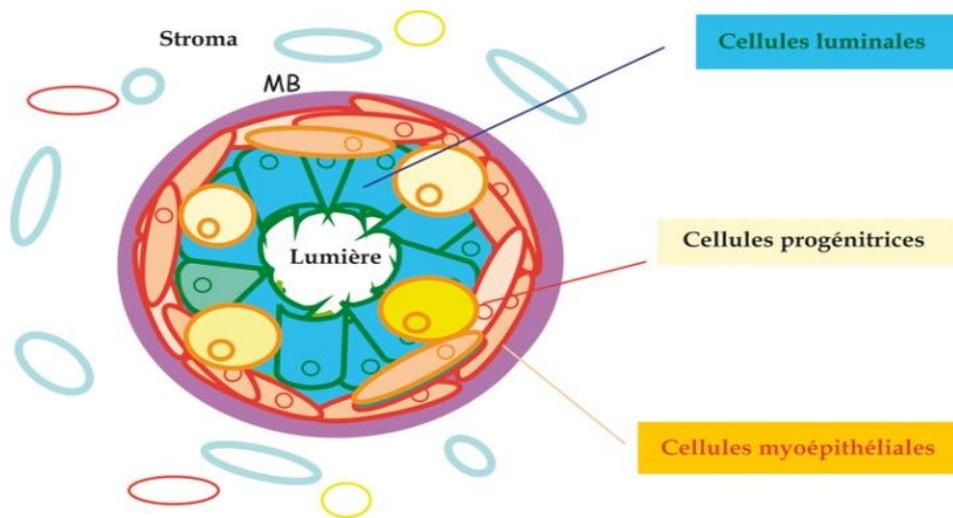
<sup>5</sup> L'antigène Ki67 est un marqueur de prolifération (étude réalisée à l'origine dans la ville de Kiel (ki) sur un clone de cellules 67)

### I.3.3.1. Histologie du sein

Pour comprendre l'oncogénèse mammaire et la classification actuelle des cancers du sein qui se rapporte aux constituants normaux du sein, il est nécessaire de faire un rapport concernant l'histologie du tissu mammaire normal. Les canaux et les lobules sont bordés par deux types de cellules différenciées [5, 24] (Figure 10):

- les cellules luminales qui bordent la lumière des canaux et des lobules.
- les cellules myoépithéliales (ou basales) qui entourent les cellules luminales et sont en contact avec la membrane basale.

Il existe aussi des cellules souches progénitrices qui peuvent se différencier en cellules basale ou luminaire. Elles sont situées dans les canaux en faible nombre.



**Figure 10** Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire (MB : membrane basale) [5]

### I.3.3.2. Les sous-types moléculaires des cancers du sein

Perou et al. ont été les premiers en 2000 [25] à subdiviser les cancers du sein en sous-groupes selon leur profil d'expression génique. Ils ont individualisé tout d'abord deux groupes principaux en fonction de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE). Ils ont identifié quatre types de carcinomes en les comparant au tissu normal : RE<sup>+</sup>/luminal, basal-like, Erb-B2 et normal-like.

Sorlie et al. [26] identifient en 2003 cinq sous-types majeurs exclusifs de cancers du sein sur la base de l'expression transcriptionnelle d'environ 500 gènes : luminal A, luminal B, basal, HER2 et normal.

Pour chaque sous-classe, les marqueurs biologiques exprimés ainsi que les types histologiques des tumeurs ont été étudiés. Ces catégories moléculaires se distinguent par leur pronostic, la sensibilité différente au traitement et conditionnent la prise en charge des patientes [5,24] (Tableau 1).

### **I.3.3.3. Caractérisation des types moléculaires**

#### ***Luminal***

Ce groupe comprend des tumeurs RE<sup>+</sup> dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales luminales qui comprend des tumeurs de faible grade avec les formes histologiques particulières : cribriforme, mucineux, lobulaire et carcinomes canaux infiltrants de grade histopronostique I et II [24].

Le sous-groupe luminal A correspond à des cancers généralement de bas grade, exprimant des récepteurs hormonaux et dont le pronostic est le plus favorable. Leur traitement inclut de l'hormonothérapie dans la majorité des cas [5].

Le sous-groupe luminal B regrouperait des cas lumineux moins différenciés et plus prolifératif avec un pronostic moins bon que celui du groupe luminal A [5,24].

#### ***Basal***

Les tumeurs de type basal ou basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales. Ce groupe est le mieux identifié par les différentes études génomiques. Les tumeurs ont un phénotype particulier et reproductible : récepteurs aux oestrogènes (RE) négatifs <sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup> [27,28]. Ces tumeurs sont en majorité récepteurs à la progestérone (RP) négatifs <sup>-</sup>, leur grade histopronostique est de III avec une activité mitotique élevée.

Les carcinomes de type basal regroupent les carcinomes de type médullaire atypique, les carcinomes métaplasiques<sup>6</sup>, et des carcinomes canaux infiltrants de grade III. Ce sous-type a le pronostic le plus défavorable pour la survie globale et sans rechutes. En revanche, il est associé à un taux plus élevé de réponse complète à une chimiothérapie néoadjuvante [30].

Les tumeurs RE<sup>-</sup> RP<sup>-</sup> HER2<sup>-</sup> ont été nommées "triple négatives". Ces tumeurs comprennent un grand nombre de tumeurs de type basal. Il n'y a toutefois pas de superposition complète entre ces deux groupes. Ces tumeurs "triple négatives" ont un pronostic particulièrement pejoratif et des essais thérapeutiques se mettent en place pour cette sous-catégorie de tumeurs qui représentent moins de 15 % des tumeurs du sein [24].

#### ***HER2***

Ce groupe est le plus souvent défini comme incluant toutes les tumeurs HER2<sup>+</sup> quelle que soit leur expression des récepteurs hormonaux. Un progéniteur luminal serait à l'origine de ces tumeurs. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canaux infiltrants de grades II et III. Leur pronostic est défavorable [24]. Ce sous-type peut être traité par un anticorps qui inhibe la croissance tumorale dépendant de HER2 comme le trastuzumab (Herceptin) [5].

---

<sup>6</sup> Le carcinome métaplasique du sein est une entité rare des cancers mammaires représentant moins de 1% des cancers invasifs du sein. C'est une tumeur très hétérogène pouvant être soit purement épithéliale : tels que le carcinome épidermoïde soit mixte à double composante épithéliale et mésenchymateuse (soit cartilagineuse soit osseuse) [32].

### *Normal-like*

L'expression génique est proche de celle du tissu mammaire normal. Le phénotype des tumeurs de ce sous type n'est pas décrit. Leur pronostic est intermédiaire [24].

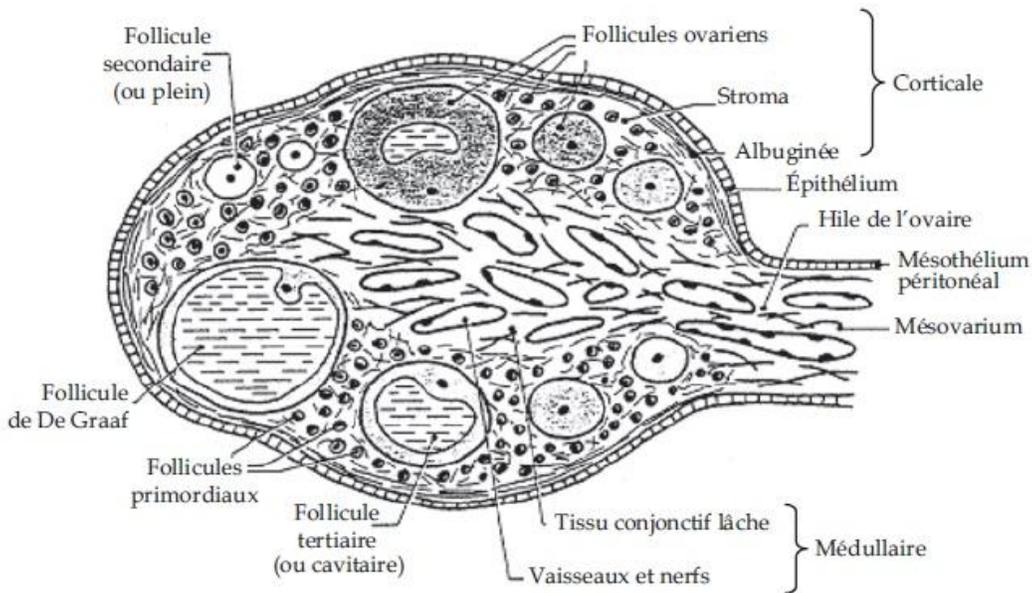
**Tableau 1** Sous-types moléculaires du cancer du sein et les traitements correspondants selon Goldhirsch et al. (2013) [31]

<b>Sous-type</b>	<b>Origine</b>	<b>Pronostic</b>	<b>Traitement</b>
<b>Luminal A</b>			
RE <sup>+</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	Cellule luminaire	Favorable	Hormonothérapie seule, associée à chimiothérapie si grade 3, >4 ganglions envahis, âge précoce au diagnostic (<35 ans)
<b>Luminal B</b>			
RE <sup>+</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup> RE <sup>-</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	Cellule luminaire	Moins favorable que Luminal A	Hormonothérapie+ chimiothérapie
<b>Luminal B-like</b>			
RE <sup>+</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>+</sup> RE <sup>+</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>+</sup> RE <sup>-</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>+</sup>	Cellule luminaire	Moins favorable que Luminal B	Hormonothérapie+chimiothérapie +anti-HER2
<b>HER2</b>			
RE <sup>-</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>+</sup>	Inconnue	Défavorable	Chimiothérapie+anti-HER2
<b>Basal-like</b>			
RE <sup>-</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup>	Cellule myoépithéliale	Défavorable	Chimiothérapie

## **I.4.L'ovaire**

### **I.4.1.Histologie de l'ovaire**

L'ovaire est un organe pair de siège intrapéritonéal situé dans le petit bassin, de part et d'autre de l'utérus, en arrière du ligament large. L'ovaire est revêtu par un épithélium pavimenteux ou cubique simple comparable histologiquement au péritoine recouvrant les organes pelviens. L'ovaire comprend deux zones : la corticale et la médullaire. La zone corticale, épaisse, est située à la périphérie ; elle comporte des follicules ovariens contenant les ovocytes et le stroma fait de tissu fibreux dense. La zone médullaire est située au centre de l'ovaire, elle est faite d'un tissu conjonctif lâche. Elle contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Figure 11) [33].



**Figure 11** Schéma d'une coupe d'ovaire (d'après Baillet, Cancérologie DCEM3 [34])

#### **I.4.2.Fonctions de l'ovaire**

L'ovaire assure deux grandes fonctions : l'ovogenèse (production d'ovocytes aptes à la fécondation) et la stéroïdogénèse (synthèse hormonale) sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (l'hormone folliculostimulante FSH et l'hormone lutéinisante LH). Le follicule, lors des derniers jours de sa croissance, synthétise des œstrogènes. Cette synthèse augmente progressivement jusqu'à l'ovulation. Après l'ovulation, la synthèse des œstrogènes diminue et le corps jaune sécrète de la progestérone [35,36].

#### **I.5.Le cancer de l'ovaire**

Le cancer de l'ovaire est une tumeur maligne qui atteint un ou les deux ovaires. Étant donné la situation intra-péritonéale des ovaires et une origine commune avec la séreuse péritonéale, les cellules malignes diffusent spontanément dans la cavité abdomino-pelvienne, se greffent sur le péritoine et peuvent aller envahir les différents organes contenus dans cette cavité [33].

##### **I.5.1.Classification histologique des tumeurs ovariennes**

La classification histologique de l'OMS est la plus utilisée. Elle distingue trois grands types histologiques : les tumeurs épithéliales représentent 90 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire, les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels 5 à 6 % et les tumeurs des cellules germinales 1 à 5 % [37,38]. Les tumeurs épithéliales sont composées en majorité de tumeurs séreuses (50 %) puis par ordre de fréquence décroissant de tumeurs mucineuses, endométrioïdes, à cellules claires, les tumeurs de Brenner, les tumeurs mixtes mülleriennes malignes, les carcinomes indifférenciés et les tumeurs mixtes épithéliales [33].

Chaque type histologique parmi ces carcinomes ovariens ou cancers épithéliaux est classé dans l'une de ces trois catégories qui reflètent le pronostic [39] :

-Les tumeurs bénignes composées de cellules non malignes. Les tumeurs bénignes peuvent grossir, mais elles ne se propagent pas dans d'autres parties du corps.

-Les tumeurs intermédiaires ou carcinomes de type I, composées de cellules qui ne sont considérées comme ni bénignes, ni malignes, mais qui montrent plutôt un faible potentiel malin. Elles sont issues de l'épithélium ovarien et de kystes d'épithélium germinatif des canaux de Müller. Ces lésions sont également connues sous les noms de tumeurs à la limite de la malignité ou borderline, de tumeurs de faible potentiel malin et de tumeurs prolifératives atypiques. Les tumeurs à la limite de la malignité sont généralement des carcinomes séreux de faible grade, moins fréquemment des carcinomes mucineux et rarement des carcinomes endométrioïdes et à cellules claires [39, 40] (Figure 12).

-Les tumeurs malignes composées de cellules cancéreuses ou carcinomes de type II. Les tumeurs malignes se reproduisent de manière non limitée et peuvent envahir et détruire les tissus environnants. Elles peuvent également se propager à d'autres parties du corps (métastases). Elles sont issues de l'épithélium tubaire. Des mutations du gène tumosuppresseur p53 jouent un rôle central dans la genèse de ce type. Il comprend les carcinomes séreux de grade élevé, les tumeurs mixtes de Müller et les carcinomes indifférenciés (Figure 12) [39, 40].

	Type I	Type II
<b>Histologie</b>	Carcinomes séreux low-grade (LGSC) Endométrioïde low-grade A cellules claires Mucineux	Carcinomes séreux high-grade Mésodermiques malins Tumeurs mixtes (carcinosarcomes) Carcinomes indifférenciés
<b>Précurseurs</b>	Tumeurs borderline Kystes d'endométriose	Carcinomes tubaires intraépithéliaux dans les fimbries («STIC»)
<b>Clinique</b>	Souvent grosses tumeurs Souvent limités à l'ovaire (stade Ia) Evolution relativement bénigne	75% de stades III et IV Progression rapide Pratiquement inguérissables malgré chirurgie radicale et chimiothérapie
<b>Génétique moléculaire</b>	Génétiquement plus stables que carcinomes high-grade Plusieurs mutations, mais pas TP53	Chromosomiquement très instables Mutations TP53 dans env. 95% Inactivation du BRCA dans 40-50%

**Figure 12** Modèle dualiste de la pathogenèse du carcinome ovarien selon Kurmann et al. 2010 [41].

STIC=Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma

Low-grade= bas grade, high-grade= haut grade

### 1.5.1.1. Les tumeurs épithéliales

#### *Tumeurs séreuses*

Ces tumeurs ovariennes sont caractérisées dans leurs formes les mieux différenciées par des cellules ressemblant à celles de la trompe. Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs kystiques et papillaires, volontiers bilatérales. L'aspect histologique est celui d'une prolifération de cellules très proches des cellules tubaires si la tumeur est bien différenciée, ou d'aspect anaplasique avec

atypies sévères si elle est peu différenciée. L'architecture est glandulaire, papillaire ou solide [33].

Les carcinomes séreux représentent environ 80-85 % de l'ensemble des carcinomes ovariens des pays occidentaux. La plupart des carcinomes séreux sont de haut grade ; les carcinomes séreux de bas grade sont rares. Jusqu'à 95 % des personnes atteintes de la maladie au stade FIGO III-IV présentent des carcinomes séreux, tandis que les carcinomes séreux de stade FIGO I sont très rares [39].

### ***Tumeurs mucineuses***

Les tumeurs épithéliales mucineuses représentent environ 12-15 % des tumeurs ovariennes, la plupart sont bénignes (75%), 15 % sont à malignité limite (TML) et 10 % sont carcinomateuses. Elles sont caractérisées par une prolifération de cellules mucosécrétantes. Cette différenciation détermine des entités clinicopathologiques de TML, de présentation et devenir différents. La plupart des tumeurs bénignes. Un continuum lésionnel est souvent observé dans les tumeurs mucineuses (bénin, prolifératif, malin) et, au sein d'une tumeur maligne, différents degrés de malignité peuvent être observés [33].

### ***Tumeurs endométrioides***

Cette variété de tumeurs concerne 10 à 20 % des cancers de l'ovaire, et survient chez les femmes dans la 5e et 6e décade. Elles sont bilatérales dans 30 % des cas. Histologiquement, la tumeur est identique à un adénocarcinome de l'endomètre. Dans 20 % des cas, il s'y associe un adénocarcinome de l'endomètre. Elle pourrait être développée sur endométriose. La survie à 5 ans des patientes est de 78 %, 63 %, 24 % et 6 %, pour les stades I, II, III et IV, respectivement. Les carcinomes de grade 1 ou 2 ont un meilleur pronostic que les carcinomes de grade 3, à stade égal [39].

### ***Cancer à cellules claires***

Les carcinomes à cellules claires représentent approximativement 5 % de tous les carcinomes ovariens [39]. Il s'agit d'une autre forme histologique, souvent mélangée aux autres. Caractérisée par la présence de cellules claires ou « en galet », il est classiquement de haut grade et de mauvais pronostic. Cependant, des formes bénignes ont été décrites [33].

### ***Autres types histologiques***

Les carcinomes indifférenciés représentent 4 à 5 % des tumeurs de l'ovaire. Le pronostic est extrêmement péjoratif, et la difficulté du diagnostic est dans le diagnostic différentiel, notamment avec une tumeur de la granulosa (couche de cellules folliculaires) [33].

Les tumeurs de Brenner ou carcinomes transitionnels représentent 1 à 2 % des tumeurs de l'ovaire et se classent en bénigne, borderline ou maligne. Elles sont composées d'éléments épithéliaux qui ressemblent histologiquement à l'urothélium et aux cancers qui s'y développent. Le pronostic pour les carcinomes transitionnels est de 35-40 % à 5 ans [33].

Les tumeurs mixtes mülleriennes/mésodermiques malignes (TMMM), ou carcinosarcomes, comportent à la fois un contingent épithélial et mésenchymateux malin. Elles sont rares (< 1 % des cancers de l'ovaire) et surviennent plutôt en post-ménopause. Elles sont très agressives sur le plan clinique [33].

Les tumeurs mixtes épithéliales sont des tumeurs épithéliales associant en proportion variable 2 ou plus des types histologiques majeurs (séreux, mucineux, endométrioïde, à cellules claires et Brenner/transitionnel). L'incidence est variable de 0,5 à 4 %. Elles sont classées en bénignes, borderline ou malignes [33].

### **1.5.1.2. Les carcinomes ovariens non épithéliaux**

#### ***Les tumeurs des cellules germinales***

Les tumeurs des cellules germinales se forment dans l'ovaire à partir des ovules. Dans l'ensemble, les tumeurs des cellules germinales représentent seulement 5 % de toutes les tumeurs ovariennes, mais elles représentent plus de 75 % de toutes les tumeurs ovariennes malignes diagnostiquées chez les filles préadolescentes. On distingue plusieurs types de tumeurs des cellules germinales [39]. Les kystes dermoïdes (ou tératomes<sup>7</sup> cystiques matures) forment un sous-type des tumeurs des cellules germinales qui peuvent représenter 20 % de toutes les tumeurs ovariennes et sont habituellement bénignes.

#### ***Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma***

Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma apparaissent dans le stroma ovarien (les tissus mous qui forment la structure de soutien de l'ovaire) ou dans les cordons sexuels (les structures qui, au cours du développement des organes reproducteurs, donnent lieu à des types spécifiques de cellules comme les cellules de Leydig<sup>8</sup>, les cellules de Sertoli<sup>9</sup>, les cellules de la granulosa<sup>10</sup> et les cellules thécales<sup>11</sup>) [39]. Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma constituent 5 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes et 7 % de toutes les tumeurs ovariennes malignes. Elles surviennent surtout chez les femmes adultes. Ces tumeurs produisent généralement des substances hormonales, provoquant des symptômes cliniques distincts comme la virilisation ou une hyperplasie de l'endomètre qui peut provoquer des menstruations irrégulières ou des saignements post-ménopausiques [39].

---

<sup>7</sup> peut contenir plusieurs types de tissus, comme des cheveux, des muscles et des os.

<sup>8</sup> Type de cellules qui font partie de la structure des tubes séminifères des testicules. Elles produisent la testostérone en présence de l'hormone lutéinisante (LH) [39].

<sup>9</sup> Cellules de soutien situées dans les testicules. Les cellules de Sertoli proviennent du cordon sexuel, qui est, chez l'embryon, la structure qui se transforme par la suite en testicules chez le garçon et en ovaires chez la fille [39].

<sup>10</sup> Cellules sécrétant des oestrogènes qui font partie du tissu qui tapisse les follicules des ovaires. Ils fournissent des nutriments à l'ovule (ovocyte) impliqué dans la reproduction [39].

<sup>11</sup> Cellules formant la couche externe du follicule ovarien en développement (un follicule ovarien contient un ovule, ce qui est fondamental pour la reproduction féminine). Les cellules thécales contribuent à la production d'hormones liées à la reproduction [39].

### **I.5.2. Stadification des tumeurs ovariennes**

La détermination du stade du cancer permet aux médecins d'évaluer l'extension du cancer et le pronostic du patient. Moins le stade est avancé, meilleur est le pronostic. La taille de la tumeur et l'invasion des tissus avoisinants, l'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence ou l'absence de métastases sont pris en compte pour déterminer le stade de la maladie [39].

Deux systèmes de stadification de la maladie existent : le système FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics) et le TNM [42] (Tableau 2). Le premier système établit le stade du cancer en fonction de l'envahissement d'un, des 2 ovaires, de la cavité péritonéale, des organes de voisinage, le deuxième est basé sur les données anatomopathologiques, donc post-opératoires [33]. La détermination chirurgicale du stade est effectuée conformément aux directives de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) [39].

**Tableau 2** Classification FIGO 2014 et TNM 2009 (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire [42]

<b>Catégorie T</b>	<b>Catégorie N</b>	<b>Catégorie M</b>	<b>Stades FIGO</b>	<b>Définition</b>
<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade I</b>	<b>Tumeur limitée aux ovaires</b>
T1a	N0	M0	Stade IA	tumeur limitée à un ovaire, capsule intacte, pas de tumeur à la surface de l'ovaire, cytologie péritonéale négative.
T1b	N0	M0	Stade IB	tumeur limitée aux deux ovaires; capsules intactes, pas de tumeur à la surface de l'ovaire, cytologie péritonéale négative.
T1c	N0	M0	Stade IC	tumeur limitée à un ovaire ou deux ovaires et associée à soit une rupture capsulaire, soit une extension tumorale à la surface de l'ovaire soit cytologie péritonéale positive.
<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade II</b>	<b>Tumeur intéressant 1 ou 2 ovaires, avec extension pelvienne</b>
T2a	N0	M0	Stade IIA	1 ou 2 ovaires, et atteinte de l'utérus et/ou de la trompe ; cytologie négative
T2b	N0	M0	Stade IIB	1 ou 2 ovaires, et extension aux autres structures pelviennes ; cytologie négative
<b>T3</b>	<b>Et/ou N1</b>	<b>M0</b>	<b>Stade III</b>	<b>Tumeur intéressant 1 ou 2 ovaires, avec extension extra pelvienne (confirmée histologiquement) et/ou adénopathies régionales</b>
T3a	N0	M0	Stade IIIA	métastases péritonéales extra-pelviennes microscopiques ; N <sup>-</sup>
T3b	N0	M0	Stade IIIB	métastases péritonéales extra-pelviennes < 2 cm; N <sup>-</sup>
T3c	Et/ou N1	M0	Stade IIIC	métastases péritonéales extra-pelviennes > 2 cm et/ou N <sup>+</sup>
<b>Tous T</b>	<b>Tous N</b>	<b>M1</b>	<b>Stade IV</b>	<b>Métastases à distance à l'exclusion des métastases péritonéales</b>

### **I.5.3. Les trois grades du cancer de l'ovaire**

Le grade du cancer correspond à son degré de malignité, c'est-à-dire à son agressivité. Il est déterminé par l'analyse au microscope de cellules cancéreuses prélevées lors de la chirurgie ou lors d'une biopsie [43]. En analysant les cellules cancéreuses, les médecins observent la vitesse à laquelle elles se multiplient et leur ressemblance avec des cellules normales [43] :

- plus les cellules cancéreuses se multiplient rapidement (nombre de mitoses), plus elles sont agressives ;
- plus les cellules cancéreuses sont différentes des cellules normales, plus elles sont jugées agressives. Les cellules cancéreuses qui ressemblent encore à des cellules normales (bien différenciées) sont moins agressives que les cellules cancéreuses indifférenciées.

Il existe trois grades, numérotés de 1 à 3, dans lequel le cancer est ensuite classé en fonction de ces deux critères [43] :

- le grade 1 correspond aux tumeurs les moins agressives, qui se développent lentement et sont bien différenciées ;
- le grade 2 est un grade intermédiaire ;
- le grade 3 correspond aux tumeurs les plus agressives qui se développent rapidement et présentent un risque élevé de se disséminer dans d'autres parties du corps.

Le grade du cancer de l'ovaire est déterminant pour le choix d'un traitement complémentaire après la chirurgie, en particulier lorsque le cancer est découvert à un stade précoce [43].

### **I.5.4. Le pronostic du cancer de l'ovaire**

La situation anatomique profonde des ovaires rend les tumeurs très peu symptomatiques ou sans symptômes particuliers à des stades précoces, ce qui explique la découverte de ces cancers à des stades souvent évolués [33]. Le pronostic est étroitement lié à la stadification. La survie à 5 ans en fonction du stade [44]:

- \* Stade I : 84%
- \* Stade II : 59%
- \* Stade III : 35%
- \* Stade IV : 22%

### I.5.5. Les traitements recommandés pour le cancer de l'ovaire

Le choix du traitement du cancer de l'ovaire dépend de son stade, et de son grade [43]. Le type de chirurgie réalisé dépend de l'étendue de la maladie. À un stade précoce, lorsque le cancer est limité aux ovaires, la chirurgie comprend au minimum une ablation des deux ovaires, de l'utérus et des trompes de Fallope. C'est ce qu'on appelle une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale ou hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie. Le chirurgien prélève également un ensemble de tissus vers lesquels les cellules cancéreuses ont tendance à migrer, comme des échantillons du péritoine, des ganglions ou de l'épiploon. Une omentectomie (ablation de l'épiploon) et une appendicectomie seront réalisées dès lors qu'il existe une cytologie positive.

Si le cancer est à un stade plus avancé et a atteint d'autres organes de l'abdomen, notamment des organes digestifs comme le côlon ou le rectum, ceux-ci sont également retirés lors de l'intervention.

**Tableau 3** Traitements recommandés en fonction du stade et du grade du cancer de l'ovaire [43]

<b>Stade et grade du cancer</b>	<b>Possibilités de traitement</b>
<b>Stade IA et IB de grade 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La chirurgie est le seul traitement recommandé. Elle consiste à retirer les ovaires, les trompes de Fallope et l'utérus (hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie ou hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale).</li><li>▪ Chez les femmes jeunes désirant avoir une grossesse, un traitement conservateur peut être discuté : il consiste à n'enlever que l'ovaire atteint et la trompe de Fallope qui lui est liée.</li></ul>
<b>Stade IA et IB de grade 2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La chirurgie est le traitement principal. Elle consiste à retirer les ovaires, les trompes de Fallope et l'utérus.</li><li>▪ Une chimiothérapie peut être discutée mais elle n'est pas toujours nécessaire.</li></ul>
<b>Stades IA et IB de grade 3 Stade IC Stades II (A, B et C) Stades IIIA et IIIB</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Le traitement comprend une chirurgie (ablation des ovaires, des trompes de Fallope, de l'utérus), suivie d'une chimiothérapie.</li><li>▪ S'y ajoute une omentectomie et appendicectomie dès que la cytologie est positive.</li></ul>
<b>Stade IIIC</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Le traitement comprend une chirurgie (ablation des ovaires, des trompes de Fallope, de l'utérus), une omentectomie et une appendicectomie), suivie ou éventuellement précédée d'une chimiothérapie.</li><li>▪ Une chimiothérapie intrapéritonéale peut être discutée : elle consiste à injecter la chimiothérapie directement dans la cavité abdominale, au cours d'une chirurgie.</li></ul>
<b>Stade IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La chimiothérapie est le traitement principal.</li><li>▪ La chirurgie n'est pas systématique. Elle peut être discutée au cas par cas, si le chirurgien pense pouvoir enlever la totalité de la tumeur, ainsi que les métastases.</li></ul>

### **I.5.6. Le CA-125**

Le CA-125 (cancer antigen 125) est une glycoprotéine exprimée par une grande proportion des cellules tumorales ovariennes, détectée dans le sérum d'environ 80% des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé [45]. Le CA-125 est le marqueur tumoral de première intention des tumeurs épithéliales non mucineuses de l'ovaire ou adénocarcinomes séreux de l'ovaire. Son principal intérêt réside dans le suivi thérapeutique et le contrôle de l'évolution de ces tumeurs [45]. A titre indicatif, les valeurs usuelles sériques sont <35U/ml [46-47].

Ce marqueur est couramment utilisé en pratique clinique cependant, sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas optimales. Bien qu'il soit fréquemment élevé lors d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé, moins de 50% des cas au stade I sont associés à des taux sériques élevés [45]. En termes de spécificité, l'utilité du CA-125 est également limitée puisque que diverses conditions, tant bénignes (atteinte des séreuses telles que péritonites et pleurésies) que malignes (cancers bronchiques, cancers des voies biliaires), peuvent être associées à des valeurs de CA-125 élevées [46-47].

### **I.6. Prédiposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire**

Cinq à 10 % des cancers du sein et/ou de l'ovaire environ surviendraient dans un contexte de prédiposition génétique [48]. L'implication de facteurs génétiques dans la prédiposition au cancer du sein est soupçonnée depuis très longtemps. Le Traité des tumeurs de Broca (1866) [49] rapporte une famille comportant de très nombreux cas de cancer apparaissant à un âge précoce sur quatre générations. L'existence de telles familles a été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature et leur fréquence a fait penser à l'existence de formes particulières de cancer se transmettant comme des maladies héréditaires selon les lois de Mendel (Warthin, 1913) [50].

Une analyse de ségrégation<sup>12</sup> au début des années 1990 a permis de définir les paramètres d'un premier modèle génétique, par l'équipe d'Elisabeth Claus [51]. L'analyse a été réalisée à partir des mères et des sœurs des cas d'une étude cas-témoins conduite par le Center for Disease Control et composée de 4 730 femmes atteintes de cancer du sein entre 20 et 54 ans non sélectionnées sur leur histoire familiale, et 4 688 témoins. L'analyse a montré que le modèle qui explique le mieux la transmission du cancer du sein dans ces familles nucléaires est la transmission d'un gène sous mode autosomique dominant avec forte pénétrance (les individus porteurs des mutations de ce gène ont un risque élevé de cancer) et dont les mutations dans la population générale sont rares (q=0,33 %).

Les études épidémiologiques ont fourni une mesure de l'association entre le risque de cancer et les antécédents familiaux. Le tableau ci-dessous (d'après Offit et Brown, 1994) [52] montre que les risques relatifs estimés du cancer du sein sont dépendants du degré et du type de parenté, de la

---

<sup>12</sup> Le principe général de cette méthode est de déterminer, par des tests statistiques, le mode de transmission expliquant le mieux les distributions familiales observées d'un phénotype étudié.

bilatéralité, du caractère pré- ou postménopausique et de l'âge au diagnostic du cancer du sein chez l'apparenté atteint.

**Tableau 4** Risque relatif du cancer du sein estimé en fonction du type et du degré de parenté, la bilatéralité, le statut ménopause et l'âge au diagnostic du cancer du sein [52]

<b>Apparenté atteint</b>	<b>Risque relatif</b>
mère	1,7-4
sœur	2-3
sœur, préménopausique	3,6-5
sœur, postménopausique	2
sœur, bilatéral, âge < 40	11*
sœur et mère	2,5-1,4
sœur et mère, préménopausique, bilatéral	39**
apparenté du second degré	1,4-2
apparenté du troisième degré	1,35

\* intervalle de confiance à 95 %: 4-27

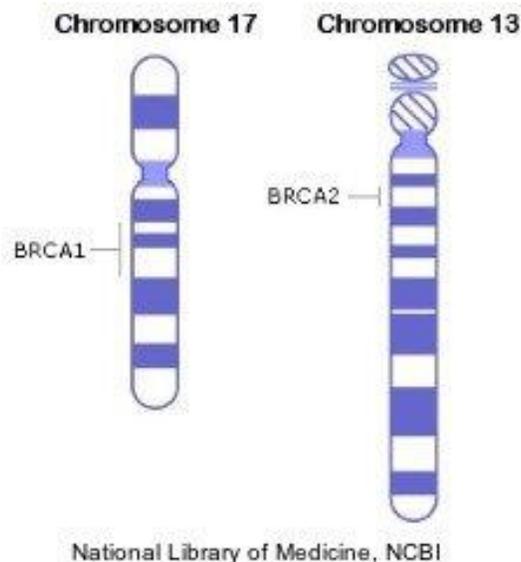
\*\* risque pour la classe d'âge 20-39 qui a le risque de base le plus faible

William et Anderson [53] ont réalisé une analyse de ségrégation sur des cas-index extraits d'arbres généalogiques de familles danemarkaises, dont le but était de déterminer si le mode d'héritabilité de la maladie observé dans des familles à haut risque de cancer du sein était compatible avec un ou plusieurs modes de transmissions génétiques connus (par exemple, mode de transmission récessif ou dominant). Ils fournirent les premières preuves qu'il existait un gène de susceptibilité du cancer du sein, autosomal dominant dont la pénétrance était liée à l'âge (1984). Cette étude ne reposait pas sur des techniques de biologie moléculaire ou d'analyse de l'ADN, son objectif a été d'identifier des régions génomiques associées à un phénotype donné ou à une maladie dont la survenue est plus fréquente qu'attendue par hasard.

La localisation d'un gène de prédisposition au cancer du sein associé avec un mode de transmission autosomal dominant a été possible grâce aux études de liaison (en anglais, *linkage*) [54]. L'analyse de liaison est basée sur le fait que pendant la première prophase de la méiose, les chromosomes homologues (c'est-à-dire, maternels et paternels) se regroupent avant d'être à nouveau séparés et répartis dans les gamètes haploïdes. Pendant cette prophase, les bras du chromosome subissent une rupture physique et un échange d'ADN entre segments maternels et paternels. Cette recombinaison (*cross over*), si elle se produit au hasard, a pour effet de séparer plus fréquemment des séquences d'ADN qui sont distantes l'une de l'autre sur le chromosome. En revanche, deux localisations proches sur un même chromosome ont moins de chance d'être séparées pendant la méiose. L'analyse de liaison se fonde sur ce principe en utilisant des séquences «marqueurs» qui, si elles sont transmises plus fréquemment chez les individus atteints, permettent d'identifier des régions du génome qui pourraient être associées au phénotype à l'étude [52].

Les analyses de liaison ont permis de localiser les régions génomiques où sont localisés deux gènes suppresseurs de tumeurs qui ont pu être identifiés dans ces régions: le gène *BRCA1* (BREast CANcer 1) en 1990 [55,56] et le gène *BRCA2* (BREast CANcer 2) en 1994 [57] situés respectivement sur les chromosomes 17q21 et 13q12 [56,57] (Figure 13). Une variation délétère (ou mutation pathogène ou mutation constitutionnelle<sup>13</sup>) intéressant l'un de ces deux gènes est associée à une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et/ou de l'ovaire.

L'identification et la localisation de ces deux gènes de prédisposition héréditaire ont constitué une avancée scientifique majeure dans la compréhension du cancer du sein et de l'ovaire familial [55-58]. Le spectre tumoral ne se limite cependant pas à ces localisations, et on peut également observer des cancers de l'estomac, du pancréas et de la prostate [59].



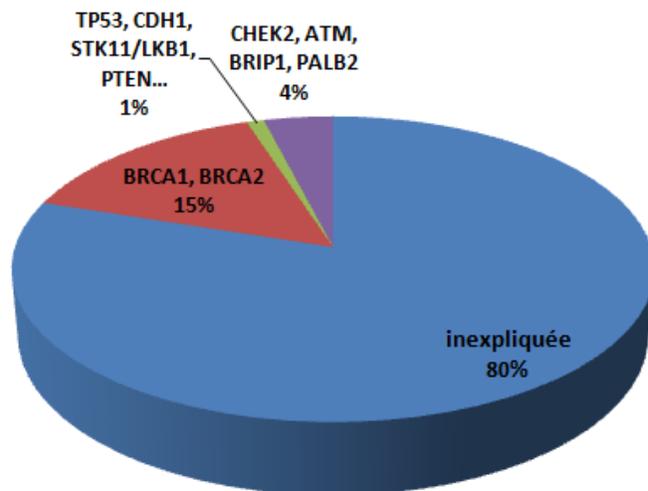
**Figure 13** Localisation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

### I.6.1. Autres gènes de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire

Parallèlement, plusieurs gènes impliqués dans des syndromes particuliers (Tableau 5), sont associés à une augmentation élevée du risque de cancer du sein ( $RR \geq 5,0$ ) : les gènes *TP53*, *CDH1*, *STK11/LKB1* et *PTEN* (évoqués ci-dessous) [60]. Ces gènes mineurs de prédisposition

<sup>13</sup> Lorsqu'une mutation est présente ou survient avant la fécondation (soit nouvellement apparue, soit transmise de génération en génération), ou survient lors des premières divisions du zygote (donc nouvellement apparue), on parle de « mutation constitutionnelle ». Une mutation constitutionnelle sera présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu, et également dans ses cellules germinales, donc transmissibles à la descendance. Toute mutation nouvellement apparue est aussi appelée mutation « de novo » ou « néomutation » [66]. Certaines mutations surviennent lors de la méiose dans une cellule germinale, au niveau d'un gamète parental, et sont appelées « mutations germinales ». Les mutations germinales seront donc forcément présentes de façon « constitutionnelle » chez l'individu issu de ce gamète, qui sera donc porteur d'une mutation « de novo » ou « néomutation », non présente dans les cellules somatiques du parent qui lui a transmis cette mutation [66].

sont à l'origine de moins de 1% du risque familial de cancer du sein tandis que les gènes *BRCA1* et *BRCA2* représentent à eux seuls environ 15% des formes familiales de cancer du sein (Figure 14). Cependant, il faut noter que l'hérédité manquante concerne plus de 80% des formes familiales de cancer du sein. Il existe un second groupe de gènes augmentant modérément le risque de cancer du sein : les gènes *CHECK2*, *ATM*, *BRIP1*, et *PALB2* (évoqués ci-dessous). Bien que ces gènes aient été pendant longtemps associés à une faible augmentation du risque de cancer du sein, ils sont aujourd'hui considérés comme augmentant modérément le risque de cancer du sein (RR compris entre 1,5 et 5,0) (Figure 15) [60].



**Figure 14** Gènes impliqués dans l'augmentation du risque de cancer du sein

**Tableau 5** Gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire [61, 62]

Risque élevé de cancer du sein	Augmentation modérée du risque cancer du sein	Syndromes rares avec risque élevé de cancer du sein	Syndrome de Lynch avec risque de cancer de l'ovaire
<i>BRCA1</i>	<i>CHECK2</i>	<i>PTEN</i>	<i>MLH1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>ATM</i>	<i>CDH1</i>	<i>MSH2</i>
<i>PALB2</i>	<i>BRIP1</i>	<i>STK11</i>	<i>MSH6</i>
	<i>NBS1</i>	<i>TP53</i>	<i>PMS2</i>
	<i>RAD50</i>		
	<i>MRE11</i>		
	<i>RAD51C</i>		
	<i>BARD1</i>		

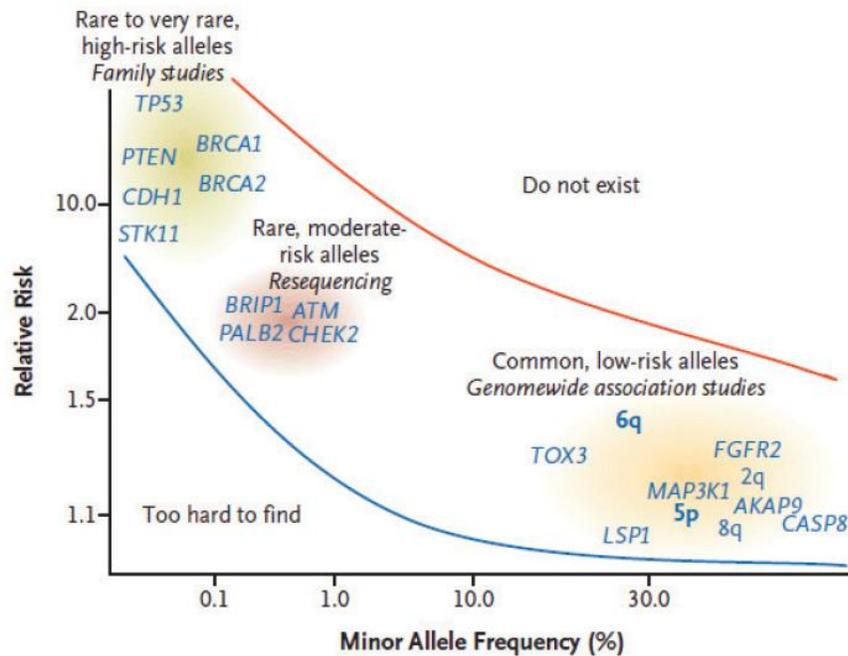


Figure 15 Loci et gènes de prédisposition au cancer du sein [60]

### I.6.1.1. Le gène *PTEN* et la maladie de Cowden

La maladie de Cowden est une maladie génétique rare, caractérisée par une macrocéphalie, une ataxie cérébelleuse progressive, des tumeurs bénignes et une augmentation du risque de cancer du sein, de la thyroïde et de l'endomètre [63]. Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1996 [64] mais il n'explique que 80% des cas atteints de la maladie [65]. L'estimation du risque de cancer du sein dans ce syndrome indique un risque cumulé sur la vie de 50% [63] mais deux études récentes menées à partir de séries importantes de patients montrent que ce risque pourrait atteindre 85%, c'est-à-dire du même ordre que celui associé à une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* [67,68].

### I.6.1.2. Les formes familiales de cancers gastriques liées aux mutations du gène *CDH1*

Certaines formes familiales de cancers gastriques de type diffus sont dues à des mutations constitutionnelles<sup>14</sup> du gène *CDH1* codant la E-Cadherine, les mutations de ce gène donnant des risques absolus de cancer de l'estomac de l'ordre de 80% [69]. Dans ce contexte génétique, il a également été identifié un sur-risque de cancer du sein et particulièrement de carcinome lobulaire infiltrant. Le risque cumulé de cancer du sein est de l'ordre de 60 %.

### I.6.1.3. Le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse digestive rare à transmission autosomique dominante, liée à une mutation constitutionnelle du gène *STK11/LKB1*. Elle est caractérisée par une localisation grêle préférentielle qui rend compte des circonstances du

diagnostic qui est généralement porté au cours de la deuxième décennie. L'affection est associée à une augmentation importante du risque de cancers, cancer du sein en particulier [70]. Le risque cumulé de cancer du sein sur la vie est compris entre 32 et 54% [71].

#### **I.6.1.4. Le gène *TP53* et le syndrome de Li-Fraumeni**

Le syndrome de Li-Fraumeni est une prédisposition génétique à des cancers très divers, rare mais dramatique, qui se manifeste par une survenue précoce de diverses tumeurs malignes chez des enfants ou de jeunes adultes. Il est dû à une mutation du gène suppresseur de tumeur *TP53*.

Il existe différents niveaux de sévérité du syndrome de Li-Fraumeni dans les familles. Certaines sont touchées par une forme extrêmement sévère, avec des cancers pédiatriques très variés : ostéosarcomes, sarcomes, tumeurs cérébrales ou encore corticosurrénales (des tumeurs malignes des glandes surrénales, situées au-dessus des reins). A l'opposé, d'autres familles présentent une forme moins sévère de la maladie se déclarant à l'âge adulte, avec une prédominance de cancers du sein (survenant le plus souvent chez les femmes avant 31 ans) et de sarcomes [72]. Le risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie est de l'ordre de 49% à l'âge de 60 ans [73]. Enfin, une forme intermédiaire de la maladie est caractérisée par l'association de corticosurrénales de l'enfant et de tumeurs de l'adulte [72].

En analysant le gène *TP53* de ces patients, les chercheurs ont découvert que la nature des mutations observées est associée aux degrés de sévérité du syndrome : Les formes pédiatriques les plus sévères sont caractérisées par des mutations appelées faux sens à effet transdominant négatif. Dans ces cas, la protéine p53 altérée empêche la protéine saine produite à partir du second allèle de fonctionner. D'autres mutations, appelées nulles, inactivent seulement la fonction de la protéine mutée. Elles sont alors associées aux formes moins sévères [72].

#### **I.6.1.5. Le gène *CHEK2* et le syndrome de Li-Fraumeni**

Le gène *CHEK2* est un suppresseur de tumeur qui comme *TP53* est impliqué dans le syndrome de Li-Fraumeni. Le gène *CHEK2* a été montré comme étant impliqué dans l'augmentation du risque de cancer du sein par plusieurs études [74-77]. En 2002, une première mutation récurrente, la 1100delC, a été associée à cette augmentation de risque [74]. D'autres ont par la suite été identifiées : la IVS2+1G>A, la del5395 et la I157T, mutations principalement retrouvées en Europe de l'Est. Le risque de cancer du sein des femmes hétérozygotes pour une mutation du gène *CHEK2* est multiplié d'un facteur 1,5 à 3 [75,76]. Une étude récente a estimé que le risque absolu de cancer du sein pouvait atteindre 44% pour les porteuses de mutation dans le gène *CHEK2* ayant une apparentée du premier et du second degré atteintes [77].

#### **I.6.1.6. Le gène *ATM* et l'ataxie-télangiectasie**

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive qui confère une dégénérescence neurologique progressive, une immunodéficience et une hypersensibilité aux rayonnements ionisants, ainsi qu'un risque élevé de cancer tel que la leucémie et le lymphome chez les enfants et les jeunes adultes qui en sont atteints. L'état

hétérozygote pour une mutation du gène *ATM* prédispose au cancer du sein, avec un risque relatif tout d'abord estimé à 4 [78-80] puis lors d'une méta-analyse à environ 2,5 [79].

#### **I.6.1.7. Le gène *BRIP1* et l'anémie de Fanconi**

Le gène *BRIP1*, a été associé à l'anémie de Fanconi dans certaines mutations bialléliques [81,82]. L'anémie de Fanconi est une maladie génétique récessive rare se manifestant par des troubles développementaux, sanguins, et une prédisposition à certains cancers. Les cellules de patients montrent une sensibilité élevée aux agents causant des ponts inter-brins dans l'ADN, dont la réparation implique l'activation de la recombinaison homologue. Des mutations tronquantes<sup>15</sup> de *BRIP1* ont été identifiées chez des cas de cancer du sein provenant de familles à risque élevé dépourvues de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, permettant ainsi d'associer clairement des mutations de *BRIP1* avec un risque accru de cancer du sein, alors que le risque relatif conféré par des mutations de *BRIP1* a été estimé à 2,0 (95% CI = 1,2-3,2, p=0,012) [83].

#### **I.6.1.8. Le gène *PALB2* et l'anémie de Fanconi**

A l'instar du gène *BRIP1*, le gène *PALB2* est associé à l'anémie de Fanconi. Il a été estimé que le risque relatif de cancer du sein associé aux mutations du gène *PALB2* était de 2,3 [IC 95% = 1,4-3,9] [82]. Une étude récente réalisée en 2014, montre que le risque du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur le gène *PALB2*, était influencé par un effet de cohorte en fonction de l'année de naissance (p<0,001) (Tableau 6) [84]. Le risque cumulatif varie en fonction de l'âge (tableau) ; il est de 14% à l'âge de 50 ans (IC 95% : 9-20) et s'élève jusqu'à 35% à l'âge de 70 ans (IC 95% : 26-46). Ce risque varie en fonction de l'histoire familiale (Tableau 7).

**Tableau 6** Estimation du risque relatif du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur le gène *PALB2* en fonction de l'année de naissance [84]

<b>Année de naissance</b>	<b>Risque relatif (IC à 95 %)</b>
Avant 1940	1.00 (0.59–1.69)
1940-1959	2.84 (1.64–4.93)
En 1960 ou après 1960	6.29 (2.81–14.10)

<sup>15</sup> Mutations qui entraînent une protéine tronquée par apparition prématurée d'un codon stop

**Tableau 7** Risque du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation sur *PALB2* en fonction de leur histoire familiale [84]

Age (ans)	Risque cumulatif (IC 95%)			
	Mère non atteinte à 50 ans, grand-mère maternelle non atteinte à 70 ans	Mère atteinte d'un cancer du sein à 35 ans	Mère et soeur atteinte d'un cancer du sein à 50 ans	Mère et grand-mère maternelle atteinte à 50 ans
<b>30</b>	0.3 (0.2–0.6)	0.8 (0.5–1.1)	0.9 (0.6–1.2)	0.7 (0.5–1.0)
<b>35</b>	1 (0.9–2.2)	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)
<b>40</b>	3 (2–5)	7 (5–10)	8 (6–11)	7 (5–9)
<b>45</b>	7 (5–11)	14 (9–20)	16 (12–21)	13 (10–18)
<b>50</b>	13 (8–18)	23 (16–31)	27 (21–33)	22 (17–29)
<b>55</b>	19 (13–26)	33 (24–43)	38 (30–45)	32 (25–40)
<b>60</b>	24 (18–33)	40 (31–51)	46 (38–54)	40 (32–48)
<b>65</b>	29 (22–39)	47 (37–58)	53 (45–61)	46 (38–55)
<b>70</b>	33 (25–44)	52 (41–63)	58 (50–66)	51 (42–60)
<b>75</b>	38 (28–48)	57 (46–68)	63 (55–71)	56 (47–65)
<b>80</b>	41 (32–53)	61 (50–72)	67 (59–75)	61 (51–69)

#### **I.6.1.9. Le syndrome de Lynch**

Il s'agit d'un syndrome associé au cancer colorectal lié à la mutation des gènes *MMR* (Mismatch Repair). Des mutations des gènes *MMR* sont également responsables d'une augmentation du risque ovarien et peuvent être le reflet de formes familiales ou encore de diagnostics précoces [85, 86]. La proportion des cas de cancer de l'ovaire survenant dans un contexte de mutation des gènes *MMR* n'a pas été clairement appréciée. Dans le syndrome de Lynch, la question d'une augmentation du risque relatif de cancer du sein fait toujours débat. Néanmoins, une étude prospective de femmes porteuses d'une mutation d'un gène *MMR* a caractérisé un sur-risque relatif de 3,95 [IC95%=1,59-8,13] [87].

#### **I.6.1.10. Le gène *AR* (Récepteur aux androgènes) et le syndrome de Reifenstein**

Le syndrome de Reifenstein est une maladie rare liée au chromosome X qui confère une résistance aux androgènes. Dans deux familles présentant ce syndrome, 6 hommes, pour lesquels une mutation germinale sur le gène *AR* codant pour le récepteur aux androgènes a été retrouvée, ont développé un cancer du sein. Cette mutation est localisée dans le motif en doigt en zinc du domaine de liaison à l'ADN [88,89].

#### **I.6.1.11. Les SNPs**

Plus récemment, des SNPs (pour Single Nucleotide Polymorphism) ont été trouvés comme étant associés au cancer du sein mais avec des risques relatifs très modérés. Près de 25 loci ont été mis en évidence dans la susceptibilité au cancer du sein [90]. On peut par exemple citer un SNP localisé dans l'intron 2 du gène *FGFR2*, pour lequel il a été identifié un risque augmenté de cancer du sein de 1,26 [IC95%=1,23-1,30] chez les porteurs de l'allèle rare [91]. Le SNP rs3803662 du gène *TNRC9* a également été montré comme fortement associé au cancer du sein

avec un  $OR=1.15$  et un  $p=5.1 \times 10^{-2}$  [92]. D'autres SNPs ont été montrés comme étant associés à une augmentation ou à une diminution modérée du risque de cancer du sein, comme *MAP3K1*, ou encore des SNP proches des gènes *LSP1* ( $OR=1,07$  [IC95%=1,04-1,11]) et *H19* ( $OR=0,96$  [IC95%=0,93-0,99]) [91].

### **I.6.2. Prévalence des mutations du gène *BRCA1* ou *BRCA2***

La prévalence des mutations du gène *BRCA1* ou *BRCA2* dans la population générale a été estimée initialement entre 1/200 et 1/800 [96-98]. Dans la population juive ashkénaze, des mutations du gène *BRCA1* ou 2 sont plus fréquemment retrouvées, plus précisément dans 1/40 individus [99]. D'après l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques), 40000 femmes sont porteuses de mutations *BRCA1/2* en France (dernier chiffre publié en 2009). Compte tenu de la structure d'âge des femmes en population et des risques associés au statut de porteuse, on peut estimer à 596, le nombre de cas incidents par année [100]. Près de 1000 décès par an en France pourraient être liés à ces situations de prédisposition (pas de chiffre récent dans la littérature française) [101].

### **I.6.3. Risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire associé à *BRCA1* ou *BRCA2* et survie**

L'estimation du risque de cancer lié à *BRCA1/2* est définie en termes de pénétrance. La pénétrance se réfère à la probabilité pour un porteur d'un variant délétère de développer un phénotype donné à un âge donné [102].

Le risque cumulé à l'âge de 70 ans de développer un cancer du sein associé à la présence d'une mutation délétère sur le gène *BRCA1* ou *BRCA2*, avant 70 ans, varie de 40% à 85% selon les études, alors que ce risque est de l'ordre de 10% dans la population générale. Celui de développer un cancer de l'ovaire à l'âge de 70 ans, varie de 10% à 63%, alors qu'il est de l'ordre de 1% dans la population générale [103]. Selon Antoniou et al, le risque moyen cumulé à 70 ans de développer un cancer du sein associé à *BRCA1* est de 65 % (IC à 95%= 44%–78%) et de développer un cancer de l'ovaire est de 39% (IC à 95%= 18%–54%) [103].

Lorsqu'il s'agit d'une mutation sur le gène *BRCA2*, le risque cumulé sur la vie à l'âge de 70 ans de développer un cancer du sein est de 45% (IC à 95%= 31%–56%) et celui de développer un cancer de l'ovaire est de 11% (IC à 95%= 2.4%–19%) [103].

Les estimations de pénétrance dépendent des méthodes de recrutement des familles et des groupes ethniques dans lesquelles elles sont réalisées [104]. Selon les données de la cohorte nationale GENEPSO<sup>16</sup> (Gène de Prédisposition Sein-Ovaire), dans la population française, le

---

<sup>16</sup> GENEPSO est une cohorte nationale française de près de 1600 femmes et hommes porteurs d'une mutation constitutionnelle délétère sur *BRCA1/2*, atteints ou non de cancer. Cette cohorte est à ce jour constituée pour déterminer le risque qu'un sujet porteur d'une mutation développe un cancer du sein et/ou de l'ovaire, l'effet des facteurs hormonaux sur les risques de cancer du sein et/ou de l'ovaire, les paramètres pour évaluer le pronostic des cancers du sein et de l'ovaire associés à une altération des gènes *BRCA1/2* et l'impact psychologique et social pour une personne qui se sait prédisposée au cancer du sein et/ou de l'ovaire. Vingt neuf centres d'oncogénétique ont été actifs. Le recueil standardisé de données épidémiologiques et cliniques a été initié en 1999. Le suivi des personnes incluses a été organisé sur dix ans [14].

risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* est très significativement supérieur à celui de la population générale féminine. Le risque de développer un cancer du sein à 70 ans a été estimé à 81% pour *BRCA1* et à 82% pour *BRCA2*. Ces résultats sont les premiers issus de données prospectives à l'échelle nationale sur le risque de cancer de femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle de *BRCA1/2*. Une seconde analyse sera conduite ayant pour objectif d'estimer le risque de cancer de l'ovaire.

La position de la mutation pourrait modifier le risque de cancer [105-107]. Selon Thompson et al, en ce qui concerne le gène *BRCA1*, si la mutation se situe dans la région centrale (nucléotides 2401-4191), le risque de cancer de l'ovaire serait légèrement plus important (OR=1.70, p=0.017), alors que le risque de cancer du sein serait plus faible (RR=0.71, IC 95%=0.58-0.86, p=0.0002). En ce qui concerne le gène *BRCA2*, les mutations au sein de la région OCCR (Ovarian Cancer Cluster Region) seraient associées à la fois à un plus faible risque de survenue d'un cancer du sein (RR=0.63, IC95%=0.46-0.84, p=0.0012) et à un risque élevé de cancer de l'ovaire (RR=1.88, IC95%=1.08-3.33, p=0.026). D'après les résultats d'une étude réalisée sur la cohorte française GENEPSO [107], le risque du cancer du sein serait faible lorsque la mutation se situe dans la région s'étendant des codons 374 à 1161 sur le gène *BRCA1* (HR=0,59 [IC95%=0,36-0,97] ; p=0,04) ou dans la région s'étendant du codon 957 au codon 1827 du gène *BRCA2* (HR=0,35 [IC95%=0,15-0,80] ; p=0,005). Le risque du cancer du sein serait plus élevé si la mutation se situe dans la région s'étendant du codon 2546 au codon 2968 du gène *BRCA2* (HR=3,56 [IC95%=1,49-8,50] ; p=0,01).

L'existence de variations phénotypiques et d'une pénétrance variable laisse présager l'intervention d'autres facteurs de risque. Ainsi, des facteurs de type hormonal [108,109] ou liés au mode de vie modifieraient ce risque de cancer (cf.A1.1.Facteurs de risque du cancer du sein et du cancer de l'ovaire associé à *BRCA1/2*). Les types de cancer sont différents pour une mutation donnée dans des familles différentes et dans une même famille ce qui suggère l'implication de facteurs génétiques, les gènes « modificateurs », qui pourraient moduler la pénétrance des gènes *BRCA*. Il a été proposé que la présence de polymorphismes ou variants alléliques dans la séquence de ces gènes modificateurs auraient des conséquences fonctionnelles, et influenceraient le risque de cancer [104]. Les gènes *AIB1* et *AR*, *PR*, *HRAS1*, *RAD51* pourraient avoir un rôle dans la modulation du risque de cancer du sein et de l'ovaire [110].

La survie à 10 ans des patientes juives ashkénazes porteuses d'une mutation sur le gène *BRCA2* atteintes d'un cancer du sein serait semblable à celle des patientes atteintes d'un cancer sporadique<sup>17</sup> (84% vs 86%) [111]. Or, dans le cas d'un cancer du sein associé à une mutation sur le gène *BRCA1*, la survie serait moins élevée que celle des patientes non porteuses (62% à 10 ans vs 86%, p<0.0001) [111]. Une étude cas-témoins au Royaume-Uni sur une petite cohorte de patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou 2 et atteintes d'un cancer de l'ovaire a mis en

---

<sup>17</sup> Cancer non héréditaire, qui ne survient pas dans un contexte de prédisposition génétique et dont les facteurs de risque sont mal connus

évidence une survie globale de 95% versus 59% pour les patientes non porteuses ( $p=0.002$ ) [112]. Deux autres études ont montré que les patientes porteuses d'une mutation de *BRCA2* présentaient une survie globale augmentée par comparaison à celle des patientes porteuses de *BRCA1*, (survie à 10 ans de porteuses de *BRCA2* vs *BRCA1*=29% vs 19% [113], survie à 4 ans de porteuses de *BRCA2* vs *BRCA1*= 83% vs 37% [114]).

### **I.7. Tumorigénèse associée aux gènes *BRCA1* et *BRCA2***

En 1985, Knudson [116] définit le concept d'oncogènes et d'anti-oncogènes. Durant la tumorigénèse, les proto-oncogènes sont activés en oncogènes par des amplifications géniques, des translocations chromosomiques ou des mutations ponctuelles. Ces altérations peuvent provoquer leur surexpression, des changements structuraux qui modifient ainsi leur fonction. Quel que soit le type de mutation en cause, elle est dite « gain de fonction ». Ce mode d'action est dit dominant, c'est à dire qu'il suffit qu'un seul allèle du proto-oncogène soit activé pour contribuer à la transformation tumorale [118]. Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont l'altération durant la carcinogénèse résulte de la perte de fonction essentielle pour le contrôle de la prolifération cellulaire normale.

Les gènes suppresseurs de tumeurs ont été classés selon leur fonction : les « gatekeepers » ou gardien du génome et les « caretakers », aide-soignant du génome. 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 [117].

Les « caretakers » codent pour des protéines jouant un rôle dans le contrôle et le maintien de l'intégrité du génome. 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 » [117].

La combinaison des oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur concourent à la progression tumorale. Les changements au niveau de ces gènes sont initiés soit par des facteurs environnementaux ou physiologiques (carcinogènes chimiques, radiation, virus, grossesse, etc), soit par des facteurs génétiques (mutations germinales).

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* feraient partie de la famille fonctionnelle de gènes appelés « caretakers », capables d'informer la cellule de l'existence de lésions sur son ADN et, éventuellement, de participer aux processus de réparation [119]. Ils sont impliqués essentiellement dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue [59], la régulation de la transcription et le contrôle du cycle cellulaire [115].

Les allèles qui prédisposent au cancer (allèles mutés) portent en général une variation de séquence provoquant la perte ou la diminution de la fonction du gène *BRCA1/2*. L'allèle muté est présent de façon constitutionnelle dans toutes les cellules de l'organisme (dont les cellules

germinales). Il se transmet selon un mode d'hérédité autosomique dominant. En revanche, la transformation tumorale répond quant à elle, à un mode récessif en rapport avec la survenue, uniquement au niveau du tissu cible, d'un deuxième événement mutationnel sur l'autre allèle du gène (selon la théorie de Knudson) (Figure 16) [120].

Dans le cas du cancer de survenue sporadique, les deux allèles du gène suppresseur de tumeur doivent être inactivés au sein d'une même cellule pour que la tumeur se développe : ces évènements bi-alléliques, surviennent le plus souvent de façon aléatoire au cours de la réplication de l'ADN, mais peuvent être sont à l'environnement, directement ou indirectement; ainsi la cancérogenèse est un processus multi-factoriel faisant intervenir de nombreux facteurs de risque.

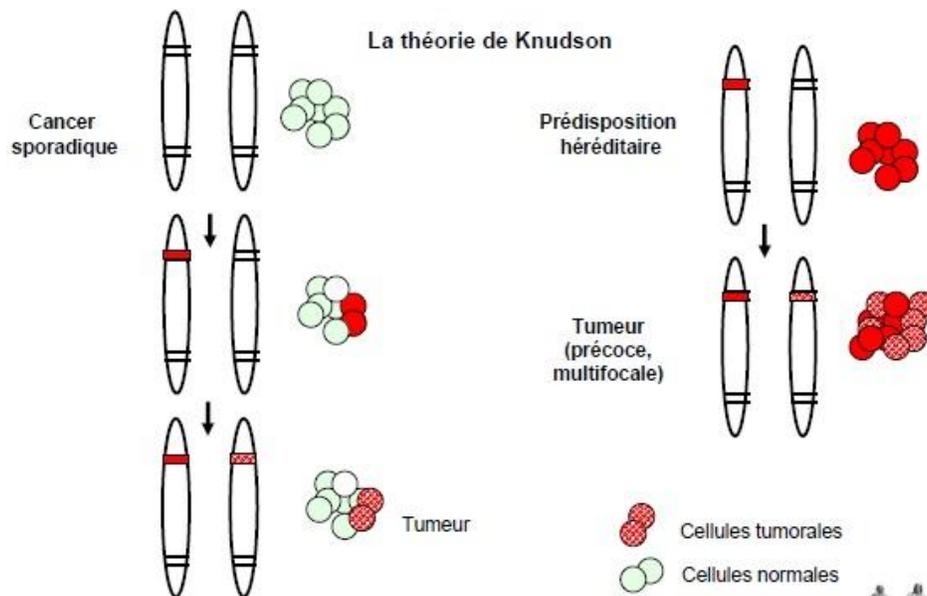


Figure 16 La tumorigenèse selon la théorie de Knudson [121]

## I.8. Structure et fonctions du gène *BRCA1*

### I.8.1. Structure du gène *BRCA1*

Le gène *BRCA1* est constitué de 23 exons distribués sur 100 kb d'ADN génomique dont 22 exons codants. Les 22 exons codants comportent 5 592 paires de bases. Soixante % de la séquence codante est située dans l'exon 11 [122]. Ce gène code pour une protéine nucléaire ubiquitaire de 220 kDa formée de 1 863 acides aminés [122].

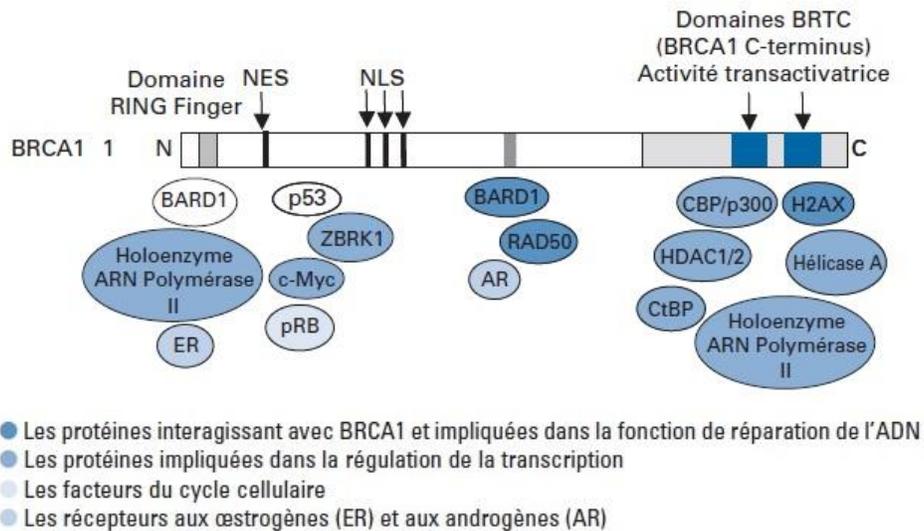
De nombreux domaines, ayant des fonctions différentes, ont été identifiés au niveau de sa séquence (Figure 17) :

-un domaine RING finger, ou domaine en doigt de zinc à l'extrémité amino terminale [56]. Il s'agit d'une région riche en résidus cystéine et histidine, pouvant lier des ions zinc. Il serait impliqué au niveau de différentes interactions protéines/protéines ;

-2 domaines BRCT (BRCA1 C Terminus) à l'extrémité carboxy terminale, s'étendant sur les résidus aminés 1 646 à 1 859. Il s'agit d'un motif d'acides aminés acides répétés en tandem [124]. Ils interviendraient au niveau des interactions protéines/protéines et dans la réponse aux dommages de l'ADN [125] ;

-2 domaines de signalisation de localisation nucléaire NLS (Nuclear Localization Sequences) [126,127];

-un domaine d'exportation nucléaire NES (Nuclear Export Sequence) à proximité de l'extrémité amino terminale. Ce domaine faciliterait l'exportation de la protéine du noyau vers le cytoplasme par un mécanisme dépendant d'un récepteur d'export nucléaire [128].



**Figure 17** Les principaux domaines fonctionnels de *BRCA1* [123].

## I.8.2.Fonctions de la protéine BRCA1

Le gène *BRCA1* est fortement exprimé en fin de phase G1 et en phase S ; son niveau reste élevé en phase G2-M puis diminue en début de phase G1 [129].

### I.8.2.1.Réparation de l'ADN

BRCA1 est hyperphosphorylé par les kinases ATM, CHK2 ou ATR en réponse aux dommages de l'ADN dus à des radiations ionisantes ou à des irradiations aux ultraviolets. BRCA1 phosphorylé forme ensuite des complexes de réparation de l'ADN avec l'histone H2AX et les facteurs RAD50 ou RAD51 impliqués dans la recombinaison homologue et la réparation de l'ADN [130].

### I.8.2.2. Régulation de la transcription

BRCA1 interagit également avec l'holoenzyme ARN polymérase II et avec des régulateurs transcriptionnels tels que p53, CBP/p300, CtBP et les HDAC [129] et pourrait réguler spécifiquement la transcription via son interaction avec la protéine ZBRK1 [131]. Le complexe formé de BRCA1 et de la protéine ubiquitine ligase BARD1 serait impliqué dans l'inhibition de la transcription ainsi que dans la dégradation des protéines via le protéasome 26S [132].

### I.8.2.3. Contrôle du cycle cellulaire

En réponse aux dommages à l'ADN, BRCA1, phosphorylé par ATM, pourrait réguler la transition G2/M, point de contrôle du cycle cellulaire jouant un rôle essentiel dans la survie cellulaire en empêchant la propagation des lésions de l'ADN [133].

Enfin, BRCA1 joue un rôle dans la dynamique du fuseau mitotique et la ségrégation des chromosomes [134].

## I.9. Structure et fonctions du gène *BRCA2*

### I.9.1. Structure du gène *BRCA2*

Le gène *BRCA2* est constitué de 27 exons, dont 26 sont codants, répartis sur 84 kb d'ADN. Deux exons centraux de grande taille (les exons 10 de 1116 pb et 11 de 4932 pb) représentent 59% de la séquence codante. Le transcrit principal de *BRCA2* de 11 kb code pour une phosphoprotéine de 3 418 acides aminés [135].

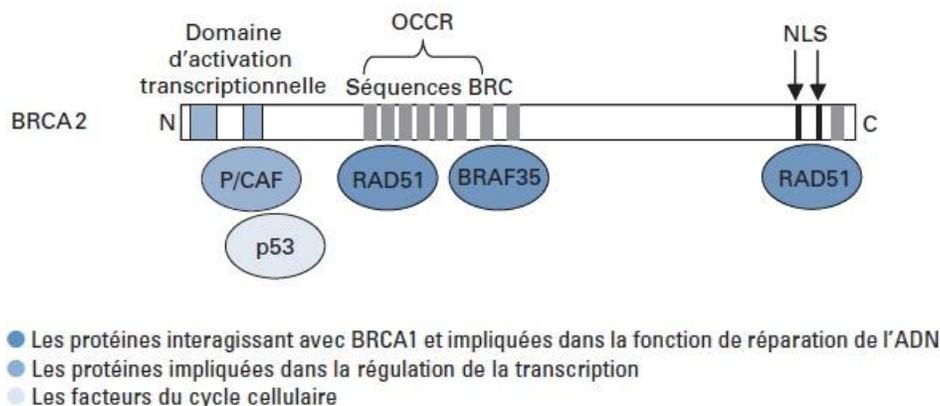


Figure 18 Les principaux domaines fonctionnels de *BRCA2* [123].

Deux domaines fonctionnels ont été identifiés au niveau de la séquence de *BRCA2* :

- 8 éléments répétés constituant le motif BRC se trouvant au niveau de l'exon 11 [136]. Ces domaines composés de 30 à 40 résidus aminés, sont conservés entre plusieurs espèces de mammifères, suggérant une fonction primordiale. Ces domaines seraient essentiellement

impliqués dans la liaison directe avec la protéine de recombinaison et de réparation de l'ADN, RAD51 ;

- 2 sites impliqués dans le signal de localisation nucléaire NLS à l'extrémité carboxy terminal [137].

## I.9.2.Fonctions de la protéine BRCA2

### I.9.2.1.Réparation de l'ADN

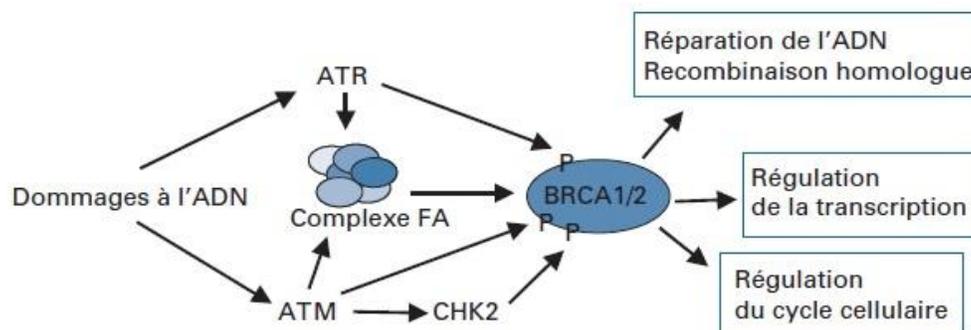
BRCA2 possède une activité de réparation de cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue (Figure 18). Des cellules déficientes en BRCA2 sont plus sensibles aux agents génotoxiques mais ne présentent pas de dérégulations du cycle cellulaire ni de l'apoptose en réponse aux dommages de l'ADN. Elles montrent cependant des dysfonctionnements de l'assemblage du fuseau mitotique [123].

Le complexe BRCA2/RAD51 joue un rôle central dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue [138]. Une mutation d'un site de liaison de RAD51 sur BRCA2 pourrait moduler la capacité de réparation de l'ADN par recombinaison et ainsi entraîner un risque accru de cancer [139] (Figure 19).

### I.9.2.2.Contrôle du cycle cellulaire

Le rôle de BRCA2 dans le contrôle de la transcription et du cycle cellulaire n'est pas bien défini. Un domaine d'activation transcriptionnelle a cependant été mis en évidence dans la région aminoterminal de BRCA2 [140]. BRCA2 interagit avec la protéine co-activatrice transcriptionnelle P/CAF (p300/CBP associated factor) [141] et pourrait ainsi réguler la transcription par modification de l'acétylation des histones. BRCA2 forme aussi des complexes avec p53, protéine induisant l'arrêt du cycle cellulaire dans le but de permettre la réparation de l'ADN ayant subi des dommages [142].

L'ensemble de ces observations suggèrent un rôle de BRCA2 dans la régulation du cycle cellulaire.



**Les fonctions de BRCA1 et BRCA2 impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN.** En réponse aux lésions de l'ADN, BRCA1/2 sont phosphorylées par les protéines kinases ATR, ATM ou CHK2 et vont exercer leurs fonctions de réparation de l'ADN, de régulation de la transcription du cycle cellulaire

**Figure 19** Les fonctions de BRCA1 et BRCA2 impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN [123]

## **I.10. *BRCA1/2* et spécificité tissulaire**

### **I.10.1. Perte d'hétérozygotie**

Les individus porteurs d'une mutation inactivatrice dans *BRCA1* ou *BRCA2* sont prédisposés à plusieurs types de cancers mais plus particulièrement aux cancers du sein et de l'ovaire. Plusieurs hypothèses ont été élaborées pour expliquer cette spécificité tissulaire, dont tout récemment celle décrite par Monteiro et ses collaborateurs, où les effets de *BRCA1* sont catégorisés en deux classes d'évènements ; l'évènement dit proximal (primaire) et l'évènement dit distal (secondaire) [143]. L'évènement proximal responsable de cette spécificité serait une différence dans la fréquence de perte d'hétérozygotie issue de la recombinaison mitotique au locus de *BRCA1*. Les évènements dits distaux seraient ceux qui régulent le sort d'une cellule devenue *BRCA1*-/- :deviendra-t-elle une cellule néoplasique ou entrera-t-elle en apoptose ?

Le phénomène de perte d'hétérozygotie est beaucoup plus fréquent dans les tissus mammaires et ovariens contrairement à d'autres tissus et pourrait expliquer la prédominance de survenue de ces cancers. À ce jour, les mécanismes de LOH (pour Loss Of Heterozygosity) sont plus ou moins bien connus et seraient tumeurs et chromosomes spécifiques. Plusieurs facteurs sont déterminants dans le phénomène de LOH tel que le taux de recombinaison mitotique et méiotique (plus élevé chez la femme [144]) ainsi que l'environnement en chromatine. L'expression de *BRCA1* et donc son environnement en chromatine varie lors de différentes étapes du développement de la glande mammaire, [145,146] ). La présence d'éléments répétitifs dans l'ADN est aussi un facteur déterminant dans le LOH : environ 41 % de la séquence du gène *BRCA1* environ est composé de séquences Alu versus environ 10% environ pour l'ensemble du génome [147]. Les œstrogènes auraient aussi un rôle important à jouer dans cette spécificité tissulaire.

### **I.10.2. *BRCA1/2* et œstrogènes**

#### **I.10.2.1. Œstrogène-induction de *BRCA1***

L'expression de *BRCA1* dans le tissu mammaire est augmentée durant la puberté et la grossesse, au moment où les taux d'œstrogènes sont les plus élevés. L'hypothèse d'un lien entre œstrogènes et expression de *BRCA1* est étayée par le fait que les œstrogènes et la progestérone stimulent l'expression mammaire de *BRCA1* chez des souris ovariectomisées [146]. De façon concordante, la déplétion en œstrogènes de lignées de cancer du sein RE<sup>+</sup> réduit l'expression de *BRCA1*, alors que le traitement par œstradiol augmente son expression [148]. Notons cependant qu'il n'existe pas d'élément de réponse fonctionnel aux œstrogènes (ERE, séquence d'ADN spécifique sur laquelle se fixe le complexe récepteur-œstrogène) sur le gène *BRCA1* et que le mécanisme d'induction paraît être indirect [149].

Par ailleurs, les œstrogènes induisent un phénotype distinct au niveau de la glande mammaire chez des souris hétérozygotes pour une mutation de *BRCA1* et de *BRCA2* [150]. Ainsi, les souris mutées voient le développement morphologique de leurs canaux galactophores inhibé par l'action des œstrogènes, à la différence des souris non mutées. Ces observations sont en accord avec l'hypothèse que la perte du processus de réparation de l'ADN dans des cellules mammaires ayant

une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2* entraîne une inhibition de la croissance et de la différenciation œstrogène-induites.

En conclusion, *BRCA1* et *BRCA2* pourraient participer activement à la prolifération et à la différenciation de la glande mammaire induite par les œstrogènes, en particulier au cours des périodes d'exposition hormonale importante.

#### **I.10.2.2.RE $\alpha$ et *BRCA1***

Les œstrogènes se fixent sur leurs récepteurs spécifiques, les RE $\alpha$  et  $\beta$ , qui agissent comme des facteurs de transcription. Le complexe œstrogène-RE se fixe sur la région promotrice de gènes cibles et en active la transcription. Dans les cancers sporadiques, il semble qu'il existe une relation entre l'expression des ARN messagers de *BRCA1* et du RE $\alpha$  [151]. En outre, la méthylation du promoteur de *BRCA1* apparaît être corrélée à la perte d'expression des RE et des récepteurs à la progestérone (RP) [152]. À notre connaissance, il n'y a pas d'études disponibles dans la littérature analysant l'expression du second type de RE, appelé RE $\alpha$ , dans les tumeurs chez les porteuses d'une mutation de *BRCA1*.

Les travaux de Fan ont montré que la réponse cellulaire aux œstrogènes peut être régulée par *BRCA1* [153]. Dans des lignées de cancer du sein et de la prostate, *BRCA1* inhibe la transcription de certains gènes impliqués dans la prolifération cellulaire lorsque cette transcription est dépendante des œstrogènes via l'activation du RE $\alpha$ . Cela suggère qu'en plus de maintenir la stabilité du génome pendant des périodes de division cellulaire rapide (comme lors de la puberté ou de la grossesse), *BRCA1* pourrait aussi réduire l'expression de gènes œstrogène-induits.

Ainsi, une des fonctions essentielles de *BRCA1* durant la puberté et la grossesse pourrait être de protéger le sein contre l'instabilité génomique secondaire à la prolifération induite par les œstrogènes *via* l'activation du RE $\alpha$ , d'induire la différenciation et de réparer les lésions de l'ADN. Une étude récente analysant la survenue de cancers chez des jumeaux homozygotes étaye cette hypothèse. La plupart des cancers héréditaires ne seraient pas liés à la succession des événements hormonaux de la vie mais plutôt à la précocité de la puberté résultant possiblement d'une sensibilité anormale de la glande mammaire aux hormones à cette période de la vie [154]. Les formes sporadiques, au contraire, seraient plus liées à une exposition répétée et cumulée aux hormones durant la vie adulte.

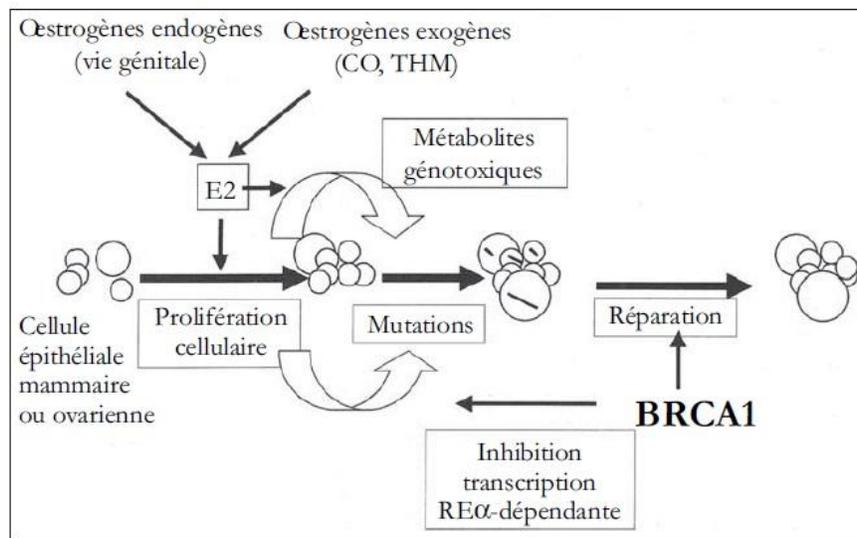
#### **I.10.2.3.*BRCA1* et expression des RE**

Les œstrogènes exercent un effet prolifératif bien caractérisé sur les cellules mammaires possédant des récepteurs aux œstrogènes et ont par là un effet mutagène indirect. En effet, le simple fait d'augmenter la prolifération sous-tend une augmentation du risque d'erreurs de réplication, et donc de mutations (Figure 20).

De plus, les œstrogènes peuvent provoquer des lésions directes de l'ADN par leurs métabolites (appelés adduits de l'ADN) [155]. Cet effet mutagène direct leur confère donc un rôle initiateur potentiel en plus de leur effet promoteur. Ainsi, la perte de fonction de la protéine *BRCA1*,

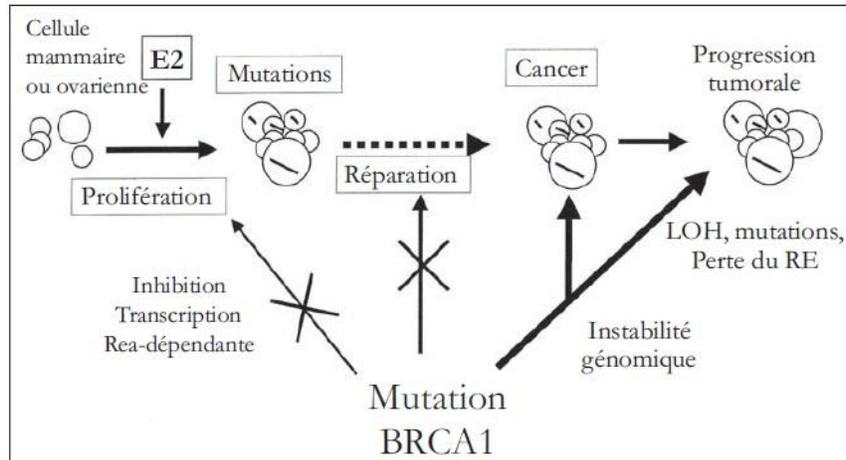
impliquée dans les mécanismes de réparation de l'ADN, pourrait rendre la cellule plus sensible aux effets mutagènes, directs ou indirects, des œstrogènes (Figure 20) [156].

Plusieurs hypothèses concernant l'absence d'expression des RE, absence fréquemment retrouvée dans les tumeurs mammaires chez les porteuses d'une mutation de *BRCA1* peuvent être évoquées. D'une part, il a été montré que dans certains cas, l'expression des RE pouvait être régulée négativement sous l'effet des œstrogènes dans les cellules épithéliales mammaires normales et tumorales [157]. Cette régulation négative des RE pourrait ainsi constituer un mécanisme de défense cellulaire visant à protéger la cellule vis-à-vis du stimulus œstrogénique prolifératif non contrôlé par la protéine *BRCA1* altérée. L'hypothèse d'une régulation négative des RE sous l'effet des œstrogènes peut être étayée par l'observation d'une négativité des RE observée uniquement en période d'activité génitale dans la cellule mammaire normale [158]. La perte d'expression des RE dans les tumeurs avec une mutation *BRCA1* pourrait enfin correspondre à un événement moléculaire tardif de la progression tumorale. Cette perte d'expression des RE serait alors elle-même facilitée par l'instabilité génomique due à la perte de fonction de *BRCA1* (Figure 21).



**Figure 20** Rôle de *BRCA1* dans le contrôle de la prolifération cellulaire œstrogénodépendante [121].

CO : contraception orale ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; E2 : œstradiol ; RE : récepteurs des œstrogènes.



**Figure 21** Hypothèse mécanistique du rôle des mutations de *BRCA1* dans la progression tumorale hormonodépendante [121].

## I.11.Diagnostic moléculaire

### I.11.1.Le dispositif national d'oncogénétique

Le dispositif national d'oncogénétique s'organise autour de 139 sites de consultation, se répartissant dans 94 villes, sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Il se compose de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits par les consultations. Cette structuration, adossant des laboratoires aux consultations d'oncogénétique, a parmi ses objectifs principaux, la réalisation des enquêtes familiales, l'identification du diagnostic familial, par exemple syndrome sein/ovaire, la détermination du cas-index (première personne testée dans la famille), la réalisation du conseil génétique, l'indication d'un test génétique, le recueil du consentement éclairé, l'information de la parentèle sur les résultats du test et la proposition d'une prise en charge médicale des sujets prédisposés [159].

#### I.11.1.1.Indications des consultations d'oncogénétique

L'expertise nationale INSERM-FNCLCC de 2004, [160] avait proposé un certain nombre de critères évocateurs d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein ou de l'ovaire dans une famille ou chez un individu :

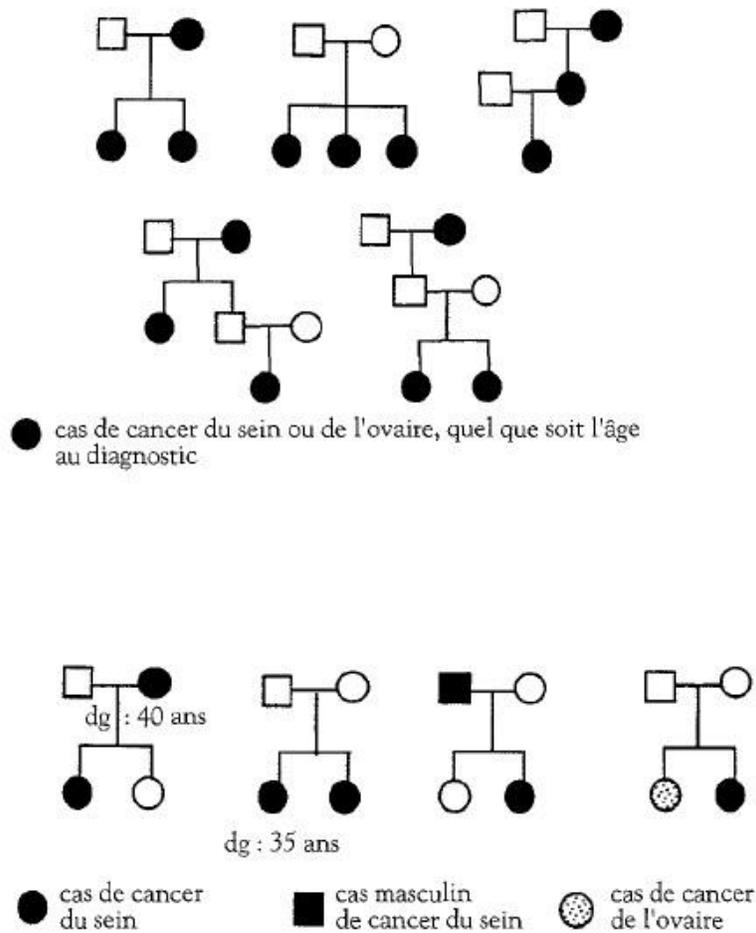
- Présence d'au moins trois cas de cancers du sein chez les personnes apparentées au premier ou au deuxième degré dans la même branche d'hérédité.
- Deux cas de cancers du sein dont un à moins de 50 ans chez les personnes apparentées au premier ou au deuxième degré dans la même branche d'hérédité
- La précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins)

- Existence d'un cancer du sein bilatéral
- La présence d'un cancer de l'ovaire
- L'existence de tumeurs primitives multiples chez un même individu (cancer du sein et de l'ovaire)
- Un cas de cancer du sein masculin

Les indications actuelles pour justifier une consultation d'oncogénétique [161] sont les suivantes :

- Trois cas ou plus de cancers du sein et /ou de l'ovaire chez des apparentés au 1er ou second degré
- Deux apparentés au 1er degré atteints par au moins un cancer de l'ovaire quelque soit l'âge
- Deux apparentés au 1er degré atteints dont un cas de cancer du sein  $\leq 40$  ans, ou 1 cancer du sein masculin, deux cancers moins de 50 ans dont un triple négatif
- Histoire personnelle de cancers multiples (cancer du sein et de l'ovaire)
- Un cas de cancer chez une femme de  $\leq 35-40$  ans
- Un cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez un cas-index de descendance juive ashkénaze
- Un cas de cancer du sein moins de 30 ans
- Un cas de cancer du sein moins de 40 si triple négatif
- Un cas de cancer du sein masculin
- Un cas de cancer de l'ovaire moins de 60 ans

La combinaison de ces critères sert à poser les indications de conseil génétique et à décider ensuite de proposer la recherche de mutations *BRCA1/2*. La présence d'une mutation identifiée chez un apparenté constitue également une indication de consultation [161].



**Figure 22** Exemples d'indication de consultation d'oncogénétique [162]  
(dg : diagnostic)

### I.11.1.2. Déroulement de la première consultation d'oncogénétique

La consultation initiale vise à compléter l'histoire familiale qui est actuellement recueillie au préalable grâce à un questionnaire adresse au proposant (première personne de la famille qui consulte), identifier le diagnostic familial (syndrome génétique), préciser et confirmer le choix du cas-index. Le consultant doit disposer des informations concernant la localisation des tumeurs dont ont été atteints les membres de sa famille, les âges au diagnostic, les lieux de prise en charge, les âges des sujets indemnes. Il sera nécessaire de remettre au proposant (première personne qui consulte) et/ou cas-index des autorisations qui pourront être transmises aux apparentés atteints pour permettre à l'équipe d'oncogénétique de pouvoir accéder à leur dossier médical et de valider l'histoire familiale. La reconstitution de l'histoire familiale concerne les parents, fratrie, grands-parents, oncles et tantes et cousins germains du proposant. Elle porte de façon systématique et sans a priori sur les deux branches parentales du consultant. De la même façon, pour chaque cas tumoral, l'histoire familiale des deux branches parentales est reconstituée afin de ne pas méconnaître une autre branche d'hérédité responsable de la prédisposition. Enfin,

l'origine géographique de la branche impliquée peut orienter vers une recherche moléculaire précise (famille d'origine juive ashkénaze, islandaise, canadienne française) [162].

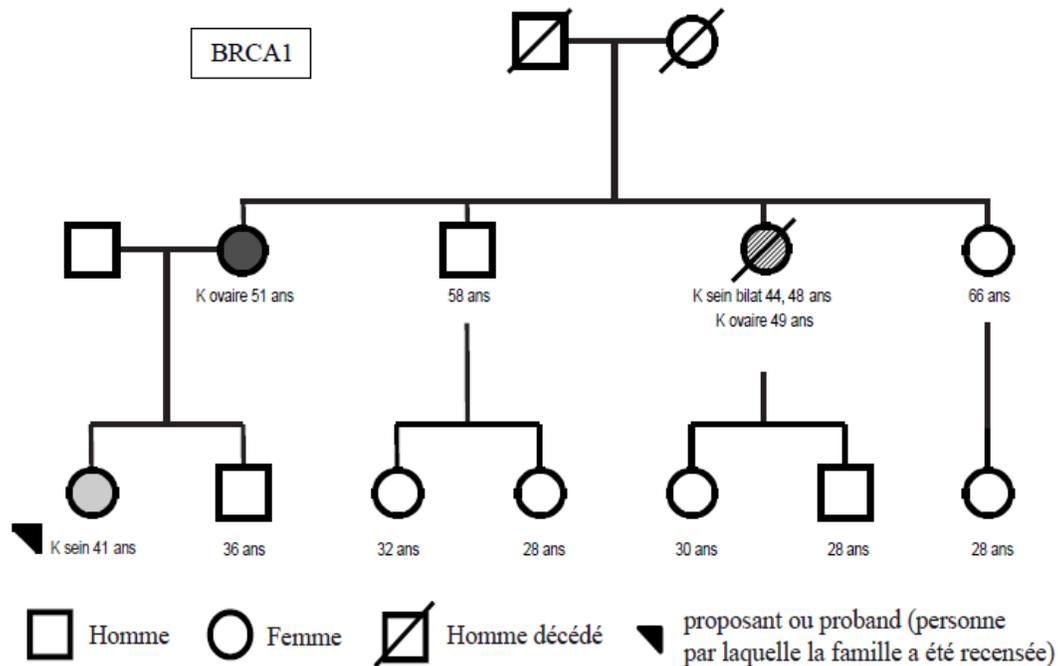


Figure 23 Exemple d'une histoire familiale, BRCA1 [59]

### Calcul de la probabilité d'être porteur d'une mutation BRCA1/2

Différents modèles statistiques ont été développés pour calculer la probabilité de détecter une mutation selon les caractéristiques familiales et personnelles et sont mis à la disposition de l'oncogénéticien. Les logiciels BRCAPRO, BOADICEA et IBIS permettent de calculer le risque individuel d'être porteur d'une mutation. Le score de Manchester permet de calculer un score pour une branche d'hérédité donnée, le calcul s'effectuant à partir du cas-index [164,165]. La prescription d'un test génétique est possible si la probabilité d'être porteur d'une mutation est supérieur à 10% [164] avec les logiciels BRCAPRO, BOADICEA et IBIS ou à partir lorsque le score de Manchester de 10 (un score de 10 pour BRCA1 ou pour BRCA2 est équivalent à un risque de 10% d'être porteur d'une mutation pour le gène concerné par le calcul) [166] (cf. A1.4. Modèles pour l'évaluation du risque de porter une mutation BRCA1/2).

Les modèles BRCAPRO, BOADICEA et IBIS permettent également de calculer le risque de développer un premier cancer du sein ou de l'ovaire lié à BRCA1/2 pour les consultants indemnes de cancer (ou le risque de développer un second cancer du sein ou de l'ovaire après un premier cancer du sein en utilisant BOADICEA) [164]. Le risque de développer un cancer du sein est élevé lorsque le résultat du calcul de risque est >20% et celui de développer un cancer de l'ovaire est élevé lorsque le résultat est >3% [164]. Les résultats sont remis au consultant durant la première consultation.

### ***Explications et informations fournies au consultant***

Une information, adaptée au consultant et à son histoire personnelle et familiale de cancers, lui est donnée portant sur les principes simples de la génétique mendélienne, sur l'état des connaissances dans le domaine du syndrome familial identifié et sur le principe de la cancérogenèse lui est donnée. Une étude moléculaire peut être proposée dans certaines situations familiales. Les indications de recherche d'une altération des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* se rapprochent des indications de la consultation citées plus-haut [162].

La caractérisation de la mutation dans une famille donnée s'effectue sur le cas « index<sup>18</sup> » (personne atteinte d'un cancer du spectre qui a la probabilité la plus élevée de porter la mutation). Elle nécessitait au moment où ce travail a été initié d'analyser au moins les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, auxquels ont été ajoutés le gène *PALB2* et à ce jour la réalisation d'un panel de gènes impliqués dans les formes héréditaires de cancer du sein et/ou de l'ovaire [59].

Les conséquences de l'identification d'une altération sur un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* dans le contexte d'un syndrome sein-ovaire doivent être clairement expliquées au cas-index.

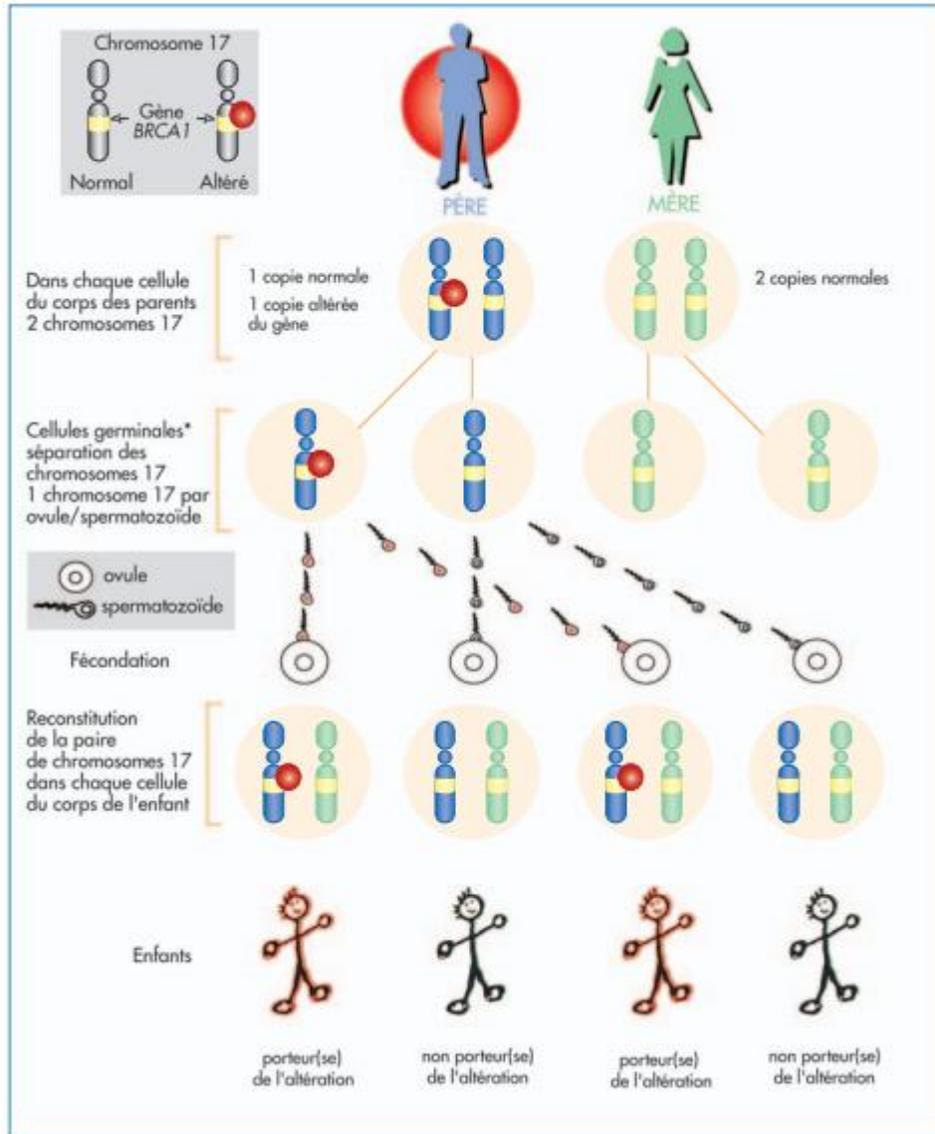
Au cas où un variant délétère serait identifié chez lui :

- les risques d'un second cancer primitif sont élevés
- le risque de transmission de la prédisposition à chaque enfant est de 50% quel que soit le sexe du cas-index et de son descendant.
- le risque d'identifier la mutation délétère chez ses apparentés au premier degré (fratrie, parents) est également de 50%.

La durée de l'analyse, qui se compte encore actuellement en mois, et la signification d'un résultat non-informatif (absence d'identification de la mutation familiale) sont clairement explicitées. Qu'une étude moléculaire soit réalisée ou non, les modalités de surveillance, la périodicité des examens recommandés sont présentées [162] ainsi que la possibilité de recourir à une intervention de chirurgie prophylactique pour les individus porteurs. Enfin, la responsabilité d'information de la parentèle en cas de résultat informatif (découverte d'un variant délétère) doit être clairement présentée dès la consultation initiale.

---

<sup>18</sup> Le cas index (proband) correspond à l'individu qui présente des critères de prédisposition génétique tel que le cancer du sein à un âge précoce et est considérée comme la plus probable de révéler un test positif. En général, le cas index est le premier membre de la famille qui est testé (peut être le proposant ou la première personne qui vient en consultation d'oncogénétique). Exemple : Une patiente n'ayant jamais présenté de cancer vient en consultation. Sa mère, sa tante maternelle et sa cousine maternelle ont eu un cancer du sein. La mère l'a eu à 60 ans, et en est décédée. La cousine l'a eu à 36 ans et est en rémission. La cousine ayant eu un cancer précoce, représente donc le cas index.



**Figure 24** Transmission d'une altération génétique du gène *BRCA1* provenant du père [167]

### I.11.1.3.L'analyse génétique proprement dite

Le prélèvement sanguin peut être différé si nécessaire afin que le consultant ait une période de réflexion qui lui permette de réaliser sa démarche en toute autonomie. Un soutien de type psycho-informationnel, sous forme d'un entretien est proposé, voire recommandé soit au cours soit au décours de cette consultation si les ressources nécessaires sont disponibles. Celui-ci a pour objectif d'aider le consultant à prendre sa décision, voire à la différer si le contexte psychologique apparaissait fragile. Si une période de réflexion s'avère nécessaire, sa durée minimale de cette période d'information et de réflexion devrait être au minimum de 4 semaines. La durée maximale est sans limite [162].

Au cours de la consultation, la personne qui sollicite le test doit exprimer activement son consentement. Son consentement libre et éclairé par une information préalable est recueilli sous forme écrite [162]. Rappelons qu'un consentement éclairé suppose, selon les recommandations de l'avis 46 du Comité consultatif nationale d'éthique pour les sciences de la vie (1996), qu'il y ait eu une réelle compréhension de l'information et l'absence de pression de la part d'un tiers [162].

Deux prélèvements sanguins indépendants sont réalisées à deux périodes différentes afin d'éviter toute erreur d'identité et toute interversion de tubes pouvant se produire tout au long de la chaîne tant au niveau du prélèvement que de l'acheminement et de traitement des échantillons [162]. Lorsque ces modalités ne sont pas réalisables, deux prélèvements avec des modalités distinctes (par exemple prélèvement de sang total sur EDTA et prélèvement de sang sur papier FTA) doivent être réalisés et étiquetés par deux personnes différentes.

#### **I.11.1.4. Communication du résultat de l'analyse génétique**

Selon les termes de la loi, la communication du résultat doit être faite par le médecin prescripteur lors d'un entretien individuel. Un rendez-vous est donc donné dès réception du résultat.

La personne porteuse se verra alors proposé une prise en charge adaptée. Lorsqu'une mutation délétère a été identifiée et communiquée au cas-index, celui-ci doit informer ses apparentés proches, qu'un test génétique dit « prédictif » peut lui être proposé [59]. La mise en œuvre de l'information de la parentèle est réalisée selon les règles du décret du 20 juin 2013, article R1131-20-1 [163] (A1.5.Conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle [36]).

En cas de résultat positif chez une femme (sujet porteur de la mutation), le suivi médical, déjà envisagé, est mis en place. Un soutien psychologique peut également être proposé [162].

L'absence de détection d'un variant délétère dans une famille avec plusieurs cas de cancers n'élimine pas formellement l'hypothèse d'une prédisposition héréditaire si la structure familiale suggère une telle prédisposition. Malgré un résultat non informatif, les femmes déjà atteintes ainsi que les femmes indemnes de tumeur devront bénéficier d'une surveillance adaptée à leur niveau de risque de cancer du sein qui devra être calculée avec les logiciels adéquats [59].

#### **I.11.1.5. Principales recommandations de prise en charge des femmes prédisposées héréditairement aux cancers du sein et/ou de l'ovaire**

##### ***Prise en charge du risque mammaire***

Chez les porteuses d'une mutation sur un des gènes *BRCA*, le suivi clinique mammaire est biannuel et doit débuter dès l'âge de 20 ans. Le suivi radiologique débute à l'âge de 30 ans. Il consiste en un examen par IRM mammaire qui sera réalisée au mieux en premier et suivi dans un intervalle de deux mois maximum d'une mammographie (avec échographie en cas de seins denses). La mammographie se limitera à une incidence oblique entre 30 et 35 ans et ne devra en aucun cas être proposée avant 30 ans.

Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un rythme annuel. L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans. L'indication de la mastectomie prophylactique est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique [169]. Ce geste ne se discute pas avant l'âge de 30 ans [164].

### ***Prise en charge du risque ovarien***

Une échographie pelvienne (au mieux endovaginale) est réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans dans l'attente de la mise en œuvre de la chirurgie prophylactique [167]. Compte tenu de l'incertitude quant à l'efficacité en termes de diagnostic précoce de l'échographie pour le dépistage du cancer de l'ovaire, une annexectomie prophylactique bilatérale est recommandée à partir de 40 ans chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1*, 45 ans chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA2*. Un traitement hormonal de la ménopause peut être proposé à doses minimales et jusqu'à l'âge de 50 ans chez des femmes présentant une altération importante de la qualité de vie après chirurgie et n'ayant pas été atteintes de cancer du sein [169].

### **I.11.2. Le laboratoire**

Les techniques employées pour la recherche de mutations dépendent des technologies mises en place dans les laboratoires. L'analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* s'effectue le plus souvent à partir de l'ADN leucocytaire extrait du sang total. Du fait de la taille importante des gènes et de l'absence de « points chauds » de mutation, certains laboratoires avaient recours à des méthodes de criblage tel que la DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography), ou encore les techniques HRM (High Resolution Melting) ou EMMA (Enhanced Mismatch Mutation Analysis) qui ont disparues. Elles étaient suivies d'un séquençage ciblé pour confirmer la mutation identifiée. D'autres laboratoires utilisaient le Séquençage en Sanger de l'ensemble des régions codantes et des jonctions exon-intron. L'ensemble de ces techniques sont en passe d'être remplacées par des techniques de séquençage nouvelle génération ou séquençage à haut débit qui permettent d'étudier des panels de gènes avec confirmation en Sanger des variants délétères identifiés.

Pour les réarrangements complexes, des techniques spécifiques sont utilisées, exemple : QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments) ou MLPA (Multiplex Ligation-Dependant Probe Amplification) [59,170].

### **I.12. Contribution du gène *BRCA1* dans la survenue du cancer du sein ou de l'ovaire familial**

De nombreuses études ont été réalisées afin d'évaluer l'implication des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans la survenue du cancer du sein familial [171]. Ainsi, une étude menée par le Breast Cancer Linkage Consortium, BCLC, sur 237 familles présentant au moins 4 cas de cancers du sein, a évalué que pour 52% des familles (Figure 25), la prédisposition héréditaire aux cancers du sein était liée à *BRCA1*, 32% à *BRCA2* et 16% à d'autres gènes non encore identifiés [173].

L'incidence des mutations *BRCA1* s'élevait à 80% lorsqu'il s'agissait de familles comportant des cas de cancers du sein et de l'ovaire [171-173]. Une étude récente de Castera et al. [172] montre que sur 708 individus atteints d'un cancer du sein ou de l'ovaire, le gène *BRCA1* est le gène le plus impliqué dans ces pathologies (Figure 26).

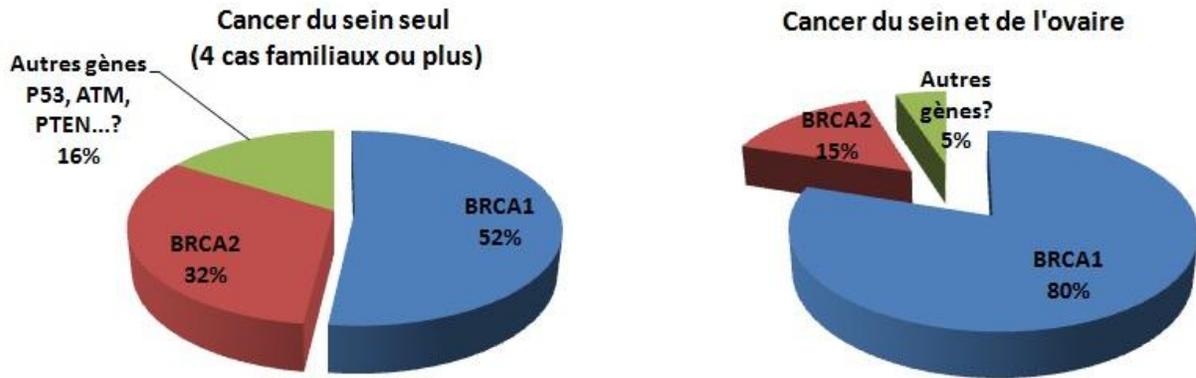


Figure 25 Contribution des gènes BRCA dans la survenue du cancer du sein ou de l'ovaire familial

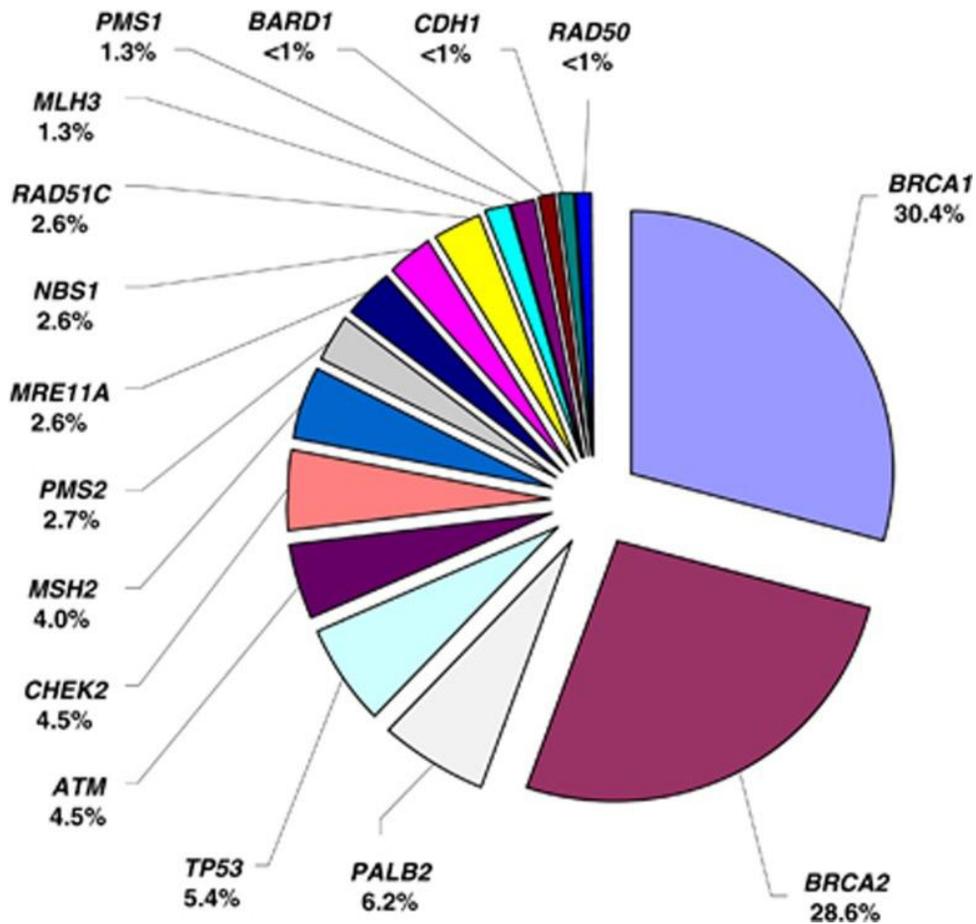


Figure 26 Contribution des gènes BRCA dans la survenue du cancer du sein ou de l'ovaire

### **I.13.Mutations sur le gène *BRCA1***

Plus de 1700 mutations (sans les variants) réparties sur l'ensemble de la séquence codante, sans point chaud mutationnel, ont déjà été décrites et répertoriées sur le gène *BRCA1* dans la base de données, nommée Breast Cancer Information Core ou BIC [174]. Celle-ci est remise à jour régulièrement par les membres du Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC).

La base BRCA Share™ (<http://www.umd.be/BRCA1/>) est une base cofondée en avril 2015 par l'INSERM et par Quest Diagnostics. Elle est mise à jour régulièrement par les 16 laboratoires du groupe Génétique et Cancers qui testent *BRCA1* mais aussi par d'autres laboratoires américains faisant partie du Laboratory Corporation of America (LabCorp). Elle inclut l'ancienne base UMD-BRCA1, base de données nationales du groupe Génétique et Cancers). Elle comporte 79825 enregistrements, dont 2543 variants distincts (nom du transcrit NM\_007294.2) (mai 2017) [175].

#### **I.13.1.Les variants tronquants**

Les variants délétères des gènes *BRCA* entraînent le plus souvent la synthèse d'une protéine tronquée par apparition prématurée d'un codon stop [102]. Ces variants peuvent entraîner la dégradation de l'ARNm non-sens par un mécanisme de dégradation des ARNm non-sens (Nonsense-mediated decay ou NMD). Ce mécanisme vise à éliminer les ARNm qui comportent un codon stop prématuré pour éviter la production de protéines tronquées qui pourraient avoir des effets délétères pour la cellule (de type dominant négatif par exemple).

Plusieurs types de variants nucléotidiques sont susceptibles de provoquer la production d'une protéine tronquée :

##### **I.13.1.2.Les variants frame-shift**

Le mécanisme le plus fréquemment observé est le décalage du cadre de lecture (mutations frame-shift) secondaire à de petites délétions ou insertions d'un nombre de bases non multiple de trois, entraînant l'apparition plusieurs positions en aval d'un codon stop prématuré.

##### **I.13.1.3.Les variants non-sens**

Il s'agit d'une substitution d'une base par une autre engendrant l'apparition d'un codon stop au site de la mutation.

##### **I.13.1.4.Les variants dans les séquences consensus d'épissage**

Ces mutations peuvent entraîner la perte d'un site d'épissage avec exonisation d'un intron, responsable à terme d'un décalage de cadre de lecture.

### **I.13.1.5. Les grands réarrangements**

Plus rarement, ce sont des grands réarrangements (de grandes délétions ou des duplications touchant un ou plusieurs exons ou introns) qui sont responsables de la création de codons stop prématurés.

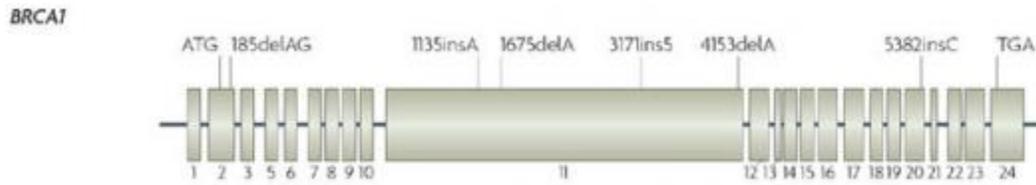
### **I.13.2. Les variants faux-sens**

Les variants faux sens entraînent la modification d'un seul acide aminé et il est souvent très difficile de distinguer un variant non causal sans conséquence phénotypique et un variant à effet délétère [176]. L'effet délétère éventuel dépend de la nature du changement d'acide aminé et de sa localisation dans un domaine jouant un rôle important dans la fonction de la protéine. L'étude de la conservation d'un acide aminé à travers les espèces joue un rôle important dans la caractérisation du variant et la détermination du caractère délétère ou non d'un tel variant. A noter que certaines mutations isosémantiques peuvent être responsables de l'apparition de site cryptique d'épissage.

### **I.13.3. Effets fondateurs**

La majorité des mutations délétères réparties sur l'ensemble des séquences codantes du gène *BRCA1* sont « privées », c'est-à-dire spécifiques à une famille ou à un petit nombre de familles. Cependant, certaines d'entre elles proviennent d'un ancêtre commun à l'origine d'un « effet fondateur » : un seul individu porteur de la mutation initiale puis l'a transmise aux générations suivantes. Ainsi, dans une population donnée, la prédisposition à l'apparition d'un syndrome génétique peut-être 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 facilement que le taux de néomutations 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 soit observés dans les populations insulaires ou dans des isolats génétiques ou dans des groupes ethniques dispersés mais culturellement liés [176].

Des mutations à effet fondateur ont ainsi été décrites : *BRCA1-185delAG* et *BRCA1-5382insC*, dans la population d'origine juive ashkénaze. D'autres mutations fondatrices ont été rapportées dans plusieurs pays européens et non-européens : en Norvège, *BRCA1-1135inA*, *BRCA1-1675delA*, aux Pays-Bas *BRCA1-2804delAA*, en Suède *BRCA1-3171ins5*, en Italie *BRCA1-5083del19*, en Lituanie *BRCA1-4153delA* (Figure 27 et Figure 28)) [177, 178]. Au Québec, la mutation *BRCA1-C4446T* a été retrouvée chez les canadiens français. En France, la mutation *3600del11* de *BRCA1* a été retrouvée dans le Nord-Est [122] (voir la liste complète des mutations fondatrices du gène *BRCA1* dans l'annexe 1, cf. A.1.2. Mutations fondatrices du gène *BRCA1* dans les populations européennes et non européennes).



**Figure 27** La position de différentes mutations fondatrices sur *BRCA1* [179]

Population	Mutation BRCA1
Juifs ashkenazes	185delAG, 5832insC
Norvégiens	1675delA, 816delGT, 3347delAG, 1135insA
Finlandais	IVS11+3A>G
Suédois	3171ins5
Français	3600del11
Hollandais	2804delAA
Italiens	5083del19

**Figure 28** Exemples de mutations fondatrices fréquemment observées sur le gène *BRCA1* dans les populations européennes (voir la liste complète des mutations fondatrices du gène *BRCA1* dans l'annexe 1, cf.

A.1.2. *Mutations* fondatrices du gène *BRCA1* dans les populations européennes et non européennes) [177]

## CHAPITRE II Situation du projet

### II.1. La mutation *BRCA1-3600del11*

La mutation *3600del11* selon l'ancienne nomenclature actuellement nommée c.3481\_3491del11 p.Glu1161Phefs\*3 correspond à une délétion de 11 paires de bases localisée en position 3600, au niveau de l'exon 11 du gène *BRCA1* (A1.3.Nomenclature pour la description des mutations et autres variations de séquence). Il s'agit d'une mutation délétère qui se traduit par un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop trois positions après la mutation responsable de la synthèse d'une protéine tronquée de 1143 acides aminés. A ce jour, la base BRCA Share<sup>TM</sup> comprend 266 enregistrements correspondant à la mutation c.3481\_3491del11 dans (mai 2017).

Cette mutation est localisée en France pour 82% des familles porteuses de cette mutation, 85% d'entre elles étant originaires du quart Nord-Est. Stoppa-Lyonnet et al en 1997, sur 38 cas-index provenant de familles distinctes analysées, identifient 3 mutations *BRCA1-3600del11* dans 3 familles originaires de l'Est de la France, avec un syndrome sein-ovaire [180]. En 2000, une première publication met en évidence la mutation *BRCA1-3600del11* dans 5 familles indépendantes sur 14 familles ayant consulté en Alsace et porteuses d'une mutation de *BRCA1*. Trois présentaient un syndrome sein-ovaire et deux un syndrome sein seul [122]. En 2004, la même équipe retrouve 37% de cas-index porteurs de la mutation *BRCA1-3600del11* tous issus de familles originaires des Vosges, dans une série de 27 cas-index ayant consulté en Alsace et présentant une mutation de *BRCA1* [181]. L'étude de leur haplotype a révélé l'existence d'un haplotype commun traduisant ainsi l'existence d'un effet fondateur [181]. Cette mutation a également été observée en 1999 dans une famille américaine d'origine caucasienne présentant un syndrome sein-ovaire [182]. En l'absence d'étude haplotypique, il n'est pas possible de préciser si cette famille avait une origine commune avec les familles décrites dans notre région [182]. Quoi qu'il en soit, cette mutation a essentiellement été décrite en France [122,181]. L'ancêtre commun daterait du 17<sup>ème</sup> siècle et proviendrait d'une vallée relativement isolée des Vosges. Les flux migratoires dans l'histoire des régions de l'Est de la France pourraient expliquer la découverte de cette mutation en région parisienne ou aux Etats-Unis. 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 [181].

Cette mutation est également fréquemment observée dans les consultations d'oncogénétique de la région Lorraine. Ainsi, parmi les 404 patientes porteuses d'une mutation du gène *BRCA1* à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), 45% (180/404 patientes) présentent la mutation *BRCA1-3600del11* (le nombre de patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* a été fourni par le secrétariat du service oncogénétique de l'ICL).

Elle représenterait respectivement 51,5% et 42% de toutes les mutations du gène *BRCA1* des familles lorraines et alsaciennes présentant des cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire d'après Holveck (2006) dans le cadre de sa thèse de Doctorat en Médecine) [176].

Nous disposions d'une cohorte de 180 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, issues de 89 familles, ayant consulté au service d'oncogénétique de l'ICL sur la période s'étendant de 1994 à 2012. Parmi elles, 127 femmes ont été atteintes d'un cancer. Cette cohorte permet d'envisager de réaliser des études sur une population avec un fond génétique commun.

## **II.2.Caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers du sein et de l'ovaire liés à des mutations sur le gène *BRCA1***

### **II.2.1.Cancer du sein lié à des mutations sur le gène *BRCA1***

Les cancers du sein liés à des mutations de *BRCA1* surviennent à un âge précoce (20 ans plus précoce que ceux des cas sporadiques [183,184,185] avec une moyenne un peu plus élevée pour *BRCA2* [59,186,187], une atteinte volontiers bilatérale et une association à un cancer épithélial de l'ovaire, le plus souvent séreux, chez les patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* [188]. Le risque de développer un cancer du sein controlatéral est 2 fois plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* que celui des femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA2* [190]. Les tumeurs chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ont un phénotype différent des tumeurs des femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA2* [186,191,192] et des tumeurs des femmes chez lesquelles aucune mutation n'a été identifiée sur *BRCA1/2* [184,193,194,195] (Tableau 8). Il a été bien établi que les tumeurs associées à une mutation de *BRCA1* sont de mauvais pronostic de par leur statut triple négatif [187,193] ou de sous-type moléculaire basal-like alors que les tumeurs associées à une mutation de *BRCA2* sont de statut RE positif, de sous-type Luminal B présentent un phénotype hétérogène mais sont le plus souvent de statut RE positif et de sous-type luminal [196].

Ainsi, les tumeurs du sein qui se développent chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ont plus volontiers un index de prolifération élevé [195] et un grade SBR III [184,186,193,194,195,197]. Cependant, les mutations situées sur l'exon 11 du gène *BRCA1* seraient associées à une plus faible activité proliférative des cancers du sein [198,199]. Leurs récepteurs hormonaux (RH) sont plus souvent négatifs [184,185,186,187,191,192,193,194,195,197,200] tandis que le taux de positivité des récepteurs d'œstrogène (RE) dans les cas sporadiques et *BRCAx* est de l'ordre de 70% [196] et celui des récepteurs à la progestérone est de 50% [196]. Les tumeurs des patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* expriment rarement le récepteur du facteur de croissance HER2 ou Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 [184,186,187,191,193,194,197] alors que la surexpression du HER2 est observée dans 15% des cas sporadiques [196]. Le phénotype (profil morphologique et immunohistochimique) pourrait donc être un indicateur de la présence d'une mutation germinale de *BRCA1*. Notons qu'aux Etats-Unis, les tumeurs du sein de statut hormonal triple négatif ou appartenant au sous-type moléculaire Basal-like constituent 15 à 20% des cancers du sein diagnostiqués. Parmi ces derniers, 20% s'avèrent associés à une mutation du gène *BRCA1* [201]. Quoi qu'il en soit, la survenue d'un cancer du sein triple négatif à moins de 60 ans chez

une femme justifie pleinement de l'orienter vers une consultation d'oncogénétique et de prévoir une analyse des gènes *BRCA1/2*

**Tableau 8** Profils morphologiques et immunohistochimiques associés aux tumeurs du cancer du sein héréditaire [202]

	Grade	RE	RP
<i>BRCA1</i>	3	—	—
<i>BRCA2</i>	2/3	+	+
Non muté <i>BRCA1/2</i>	1/2	+	+

### II.2.2.Cancer de l'ovaire associé à des mutations sur le gène *BRCA1*

Les tumeurs ovariennes chez les porteuses d'une mutation *BRCA1* surviennent également à un âge plus précoce que les cas sporadiques [183, 203] avec un âge moyen au diagnostic de 52 ans [204], soit 10 ans plus tôt en moyenne que celles survenant chez les porteuses d'une mutation germinale sur *BRCA2* (62 ans) et celles des femmes dont l'analyse est non-informative (63 ans) [204]. Le type histologique le plus fréquemment rencontré serait le type séreux [186, 205,206]. Ces tumeurs sont plus souvent invasives et de plus haut grade que celles des tumeurs associées à *BRCA2* [205, 198].

### II.3.Anticipation génétique dans les familles présentant une mutation *BRCA1*

L'anticipation génétique se traduit par un âge au diagnostic de plus en plus précoce d'une pathologie, et par une sévérité accrue de la pathologie lors de sa transmission d'une génération à une autre au sein d'une même famille [208]. Mott [209] est le premier auteur à utiliser le terme d'«anticipation» dès 1911. L'anticipation a été décrite pour la première fois dans les maladies neurodégénératives héréditaires telles que le syndrome du X fragile et la chorée de Huntington [210,211]. Ce n'est qu'au début des années 1990 avec la découverte de l'instabilité génétique associée à l'expansion de répétitions de trinuécléotides, expansion qui tend à augmenter d'une génération à la suivante se traduisant par un âge au diagnostic plus précoce et une aggravation de la maladie, que le phénomène de l'anticipation est expliqué sur des bases biologiques [212]. Une diminution de l'âge au diagnostic d'une génération à l'autre a été observée pour des pathologies non-mendéliennes telles que la maladie d'Alzheimer et le diabète [208]. Un effet générationnel, avec un âge au diagnostic de plus en plus précoce a pu être mis en évidence pour des cancers tels que la leucémie [213,214], le cancer colorectal dans un contexte de syndrome de Lynch [215,216], les cancers associés au syndrome de Li et Fraumeni [217,218] ou les cancers du sein ou de l'ovaire dans le contexte de Syndromes sein-ovaires [208,219,220,221,222]. Ces effets générationnels pourraient résulter d'interactions gène-environnement et traduire les modifications environnementales et l'évolution des habitudes de vie au cours du temps. Le raccourcissement des télomères (A1.6.Télomères et cancer) a été décrit comme étant le deuxième mécanisme moléculaire expliquant le phénomène de l'anticipation génétique observé dans des syndromes génétiques telles que la dyskératose congénitale [224], le syndrome de Li et Fraumeni [218], dans le cancer du pancréas familial [225] et le cancer du sein chez les porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* [219].

Très peu d'études ont évalué le phénomène d'anticipation via la recherche d'une différence d'âge moyen au diagnostic dans les familles présentant un cancer du sein et/ou de l'ovaire familial associés à une mutation germinale du gène *BRCA1* ou *BRCA2* entre deux générations successives. En 2002, Dagan et Gershoni-Baruch n'ont pas trouvé de différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans 17 paires mères-filles juives ashkénazes porteuses de la mutation *185delAG* ou de la mutation *5382insC* du gène *BRCA1* [220]. Une étude portugaise réalisée en 2006, a mis en évidence une différence d'âge au diagnostic significative en effectuant un test de Mann-whitney uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire provenant de deux générations successives dans 11 familles porteuses de mutations sur le gène *BRCA1* ou le gène *BRCA2* ( $p=0.0178$ ) [221]. L'âge moyen au diagnostic du cancer de l'ovaire de la génération des parents était de  $57,7\pm 8,9$  ans et dans la génération suivante de  $48,3\pm 5,7$  ans [221]. La différence d'âge au diagnostic du cancer du sein, en revanche, n'était pas significative. Plus récemment, en 2011, Martinez-Delgado et al. [219] ont mis en évidence une différence d'âge au diagnostic du cancer du sein de  $6,8 \pm 16,2$  ans, différence statistiquement significative ( $p=0.002$ ) entre 40 mères et 49 filles issues de familles à haut risque de cancer car associé à une mutation de *BRCA1*. Durant la même année, Litton et al. [221] appliquent un modèle qui permet d'inclure tous les membres de deux générations successives présentant un cancer du sein ou de l'ovaire, issues de familles à haut risque de cancer lié à la mutation *BRCA1* ou *BRCA2*. La même année, Litton et al. [221] ont appliqué un modèle permettant d'inclure tous les membres présentant un cancer du sein ou de l'ovaire de deux générations successives, dans des familles à haut risque de cancer lié à la transmission d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2*. Ils ont ainsi mis en évidence une diminution de  $6,17$  ans de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* à la seconde génération ( $p=0.0001$ ).

La comparaison de l'âge au diagnostic du cancer du sein des parents à celui de leurs descendants, dans les familles avec une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2*, sans distinguer les familles en fonction du gène muté pourrait représenter un facteur de confusion puisque les cancers du sein surviennent à un âge plus précoce chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* que chez celles porteuses d'une mutation sur *BRCA2* [187,193,204]. Notons que dans cette étude, des certains patients de la génération des parents n'ont pas bénéficié d'analyse génétique et que d'autres patients sont décédés avant d'avoir pu être testé.

Les études citées précédemment pourraient présenter des biais comme par exemple l'inclusion de patients dont le statut génétique est inconnu : ainsi, de membres non testés de la génération des parents, ayant développé un cancer du sein ou de l'ovaire à un âge tardif, pourraient être des phénocopies<sup>19</sup>. L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA2* étant plus élevé que celui des femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1*, l'inclusion sans distinction de patientes porteuses de mutations sur l'un ou l'autre de ces deux gènes pourrait constituer également un facteur de confusion.

Un effet de cohorte peut résulter de l'inclusion de patient(e)s dont les dates de naissance sont significativement différentes ce qui se traduit par l'appartenance à plus de deux générations. Il

---

<sup>19</sup> Copie d'un phénotype normalement déterminé par un génotype spécifique en l'absence de celui-ci [223].

faut alors évoquer la possibilité de facteurs de confusion éventuels (éventuels modificateurs du risque de cancers) tel que des facteurs environnementaux ou des différences de mode de vie et d'habitudes alimentaires.

Cependant, aucune des études parmi celles que nous avons déjà citées précédemment, n'a évalué modification des caractéristiques des tumeurs chez les patientes porteuses de mutation *BRCAl/2* au cours des générations. Ces études n'ont pas non plus collecté des données sur les chirurgies réalisées dans la sphère gynécologique, en particulier les hystérectomies associées systématiquement par le passé par certains opérateurs à des annexectomies chez les femmes présentant des ménométrorragies ce qui était susceptible de réduire le risque de cancer du sein et également de retarder l'âge d'apparition [101].

Deux auteurs mentionnent que l'âge au diagnostic du cancer du sein est plus précoce chez les patientes issues de la seconde génération (descendants) et que cette différence pourrait être le résultat d'un effet du dépistage précoce ou d'une surveillance excessive sans avoir toutefois précisé de quel type de dépistage ou de surveillance il s'agissait [219,221].

### **II.3.1.Histoire de la mammographie et la mise en place d'un programme de dépistage organisé pour le cancer du sein en France**

L'histoire de la mammographie se résume en deux périodes : durant la première période, c.à.d. des années 50 aux années 70, la mammographie a été essentiellement un examen diagnostique utilisé chez une patiente symptomatique. Durant la deuxième période, depuis les années 1980, la mammographie s'est orientée de plus en plus vers des femmes non symptomatiques puisqu'elle permet de détecter les tumeurs de bas grade et de meilleur pronostic [226].

En France, la mammographie est utilisée depuis 1970 pour la détection des tumeurs mammaires. Entre 1980 et 1990, la qualité des clichés s'est améliorée [226-231]. Ce n'est qu'à partir de 1987, que la mammographie est utilisée pour le dépistage de masse du cancer du sein en France [226]. On estime que le nombre d'appareils de mammographie a augmenté de 8 fois en France entre 1980 et 2000 [232] : on est passé de 308 scénographes en 1980 à 2511 en 2000 [226].

Parallèlement au dépistage de masse par mammographie en France, le taux d'incidence des cancers du sein a presque doublé en passant de 56,8 en 1980 à 101,5 en 2005 et le taux d'évolution annuel de la mortalité est de -0,4% sur l'ensemble de la période 1980-2005 [232].

Un bref historique de la mammographie est présenté dans le tableau suivant (Tableau 9) :

**Tableau 9** Historique de la mammographie en bref

<b>Année</b>	<b>Evènement</b>	<b>référence</b>
<b>1965</b>	Charles Gros de Strasbourg fabrique le premier appareil dédié à l'imagerie du sein (mammographe)	[233]
	Ch. Gros met en garde contre la tentation d'un dépistage en l'absence d'une connaissance suffisante de l'histoire naturelle de la maladie	[234]
<b>1963-1966</b>	Premier essai de dépistage de masse du cancer de sein par mammographie aux Etats-Unis (HIP Health Insurance Plan trial, New	[235]

	York)	
<b>1970-1979</b>	Régression de la qualité des clichés : aux USA, l'orientation vers le dépistage nécessite de diminuer les doses, mais les clichés sont illisibles	[226]
	La panoplie de l'imagerie s'étoffe avec l'échographie, plus sensible que la mammographie dans les cancers invasifs	[226]
<b>1980-1998</b>	Retour à une qualité correcte des clichés de la mammographie	[226, 236]
	Amélioration de la qualité des mammographies	[226-231]
	Vulgarisation de l'échographie	[236]
	La mammographie devient test de dépistage en 1987 en France	[226]
	On postule connue l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse et réunies toutes les conditions d'un dépistage de masse (Congrès de SFS, Tours)	[226]
	Apparition des examens d'IRM dans les années 90	[236]

Selon la Haute Autorité de Santé HAS, un programme national de dépistage organisé du cancer du sein DO, a été mis en place par les pouvoirs publics en 1994 et généralisé sur toute la France depuis 2004 [237]. Le dépistage organisé consiste à faire une mammographie et un examen clinique tous les deux ans à partir de l'âge de 50 ans (entre 50 et 74 ans) [237]. En Lorraine, selon l'association pour le dépistage des cancers ADECA54, un premier programme de dépistage organisé a été initié en premier en 1996 dans le département de la Meurthe et Moselle [238]. L'association Ademas a été créée et a initié en premier le dépistage du cancer du sein en Alsace, au Bas Rhin, en 1989 (Tableau 10) [239].

**Tableau 10** Associations pour le dépistage du cancer du sein dans la région Alsace-Lorraine et année de début du dépistage organisé dans chacun des départements de la région Alsace-Lorraine

<b>Département</b>	<b>Nom de l'association de dépistage</b>	<b>de Année de début de dépistage</b>	<b>Références</b>
Meurthe et Moselle	Association pour le dépistage du cancer du sein en Meurthe et Moselle, ADECA54	1996	[238]
Moselle	Association mosellane pour le dépistage des maladies cancéreuses, AMODEMACES	1997 (une mammographie tous les 3 ans, puis en 2002, tous les 2 ans)	[240]
Meuse	Association meusienne de prévention médicale, AMPM	2003	[241]

Vosges	Association vosgienne pour le dépistage des cancers dans les Vosges, AVODECA	Non précisé sur le site de l'association	[242]
Haut Rhin et Bas Rhin	Association pour le dépistage des maladies du sein, Ademas	2002 (Ademas a été crée en 1989 pour le dépistage du cancer du sein au Bas Rhin)	[239]

### II.3.1.1. Place de l'échographie et de l'IRM dans le dépistage du cancer du sein

A l'inverse de la mammographie, l'échographie ne participe pratiquement pas au diagnostic des lésions malignes non invasives. Elle n'est pas utilisée pour le dépistage de masse comme modalité de première intention, elle permet d'effectuer des ponctions cytologiques et des microbiopsies sous contrôle ultrasonore. Aujourd'hui, l'échographie est utilisée classiquement en complément de la mammographie en cas d'anomalies cliniques ou de lésions mammographiques. Dans les seins denses, le taux de détection de cancers infracliniques et mammographiquement occultes est compris entre 0,3% et 0,46% selon les études [243-245]. Ces études ont montré que la fiabilité de l'échographie peut être améliorée par la connaissance des résultats mammographiques [243-245]. Ainsi, l'association des deux modalités a augmenté les taux de détection respectifs de chaque modalité.

Les examens d'IRM du sein ont apparus durant les années 90. L'IRM ne remplace pas la mammographie ni l'échographie mammaire. Elle ne constitue pas un examen systématique du diagnostic du cancer du sein [246]. Cependant, l'IRM est aujourd'hui le premier examen à réaliser en dépistage ciblé chez les porteuses de mutation et/ou les femmes à très haut risque de cancer.

### II.3.2. Dépistage du cancer du sein pour les femmes à haut risque en France

En 1994, le groupe European Group of Breast Cancer EGBS déclare que le dépistage du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans ne démontre toujours pas de bénéfice dans les essais cliniques et qu'il ne doit donc pas être recommandé [247]. Cependant, en attendant la preuve d'un bénéfice, ce groupe a recommandé que chaque mammographie chez des femmes asymptomatiques de 40 à 49 ans soit faite dans des unités où un strict contrôle de qualité est en place.

En 1998, l'expertise Inserm-FNCLCC publie que les mammographies des patientes à haut risque génétique de cancer du sein sont des examens difficiles à réaliser et à interpréter car les patientes à explorer sont généralement d'âge inférieur à 50 ans parfois beaucoup plus jeunes vu les limites de la radiologie dans ces seins. A cette époque, aucune étude n'a permis d'évoquer un bénéfice de dépistage en dessous de 40 ans [248].

En début des années 2000, les données de la littérature confirment l'efficacité d'un examen clinique par un médecin en cas d'histoire familiale. Dans le cas particulier des femmes à très haut risque, une étude [249] montre qu'un cancer sur les 35 détectés l'a été par l'examen clinique en l'absence de détection mammographique ou échographique. L'âge du début de cet examen (20-25 ans ?) et la périodicité (4 ou 6 mois ?) étaient encore à discuter. Cette intervention a été préconisée pour les personnes ayant une mutation sur BRCA ou dont la probabilité d'avoir une MCD est supérieure à 5-15%. Mais la possibilité de son évolution a été faible selon l'expertise FNCLCC de 2004 [250].

L'analyse des mammographies de femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* en 2002 et 2003, a démontré qu'elles ont tendance à avoir des seins denses, faiblement contrastés, avec une texture grossière [252, 253]. L'étude prospective de Kolb [254] montre que la sensibilité de la mammographie baisse significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. L'échographie complémentaire augmente significativement la détection des petits cancers, particulièrement chez les femmes à risque.

Le rôle de l'IRM mammaire dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque était en évaluation en début des années 2000 [255-258]. En raison d'une spécificité moindre, l'IRM ne devait pas être utilisé qu'en cas de forte prévalence correspondant à une population très ciblée. Les études se sont poursuivies pour pouvoir conclure sur la meilleure stratégie à adopter dans le dépistage et la surveillance des patientes à haut risque génétique. Les résultats préliminaires des études montrent qu'elle détecte un plus grand nombre de cancers que la mammographie et que l'échographie avec un taux bas de faux positifs. Cependant, le repérage des anomalies visibles uniquement en IRM était long et complexe et ne permettait pas d'envisager en routine un dépistage annuel par l'IRM pour les femmes à haut risque [250].

Au milieu des années 2000, il apparaissait, dans certaines pratiques, qu'il s'agissait d'un examen de deuxième niveau après les examens de première intention mammographie et /ou échographie. Durant cette période, la position des experts était de préconiser pour les femmes à haut risque une prise en charge par une équipe d'imagerie avec un protocole de prise en charge standardisée. L'équipe devait au minimum avoir répondu aux critères de contrôle de qualité. Une expérience (activité) importante, en particulier pour les femmes ayant des seins denses, était nécessaire. L'échographie était recommandée en cas de densité mammaire classée 3-4, voire 2. L'accès à l'IRM était simplement possible, mais pas nécessaire [250].

En 2009, l'INCa publie les recommandations sur l'imagerie mammaire et ovarienne pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*. Il est recommandé de réaliser un examen clinique mammaire biannuel à partir de 20 ans avec à partir de 30 ans, un bilan d'imagerie annuel comportant en premier un examen IRM mammaire suivi dans un intervalle maximum de 2 mois par une mammographie qui pourra être associée à une échographie en cas de seins denses. Aucune mammographie ne doit être réalisée avant 30 ans. Une échographie pelvienne annuelle leur sera être associée à partir de 35 ans dans l'attente de la réalisation de la chirurgie prophylactique ovarienne.

Actuellement, aucun programme de dépistage n'est organisé pour les femmes à haut risque de cancer du sein en France [251]. Les femmes présentant un risque important sont exclues du programme national de dépistage organisé du cancer du sein. En l'absence de dépistage organisé, le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque est strictement individuel. Cependant, elles bénéficient d'un suivi personnalisé dans un contexte pluridisciplinaire mettant en œuvre des protocoles de suivi évalués. Des programmes d'accompagnement de suivi des personnes prédisposées héréditairement aux cancers ont été mis en place en France. Citons le programme GENECAL (Génétique des Cancers en Alsace-Lorraine), mis en place en 2012, qui s'adresse aux personnes résidents en Alsace et Lorraine.

### **II.3.3. Evolution du traitement du cancer du sein après 1980**

#### **II.3.3.1. L'hormonothérapie**

Le tamoxifène a fait son apparition dans le cancer du sein en 1975 [259]. Il a été mis sur le marché en France en 1976 [259]. Il a été utilisé pendant cette époque chez la femme ménopausée dans le cancer du sein métastasé et également chez la femme non ménopausée, seul ou en association avec la suppression ovarienne [259]. Les premiers essais de l'utilisation du tamoxifène en adjuvant ont été initiés dès 1975 et les premiers résultats ont été publiés dans le début des années 1980 [260-264]. En 1985, le groupe EBCTCB (Early Breast Cancer Adjuvant Trialists' Collaborative Group) confirme, à travers plusieurs essais incluant 33000 femmes sous tamoxifène, la réduction de rechute et le bénéfice sur la survie [265].

#### **II.3.3.2. La chimiothérapie**

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire [266]. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechute. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) [267, 268]. La réduction du risque de rechute et de décès était respectivement de 24 % ( $\pm 3$  %) et 14 % ( $\pm 4$  %) [269].

Les années 1980 ont été marquées par l'apparition des anthracyclines, évaluées dans divers essais prospectifs randomisés. Les différents régimes à base d'anthracycline-5-fluorouracil, doxorubicin et cyclophosphamide (FAC); 5-fluorouracil, epirubicin, et cyclophosphamide (FEC); doxorubicin et cyclophosphamide (AC) ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % ( $p < 0,00001$ ) et de décès de 16 % ( $p < 0,00001$ ) par rapport au CMF. Le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a comparé, dans deux essais (NSABP B-15 et NSABP B-23), le CMF et les régimes de chimiothérapie à base d'anthracycline : ces essais ont montré que quatre cycles d'AC étaient équivalents à six cycles de CMF en termes de SSR et SG [270, 271]. D'autres essais randomisés et une méta-analyse ont démontré que six cycles d'un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline étaient supérieurs à six cycles de CMF [269,

272, 273]. La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai français qui a montré que six cycles de FEC étaient supérieurs à trois cycles de FEC [274].

Sur la base de ces données, dans les années 1990, un consensus a émergé sur le traitement optimal avec six cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire [266].

### **II.3.3.3. La radiothérapie**

En 1981, Veronesi et al. [275] publient les résultats d'un essai randomisé démontrant qu'une quadrantectomie associée à une irradiation du sein donne sans mutilation les mêmes résultats de survie qu'une mastectomie. Après mastectomie, une irradiation locorégionale optimale peut améliorer le contrôle locorégional mais aussi la survie des patientes. Dans l'étude danoise [276], les femmes préménopausées ayant reçu chirurgie et chimiothérapie de type CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 Fluoro-uracile) avaient des taux de rechutes locales (RL) et ganglionnaires (RG) de 32 % contre 9 % ( $p < 0.001$ ) pour celles ayant eu en plus une irradiation locorégionale. De plus, les taux de survie à 10 ans étaient respectivement de 45 % et 54 % ( $p < 0.001$ ). Ces résultats ont été confirmés chez les femmes ménopausées avec des taux de survie respectivement de 36 % et 45 % ( $p < 0.001$ ) [277].

La radiothérapie assistée par ordinateur (1995-2010), avec la révolution du numérique (informatique, imagerie moderne, robotisation des appareils) et les collimateurs multilames (CML), a conduit à une optimisation des volumes d'irradiation en trois dimensions, permettant de conformer les isodoses aux volumes cibles et de réduire la dose aux organes à risque [278].

## **II. 4. Objectifs**

### **II.4.1. Premier objectif**

Friccker et al. et Muller et al. ont mentionné dans leur premier article publié en 2000 puis un deuxième publié en 2004 sur la mutation fondatrice *BRCA1-3600del11* dans des familles originaires du Nord-Est de la France [122-180] que les caractéristiques des cancers associés à cette mutation, ne plaident pas en faveur d'une relation génotype-phénotype. Néanmoins, les caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers chez les porteuses de cette mutation n'ont pas été abordées par ces deux publications.

Afin de mieux caractériser le phénotype tumoral lié à la mutation *BRCA1-3600del11*, le premier objectif de notre étude est de préciser les caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs du sein et de l'ovaire dans une première cohorte de l'Institut de Cancérologie de Lorraine atteintes d'un de ces cancers et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*.

### **II.4.2. Deuxième objectif**

À notre connaissance, à ce jour, aucune étude n'a été réalisée en France sur l'existence d'un phénomène d'anticipation génétique dans les familles associées à une mutation sur un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Notre second objectif sera donc d'investiguer, l'existence d'un possible

phénomène d'anticipation génétique dans des familles lorraines, ayant consulté à l'ICL et présentant un syndrome sein-ovaire associé à la mutation fondatrice *3600del11* du gène *BRCA1*. Les améliorations de la mammographie, la mise en place d'un dépistage mammographique et les progrès du traitement du cancer du sein ayant apparues après 1980 telles qu'elles ont été décrites plus haut, seront prises en considération dans notre recherche du phénomène d'anticipation génétique.

## CHAPITRE III Patientes et Méthodes

### III.1. Patientes

Les patientes incluses dans notre cohorte sont les patientes ayant consulté au service d'oncogénétique de l'ICL sur la période s'étendant de 1994 à 2012 et qui ont bénéficié d'une analyse génétique sur *BRCA1/2* dans un contexte de prédisposition de type sein-ovaire et dont le résultat montre qu'elles sont porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, qu'elles soient vivantes ou décédées et qu'elles soient atteintes d'un cancer ou indemnes au moment de l'analyse.

Les patientes ne présentant pas la mutation *BRCA1-3600del11* n'ont pas été incluses dans notre cohorte. L'analyse des gènes *BRCA1/2* a été effectuée au laboratoire génétique du CHU de Brabois situé à Vandœuvre-lès-Nancy. Le résultat de l'analyse génétique obtenu à partir du 1<sup>er</sup> prélèvement a été confirmé sur un second prélèvement indépendant. L'analyse a été effectuée après recueil d'un consentement éclairé lors d'une consultation d'oncogénétique soit auprès du Dr. Luporsi, soit auprès du Dr. Mansuy à l'ICL (cf. A2.1. Consentement signé par les patients dans le but de bénéficier d'un test génétique de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire lié à *BRCA1/2*) permettant l'analyse du gène *BRCA1/2*. Toute procédure de recueil de données appartenant aux patients en vue de l'utilisation de leurs données pour des recherches scientifiques, est directement déclarée par le service de l'informatique et de l'activité médicale de l'ICL à la CNIL<sup>20</sup>.

### III.2. Création de la liste des patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Une liste des numéros de dossiers de familles présentant la mutation *3600del11* nous a été fournie (en avril 2012) par le secrétariat d'oncogénétique de l'ICL. Après avoir consulté ces dossiers pour vérifier les critères d'inclusion, nous avons créé dans un fichier Excel, la liste des patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, en précisant pour chacune d'elles, le numéro de dossier de famille, le nom et prénom et la date de naissance. Nous avons cherché le numéro de dossier médical (en tapant leur nom et leur date de naissance) soit sur la GED<sup>21</sup> soit sur Alpha<sup>22</sup> puis nous l'avons ajouté au fichier Excel préalablement créé. La GED et Alpha sont deux composantes du système d'information de l'ICL dont l'accès nous a été autorisé et rendu possible en utilisant un login et un mot de passe. Ces derniers nous ont été attribués par le service informatique de l'ICL.

---

<sup>20</sup> La commission nationale de l'informatique et des libertés ou CNIL est une autorité administrative indépendante qui accompagne les professionnels dans leur mise en conformité et aide les particuliers à maîtriser leurs données personnelles et exercer leurs droits. Elle analyse l'impact des innovations technologiques et des usages émergents sur la vie privée et les libertés [1].

<sup>21</sup> La GED ou gestion électronique de documents est une application logicielle qui vise à rassembler, gérer et organiser l'ensemble des documents produits par l'établissement. Elle permet un accès à distance à ces documents et aussi la conservation de ces documents en un point central sous forme numérique ou scannée. Elle intègre une fonction de messagerie et de workflow (flux de travail) [281].

<sup>22</sup> Alpha est une application logicielle qui permet un accès à distance aux dossiers-patients sous forme électronique. Elle intègre une fonction de workflow.

Le nombre total des patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et incluses dans notre cohorte est de 180 patientes. Elles sont issues de 89 familles. Cent vingt sept d'entre elles ont été atteintes d'au moins un cancer, 91 atteintes d'un cancer du sein et 31 atteintes d'un cancer de l'ovaire.

### **III.3.Etablissement de la base de données**

#### **III.3.1.Document de saisie**

Nous avons élaboré un document de saisie (cf. A2.2.Le document de saisie) afin de recueillir les variables de notre étude. Ce document a été rédigé de manière à collecter toutes les données nécessaires pour répondre aux deux objectifs de notre étude tels que définis plus haut :

-préciser les types de cancers observés dans les familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*, en particulier, préciser les caractéristiques anatomo-pathologiques de la première tumeur diagnostiquée chez une femme porteuse de la mutation (premier cancer du sein ou de l'ovaire).

-rechercher l'existence d'un éventuel phénomène d'anticipation génétique en évaluant en particulier la différence d'âge au diagnostic entre des filles et des mères porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes du même type de cancer (premier cancer du sein ou de l'ovaire)

-interpréter les résultats obtenus en fonction de potentiels facteurs de confusion, modificateurs de l'apparition de ces cancers tels que : données sur le dépistage individuel et organisé, les interventions chirurgicales (telles que l'ovariectomie ou l'annexectomie) et qui sont susceptibles de modifier l'âge au diagnostic du cancer du sein.

Nous y avons ajouté des données concernant les habitudes de vie qui pouvaient potentiellement être intéressantes dans ce contexte.

Le document de saisie comprend plusieurs parties correspondant à des groupes de données (cf. A2.2.Le document de saisie) :

- Partie A : Informations générales
- Partie B : Mesures anthropométriques
- Partie C : Consommation de tabac
- Partie D : Consommation de boissons alcoolisées
- Partie E : Activité physique
- Partie F : Données gynécologiques
- Partie G : Surveillance et dépistage
- Partie H : Mutation et antécédents familiaux
- Partie I : Chirurgies prophylactiques ou thérapeutiques
- Partie J : Caractéristiques anatomo-pathologiques
- Partie K : Traitement
- Partie L : Problèmes de santé et antécédents médicaux

En fonction de la disponibilité des données dans les dossiers médicaux des patientes et en fonction de leur utilité pour notre étude, ont été retenues les groupes de données suivants :

- Partie A : Informations générales
- Partie F : Données gynécologiques
- Partie G : Surveillance et dépistage
- Partie H : Mutation et antécédents familiaux
- Partie I : Chirurgies prophylactiques ou thérapeutiques
- Partie J : Caractéristiques anatomo-pathologiques

Les variables retenues à partir des groupes de données déjà citées ci-dessus sont représentées dans le Tableau 11.

**Tableau 11** Liste des variables recueillies pour l'étude

<b>Variable</b>	<b>Catégories</b>
<b>Informations générales</b>	
Date des dernières nouvelles	jj/mm/aaaa
Etat aux dernières nouvelles	Vivante Décédée
Date du décès	jj/mm/aaaa
Cause du décès	Cancer du sein métastaté Cancer de l'ovaire métastaté Autre (à préciser)
Date de naissance	jj/mm/aaaa
Lieu de naissance	Ville Région Inconnu
<b>Données gynécologiques</b>	
Ménopause	Oui Non
Age à la ménopause	Préciser l'âge en années
Cause de la ménopause	Naturelle Ovariectomie Annexectomie Hystérectomie <sup>23</sup> Chimiothérapie Radiothérapie Autre
<b>Mutation et antécédents familiaux</b>	
<b>Cas index</b>	Oui Non
Date du 1 <sup>er</sup> prélèvement sanguin (test génétique)	jj/mm/aaaa
Date du 2 <sup>ème</sup> prélèvement	jj/mm/aaaa Non réalisé
<b>Famille du cas-index</b>	
Branche d'hérédité	Maternelle

<sup>23</sup> Même si les ovaires ne sont pas enlevés certaines femmes peuvent être ménopausées suite à une hystérectomie. Dans ce cas, la ménopause est causée par la diminution de la quantité de sang amenée aux ovaires. Cette diminution aurait pour effet d'empêcher les ovaires à produire des hormones en quantité normale.

	Paternelle
	Inconnue
Types de cancers observés dans la famille ou branche d'hérédité	Sein seul
	Ovaire seul
	Sein-ovaire
<b>Apparenté porteur de 3600del11</b>	
Apparenté porteur de 3600del11	Oui
	Non
Degré de parenté	1
	2
	3
	4
	5, 6, éloigné
Lien de parenté (en précisant la branche d'hérédité)	Mère
	Père
	Tante maternelle
	Cousine paternelle
	Frère ou sœur etc
Apparenté porteur et atteint d'un cancer	Oui
	Non
Type du cancer de l'apparenté porteur	Sein
	Ovaire
	Autre (à préciser)
Age au diagnostic de l'apparenté porteur	Préciser l'âge en années
Données enregistrées autant d'apparentés porteurs que nécessaires	
<b>Apparenté non testé atteint d'un cancer</b>	
Apparenté non testé, atteint d'un cancer	Oui
	Non
Degré de parenté	1
	2
	3
	4
	5, 6, éloigné
Lien de parenté en précisant la branche d'hérédité	Mère
	Père
	Tante maternelle
	Cousine paternelle
	Frère ou sœur etc
Type du cancer	Sein
	Ovaire
	Autre (à préciser)
Age au diagnostic	Préciser l'âge en années
Partie enregistrée autant d'apparentés atteints d'un cancer que nécessaires	
<b>Chirurgie prophylactique ou thérapeutique</b>	
Chirurgie	Mastectomie partielle droite/gauche/bilatérale
	Mastectomie totale droite/ gauche/bilatérale
	Ovariectomie unilatérale /bilatérale
	Annexectomie unilatérale /bilatérale
	Autre
Date de la chirurgie	jj/mm/aaaa

Partie enregistrée autant de chirurgies que nécessaires	
<b>Caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer du sein ou de l’ovaire</b>	
Patiente atteinte d’un cancer	Oui Non
Type du cancer	Sein Ovaire Autre (à préciser)
Latéralité du cancer	Droit Gauche Bilatérale
Age au diagnostic	Préciser l’âge en années
Type histologique Tumeur mammaire	canalaire in situ lobulaire in situ canalaire infiltrant lobulaire infiltrant médullaire infiltrant Autre (préciser)
Type Histologique Tumeur ovarienne	séreux papillaire endometrioïde Autre (préciser)
Tumeur bi ou multifocale si cancer du sein	Oui Non
Taille de la tumeur si cancer du sein	Préciser la taille en cm
Grade SBR si cancer du sein	1 2 3
Envahissement ganglionnaire si cancer du sein	Oui Non
Nombre de ganglions prélevés	Exemple: 14
Nombre de ganglions envahis	Exemple : 20
Stade si tumeur ovarienne (Selon la classification FIGO)	1a, 1b, 1c 2a, 2b, 2c 3a, 3c, 3b 4 Inconnu
Différentiation si tumeur ovarienne	Différencié Moyennement différencié Peu différencié Inconnue
<b>Statut Hormonal si cancer du sein</b>	
Statut des Récepteurs aux œstrogènes	Positif Négatif Inconnu
Récepteurs à la progestérone	Positif Négatif Inconnu
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 ou HER2	Positif Négatif Inconnu
<b>Métastase</b>	
Métastase	Oui Non

	Inconnue
Date du diagnostic de la métastase	jj/mm/aaaa
Type de la métastase	Ex : hépatique
<b>Deuxième cancer</b>	
2ème cancer	Oui
	Non
Récidive	Oui
	Non
Données enregistrées autant de cancers que nécessaires	

### III.3.2. La saisie et le recueil des données

La saisie des données a également été effectuée également sur Excel, mais sur un fichier différent de celui dans lequel nous avons créé la liste des patientes incluses. Nous avons réalisé cette saisie tout en respectant les règles du data management (une colonne est réservée pour une seule donnée ou variable). Le recueil des individus est anonymisé. Chaque individu a été identifié par un code numérique (exemple 52-1). Le nom des variables ou les labels ont été codés par des lettres et des chiffres (exemple A1). Nous sommes les seuls à pouvoir établir la correspondance entre les coordonnées personnelles de chaque femme et son numéro d'anonymat. Les variables qualitatives ont été enregistrées sous forme d'acronymes ou abréviations.

#### III.3.2.1. Le recueil des données génétiques

Dans un premier temps (de mai 2012 à juillet 2012), nous avons réalisé la saisie des données personnelles et familiales, des antécédents de cancer et des résultats de l'analyse génétique (antécédents de cancer, apparentés porteurs, apparentés atteints non testés) concernant les femmes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* (atteintes ou non atteintes) à partir des *dossiers familiaux* (qui existent uniquement en format papier) comprenant les arbres généalogiques et les résultats des analyses des gènes *BRCA1/2* de chaque membre de la famille ayant accepté de faire un test génétique.

Le cas-index de chaque famille est désigné par une flèche sur l'arbre généalogique. La branche d'hérédité a été déduite, pour chaque patiente incluse, à partir de l'étude de l'arbre généalogique de la famille à laquelle elle appartient. Dans le cas des familles où aucun des deux parents n'a été testé, la branche d'hérédité retenue pour cette étude est celle qui présente des cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire, des cas de cancer du sein bilatéral et/ou des cas de cancer du sein ou de la prostate chez les hommes.

La date du premier prélèvement et la date du deuxième prélèvement ont été recueillies à partir des comptes-rendus correspondant aux résultats du test génétique.

Le type de cancer et l'âge au diagnostic des apparentés atteints porteurs non porteurs de la mutation *BRCA1-3600del11* ont été extraits de l'arbre généalogique de la famille de chaque patiente incluse dans notre cohorte qu'ils soient présents dans la branche maternelle ou paternelle.

Les apparentés porteurs atteints ou non atteints d'un cancer, qu'ils soient maternels ou paternels, le type de leur cancer et leur âge au diagnostic, ont été extraits de l'arbre généalogique de la famille de chaque patiente incluse dans notre cohorte. Cependant, nous avons remarqué que dans

certaines dossiers familiaux, le statut génétique (porteur, non porteur de la mutation que nous étudions) de certains membres ayant bénéficié d'un test génétique n'avait pas été mis à jour sur l'arbre généalogique. Nous avons donc vérifié le statut génétique de chacun des membres testés ayant consulté à l'ICL ou dans un autre établissement à partir des comptes-rendus des résultats d'analyse génétique ainsi que les données figurant sur l'arbre telles que le type de cancer et l'âge au diagnostic grâce aux courriers médicaux retrouvés dans les dossiers familiaux correspondants.

Nous avons précisé le degré de parenté en fonction du nombre de générations qui sépare l'individu de son apparenté comme suit :

**Tableau 12** Lien de parenté et degré de parenté correspondant

<b>Lien de parenté</b>	<b>Degré de parenté correspondant</b>
Père mère frère, sœur enfant	1
Grands-parents tantes, oncles nièces, neveux	2
Arrière grands-parents grandes tantes cousins, cousines	3
Arrière grandes tantes cousine ou cousin du père ou de la mère	4
Fille de la cousine de la mère	5
Éloigné	6

### **III. 3.2.2. Le recueil des données cliniques et anatomo-pathologiques**

De janvier 2013 à juillet 2013, nous avons réalisé la saisie des informations générales, des données gynécologiques, des caractéristiques anatomo-pathologiques, des données sur les interventions chirurgicales à partir des dossiers médicaux de l'ICL, comportant les observations médicales rédigées par les médecins, les courriers dictés par les médecins, les résultats anatomo-pathologiques et les comptes-rendus opératoires.

Les dossiers médicaux de l'ICL existent en deux formats ; un format papier et un format informatique. Tous les dossiers en format papier sont accessibles également sur Alpha où ils existent sous format électronique. Cependant, ce logiciel ne contient que les courriers des médecins et les comptes-rendus de soins effectués à l'ICL d'où la nécessité de consulter les dossiers en format papier pour accéder aux courriers et aux comptes-rendus des soins effectués dans un autre établissement de santé. Dans le cas des patientes qui ont été prises en charge dans un autre établissement et pour lesquelles les comptes-rendus anatomo-pathologiques et opératoires n'étaient pas disponibles, nous avons extraits les données anatomo-pathologiques et opératoires à partir des courriers médicaux échangés entre l'ICL et les autres établissements de prise en charge. Nous avons alors consulté ces dossiers aux archives de l'ICL (accès aux archives

sur rendez-vous). L'accès au format papier des dossiers qui ont été entièrement numérisés sur la GED, a été interdit. Nous les avons donc consultés uniquement sous leur forme numérique sur la GED.

Pour les femmes jeunes ayant subi une ovariectomie ou une annexectomie seule ou accompagnée d'une hystérectomie, nous avons calculé l'âge à la ménopause en fonction de la date de l'intervention chirurgicale. Toute femme atteinte ayant un âge au diagnostic de cancer supérieur ou égal à 50 ans et dont les données gynécologiques ne sont pas disponibles est considérée comme étant ménopausée au moment du diagnostic.

Le stade du cancer de l'ovaire a été enregistré selon la classification FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique). Il n'avait pas été indiqué dans trois dossiers médicaux. Nous l'avons déduit à partir des données disponibles sur les métastases que les patientes ont présentées. Dans le cas de métastases exclusivement péritonéales, le stade FIGO est de III. Le stade FIGO est de IV si des métastases à distance sont présentes. Le grade du cancer de l'ovaire n'était pas indiqué dans les comptes-rendus anatomo-pathologiques de l'ICL, mais la tumeur a été décrite comme moyennement ou peu différenciée.

Dans le cas d'une tumeur mammaire bi ou multifocale, la taille saisie était celle de la tumeur ayant les plus grandes dimensions. La taille tumorale a été extraite du compte-rendu anatomo-pathologique. L'expression des récepteurs hormonaux et la surexpression du HER2 sont déterminées par immunohistochimie (IHC). Les récepteurs hormonaux ont été considérés comme positifs lorsque le pourcentage des cellules positives était  $\geq 10\%$ . HER2 a été considéré comme surexprimé lorsque le score calculé était  $\geq 2+$ . Le grade du cancer du sein est déterminé selon la méthode de grading de Scarff-Bloom et Richardson ou SBR.

### **III.3.3. Gestion de données**

Nous avons utilisé le logiciel SPSS version 16, afin d'effectuer la gestion de données et les analyses statistiques. Plusieurs étapes ont été nécessaires pour la gestion des données de la base obtenue :

#### **III.3.3.1. Contrôle de la qualité du recueil**

1-Nous avons tout d'abord vérifié au moins deux fois, sur les dossiers déjà saisis, plusieurs jours après la première saisie de données, de l'exactitude des données recueillies.

En ce qui concerne les femmes indemnes de cancer mais porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, nous avons vérifié si elles avaient été diagnostiquées avec un cancer pendant la période de notre recueil de données génétiques et pathologiques afin de disposer de données mises à jour du nombre de patientes atteintes d'un cancer.

Nous avons également vérifié que les données manquantes n'étaient effectivement pas disponibles dans les dossiers.

2-Nous avons recherché d'éventuelles erreurs de saisie en analysant la fréquence des modalités ou les valeurs moyennes, médianes, minimales et maximales des variables. Sur l'ensemble des dossiers peu de corrections ont été nécessaires (dans la grande majorité des cas, il s'agissait d'erreurs de frappe pour les variables qualitatives).

3-Nous avons vérifié la cohérence des données :

-la présence d'un seul cas-index par famille

-pour certaines familles, la cohérence entre la branche d'hérédité et le parent porteur de la mutation (mère, père)

-la cohérence entre le lien de parenté et le degré de parenté

-la cohérence entre la notion d'atteinte oui et le recueil du type du cancer que la patiente a développé

-la cohérence entre le type du cancer avec les données anatomo-pathologiques correspondant à ce type

-la cohérence entre la donnée présence/absence d'un envahissement ganglionnaire et les données sur le nombre de ganglions envahis et le nombre de ganglions prélevés

-la cohérence entre le stade du cancer de l'ovaire et la présence/absence de métastases

-la cohérence entre notion de deuxième cancer oui/non et récurrence oui/non

### **III.3.3.2. Création de nouvelles variables**

1-Nous avons créé de nouvelles variables en codant des variables qualitatives (par exemple patiente atteinte, oui = 1, non = 0) et en réalisant la mise en classes de variables quantitatives (par exemple, la taille de la tumeur en deux classes ;  $< 2\text{cm}$  et  $\geq 2\text{cm}$ ). Les variables que nous avons créés à partir de variables déjà saisies, et les variables pour lesquelles nous avons attribué des codes sont représentées dans le Tableau 13.

2-Nous avons créé de nouvelles variables calculées à partir des données saisies :

-Nous avons extrait l'année de naissance à partir de la date de naissance et l'année du 1<sup>er</sup> prélèvement sanguin à partir de la date du prélèvement.

-Nous avons calculé l'âge au 1<sup>er</sup> prélèvement à partir de l'année de naissance et de l'année du 1<sup>er</sup> prélèvement.

-Nous avons estimé l'année du diagnostic à partir de la date de naissance et de l'âge au diagnostic, lorsque la date de diagnostic était manquante.

-Nous avons créé une variable "classes d'âge", à partir de l'âge au diagnostic du premier cancer (Tableau 13).

-Nous avons calculé l'âge aux dernières nouvelles des femmes atteintes d'un cancer ou indemnes à partir de leur date de naissance et de la date du dernier contact avec l'ICL. Ensuite, nous avons créé une variable «classe d'âge aux dernières nouvelles » à laquelle nous avons attribué des codes semblables à ceux des classes d'âge au diagnostic (Tableau 13).

-En fonction du type du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> cancer, nous avons créé la variable "type des cancers observés" chez chacune des patientes telle que sein seul, sein bilatéral, sein récidivé, sein et ovaire, ovaire seul (Tableau 13).

-Nous avons classé le nombre de ganglions envahis en 4 catégories (Tableau 13).

-nous avons créé à partir de la variable « taille tumorale » (en cas de cancer du sein), une nouvelle variable désignant la taille en deux catégories : taille  $\leq 2$ cm,  $> 2$  cm.

-En fonction du statut (positif ou négatif) des récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes et récepteurs à la progestérone) des carcinomes mammaires infiltrants, nous avons créé la variable statut hormonal (Tableau 13).

-En fonction du statut hormonal et du statut HER2, nous avons créé la variable sous-type moléculaire (Tableau 13).

**Tableau 13** Liste des variables pour lesquelles nous avons attribuées des codes

<b>Variable</b>	<b>Catégories</b>	<b>Codes</b>
<b>Etat aux dernières nouvelles</b>	Décédée	0
	Vivante	1
<b>Mutation et antécédents familiaux</b>		
<b>Cas index</b>	Oui	1
	Non	0
<b>Famille du cas-index</b>		
Branche d'hérédité	Maternelle	1
	Paternelle	0
	Inconnue	9
<b>Apparenté porteur de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i></b>		
Apparenté porteur	Oui	1
	Non	0
Lien de parenté (en précisant la branche d'hérédité)	Mère	1
	Père	2
	Fille	3
	Fils	4
	Sœur	5
	Frère	6
	Tante maternelle	7
	Tante paternelle	8
	Oncle maternel	9
	Oncle paternel	10
	Cousine maternelle	11
	Etc	12-30
	Apparenté porteur et atteint d'un cancer	Oui
Non		0
Type du cancer de l'apparenté porteur	Sein	1
	Ovaire	2
	Autre (à préciser)	3
<b>Apparenté non testé atteint d'un cancer</b>		
Apparenté non testé, atteint d'un cancer	Oui	1
	Non	0
Lien de parenté en précisant la branche d'hérédité	Mère	1
	Père	2
	Fille	3
	Fils	4

	Sœur	5
	Frère	6
	Tante maternelle	7
	Tante paternelle	8
	Oncle maternel	9
	Oncle paternel	10
	Cousine maternelle	11
	Etc	12-38
Type du cancer de l'apparenté atteint (1 <sup>er</sup> cancer et le 2ème cancer)	Sein	1
	Ovaire	2
	Autre (à préciser)	3
<b>Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques du cancer du sein ou de l'ovaire</b>		
Patiente atteinte d'un cancer	Oui	1
	Non	0
Type du cancer	Sein	1
	Ovaire	2
	Autre (à préciser)	3
Age au diagnostic	18-29	1
	30-39	2
	40-49	3
	50-59	4
	≥60	5
Type histologique Tumeur mammaire	canalaire in situ	1
	canalaire infiltrant	2
	lobulaire infiltrant	3
	médullaire infiltrant	4
	mucineux infiltrant	5
Type Histologique Tumeur ovarienne	Séreux	6
	Endometrioïde	7
	Autre	8
Stade si cancer de l'ovaire	2a, 2b, 2c	2
	3a, 3b, 3c	3
	4	4
<b>Statut des récepteurs hormonaux si cancer du sein</b>		
Statut des Récepteurs aux œstrogènes	Positif	1
	Négatif	0
Récepteurs à la progestérone	Positif	1
	Négatif	0
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 ou HER2	Positif	1
	Négatif	0
<b>Statut hormonal</b>	RE négatif RP négatif	0
	RE négatif RP positif	1
	RE positif RP positif	2
	RE positif RP négatif	3
	RE positif RP inconnu	4
<b>Sous-type moléculaire</b>	RE <sup>+</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	0
	RE <sup>+</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup>	1

	RE <sup>-</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	2
	RE <sup>-</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>+</sup>	3
	RE <sup>-</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup>	4
<b>Envahissement axillaire</b>		
Envahissement ganglionnaire	oui	1
	non	0
Nombre de ganglions envahis	0	0
	1-3	1
	4-9	2
	10 et plus	3
<b>Métastases</b>		
	Oui	1
	Non	0
<b>Deuxième cancer</b>		
2ème cancer	Oui	1
	Non	0
Récidive	Oui	1
	Non	0
<b>Type de cancer que la patiente avait développé à la date des dernières nouvelles</b>	Sein seul	1
	Sein récidivé	2
	Sein controlatéral	3
	Sein-ovaire	4
	Sein-autre	5
	Ovaire seul	6
	Ovaire récidivé	7
	Ovaire-sein	8
	Ovaire-autre	9
	Autre-sein	10
	autre	11

### III.4. Création d'une base de données pour l'étude de l'anticipation génétique, patientes incluses

À partir de la base de données initiale que nous avons créé sur Excel et après avoir réalisé la gestion de données enregistrées sur cette base, nous avons sélectionné tout d'abord (Data, select cases), parmi les patientes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein ou de l'ovaire, celles ayant un apparenté porteur de *3600del11*, dont le degré de parenté est égal à 1 et dont le code du lien de parenté est égal à 1 c.à.d. mère (voir code dans Tableau 13), atteint d'un cancer et dont le code du type de cancer est égal à 1 ou 2 (Tableau 13) c.à.d. atteint d'un premier cancer du sein ou de l'ovaire.

Nous avons ouvert cette sélection dans un nouveau fichier SPSS (fonction SPSS : copy selected cases into a new dataset), puis, nous avons gardé uniquement les patientes dont les mères également porteuses de mutation, ont été atteintes du même type de cancer (sein ou ovaire). Le nombre identifié des filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein ou de l'ovaire, dont les mères ayant développé le même type de cancer que celui de leurs filles, sont également porteuses de mutation, est de 12. Elles sont issues de 11 familles présentant la mutation *3600del11*. Notons qu'au sein d'une même famille (F52), nous avons trouvé deux paires

mères-filles complètement différentes l'une de l'autre ; dans le cas de la première, la mère et sa fille ont présenté un cancer du sein et dans le cas de la deuxième, elles ont présenté un cancer de l'ovaire, ce qui explique l'effectif (n=11) des familles desquelles sont issues les 12 paires mères-filles porteuses de la mutation *3600del11*.

Afin d'augmenter l'effectif des paires mères-filles incluses dans l'étude de l'anticipation génétique, nous avons cherché dans la base de données initiale, les patientes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein ou de l'ovaire, ayant des apparentés atteints du même type de cancer (sein ou ovaire) mais qui n'ont pas bénéficié d'un test génétique (apparentés non testés atteints) et dont le degré de parenté est égal à 1 et le code du lien de parenté est égal à 1 c.à.d. mères (Tableau 13) et nous les avons ajoutés à la 2ème base de données créée pour l'étude de l'anticipation génétique (c.à.d. aux patientes dont les mères ont bénéficié d'un test génétique dont le résultat est positif).

Le nombre identifié de paires constituées des filles porteuses de *3600del11* atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire et de leurs mères non testées et atteintes du même type de cancer est de 26. Elles sont issues de 26 familles présentant la mutation *3600del11*.

Dans le cas d'une mère ayant deux filles porteuses, nous avons éliminé l'une des deux filles au hasard afin d'obtenir une seule paire mère-fille. Dans le cas d'une patiente porteuse atteinte dont la mère et la fille sont également atteintes du même type de cancer (sein ou ovaire) et afin d'éviter le sur-échantillonnage, et pour construire une seule paire mère-fille, nous avons sélectionné l'apparenté qui a bénéficié d'un test génétique. Nous avons ainsi obtenu 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire dont 25 paires mères-filles sont atteintes d'un cancer du sein et 13 paires mères-filles sont atteintes d'un cancer de l'ovaire. Nous avons identifié les 38 paires mères-filles à partir de 37 familles présentant la mutation *3600del11*.

Parmi les 26 mères non testées ayant présenté le même type de cancer que leurs filles porteuses de *3600del11*, 18 mères sont décédées avant 1994, c.à.d. avant la mise en place du service d'oncogénétique à l'ICL, 4 mères sont décédées entre 1995 et 1998, la période durant laquelle le service d'oncogénétique a commencé à prendre place à l'ICL. Ces patientes n'ont probablement pas été informées de la possibilité de faire un test de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire, ou bien, ont présenté un pronostic vital engagé durant cette période ce qui a empêché ces mères de bénéficier d'un test génétique avant leur décès. Trois mères sont décédées entre 2001 et 2004 d'un cancer de l'ovaire métastasé et leur pronostic vital engagé pourrait expliquer le fait qu'elles n'ont pas été testées avant leur décès.

### **Patientes exclues de l'étude de l'anticipation génétique**

Notons que nous avons exclu de notre étude d'anticipation génétique, huit filles porteuses de *3600del11* ayant été atteintes d'un premier cancer du sein, dont les mères, non testées, ont été atteintes d'un premier cancer de l'ovaire et 5 filles porteuses de *3600del11* et ayant été atteintes d'un premier cancer de l'ovaire dont les mères, non testées, ont été atteintes d'un premier cancer du sein.

### III.4.1. Calcul du risque d'être porteur d'une mutation sur le gène *BRCA1* pour les mères non testées

Afin de justifier l'inclusion dans l'étude de mères non testées dont les filles sont porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, nous avons tout d'abord estimé rétrospectivement, pour chaque mère non testée, la probabilité qu'elle soit porteuse d'une mutation *BRCA1*, en utilisant l'application web BOADICEA version 3 (cf. A1.4. Modèles pour l'évaluation du risque de porter une mutation *BRCA1/2*, <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/boadicea-web-application/>).

Fischer et al avait réalisé en 2013 [282], une étude comparative entre les trois modèles les plus récents BOADICEA, BRAPRO et IBIS de calcul de risque d'être porteur d'une mutation, sur une large cohorte de 7352 familles allemandes. Selon cette équipe, BOADICEA est le modèle qui fournirait le plus de précisions au calcul de la probabilité d'être porteur d'une mutation sur les gènes *BRCA*. Ainsi, en se basant sur les résultats de Fischer et al. et contrairement aux études précédentes réalisées sur l'anticipation génétique qui avait utilisé le logiciel BRAPRO [221,293], nous avons utilisé BOADICEA, permettant d'intégrer tous les facteurs de risque familiaux dans le calcul de risque (Tableau 14) et de surcroît, d'inclure des caractéristiques tumorales du cancer du sein, tel que les récepteurs hormonaux RE et RP et l'expression de HER2 [282].

**Tableau 14** Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés [165]

	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS
<b>Facteurs de risque individuels</b>			
Age de la patiente	X	X	X
Age aux premières règles			X
Age à la ménopause			X
Parité			X
Age à la première naissance			X
Indice de masse corporelle			X
Antécédent d'hyperplasie atypique			X
Antécédent de carcinome lobulaire in situ			X
<b>Facteurs de risque familiaux</b>			
Cancer du sein, âge au diagnostic	X	X	X
Nombre d'apparentés atteints de cancer du sein	X	X	X
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic	X	X	X
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic	X	X	X
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic		X	X
Agés des apparentés indemnes	X	X	X
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic	X	X	X
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic	X	X	
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic	X	X	X
Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)	X	X	X

Cancer de la prostate, âge au diagnostic		X	
Cancer du pancréas, âge au diagnostic		X	
Effet cohorte (année de naissance)		X	
Origine ashkénaze	X	X	X
Présence/absence d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2		X	X

Afin d'estimer le risque d'être porteuse d'une mutation sur *BRCA1* ou *BRCA2* pour chaque mère non testée, nous avons saisi directement sur le serveur de BOADICEA les données suivantes collectées à partir de l'arbre généalogique et des comptes-rendus de son dossier familial :

-la date de naissance et l'âge aux dernières nouvelles (date de la dernière mise à jour de l'arbre généalogique).

-lorsqu'elle est atteinte d'un cancer du sein, l'âge au diagnostic et le statut des récepteurs hormonaux de sa tumeur si les données sont disponibles.

-L'âge au décès si la mère est décédée.

-les membres de la famille (les deux branches maternelle et paternelle) à laquelle elle appartient, qui ont développé un cancer du sein unilatéral ou bilatéral avec leur date de naissance, l'âge au diagnostic et l'âge aux dernières nouvelles ou l'âge au décès si le membre est décédé. Dans le cas d'un cancer du sein bilatéral, nous avons également précisé l'âge au diagnostic du cancer controlatéral.

-les femmes atteints d'un cancer de l'ovaire, leur date de naissance, l'âge au diagnostic, et l'âge aux dernières nouvelles ou l'âge au décès si le membre est décédé.

-les membres de la famille atteints d'un cancer de la prostate, ou du pancréas, sur les deux branches parentales, leurs dates de naissance, l'âge au diagnostic des cancers, et leur âge aux dernières nouvelles ou l'âge de décès pour les membres décédés

-les âges aux dernières nouvelles des hommes et femmes indemnes.

-le résultat de l'étude moléculaire des gènes *BRCA1* et *BRCA2* des membres déjà testés qu'ils soient ou non atteints d'un cancer aux dernières nouvelles.

Les résultats du calcul de risque d'être porteur d'une mutation *BRCA1* ont été enregistrés sur la base de données déjà établie sur SPSS. Rappelons que l'analyse génétique des gènes *BRCA* est proposée au cas-index à partir d'une probabilité d'être porteur d'une mutation de 10% (somme des probabilités obtenues pour chacun des deux gènes). Nous avons ensuite calculé sur BOADICEA, la probabilité d'être porteuse d'une mutation pour les mères qui avaient bénéficié d'un test et qui étaient porteuses d'une mutation en faisant comme si elles n'avaient pas été testées afin de vérifier la cohérence entre les probabilités obtenues pour les mères non testées et les probabilités obtenus pour les mères testées et porteuses de la mutation.

Nous avons téléchargé les arbres généalogiques de toutes les mères pour lesquelles nous avons estimé la probabilité qu'elles soient porteuses d'une mutation *BRCA1* à partir du serveur BOADICEA (cf.A.2.3.Arbres généalogiques des 37 familles présentant la mutation *3600del11*, téléchargés à partir de l'application web BOADICEA v3). Les résultats obtenus figurent dans le chapitre IV (Résultats).

### **III.4.2.Recueil et gestion de données supplémentaires pour l'étude de l'anticipation génétique**

Sur la base de données SPSS que nous avons construite pour l'étude de l'anticipation génétique, nous avons effectué des vérifications, recueilli des données supplémentaires et calculé des variables supplémentaires :

-Nous avons créé une nouvelle variable que nous avons nommée «code fille mère», et nous avons désigné pour chaque paire mère-fille, par 1, la fille et par 2, la mère.

-Nous avons vérifié que la patiente fille et sa mère présentent le même type de cancer (sein ou ovaire).

-Nous avons ajouté une variable «numéro de paire mère-fille», en numérotant de 1 à 25 les paires mères-filles ayant présenté un cancer du sein, et de 26 à 38, les paires mères-filles ayant présenté un cancer de l'ovaire.

-Afin de déterminer l'âge au diagnostic dans les 12 paires où filles et mères étaient porteuses de la mutation *3600del11* et dans les 26 paires où les filles étaient porteuses de *3600del11* mais dont les mères n'ont pas été testées, nous avons réalisé la saisie de la date du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire à partir de leurs dossiers médicaux à l'ICL. Nous avons donc ajouté une nouvelle variable « date du diagnostic » sur la base de données et nous avons ensuite calculé leur âge au diagnostic à partir de leur date de naissance et de leur date du diagnostic.

-Concernant les mères non testées pour lesquelles nous ne disposions pas d'un dossier médical mais seulement de leur dossier de famille, leurs données, soit leur date de naissance, l'âge au diagnostic et le type du cancer qu'elles ont développé, ont été collectées à partir des arbres généalogiques des dossiers de famille de leurs filles ayant consulté à l'ICL. Nous avons vérifié l'exactitude de ces données au moins deux fois sur les arbres généalogiques des dossiers familiaux.

Dans le cas où les données concernant ces patientes n'étaient pas complètes sur l'arbre généalogique, si la donnée manquante était l'année du diagnostic du cancer, nous l'avons calculé à partir de leur âge au diagnostic et de leur année de naissance. Lorsque l'année de naissance était indisponible, nous l'avons calculé à partir de l'âge au diagnostic et de l'année du diagnostic. L'âge au diagnostic, lorsqu'il n'était pas indiqué sur l'arbre généalogique, a été calculé à partir de l'année de naissance et de l'année du diagnostic tel que décrit précédemment.

-Nous avons créé une nouvelle variable « différence d'âge au diagnostic » à partir de l'âge au diagnostic des mères et l'âge au diagnostic de leurs filles.

(Différence d'âge au diagnostic= âge au diagnostic des mères – âge au diagnostic des filles).

-Nous avons créé une nouvelle variable « différence d'année au diagnostic de cancers » à partir de l'année du diagnostic du cancer des mères et l'année du diagnostic de leurs filles.

(Différence d'année du diagnostic de cancers= année du diagnostic des filles – année du diagnostic des mères).

-Nous avons créé une nouvelle variable « différence d'année de naissance » à partir de l'année de naissance des mères et l'année de naissance de leurs filles.

(Différence d'année de naissance= année de naissance des filles – année de naissance des mères).

Afin d'étudier l'effet du dépistage systématique précoce et celui des actes de prévention sur l'âge au diagnostic notamment des filles, plusieurs données ont été recueillies à partir des *dossiers médicaux* de l'ICL :

-Nous avons calculé l'âge à la réalisation de l'analyse constitutionnelle de *BRCAl/2*, pour les filles et leurs mères ayant bénéficié d'un test génétique. (Age au test génétique= date du premier prélèvement sanguin – date de naissance)

-Nous avons aussi calculé l'âge des filles et des mères à la première consultation d'oncogénétique du premier membre de la même branche familiale qui s'est présentée en consultation d'oncogénétique en premier, que ce soit la fille elle-même, sa mère ou un apparenté de la même branche familiale) après avoir recueilli la date de cette première consultation à partir du dossier familial.

-Nous avons calculé l'âge de la fille au diagnostic d'un premier cancer du sein ou de l'ovaire chez sa mère :

Age de la fille au diagnostic d'un cancer chez sa mère = année du diagnostic d'un cancer chez la mère – année de naissance de la fille

-Nous avons cherché dans les dossiers médicaux de l'ICL, la date de la première imagerie mammaire pour les patientes atteintes d'un premier cancer du sein et la date de la première imagerie ovarienne pour les patientes atteintes d'un premier cancer de l'ovaire. Selon les dossiers, il peut s'agir :

-d'une radiographie réalisée dans le cadre d'un dépistage systématique (dépistage de masse à partir de 50 ans ou dépistage pour femmes à haut risque à partir de 30 ans)

-d'une radiographie réalisée pour confirmer le diagnostic effectué grâce à un examen clinique ou

-d'une radiographie postérieure au diagnostic d'un cancer ou radiographie de «surveillance» (la date de la première radiographie de diagnostic par dépistage systématique ou examen clinique n'existait pas dans le dossier)

Nous avons recueilli à partir des dossiers médicaux de l'ICL des filles atteintes d'un cancer du sein, la date de la première radiographie retrouvée quel que soit la méthode utilisée, une échographie mammaire, une mammographie ou une IRM mammaire. Pour les filles atteintes d'un cancer de l'ovaire, nous avons recueilli la date de la 1ère échographie pelvienne ou endovaginale ou la date du premier scanner pelvien retrouvée dans les dossiers médicaux.

Nous avons ajouté par la suite une nouvelle variable “date de première radiographie ” pour les filles. Nous avons calculé par la suite pour toutes les filles, la variable «âge des filles à la première radiographie».

Concernant les mères, nous ne disposons que des dossiers médicaux des 12 mères porteuses de *3600del11* ayant bénéficié d’un test génétique. Après avoir effectué une recherche sur Ged et Alpha en employant le nom et prénom et la date de naissance des mères non testées, nous n’avons trouvé qu’une seule d’entre elles à l’ICL. Nous avons saisi la date de la première imagerie mammaire ou ovarienne lorsque celle-ci était disponible dans les dossiers médicaux.

-Nous avons précisé pour chaque patiente incluse dans la base de données, le contexte dans lequel la tumeur mammaire ou ovarienne avait été diagnostiquée : découverte de la tumeur durant un examen clinique ou grâce à une radiographie de dépistage (systématique, de masse ou individuel) que ce soit une mammographie, une échographie mammaire, une IRM mammaire ou une échographie pelvienne ou endovaginale.

### **III.5.Analyse statistique**

#### **III.5.1.Analyse du profil tumoral des 91 patientes atteintes d’un cancer du sein et des 31 patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire**

Nous avons calculé l’âge moyen au diagnostic du cancer du sein ou du cancer de l’ovaire des patientes porteuses de *3600del11*. Nous avons évalué les caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs mammaires et ovariennes diagnostiquées chez les porteuses en effectuant des calculs de fréquence et de pourcentage. Pour chaque pourcentage obtenu, nous avons calculé l’intervalle de confiance<sup>24</sup> à 95%. Nous avons présenté les sous-types moléculaires du cancer du sein observés dans notre population de patientes porteuses et atteintes d’un premier cancer du sein selon la classification de Goldhirsch et al. publiée en 2013 suite à la 13ème conférence internationale sur le cancer du sein à St Gallen (The 13th International Breast Cancer Conference) [31]. Les tumeurs mammaires de type histologique in situ ont été exclues de l’analyse de fréquence des différents statuts des récepteurs hormonaux. Nous avons de plus identifié les caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des tumeurs mammaires triples négatives de notre cohorte.

#### **III.5.2.Description des méthodes d’analyse pour l’étude de l’anticipation génétique**

##### **III.5.2.1. Description des variables de cette étude**

Nous avons décrit les variables quantitatives de notre étude en précisant la moyenne, la médiane, l’intervalle interquartile, le minimum et le maximum, l’écart-type, la variance, l’erreur standard et l’intervalle de confiance à 95% sur SPSS, tout en débutant par les variables correspondant aux

---

<sup>24</sup> La formule permettant le calcul de l’intervalle de confiance correspondant à un pourcentage est la suivante:

$$\varepsilon \approx Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}}$$

Nous avons utilisé le lien suivant pour effectuer ce calcul :

<http://www.mediametrie.fr/calculettes-mediamedetrie.php?id=intervalle>

38 mères et 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire puis en décrivant séparément les variables correspondant aux 25 mères et aux 25 filles atteintes d'un cancer du sein et celles correspondant aux 13 mères et celui de leurs filles atteintes d'un cancer de l'ovaire. Les différentes variables quantitatives décrites figurent dans le Tableau 15.

**Tableau 15** Liste des variables quantitatives décrites dans notre étude de l'anticipation génétique

<b>Variable</b>
Age au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères
Age au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles
Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles
Age au diagnostic du cancer du sein des 25 mères
Age au diagnostic du cancer du sein des 25 filles
Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 mères et les 25 filles
Age au diagnostic du cancer de l'ovaire 13 mères
Age au diagnostic du cancer de l'ovaire 13 filles
Différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles
Année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères
Année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles
Différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire
Année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères
Année du diagnostic du cancer du sein des 25 filles
Différence d'année du diagnostic du cancer du sein
Année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères
Année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles
Différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire
Année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire
Année de naissance des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire
Différence entre l'année de naissance des 38 filles et l'année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire
Année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein
Année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein
Différence entre l'année de naissance des 25 filles et l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein
Année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire
Année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire
Age au test génétique des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire
Age au test génétique des 25 filles atteintes d'un cancer du sein
Age au test génétique des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire
Age des 25 filles à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de la famille
Age des 38 filles au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez les 38 mères
Age des 25 filles au diagnostic d'un cancer du sein chez les 25 mères
Age des 13 filles au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez les 13 mères

### **III.5.2.2.Vérification de la normalité de la distribution des données**

Nous avons testé la normalité des variables quantitatives ayant été décrites en réalisant le test de Shapiro-Wilk (cf.A.2.4.Test de vérification de la conformité à la loi normale) puis lorsque ces variables s'avéraient suivre la loi normale, nous avons utilisé le test de Levene (cf.A.2.5.Test de vérification de l'égalité des variances) afin de vérifier l'homogénéité des variances de ces variables.

### **III.5.2.3.Tests statistiques réalisés**

Les résultats de l'étude de la normalité montrant que la distribution des données suivent la loi normale : ou de l'ovaire des 38 filles et celui des 38 mères, l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles et celui des 25 mères, l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles et des 13 mères, nous avons comparé par un test paramétrique, le test T apparié (cf.A.2.6.Les tests statistiques réalisés dans l'étude de l'anticipation génétique) la différence d'âge moyen au diagnostic dans les 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire puis séparément dans les 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein et dans les 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire.

Pour étudier la relation entre les différentes variables (déjà citées dans le tableau 9), la distribution de certaines d'entre elles ne suivant pas la loi normale, nous avons réalisé le test de corrélation de Spearman (cf.A.2.6.Les tests statistiques réalisés dans l'étude de l'anticipation génétique) tout d'abord entre les variables correspondant aux 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire, ensuite entre les variables correspondant aux 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein puis entre les variables correspondant aux 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire.

## **III.6. Recherche d'une l'aggravation éventuelle des caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles**

Dans le but d'identifier l'existence d'une éventuelle aggravation sur le plan anatomopathologique des cancers du sein ou de l'ovaire chez les filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*. Nous avons enregistré chez ces femmes ainsi que chez les mères pour lesquelles nous disposions des dossiers médicaux à l'ICL, les données anatomo-pathologiques correspondants à leurs cancers du sein telles que le statut des récepteurs hormonaux et le grade tumoral (grade SBR) en réalisant des calculs de fréquence sur SPSS.

Etant donné que le stade de la tumeur mammaire ne figure pas toujours dans les dossiers médicaux, nous avons estimé le stade de la tumeur mammaire chez les patientes atteintes de nos paires mères-filles en se référant à la classification à la classification clinique TNM (7<sup>ème</sup> édition 2009) basée sur la taille de la tumeur (T), le nombre de ganglions envahis (N) et la présence ou l'absence de métastases (M) [283].

### **III.7. Recherche d'un effet du dépistage du cancer du sein sur l'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles atteintes de cancer du sein**

De façon à minimiser un éventuel biais pour l'étude de l'anticipation, lié à un dépistage plus précoce ou encore plus intensif du cancer du sein chez les mères et les filles, nous avons collecté un certain nombre de données pouvant nous permettre de vérifier l'existence d'un tel biais.

Nous avons recherché si une première consultation d'oncogénétique soit chez la mère ou la fille de nos paires mères-filles, soit chez un apparenté de la même branche familiale avait eu lieu avant ou après le diagnostic d'un cancer du sein dans la paire mère-fille.

Puis, nous avons précisé si l'identification de la mutation familiale chez le cas-index avait été réalisée avant ou après le diagnostic d'un premier cancer du sein dans un des membres de notre paire mère-fille.

Nous avons également vérifié si le diagnostic d'un cancer du sein a été réalisé avant ou après un premier examen d'imagerie mammaire quel qu'il soit (IRM mammaire, mammographie, échographie mammaire). Puis, sachant que la date du premier examen d'imagerie mammaire telle qu'elle a été retrouvée dans le dossier médical pourrait ne pas correspondre au premier examen d'imagerie mammaire réalisée chez la patiente (la patiente aurait pu réaliser un premier examen dans un autre établissement de santé et dont le compte-rendu n'a pas été fourni à l'ICL), nous avons également étudié les circonstances du diagnostic du cancer du sein dans nos paires mères-filles au cas par cas dans les dossiers médicaux disponibles à l'ICL. Nous avons enregistré ces données dans notre base. Nous avons nommé la variable « circonstances du diagnostic ». Nous avons décrit les différents cas de figure retrouvés.

### **III.8. Effet de l'ovariectomie sur l'âge au diagnostic du cancer du sein dans 25 paires mères-filles**

Sachant qu'une chirurgie prophylactique telle que l'ovariectomie ou l'annexectomie pourrait retarder l'apparition d'une tumeur mammaire d'environ 3 ans selon la littérature, et par conséquent modifier l'âge au diagnostic du cancer du sein chez les mères ou leurs filles, nous avons vérifié si elles avaient bénéficié d'une telle intervention avant le diagnostic d'un premier cancer du sein. Nous avons utilisé la variable "date de l'ovariectomie<sup>25</sup> ou la date de l'annexectomie<sup>26</sup>" déjà collectée à partir des dossiers médicaux des femmes ayant consulté à l'ICL.

---

<sup>25</sup> Ablation des ovaires, technique utilisée avant 2002.

<sup>26</sup> Ablation des trompes de Fallope et des ovaires souvent associée à une hystérectomie, chirurgie pratiquée à partir de 2002.

### **III.9. Etude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein avant 1980 et après 1980 entre des femmes atteintes d'un cancer du sein (mères+filles), puis séparément entre des filles et des mères porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

#### **III.9.1. choix de l'année 1980 comme année seuil pour comparer l'âge au diagnostic du cancer du sein entre femmes, filles et mères**

D'après la littérature, les améliorations majeures au niveau de la mammographie du cancer du sein, sont apparues après 1980 tel que nous l'avons précisé dans le chapitre II. Le programme de dépistage organisé a été mis en place en France de même après 1980.

Ainsi, afin de mieux rechercher l'existence d'un phénomène d'anticipation génétique dans les familles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et pour éviter d'introduire un biais d'interprétation des résultats du fait de l'existence de facteurs de confusion (effet cohorte), nous avons donc considéré l'année 1980 comme année "seuil" pour comparer l'âge au diagnostic du cancer du sein entre:

-les femmes (mères et filles) atteintes avant 1980 (n=12) et les femmes (mères et filles) atteintes après 1980 (n=38)

-les mères atteintes avant 1980 (n=12) et les mères atteintes après 1980 (n=13)

-les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 (n=12) et les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980 (n=13)

-les mères atteintes après 1980 et les filles atteintes après 1980

Les améliorations majeures au niveau du traitement du cancer du sein, sont apparues également après 1980 tel que nous l'avons précisé dans le chapitre II.

Parmi les 25 filles et les 25 mères atteintes d'un cancer du sein, nous disposons de la date de décès de 18 mères et de 5 filles. Les progrès du traitement du cancer du sein ayant eu lieu après 1980 et ayant eu un impact sur la survie des patientes après 1980, nous avons également comparé l'âge au décès avant et après 1980 entre :

-les femmes (mères et filles) décédées avant 1980 (n=8) et les femmes décédées après (mères et filles) 1980 (n=15) pour éliminer l'existence d'autres facteurs de confusion.

-les mères décédées avant 1980 (n=8) et les mères décédées après 1980 (n=10)

-les mères décédées après 1980 (n=10) et les filles décédées après 1980 (n=5)

-les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 (n=4) et les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980 (n=1)

#### **III.9.2. Gestion de données**

Nous avons créé de nouvelles variables en recodant des variables déjà existantes sur la base SPSS :

-variable «code année du diagnostic filles» en codant l'année au diagnostic du cancer du sein des filles en 1 lorsqu'elles ont été diagnostiquées avant 1980 et en 2 lorsqu'elles ont été diagnostiquées après 1980.

-variable «code année du diagnostic mères» en codant l'année du diagnostic du cancer du sein des mères en 1 lorsqu'elles ont été diagnostiquées avant 1980 et en 2 lorsqu'elles ont été diagnostiquées après 1980

-variable «année du décès filles» en codant l'année de décès en 1 pour les filles décédées avant 1980 et en 2 pour les filles décédées après 1980

-variable «année du décès mères » en codant l'année de décès en 1 pour les mères décédées avant 1980 et en 2 pour les mères décédées après 1980

-Nous avons codé les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 en 1 et les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980, en 2

Nous avons créé une nouvelle variable « âge au diagnostic du cancer du sein des femmes » en ajoutant l'âge au diagnostic des filles à celui des mères dans une même colonne. Nous avons créé une nouvelle variable « âge au décès des femmes » en ajoutant l'âge au décès des filles à celui des mères dans une même colonne.

### **III.9.3. Analyses statistiques**

Nous avons vérifié la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein et de l'âge au décès pour chacun des groupes de femmes, mères, et filles, en utilisant le test de Shapiro-Wilk. Après avoir considéré l'année 1980 comme année seuil, l'effectif des différents groupes obtenus, étant très peu élevé, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney (cf.A.2.6. Les tests statistiques réalisés dans l'étude de l'anticipation génétique) afin d'effectuer les comparaisons pour l'âge au diagnostic du cancer du sein et l'âge au décès entre les différents groupes de femmes, mères et filles.

## CHAPITRE IV Résultats

### IV.1. Description de la cohorte de patientes incluses dans notre étude

Notre cohorte est constituée de 180 femmes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, issues de 89 familles, nées entre 1923 et 1988, dont 79,4%<sup>27</sup> sont nées en Lorraine.

17,2% des patientes sont décédées, parmi elles, 54,8%<sup>28</sup> sont décédées d'un cancer de l'ovaire métastatique et 19,4% d'un cancer du sein métastatique.

Les patientes incluses dans notre étude, ont bénéficié d'un test de prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire, entre octobre 1994 et janvier 2012. Elles sont âgées de 18 à 78 ans au moment du 1<sup>er</sup> prélèvement sanguin. L'âge moyen au premier prélèvement est de 46,81 ans ( $\pm 13,30$ ans). La majorité des 127 patientes atteintes d'un cancer, soit 82% ont bénéficié d'un test génétique après la survenue d'un premier cancer.

### IV.2. Description des familles présentant la mutation *3600del11*

En se référant aux cas index, dans 75%<sup>29</sup> des familles présentant des cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire liés à la mutation *3600del11*, la branche d'hérédité s'avère maternelle.

Quarante sept (52,8%) familles présentent des cas de cancer du sein et des cas de cancer de l'ovaire, 34 (38,2%) familles présentent uniquement des cas de cancer du sein et 8 (9,0%) familles présentent uniquement des cas de cancer de l'ovaire (Tableau 16).

En outre des apparentés porteurs et présentant un cancer du sein ou de l'ovaire, nous avons observé dans une famille (F1634), un apparenté au cas index au premier degré, porteur de la mutation *3600del11* et atteint d'un cancer du côlon. Dans une autre famille (F1439), un apparenté au cas index au 1<sup>er</sup> degré, est porteur de la mutation et a présenté un cancer des testicules. Aussi, nous avons trouvé parmi les apparentés au 1<sup>er</sup> et au 2<sup>ème</sup> degré, de la même branche d'hérédité mais n'ayant pas réalisé le test génétique, des cas de cancer de la vessie, de la prostate, du côlon, des testicules, du pancréas, de l'estomac, de l'ORL et des mélanomes.

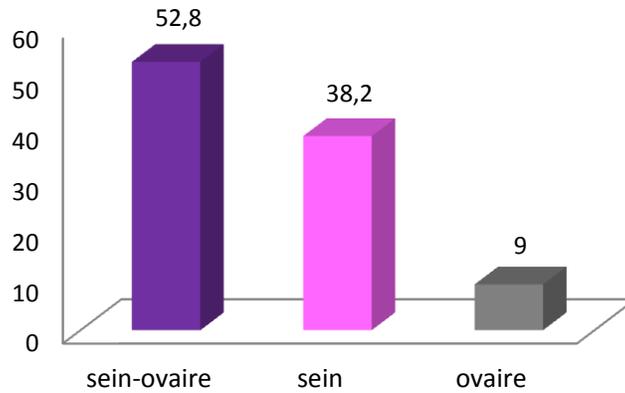
**Tableau 16** Types de cancers observés dans les familles présentant la mutation *3600del11*

Type observés	cancers	N=89	%	IC à 95%
Sein		34	38,2	[28,1-48,3]
Ovaire		8	9,0	[3,1-14,9]
Sein-Ovaire		47	52,8	[42,4-63,2]

<sup>27</sup> Sur les 159 patientes pour lesquelles nous disposions du lieu de naissance, 79,4% sont nées en Lorraine.

<sup>28</sup> Sur les 31 patientes décédées, nous disposions de la cause de décès de 29 patientes.

<sup>29</sup> Parmi les 88 cas index pour lesquels nous avons pu préciser la branche d'hérédité impliquée, la branche maternelle est impliquée dans 67 familles, la branche paternelle dans 21 familles.



**Figure 29** Types de cancers observés dans 89 familles présentant la mutation *3600del11*

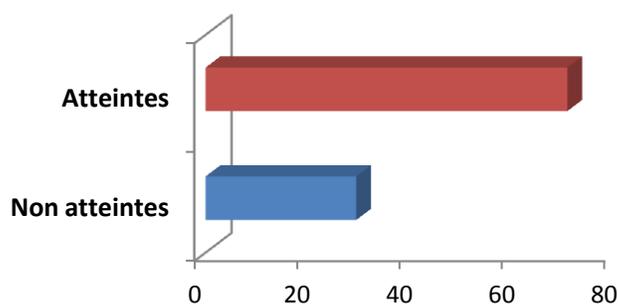
### IV.3. Patientes porteuses de la mutation *3600del11* non atteintes d'un cancer

Sur les 180 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, 53 (29,4%) patientes ne sont pas atteintes d'un cancer, à la date des dernières nouvelles avec l'ICL (de mars 1996 à février 2013) (Figure 30).

La distribution en fonction de leur âge aux dernières nouvelles est représentée dans le Tableau 17. Vingt et un pour cent sont âgées de 50 à 59 ans et 4% ont un âge supérieur à 60 ans. Parmi les 35 patientes pour lesquelles des données sur les interventions chirurgicales sont disponibles, une seule patiente a bénéficié d'une mastectomie bilatérale et d'une annexectomie bilatérale, 14 patientes ont réalisé seulement une annexectomie bilatérale prophylactique et 4 patientes une ovariectomie bilatérale. L'âge moyen des patientes porteuses alors de la chirurgie prophylactique ovarienne était de 44,16 ans ( $\pm 5,46$  ans, 34-51 ans).

**Tableau 17** Distribution des patientes porteuses *3600del11* non atteintes par tranche d'âge

Tranche d'âge	N=53	%	IC à 95%
18-29	14	26,4	[14,5-38,3]
30-39	14	26,4	[14,5-38,3]
40-49	12	22,6	[11,3-33,9]
50-59	11	20,8	[9,9-31,7]
$\geq 60$	2	3,8	[0,0-8,9]



**Figure 30** Pourcentage de patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* atteintes d'un cancer et celui des patientes indemnes à la date des dernières nouvelles avec l'ICL

#### IV.4. Localisation anatomique des cancers observés dans notre cohorte de patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Dans notre population, 127 patientes (soit 70,6%) ont été atteintes d'un cancer du sein et/ou de l'ovaire ou d'un autre cancer. Le diagnostic du cancer a été réalisé entre novembre 1977 et août 2012. L'âge au diagnostic d'un premier cancer était compris entre 22 et 80 ans. L'âge moyen au diagnostic des patientes atteintes d'un cancer était de 46 ans ( $\pm 11,15$  ans).

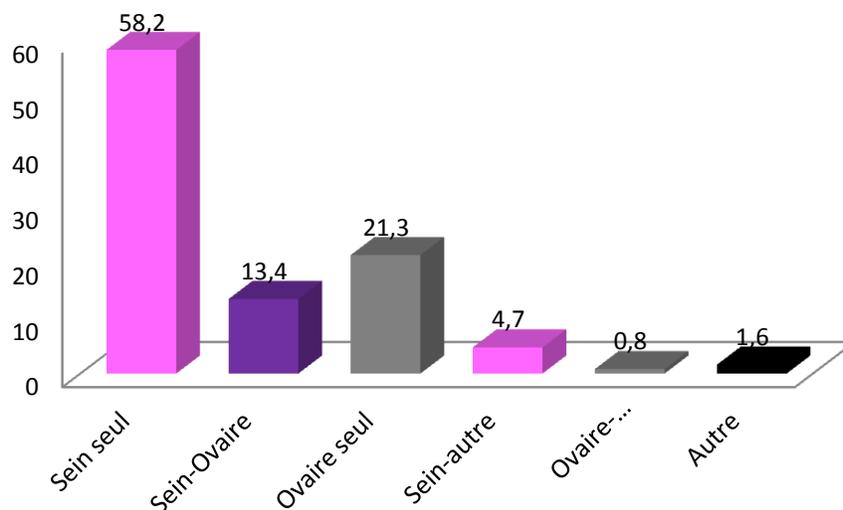
Les différents types de cancers observés chez les patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* figurent dans le Tableau 18. Trente-neuf pour cent des patientes ont développé un *premier* cancer du sein unilatéral (avec ou sans récurrence), 19% un cancer du sein bilatéral et 13,4% un cancer du sein et de l'ovaire alors que 21% ont présenté seulement un cancer de l'ovaire (Tableau 18 et Figure 31).

Parmi les 127 patientes porteuses et atteintes, 91 patientes (soit 71,7%) ont été atteintes d'un *premier* cancer du sein entre novembre 1977 et août 2012 alors que 31 patientes (soit 24,4%) ont été atteintes d'un *premier* cancer de l'ovaire entre juillet 1989 et janvier 2012. Les différents types de tumeurs (*premier* cancer) qui ont été découvertes chez les patientes porteuses de la mutation *3600del11* sont représentés dans le Tableau 19 et Figure 32.

**Tableau 18** Localisation anatomique des cancers observés chez 127 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Cas observés		N=127	%	IC à 95%
Sein seul	Sein unilatéral sans récurrence	45	35,4	[27,1-43,7]
	Sein unilatéral avec récurrence locale	5	3,9	[0,5-7,3]
	Sein controlatéral	24	18,9	[12,1-25,7]
Sein et ovaire	Sein-Ovaire	13	10,2	[4,9-15,5]
	Ovaire-sein	3	2,4	[0,0-5,1]
	Trompe-sein	1	0,8	[0,0-2,3]
Ovaire seul	Ovaire seul	26	20,5	[13,5-27,5]
	Ovaire récidivé	1	0,8	[0,0-2,3]
Sein-autre	Sein-autre	4	3,1	[0,1-6,1]
	Col-utérus-sein	1	0,8	[0,0-2,3]
	Rectum-sein	1	0,8	[0,0-2,3]

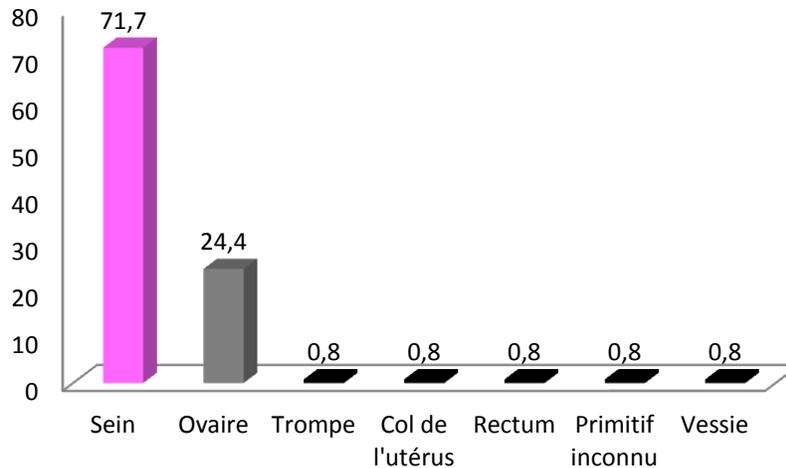
Ovaire-autre	Ovaire-autre	1	0,8	[0,0-2,3]
Autre	primitif	1	0,8	[0,0-2,3]
	Vessie seul	1	0,8	[0,0-2,3]



**Figure 31** Localisation anatomique des cancers observés chez les 127 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

**Tableau 19** Types de premiers cancers observés chez les 127 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Type premier cancer	N=127	%	IC à 95%
Sein	91	71,7	[63,9-79,5]
Ovaire	31	24,4	[16,9-31,9]
Trompe	1	0,8	[0,0-2,3]
Col de l'utérus	1	0,8	[0,0-2,3]
Primitif inconnu	1	0,8	[0,0-2,3]
Rectum	1	0,8	[0,0-2,3]
Vessie	1	0,8	[0,0-2,3]



**Figure 32** Localisation des premiers cancers observées chez les 127 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

#### **IV.5. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques du cancer du sein chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

L'âge moyen au diagnostic de premier cancer du sein des porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* est de 43,64 ans ( $\pm 10,04$  ans). Parmi ces patientes, 37% ont un âge <40 ans au moment du diagnostic (Tableau 20). Un *premier* cancer du sein est survenu avant la ménopause chez 70% de ces patientes. Dans 47 cas (%), le sein atteint d'un cancer est le sein gauche (Tableau 20 et Figure 33). Le plus souvent le cancer du sein chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* de notre cohorte est un carcinome canalaire infiltrant, de grade III de la classification Scarff-Bloom-Richardson et n'exprime pas les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone.

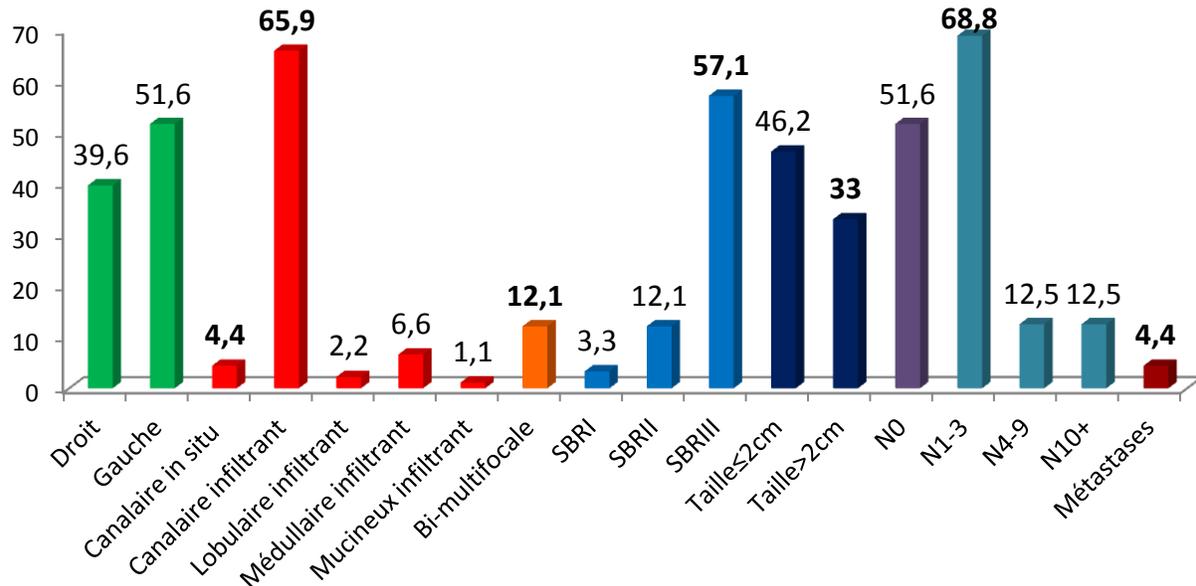
En effet, soixante patientes (65,9%) ont été atteintes d'un carcinome canalaire infiltrant, 4 d'un carcinome canalaire in situ et un carcinome lobulaire a été retrouvé dans deux cas. Le sous-type histologique médullaire est fréquent et représente 8,7% de l'ensemble des carcinomes canaux infiltrants (6/69) puis il existe un cas de carcinome mucineux infiltrant.

La tumeur a été bi ou multifocale dans 11 sur 77 cas. Le cancer était de grade SBR III dans plus de la moitié des cas (57%), de grade intermédiaire II dans onze cas et de bas grade dans trois cas. Dans 27% des cas, le grade n'a pas été pas retrouvé dans les dossiers médicaux. Il s'agit dans 39 cas sur 71 d'une tumeur de taille supérieure ou égale à 2cm dans son plus grand axe. Parmi les patientes qui ont eu un curage axillaire, 32 (35,2 %) avaient un envahissement ganglionnaire. Dans 68,8% des cas ayant présenté un envahissement ganglionnaire, 1 et 3 ganglions sont envahis au curage axillaire, entre 4 et 9 ganglions dans 12,5% et 10 ganglions au moins dans 12,5% des cas. Quatre patientes ont présenté des métastases. Trois d'entre elles ont présenté des métastases avant 40 ans. Les métastases ont été découvertes au niveau hépatique, osseux, cérébral, cutané, péritonéal, et pulmonaire.

**Tableau 20** Caractéristiques anatomo-pathologiques du premier cancer du sein des 91 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

<b>Caractéristiques</b>	<b>Nombre de patientes n=91</b>	<b>%</b>	<b>IC à 95%</b>
<b>Age au diagnostic</b>			
Médiane (min-max)	43 (22-69)		
Moyenne ( $\pm$ écart-type)	43,64 ( $\pm$ 10,04)		
18-29	5	5,5	[0,8-10,2]
30-39	29	31,9	[22,3-41,5]
40-49	29	31,9	[22,3-41,5]
50-59	24	26,4	[17,3-35,5]
$\geq$ 60	4	4,4	[0,2-8,6]
<b>Statut ménopause</b>			
Pré-ménopause	64	70,3	[60,9-79,7]
Ménopause	27	29,7	[20,3- 39,1]
<b>Latéralité</b>			
Droit	36	39,6	[29,6-49,6]
Gauche	47	51,6	[41,3-61,9]
Inconnue	8	8,8	[3,0-14,6]
<b>Type Histologique</b>			
Canalaire infiltrant	60	65,9	[56,2-75,6]
Canalaire in situ	4	4,4	[0,2-8,6]
Lobulaire infiltrant	2	2,2	[0,0-5,2]
Médullaire infiltrant	6	6,6	[1,5-11,7]
Mucineux infiltrant	1	1,1	[0,0-3,2]
Inconnu	18	19,8	[11,6-28]
<b>Bi ou multifocale</b>			
Oui	11	12,1	[5,4-18,8]
Inconnu	14	15,4	[8,0- 22,8]
<b>Grade</b>			
I	3	3,3	[0,0-7]
II	11	12,1	[5,4-18,8]
III	52	57,1	[46,9-67,3]
Inconnu	25	27,5	[18,3-36,7]
<b>Taille (cm)</b>			
$\leq$ 2	30	46,2	[36,0-56,4]
$>$ 2	42	33	[23,3-42,7]
Inconnue	19	20,9	[12,5-29,3]
<b>Envahissement axillaire</b>			
Oui	32	35,2	[25,4-45,0]
Non	47	51,6	[41,3-61,9]
Inconnu	12	13,2	[6,2-20,2]
<b>Envahissement axillaire positif</b>			
N1-3	22	68,8	[59,3-78,3]
N4-9	4	12,5	[5,7-19,3]
N10+	4	12,5	[5,7-19,3]
Inconnu	2	6,2	[1,2-11,2]
<b>Métastases</b>			
Oui	4	4,4	[0,2-8,6]
Inconnu	9	9,9	[3,8-16]





**Figure 33** Caractéristiques anatomo-pathologiques du premier cancer du sein pour les 91 patientes atteintes et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* (les données manquantes ne sont pas présentées sur le graphique, N=node pour ganglion, N0=absence d’envahissement ganglionnaire)

#### **IV.5.1.Sous-types moléculaires des cancers du sein chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

Sur les 67 patientes pour lesquelles nous disposons du statut des récepteurs aux œstrogènes (RE), 50 (74,6%) sont de statut RE négatif (RE<sup>-</sup>).

Quarante-six tumeurs sur 67 (68,6%) n’expriment ni les récepteurs aux œstrogènes ni les récepteurs à la progestérone (RE<sup>-</sup>RP<sup>-</sup>). Trente-et-un pour cent des tumeurs expriment au moins l’un de ces deux récepteurs : 4 tumeurs de statut RE<sup>-</sup> RP<sup>+</sup>, 11 tumeurs de statut RE<sup>+</sup> RP<sup>+</sup>, 4 tumeurs de statut RE<sup>+</sup> RP<sup>-</sup> et 2 tumeurs RE<sup>+</sup> RP inconnu (Tableau 21).

Sur les 32 patientes pour lesquelles nous disposons du statut HER2, 21 (65,6%) sont de statut triple négatif (RE<sup>-</sup>RP<sup>-</sup>HER2<sup>-</sup>). Vingt-huit pour cent expriment au moins l’un des deux récepteurs RE ou RP et appartiennent au sous-groupe Luminal et 6,2% présentent une surexpression de HER2 (Tableau 22).

**Tableau 21** Statut des récepteurs hormonaux, RE et RP chez 67 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein

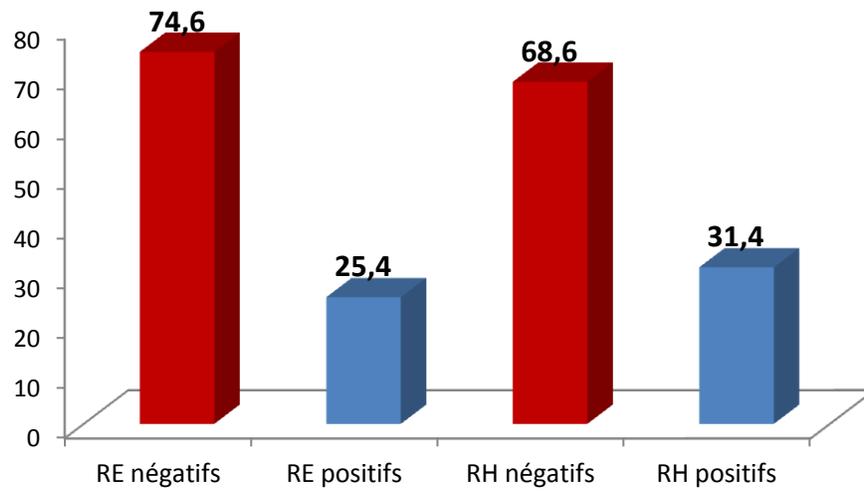
	Nombre de patientes n=67	%	IC à 95%
<b>Statut RE</b>			
RE <sup>+</sup>	17	25,4	[15,0-35,8]
RE <sup>-</sup>	50	74,6	[64,2-85]
<b>Statut RP</b>			
RP <sup>+</sup>	15	22,4	[12,4-32,4]
RP <sup>-</sup>	50	74,6	[64,2- 85]
Inconnu	2	3,0	[0,0-7,1]
<b>Statut RH</b>			
RH <sup>+</sup>		31,4	[20,3-42,5]
RE <sup>+</sup> RP <sup>+</sup>	11	16,4	[7,5-25,3]
RE <sup>+</sup> RP <sup>-</sup>	4	6,0	[0,3-11,7]
RE <sup>-</sup> RP <sup>+</sup>	4	6,0	[0,3-11,7]
RE <sup>+</sup> RP inconnu	2	3,0	[0,0-7,1]
RH <sup>-</sup>		68,6	[57,5-79,7]
RE <sup>-</sup> RP <sup>-</sup>	46	68,6	[57,5-79,7]

RE<sup>+</sup>, Récepteurs aux œstrogènes positifs; RE<sup>-</sup>, Récepteurs aux œstrogènes négatifs; RP<sup>+</sup>, Récepteurs à la Progestérone positifs ; RP<sup>-</sup>, Récepteurs à la Progestérone négatifs; RH, Statut des Récepteurs Hormonaux; RH<sup>+</sup>, les récepteurs hormonaux sont dits positifs lorsque les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont positifs ou lorsque au moins l'un de ces deux récepteurs est positif; RH<sup>-</sup>, les récepteurs hormonaux sont dits négatifs lorsque les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont négatifs.

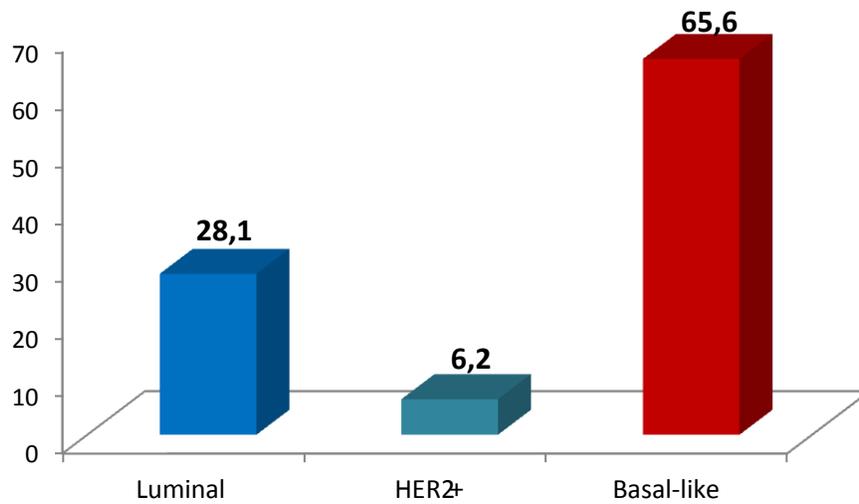
**Tableau 22** Sous-types moléculaires du cancer du sein observés chez 32 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* (classification de Goldhirsch)

Sous-type	Nombre de patientes n=32	%	IC à 95%
<b>Luminal</b>			
<i>Luminal A</i>			
RE <sup>+</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	6	18,8	[5,3- 32,3]
<i>Luminal B-like (HER2 négatif)</i>			
RE <sup>+</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup>	1	3,1	[0,0- 9,1]
RE <sup>-</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>-</sup>	2	6,2	[0,0- 14,6]
<i>Luminal B-like (HER2 positif)</i>			
RE <sup>+</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>+</sup>	0	0,0	
RE <sup>+</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>+</sup>	0	0,0	
RE <sup>-</sup> RP <sup>+</sup> HER2 <sup>+</sup>	0	0,0	
<b>HER2</b>			
RE <sup>-</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>+</sup>	2	6,2	[0,0- 14,6]
<b>Basal-like</b>			
RE <sup>-</sup> RP <sup>-</sup> HER2 <sup>-</sup>	21	65,6	[49,1- 82,1]

RE<sup>+</sup>, Récepteurs aux œstrogènes positifs; RE<sup>-</sup>, Récepteurs aux œstrogènes négatifs; RP<sup>+</sup>, Récepteurs à la Progestérone positifs ; RP<sup>-</sup>, Récepteurs à la Progestérone négatifs; HER2<sup>+</sup>, surexpression de HER2 ; HER2<sup>-</sup>, pas de surexpression de HER2



**Figure 34** Statut des récepteurs hormonaux RE et RP des 67 patientes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein



**Figure 35** Sous-types moléculaires des 32 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein

#### IV.5.2. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des cancers du sein triple négatif chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

L'âge moyen au diagnostic des patientes porteuses et atteintes d'un premier cancer du sein et de statut triple négatif, est de 43,24 ans ( $\pm 8,49$  ans) (Tableau 23). Parmi ces patientes, 38.1% sont âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic et 66,7% sont en pré-ménopause au moment du diagnostic. Le sein gauche est le plus souvent atteint avec 13 cas.

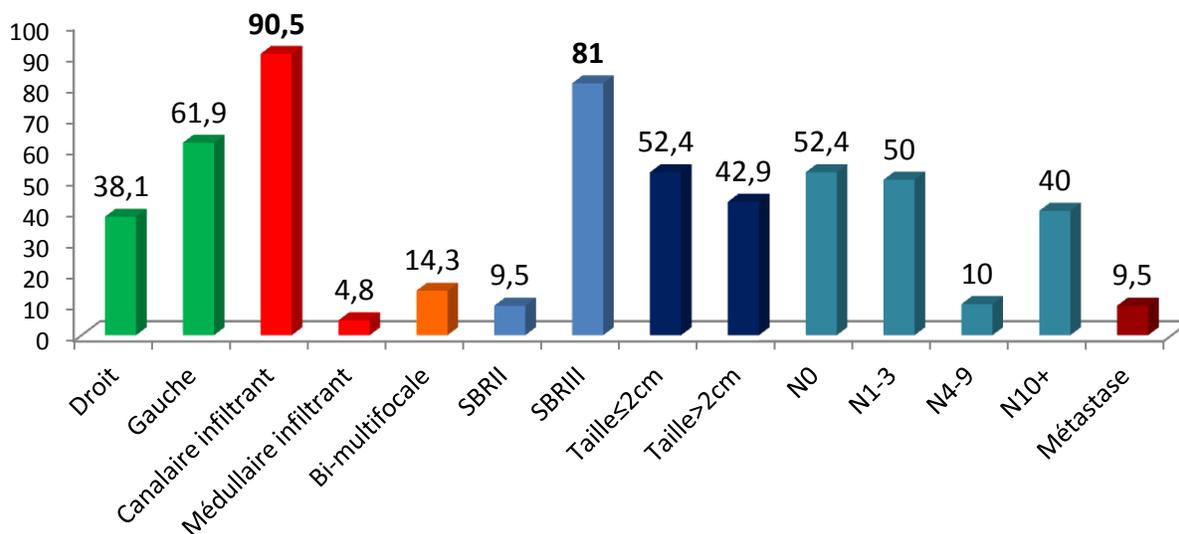
Le cancer est de type carcinome canalaire infiltrant dans 90% des cas. Le grade SBR III est le plus représenté (81%). La taille tumorale est supérieure à 2cm dans 43% des cas. Près de la moitié (47,6%) des patientes ont eu un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic. Le nombre de ganglions axillaires envahis est supérieur à 10 dans 40% des cas. Deux patientes avaient des métastases, l'une des métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses et cérébrales et l'autre des métastases péritonéales (Tableau 23 et Figure 36).

**Tableau 23** Caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer du sein triple négatif chez 21 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Caractéristiques	Nombre de patientes n=21	de %	IC à 95%
<b>Age au diagnostic</b>			
Médiane (min-max)	41(31-64)		
Moyenne (écart-type)	43,24 ( $\pm 8,49$ )		
<40 ans	8	38,1	[17,3-58,9]
<b>Statut Ménopause</b>			
Pré-ménopause	14	66,7	[46,5-86,9]
Ménopause	7	33,3	[13,1-53,5]
<b>Latéralité</b>			
Droit	8	38,1	[17,3-58,9]
Gauche	13	61,9	[41,1-82,7]
<b>Type histologique</b>			
Canalaire infiltrant	19	90,5	[78-103,0]
Médullaire infiltrant	1	4,8	[0,0-13,9]
Inconnu	1	4,8	[0,0-13,9]
<b>Bi ou multifocale</b>			
Oui	3	14,3	[0,0-29,3]
<b>Grade</b>			
II	2	9,5	[0,0-22,0]
III	17	81,0	[64,2-97,8]
Inconnu	2	9,5	[0,0-22,0]
<b>Taille (cm)</b>			
$\leq 2$	11	52,4	[31,0-73,8]
$> 2$	9	42,9	[21,7-64,1]
Inconnu	1	4,8	[0,0-13,9]
<b>Envahissement axillaire</b>			
Oui	10	47,6	[26,2-69,0]
Non	11	52,4	[31,0-73,8]
<b>Envahissement axillaire (oui)</b>			

N1-3	5	50,0	[28,6-71,4]
N4-9	1	10,0	[0,0-22,8]
N10+	4	40,0	[19,0-61,0]
<b>Métastases</b>			
Oui	2	9,5	[0,0-22,0]

N=Node ou ganglion



**Figure 36** Caractéristiques anatomo-pathologiques des 21 patientes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein de statut hormonal triple négatif (les données manquantes ne sont pas présentées sur le graphique, N=node pour ganglion, N0=absence d'envahissement ganglionnaire)

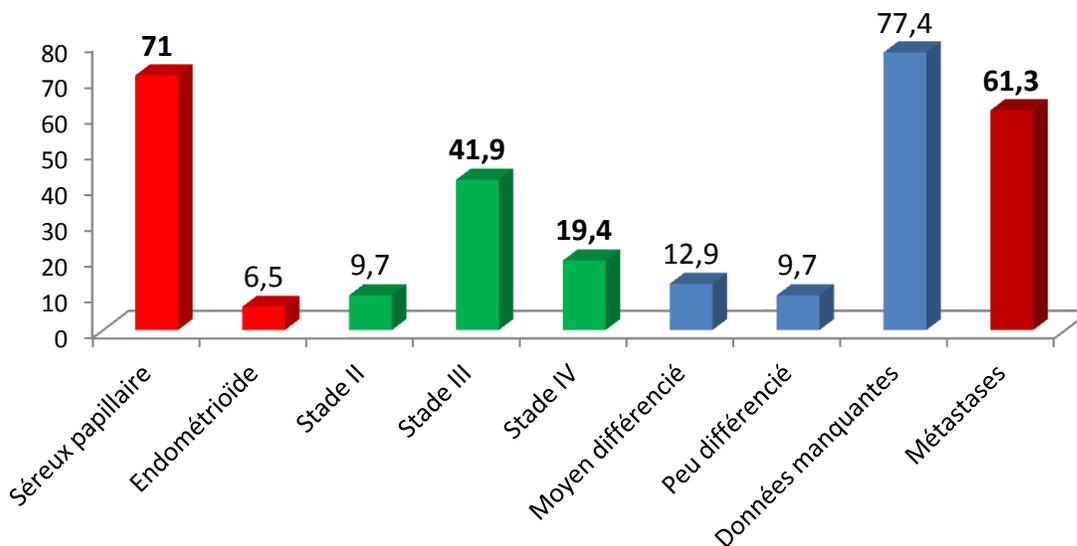
#### IV.6. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des cancers de l'ovaire chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

L'âge moyen au diagnostic des patientes porteuses *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire (premier cancer) est de 54,16 ans ( $\pm 9,58$  ans). L'âge au diagnostic est <50 ans dans 42% des cas (Tableau 24).

Le cancer de l'ovaire est diagnostiqué dans la majorité des cas à un stade avancé : 19 cas (86,4%) parmi les 22 cas pour lesquels nous disposons du stade tumoral ovarien, ont été identifiés à un stade avec une extension péritonéale (stade III de la classification FIGO) ou avec des métastases régionales (stade IV). La totalité des cancers de l'ovaire répertoriés sont de type épithélial : Il s'agit d'un adénocarcinome de type séreux papillaire dans 71% des cas et d'un adénocarcinome endométrioïde dans 6,5% des cas. Cependant, le type histologique n'a pas été précisé dans sept dossiers médicaux. Soixante-et-un pour cent présentaient soit un envahissement péritonéal soit des métastases (Tableau 24 et Figure 37).

**Tableau 24** Caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer de l’ovaire chez les patientes porteuses *3600del11* et atteintes (premier cancer) et porteuses de la mutation *BRCA1-300del11*

<b>Caractéristiques</b>	<b>Nombre de patientes n=31</b>	<b>de %</b>	<b>IC à 95%</b>
<b>Age au diagnostic</b>			
Médiane (min-max)	53(33-71)		
Moyenne (±écart-type)	54,16 (±9,58)		
<40 ans	1	3,2	[0,0-9,4]
40-49	12	38,7	[21,6-55,8]
50-59	10	32,3	[15,8-48,8]
≥60 ans	8	25,8	[10,4-41,2]
<b>Type histologique</b>			
Séreux papillaire	22	71,0	[55-87]
Endométrioïde	2	6,5	[0,0-15,2]
Inconnu	7	22,6	[7,9-37,3]
<b>Stade</b>			
II	3	9,7	[0,0-20,1]
III	13	41,9	[24,5-59,3]
IV	6	19,4	[5,5-33,3]
Inconnu	9	29,0	[13,0-45,0]
<b>Grade</b>			
Moyennement différencié	4	12,9	[1,1-24,7]
Peu différencié	3	9,7	[0,0-20,1]
Inconnu	24	77,4	[62,7-92,1]
<b>Métastases</b>			
Oui	19	61,3	[44,2-78,4]
Inconnu	6	19,4	[5,5-33,3]



**Figure 37** Caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer de l’ovaire chez les 31 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

#### **IV.7. Etude de l’histoire familiale des filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* dont les mères n’ont pas été testées**

Nous avons également étudié l’histoire familiale des 26 filles dont les mères n’ont pas été testées en vérifiant les cas de cancer des deux branches parentales qui figurent sur les arbres généalogiques des dossiers de famille :

-Il n’y a pas de cas de cancers du côté paternel dans les familles 366, 939, 1207, 1308, 1476, 1605, 2161, 2221, 2478 (père testé négatif), 2590, 3031, 3607. La branche maternelle comprend un, deux ou plusieurs cas de cancers liés à *BRCA1* (sein, ovaire et prostate) et parfois des apparentés testés positifs, porteurs de *3600del11* : dans deux familles 1207 et 2161, une tante maternelle a été testée et est porteuse de *3600del11*.

-Dans les familles 148, 160, 1945, 2481, 2581, 2667, 2852, 3079, 3347, les filles présentent un ou 2 apparentés paternels présentant un cancer non lié à *BRCA1* (cancer du colon, cancer des poumons, cancer du foie, cancer de l’utérus, cancer du rein) alors que dans la branche maternelle, nous trouvons, un, deux ou plusieurs cas de cancers liés à *BRCA1* (sein, ovaire et prostate) et des apparentés porteurs de *3600del11* : dans la famille 3347, une tante maternelle a été testée et est porteuse de *3600del11*.

-La famille 283 comprend dans la branche paternelle, une tante atteinte d’un cancer du sein à un âge tardif (75 ans) et une cousine d’un cancer du sein à un âge inconnu. Du côté maternel, outre la mère qui a été atteinte d’un cancer du sein à 47 ans, deux tantes maternelles ont été atteintes d’un cancer du sein, l’une à 60 ans et l’autre à 46 ans. Un oncle maternel a été atteint d’un cancer

digestif à 72 ans. La grand-mère maternelle a été atteinte d'un cancer de type inconnu à un âge inconnu.

-Dans la famille 99, la patiente fille a deux apparentés paternels au 2ème degré présentant, le premier, un cancer de l'estomac à 70 ans et le second, un mélanome à 79 ans. Du côté maternel, sa mère a été atteinte d'un cancer de l'ovaire à 75 ans et son grand père maternel a été atteint d'un cancer de la prostate à 75 ans. Deux cousines de la mère ont été atteintes la première d'un cancer de l'ovaire à 40 ans et la deuxième d'un cancer du sein à 60 ans.

-La fille appartenant à la famille 1283 a deux cousines paternelles atteintes d'un cancer du sein, l'une à 52 ans et l'autre à 49 ans. Du côté maternel, outre sa mère atteinte d'un cancer du sein à 49 ans, une tante a été atteinte d'un cancer généralisé à 34 ans et sa grande mère d'un cancer du sein à 34 ans.

-Dans la famille 733, la fille présente un grand père paternel atteint d'un cancer du pancréas et dont l'âge au diagnostic est inconnu. Du côté maternel, sa mère a été atteinte d'un cancer du sein à 37 ans et sa grande mère a été également atteinte d'un cancer du sein à 60 ans.

-Dans la famille 1916, les deux branches maternelle et paternelle sont responsables de l'hérédité, des membres des deux branches parentales ayant été testés et sont porteurs de *3600del11*.

#### **IV.8.Vérification de la normalité des données employées pour l'étude de l'anticipation génétique dans les 38 paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein ou de l'ovaire**

##### **IV.8.1. Récapitulatif des effectifs des paires mères-filles en fonction de la localisation du cancer**

Ce récapitulatif figure dans le Tableau 25 suivant.

**Tableau 25** Récapitulatif des effectifs des paires mères-filles en fonction de la localisation anatomique du cancer

<b>Localisation anatomique du cancer</b>	<b>Nombre de paires mères-filles n=38</b>
Sein	25
ovaire	13

#### IV.8.2. Récapitulatif des variables employées pour l'étude de l'anticipation génétique dans les 38 paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et la nature de leur distribution

Nous avons vérifié la normalité de la distribution des 34 données employées pour l'étude de l'anticipation génétique dans nos 38 paires mères-filles. La liste des variables employées pour l'étude de l'anticipation génétique dans ces 38 paires mères-filles et la nature de leur distribution (normale, oui/non) figure dans le Tableau 26. Dans notre étude, nous considérons que la variable suit la loi normale lorsque l'hypothèse de normalité n'est pas rejetée (test de Shapiro-Wilk,  $p < 0,05$ ). La vérification de la normalité des données, les résultats du test de Shapiro-Wilk et ceux du test de Levene ainsi que les figures correspondantes figurent en détail dans l'annexe 3 (cf.

A3.4. Vérification de la normalité de la distribution des 34 données employées pour l'étude de l'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles porteuses de *3600del11*).

**Tableau 26** Liste des variables concernant les paires mères-filles et la nature de leur distribution

Variable	Distribution normale oui/non
Age au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères	oui
Age au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles	oui
Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles	oui
Age au diagnostic du cancer du sein des 25 mères	oui
Age au diagnostic du cancer du sein des 25 filles	oui
Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 mères et les 25 filles	oui
Age au diagnostic du cancer de l'ovaire 13 mères	oui
Age au diagnostic du cancer de l'ovaire 13 filles	oui
Différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles	oui
Année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères	oui
Année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles	non
Différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire	non
Année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères	oui
Année du diagnostic du cancer du sein des 25 filles	oui
Différence d'année du diagnostic du cancer du sein	oui
Année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères	oui
Année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles	non
Différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire	oui
Année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire	oui
Année de naissance des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire	oui
Différence entre l'année de naissance des 38 filles et l'année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire	oui
Année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein	oui
Année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein	oui

Différence entre l'année de naissance des 25 filles et l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein	non
Année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire	oui
Année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire	oui
Différence entre l'année de naissance des 13 filles et l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire ou l'âge de la mère à la naissance de sa fille	oui
Age au test génétique des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire	oui
Age au test génétique des 25 filles atteintes d'un cancer du sein	non
Age au test génétique des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire	oui
Age des 25 filles à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de la famille	non
Age des 38 filles au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez les 38 mères	oui
Age des 25 filles au diagnostic d'un cancer du sein chez les 25 mères	oui
Age des 13 filles au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez les 13 mères	non

#### **IV.9. Distribution des 34 données utilisées dans l'étude de l'anticipation génétique**

Nous décrit les 34 variables utilisées dans l'étude de l'anticipation génétique dans 38 paires meres-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire en précisant : la moyenne, la médiane, l'intervalle interquartile, le minimum et maximum, l'écart-type, la variance, l'erreur standard et l'intervalle de confiance à 95 %. Les détails concernant ces variables figurent dans l'annexe 3 A.3.5. Distribution des 34 variables utilisées dans l'étude de l'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles

#### IV.10. Résultats de l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles issues de 37 familles différentes présentant le syndrome sein-ovaire lié à la mutation *3600del11*

La liste des 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire issues de 37 familles différentes dans lesquelles la mutation *BRCA1-3600del11* a été identifiée figure dans le Tableau 27. Le diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères a été effectué entre 1943 et 2010 et celui de leurs filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* entre 1981 et 2012.

Les résultats des calculs de risque d'être porteuse d'une mutation *BRCA1* pour les mères, effectués avec BOADICEA, figurent également dans ce tableau. Les probabilités calculées sont comprises entre 78,6% et 100% pour les mères non testées et pour les mères ayant été testées, elles sont comprises entre 24,3% et 100%. Ces probabilités sont cohérentes.

**Tableau 27** Localisation du cancer, âge au diagnostic, année du diagnostic des paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire lié à la mutation *3600del11*, statut génétique des mères et probabilités BOADICEA

Numéro de famille	Numéro de paire Mère/Fille	Type du cancer	Filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>		Mères porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et mères non testées		Statut génétique	% BOADICEA
			Age au diagnostic	Année du diagnostic	Age au diagnostic	Année du diagnostic		
148	1	sein	57	1989	42	1950	Non testée	88,4
160	2	sein	35	1985	25	1953	Non testée	100,0
283	3	sein	43	1981	47	1945	Non testée	98,6
366	4	sein	33	1998	36	1974	Non testée	91,8
733	5	sein	41	2004	37	1977	Non testée	99,0
939	6	sein	42	1990	42	1952	Non testée	92,0
1283	7	sein	50	2005	49	1976	Non testée	82,7
1308	8	sein	39	1996	45	1975	Non testée	90,5
1916	9	sein	38	2009	45	1982	Non testée	91,3
2161	10	sein	45	2011	49	1996	Non testée	100,0
2221	11	sein	49	1999	45	1955	Non testée	93,0
2478	12	sein	28	2001	43	1983	Non testée	99,9
2581	13	sein	56	2008	50	1971	Non testée	93,1
2590	14	sein	37	1985	22	1943	Non testée	99,7
2667	15	sein	38	2002	57	2002	Non testée	92,0
3031	16	sein	40	1986	41	1961	Non testée	78,6
39	17	sein	30	1995	41	1984	Porteuse	96,2
52	18	sein	50	2007	61	1995	Porteuse	100,0
182	19	sein	30	1998	55	1998	Porteuse	100,0
224	20	sein	36	1992	52	1983	Porteuse	88,6
262	21	sein	37	1998	53	1989	Porteuse	99,9
432	22	sein	32	2000	33	1981	Porteuse	98,9
701	23	sein	39	2003	45	1990	Porteuse	76,4

995	24	sein	32	2002	48	1996	Porteuse	98,1
1164	25	sein	38	2002	69	2000	Porteuse	24,3
99	26	ovaire	41	1990	75	1988	Non testée	99,7
1207	27	ovaire	41	2003	34	1967	Non testée	100,0
1476	28	ovaire	48	2005	49	1985	Non testée	100,0
1605	29	ovaire	47	2008	54	1993	Non testée	99,9
1945	30	ovaire	56	2007	74	1993	Non testée	81,8
2481	31	ovaire	69	2008	57	1968	Non testée	95,5
2852	32	ovaire	49	2008	58	1989	Non testée	99,8
3079	33	ovaire	47	2009	40	1966	Non testée	99,9
3347	34	ovaire	49	2010	58	2003	Non testée	100,0
3607	35	ovaire	54	2010	63	1990	Non testée	91,7
52	36	ovaire	46	1996	68	1991	Porteuse	100,0
2428	37	ovaire	52	2011	66	2000	Porteuse	97,9
3349	38	ovaire	33	2012	48	2010	Porteuse	99,9

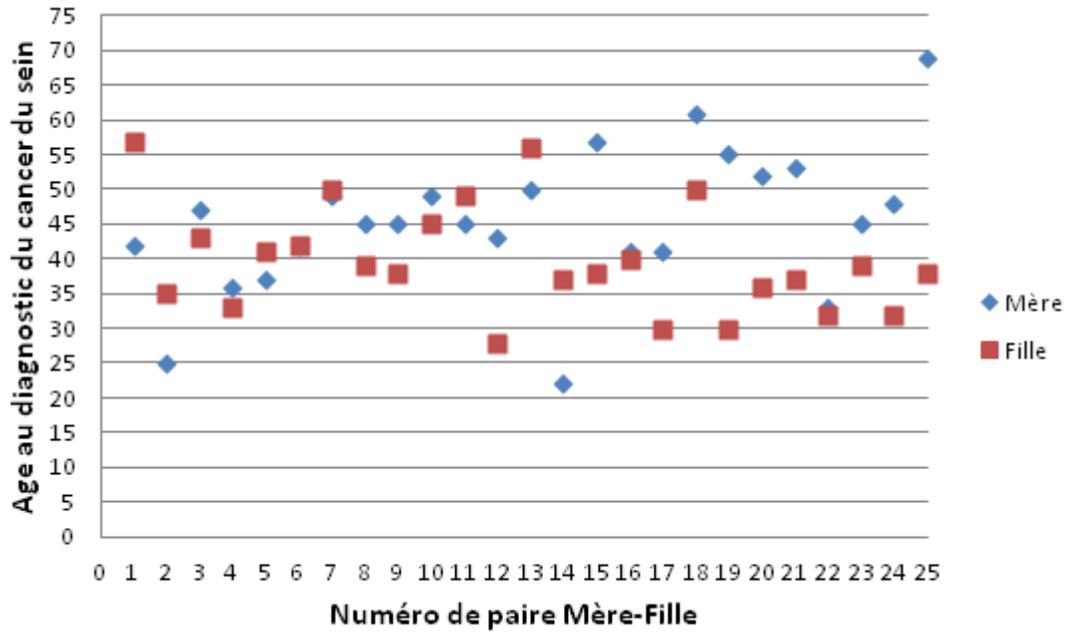
#### IV.9.1. Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des mères et celui de leurs filles, et année au diagnostic

L'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères est compris entre 22 et 69 ans et celui de leurs filles est compris entre 28 et 57 ans.

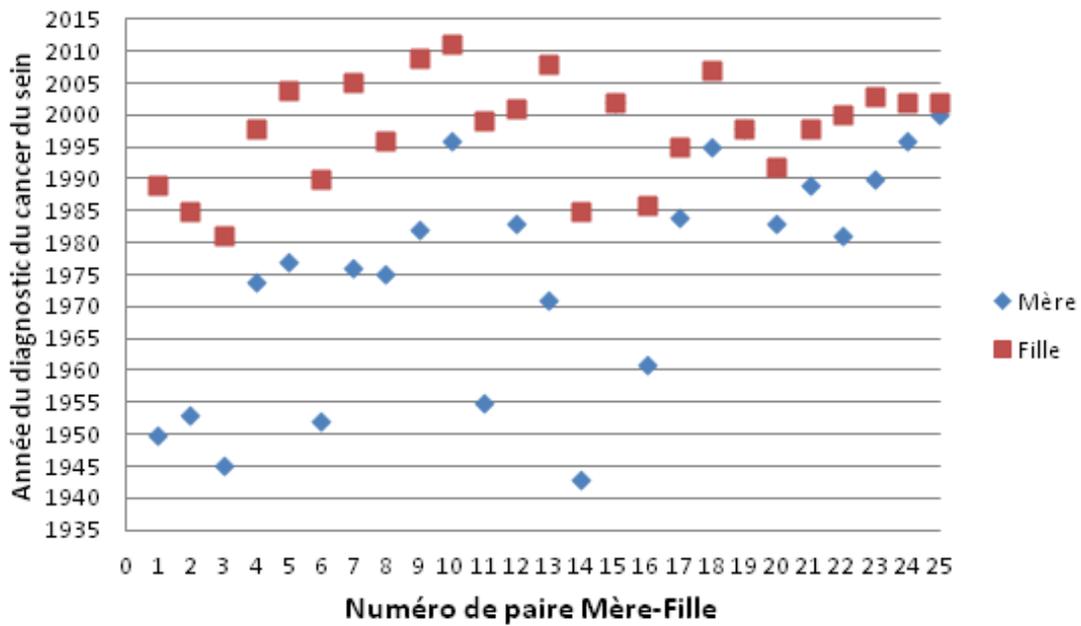
La majorité des mères (80%) ont un âge au diagnostic du cancer du sein supérieur à 40 ans mais inférieur à 50 ans (Tableau 28) (entre 40 et 50 ans, Figure 38) alors que la majorité de leurs filles (soit 64%) ont un âge au diagnostic du cancer du sein inférieur ou égal à 40 ans (entre 30 et 40 ans). Les mères ont développé un cancer du sein entre 1943 et 2002 et leurs filles ont développé le même type de cancer entre 1981 et 2011. Notons que le diagnostic du cancer du sein pour la totalité des mères et la grande majorité des filles, a été effectué avant 2005 (Figure 39).

**Tableau 28** Distribution d'âge au diagnostic des 25 mères et filles atteintes d'un cancer du sein issues de familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*

Classe (ans)	Mère		Fille	
	N	%	N	%
N=25				
≤40	5	20,0	16	64,0
40-50	14	56,0	7	28,0
>50	6	24,0	2	8,0



**Figure 38** Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 paires mères-filles issues de familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*



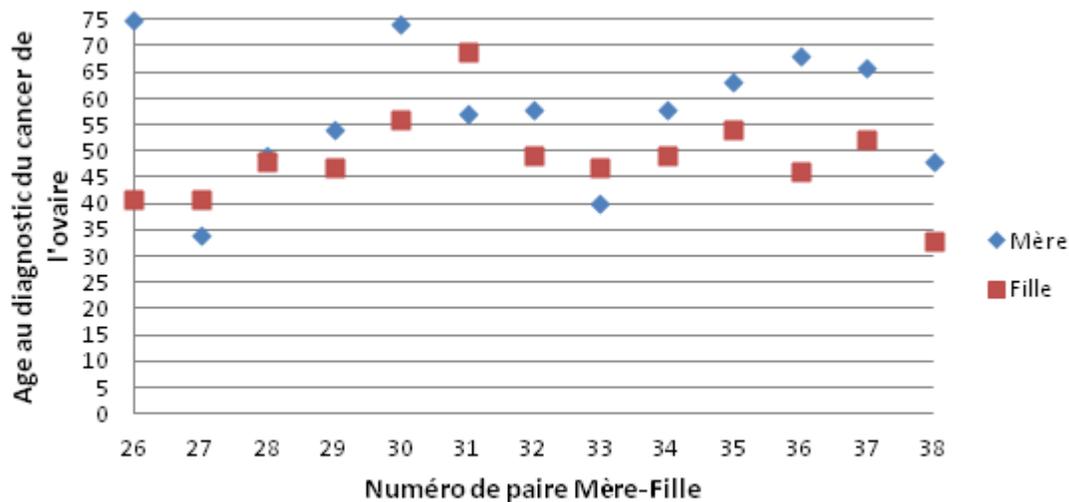
**Figure 39** Année du diagnostic du cancer du sein des 25 paires mères-filles issues de familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*

#### IV.9.2. Distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des mères et celui de leurs filles, et année au diagnostic

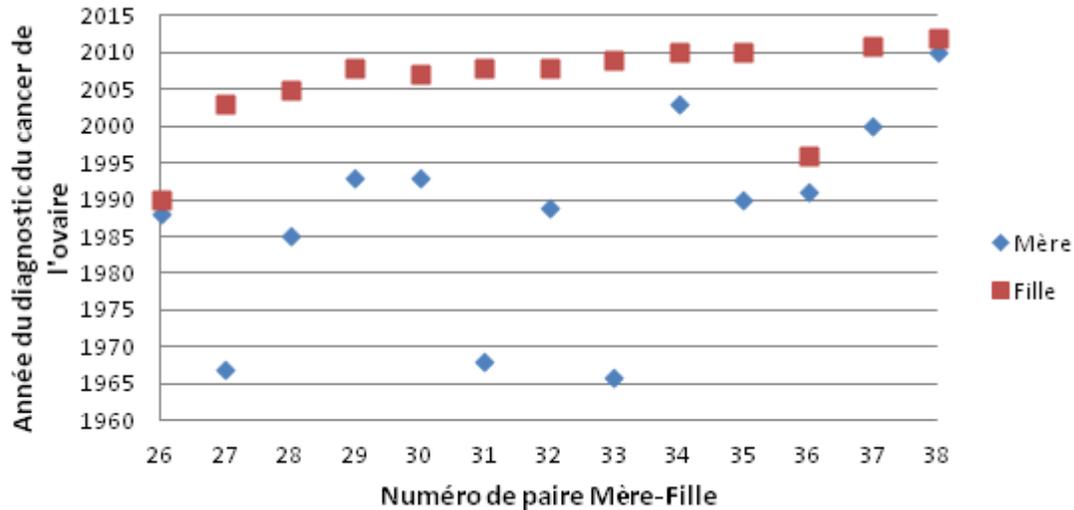
L'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères est compris entre 34 et 75 ans et celui de leurs filles est compris entre 33 et 69 ans. La majorité des mères (69,3%) ont développé un cancer de l'ovaire après l'âge de 50 ans (entre 50 et 65 ans, Figure 40, Tableau 29) alors que la majorité de leurs filles (69,2%) ont été atteintes d'un cancer de l'ovaire avant l'âge de 50 ans (entre 40 et 55 ans). Les mères ont développé un cancer de l'ovaire entre 1966 et 2010 et leurs filles ont développé le même type de cancer entre 1990 et 2012. La grande majorité des mères ont développé un cancer de l'ovaire avant 1995 alors que les filles ont été atteintes d'un cancer de l'ovaire après 2005 (Figure 41).

**Tableau 29** Distribution d'âge au diagnostic des 13 mères et filles atteintes d'un cancer de l'ovaire issues de familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*

Classe (ans)	Mère		Fille	
	N	%	N	%
N=13				
≤50	4	30,8	9	69,2
50-60	4	30,8	3	23,1
>60	5	38,5	1	7,7



**Figure 40** Distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 paires mères- filles issues de familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*



**Figure 41** Année du diagnostic du cancer de l’ovaire des 13 paires mères-filles issues de familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*

### IV.9.3. Différence d’âge au diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les 38 paires mères-filles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*

Nous avons trouvé une différence significative d’âge au diagnostic de  $6,55 \pm 11,92$  ( $p=0,002$ ) entre l’âge moyen au diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire des 38 mères et celui de leurs filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* (Tableau 30). La moyenne de la différence d’année au diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire est de  $20,24 \pm 13,56$  ans.

L’âge moyen au diagnostic des mères atteintes d’un cancer du sein est de  $45,28 \text{ ans} \pm 10,26$  ans et celui de leurs filles atteintes et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d’un cancer du sein est de  $39,80 \pm 7,79$  ans (Tableau 30). L’écart-type des mères indiquent plus de dispersion que celui de leurs filles. La différence d’âge au diagnostic entre les mères et leurs filles porteuses et atteintes d’un cancer du sein est de  $5,48 \pm 11,57$  ans et est statistiquement significative ( $p=0,026$ ). La moyenne de la différence d’année au diagnostic du cancer du sein est de  $21,40 \pm 13,52$  ans.

L’âge moyen au diagnostic des filles porteuses et atteintes d’un cancer de l’ovaire est significativement inférieur à celui de leurs mères porteuses et atteintes du même type de cancer : respectivement  $48,62 \pm 8,57$  ans et  $57,23 \pm 12,33$  ans ( $p=0,032$ ) (Tableau 30). La différence d’âge au diagnostic entre les mères et leurs filles porteuses et atteintes d’un cancer de l’ovaire est de  $8,61 \pm 12,76$  ans. La moyenne de la différence d’année au diagnostic du cancer de l’ovaire est de  $18 \pm 13,89$  ans.

**Tableau 30** Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Type du cancer	Nombre de paires mères-filles	Age au diagnostic (années) (moyenne±écart-type)				Différence d'âge au diagnostic (années) (moyenne±écart-type)		Test T apparié	
		Filles	Intervalle de confiance 95% de Mères à	Mères	Intervalle de confiance 95% de	Intervalle de confiance 95%	de	t	p
Sein ou ovaire	38	42,82±9,01	39,85-45,78	49,37±12,27	45,33-53,40	6,55±11,92	2,64-10,47	3,390	0,002*
Sein	25	39,80±7,79	36,58-43,02	45,28±10,26	41,04-49,52	5,48±11,57	0,70-10,26	2,368	0,026*
Ovaire	13	48,62±8,57	43,43-53,80	57,23±12,33	49,78-64,68	8,61±12,76	0,90-16,33	2,434	0,032*

#### **IV.9.4. Etude de corrélation entre les différentes variables de l'étude de la différence d'âge au diagnostic dans les 38 paires mères-filles**

##### **IV.9.4.1. Etude de corrélation entre les différentes variables dans le sous-groupe des 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein**

L'année de naissance de la mère et l'année de naissance de la fille sont corrélées positivement (coefficient de Spearman=0,888 ;  $p<0,0001$ ) (Tableau 31). L'âge au diagnostic du cancer du sein de la fille n'est pas corrélé à celui de la mère (coefficient de Spearman=0,216 ;  $p=0,301$ ). Cependant, l'année du diagnostic du cancer de la mère et celui de sa fille sont corrélées positivement (coefficient de Spearman=0,589 ;  $p=0,002$ ).

L'âge au diagnostic du cancer du sein de la fille est corrélé positivement à :

- son âge au test génétique (coefficient de Spearman=0,672 ;  $p<0,0001$ )
- son âge à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de sa famille (coefficient de Spearman=0,662 ;  $p<0,0001$ )
- son âge à la première imagerie (coefficient de Spearman=0,831 ;  $p<0,0001$ )

L'âge au diagnostic du cancer du sein de la fille est corrélé négativement à (Tableau 31) :

- son année de naissance (coefficient de Spearman=-0,623 ;  $p=0,001$ )
- l'année de naissance de sa mère (coefficient de Spearman=-0,562 ;  $p=0,003$ ) (Figure 42)

L'âge au diagnostic du cancer du sein de la mère est corrélé positivement à (Tableau 31) :

- l'année du diagnostic du cancer du sein de la fille (coefficient de Spearman=0,455 ;  $p=0,022$ ) (Figure 43)
- l'année du diagnostic de son cancer du sein (coefficient de Spearman=0,654 ;  $p<0,0001$ )
- l'âge de la fille au diagnostic du cancer du sein de sa mère (coefficient de Spearman=0,815 ;  $p<0,0001$ )

La différence d'âge au diagnostic du cancer du sein est corrélée positivement à (Tableau 31) :

- l'année de naissance de la fille (coefficient de Spearman=0,616 ;  $p=0,001$ ) (Figure 44)
- l'année de naissance de la mère (coefficient de Spearman=0,528 ;  $p=0,007$ ) (Figure 45)
- l'année du diagnostic du cancer du sein de la mère (coefficient de Spearman=0,838 ;  $p<0,0001$ )

-l'âge au diagnostic du cancer du sein de la mère (coefficient de Spearman=0,667 ;  $p<0,0001$ ) (Figure 46)

-l'âge de la fille au diagnostic du cancer du sein de la mère (coefficient de Spearman=0,684 ;  $p<0,0001$ )

La différence d'âge au diagnostic du cancer du sein est corrélée négativement à (Tableau 31) :

-l'âge de la fille au test génétique (coefficient de Spearman=-0,579 ;  $p=0,002$ )

-l'âge de la fille à la première consultation d'oncogénétique (coefficient de Spearman=-0,568 ;  $p=0,003$ )

-l'âge de la fille à la première imagerie mammaire (coefficient de Spearman=-0,488 ;  $p=0,040$ )

-la différence d'année du diagnostic du cancer du sein (coefficient de Spearman=-0,912 ;  $p<0,0001$ )

La différence d'année au diagnostic des cancers du sein de la mère et de la fille est corrélée positivement à (Tableau 31) :

-l'âge au diagnostic du cancer du sein de la fille (coefficient de Spearman=0,522 ;  $p=0,007$ ) (Figure 47)

-l'âge de la fille au moment du test génétique (coefficient de Spearman=0,615 ;  $p=0,001$ )

-l'âge de la fille à la première imagerie mammaire (coefficient de Spearman=0,621 ;  $p=0,006$ )

-la différence d'année de naissance (coefficient de Spearman=0,455 ;  $p=0,022$ ) (Figure 48)

La différence d'année au diagnostic des cancers du sein de la mère et de la fille est corrélée négativement à (Tableau 31) :

-l'année de naissance de la fille (coefficient de Spearman=-0,653 ;  $p<0,0001$ ) (Figure 49)

-l'année de naissance de la mère (coefficient de Spearman=-0,715 ;  $p<0,0001$ ) (Figure 50)

-l'âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein de sa mère (coefficient de Spearman=-0,800 ;  $p<0,0001$ )

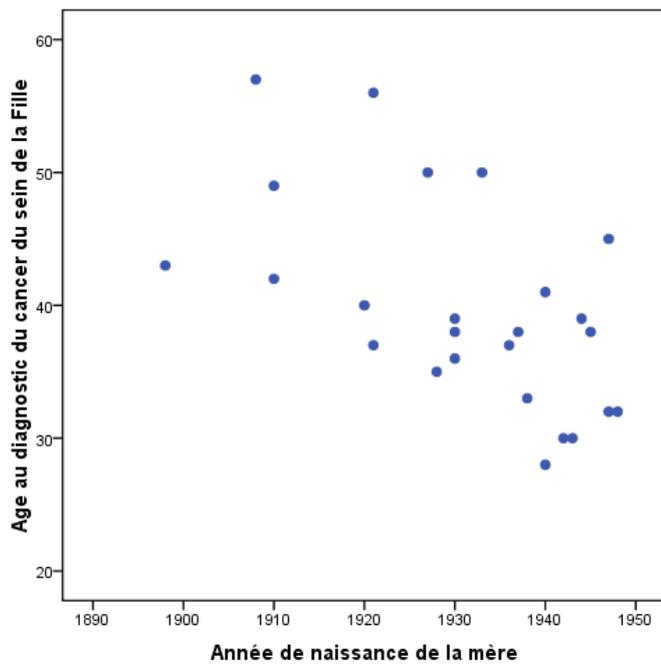
-l'âge au diagnostic du cancer du sein de la mère (coefficient de Spearman=-0,576 ;  $p=0,003$ ) (Figure 51)

-l'année du diagnostic du cancer du sein de la mère (coefficient de Spearman=-0,922 ;  $p<0,0001$ )

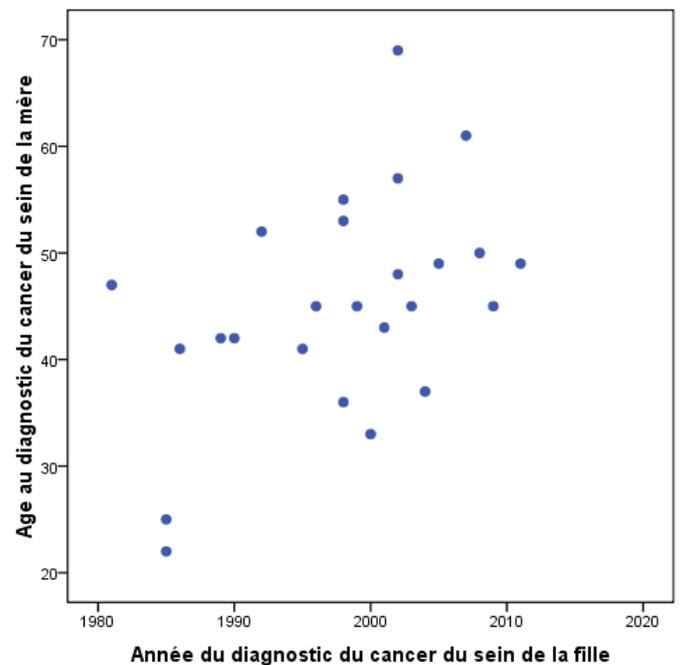
Les figures présentant l'ensemble des résultats des analyses de corrélations entre les variables employées dans l'étude de l'anticipation génétique dans les 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein, sont présentées dans l'annexe A3 (A3.6.1. Figures présentant les corrélations positives et négatives entre les variables concernant les 25 filles et les 25 mères atteintes d'un cancer du sein lié à *3600del11*).

**Tableau 31** Test de corrélation bivariée pour les 25 paires de mères-filles issues de la branche d'hérédité associée à la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d'un cancer du sein

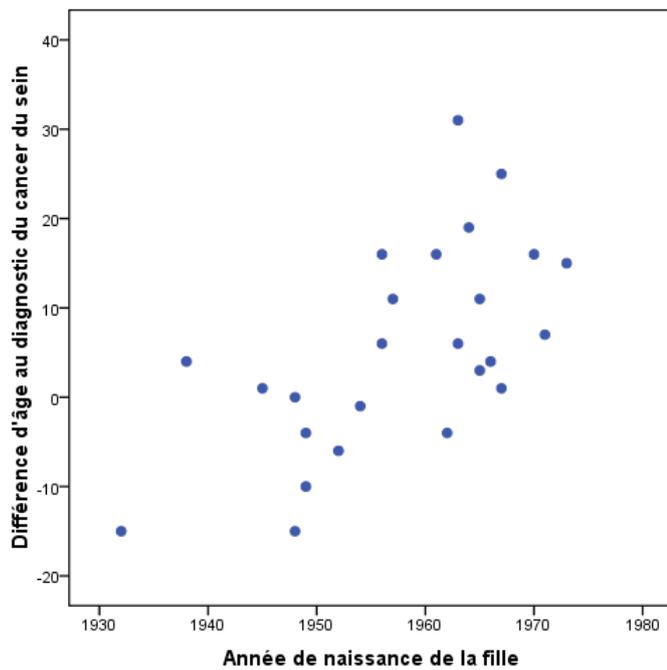
N=25		Année de naissance de la fille	Age au diagnostic du cancer du sein de la fille	Année du diagnostic du cancer du sein de la fille	Age de la fille au test génétique	Age de la fille à la première consultation d'oncogénétique membre de la famille	Age de la fille à la première imagerie mammaire (N=18)	Année de naissance de la mère	Age au diagnostic de la mère	Année du diagnostic de la mère	Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein	Différence d'année au diagnostic du cancer du sein	Différence d'année de naissance
Année de naissance de la fille	Coefficient	1,000	-,623**	,570**	-,908**	-,898**	-,655**	,888**	,173	,743**	,616**	-,653**	-,309
	p	.	,001	,003	,000	,000	,003	,000	,409	,000	,001	,000	,133
Age au diagnostic du premier cancer du sein de la fille	Coefficient	-,623**	1,000	,228	,672**	,662**	,831**	-,562**	,216	-,337	-,487*	,522**	,203
	p	,001	.	,273	,000	,000	,000	,003	,301	,099	,014	,007	,330
Année du diagnostic du cancer du sein de la fille	Coefficient	,570**	,228	1,000	-,429*	-,417*	,046	,511**	,455*	,589**	,227	-,279	-,0182
	p	,003	,273	.	,033	,038	,857	,009	,022	,002	,275	,177	,383
Age de la fille au diagnostic du premier cancer du sein chez sa mère	Coefficient	,350	,050	,500*	-,258	-,268	-,206	,466*	,815**	,847**	,684**	-,800**	-,439*
	p	,087	,813	,011	,213	,195	,412	,019	,000	,000	,000	,000	,028
Age au test génétique de la fille	Coefficient	-,908**	,672**	-,429*	1,000	,989**	,689**	-,803**	-,080	-,631**	-,579**	,615**	,279
	p	,000	,000	,033	.	,000	,002	,000	,703	,001	,002	,001	,176
Année de naissance de la mère	Coefficient	,888**	-,562**	,511**	-,803**	-,802**	-,659**	1,000	,114	,774**	,528**	-,715**	,304
	p	,000	,003	,009	,000	,000	,003	.	,587	,000	,007	,000	,140
Age au diagnostic du premier cancer du sein de la mère	Coefficient	,173	,216	,455*	-,080	-,067	-,005	,114	1,000	,654**	,667**	-,576**	,367
	p	,409	,301	,022	,703	,750	,985	,587	.	,000	,000	,003	,134
Année du diagnostic cancer du sein de la mère	Coefficient	,743**	-,337	,589**	-,631**	-,632**	-,527**	,774**	,654**	1,000	,838**	-,922**	-,667**
	p	,000	,099	,002	,001	,001	,025	,000	,000	.	,000	,000	,000



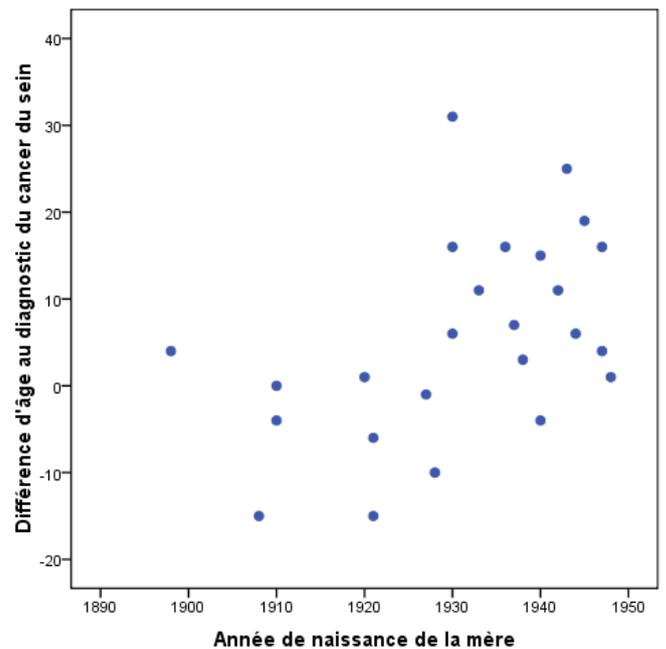
**Figure 42** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles et l'année de naissance de leurs mères (coefficient de Spearman=-0,562 ; p=0,003)



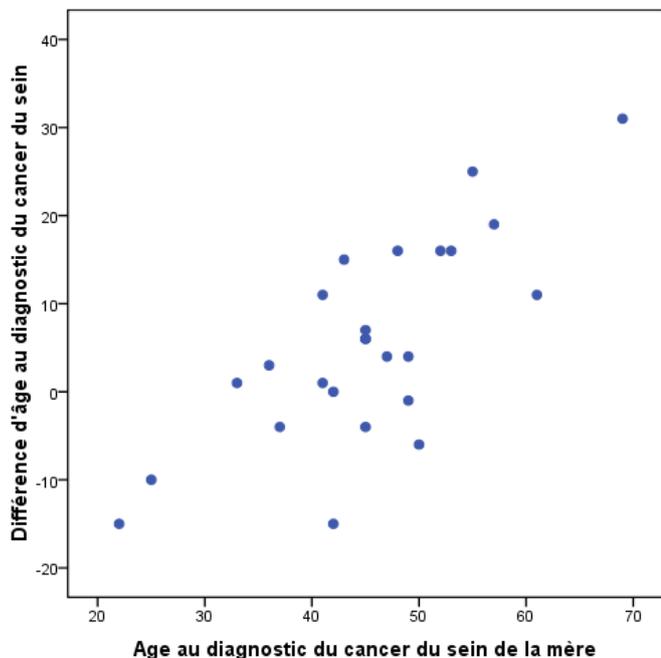
**Figure 43** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 filles (coefficient de Spearman=0,455 ; p=0,022)



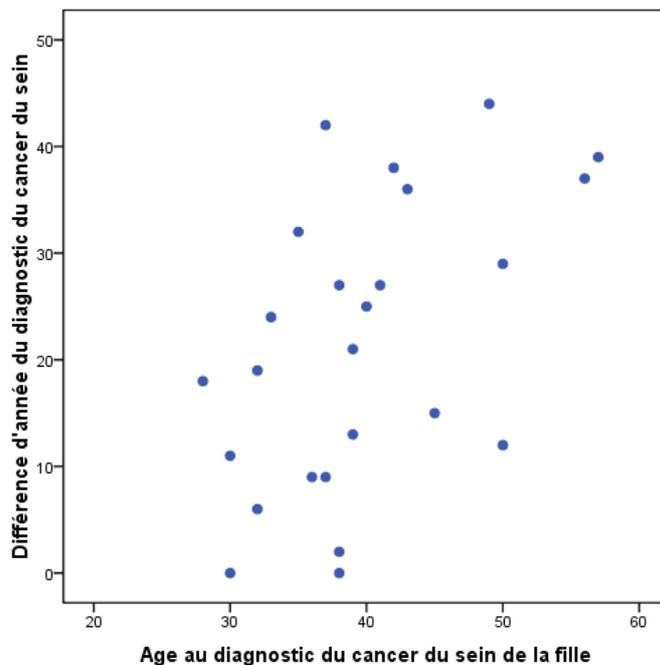
**Figure 44** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'année de naissance des 25 filles (coefficient de Spearman=0,616 ; p=0,001)



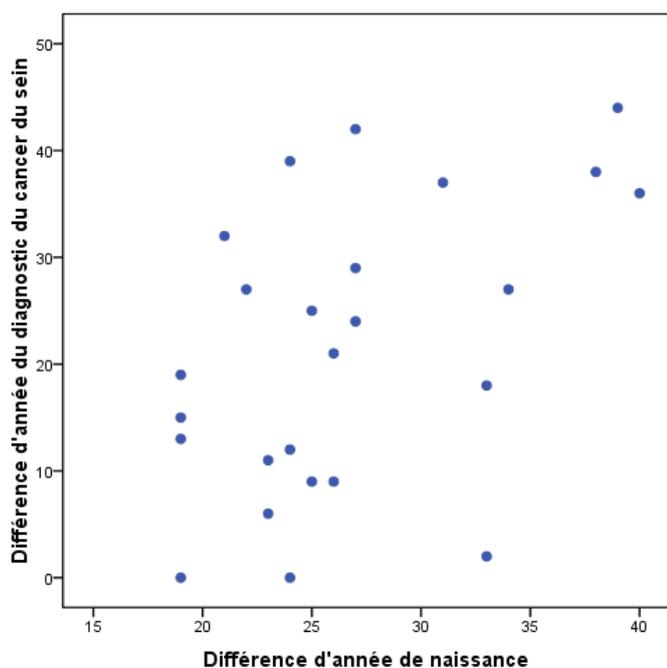
**Figure 45** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'année de naissance des 25 mères (coefficient de Spearman=0,528 ; p=0,007)



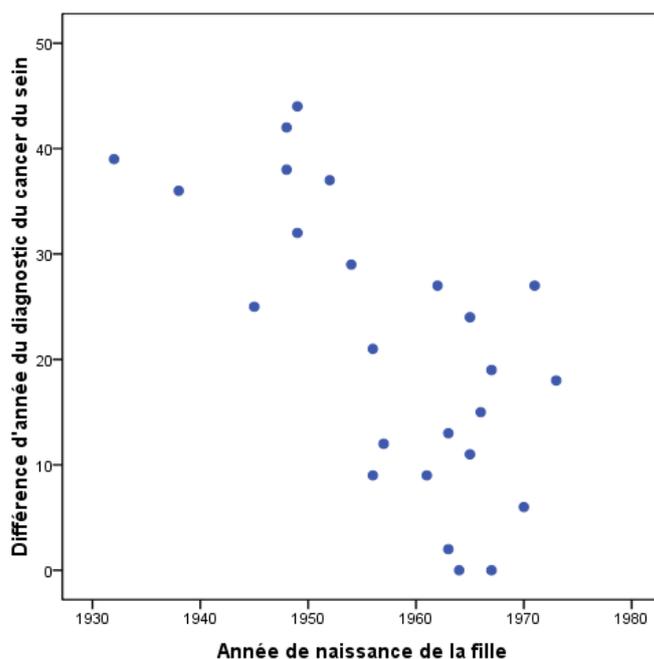
**Figure 46** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères (coefficient de Spearman=0,667 ;  $p < 0,0001$ )



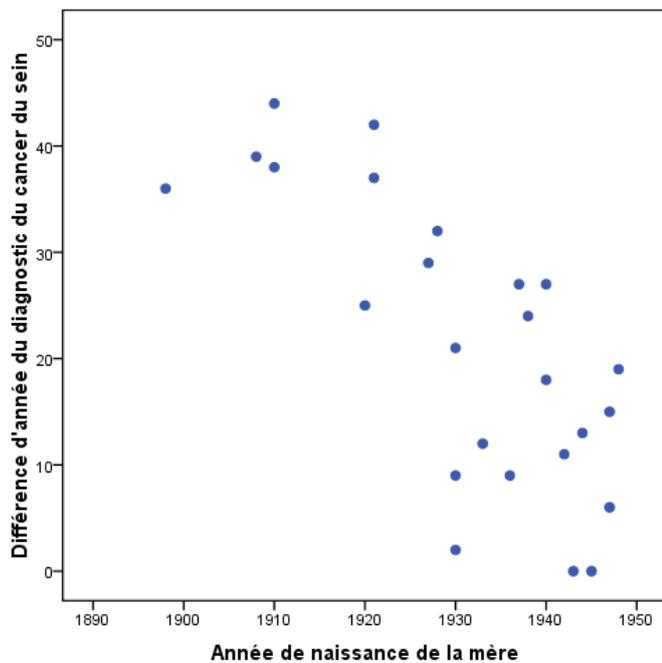
**Figure 47** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles (coefficient de Spearman=0,522 ;  $p = 0,007$ )



**Figure 48** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein la différence d'année de naissance dans les paires mères-filles (coefficient de Spearman=0,455 ;  $p = 0,022$ )



**Figure 49** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles et l'année de naissance des 25 filles (coefficient de Spearman=-0,653 ;  $p < 0,0001$ )



**Figure 50** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les paires mères-filles et l'année de naissance des 25 mères issues de familles avec la mutation *BRCA1-3600del11* (coefficient de Spearman=-0,715 ;  $p<0,0001$ )



**Figure 51** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les paires mères-filles et l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères issues de familles avec la mutation *BRCA1-3600del11* (coefficient de Spearman=-0,576 ;  $p=0,003$ )

#### **IV.9.4.2. Etude de corrélation entre les variables dans les 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire**

L'année de naissance de la mère et celle de sa fille sont corrélées positivement (coefficient de Spearman=0,766 ;  $p=0,002$ ) (Tableau 32). Cependant, l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire de la mère et celle de sa fille ne sont pas corrélées (coefficient de Spearman=0,512 ;  $p=0,073$ ). L'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire de la fille n'est pas corrélé à celui de la mère non plus (coefficient de Spearman=0,331 ;  $p=0,269$ ).

L'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles est positivement corrélé à :

- leur âge au moment du test génétique (0,866 ;  $p<0,0001$ )

- leur âge à la première échographie ou scanner ovarien (0,744 ;  $p=0,014$ )

L'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères est positivement corrélé à :

- l'âge des 13 filles au diagnostic du cancer de l'ovaire de leurs mères (0,822 ;  $p=0,001$ )

L'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères est négativement corrélé à :

- l'année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire (-0,728 ;  $p=0,005$ )

La différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et leurs 13 filles est positivement corrélé à :

- l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des mères (0,767 ;  $p=0,002$ ) (Figure 52)

- l'année du diagnostic de l'ovaire des mères (0,590 ;  $p=0,034$ ) (Figure 53)

- l'âge des filles au diagnostic du cancer de l'ovaire des mères (0,741 ;  $p=0,004$ )

La différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et leurs 13 filles est négativement corrélé à :

- la différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et leurs 13 filles (-0,888 ;  $p<0,0001$ )

La différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et leurs 13 filles est négativement corrélé à :

- l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des mères (-0,544 ;  $p=0,049$ ) (Figure 54)

- l'année du diagnostic de l'ovaire des mères (-0,750 ;  $p=0,003$ ) (Figure 55)

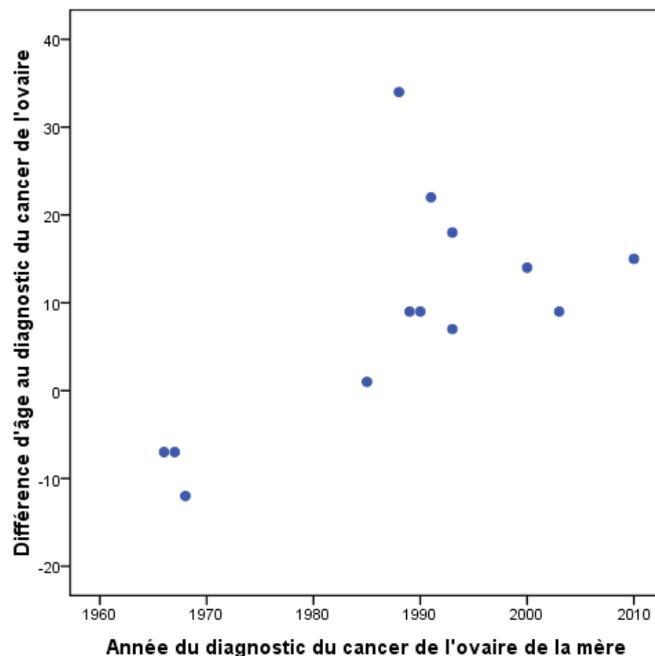
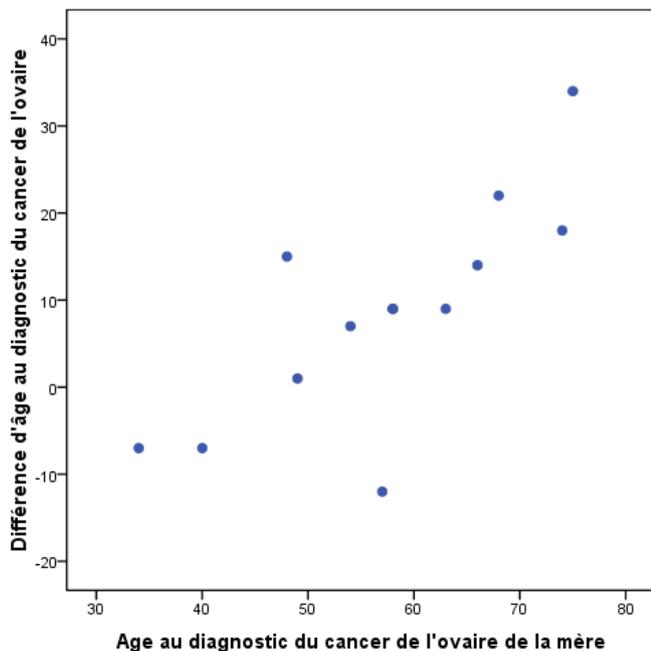
- l'âge des filles au diagnostic du cancer de l'ovaire des mères (-0,688 ;  $p=0,009$ )

Les figures présentant les résultats d'analyse de corrélations positives et négatives entre les variables employées dans l'étude de l'anticipation génétique dans les 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire, sont présentées dans l'annexe A3 (A3.6.2. Figures

présentant les corrélations positives et négatives entre les variables concernant les 13 filles et les 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire lié à *3600del11*)

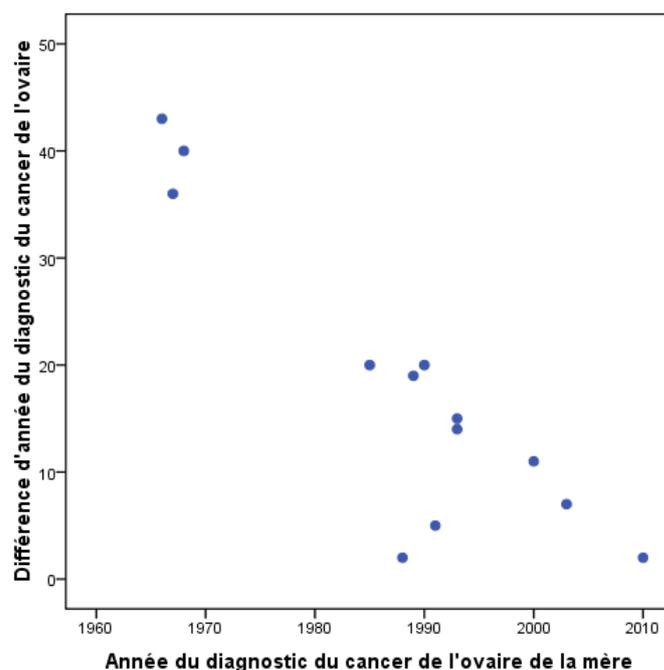
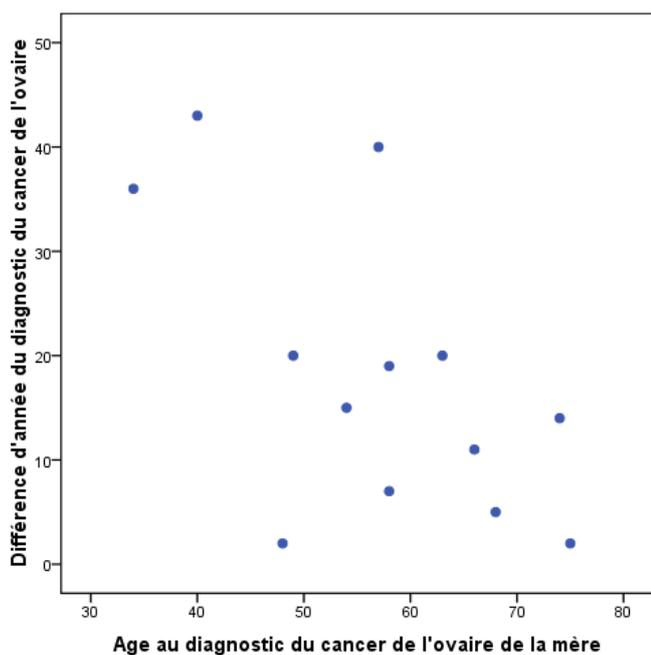
**Tableau 32** Test de corrélation bivariée pour les 13 paires de mères-filles issues de la branche d'hérédité associée à la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire

N=13		Année de naissance de la fille	Age au diagnostic du cancer de l'ovaire de la fille	Année du diagnostic du cancer de l'ovaire de la fille	Age de la fille au diagnostic du cancer de l'ovaire de la mère	Age de la fille au test génétique	Année de naissance de la mère	Age au diagnostic du cancer de l'ovaire de la mère	Année du diagnostic de l'ovaire de la mère	Différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire	Différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire	Age de la fille à la première échographie ou scanner	Différence d'année de naissance
Année de naissance de la fille	Coefficient	1,000	-,490	,488	-,381	-,729**	,766**	-,728**	,167	-,272	,064	-,365	-,285
	p	.	,089	,091	,199	,005	,002	,005	,586	,369	,837	,300	,345
Age au diagnostic du premier cancer de l'ovaire de la fille	Coefficient	-,490	1,000	,251	,304	,866**	-,323	,331	,023	-,222	,380	,744*	,042
	p	,089	.	,407	,312	,000	,282	,269	,939	,466	,200	,014	,893
Année du diagnostic du cancer de l'ovaire de la fille	Coefficient	,488	,251	1,000	,093	-,012	,531	-,240	,512	-,128	-,007	,166	-,418
	p	,091	,407	.	,763	,968	,062	,430	,073	,677	,982	,646	,155
Age de la fille au diagnostic d'un cancer de l'ovaire de la mère	Coefficient	-,381	,304	,093	1,000	,345	-,047	,822**	,739**	,741**	-,688**	-,165	-,176
	p	,199	,312	,763	.	,248	,879	,001	,004	,004	,009	,649	,566
Age de la fille au test génétique	Coefficient	-,729**	,866**	-,012	,345	1,000	-,601*	,528	-,074	,015	,254	,711*	,212
	p	,005	,000	,968	,248	.	,030	,063	,809	,961	,402	,021	,488
Année de naissance de la mère	Coefficient	,766**	-,323	,531	-,047	-,601*	1,000	-,476	,539	-,086	-,229	-,243	-,756**
	p	,002	,282	,062	,879	,030	.	,100	,057	,781	,452	,498	,003
Age au diagnostic du premier cancer de l'ovaire de la mère	Coefficient	-,728**	,331	-,240	,822**	,528	-,476	1,000	,344	,767**	-,554*	,073	,207
	p	,005	,269	,430	,001	,063	,100	.	,249	,002	,049	,841	,497
Année du diagnostic du cancer de l'ovaire de la mère	Coefficient	,167	,023	,512	,739**	-,074	,539	,344	1,000	,590*	-,750**	-,302	-,631*
	p	,586	,939	,073	,004	,809	,057	,249	.	,034	,003	,397	,021



**Figure 52** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (0,767 ;  $p=0,002$ )

**Figure 53** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (0,590 ;  $p=0,034$ )



**Figure 54** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (-0,544 ;  $p=0,049$ )

**Figure 55** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (-0,750 ;  $p=0,003$ )

#### **IV.9.5. Données sur le profil tumoral du cancer du sein et de l’ovaire, le dépistage et les circonstances du diagnostic d’un cancer du sein ou de l’ovaire des filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et de leurs mères**

##### **IV.9.5.1. Données sur le profil tumoral du cancer du sein des 25 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et de leurs mères**

###### ***IV.9.5.1.1. Données sur le profil tumoral du cancer du sein des 25 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11****

Sur les 25 cancers du sein diagnostiqués chez les filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, nous disposions du statut des récepteurs hormonaux (RH) pour 21 d’entre elles parmi lesquelles 14 ont présenté une tumeur mammaire de statut RH négatif, (Tableau 33) et dont huit sont de grade 3 et 6 de grade inconnu.

Sur les 15 filles de grade tumoral connu, 13 sont de grade tumoral élevé (SBR III).

Sur les 20 tumeurs pour lesquelles nous disposions de la taille tumorale, des données sur l’envahissement ganglionnaire et la progression métastatique, et pour lesquelles nous avons pu déterminer le stade tumoral, 7 sont de stade avancé III-IV.

Au total parmi les 22 cancers du sein des filles pour lesquelles nous détenons au moins une des données suivantes : -soit le statut des récepteurs hormonaux, soit le grade tumoral, soit le stade tumoral, toutes présentent au moins l’un des critères de mauvais pronostic d’une tumeur mammaire (Tableau 34). De plus, 12 présentent au moins deux critères de gravité ; 7 avec un statut RH négatif et un grade SBR III, une avec un grade SBR III et un stade III-IV.

###### ***IV.9.5.1.2. Données sur le profil tumoral du cancer du sein des 25 mères des filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11****

Nous disposions du statut RH pour 7 cancers du sein parmi les 25 diagnostiqués chez les mères qui sont incluses dans notre étude (Tableau 33). Trois tumeurs parmi les 7 sont de statut RH positif. Cinq mères parmi les 6 mères pour lesquelles nous disposions du grade tumoral, ont présenté une tumeur de grade SBR III. Sept tumeurs ont été diagnostiquées à un stade  $\leq$  II. Parmi les neuf tumeurs pour lesquelles nous disposions d’au moins une caractéristique anatomo-pathologique de leurs tumeurs mammaires, cinq ont présenté au moins un critère de mauvais pronostic (RH négatif ou grade SBR III) (Tableau 34). Les sept tumeurs mammaires dont nous disposions du stade, ont été diagnostiquées à un stade  $<$  III.

**Tableau 33** Statut des récepteurs hormonaux, grade et stade tumoral des cancers du sein diagnostiqués dans les 25 paires mères-filles issues des familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11*

Statut RH	Filles N=25		Mères N=25	
	N	%	N	%
positif	7	28,0	3	12,0
négatif	14	56,0	4	16,0
inconnu	4	16,0	18	72,0
<b>Grade tumoral (SBR)</b>				
I	0	0,0	1	4,0
II	2	8,0	0	0,0
III	13	52,0	5	24,0
inconnu	10	40,0	19	76,0
<b>Stade tumoral <sup>a</sup></b>				
0	2	8,0	1	4,0
Ia	5	20,0	2	8,0
IIa-IIb	6	24,0	4	16,0
IIIa	6	24,0	0	0,0
IV	1	4,0	0	0,0
inconnu	5	20,0	18	72,0

<sup>a</sup> le stade de la tumeur mammaire a été estimé selon la classification clinique TNM (7<sup>ème</sup> édition 2009)

**Tableau 34** Profil tumoral des cancers du sein diagnostiqués dans les 25 paires mères-filles

Numéro de famille	Récepteurs hormonaux négatifs	Critères de gravité d'une tumeur mammaire				
		Filles (n=25)		Mères (n=25)		
		Grade 3	Stade III-IV (Estimation selon TNM 2009)	Récepteurs hormonaux négatifs	Grade 3	Stade III-IV (Estimation selon TNM 2009)
148			X	inconnu	inconnu	inconnu
160		X	X	inconnu	inconnu	inconnu
283	inconnu	X	X	inconnu	inconnu	inconnu
366	X	X	X	inconnu	inconnu	inconnu
733	X	X		inconnu	inconnu	inconnu
939	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
1283	X	X	X	inconnu	inconnu	inconnu
1308	X	inconnu		inconnu	inconnu	inconnu
1916	X	X	X	inconnu	X	inconnu
2161			X	inconnu	inconnu	inconnu
2221	X	inconnu		inconnu	inconnu	inconnu
2478	Inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
2581	X	X		inconnu	inconnu	inconnu
2590		inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
2667	X	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
3031	X	inconnu	X	inconnu	inconnu	inconnu
39	X	inconnu			inconnu	Inconnu
52	inconnu	inconnu	inconnu	X	X	
182		inconnu				
224	X	X		inconnu	inconnu	Inconnu
262	X	inconnu	inconnu	X	X	
432	X	X	inconnu	inconnu	Inconnu	
701		X				
995	X	X		X	X	
1164		X		X	X	

## **IV.9.5.2. Dépistage et circonstances du diagnostic du cancer du sein des 25 filles et des 25 mères**

### ***IV.9.5.2.1. Le dépistage dans le cas des 25 filles atteintes et porteuses de la mutation***

Quatre vingt huit pour cent (22) des 25 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein, ont bénéficié d'une analyse génétique après avoir été diagnostiquées avec un cancer du sein. Deux filles, auraient été informées par leurs mères ou par un autre apparenté du contexte familial de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire, avant qu'elles ne bénéficient d'un test génétique elles-mêmes et avant le diagnostic de leur premier cancer du sein. Dans 80% des cas chez les mères (20 cas sur 25), la mère elle-même ou un apparenté de la branche familiale maternelle s'est présenté en premier en consultation d'oncogénétique après le diagnostic d'un premier cancer du sein chez la fille (Tableau 35).

Parmi les 18 filles, pour lesquelles nous disposons de la date de leur premier examen d'imagerie mammaire et des comptes-rendus dans les dossiers médicaux de l'ICL, 11 d'entre elles n'avaient jamais bénéficié d'un suivi par imagerie mammaire avant le diagnostic de leur premier cancer du sein (Tableau 35).

### ***IV.9.5.2.2. Les circonstances du diagnostic du premier cancer du sein dans le cas des filles des 25 paires mères-filles***

Nous avons étudié les circonstances du diagnostic du premier cancer du sein chez les 25 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*. Quatre cas de figures se présentent dans les dossiers médicaux de ces filles à l'ICL :

- Premier cas, une auto-palpation d'un nodule a abouti au diagnostic de cancer du sein  
La patiente a découvert elle-même un nodule au niveau d'un sein. Elle se présente en consultation chez son médecin généraliste ou son gynécologue qui va l'adresser en consultation de sénologie après avoir effectué un examen clinique confirmant la présence de ce nodule. Le sénologue effectue également un examen clinique, une mammographie (accompagnée d'une échographie mammaire dans le cas de seins denses), une cytoponction et/ou une biopsie pour confirmer ou infirmer le diagnostic de cancer.

- Deuxième cas, une sensation de douleurs ou une augmentation du volume au niveau du sein a abouti à la découverte d'un cancer du sein  
La patiente présente des douleurs ou remarque une augmentation du volume ou une déformation au niveau d'un sein. Elle se présente en consultation chez son médecin généraliste ou son gynécologue qui effectue un examen clinique, prescrit une mammographie, et/ou l'adresse en consultation de sénologie. Le sénologue effectue également un examen clinique puis prescrit une mammographie (accompagnée d'une échographie mammaire dans le cas de seins denses), une cytoponction et/ou une biopsie pour confirmer ou infirmer le diagnostic de cancer.

- Troisième cas, une radiographie de dépistage a abouti à la découverte du cancer du sein  
Une mammographie et/ou échographie ou une IRM de dépistage a abouti à la découverte d'un nodule suspect. Une cytoponction et/ou une biopsie sont réalisées.

- Quatrième cas, les circonstances du diagnostic d'un premier cancer du sein sont inconnues

La patiente a consulté à l'ICL pour un deuxième cancer du sein et/ou de l'ovaire. Les données sur les circonstances du diagnostic de son premier cancer ne sont pas disponibles dans son dossier médical à l'ICL. Il peut aussi s'agir d'une patiente qui s'est uniquement présentée en consultation d'oncogénétique à l'ICL mais avait été prise en charge pour un premier cancer du sein à l'extérieur de l'ICL. Par conséquent, les données sur les circonstances du diagnostic du premier cancer du sein ne sont pas disponibles à l'ICL.

Après avoir étudié pour chaque cas, les circonstances du diagnostic dans les dossiers médicaux, nous avons mis en évidence que le diagnostic d'un premier cancer du sein a été effectué grâce à un examen clinique chez 15 des 18 filles pour lesquelles ces données sont disponibles. Il s'agit dans 14 cas de la découverte d'une masse à l'auto-palpation mammaire ou d'une douleur ou d'une pesanteur ou déformation au niveau du sein qui a mené jusqu'à l'examen clinique donc d'une découverte par la patiente elle-même. Seules trois filles ont été diagnostiquées grâce à l'imagerie mammaire ; mammographie de dépistage dans un cas, IRM de dépistage dans les deux autres cas.

#### ***IV.9.5.2.3. Le dépistage et les circonstances du diagnostic d'un premier cancer du sein dans le cas des 25 mères***

Neuf mères parmi les 25 ont bénéficié d'un test génétique et ce, après le diagnostic d'un premier cancer du sein (Tableau 35). Une première consultation d'oncogénétique des mères, leurs filles ou des apparentés de la même branche d'hérédité a été réalisée avant le diagnostic d'un premier cancer du sein chez les 25 mères. Chez les 9 mères ayant bénéficié d'un test génétique, 8 ont bénéficié d'une première imagerie mammaire après le diagnostic du premier cancer du sein. Nous ne disposons des dossiers médicaux que pour 10 mères dont les 9 qui ont bénéficié d'un test génétique. Après avoir étudié ces dossiers, nous n'avons retrouvé les circonstances du diagnostic du premier cancer du sein que pour 6 mères dont 5 ont été diagnostiquées par un examen clinique. Deux patientes se sont présentées en consultation chez leur médecin traitant, l'une à cause d'une augmentation du volume des seins et l'autre à cause d'une sensation de douleurs au niveau des seins. Une tumeur mammaire a été découverte chez une des mères grâce à une mammographie de contrôle systématique effectuée à l'âge de 45 ans en 1990.

#### **IV.9.5.3.L'ovariectomie ou l'annexectomie bilatérale et l'âge au diagnostic d'un premier cancer du sein chez les 25 filles et les 25 mères**

Concernant les onze filles ayant bénéficié d'une ovariectomie ou une annexectomie bilatérale (Tableau 35), qu'elle soit prophylactique ou thérapeutique (le geste chirurgical ayant soit été effectué dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un cancer de l'ovaire ou du traitement d'un cancer de l'ovaire suivant le premier cancer du sein), nous avons trouvé que la date de l'ovariectomie ou de l'annexectomie était postérieure à la date du diagnostic d'un premier cancer du sein. Aux dates du dernier contact avec l'ICL, les 14 patientes restantes ayant été atteintes d'un premier cancer du sein, n'avaient pas bénéficié d'une ovariectomie ou d'une annexectomie bilatérale prophylactique.

Au niveau des 9 mères atteintes d'un cancer du sein pour lesquelles nous disposions des données concernant les actes chirurgicaux dont elles ont bénéficié, aucune d'entre elles n'avait bénéficié d'une ovariectomie ou annexectomie bilatérale prophylactique avant le diagnostic du premier cancer du sein.

**Tableau 35** Données récapitulatives des tests génétiques, de l'imagerie mammaire, des circonstances du diagnostic du cancer du sein et sur l'ovariectomie ou l'annexectomie bilatérale des 25 paires mères-filles

<b>Test génétique</b>	<b>Filles n=25</b>		<b>Mères n=25<sup>a</sup></b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Avant le diagnostic	3	12,0	0	0,0
Après le diagnostic	22	88,0	9	100,0
<b>Première consultation d'oncogénétique d'un membre de la même branche familiale<sup>b</sup></b>				
Avant le diagnostic	5	20,0	0	0,0
Après le diagnostic	20	80,0	25	100,0
<b>Premier examen d'imagerie mammaire<sup>c</sup></b>				
Avant le diagnostic	7	28,0	1	4,0
Après le diagnostic	11	44,0	8	32,0
Inconnu	7	28,0	16	64,0
<b>Moyen de diagnostic</b>				
Examen clinique	15	60,0	5	20,0
Imagerie de dépistage <sup>b</sup>	3	12,0	1	4,0
Inconnu	7	28,0	19	76,0
<b>Ovariectomie ou annexectomie bilatérale</b>				
Non	14	56,00	7	28,0
Oui	11	44,0	2	8,0
Inconnu	0	0,0	16	64,0
Avant le diagnostic	0	0,0	0	0,0
Après le diagnostic	11	100,0	2	100,0

<sup>a</sup> n=9 mères au lieu de 25 lorsqu'il s'agit du test de prédisposition génétique car seulement 9 mères atteintes d'un cancer du sein, ont bénéficié d'un test génétique

<sup>b</sup> la fille, sa mère ou un apparenté de la branche familiale maternelle

<sup>c</sup> Echographie mammaire ou Mammographie ou IRM mammaire

#### **IV.9.5.4. Données sur le profil tumoral du cancer de l'ovaire des 13 paires mères-filles**

Parmi les 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire, nous disposions du stade tumoral pour 9 patientes parmi lesquelles 7 ont présenté une tumeur ovarienne de stade avancé III-IV (Tableau 36). La mère pour laquelle nous détenons les données anatomo-pathologiques avait présenté un cancer de l'ovaire de stade avancé IIIc.

**Tableau 36** Stade tumoral des 26 cancers de l’ovaire diagnostiqués dans les 13 paires mères-filles atteintes

Stade tumoral	Filles N=13		Mères n=13	
	N	%	N	%
Ila	1	7,7	0	0,0
IIIb	1	7,7	0	0,0
IIIc	2	15,4	1	7,7
IV	5	38,5	0	0,0
Inconnu	4	30,8	12	92,3

#### IV.9.5.5. Données sur le dépistage du cancer de l’ovaire des 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Le test génétique a été réalisé après le diagnostic d’un cancer de l’ovaire pour 69% des filles. Sept parmi les 8 filles pour lesquelles nous disposons de la date du premier examen d’imagerie des ovaires ont bénéficié d’un premier examen d’imagerie des ovaires avant le diagnostic du premier cancer de l’ovaire (Tableau 37).

**Tableau 37** Données sur le dépistage du cancer de l’ovaire des 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

Test génétique	N	%
Avant le diagnostic	4	30,8
Après le diagnostic	9	69,2
<b>Premier examen d’imagerie (échographie pelvienne ou scanner pelvien)</b>		
Avant le diagnostic	7	53,8
Après le diagnostic	3	23,1
Inconnu	3	23,1

Notons que les filles atteintes d’un cancer de l’ovaire, pour lesquelles nous disposons d’un dossier médical à l’ICL, incluant les données sur les circonstances du diagnostic (10 patientes), se sont avérées être des cas symptomatiques confirmés sur un scanner abdomino-pelvien sauf pour une des filles chez laquelle la tumeur a été découverte durant une annexectomie prophylatique.

#### **IV.10.Vérification de la normalité des données utilisées dans l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein chez 50 femmes au total (mères +filles), mères et filles séparément, toutes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein avant ou après 1980**

L'effectif total des femmes, ainsi que le détail de l'effectif des mères et des filles, atteintes d'un cancer du sein avant ou après 1980, est décrit dans le tableau suivant :

**Tableau 38** Récapitulatif des effectifs des femmes (mères + filles) et des mères et des filles, atteintes d'un cancer du sein avant ou après 1980

<b>Population</b>	<b>Effectif</b>
Femmes atteintes d'un cancer du sein avant 1980	12
Femmes atteintes d'un cancer du sein après 1980	38
Mères atteintes d'un cancer du sein avant 1980	12
Mères atteintes d'un cancer du sein après 1980	13
Filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980	12
Filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980	13
Filles atteintes d'un cancer du sein après 1980	25
Mères décédées ayant été atteintes d'un cancer du sein	18
Filles décédées ayant été atteintes d'un cancer du sein	5
Femmes décédées avant 1980 ayant été atteintes d'un cancer du sein	8
Femmes décédées après 1980 ayant été atteintes d'un cancer du sein	15
Mères décédées avant 1980 ayant été atteintes d'un cancer du sein	8
Mères décédées après 1980 ayant été atteintes d'un cancer du sein	10
Filles décédées après 1980 ayant été atteintes d'un cancer du sein	5
Filles décédées dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980	4
Filles décédées dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980	1
Filles atteintes d'un cancer du sein avant 1980	0

La Liste récapitulative des variables concernant les femmes (mères + filles) et les mères et les filles (séparément), atteintes d'un cancer du sein avant ou après 1980 et la nature de leur distribution figurent dans le Tableau 39. La vérification de la normalité de ces données, les résultats du test de Shapiro-Wilk et ceux du test de Levene et les figures correspondantes figurent en détail dans l'annexe 3 (A3.7.Vérification de la normalité de la distribution des données employées pour l'étude de la différence d'âge au diagnostic d'un cancer du sein dans 50 femmes (mères+ filles) puis dans les mères et les filles, porteuses de *3600del11*, ayant été atteintes avant ou après 1980).

**Tableau 39** Liste récapitulative des variables concernant les femmes (mères+filles) et les mères et les filles atteintes d'un cancer du sein avant et après 1980 en précisant la nature de leur distribution

<b>Variable</b>	<b>Distribution normale oui/non</b>
Age au diagnostic des 12 femmes atteintes d'un cancer du sein avant 1980	oui
Age au diagnostic des 38 femmes atteintes d'un cancer du sein après 1980	oui
Age au diagnostic des 12 mères atteintes d'un cancer du sein avant 1980	oui
Age au diagnostic des 13 mères atteintes d'un cancer du sein après 1980	oui
Age au diagnostic des 12 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980	oui
Age au diagnostic des 13 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980	oui
Age au diagnostic des 25 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein après 1980	oui
Age au décès des 18 mères	oui
Age au décès des 5 filles	oui
Age au décès des 8 femmes (toutes des mères) décédées avant 1980	oui
Age au décès des 15 femmes décédées après 1980	oui
Age au décès des 8 mères décédées avant 1980	oui
Age au décès des 10 mères décédées après 1980	oui
Age au décès des 5 filles décédées après 1980	oui
Age au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980	oui

#### IV.11. Distribution des données utilisées dans l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans 50 femmes (mères et/ou filles) atteintes avant 1980 et après 1980

Nous décrit les 15 variables utilisées dans l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein avant et après 1980 en précisant la moyenne, la médiane, l'intervalle interquartile, le minimum et maximum, l'écart-type, la variance, l'erreur standard et l'intervalle de confiance à 95 %. Les détails concernant ces variables figurent dans l'annexe 3 (cf.A3.8. Distribution des 15 variables utilisées dans l'étude de comparaison de l'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes (mères+filles) puis entre les mères et les filles séparément avant et après 1980).

#### IV.12. Résultats de l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein chez 50 femmes (mères et filles) atteintes d'un premier cancer du sein avant ou après 1980 et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

##### IV.12.1. Etude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes (mères+filles), puis entre les mères et les filles (séparément), atteintes avant 1980 ou après 1980

La différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes (mères +filles) ayant été atteintes avant 1980 et celles qui ont été atteintes après 1980 est non significative (Tableau 40,  $p=0,577$ ). En revanche, l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein des mères atteintes avant 1980 est inférieur à celui des mères atteintes après 1980 ( $p=0,016$ ). Les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980 présentent un âge moyen au diagnostic plus précoce que celui des filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 (36,38 vs 43,50 ans,  $p=0,018$ ). En comparant l'âge au diagnostic des mères et des filles ayant développé un cancer du sein après 1980, nous retrouvons une différence significative d'âge au diagnostic de 10,28 ans ( $p=0,002$ ).

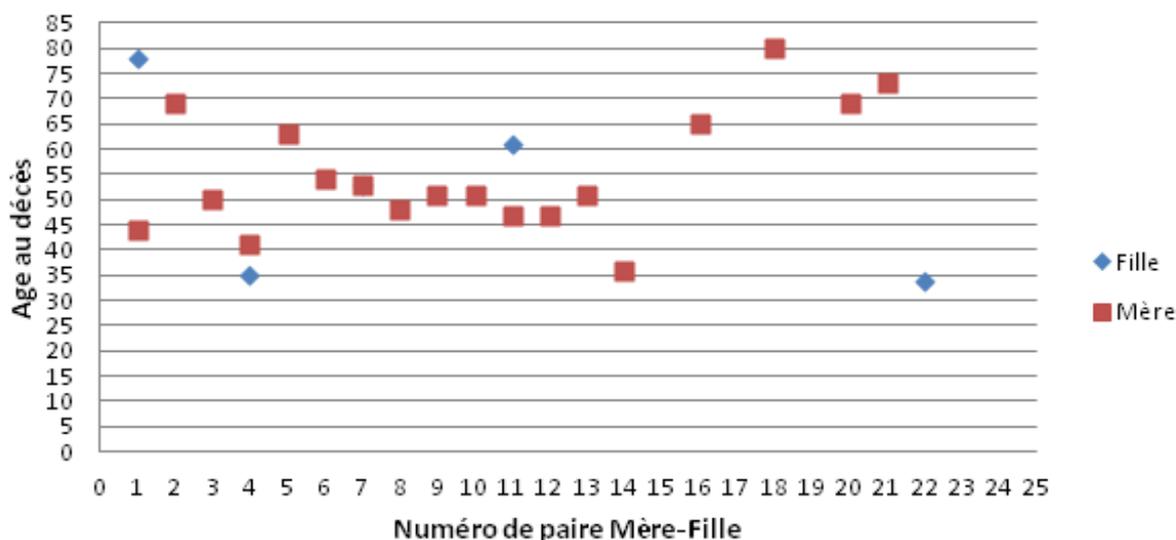
**Tableau 40** Test de comparaison de l'âge au diagnostic du cancer du sein entre femmes (mères+filles), mères et filles (séparément) atteintes avant 1980 et après 1980 et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Age au diagnostic du cancer du sein avant 1980	Age au diagnostic du cancer du sein après 1980	Test de Mann-Whitney p
<i>Moyenne: Médiane</i>	Femmes n=12 40,08:42,00	Femmes n=38 43,32 : 41,50	0,577
<b>IQR</b>	36,25-46,50	36,75-50,00	
<i>Moyenne: Médiane</i>	Mères n=12 40,08 : 42,00	Mères n=13 50,08 : 49,00	0,016*
<b>IQR</b>	36,25-46,50	44,00-56,00	
	Filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 n=12	Filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980 n=13	

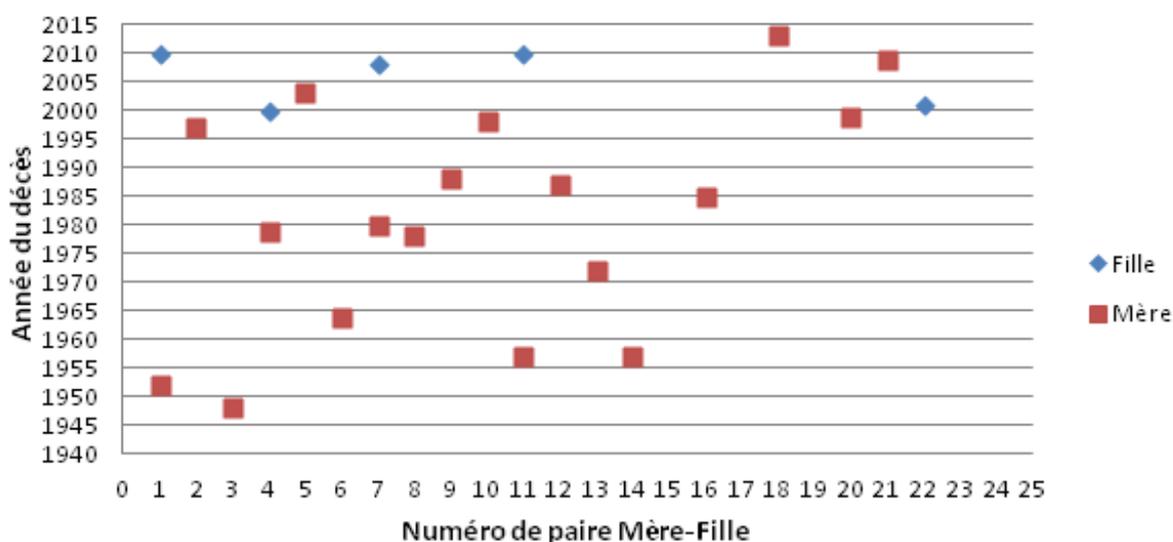
<i>Moyenne: Médiane</i>	43,50 : 41,50	36,38: 37,00	0,018*
<b>IQR</b>	37,50-49,75	31,00-38,50	
<i>Moyenne: Médiane</i>		<b>Mères n=13</b> 50,08 : 49,00	<b>Filles n=25</b> 39,80 : 38,00
<b>IQR</b>		44,00-56,00	34,00-44,00

#### IV.12.2. Etude de la différence d'âge au décès entre les femmes (mères+filles), les mères et les filles (séparément) ayant été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 et après 1980

Parmi les 25 mères atteintes d'un cancer du sein, incluses dans notre cohorte, nous disposions de la date de décès de 18 mères (Figure 56 et Figure 57) et parmi les 25 filles porteuses de *3600del11* ayant développé un cancer du sein, nous disposions de la date de décès de 5 filles. Nous n'avons pas trouvé de différence d'âge au décès (Tableau 41) entre les 18 mères et les 5 filles décédées et ayant été atteintes d'un cancer du sein ( $p=0,681$ ).



**Figure 56** Distribution de l'âge au décès des 18 mères et 5 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*



**Figure 57** Distribution de l'année du décès des 18 mères et des 5 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

**Tableau 41** Test de comparaison de l'âge au décès entre les 18 mères et les 5 filles décédées ayant été atteintes d'un cancer du sein et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Age au décès des mères ayant été atteintes d'un cancer du sein n=18	Age au décès des filles ayant été atteintes d'un cancer du sein n=5	Test de Mann-Whitney P
<b>Moyenne : Médiane</b>	55,11 : 51,00	52,20 : 53,00	0,681
<b>IQR</b>	47,00-66,00	34,50-69,50	

L'âge au décès des femmes et des mères décédées avant 1980 est inférieur à celui des femmes et des mères décédées après 1980 ( $p=0,026$  et  $p=0,005$  respectivement) (Tableau 42). La fille dont la mère a été atteinte après 1980 est décédée à un âge nettement plus précoce que les filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 mais cette différence d'âge au décès n'est pas significative ( $p=0,157$ ). Après 1980, les filles sont décédées à un âge plus précoce que leur mère. Cependant, cette différence d'âge au décès n'est pas significative ( $p=0,297$ ).

**Tableau 42** Test de comparaison de l'âge au décès entre femmes (mères+filles), entre mères et filles (séparément) ayant été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 et après 1980 et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Age au décès avant 1980	Age au décès après 1980	Test de Mann-Whitney p
	<b>Femmes (n=8)</b>	<b>Femmes (n=15)</b>	0,026*
<b>Moyenne : Médiane</b>	46,38 : 47,50	58,80 : 61,00	
<b>IQR</b>	41,75-50,75	51,00-69,00	
	<b>Mères (n=8)</b>	<b>Mères (n=10)</b>	0,005*
<b>Moyenne : Médiane</b>	46,38 : 47,50	62,10 : 64,00	
<b>IQR</b>	41,75-50,75	51,00-70,00	
	<b>Filles décédées dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 (n=4)</b>	<b>Filles décédées dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980 (n=1)</b>	

<i>Moyenne : Médiane</i>	56,75 : 57,00	34,00 : 34,00	
<b>IQR</b>	39,50-73,75		
		<b>Mères</b>	<b>Filles (n=5)</b>
		<b>(n=10)</b>	
<i>Moyenne : Médiane</i>		62,10 : 64,00	52,20 : 53,00
<b>IQR</b>		51,00-70,00	34,50-69,50
			0,297

## **CHAPITRE V Discussion des résultats**

### **V.1.Caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs mammaires et ovariennes liées à *3600del11***

Nous avons analysé les caractéristiques anatomopathologiques de 91 patientes atteintes d'un cancer du sein et de 31 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* à l'ICL. Nos résultats sont conformes à ceux des études réalisées sur des tumeurs associées à des mutations *BRCA1* quelque soit la mutation (Tableau 43, Tableau 44).

#### **V.1.1.Cas de cancers du sein bilatéral et cancer du sein et de l'ovaire liés à *3600del11***

Jusqu'à 50 % des femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ou de *BRCA2*, sont diagnostiquées avec un cancer controlatéral 5 ans après avoir développé un premier cancer du sein [184, 197, 279]. Nos résultats sont semblables à ceux de l'étude polonaise de Litwiniuk et al. [184] (26,4 % vs 27,1 % de cas de cancer du sein bilatéral). Musolino et al. [197] rapporte un pourcentage de 37,5% de patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* ayant développé un cancer de l'ovaire suite à un premier cancer du sein. Notre résultat (10,2%) est inférieur à de Musolino et al. Cependant l'effectif de cette étude italienne est très faible (8 patientes) ce qui ne permet pas d'exclure un biais éventuel de sélection. [197].

#### **V.1.2.Âge au diagnostic du cancer du sein chez les porteuses de *BRCA1-3600del11* et ménopause**

Selon différentes études réalisées entre 1997 et 2012 sur des patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1*, l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein des porteuses varie entre 40 et 47 ans [185,186,187,191,192, 193,194,195,197,200, 288,289].

L'étude la plus récente est une étude internationale réalisée par Mavaddat et al. [186] sur 3797 femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1*, dont l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein est de 40 ans (IQR : 12.3).

L'âge moyen au diagnostic de nos 91 patientes lorraines porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* est de 43 ans. Il est semblable à celui de la seule étude française publiée en 1997 sur les caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers du sein de 6 patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* [185].

Selon trois études [184, 187, 195], 67% des patientes porteuses de *BRCA1* ont moins de 50 ans au moment du diagnostic. Dans notre étude, ce pourcentage est légèrement plus élevé (69,3 %). Jusqu'à 80% des patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* sont diagnostiquées avec un cancer du sein avant la ménopause [193, 275, 288]. Comme dans l'étude de Atchley et al. [193] sur des patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1*, le pourcentage des patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* en préménopause au moment du diagnostic, est de 70%.

### **V.1.3.Type histologique et grade des tumeurs mammaires diagnostiquées chez les patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

Plus de 70% des tumeurs des porteuses d'une mutation sur *BRCA1* présentent une histologie de type canalaire infiltrant [184, 186, 194, 195, 197]. Une histologie de type médullaire est retrouvée dans environ 10% de ces tumeurs vs seulement 1% dans les cas sporadiques [285]. La fréquence des tumeurs de grade III varie de 56,2% à 87,5% selon les études [184, 186, 192,193, 194, 197, 200]. Des cas de carcinomes canauxaires in situ (CCIS) associés à une mutation *BRCA1* ont été également observés associés à une mutation sur *BRCA1* : Claus et al. [286] ont mis en évidence trois patientes (0,8%) porteuses de *BRCA1* parmi 369 cas de carcinome canalaire in situ. Dans l'étude de Smith et al. [287] trois (4,8%) sur 62 femmes ayant présenté un CCIS, sont porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*.

Nos résultats concordent avec ceux des études précédentes sur la grande fréquence des carcinomes infiltrants de type canalaire et sur des carcinomes grade élevé, notamment avec ceux de l'étude internationale récente de Mavaddat et al. (CCI 80%, grade III 77%) : Dans les 73 tumeurs pour lesquelles nous disposons du type histologique chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*, le carcinome canalaire infiltrant atteint 82,2% des cancers. Dans les 66 tumeurs dont le grade a été disponible, 78,8% sont de grade III. Il existe aussi une ces tumeurs proportion non négligeable du type médullaire (6/73) et du type canalaire in situ (4/73) dans les tumeurs mammaires liées à *3600del11*.

### **V.1.4.Statut des récepteurs hormonaux des tumeurs mammaires chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

Le pourcentage de tumeurs mammaires de statut RE<sup>+</sup> chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* varie entre 10 et 41,8 % selon les études précédentes réalisées sur différentes séries de patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* [185,186,191,194,195,197,200]. Les tumeurs sont de statut RE<sup>+</sup> dans 25% des cas des patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*. Notre résultat est comparable à celui de l'étude internationale de Mavaddat et al [186].

Le statut RH<sup>-</sup> prédomine dans les tumeurs des patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* tout comme dans les tumeurs des patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*. Jusqu'à 86% [288] des tumeurs mammaires des patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* et 75% des tumeurs chez les porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* sont de statut RE<sup>-</sup>RP<sup>-</sup>.

Dans notre cohorte, peu de tumeurs présentaient une surexpression de HER2 (6,2%). Dans la littérature 2,6 à 10% des tumeurs sont HER2<sup>+</sup>.

Le pourcentage des tumeurs triple négatives varie de 57,1 à 75% selon les études chez les patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* [184, 187, 193, 288]. Le pourcentage des tumeurs triple négatives observées dans notre cohorte (66%), est inclus dans cet intervalle.

### **V.1.5.Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* avec une tumeur du sein de statut triple négatif**

Dans une étude américaine réalisée par Achtley et al. [193] en 2008, l'âge médian au diagnostic du cancer du sein des 32 patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* dont la tumeur est de statut triple négatif est de 41,5 ans (27-71 ans). Soixante-douze 72% ont été

diagnostiquées en période de pré-ménopause au moment du diagnostic et 93,5% sont de grade III. Nos résultats sont proches de ceux de Atchley et al. puisque dans notre cohorte, l'âge médian au diagnostic du premier cancer du sein chez les 21 patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* avec une tumeur de statut triple négatif est également de 41 ans (31-64 ans). Parmi ces 21 patientes, 66,7% étaient pré-ménopausées au moment du diagnostic et 81% des tumeurs diagnostiquées sont de grade III.

#### **V.1.6. Âge au diagnostic du cancer de l'ovaire chez les patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

Selon une étude américaine effectuée chez des patientes d'origine juive ashkénaze, porteuses d'une des deux mutations fondatrices, 185delAG et 5382insC sur *BRCA1*, traitées pour un cancer de l'ovaire entre 1986 et 1998, l'âge moyen au diagnostic de ce cancer est de 54 ans  $\pm$ 11 ans [204]. Une étude réalisée au Danemark et incluant 22 patientes diagnostiquées entre 1994 et 1999, a retrouvé un âge moyen au diagnostic de cancer de l'ovaire chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* de 51 $\pm$ 2,11 ans, significativement inférieur à l'âge moyen au diagnostic d'un cancer ovarien sporadique (61 $\pm$ 1,59 ans),  $p=0,00002$ ) [203]. Une étude polonaise publiée en 2016 concernant des patientes traitées entre 2004 et 2009 [290], retrouve un âge moyen au diagnostic de 48 ans inférieur donc à celui de l'étude américaine et de l'étude danoise. Nos résultats sur les patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire entre 1989 et 2012, sont comparables à ceux de l'étude américaine [204] (54,16  $\pm$ 9,58 vs 54 $\pm$ 11).

Le pourcentage de patientes atteintes avant l'âge de 40 ans varie entre 6 et 14% selon les études [203, 204, 198, 291]. Il est de 14% dans l'étude danoise (14%) [203] et de 12 % dans une étude canadienne incluant 75 patientes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* [291] et de 11 % dans une étude internationale incluant 178 femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* [205]. Le pourcentage de cancers diagnostiqués à moins 40 ans que nous avons retrouvé est le plus de la littérature. Notons que dans l'étude de Pal et al. [292], aucune des 20 patientes porteuses de *BRCA1* n'a été atteinte d'un cancer de l'ovaire avant l'âge de 40 ans, mais cette étude inclut 6 patientes ayant développé un cancer du sein avant le diagnostic d'un cancer de l'ovaire.

La majorité des cancers ovariens chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* surviennent à un âge inférieur ou égal à 50 ans, 55% dans l'étude danoise, 60% dans l'étude canadienne. Dans cette dernière, 22,64% des patientes ont entre 51 et 60 ans au moment du diagnostic et 17,3% plus de 60 ans. Ces deux études ont inclus des patientes dont le diagnostic a été réalisé entre 1994 et 1999. Dans notre étude, au contraire, la majorité des patientes (68.1%) sont atteintes après 50 ans. La période durant laquelle nos patientes ont été diagnostiquées (1989-2012) est plus large de celle des deux études de la littérature que nous avons cités ce qui pourrait expliquer la différence d'âge au diagnostic [203, 291].

#### **V.1.7. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques du cancer de l'ovaire lié à *3600del11***

Notre étude met en évidence une prépondérance des adénocarcinomes de type séreux (22/24) et seulement deux cas de type endométrioïde. Nos résultats suivent la même tendance que ceux de Rubin et al. (81,1 % de type séreux et 5,6% de type endométrioïde) [206] et Soegaard

et al. [203] (64% de type séreux et 9% de type endométrioïde) mais sont différents de ceux de Lakhani et al. [198] (44% de type séreux et 36% de type endométrioïde) et Szatokowski et al. [290] (40,9% de type séreux et 34,9% de type endométrioïde). Les résultats de notre étude (84,2%) ainsi que ceux de l'étude danoise et de l'étude polonaise récemment publiée, montrent que la grande majorité des tumeurs ovariennes chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* sont découvertes à un stade avancé III-IV (77 à 95%).

Les analyses de Lakhani et al. [198] et de Soegaard et al. [203], montrent que les tumeurs chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA1* sont de grade plus élevé que les tumeurs chez les porteuses d'une mutation sur *BRCA2* et les tumeurs sporadiques. Soixante-douze pour cent et 86% des tumeurs ovariennes analysées respectivement dans ces deux études sont peu différenciées. L'effectif des données manquantes correspondant au grade tumoral dans notre étude étant très élevé, nous n'avons pas pu effectuer de comparaison de nos résultats à ceux de la littérature.

**Tableau 43** Résultats des études portant sur les caractéristiques cliniques des porteuses d'une mutation sur *BRCA1* et des caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs mammaires qu'elles ont développé

Auteur/ [référence]	année	Population	N patients	Age moyen au diagnostic en années (±écart-type)	Age au diagnostic, médiane (minimum-maximum)	Préménopause au moment du diagnostic	Carcinome de type canalaire infiltrant	Carcinome de type médullaire	Grade 3	RE <sup>+</sup>	RE <sup>-</sup>	3N	HER2 <sup>+</sup>
Peyrat 1997 [185]		Patients du centre Oscar-Lambert France	6	—	43 (39-68)	—	—	—	100%	20%	80%	—	—
Vaziri 2001 [195]		Cas-index recrutés à travers le registre du cancer familial de la foundation clinique de Cleveland, The Familial Cancer Registry of the Cleveland Clinic Foundation	31	47,26 (±17,9)	42 (22-85)	—	74,2%	6,5%	—	41,4%	—	—	9,7%
Brose 2002 [289]		participants caucasiens, petit nombre de participants afro-américains, asiatiques et américains natifs	222	42 (95% CI= 40-44)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Foulkes 2004 [192]		Femmes juives ashkénases	208	—	—	—	—	—	73,6%	—	—	—	—
Musolino 2005 [197]		Femmes adressées l'Unité d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Universitaire de Parma, Italie	8	—	—	—	100%	—	87,5%	12,5%	87,5%	—	27%
Tommasi 2005 [200]		Patients caucasiens de l'Institut National de Cancer, Bari, Italie	7	—	—	—	—	—	72%	14%	86%	—	—
Atchley 2008 [193]		Women who were seen at department of clinical cancer genetics at the university of Texas	56	—	42 (25-71)	69,6%	—	—	85,4%	30,9%	69,1%	57,1%	2,6%
Litwiniuk 2008[184]		Women clinic of oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poland	48	—	45 (29-68)	—	87%	10%	56,2%	—	—	75%	6,2%
Tung 2010 [288]		Femmes identifiées à travers the Cancer Risk and Prevention Programs à Beth Israel, Deaconness Medical Center, Brigham et Women's Hospital/Dana-Farber Cancer Institute and	117	—	—	—	—	—	—	49/117	68/117	48/117	3/117

Comen 2011 [187]	Femmes ashkénases	27	45,5	—	—	—	—	—	—	82%	70%	—
Mavaddat 2012 [186]	Patients de l'Amérique du nord, Australie et Europe	3797	—	40 (IQR : 12,3)	—	80%	9,4%	77%	22%	—	—	10%

**Tableau 44** Résultats des études portant sur les caractéristiques cliniques des porteuses d'une mutation sur *BRCA1* et des caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs ovariennes qu'elles ont développé

Auteur/ année [référence]	Population	N patients	Age moyen au diagnostic en années (écart-type) (minimum-maximum)	Age au diagnostic <40 ans	Type histologique séreux	Type histologique endométrioïde	Stade tumoral III-IV
Rubin [206]	1996 Patients de différentes universités ou hôpitaux aux Etats-Unis	53	48 (28-78)	—	43/53	3/53	43%
Boyd [204]	2000 Patients d'origine juive	67	54 (11)	6%	—	—	—
Lakhani [198]	2004 Cas identifiés à travers des centres du Breast Cancer Linkage Consortium BCLC des Etats-Unis et des pays européens	178	—	11%	44%	36%	—
Pal [292]	2005 Femmes avec un cancer ovarien épithelial de Tampa Bay Ovarian Cancer Study, Florida, Etats-Unis	20	53 (42-77)	0%	—	—	—
Risch [291]	2006 Patients diagnostiqués avec un cancer de l'ovaire du registre de cancer à Ontario, Ontario Cancer Registry	75	52,6	9/75	62/75	13/75	—
Soegaard [203]	2008 Femmes de Malova population-based study of ovarian cancer cases, Denmark	22	51 (±2,11)	14%	64%	9%	95%
Szatkowski [290]	2016 Patients avec un cancer de l'ovaire pris en charge au centre d'oncologie a Krakow, Pologne (the Centre of Oncology in Kraków)	66	48 (23-75)	—	40,9%	34,9%	77,2%

## **V.2. Résultats de l'étude de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les paires mères-filles associées à la mutation *BRCA1-3600del11***

Nous avons étudié la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans 38 paires de mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*. Nos résultats montrent une différence significative d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire et sont comparables à ceux des études antérieures réalisées sur des patientes présentant un cancer du sein ou de l'ovaire chez des porteuses du gène *BRCA1* ou *BRCA2* [219, 221, 222, 293].

### **V.2.1. Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles associées à la mutation *BRCA1-3600del11***

La différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire lié à la mutation *3600del11* que nous avons trouvée entre les 38 mères et leurs 38 filles (6,55 ans) est comparable au 6,17 ans calculé dans une étude américaine réalisée par Litton et al. entre des membres de deux générations successives appartenant à des familles à haut risque de cancer du sein ou de l'ovaire associées à une mutation sur *BRCA1* (6,17 ans) [221]. L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des mères (49,37 ans) dans les familles associées à la mutation *BRCA1-3600del11* est supérieur à celui calculé par Litton et al. (45,78 ans) [221]. L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des filles dans notre cohorte (42,82 ans) est également supérieur à celui retrouvé par Litton et al. (39,61 ans) [221].

### **V.2.2. Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles associées à la mutation *BRCA1-3600del11***

Dans l'étude de Litton et al. [222], l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein associé à une mutation sur un des gènes *BRCA*, est de 47,55 ans de la génération des parents et de 39,55 ans dans la jeune génération. Dans l'étude espagnole de Martinez-Delgado et al. [219], l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein des mères issues de familles à haut risque de cancer du sein associé à une mutation de *BRCA1* est de 47,6±11,8 ans et celui des filles est de 40,2 ±10,2 ans. L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein des 25 mères incluses dans notre étude est dans la même tranche d'âge que celui de la génération des parents (45,1 ans) présentant un cancer du sein lié à *BRCA1* dans l'étude de Guindalini et al. publiée en 2016 [293] et voisin de celui des mères issues de familles à haut risque associé à *BRCA1* dans l'étude de Martinez et al. [219].

L'âge moyen au diagnostic du cancer du sein des 25 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* (39,80 ans) est comparable à celui des filles incluses dans l'étude de Martinez-Delgado et al. (40,2 ans) [219] et à celui des femmes appartenant à la jeune génération dans l'étude de Litton et al. [222] et dans l'étude de Guindalini et al. (40,0 ans) [293].

### **V.2.3. Chirurgie prophylactique ovarienne et âge au diagnostic du cancer du sein**

Compte tenu de l'influence d'une ovariectomie ou annexectomie bilatérale prophylactique sur l'âge au diagnostic du cancer du sein chez les mères et leurs filles incluses dans notre étude et donc sur la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein, nous avons vérifié les données concernant les actes chirurgicaux effectués chez ces femmes dans leurs dossiers médicaux à

l'ICL. Aucune des 25 filles ni des 9 mères porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* n'a réalisé d'annexectomie bilatérale prophylactique ni même d'ovariectomie bilatérale avant le diagnostic d'un premier cancer du sein.

En France, l'annexectomie bilatérale a été recommandée depuis 2002, pour les femmes à haut risque de cancer à partir de 40 ans. Ainsi, les 16 mères non testées, n'ayant pas de dossier médical à l'ICL et dont le diagnostic du cancer du sein a été réalisé entre 1943 et 1983, n'ont pu bénéficier d'une annexectomie prophylactique avant le diagnostic de leur cancer du sein.

#### **V.2.4.Âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles porteuses de *3600del11* et dépistage précoce par mammographie**

La majorité des filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* incluses dans notre cohorte, ont développé un cancer du sein entre 30 et 40 ans après 2005. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), une surveillance radiologique des seins, une fois par an, dès l'âge de 30 ans, est recommandée pour les femmes à haut risque de cancer lié à *BRCA1/2*. Cette observation pourrait être la conséquence un dépistage précoce par mammographie. Ce dépistage a débuté en Lorraine en 2000, nous y reviendrons plus loin. Or, le cancer du sein de quinze filles (72%) sur les 18 filles pour lesquelles nous disposons des données sur les circonstances du diagnostic, a été diagnostiqué grâce à un examen clinique. L'âge précoce au diagnostic du cancer du sein de 83% des filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et incluses dans notre cohorte, n'est donc pas dû à un dépistage par mammographie des femmes à haut risque. Cependant, nous ne pouvons pas exclure l'effet de l'autopalpation mammaire, ces patientes étant possiblement conscientes de l'existence d'une prédisposition génétique au cancer du sein dans leurs familles.

#### **V.2.5.Etude de l'aggravation des signes anatomo-pathologiques du cancer du sein chez les filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

La majorité des filles (14/21) ont présenté une tumeur mammaire agressive de statut  $RH^-$  des récepteurs hormonaux est négatif. Le statut  $RH^-$  est corrélé à un stade avancé de la tumeur mammaire. Ainsi, ces tumeurs n'ont pas été diagnostiquées à un stade de prolifération tumorale précoce malgré un âge précoce au diagnostic. Sachant que les tumeurs mammaires chez les patientes porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* sont en majorité de statut  $RH^-$  (68,6%) comme nous l'avons montré plus haut, il est difficile à ce stade de conclure sur l'existence d'une aggravation des signes morphologiques et anatomo-pathologiques des tumeurs des filles comparées à celles de leur mère. En effet, le nombre élevé de données manquantes concernant les données anatomopathologiques de ces tumeurs et l'effectif peu élevé de paires mères-filles pour lesquelles nous détenons les données nécessaires, nous a finalement empêchés de comparer le profil tumoral entre celles-ci.

#### **V.2.6.Différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire dans les 13 paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* et dépistage**

L'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des mères incluses dans notre étude ( $57,23 \pm 12,33$  ans) et celui de leurs filles ( $48,62 \pm 8,58$  ans) sont comparables à ceux d'une étude portugaise [221] effectuée sur deux générations chez des femmes issues de familles à haut risque de

cancer de l'ovaire car associée à une mutation sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* ( $57,7 \pm 8,9$  ans ;  $48,3 \pm 5,7$  ans respectivement).

À ce jour, il n'existe pas de méthode de dépistage efficace ni de programme de dépistage organisé pour le cancer de l'ovaire. L'échographie pelvienne et l'échographie transvaginale sont actuellement utilisées chez des patientes symptomatiques et ne permettent pas un diagnostic précoce d'une tumeur ovarienne en raison de leur manque de spécificité et de l'importance du nombre de faux positifs [294]. Environ 12 femmes sont opérées pour des lésions bénignes pour un cancer ovarien dépisté [295]. Le cancer de l'ovaire est souvent diagnostiqué à un stade avancé. Ainsi, 95% des femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1* sont diagnostiquées avec une tumeur ovarienne de stade III/IV [203] de mauvais pronostic. Dans notre étude, 86% (19/22) des cas de cancer de l'ovaire ont été diagnostiqués à un stade III/IV. Ainsi, bien que les filles incluses dans notre cohorte aient bénéficié d'une première échographie pelvienne ou d'un scanner pelvien avant le diagnostic du premier cancer de l'ovaire, elles ont été diagnostiquées, avec une tumeur ovarienne à un stade avancé, suite à des douleurs pelviennes, des années après une première échographie. Ainsi, la différence d'âge au diagnostic statistiquement significative que nous avons observée entre les 13 mères et leurs 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* ne serait pas liée à un biais de dépistage mais possiblement à un phénomène d'anticipation génétique.

**Tableau 45** Résultats de la littérature sur l'anticipation génétique dans des familles porteuses d'une mutation sur le gène *BRCA1* ou *BRCA2* et présentant un cancer du sein et/ou de l'ovaire

Auteur/ année	Type mutation	Type cancer	Population	N	Age moyen au diagnostic des mères ou de la génération des parents	Age moyen au diagnostic des filles ou de la jeune génération	Différence d'âge au diagnostic	Test statistique	p
Dagan 2002 [220]	<i>BRCA1</i>	Sein	Femmes ashkénazes Institute of Human Genetics, Rambam Medical Center, Haifa, Israel	17	44,00±10,18	40,76±8,62	–	Test T apparié	0,18 NS*
Martinez- Delgado 2011 [219]	<i>BRCA1</i>	Sein	Familles ayant été sélectionnées à partir du registre espagnol: “Familial cancer consultation of the CNIO human Genetics Group”, Madrid, Espagne	40	47,6±11,8	40,2±10,2	6,8±16,2	Test T de Student	0,002
Myoung Noh 2014 [284]	<i>BRCA1/2</i>	Sein	Patientes du Centre Medical Samsung (Samsung Medical Center), Seoul, Korea	26	56,74	38,75	17,99	Test T apparié et Test de Wilcoxon puis un modèle paramétrique Méthode de Larsen et al,	<0,0001
Litton 2011 [222]	<i>BRCA1</i>	Sein + Ovaire	Patientes ayant consulté au Clinical Cancer Genetics Clinic, Texas, USA	67	45,78	39,61	6,17	Log-likelihood ratio test	0,0001
Peixoto 2006 [221]	<i>BRCA1/2</i>	Ovaire	11 familles portugaises, du Portuguese oncology institute, Porto, Portugal	–	57,7±8,9	48,3±5,7	–	Mann-whitney	0,0178
Santa Cruz Guindalini 2016 [293]	<i>BRCA1</i>	Sein	Familles du registre « Cancer Risk Clinic » de l'Université de Chicago, USA	135 parents et 154 jeunes	46,0	40,2	5,8	Un modèle paramétrique de Larsen et al,	<0,001

\*NS, non significatif

### **V.2.7. Âge au diagnostic du cancer du sein des mères avant et après 1980**

Afin de mieux investiguer sur l'effet d'un dépistage précoce sur l'âge au diagnostic du cancer du sein, nous avons comparé l'âge au diagnostic du cancer du sein avant 1980 et après 1980 au niveau des 50 femmes (les 25 mères et les 25 filles ensemble) tout d'abord, puis dans les 25 mères uniquement et enfin séparément entre les mères et les filles en fonction de leur année du diagnostic (avant et après 1980).

Il n'y a pas de différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes atteintes avant 1980 et les femmes atteintes après 1980. Néanmoins, au niveau des mères, la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein est significative ; l'âge au diagnostic des mères atteintes avant 1980 est inférieur à celui des mères atteintes après 1980 (40,08 ans vs. 43,32 ans). Ce résultat ne montre donc pas de diminution d'âge au diagnostic du cancer du sein après 1980. Les mères qui ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 sont nées entre 1898 et 1961 (cf. Annexe 6 Fichiers Excel). Certaines d'entre elles ont vécu pendant l'une des deux guerres mondiales, voire les deux (première guerre mondiale entre 1914 et 1918 et la seconde guerre mondiale entre 1939 et 1945). De plus, des pesticides ou insecticides organochlorés tel que le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane) dont les effets de perturbateurs endocriniens sont avérés, ont été employés en France pendant la période 1940-1970 [296]. Ainsi, l'âge au diagnostic plus précoce que nous avons observé chez ces mères, pourrait être dû au stress des conditions de vie difficiles pendant les guerres et les périodes d'après guerre mais aussi à une exposition précoce à des facteurs de risque environnementaux tels que les pesticides ou insecticides organochlorés par exemple le DDT. Nous n'avons cependant pas pu faire de recherche sur cette hypothèse puisque nous ne possédions pas de données sur les expositions environnementales de ces patientes.

Le DDT a été développé durant la seconde guerre mondiale, et a été d'abord utilisé dans la lutte contre les insectes transmettant le paludisme ou le typhus, puis comme insecticide agricole. Les composés organochlorés tels que le DDT sont persistants dans l'environnement et contaminants de la chaîne alimentaire. Malgré leur interdiction dans la plupart des pays industrialisés depuis les années 1970, ils sont toujours détectables à l'état de trace dans le sang et dans les graisses sous forme de DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) principal métabolite du DDT (longue demi-vie > 20 ans). Pour mesurer l'exposition au DDT, les études épidémiologiques utilisent le DDE comme biomarqueur d'exposition. En 1993, Wolff et al. [301] ont publié une étude montrant que le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes ayant des concentrations sériques élevées de DDE par rapport aux femmes ayant de faibles niveaux. Quatre autres études plus récentes montrent des associations positives entre les concentrations d'organochlorés et le cancer du sein [297-300]. Parmi ces études, l'étude de Cohn et al. [300] est la plus intéressante puisqu'elle a permis d'évaluer l'exposition précoce au DDT. Les expositions environnementales au cours de la période périnatale, de l'adolescence ou des grossesses, correspondant à des phases de développement de la glande mammaire et de différenciation des cellules de l'épithélium, pourraient avoir un rôle étiologique prépondérant dans la survenue du cancer du sein [302]. Cohn et al. [300] ont constaté que les femmes dont les échantillons de sang ont été recueillis et stockés entre 1959 et 1967 et qui ont une concentration élevée de p,p'-DDT dans le sérum lors du prélèvement, ont un risque de cancer du sein augmenté de façon significative d'un facteur 5, mais

seulement chez les femmes nées après 1931, ayant moins de 14 ans en 1945 c'est-à-dire à une période où le DDT a commencé à être largement utilisé aux Etats-Unis.

### **V.2.8.Âge au diagnostic du cancer du sein des mères et des filles diagnostiqués après 1980**

Les filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980, ont présenté un âge moyen au diagnostic du cancer du sein plus précoce que celui des filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 (36,38 ans vs 43,50 ans). En comparant l'âge au diagnostic du cancer du sein uniquement entre les mères et les filles atteintes après 1980, l'âge moyen au diagnostic des filles s'avère plus précoce que celui des mères (39,8 ans vs 50,08 ans). Ces résultats ne peuvent pas être dus au programme de dépistage annuel pour les femmes à haut risque du cancer du sein et/ou de l'ovaire.

En France, un protocole de recherche avec un suivi mammographique annuel pour les femmes porteuses de mutation a été mis en place à partir de janvier 1995. Des recommandations issues de l'expertise collective INSERM-FNCLCC de 1998 ont été publiées en 1999 [303]. Ces recommandations résultaient d'un consensus d'experts basé sur l'analyse de la littérature et sur les connaissances de l'époque concernant les cancers du sein héréditaires. Ces recommandations concernaient les femmes porteuses de mutation et les femmes ayant un risque de plus de 25% d'être porteuses. Etait préconisé une mammographie annuelle à deux incidences à partir de l'âge de 30 ans (ou 5 ans avant l'âge du cancer du sein le plus précoce dans la famille) avec double lecture systématique et 1 à 2 examens cliniques par an. Ces recommandations ont été mises en place en Lorraine en 2000. S'y ajoutera en avril 2009, l'IRM qui fait désormais partie des examens recommandés dans le dépistage systématique des femmes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA* (recommandations INCa, avril 2009) [169].

Parmi les 25 filles atteintes d'un cancer du sein après 1980, 13 filles dont l'âge moyen au diagnostic était de 39,1 ans, ont été diagnostiquées avant 2000 et n'avaient pas d'ailleurs bénéficié d'un test génétique avant le diagnostic. L'âge précoce au diagnostic du cancer du sein des 25 filles incluses dans notre cohorte n'est donc clairement pas la conséquence du programme de dépistage mammographique des femmes à haut risque de cancers de sein.

### **V.2.9.Âge au décès des mères et des filles atteintes d'un cancer du sein dans les familles associées à la mutation *BRCA1-3600del11***

L'âge moyen au décès des femmes décédées après 1980 est plus tardif que celui des femmes décédées avant 1980. De même, l'âge moyen au décès des mères décédées après 1980 est plus tardif que celui des mères décédées avant 1980. Ces résultats peuvent être expliqués par l'évolution du traitement du cancer du sein survenu après 1980. Cependant, après 1980, l'âge moyen au décès des filles est plus précoce que celui de leurs mères. Malgré le fait que ce résultat est statistiquement non significatif du fait du faible effectif à notre disposition, il est intéressant dans la mesure où l'âge au décès des patientes a tendance à augmenter du fait de l'évolution des techniques de détection et du traitement du cancer du sein.

Il est important de noter que trois filles sont décédées d'un cancer du sein métastasé et deux autres d'un cancer de l'ovaire métastasé. De plus, quatre filles parmi les cinq décédées après 1980, ont présenté une tumeur mammaire de statut hormonal RH négatif en d'autres termes, une tumeur mammaire agressive. Nous avons observé que la fille dont la mère a été atteinte après 1980, est décédée à un âge plus précoce que celui des filles dont les mères ont été atteintes avant 1980. Cette observation est également intéressante malgré le faible effectif des filles toutes décédées après 1980.

Pour conclure, l'âge moyen au diagnostic du cancer du sein ne diffère pas entre les femmes atteintes avant 1980 et les femmes atteintes après 1980. Cependant, l'âge au décès a augmenté après 1980. L'âge au diagnostic du cancer du sein de ces femmes n'a pas été affecté par le dépistage ciblé chez les femmes à très haut risque. Seule l'augmentation de l'âge au décès observé après 1980, est liée au progrès du traitement du cancer du sein. Les résultats obtenus de l'analyse de comparaison de l'âge au diagnostic du cancer du sein entre les mères et les filles atteintes après 1980, ont montré que les filles ont été atteintes à un âge plus précoce que celui des mères. Malgré la mise en place d'un programme de dépistage ciblé et malgré l'importance des progrès thérapeutiques réalisés après 1980, les filles ont présenté à un âge précoce, une tumeur mammaire agressive, et sont décédées à un âge plus précoce que celui des mères. L'âge précoce au diagnostic et au décès chez les filles en comparaison à celui de leurs mères, en plus de la détection de tumeurs agressives à un âge précoce chez les filles, plaident en faveur d'une anticipation génétique dans les familles à haut risque de cancer du sein lié à la mutation *BRCA1-3600del11*.

### **V.3.Intérêts de l'étude**

Contrairement aux cohortes des études précédentes sur le profil tumoral incluant des patientes porteuses de mutations sur le gène *BRCA1* et/ou *BRCA2* toutes confondues et dont l'effectif de la majorité d'entre elles est peu élevé (< 100 patientes), la population que nous avons étudiée est très homogène puisqu'elle ne comprend que des patientes porteuses de la mutation *3600del11* du gène *BRCA1* résidant en outre dans la même région. Les dossiers médicaux à partir desquels, ont été extraites l'âge au diagnostic, les données cliniques et anatomo-pathologiques des patientes incluses, constituent une source fiable de données.

Les études réalisées précédemment sur l'anticipation génétique chez les porteuses d'une mutation sur l'un ou l'autre des deux gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans des familles à haut risque de cancer de cancer du sein, n'ont pas fournies d'indication concernant le nombre de patients non testés inclus dans leurs cohortes. Quelques études ont justifié l'inclusion de patients non testés en mentionnant avoir réalisé le calcul de risque sur BRCAPRO. Nous avons décrit et étudié les arbres généalogiques des familles avec une mutation *BRCA1-3600del11* desquelles sont issues les mères incluses dans notre cohorte n'ayant pas bénéficié d'un test génétique. De plus, nous avons précisé les résultats du calcul de la probabilité qu'elles soient porteuses d'une mutation *BRCA1* réalisé sur BOADICEA, modèle permettant d'intégrer entre autres, le statut en récepteurs hormonaux et

l'histologie du cancer mammaire ainsi que l'année de naissance et qui fournit donc le plus de précisions pour ce calcul.

L'accès aux dossiers médicaux des mères et filles, nous a permis d'investiguer sur l'anticipation génétique avec une approche pathologique et non seulement statistique. Les études précédentes mentionnent que l'âge précoce au diagnostic du cancer du sein lié à *BRCA1* ou *2* chez les jeunes générations pourrait être dû à l'effet des programmes de dépistage précoce. Nous sommes les premiers à investiguer sur l'effet cohorte dû au dépistage précoce du cancer du sein. De surcroît, l'effet de l'ovariectomie ou de l'annexectomie pouvant erroner la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein, nous avons montré qu'aucune des mères ou filles n'a subi une ovariectomie ou annexectomie avant le diagnostic du cancer du sein.

## **V.4.Limites de l'étude**

### **V.4.1.Effectif peu élevé**

Des personnes atteintes répondant aux critères de prédisposition génétique n'ont pas été vues en consultation (manque d'information du corps médical, difficulté d'accès, peur de la génétique) et n'ont pas bénéficié du test génétique.

Des personnes à risque dans une famille où une prédisposition a été identifiée n'ont pas été vues (manque de communication entre membres d'une même famille, difficulté d'accès) et si elles l'ont été, ne sont pas nécessairement rentrées dans le processus de prise en charge (refus du test ou de son résultat). Ceci pourrait expliquer l'effectif peu élevé de la cohorte des patientes porteuses de la mutation *3600del11* à l'ICL.

Aussi, le décès des patientes appartenant à des familles à haut risque de cancer associé à une mutation de *BRCA1-3600del11*, notamment chez les mères, avant la mise en place du service d'oncogénétique à l'ICL, et des tests génétiques en France, explique le nombre élevé de mères n'ayant pas bénéficié de ces tests et incluses dans notre cohorte de paires mères-filles.

### **V.4.2.Données manquantes**

Certaines patientes sont venues en consultation d'oncogénétique uniquement pour le test génétique mais ont été prises en charge dans un autre établissement. De ce fait, nous ne disposons pas de leurs données médicales, ce qui a été responsable d'un nombre non négligeable de données manquantes.

L'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des mères, qui ne se sont jamais présentées en consultation d'oncogénétique à l'ICL, qui n'ont donc pas été testées et sont incluses dans notre cohorte, a été recueilli à partir des arbres génétiques réalisés par une secrétaire médicale à partir des informations fournies par les cas-index ou le premier apparenté (proposant) venu en consultation d'oncogénétique et non pas à partir d'un dossier médical. L'âge au diagnostic des mères non testées peut probablement manquer de précision.

Les données anatomo-pathologiques et les données sur le dépistage pour les mères ou les filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* venues uniquement en consultation d'oncogénétique à l'ICL et ayant été prises en charge dans un autre établissement sont incomplètes.

Concernant ces patientes et afin de compléter leurs dossiers médicaux à l'ICL, les oncogénéticiens et les oncologues de l'ICL (Dr. Luporsi, Dr. Mansuy et Dr. Lesur) ont adressé des courriers de demande de données anatomo-pathologiques à leurs médecins traitants. Nous n'avons malheureusement reçu aucun retour d'informations. Rappelons cependant que certains dossiers remontent jusqu'à 1977. Dans les anciens dossiers (1977-1990), les données anatomo-pathologiques sont incomplètes. Le statut HER2 des patientes ayant développé un premier cancer du sein avant 2006 n'est pas disponible car non réalisé à cette époque.

Nous n'avons pas pu comparer la vitesse de prolifération de la tumeur mammaire des filles à celle de la tumeur mammaire de leurs mères car nous ne disposons pas des données sur le marqueur de prolifération Ki-67, la mesure de la prolifération tumorale par Ki-67 n'ayant pas été réalisée à l'ICL qu'à partir de 2010.

Plusieurs facteurs pouvant influencer l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des mères et de leurs filles n'ont pas été pris en considération dans notre analyse, tels que le tabac, des facteurs environnementaux et gynécologiques, l'obésité et la sédentarité notamment chez les jeunes générations. Nous ne disposons pas de données concernant les facteurs déjà cités.

Nous n'avons pas pu comparer nos résultats sur l'étude de l'anticipation génétique dans les familles présentant la mutation *BRCA1-3600del11* à ceux d'une autre étude française puisqu'il n'y a pas eu en France, à notre connaissance, de publications scientifiques à ce sujet.

## **V.5. Difficultés rencontrées durant le recueil de données nécessaires à l'étude**

Nous avons rencontré des difficultés durant le recueil de données nécessaires à notre étude, ce qui a nécessité un temps de travail supérieur à celui qui a été prévu.

### **V.5.1. Difficultés d'accès aux dossiers**

A l'ICL, l'accès aux archives n'a été possible que sur rendez-vous et qu'après avoir envoyé la liste de numéros de dossiers que nous souhaitions consulter. Le jour de la consultation, nous avons dû chercher les dossiers papiers (classés en fonction de l'année d'entrée du patient à l'ICL). La durée consacrée à la consultation des dossiers s'est réduite (les archives ferment leurs portes à 17h). Notons que nous n'avons pas de bureau fixe pour consulter les dossiers. Nous avons réalisé la gestion de données et les analyses statistiques à domicile.

### V.5.2. Difficultés concernant le recueil de données

Il a été nécessaire de faire une première lecture des dossiers patient pour identifier les données intéressantes pour notre étude, puis, une deuxième, suivie d'une troisième relecture afin de vérifier l'exactitude des données saisies. Ceci demande une durée de travail supérieure à celle nécessaire pour informatiser des questionnaires pré-remplis par les patients, spécialement quand il s'agit de dossiers scannés sur Ged et des dossiers papiers non retrouvés que nous avons consulté sur Alpha. Notons que la lecture sur Alpha, où les comptes-rendus sont rédigés en police de couleur turquoise sur un fond bleu foncé, a été particulièrement difficile.

A l'ICL, le format des courriers médicaux et des comptes-rendus opératoires diffère d'un dossier à un autre, notamment lorsqu'il s'agit des dossiers correspondant aux patientes dont la prise en charge s'est déroulée à l'extérieur de l'ICL. Dans le cas des dossiers correspondant aux patientes suivies à l'extérieur de l'ICL, en absence de comptes-rendus, nous avons dû effectuer la lecture de tous les courriers médicaux afin de chercher les données correspondant aux antécédents chirurgicaux et aux données anatomo-pathologiques de la tumeur.

Nous avons pu identifier une confusion entre deux dossiers. Dans un dossier, il a été trouvé des documents ne correspondant pas à la patiente concernée par ce dossier mais à une autre patiente dont le numéro de dossier était proche (559-10 et 550-10). Nous avons vérifié le numéro de dossier et les nom et prénoms des patientes sur les courriers et les comptes-rendus médicaux avant de saisir les données.

Une même opération chirurgicale a pu être nommée différemment d'un dossier à un autre selon les époques et les opérateurs. Une tumorectomie peut être désignée par «quadrantectomie» ou «mastectomie partielle» et très rarement par «zonectomie». Nous avons opté pour une seule appellation soit « mastectomie partielle » pour désigner ces gestes chirurgicaux sur notre base de données.

Certains médecins ont employé le terme ovariectomie<sup>30</sup> sur leurs courriers médicaux pour désigner une annexectomie ce qui était susceptible d'entraîner une confusion dans le cas où le compte rendu opératoire était absent. Dans certains cas, le terme d'opération de Wertheim a été utilisé pour parler d'une hystérectomie associée à une annexectomie<sup>31</sup> alors qu'elle consiste en une hystérectomie totale élargie ce qui pouvait entraîner également une confusion. Nous avons donc eu recours à la description du geste chirurgical effectué dans le compte-rendu chirurgical pour nommer le geste avec plus de précision.

Des données manquantes ou erronées ont pu être identifiées. Dans certains dossiers, les médecins n'ont pas précisé si la patiente était ménopausée ou non et l'âge à la ménopause n'était pas noté. Des erreurs concernant la latéralité de la tumeur pour les patientes ayant développé un cancer du sein (côté droit, côté gauche) ont pu être identifiées dans les courriers médicaux appartenant à

---

<sup>30</sup> Une ovariectomie est un geste chirurgical qui consiste à effectuer l'ablation d'une ou des deux ovaires

<sup>31</sup> Ablation des trompes de Fallope et des ovaires

une même patiente. Nous avons eu recours aux comptes-rendus anatomo-pathologiques et chirurgicaux. D'autres erreurs ont été retrouvées concernant le statut des récepteurs aux œstrogènes. Nous avons donc recueilli le statut hormonal en tenant compte du traitement qui avait été prescrit. Ainsi le statut RH a été considéré comme positif lorsque les patientes ont reçu une hormonothérapie par tamoxifène ou anti-aromatases.

Des erreurs de date sont aussi été identifiées dans les dossiers (date de début de chimiothérapie, nombre de cycles).

## CHAPITRE VI Conclusion et perspectives

Notre étude descriptive portant sur 91 patientes atteintes d'un cancer du sein et 31 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* en Lorraine, a permis de mieux appréhender les caractéristiques phénotypiques des cancers du sein et de l'ovaire chez les porteuses de cette mutation.

L'analyse des données anatomo-pathologiques montre que les tumeurs mammaires et ovariennes associées à cette mutation présentent un profil semblable à celui des tumeurs associées à une mutation sur *BRCA1* retrouvé dans la littérature. Ainsi, les cancers du sein surviennent à un âge précoce, sont fréquemment de haut grade, et expriment rarement les récepteurs hormonaux et HER2. De même, les cancers de l'ovaire surviennent également à un jeune âge et sont diagnostiqués à un stade avancé. Cependant, un pourcentage non négligeable de patientes porteuses de cette mutation dans notre cohorte a développé des tumeurs mammaires avec des facteurs de bon pronostic : statut RE positif (25%), les tumeurs de statut RH positif (31,4%) et les cancers de type médullaire (8%).

Nous sommes les premiers en France à avoir recherché et identifié un phénomène d'anticipation génétique dans des familles à haut risque de cancer du sein ou de l'ovaire associé à une mutation sur *BRCA1*. A la différence des études antérieures sur des patientes porteuses de différentes mutations sur le gène *BRCA1* ou *BRCA2* confondus, notre étude concerne des femmes porteuses de la même mutation génétique, la mutation *BRCA1-3600del11*. Bien que l'effectif de notre cohorte soit peu élevé, nous avons observé, une différence significative d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* comme dans la littérature avec un diagnostic significativement plus précoce dans la jeune génération. Rappelons que les filles pour lesquelles nous disposons des circonstances du diagnostic ont été diagnostiquées pour un cancer du sein grâce à un examen clinique et non pas du fait d'une mammographie de dépistage. De plus, l'âge au diagnostic du cancer du sein n'a pas été affecté par une ovariectomie ni par une annexectomie bilatérale prophylatique.

Bien que la mise en place du dépistage organisé du cancer du sein par mammographie se soit effectuée après 1980, aucune différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes diagnostiquées avant 1980 et celles diagnostiquées après 1980 n'a été observée. Ce résultat était attendu, la majorité des cancers dans nos paires mères-filles ayant été diagnostiqué avant 50 ans et le dépistage organisé débutant à partir de 50 ans. La mise en place du dépistage ciblée est trop récente pour qu'elle puisse avoir eu un effet dans notre cohorte. La différence d'âge au diagnostic du cancer du sein étant significative entre les mères et les filles atteintes après 1980, elle procède donc d'une autre cause que l'effet du dépistage mammographique dans notre cohorte.

Avec l'amélioration du traitement du cancer du sein, les femmes traitées pour un cancer du sein après 1980 décèdent à un âge plus tardif que les femmes traitées avant 1980. La tendance est inverse lorsqu'il s'agit des mères et des filles. Après 1980, les filles décèdent à un âge plus précoce que leurs mères avec un cancer mammaire agressif de statut RH négatif et un cancer du sein métastaté au moment du décès.

Nos résultats plaident ainsi en faveur d'une anticipation génétique dans les paires mères-filles atteintes d'un premier cancer du sein et issues de familles présentant la mutation *3600del11*.

Dans le cas du cancer de l'ovaire, en l'absence de programme de dépistage précoce et vu que le cancer de l'ovaire étant souvent découvert à un stade avancé chez des patientes symptomatiques, la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire identifiée dans les paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* traduirait l'existence d'un phénomène d'anticipation génétique dans notre cohorte.

Ces résultats constituent une référence régionale pour cette mutation spécifique. Une cohorte plus large pouvant être étendue à l'Alsace avec des données anatomo-pathologiques complètes et des données sur la prolifération tumorale, permettrait de réaliser des comparaisons avec des cohortes de patientes porteuses d'autres types de mutations sur *BRCA1* et de mieux analyser sur l'anticipation génétique dans les familles à haut risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire associé à la mutation *BRCA1-3600del11*.

## Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AIB1	Amplified In Breast cancer 1
AR	Androgen Receptor Gene
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
ATR	Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein
BARD1	BRCA1-associated Ring domain 1
BCLC	Breast Cancer Linkage Consortium
BIC	Breast Cancer Information Core
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation algorithm
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
BRCT	BRCA1 C Terminus
BrdU	Bromo-desoxy-uridine
CA 125	Cancer Antigen 125
CHEK2	Checkpoint kinase 2
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DDE	dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT	dichloro-diphényle-trichloroéthane
DHPLC	Denaturing High Performance Liquid Chromatography
EGF	Epidermal Growth Factor
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
FNCLCC	La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FSH	Follicule Stimulating Hormone
GED	Gestion Electronique de Documents
GENEPSO	Gène prédisposition Sein-Ovaire
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HAS	Haute Autorité de Santé

HDAC	Histone deacetylase
HGVS	Human Genome Variation Society
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
HRM	High Resolution Melting
IBIS	International breast cancer intervention study
ICL	Institut de Cancérologie de Lorraine
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
kb	kilo base
kDa	kiloDalton
LH	Luteinizing Hormone
LOH	Loss Of Heterozygosity
MLPA	Multiplex Ligation-Dependant Probe Amplification
N	Nodes (ganglions)
n	Nombre de patientes
NES	Nuclear Export Sequence
NLS	Nuclear Localization Sequences
OCCR	Ovarian Cancer Cluster Region
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pb	Paires de bases
PCR	Polymerase Chain Reaction
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
QMPSF	Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments
RE	Récepteurs aux œstrogènes
RH	Récepteurs Hormonaux
RP	Récepteurs à la progestérone
SBR	Grade de Scarff Bloom Richardson
STIC	Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma
STK11	Serine/Threonine kinase 11

THM	Traitement Hormonal de la Ménopause
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TML	Tumeur à malignité limite
TMMM	Tumeurs mixtes mülleriennes/mésodermiques malignes
TNM	Tumor Node Metastase
UMD	Universal Mutation Database
vs	Versus

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> Sous-types moléculaires du cancer du sein et les traitements correspondants selon Goldhirsch et al. (2013) [31]	36
<b>Tableau 2</b> Classification FIGO 2014 et TNM 2009 (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l’ovaire [42]	42
<b>Tableau 3</b> Traitements recommandés en fonction du stade et du grade du cancer de l’ovaire [43]	44
<b>Tableau 4</b> Risque relatif du cancer du sein estimé en fonction du type et du degré de parenté, la bilatéralité, le statut ménopause et l’âge au diagnostic du cancer du sein [52]	46
<b>Tableau 5</b> Gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l’ovaire [61, 62]	48
<b>Tableau 6</b> Profils morphologiques et immunohistochimiques associés aux tumeurs du cancer du sein héréditaire [201]	77
<b>Tableau 7</b> Historique de la mammographie en bref	79
<b>Tableau 8</b> Associations pour le dépistage du cancer du sein dans la région Alsace-Lorraine et année de début du dépistage organisé dans chacun des départements de la région Alsace-Lorraine	80
<b>Tableau 9</b> Liste des variables recueillies pour l’étude	88
<b>Tableau 10</b> Lien de parenté et degré de parenté correspondant	92
<b>Tableau 11</b> Liste des variables pour lesquelles nous avons attribuées des codes	95
<b>Tableau 12</b> Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés [164]	99
<b>Tableau 13</b> Liste des variables quantitatives décrites dans notre étude de l’anticipation génétique	104
<b>Tableau 14</b> Types de cancers observés dans les familles présentant la mutation <i>3600del11</i>	109
<b>Tableau 15</b> Distribution des patientes porteuses <i>3600del11</i> non atteintes par tranche d’âge	110
<b>Tableau 16</b> Localisation anatomique des cancers observés chez 127 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	111
<b>Tableau 17</b> Types de premiers cancers observés chez les 127 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	112
<b>Tableau 18</b> Caractéristiques anatomo-pathologiques du premier cancer du sein des 91 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	114
<b>Tableau 19</b> Statut des récepteurs hormonaux, RE et RP chez 67 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et atteintes d’un premier cancer du sein	117
<b>Tableau 20</b> Sous-types moléculaires du cancer du sein observés chez 32 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> (classification de Goldhirsch)	117
<b>Tableau 21</b> Caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer du sein triple négatif chez 21 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	119
<b>Tableau 22</b> Caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer de l’ovaire chez les patientes porteuses <i>3600del11</i> et atteintes (premier cancer) et porteuses de la mutation <i>BRCA1-300del11</i>	121

<b>Tableau 23</b> Récapitulatif des effectifs des paires mères-filles en fonction de la localisation anatomique du cancer	123
Tableau 24 Liste des variables concernant les paires mères-filles et la nature de leur distribution	124
<b>Tableau 25</b> Localisation du cancer, âge au diagnostic, année du diagnostic des paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire lié à la mutation <i>3600del11</i> , statut génétique des mères et probabilités BOADICEA	126
<b>Tableau 26</b> Distribution d'âge au diagnostic des 25 mères et filles atteintes d'un cancer du sein issues de familles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	127
<b>Tableau 27</b> Distribution d'âge au diagnostic des 13 mères et filles atteintes d'un cancer de l'ovaire issues de familles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	129
<b>Tableau 28</b> Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	131
<b>Tableau 29</b> Test de corrélation bivariée pour les 25 paires de mères-filles issues de la branche d'hérédité associée à la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et atteintes d'un cancer du sein	135
<b>Tableau 30</b> Test de corrélation bivariée pour les 13 paires de mères-filles issues de la branche d'hérédité associée à la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et atteintes d'un cancer de l'ovaire	141
<b>Tableau 31</b> Statut des récepteurs hormonaux, grade et stade tumoral des cancers du sein diagnostiqués dans les 25 paires mères-filles issues des familles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	144
<b>Tableau 32</b> Profil tumoral des cancers du sein diagnostiqués dans les 25 paires mères-filles	144
<b>Tableau 33</b> Données récapitulatives des tests génétiques, de l'imagerie mammaire, des circonstances du diagnostic du cancer du sein et sur l'ovariectomie ou l'annexectomie bilatérale des 25 paires mères-filles	147
<b>Tableau 34</b> Stade tumoral des 26 cancers de l'ovaire diagnostiqués dans les 13 paires mères-filles atteintes	148
<b>Tableau 35</b> Données sur le dépistage du cancer de l'ovaire des 13 filles porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	148
<b>Tableau 36</b> Récapitulatif des effectifs des femmes (mères + filles) et des mères et des filles, atteintes d'un cancer du sein avant ou après 1980	149
Tableau 37 Liste récapitulative des variables concernant les femmes (mères+filles) et les mères et les filles atteintes d'un cancer du sein avant et après 1980 en précisant la nature de leur distribution	150
<b>Tableau 38</b> Test de comparaison de l'âge au diagnostic du cancer du sein entre femmes (mères+filles), mères et filles (séparément) atteintes avant 1980 et après 1980 et porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	151
<b>Tableau 39</b> Test de comparaison de l'âge au décès entre les 18 mères et les 5 filles décédées ayant été atteintes d'un cancer du sein et porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	153
<b>Tableau 40</b> Test de comparaison de l'âge au décès entre femmes (mères+filles), entre mères et filles (séparément) ayant été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 et après 1980 et porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	153
	178

<b>Tableau 41</b> Résultats des études portant sur les caractéristiques cliniques des porteuses d'une mutation sur <i>BRCA1</i> et des caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs mammaires qu'elles ont développé	159
<b>Tableau 42</b> Résultats des études portant sur les caractéristiques cliniques des porteuses d'une mutation sur <i>BRCA1</i> et des caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs ovariennes qu'elles ont développé	160
<b>Tableau 43</b> Résultats de la littérature sur l'anticipation génétique dans des familles porteuses d'une mutation sur le gène <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> et présentant un cancer du sein et/ou de l'ovaire	164

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> Classement des cancers par incidence projetée en 2015 en France métropolitaine par localisations selon le sexe [1]	22
<b>Figure 2</b> Classement des cancers par mortalité projetée en 2015 en France métropolitaine par localisations selon le sexe [1]	23
<b>Figure 3</b> Structure du sein en coupe sagittale [2]	24
<b>Figure 4</b> Les ganglions lymphatiques du sein [2]	24
<b>Figure 5</b> Le contrôle hormonal de la glande mammaire au cours de la vie génitale [3]	26
<b>Figure 6</b> Exemples de localisation du cancer du sein (d'après Dr. Jocelyne Chiquette, spécialiste des maladies du sein et directrice de la clinique du Centre Rose, Québec, Canada) (dessin signé par J.Chiquette retrouvé sur un site internet <a href="http://mag.monchval.com/le-cancer-du-sein/">http://mag.monchval.com/le-cancer-du-sein/</a> , sans référence), pas de référence source.	29
<b>Figure 7</b> Guide pour l'évaluation de la taille tumorale [9]	30
<b>Figure 8</b> Grading SBR (Scraff-Bloom-Richardson) (Réseau Oncologik référentiel Interregion: Sein (principes de prise en charge, 2014 [12])	31
<b>Figure 9</b> Indication thérapeutique anti-HER2 en fonction du score en IHC [12]	33
<b>Figure 10</b> Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire (MB : membrane basale) [5]	34
<b>Figure 11</b> Schéma d'une coupe d'ovaire (d'après Baillet, Cancérologie DCEM3 [34])	37
<b>Figure 12</b> Modèle dualiste de la pathogenèse du carcinome ovarien selon Kurmann et al. 2010 [41].	38
<b>Figure 13</b> Localisation des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	47
<b>Figure 14</b> Gènes impliqués dans l'augmentation du risque de cancer du sein	48
<b>Figure 15</b> Loci et gènes de prédisposition au cancer du sein [60]	49
<b>Figure 16</b> La tumorigenèse selon la théorie de Knudson [120]	56
<b>Figure 17</b> Les principaux domaines fonctionnels de <i>BRCA1</i> [122].	57
<b>Figure 18</b> Les principaux domaines fonctionnels de <i>BRCA2</i> [122].	58
<b>Figure 19</b> Les fonctions de <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> impliquées dans la réponse aux dommages à l'ADN [122]	59

<b>Figure 20</b> Rôle de <i>BRCA1</i> dans le contrôle de la prolifération cellulaire oestrogénodépendante [120].	62
<b>Figure 21</b> Hypothèse mécanistique du rôle des mutations de <i>BRCA1</i> dans la progression tumorale hormonodépendante [120].	63
<b>Figure 22</b> Exemples d'indication de consultation d'oncogénétique [161] (dg : diagnostic)	65
<b>Figure 23</b> Exemple d'une histoire familiale, <i>BRCA1</i> [59]	66
<b>Figure 24</b> Transmission d'une altération génétique du gène <i>BRCA1</i> provenant du père [166]	68
<b>Figure 25</b> Contribution des gènes BRCA dans la survenue du cancer du sein ou de l'ovaire familial	71
<b>Figure 26</b> Contribution des gènes BRCA dans la survenue du cancer du sein ou de l'ovaire familial selon Castera et al. [171]	71
<b>Figure 27</b> La position de différentes mutations fondatrices sur <i>BRCA1</i> [178]	74
<b>Figure 28</b> Exemples de mutations fondatrices fréquemment observées sur le gène <i>BRCA1</i> dans les populations européennes (voir la liste complète des mutations fondatrices du gène <i>BRCA1</i> dans l'annexe 1, cf. A.1.2. <i>Mutations</i> fondatrices du gène BRCA1 dans les populations européennes et non européennes) [176]	74
<b>Figure 29</b> Types de cancers observés dans 89 familles présentant la mutation <i>3600del11</i>	110
<b>Figure 30</b> Pourcentage de patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> atteintes d'un cancer et celui des patientes indemnes à la date des dernières nouvelles avec l'ICL	111
<b>Figure 31</b> Localisation anatomique des cancers observés chez les 127 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	112
<b>Figure 32</b> Localisation des premiers cancers observés chez les 127 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	113
<b>Figure 33</b> Caractéristiques anatomo-pathologiques du premier cancer du sein pour les 91 patientes atteintes et porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> (les données manquantes ne sont pas présentées sur le graphique, N=node pour ganglion, N0=absence d'envahissement ganglionnaire)	116
<b>Figure 34</b> Statut des récepteurs hormonaux RE et RP des 67 patientes porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d'un premier cancer du sein	118
<b>Figure 35</b> Sous-types moléculaires des 32 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> et atteintes d'un premier cancer du sein	118
<b>Figure 36</b> Caractéristiques anatomo-pathologiques des 21 patientes porteuses de <i>3600del11</i> et atteintes d'un premier cancer du sein de statut hormonal triple négatif (les données manquantes ne sont pas présentées sur le graphique, N=node pour ganglion, N0=absence d'envahissement ganglionnaire)	120
<b>Figure 37</b> Caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer de l'ovaire chez les 31 patientes porteuses de la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	122
<b>Figure 38</b> Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 paires mères-filles issues de familles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	128
<b>Figure 39</b> Année du diagnostic du cancer du sein des 25 paires mères-filles issues de familles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	128
	180

<b>Figure 40</b> Distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 paires mères- filles issues de familles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	129
<b>Figure 41</b> Année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 paires mères-filles issues de familles présentant la mutation <i>BRCA1-3600del11</i>	130
<b>Figure 42</b> Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles et l'année de naissance de leurs mères (coefficient de Spearman=-0,562 ; p=0,003)	136
<b>Figure 43</b> Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 filles (coefficient de Spearman=0,455 ; p=0,022)	136
<b>Figure 44</b> Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'année de naissance des 25 filles (coefficient de Spearman=0,616 ; p=0,001)	136
<b>Figure 45</b> Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'année de naissance des 25 mères(coefficient de Spearman=0,528 ; p=0,007)	136
<b>Figure 46</b> Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères (coefficient de Spearman=0,667 ; p<0,0001)	137
<b>Figure 47</b> Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles, et l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles (coefficient de Spearman=0,522 ; p=0,007)	137
<b>Figure 48</b> Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein la différence d'année de naissance dans les paires mères-filles (coefficient de Spearman=0,455 ; p=0,022)	137
<b>Figure 49</b> Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles et l'année de naissance des 25 filles (coefficient de Spearman=-0,653 ; p<0,0001)	137
<b>Figure 50</b> Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les paires mères-filles et l'année de naissance des 25 mères issues de familles avec la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> (coefficient de Spearman=-0,715 ; p<0,0001)	138
<b>Figure 51</b> Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein dans les paires mères-filles et l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères issues de familles avec la mutation <i>BRCA1-3600del11</i> (coefficient de Spearman=-0,576 ; p=0,003)	138
<b>Figure 52</b> Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (0,767 ; p=0,002)	142
<b>Figure 53</b> Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (0,590 ; p=0,034)	142
<b>Figure 54</b> Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (-0,544 ; p=0,049)	142
<b>Figure 55</b> Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères	142

**Figure 56** Distribution de l'âge au décès des 18 mères et 5 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* 152

**Figure 57** Distribution de l'année du décès des 18 mères et des 5 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein et porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11* 153

## Références

1. Institut National du Cancer. Les cancers en France-Edition 2015 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015> (consulté le 16/02/2017)
2. Institut National du Cancer. Anatomie du sein [en ligne]. Disponible sur : [www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein)
3. Naassila Mickaël. La glande mammaire. Université de Pichardie, 2011 [en ligne]. Disponible sur : <http://gdelg.free.fr/La%20glande%20mammaire%202011.pdf> (consulté le 16/02/2017)
4. Organisation Mondiale de la Santé. Types histologiques des tumeurs du sein. 2ème édition Genève, 1981 [en ligne]. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37660> (consulté le 16/02/2017)
5. Inserm. Cancer et environnement. Classification histologique et pathologie moléculaire (chapitre 26), 2008 [en ligne]. Disponible sur : [www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=38](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=38) (consulté le 16/02/2017)
6. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer*. 1977 ;40: 1365-1385.
7. Anne Croué. Anatomie pathologique des tumeurs malignes du sein. Laboratoire d'anatomie pathologique. CHU Angers.
8. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European Union. Guidelines for pathology. 2006.
9. Ellis IO, Coleman D, Wells C, et al. Impact of a national external quality assessment scheme for breast pathology in the UK. *J Clin Pathol*. 2006 ;59:138-45.
10. European Society for Medical Oncology. Cancer du sein : un guide pour les patientes-Basé sur les recommandations de l'ESMO. ESMO 2013. 46 pages. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.esmo.org/content/download/6595/114967/file/FR-Cancer-du-Sein-Guide-pour-les-Patients.pdf> (consulté le 16/02/2017).
11. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital organs. Lyon : IARC Press. 2003. Pp 9-110. Disponible sur : <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf>
12. Oncologik. Interregion :Sein (principes de prise en charge). Disponible sur : [www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Sein\\_\(principes\\_de\\_prise\\_en\\_charge\)](http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Sein_(principes_de_prise_en_charge)) (consulté le 16/02/2017)

13. Ravichandran D, Kocjan G, Falzon M, et al. Imprint cytology of the sentinel lymph node in the assessment of axillary node status in breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:238-42.
14. Prédipositions génétiques au cancer du sein. *La lettre du sénologue.* 2009 ; 43 :1-40.
15. [www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-aromatases)
16. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights : International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16:1569-83.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-84.
18. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. Two-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer : A randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:29-36.
19. Arnould L, Denoux Y, McGrogan G, et al. Agreement between chromogenic in situ hybridisation (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer. *Br J Cancer.* 2003;88:1587-91.
20. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. Guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:18.
21. Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme.* 2010 ; 20 (1) : 9-17.
22. Reproduction et environnement. *Méthodes d'études in vitro.* Inserm 2011; 171-178.
23. Arber J.M., Riggs M.W., Arber D.A. Correlation among MiB-1 paraffin section proliferation index and recurrence in low stage breast cancer *Appl Immunohistochem.* 1998;5: 17-124.
24. Mathieu MC. Les sous-types moléculaires des cancers du sein. *La lettre du sénologue.* 2007;38:33-34.
25. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-52.
26. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100:8418-23.
27. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5367-74.
28. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;19:264-71.
29. Benlemlih A, Bendahou M, Znati K, Sekkal M, et al. Metaplastic breast carcinoma with extensive bone differentiation: report of a case. *Pan Afr Med J.* 2013;16:36.
30. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5678-85.
31. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International

- Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 2013;24:2206-2223.
32. Benlemlih A, Bendahou M, Znati K, et al. Carcinome métaplasique du sein avec différenciation osseuse extensive : à propos d'un cas. *Pan Afr Med J* 2013 ;16(36) :1-5.
  33. Inserm. Cancer et environnement. Classification histologique et pathologie moléculaire (chapitre 32), 2008 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=45> (consulté le 16/02/2017)
  34. Faculté de Médecine Pierre&Marie Curie. Cancérologie. Niveau DCEM3, 2002-2003 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/index.html> (consulté le 16/02/2017)
  35. Driancourt MA, Thatcher WW, Terqui M, Andrieu D. Dynamics of ovarian follicular development in cattle during the oestrous cycle, early pregnancy and in response to PMSG. *Domest Anim Endocrinol*. 1991; 8 : 209-221.
  36. Bazot M, Nassar J, Jonard S, Rocourt N, Robert Y. Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire. *EMC-Radiologie*. 2004 ; 1 :647–664.
  37. Seidman JD, Kurdman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:909-925.
  38. Scully RE. Ovarian tumors. A review. *Am J Pathol*. 1977 ; 87 : 686-720.
  39. Cancer de l'ovaire: un guide pour les patientes. Information basée sur les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) 2014, 47 pages.
  40. Steffensen KD, Waldstrøm M, Grove A, Lund B, Pallisgård N, Jakobsen A. Improved classification of epithelial ovarian cancer: results of 3 danish cohorts. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 ; 21(9) :1592–600.
  41. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(3):433-43.
  42. Oncologik. Interregion : Ovaire [en ligne]. Disponible sur : [www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Ovaire](http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Ovaire)
  43. Institut National du Cancer. CancerInfo. Les traitements des cancers de l'ovaire, collection guide patients 2010, 80p.
  44. Inserm. Cancers Pronostics à long terme. Inserm 2005. 323p [en ligne]. Disponible sur : [www.inserm.fr/content/download/8535/63848/file/cancers\\_pronostics\\_2006.pdf](http://www.inserm.fr/content/download/8535/63848/file/cancers_pronostics_2006.pdf) (consulté le 16/02/2017)
  45. Amram-Benamran ML, Cochet S, Sappino AP, Petignat P. Dépistage du cancer de l'ovaire : recommandations pour la pratique clinique. *Rev Med Suisse* 2010;1062-1068.
  46. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989 Jan;4(1):1-12.
  47. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983 Oct 13;309(15):883-7.

48. Lynch HT., Katz DA, Bogard PJ, Lynch, JF. The sarcoma, breast cancer, lung cancer, and adrenocortical carcinoma syndrome revisited. *Am. J. Dis. Child.* 1985;139:134-136.
49. Broca P. *Traité des tumeurs.* Paris 1866.
50. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913;12: 546-555.
51. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48(2):232-42.
52. Brown TA. *Genomes.* Oxford : IOS Scientific Publishers Ltd, 1999.
53. Williams WR, Anderson DE. Genetic epidemiology of breast cancer : Segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol* 1994;1:7-20.
54. . Bonaiti-Pellié C, Essioux L, Stoppa-Lyonnet D, Feingold J. Epidémiologie génétique et modèles de prédisposition. In : *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire.* Inserm, 1998, 93-104. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/201/?sequence=14>
55. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250:1684-1689.
56. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66-71.
57. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994; 265 (5181):2088-2090.
58. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, *et al.* Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995 ;378 : 789-92.
59. Chompret A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:101-119.
60. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:2143-2153.
61. Walsh T, Lee M, Casadei S, Thornton A, Stray S, et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(28): 12629–12633.
62. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, Brault B, Fouillet R et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(11):1305-13.
63. Pilarski R. Risk perception among women at risk for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genet Couns* 2009; 18: 303-312.
64. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996 ; 13: 114-116.

65. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 507-515.
66. Krahn Martin. Bases moléculaires des mutations et Bases moléculaires du mode de transmission des maladies génétiques. Département de Génétique Médicale - Hôpital Timone Enfants, AP-HM, Et INSERM UMR910 - Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée Marseille, 2010-2011, 16 pages. <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique26/site/html/cours.pdf>.
67. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010; 8: 6.
68. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 400-407.
69. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010 ; 47: 436-444.
70. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-899.
71. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105: 1258-1264.
72. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermeij P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2345-52.
73. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 1125-1130.
74. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de SA, Oldenburg R et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 (\*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002; 31: 55-59.
75. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2\*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1175-1182.
76. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2\*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: metaanalyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008; 26: 542-548.

77. Cybulski C, Wokolorczyk D, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3747-3752.
78. Athma P, Rappaport R, Swift M. Molecular genotyping shows that ataxiatelangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 92: 130-134.
79. Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 813-822.
80. Easton DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: S177-S182.
81. Cantor S, Drapkin R, Zhang F, Lin Y, Han J, Pamidi S et al. The BRCA1-associated protein BACH1 is a DNA helicase targeted by clinically relevant inactivating mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2357-2362.
82. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007; 39: 165-167.
83. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006; 38: 1239-1241.
84. Antoniou A, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in *PALB2*. *N Engl J Med* 2014; 371:497-506.
85. Stratton JF, Thompson D, Bobrow L, Dalal N, Gore M, Bishop DT et al. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1725-1732.
86. de PA, Jolissaint L, Freneaux P, Rouleau E, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B. Hereditary forms of ovarian cancer. *Bull Cancer* 2012; 99: 453-462.
87. Win AK, Young JP, Lindor NM, Tucker KM, Ahnen DJ, Young GP et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 958-964.
88. Wooster R, Mangion J, Eeles R, Smith S, Dowsett M, Averill D et al. A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nat Genet* 1992; 2: 132-134.
89. Lobaccaro JM, Lumbroso S, Belon C, Galtier-Dereure F, Bringer J, Lesimple T et al. Androgen receptor gene mutation in male breast cancer. *Hum Mol Genet* 1993; 2:1799-1802.
90. Ghossaini M, Fletcher O, Michailidou K, Turnbull C, Schmidt MK, Dicks E et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2012; 44: 312-318.
91. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; 447: 1087-1093.

92. Mcinerney N, Colleran G, Rowan A, Walther A, Barclay E, Spain S et al. Low penetrance breast cancer predisposition SNPs are site specific. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 151-159.
93. Easton DF, How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res.* 1999; 14-7.
94. Meijers-Heijboer H, van den OA, Klijn J, Wasieleswski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 (\*)1100delC in non carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002; 1:55-9.
95. Fortin Jessyka. Analyses génomique et transcriptionnelle des gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l'ovaire *BRCA1* et *BRCA2* chez les Canadiennes françaises. Maîtrise en physiologie-endocrinologie. Laval : Université de Laval, 2005. Disponible sur: [Theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23063/ch01.html](http://Theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23063/ch01.html) (16/02/2017)
96. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ: The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer.* 1996, 77:2318–2324.
97. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE: Breast Cancer Linkage Consortium: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet.* 1994, 343:692–695.
98. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J: Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case–control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 1997, 60:496–504.
99. Pluta R, Golub, R. BRCA genes and breast cancer. *The Journal of the American Medical Association.* 2011;305(21): 2244.
100. Bonaiti-Pellié C, Andrieu N, Arveux P, Bonadona V, Buecher B, Delpech M, Jolly D, Julian-Rynier C, Luporsi E, Noguès C, et al. Oncogénétique : estimation des besoins de la population en France pour les dix ans à venir. *Bull Cancer.* 2009 ; 96:875-900.
101. Pujol P, This P, Stoppa-Lyonnet D, Maudelonde T. Les formes héréditaires de cancer du sein liées à BRCA1 et BRCA2 sont-elles sensible aux œstrogènes ? *Bull Cancer.* 2004 ; 91(7-8) :583-91.
102. Coutanson C. A la recherche des facteurs génétiques à l'origine du cancer du sein dans les familles à cas multiples : grands réarrangements des gènes BRCA1/2 et mutations des gènes candidats CHEK2 et ACACA. 2003 ; 1-28.
103. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, et al. Average risks of breast and ovarian associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J.Hum.Genet.* 2003; 72:1117-1130.
104. Probst-Hensch NM, Morabia A. Epidémiologie génétique et susceptibilité génétique au cancer du sein. *Rev Med Suisse.* 2002, N2378.
105. Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet.* 2001 ; 68(2) :410-9.
106. Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002, Apr ; 11(4):329-36.

107. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, et al. Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest X-ray history, in the French National BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat.* 2012 ; 14:1-13.
108. Antoniou A, Rookus M, Andrieu N, Brochet R, Chang-Claude J, Peock S, Cook M, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the international BRCA1/2 carrier cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2009; 18:601.
109. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brochet R, Antoniou A, et al. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2009 ; 16:740.
110. Rebbeck TR. Inherited predisposition and breast cancer: modifiers of BRCA1/2-associated breast cancer risk. *Environ Mol Mutagen* 2002; 2-3:228-34.
111. 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:R8-R17.
112. Tan DSP, Rothermundt C, Thomas K, et al. “BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5530 – 5536.
113. Byrd LM, Shenton A, Maher ER, et al. Better life expectancy in women with *BRCA2* compared with *BRCA1* mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 ; 17:1535–1542.
114. Pal T, Permuth-Wey J, Kapoor R, Cantor A, Sutphen R. Improved survival in *BRCA2* carriers with ovarian cancer. *Fam Cancer.* 2007 ; 6:113–119.
115. Mullan PB, Quinn JE and Harkin DP. The role of BRCA1 in transcriptional regulation and cell cycle control. *Oncogene.* 2006 ; 25:5844-586.
116. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res.* 1985 ; 45(4): 1437-43.
117. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature.* 1997 ; 386(6627):761,763.
118. Stewart B, Kleihues P. World cancer report. Lyon, IARC Press. 2003. 350 pages.
119. Feunteun J. BRCA1 et BRCA2 : des échafaudages de réparation des lésions de l’ADN ? *Médecine/sciences* 2001 ;17 :1070-1071.
120. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990; 250:1684-1689.
121. Pujol P. Prédipositions génétiques aux cancers. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2004 [en ligne]. Disponible sur : [www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Ressources\\_locales/cancero/MIB\\_cancero\\_139\\_predisposition\\_genetique\\_sept2004.pdf](http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/cancero/MIB_cancero_139_predisposition_genetique_sept2004.pdf) (consulté en mai 2016)

122. Fricker JP, Muller D, Cutuli B, Rodier JF, Janser JC, Jung GM, Mors R, Petit T, Haegele P and Abecassis J. Germ-line mutations at BRCA1 in northeastern France. *Bulletin du Cancer*. 2000;87(10):739-744
123. Uhrhammer N, Bornes S, Bignon J. Quelle place tiennent les gènes BRCA1 et BRCA2 dans les risques héréditaires de cancer de l'ovaire ? *Oncologie*. 2005 ;7 :526-530.
124. Koonin EV, Altschul SF, Bork P. BRCA1 protein products ... Functional motifs...*Nat Genet*. 1996;13(3):266-8.
125. Huyton T, Bates PA, Zhang X, Sternberg MJ, Freemont PS. The BRCA1 C-terminal domain:structure and function. *Mutat Res*. 2000 Aug 30;460(3-4):319-32.
126. Thakur S, Zhang HB, Peng Y, Le H, Carroll B, Ward T, Yao J, Farid LM, Couch FJ, Wilson RB, Weber BL. Localization of BRCA1 and a splice variant identifies the nuclear localization signal. *Mol Cell Biol*. 1997;17(1):444-52.
127. Chen CF, Li S, Chen Y, Chen PL, Sharp ZD, Lee WH. The nuclear localization sequences of the BRCA1 protein interact with the importin-alpha subunit of the nuclear transport signal receptor. *JBiol Chem*. 1996;271(51):32863-8.
128. Rodriguez JA, Henderson BR. Identification of a functional nuclear export sequence in BRCA1. *JBiol Chem*. 2000;275(49):38589-96.
129. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of *BRCA1* and *BRCA2*. *Nature*. 2000;408 (6811): 429-32.
130. Paull TT, Rogakou EP, Yamazaki V, et al. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr Biol*. 2000; 10 (15):886-95.
131. Zheng L, Pan H, Li S, et al. Sequencespecific transcriptional corepressor function for BRCA1 through a novel zinc finger protein, ZBRK1. *Mol Cell*. 2000; 6 (4): 757-68
132. Hashizume R, Fukuda M, Maeda I, et al. The RING heterodimer BRCA1- BARD1 is a ubiquitin ligase inactivated by a breast cancer-derived mutation. *J Biol Chem*. 2001;276 (18): 14537-40.
133. Yarden RI, Pardo-Reoyo S, Sgagias M, et al. *BRCA1* regulates the G2/M checkpointby activating Chk1 kinase upon DNA damage. *Nat Genet*. 2002;30 (3): 285-9
134. Lotti LV, Ottini L, D'Amico C, et al. Subcellular localization of the BRCA1 gene product in mitotic cells. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002;35 (3): 193-203
135. Welsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum MolGenet*. 2001;10(7):705-13.
136. Bork P, Blomberg N, Nilges M. Internal repeats in the BRCA2 protein sequence. *Nat Genet*. 1996;13(1):22-3.
137. Spain BH, Larson CJ, Shihabuddin LS, Gage FH, Verma IM. Truncated BRCA2 is cytoplasmic: implications for cancer-linked mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(24):13920-5.
138. Xia F, Taghian DG, DeFrank JS, et al. Deficiency of human BRCA2 leads to impaired homologous recombination but maintains normal non homologous end joining. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98 (15): 8644-9.

139. Galkin VE, Esashi F, Yu X, et al. BRCA2 BRC motifs bind RAD51-DNA filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (24):8537-42
140. Milner J, Fuks F, Hughes-Davies L, Kouzarides T. The BRCA2 activation domain associates with and is phosphorylated by a cellular protein kinase. *Oncogene*. 2000;19(38):4441-5.
141. Fuks F, Milner J, Kouzarides T. BRCA2 associates with acetyltransferase activity when bound to P/CAF. *Oncogene*. 1998;17 (19): 2531-4
142. Marmorstein LY, Ouchi T, Aaronson SA. The BRCA2 gene product functionally interacts with p53 and RAD51. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (23): 13869-74
143. Monteiro AN. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet*. 2003;19, 312-5.
144. Holt D, et al. Interindividual variation in mitotic recombination. *Am J Hum Genet*. 1999 ; 65 :1423-7.
145. Mueller CR, Roskelley CD. Regulation of BRCA1 expression and its relationship to sporadic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2003;5:45-52.
146. Marquis ST, et al. The developmental pattern of Brca1 expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nat Genet*. 1995 ;11 :17-26.
147. Smith TM, et al. Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containing the gene BRCA1. *Genome Res*. 1996 ; 6 :1029-49.
148. Gudas JM, Nguyen H, Li T, Cowan KH. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res*. 1995 ; 55 : 4561-5.
149. Marks JR, Huper G, Vaughn JP, Davis PL, Norris J, McDonnell DP, et al. BRCA1 expression is not directly responsive to estrogen. *Oncogene*. 1997 ; 14 : 115-21.
150. Bennett LM, McAllister KA, Malphurs J, Ward T, Collins NK, Seely JC, et al. Mice heterozygous for a Brca1 or Brca2 mutation display distinct mammary gland and ovarian phenotypes in response to diethylstilbestrol. *Cancer Res*. 2000 ; 60 : 3461-9.
151. Seery LT, Knowlden JM, Gee JM, Robertson JF, Kenny FS, Ellis IO, et al. BRCA1 expression levels predict distant metastasis of sporadic breast cancers. *Int J Cancer*. 1999 ; 84 : 258-62.
152. Catteau A, Morris JR. BRCA1 methylation : a significant role in tumour development ? *Semin Cancer Biol*. 2002 ; 12 : 359-71.
153. Fan S, Wang J, Yuan R, Ma Y, Meng Q, Erdos MR, et al. BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. *Science*. 1999 ; 284 : 1354-6.
154. Hamilton SA, Mack TM. Puberty and Genetic Susceptibility to Breast Cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med*. 2003 ; 348 : 2313-22.
155. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen ? *Endocr Rev* 2000 ; 21 : 40-54.
156. Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1, and breast cancer. *Cancer Res*. 2000 ; 60 : 4993-5001.

157. Pujol P, Daures JP, Thezenas S, Guilleux F, Rouanet P, Grenier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer*. 1998 ; 83 : 698-705.
158. Vaziri SA, Krumroy LM, Elson P, Budd GT, Darlington G, Myles J, et al. Breast tumor immunophenotype of BRCA1-mutation carriers is influenced by age at diagnosis. *Clin Cancer Res*. 2001 ;7 : 1937-45.
159. Institut National du Cancer. Le dispositif national d'oncogénétique [en ligne] (26/01/2017. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Le-dispositif-national-d-oncogenetique> (consulté le 16/02/2017)
160. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer*. 2004;91:219-37.
161. Luporsi E, Ludovic M. cancer du sein et ovaire. *Oncolor* 2013. Disponible sur : [http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/08/onco\\_med\\_091013\\_an1.pdf](http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/08/onco_med_091013_an1.pdf) (consulté le 27/04/2017)
162. Stoppa-Lyonnet D, Noguès C, Sobol H, Eisinger F. Consultations de génétique et prédispositions aux cancers du sein. In : Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Inserm 1998, p179-189. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/201/?sequence=20>
163. Legifrance, le service public de la diffusion du droit. Sous-section 6 : conditions de la mise en oeuvre de l'information parentèle [en ligne]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=15900A292E1D589B533A806DDCCAF14C.tpdila11v\\_2?idSectionTA=LEGISCTA000027594227&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170502](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=15900A292E1D589B533A806DDCCAF14C.tpdila11v_2?idSectionTA=LEGISCTA000027594227&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170502) (consulté le 02/05/2017)
164. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Bull Cancer*. 2009 ;96 (10) :979-988.
165. Cohen-Haguenaer O, Espie M. Les scores de risque du cancer du sein. *Gynécologie-Obstétrique*. 2009 ;141 :8-15.
166. Evans DGR, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet*. 2004;41:474-480.
167. Ligue contre le cancer. Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire, livret d'information et de dialogue à l'usage des personnes consultant pour un risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire, INCa ;2002 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/risque-familial-cancer-sein-ovaire.pdf>
168. Caux-Moncoutier V, Castéra L, Tirapo C, Michaux D, Rémon MA, et al. EMMA, a cost- and time-effective diagnostic method for simultaneous detection of point mutations and

- large-scale genomic rearrangements: application to BRCA1 and BRCA2 in 1,525 patients. *Hum Mutat.* 2011 Mar;32(3):325-34.
169. Stoppa-Lyonnet D, Frebourg T, Bonaiti C, Bonneau D, et al. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. *INCa*; 2009.
  170. Dangin Mélanie. Mise au point de la technique HRM (High resolution melting) pour l'analyse des genes BRCA1 et BRCA2. Master 1 de Microbiologie. Laboratoire de Génétique Humaine, CHU de Brabois, Université de Lorraine, 2009, 69p.
  171. Rosen EM, Fan S, Pestell RG and Goldberg ID. BRCA1 Gene in Breast Cancer. *J. Cell. Phys.* 2003;196:19-41.
  172. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2014; 22(11):1305-13.
  173. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, 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; 3:676-89.
  174. National Human Genome Research Institute. Breast Cancer Information Core [en ligne] Disponible sur : <http://research.nhgri.nih.gov/bic/> (consulté le 16/02/2017)
  175. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants. Bérout C, Letovsky SI, Braastad CD, Caputo SM, Beaudoux O, Bignon YJ, et al. (2016). *Human Mutation* 2016; 37(12):1318-1328. <http://www.umd.be/BRCA1/>
  176. Holveck G. Aspects anatomo-cliniques et pronostiques des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations du gène BRCA1. Thèse de Doctorat en Médecine. Nancy : Université de Lorraine, 2006, 121p. Disponible sur : [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\\_T\\_2006\\_HOLVECK\\_GUILLAUME.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2006_HOLVECK_GUILLAUME.pdf) (consulté le 16/02/2017)
  177. Ferla R, Calo S, Rinaldi G, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology.* 2007;18:93-98.
  178. Janavicius R. Founder BRCA1/2 mutations in Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA Journal.* 2010.
  179. Fackental J, Olopade O. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nature Reviews Cancer.* 2007;7:937-948.
  180. Stoppa-Lyonnet D, Laurent-Puig P, Essioux L, Pagès S. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. *Am.J.Hum.Genet.* 1997;60:1021-1030.
  181. Muller D, Bonaiti-Pellié C, Abecassis J, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP. BRCA1 testing in breast and/ or ovarian cancer families from northeastern France identifies two common mutations with a founder effect. *Familial Cancer.* 2004;3:15-20.

182. Janezic S, Ziogas A, Krumroy L, Krasner M, Plummer S, Cohen P. Germline BRCA1 alterations in a population-based series of ovarian cancer cases. *Human Molecular Genetics*. 1999;8(5):889-897.
183. Meindl A, Ditsch N, Kast K, et al. Hereditary breast and ovarian cancer. New genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108 (19):323-30.
184. Litwiniuk MM, Roznowski K, Filas V, Godlewski DD, Stawicka M, Kaleta R, et al. Expression of estrogen receptor beta in breast carcinoma of BRCA1 mutation carriers. *BMC Cancer*. 2008; 8:100.
185. Peyrat JP, Vennin P, HORnez L, Bonnetterre J. Mutations germinales de BRCA1 chez 36 patientes atteintes de cancer du sein et/ou de l’ovaire et appartenant à des familles à risque du Nord de la France. *John Libbey text*. 1997 ; 84(1).
186. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis I, et al. Pathology of Breast and Ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21:134-147.
187. Comen E, Davids M, Kirchoff T, Hudis C, Offit K, Robson M. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to “triple-negative” breast cancer in Ashkenazi women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 129(1):185-190.
188. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Fried G, et al. BRCA1 and BRCA2 founder mutations in patients with bilateral cancer. *European Journal of Human Genetics*. 1999;7:833-836.
189. Institut National du Cancer. Dictionnaire [en ligne]. Disponible sur : [www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/adenocarcinome](http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/adenocarcinome) (consulté le 16/02/2017)
190. Graeser MK, Engel Ch, Rhiem K, et al.: Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1–6.
191. Lahkani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002;20:2310-2318.
192. Foulkes WD, Metcalfe K, Sun P, Hanna WM, et al. Estrogen receptor status in BRCA1 and BRCA2 related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:2029-2034.
193. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(26):4282–4288.
194. Eerola H, Heikkila P, Tamminen A, et al. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res*. 2005; 7:R93-R100.
195. Vaziri S, Krumrey L, Elson P, et al. Breast tumor immunophenotype of BRCA1-mutation carriers is influenced by age at diagnosis. *Clin Cancer Res*. 2001; 7:1937-1945.

196. Larsen M, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse T. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2014;8:145-155.
197. Musolino A, Michiara M, Bella M, Naldi N, Zanelli P, et al. Molecular profile and clinical variables in BRCA1-positive breast cancers. A population-based study. *Tumori*. 2005; 91:505-512.
198. Lakhani SR, Manek S, Penault-LLorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(7):2473-81.
199. Gowen L, Johnson B, Latour A, et al. BRCA 1 deficiency results in early embryonic lethality characterized by neuroepithelial abnormalities. *Nature Genet*. 1996 ;12:191-194.
200. Tommasi S, Crapolicchio A, Lacalamita R, Bruno M, Monaco A, Petroni S, Schittulli F, et al. BRCA1 mutations and polymorphisms in a hospital-based consecutive series of breast cancer patients from Apulia, Italy. *Mutation Research*. 2005; 578:395-405.
201. Hartman AR, Kaldate R, Saller L, Painter L, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2011; 2787-2795.
202. Honrado E, Benitez J, Palacios J. The pathology of hereditary breast cancer. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2004;2(3):131-138.
203. Soegaard M, Kruger Kjaer S, Cox M, Wozniak E, Hodgall E, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clin Cancer Res*. 2008; 14 (12):3761-3767.
204. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *Journal of the American Medical Association*. 2000;283(17):2260–2265.
205. Piek MJ., Torrenza B, Hermsen B, et al. Histopathological characteristics of BRCA1 and BRCA2-associated intraperitoneal cancer: a clinic-based study. *Familial Cancer*. 2003; 2(2):73–78.
206. 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;335:1413–1416.
207. Hakem R, De La Pompa J, Sirard C, et al. The tumor suppressor gene *Bre1* is required for embryonic cellular proliferation in the mouse. *Cell*. 1996 ;85:1009-1023.
208. Paterson AD, Kennedy JL, Petronis A. Evidence for genetic anticipation in non-Mendelian diseases. *Am J Hum Genet*. 1996; 59:264-268.
209. Mott FW. A lecture on hereditary and insanity. *Lancet*. 1911;1:1251-1259.
210. Sherman SL, Jacobs PA, Morton NE, et al. Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet*. 1985; 69:289-299.
211. Ranen NG, Stine OC, Abbott MH, et al. Anticipation and instability of IT-15 (CAG) repeats in parent-offspring pairs with Huntington disease. *Am J Hum Genet*. 1995;57:593-602.
212. Mandel JL. Trinucleotide disease on the rise. *Nat Genet*. 1994; 7:453-455.

213. Howritz M, Goode EL, Jarvik GP. Anticipation in familial leukemia. *Am J Hum Genet.* 1996; 59:990-998.
214. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2004; 3:291–304.
215. Nilbert M, Timshel S, Bernstein I, Larsen K. Role for genetic anticipation in Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 360–364.
216. Westphalen AA, Russell AM, Buser M, Berthod CR, Hutter P, et al. Evidence for genetic anticipation in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Genet.* 2005; 116: 461–465.
217. Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC. Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet.* 2005; 118:489–498.
218. Tabori U, Nanda S, Druker H, Lees J, Malkin D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 2007; 67: 1415–1418.
219. Martinez-Delgado B, Yanowsky K, Inglada-Perez L, Domingo S, et al. Genetic Anticipation Is Associated with Telomere Shortening in Hereditary Breast Cancer. *PLoS Genet.* 2011; 7.
220. Dagan E, Gershoni-Baruch R. Anticipation in Hereditary Breast Cancer. *Clin.Genet.* 2002; 62:147-150.
221. Peixoto A, Salgueiro N, Santos C, Varzim G, Rocha P, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutational spectrum and evidence for genetic anticipation in Portuguese breast/ovarian cancer families. *Familial Cancer.* 2006;5:379-387.
222. Litton J, Ready K, Chen H, Gutierrez-Barrera A, Etzel C, Meric-Bernstam F, et al. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations. *Cancer.* 2011; 118:321-325.
223. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Genetics Terms. Phenocopy. [en ligne] Disponible sur : <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary?cdrid=538227> (consulté le 05/05/2017)
224. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, et al. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet.* 2004; 36: 447-449.
225. Schneider R, Slater EP, Sina M, Habbe N, Fendrich V, Matthäi E, Langer P, Bartsch DK. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer.* 2011 Jun; 10(2):323-30.
226. Duperray B, Duperray L. La mammographie : bref historique, mode d'emploi. Une mammographie de dépistage en 2012, pourquoi ? Congrès international d'oncologie, Université de Bordj Bou Arreridj, Pan Arab Society of Oncology, 4-6 avril 2012. Disponible sur : [http://www.formindep.org/IMG/pdf/Borj\\_mammographie\\_26\\_O3\\_2012\\_Mode\\_de\\_compatibilite\\_.pdf](http://www.formindep.org/IMG/pdf/Borj_mammographie_26_O3_2012_Mode_de_compatibilite_.pdf) (consulté le 16/02/2017)

227. Kalaf JM. Mammography: a history of success and scientific enthusiasm. *Radiol Bras.* 2014; 47(4): 7-8.
228. Kopans DB. Breast imaging. Philadelphia: JB Lippincott; 1989.
229. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health.* 1989;43 (2):107-14.
230. Kalaf JM. Mammography: a history of success and scientific enthusiasm. *Radiol Bras.* 2014; 47(4): 7-8.
231. Junod B, Zahl PH, Kaplan R, Olsen J, Greenland S. An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidence trends in birth cohorts. *BMC Cancer.* 2011;11:401.
232. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, Partie 1- Tumeurs Solides. Saint-Maurice (France) : Institut de veille sanitaire, 2013.
233. Gros R, Bassett L, Widoff B. Radiologic history exhibit, highlights from the history of mammography. *RadioGraphics* 1990;10:1111-1131.
234. Mignotte H. Les maladies du sein. Masson ;2011.
235. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer : the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997 ;(22) :27-30.
236. Mensah S. Tomographie Ultrasonore. Application à l'imagerie du sein. Université de la Méditerranée-Aix-Marseille II, 2006.
237. Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé publique, la participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France, situation actuelle et perspectives d'évolution, 2011. 54 p. [en ligne]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/synthese\\_et\\_recommandations\\_participation\\_depistage\\_cancer\\_du\\_sein.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/synthese_et_recommandations_participation_depistage_cancer_du_sein.pdf) (consulté le 16/02/2017)
238. ADECA 54. Bulletin d'information de l'Association pour la Promotion et l'Organisation du Dépistage du Cancer du Sein en Meurthe-et-Moselle, Mammo'TEXT, APODCS, 2000. [en ligne] Disponible sur : <http://s513235278.onlinehome.fr/documentations/bulletins-d-information.html?start=20> (consulté le 16/02/2017)
239. Association Pour le Dépistage des Maladies du Sein, ADEMAs-ALSACE [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ademas-alsace.com/presentation-ademas-alsace.php> (consulté en septembre 2016)
240. AMODEMACES, Association Mosellaine pour le Dépistage des Maladies Cancéreuses [en ligne]. Disponible sur : <http://www.amodemaces.fr/association/>
241. AMPM, Association Meusienne de Prévention Médicale [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ampm55.fr/index.php/ampm55/historique>
242. [www.lorraine.mutualite.fr/Partenaires/AVODECA](http://www.lorraine.mutualite.fr/Partenaires/AVODECA)

243. Gordon PB and Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A prospective review. *Cancer* 1995; 76:626-630.
244. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001; 221:641-650.
245. Crystal P, Strano SD, Shcharynskii S. Using sonography to screen women with mammography dense breasts. *AJR* 2003; 181:177-182.
246. Institut National du Cancer. IRM [en ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/IRM> (consulté le 16/02/2017)
247. EGBS. Consensus statement on screening under 50s. *Lancet* 1994; 344:813.
248. Prévention et dépistage : le cancer du sein. In : Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Inserm, 1998, 201-205.
249. 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.
250. Eisinger F, Bressac B, Castaigne Det al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004) [Identification and management of hereditary breast/ovarian cancers (2004 update)]. *Bull Cancer* 2004 ; 91:219-37.
251. HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. 2011, 53p. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.google.ch/search?q=note+de+cadrage+has+depistage+femmes+a+haut+risque&oq=note+de+cadrage+&aqs=chrome.0.69i59j69i57j014.3462j0j1&sourceid=chrome&ie=UTF-8> (consulté le 14/05/2017)
252. 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.
253. Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic Breast Density and Family History of Breast Cancer. *JNatlCancerInst* 2003; 95(7):556-558.
254. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225(1):165-75.
255. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC et al. Surveillance of "high risk" women with proven or suspected familial (hereditary) breast cancer: First mid-term results of a multimodality clinicalscreening trial. *JClinOncol* 2003 ; 21(23 Suppl) :238.
256. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. MRI screening for breast cancer in women with high familial and genetic risk: First results of the Dutch MRI screening study (MRISC). *J Clin Oncol* 2003; 21(23 Suppl):238.
257. Warner E, Plewes DB, Shumak RS et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(15):3524-31.

258. Podo F, Sardanelli F, Canese Ret al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp ClinCancer Res* 2002 ; 21(3 Suppl):115-24.
259. Delozier T. Le tamoxifène en situation adjuvante dans le cancer du sein : trente ans d'expérience. 26<sup>e</sup> journée de la SFSPM. 2004 ; 308-316.
260. Ribeiro G, Swindell R. The Christie Hospital tamoxifen (Nolvadex®) adjuvant trial for operable breast carcinoma--7-yr results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(8):897-900.
261. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex® Adjuvant Trial Organisation. *Lancet* 1983 ; 1(8319) :257-61.
262. Delozier T, Julien JP, Juret P, Veyret C, Couette JE, Graic Y et al. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: preliminary results of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1986;7(2):105-9.
263. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320(8):479-84.
264. Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):117-20.
265. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1988;319(26):1681-92.
266. Frenel JS, Campone M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010 ; 39S :F74-F84.
267. Fisher B, and al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968 ; 168 : 337-356.
268. Bonadonna G, and al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 405-410.
269. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998 ; 352 : 930-942.
270. Fisher B, and al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1483-1496.
271. Fisher B, and al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 931-942.

272. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
273. Martin M, and al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 833-842.
274. Fumoleau P, and al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial *J Clin Oncol* 2003; 21:298-305.
275. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med.* 1981; 305:6-11.
276. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2;337(14):949-55.
277. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG82C randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.
278. Gérard JP, Thariat J, Giraud P, Cosset JM. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. Past, present and near future of techniques in radiation oncology. *Bull Cancer.* 2010 Jul;97(7):743-51.
279. Lin C, Sasaki T, Strumwasser A, Harken A. Evidence-based surgical hypothesis. The case against BRCA1 and 2 testing. *Surgery* 2011;149:731-4.
280. CNIL [en ligne]. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/les-missions><https://www.cnil.fr/les-missions> (consulté le 16/02/2017)
281. Desbetes G, Leroy L, Liebert AG. La gestion électronique des documents. Université de Lille 3. 2008;44.
282. Fischer F, Kuchenbacker K, Engel C, Zachariae S, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet* 2013;0:1-8.
283. 2010 : septième édition de la classification TNM. *Annales de pathologies* 2010 ;30 :2-6.
284. Myoung Noh J, Ho Choi D, Hyejin B, Kim MJ, Park H, Huh SJ, Park W, Nam SJ, Lee JE, Kil WH, Haffty BG. Genetic anticipation of familial breast cancer with or without BRCA mutation in the Korean population. *Cancer Genetics* 2014; 270 (4):160-163.

285. Eisinger F, Nagues C, Birnbaum D, Jacquemier J, Sobol H. BRCA1 and medullary breast cancer. *JAMA* 1998; 280:1227-8.
286. Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA* 2005;293:964-969.
287. Smith KL, Adank M, Kauff N, Lafaro K, Boyd J, Lee J, Hudis C, Offit K, Robson M. *BRCA* mutations in women with ductal carcinoma in situ. *Clin Cancer Res* 2007;13:4306–4310.
288. Tung N, Wang Y, Collins L, Kaplan J, Hailun L, et al. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Research* 2010; 12:R12.
289. Brose M, Rebbeck T, Calzone Kathleen, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94(18):1365-1372.
290. Szatkowski W, Blecharz P, Mituś J, Jasiówka M. Prognostic factors in Polish patients with BRCA1-dependent ovarian cancer. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2016 ; 14:4.
291. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1694-706.
292. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104:2807-16.
293. Santa Cruz Guindalini R, Song A, Fackenthal J, et al. Genetic anticipation in BRCA1/BRCA2 families after controlling for ascertainment bias and cohort effect. *Cancer* 2016:1-8.
294. Mathevet P. Le dépistage du cancer ovarien. In : *Les cancers ovariens*. Springer 2005:129-131. Disponible sur : <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/256/Part%202/19%20Item.pdf>
295. Salonne C, Jourdain O, Lefebvre C et al. Méthodes de dépistage du cancer de l’ovaire. In: Descamps P, Baldauf JJ, Bonnier P. *Dépistage des cancers gynécologiques et mammaires*. Masson 2004, Paris p 135-156.
296. Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l’environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 178 p [en ligne]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2013/Exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement-Tome-2-Polychlorobiphenylen-PCB-NDL-Pesticides> (consulté le 16/02/2017)
297. Charlier C, Albert A, Herman P, Hamoir E, Gaspard U, Meurisse M, Plomteux G. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003; 60: 348-351.

298. Ibarluzea JJ, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serramo MF, Rivas AM, et al. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 591-600.
299. Cassidy RA, Natarajan S, Vaughan GM. The link between the insecticide heptachlorepoxyde, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 55-64.
300. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. Ddt and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1406-1414.
301. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Apr 21;85(8):648-52.
302. Russo J. *Environment and breast cancer*. Jose Russo, Philadelphia, PA 19111, 2011, 16p. Disponible sur: [http://download.springer.com/static/pdf/457/bfm%253A978-1-4419-9896-5%252F1.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fbook%2Fbfm%3A978-1-4419-9896-5%2F1&token2=exp=1487352353~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F457%2Fbfm%25253A978-1-4419-9896-5%252F1.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Fbook%252Fbfm%253A978-1-4419-9896-5%252F1\\*~hmac=d7c1e010e74629a63e8edb818c4467bdaa07ff4c0ec38aae6feea699ec05c043](http://download.springer.com/static/pdf/457/bfm%253A978-1-4419-9896-5%252F1.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fbook%2Fbfm%3A978-1-4419-9896-5%2F1&token2=exp=1487352353~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F457%2Fbfm%25253A978-1-4419-9896-5%252F1.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Fbook%252Fbfm%253A978-1-4419-9896-5%252F1*~hmac=d7c1e010e74629a63e8edb818c4467bdaa07ff4c0ec38aae6feea699ec05c043) (consulté le 16/02/2017)
303. Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J, et al. Expertise collective INSERM-FNCLCC. Recommandationssurla prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. *Bull Cancer* 1999;86:307-13.

## Annexe 1 Introduction

### A1.1.Facteurs de risque du cancer du sein et du cancer de l'ovaire associé à *BRCA1/2*

Tableau a Facteurs de risque du cancer du sein associé à <i>BRCA1/2</i>	
Facteur de risque	Estimation du risque du cancer de l'ovaire
<b>Les hormones exogènes</b>	
Contraception (pilule)	-Utilisée avant la 1ère grossesse, augmente le risque du cancer du sein chez les porteuses <i>BRCA1/2</i> [1] -le risque du cancer du sein est de 3,3 (IC=1,6-6,7) chez les porteuses <i>BRCA1/2</i> [2] -augmente le risque de 20% (RR=1,2, IC=1,02-1,4) chez les femmes <i>BRCA1</i> , pas d'augmentation du risque chez les femmes <i>BRCA2</i> [3]
Traitement hormonal de la ménopause (THM)	-n'augmente pas le risque du cancer du sein associé à <i>BRCA</i> [4]
Traitement de fertilité	-n'augmente pas le risque du cancer du sein chez les porteuses de mutations sur <i>BRCA1/2</i> [5]
<b>Les hormones endogènes</b>	
Age aux premières règles	-survenue précoce du cancer du sein pour les femmes <i>BRCA1</i> ayant un âge aux premières règles avant 14 ans en comparaison avec les femmes ayant un âge aux premières règles (p=0.04) [6] -risque réduit de 54% chez les femmes <i>BRCA1</i> ayant un âge aux premières règles entre 14-15 ans en comparant aux femmes ayant un âge aux premières règles <11 ans [7] -pas d'association chez les femmes <i>BRCA2</i> [7]
Parité et âge à la première grossesse	-une grossesse avant 40 ans augmente le risque du cancer du sein (RR=1,71, IC=1,13-2,62) [8] -risque associé à une grossesse plus élevé chez les femmes <i>BRCA1</i> (RR=3,9, IC=1,4-10,0) [9] -risque augmenté pour femmes <i>BRCA1/2</i> ayant eu une grossesse avant 30 ans [10] -risque réduit de 72% chez les femmes <i>BRCA</i> (RR=0.28) [11] -une première grossesse tardive augmente le risque pour <i>BRCA2</i> [12]
Nombre de grossesses	-diminue avec un nombre de grossesse de 4 ou plus pour <i>BRCA1</i> [13] -diminue avec le nombre de grossesses aussi bien pour <i>BRCA1</i> que pour <i>BRCA2</i> [12]
Allaitement	-risque réduit de 45% pour une durée d'allaitement >1 an (OR=0.55, IC=0.38-0.80) [14]
Ménopause et âge à la ménopause	-pas d'association avec le risque du cancer du sein lié à <i>BRCA</i> [15]
<b>Autres facteurs de risque</b>	

<b>Indice de masse corporelle (IMC)</b>	-un IMC élevé à 12 ans augmente le risque du cancer du sein d'un facteur de 4 chez les femmes avec une histoire familiale [16]
<b>Tabac</b>	-diminue le cancer du sein (OR=0.46, IC=0.27-0.80) [17] -pas d'association [18]
<b>Alcool</b>	-diminue le risque chez les porteuses BRCA2 avec une consommation modérée (<4g/j) (OR=0.41, IC=0.22-0.77) [19] -association de 0,82 (IC=0.70-0.96) pour BRCA1 avec tendance vers une diminution du risque du cancer du sein avec l'augmentation de la consommation par semaine [20]
<b>Rayonnements X</b>	-augmente le risque du cancer du sein pour <i>BRCA1</i> (HR=4.12, IC=1.82-9.35) et pour <i>BRCA2</i> (HR=5.43, IC=1.36-21.7) [21]
OR=Odd Ratio, IC=Intervalle de Confiance, RR=risque relatif , HR=Hazard Ratio	

<b>Tableau b</b> Facteurs de risque du cancer de l'ovaire lié à <i>BRCA1/2</i>	
<b>Facteur de risque</b>	<b>Estimation du risque du cancer de l'ovaire</b>
<b>Les hormones exogènes</b>	
Contraception (pilule)	-diminue le risque de 50% pour <i>BRCA1</i> (RR=0.5, IC=0.3-0.8) [22] -diminue le risque uniquement pour <i>BRCA1</i> (HR=0.52, IC=0.37-0.73) [IBCCS 2009] -diminue le risque aussi bien pour <i>BRCA1</i> (OR=0.56, IC=0.45-0.71) que pour <i>BRCA2</i> (OR=0.39, IC=0.23-0.66) [23]
Durée de la contraception	-le risque diminue avec l'augmentation de la durée d'utilisation avec un OR de 0.60 (IC=0.35-1.03) pour une durée de 1 à 3 ans, de 0,41 pour 3 à 5 ans et de 0.35 pour une durée > 5 ans [24]
THM	-pas d'association [24]
<b>Les hormones endogènes</b>	
Age aux premières règles	-la diminution du risque avec l'âge aux premières règles n'est pas significative [24]
Parité et âge à la première grossesse	-risque moins élevé chez femmes <i>BRCA1</i> ayant eu 2, 3, 4 grossesses ou plus que celui des femmes n'ayant eu qu'une seule grossesse -risque réduit pour femmes <i>BRCA1</i> nullipares en comparant aux femmes n'ayant eu qu'une seule grossesse (HR=0.45, IC=0.23-0.88) [24]
Allaitement	-diminution du risque non significative ni pour <i>BRCA1</i> (HR=0.90, IC=0.61-1.32) ni pour <i>BRCA2</i> (HR=0.72, IC=0.27-1.91) [24]
<b>Ligature des trompes</b>	-réduit le risque du cancer de l'ovaire chez les <i>BRCA1</i> mais pas chez les <i>BRCA2</i> [25] -réduit le risque chez <i>BRCA1</i> (HR=, IC=)[24]

### A.1.2. Mutations fondatrices du gène *BRCA1* dans les populations européennes et non européennes

Population	<i>BRCA1</i> mutation	
	HGVS	BIC
Ashkenazi Jews	<i>c.68_69delAG</i>	<i>185delAG</i>
	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
Austrian	<i>c.181T&gt;G</i>	<i>300T&gt;G</i>
	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.1687C&gt;T</i>	<i>1806C&gt;T</i>
	<i>c.3016_3019del4</i>	<i>3135del4</i>
	<i>c.2676_2679del4</i>	<i>2795del4</i>
Slovenian	<i>c.1687C&gt;T</i>	<i>1806C&gt;T</i>
	<i>c.181T&gt;G</i>	<i>300T&gt;G</i>
	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.181T&gt;A</i>	<i>300T&gt;A</i>
Italian (Tuscany)	<i>c.3228_3229delAG</i>	<i>3347delAG</i>
	<i>c.3285delA</i>	<i>3404delA</i>
	<i>c.1380dupA</i>	<i>1499insA</i>
	<i>c.5062_5064del3</i>	<i>5181delGTT</i>
Italian (Calabria)	<i>c.4964_4982del19</i>	<i>5083del19</i>
Italian (North-East)	<i>c.5062_5064delGTT</i>	<i>5181_5183delGTT</i>
French	<i>c.3481_3491del11</i>	<i>3600del11</i>
	<i>c.5128G&gt;T</i>	<i>5247G&gt;T</i>

Spanish	<i>c.68_69delAG</i>	<i>185delAG</i>
	<i>c.211A&gt;G (Galicia)</i>	<i>330A&gt;G</i>
	<i>c.5117G&gt;A</i>	<i>5236G&gt;A</i>
	<i>c.5123C&gt;A</i>	<i>5242C&gt;A</i>
	<i>c.470_471delCT</i>	<i>589_590delCT</i>
	<i>c.5153-1G&gt;A</i>	<i>5272-1G&gt;A</i>
Portuguese		
Belgian	<i>c.212+3A&gt;G</i>	<i>IVS5+3A&gt;G</i>
	<i>c.2359dupG</i>	<i>2478insG</i>
	<i>c.3661G&gt;T</i>	<i>3780G&gt;T</i>
Dutch	<i>c.2685_2686delAA</i>	<i>2804delAA</i>
	<i>c.2193del5</i>	<i>2312del5</i>
	<i>c.1292dupT</i>	<i>141 insT</i>
	<i>exon 13 deletion (3,8-kb)</i>	
	<i>exon 22 deletion (510-bp)</i>	
	<i>exon 17 deletion</i>	
German	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.181T&gt;G</i>	<i>300T&gt;G</i>
	<i>c.4065_4068del4</i>	<i>4184del4</i>
	<i>c.2338C&gt;T</i>	<i>2457C&gt;T</i>
Czech	<i>c.181T&gt;G</i>	<i>300T&gt;G</i>
	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.3700_3704del5</i>	<i>3819del5</i>
	<i>exons 1–17 deletion</i>	
	<i>exons 5–14 deletion</i>	
Hungarian	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.181T&gt;G</i>	<i>300T&gt;G</i>
	<i>c.68_69delAG</i>	<i>185delAG</i>

Greek	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.5212G&gt;A</i>	<i>5331G&gt;A</i>
	<i>c.5251C&gt;T</i>	<i>5370C&gt;T</i>
	<i>c.5467G&gt;A</i>	<i>5586G&gt;A</i>
Danish	<i>c.2475delC</i>	<i>2594delC</i>
	<i>c.3319G&gt;T</i>	<i>3438G&gt;T</i>
	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.3710delT</i>	<i>3829delT</i>
Swedish	<i>exons 3-16 deletion</i>	
	<i>c.3171_3175dup</i>	<i>3171ins5</i>
	<i>c.2475delC</i>	<i>2594delC</i>
	<i>c.1082_1092del11</i>	<i>1201del11</i>
	<i>c.1687C&gt;T</i>	<i>1806C&gt;T</i>
	<i>c.3626delT (Northern)</i>	<i>3745delT</i>
	<i>c.1016dupA</i>	<i>1135insA</i>
Norwegian	<i>exon 13 duplication (ins6kbEx13)</i>	
	<i>c.1556delA</i>	<i>1675delA</i>
	<i>c.3228delAG</i>	<i>3347delAG</i>
	<i>c.697delGT</i>	<i>816delGT</i>
	<i>c.1016dupA</i>	<i>1135insA</i>
	<i>c.3178G&gt;T</i>	<i>3297G&gt;T</i>
	<i>c.4745delA</i>	<i>4864delA</i>
<i>c.2351del7</i>	<i>2470del7</i>	

Finnish	<i>c.3084del11</i>	<i>3203del11</i>
	<i>c.1A&gt;C</i>	<i>120A&gt;C</i>
	<i>c.5075-2A&gt;C</i>	<i>IVS17-2A&gt;C</i>
	exons 1-13 deletion	
	exon 13 duplication ( <i>ins6kbEx13</i> )	
	<i>c.4097-2A&gt;G</i>	<i>4216-2A&gt;G</i>
	<i>c.3485delA</i>	<i>3604delA</i>
	<i>c.3626delT</i>	<i>3745delT</i>
	<i>c.4327C&gt;T</i>	<i>4446C&gt;T</i>
	<i>c.2684del2</i>	<i>2803delAA</i>
<i>c.5251C&gt;T</i>	<i>5370C&gt;T</i>	
<i>c.4096+3A&gt;G</i>	<i>IVS11+3A&gt;G</i>	
British	<i>c.2681_2682delAA (Scotland)</i>	<i>2800delAA</i>
	<i>c.4065_4068del4 (North-West)</i>	<i>4184del4</i>
Irish	<i>exon 13 duplication (ins6kbEx13)</i>	
	<i>c.427G&gt;T</i>	<i>546G&gt;T</i>
Polish	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.181T&gt;G</i>	<i>300T&gt;G</i>
Latvian	<i>c.4035delA</i>	<i>4154delA</i>
	<i>c.4035delA</i>	<i>4154delA</i>
	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
Lithuanian	<i>c.4035delA</i>	<i>4154delA</i>
	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
Belarusian	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>
	<i>c.181T&gt;G</i>	<i>300T&gt;G</i>
Russian	<i>c.5266dupC</i>	<i>5382insC</i>

**Figure a** Mutations fondatrices sur le gène BRCA1 dans les populations européennes [26]

Population	Mutation <i>BRCA1</i>
French-Canadians (Quebec)	C4446T
Hispanics (South California)	R1443X
	S995X
	2552delC
Hispanics (Columbia)	3450delCAAC A1708E
Afro-Americans	943ins10
	1832del5
	5296del4
South Africans	E881X
Iraqi/Iranian Jews	Tyr978X
Chineses	1081delG
Japaneses	Q934X
	L63X
Malaysians	2846insA
Filipinos	
Pakistanis	5454delC
	S1503X
	R1835X

**Figure b** Mutations fondatrices sur le gène *BRCA1* dans les populations non européennes [27]

### A1.3.Nomenclature pour la description des mutations et autres variations de séquence

ADN		
	ADN codant	c.
	ADN génomique	g.
	ADN mitochondrial	m.
ARN		r.
Proteine		p.

**Figure c** Indication de la séquence de référence utilisée dans la nomenclature des mutations *BRCA1/2* (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [28] )

substitution (pour les bases)	>
étendue	-
autres changements sur l' allèle	;
autres transcripts/mosaïque	,
incertain	0
allèle	[ ]
délétion	del
duplication	dup
insertion	ins
inversion	inv
conversion	con
extension	ext
codon stop	X
décalage du cadre de lecture	fsX
brin opposé	o
translocation	t

**Figure d** Définition des codes utilisés dans la nomenclature des mutations sur le gène *BRCA1/2* (Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [28])

#### A1.4. Modèles pour l'évaluation du risque de porter une mutation *BRCA1/2*

##### **BRCAPRO**

Le modèle BRCAPRO est un modèle statistique bayésien développé à l'Institute of Statistics and Decision Sciences à Duke University par Berry et Parmigiani entre 1995 et 1998 [29]. Le logiciel associé est destiné à déterminer la probabilité pour une personne de porter une mutation pathogénique de *BRCA1* ou *BRCA2* en fonction de son histoire familiale (cancer du sein et/ou de l'ovaire chez les parent(e)s du premier et du deuxième degré, âge au diagnostic, diagnostics bilatéraux synchrones et asynchrones, âge actuel des parent(e)s asymptomatiques, cancer du sein chez l'homme, et de son origine ethnique (juive ashkénaze ou autre) [31, 32].

Les mises à jour récentes du logiciel BRCAPRO portent sur la possibilité d'inclure des pedigrees (arbres généalogiques) de taille quelconque, avec mention d'apparentés de tous degrés, l'inclusion des risques de développer des cancers autres que sein et ovaire dans le calcul de probabilité d'être porteur, l'estimation de pénétrance des cancers du sein et de l'ovaire, un antécédent éventuel d'oophorectomie peut être introduit dans le modèle et l'inclusion de l'information relative aux marqueurs moléculaires[31,32].

Ce modèle a été conçu en introduisant la contribution de *BRCA1/BRCA2* aux prédispositions au cancer du sein établie selon l'évaluation du Breast Cancer Linkage Consortium. Le modèle BRCAPRO a été validé en comparant l'évaluation de la probabilité d'une mutation *BRCA1/BRCA2* avec les résultats du dépistage génétique dans un collectif de plus de 300 familles issues de six centres d'oncogénétique distincts. A noter que dans certaines situations familiales, l'estimation du risque reste imparfaite en raison de parentes symptomatiques plus éloignées qu'il n'est pas possible d'introduire dans le modèle. Le modèle génétique sous-jacent correspond à la transmission autosomique dominante de deux gènes, *BRCA1* et *BRCA2*, qui sont ainsi supposés expliquer en totalité les histoires familiales de cancer du sein et de l'ovaire. Il s'agit donc d'une limite importante de ce modèle puisque tout cancer du sein d'origine génétique ne relevant pas de ces deux gènes n'est pas pris en considération en tant que tel [31,32].

### **BOADICEA**

Le modèle BOADICEA est un modèle statistique bayésien qui a été développé en 2002 à Cambridge par Antoniou et al [30] et qui est accessible après un enregistrement auprès de l'université de Cambridge (<http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/boadicea-web-application/>). Le modèle BOADICEA permet de calculer directement sur le serveur de l'université, le risque d'être porteur/porteuse d'une mutation sur le gène *BRCA1* ou sur le gène *BRCA2* et le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire selon un modèle génétique incluant l'effet de *BRCA1* et de *BRCA2* et les effets d'une composante polygénique (c'est-à-dire plusieurs gènes, ayant chacun un petit effet additif sur le risque de développer un cancer) [31,32].

Les paramètres de ce modèle ont été dérivés d'analyses de ségrégation effectuées sur différentes études de population de cancer du sein et de l'ovaire (dont l'étude SEARCH, la UK National Case-Control Study, la Manchester Study, les familles de la méta-analyse de 2003 comprenant 22 études de population). L'ensemble des données regroupe 2 785 familles, dont 301 porteuses d'une mutation de *BRCA1* et 236 porteuses de mutation de *BRCA2* [31, 32].

Il prend en compte la sévérité de l'histoire familiale avec le nombre de cas de cancers du sein et leur bilatéralité éventuelle, les cancers de l'ovaire, d'autres localisations telles que la prostate, ou le pancréas, leur répartition sur les deux branches parentales, les âges au diagnostic, les âges aux dernières nouvelles des femmes indemnes et l'effet cohorte (le risque des femmes nées entre 1920 et 1929 n'est pas le même que celui des femmes nées entre 1930 et 1949 et que celui des femmes nées après 1950). Il permet aussi d'intégrer le résultat positif ou négatif de l'étude moléculaire des gènes *BRCA1* et *BRCA2* des membres déjà testés [31].

Alors que les autres modèles ne calculent que les risques pour des femmes indemnes de pathologie tumorale, ce modèle permet aussi de calculer le risque de second cancer. Il permet d'estimer les risques tumoraux pour une année, sur une période de 5 ans et jusqu'à l'âge de 80 ans. Cependant, il ne prend pas en compte les facteurs de risque individuels [31]. Les arbres généalogiques peuvent être automatiquement saisis en ligne sur le serveur.

## **IBIS**

Le modèle IBIS a été développé par Tyrer et al. [33] pour les études d'hormonoprévention, en particulier pour l'étude éponyme. Les auteurs utilisent une analyse de ségrégation basée sur le théorème de Bayes pour modéliser l'agrégation de cancers du sein de la population utilisée (cohorte des filles de femmes atteintes de cancer du sein) [32].

Le modèle génétique sous-jacent suppose l'effet de deux loci distincts : le premier *locus* comprend les gènes *BRCA1* (fréquence des mutations dans la population générale de 0,11 %) et *BRCA2* (fréquence des mutations dans la population générale de 0,12 %) ; le second *locus* représente un troisième gène putatif susceptible d'intervenir selon un mode de transmission autosomique dominante dont la fréquence de mutations serait très élevée (11 %), mais avec une faible pénétrance (24 % à 70 ans) [31].

Ce modèle peut prendre en compte, comme les autres modèles précédemment cités, les données de l'histoire familiale (cancer du sein, cancer de l'ovaire, âge au diagnostic, cancer du sein bilatéral chez les apparentées de premier degré). Il a l'avantage d'une relative exhaustivité puisqu'il tient compte, d'une part, des données génétiques de manière originale non restrictive, et d'autre part des facteurs de risque individuels qui confèrent un risque en population générale tel que ceux mentionnés plus haut. Il s'agit de l'indice de masse corporelle, de l'exposition aux estrogènes endogènes (âge des premières règles et âge de la ménopause), du risque histologique (hyperplasie atypique, CLIS), de la parité versus la nulliparité et de l'âge à la première grossesse, avec l'hypothèse que ces facteurs confèrent un risque identique à celui de la population générale [31].

Le modèle calcule d'abord un risque de développer un cancer pour un génotype donné, puis multiplie ce risque par l'effet des facteurs de risque individuels. Enfin, comme pour le modèle BOADICEA, le modèle IBIS permet d'intégrer dans le calcul de risque le résultat positif ou négatif d'une étude moléculaire des gènes *BRCA1* et *BRCA2* [31].

## **Manchester scoring system**

Le Manchester scoring system est un score simple établi sur des données cliniques, telles que les âges au diagnostic des cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate [34]. C'est le premier modèle incorporant des antécédents de cancers du pancréas et de la prostate pour l'évaluation *BRCA2*. Ce modèle est construit sur une base de données anglaises (nord-ouest de l'Angleterre) [35]. Pour calculer ce score, il est nécessaire d'additionner les poids respectifs correspondant aux cancers des personnes atteintes au sein d'une même branche parentale (branche maternelle ou paternelle). Deux individus atteints dans la même branche d'hérédité mais séparés par deux femmes indemnes de 65 ans ou plus ne seront pas comptabilisés. En revanche, il faut tenir compte de deux individus atteints séparés par un homme même si celui-ci est indemne. Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants est comptabilisée en ajoutant les poids correspondant à chaque cancer (en tenant compte s'il y a lieu des âges différents). Le score retenu

dans le cas d'une double hérédité est le score le plus élevé. Ce score peut être pondéré par l'introduction de données anatomo-pathologiques. La notion de cancer du sein canalaire infiltrant grade 3 et triple négatif ajoute un poids de 4 au total.

<b>Tableau c</b> permettant d'affecter les poids à chaque cancer pour le calcul du score de Manchester [34]		
	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA2</b>
<b>Localisation</b>	<b>poids</b>	<b>poids</b>
Cancer sein < 30 ans	6	5
Cancer sein 30 - 39 ans	4	4
Cancer sein 40 - 49 ans	3	3
Cancer sein 50 - 59 ans	2	2
Cancer sein > 59 ans	1	1
Cancer du sein masculin < 60 ans	5 (if BRCA2 already tested)	8
Cancer du sein masculin > 59 ans	5 (if BRCA2 already tested)	5
Cancer de l'ovaire épithélial < 60 ans	8	5(if BRCA1 already tested)
Cancer de l'ovaire épithélial > 59 ans	5	5(if BRCA1 already tested)
Cancer du Pancréas	0	1
Cancer de la Prostate < 60 ans	0	2
Cancer de la Prostate > 59 ans	0	1

<b>Tableau d</b> permettant d'affecter les poids à chaque type de cancer du sein pour le calcul du score de Manchester Révisé	
<b>Données anatomo-pathologiques du cancer du sein</b>	<b>poids</b>
Her 2+	-4
Lobular	-2
DCIS only ( non invasive cancer)	-1
LCIS only ( non invasive cancer)	-4
Grade I	-2
Grade II	0
Grade III	2
Er pos	-1
Er neg	1
Grade 3 triple neg	4

### **A1.5. Conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle [36]**

#### **Article R1131-20-1**

Créé par [Décret n°2013-527 du 20 juin 2013 - art. 1](#)

I. — Préalablement à la prescription, dans les conditions fixées par [l'article R. 1131-5](#), d'un examen des caractéristiques génétiques susceptible d'identifier une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil

génétique, ou de soins, le médecin prescripteur informe la personne qu'elle est tenue, si le diagnostic de cette anomalie est confirmé, d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle ou, le cas échéant, son représentant légal possède ou peut raisonnablement obtenir les coordonnées.

Conformément aux dispositions prévues par l'article L. 1131-1-2, ce médecin informe également la personne que, dans l'hypothèse où cette dernière exprimerait par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic ou ne souhaiterait pas informer elle-même les intéressés ou certains d'entre eux, elle peut l'autoriser à procéder à cette information dans les conditions prévues par la loi et par la présente sous-section.

Ce médecin l'informe, en outre, des conséquences d'un éventuel refus de sa part de transmettre, soit elle-même, soit par son intermédiaire, l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés dans les conditions prévues par l'article L. 1131-1-2.

Lorsqu'il existe une forte probabilité que l'information de la parentèle n'aura pour objet que le conseil génétique donné dans le cadre d'un projet parental, le médecin, initialement envisagé comme prescripteur, oriente la personne vers un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire mentionnée au deuxième alinéa de l'article R. 1131-5. Dans cette circonstance, la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques et la mise en œuvre de la procédure d'information de la parentèle prévue par la présente sous-section sont dévolues à ce médecin.

II. — Lors de l'établissement du document d'information écrit mentionné au premier alinéa de l'article L. 1131-1-2 ayant pour objet de définir l'objet et les modalités de l'information destinée aux membres de la famille, le médecin prescripteur détermine, en fonction des éléments médicaux dont il dispose à ce stade et conformément aux bonnes pratiques définies par l'article R. 1131-20-5, les catégories de membres de la famille potentiellement concernés par l'information, eu égard au lien de parenté avec la personne et à la nature de l'anomalie recherchée.

III. — Si la personne exprime son souhait d'informer elle-même les intéressés ou certains d'entre eux, le médecin prescripteur mentionne cette information au dossier médical et précise l'identité des tiers qui seront informés directement par la personne. Outre la réalisation du document écrit mentionné à l'alinéa précédent, le médecin peut, à la demande de la personne et conformément aux bonnes pratiques définies par l'article R. 1131-20-5, proposer des mesures d'accompagnement relatives à la préparation et à la délivrance de l'information aux membres de la famille potentiellement concernés désignés par la personne.

IV. — Si la personne exprime son souhait de ne pas informer elle-même les intéressés ou certains d'entre eux, ou a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle indique par une demande écrite au médecin prescripteur si elle consent à ce qu'il soit procédé par son intermédiaire à l'information des membres de sa famille potentiellement concernés qu'elle

n'entend pas informer elle-même dans les conditions prévues au quatrième alinéa de l'article L. 1131-1-2.

Lorsque cette demande écrite est réalisée, le médecin prescripteur en accuse réception. Elle doit être accompagnée de la communication des coordonnées des membres de la famille préalablement identifiés que la personne ne souhaite pas informer personnellement.

V. — En l'absence d'une telle demande, le médecin mentionne dans le dossier médical le refus de la personne.

VI. — Lorsque la personne informe son médecin de son changement d'avis sur les modalités de transmission de l'information à sa parentèle, il le mentionne au dossier médical et, le cas échéant, met en œuvre la procédure souhaitée par la personne.

### **A1.6. Télomères et cancer**

Les extrémités de chromosome ou télomères sont des structures nucléoprotéiques, coiffant les chromosomes eucaryotes, qui sont essentielles pour le contrôle de la prolifération des cellules et de la stabilité du génome. L'ADN télomérique se raccourcit à chaque division cellulaire, car la réplication des extrémités d'une molécule d'ADN linéaire est incomplète. Cette dégradation peut être compensée grâce à une enzyme de type transcriptase inverse (qui ajoute les répétitions d'ADN télomérique aux extrémités de chromosome), la télomérase [37,38].

La télomérase est présente dans les cellules de la lignée germinale et dans certaines cellules souches somatiques, mais est absente ou présente en très faible quantité dans les cellules somatiques adultes [39]. Cette absence de télomérase entraîne un raccourcissement des télomères, rythmé par les divisions cellulaires, ce qui explique l'impossibilité pour certains types cellulaires de prolonger indéfiniment leur prolifération. Lorsque un ou plusieurs télomères atteignent une taille critique, les cellules se bloquent en G0. Ce phénomène, appelé sénescence répllicative, dépend de l'activation de p53. En l'absence de cette protéine, les cellules continuent de se diviser, malgré l'absence de télomérase, et accumulent des réarrangements chromosomiques résultant de l'apparition de télomères instables. Cette instabilité finit par atteindre des niveaux intolérables et les cellules rencontrent une deuxième barrière de prolifération, la crise, qui correspond à leur mort massive. Pour échapper à la sénescence ou à la crise, les cellules peuvent réactiver l'expression de la télomérase ou mettre en place un mécanisme alternatif d'élongation de l'ADN télomérique, l'ALT, fondé sur des échanges non réciproques entre chromosomes. Il existe des relations entre le raccourcissement des télomères, l'instabilité chromosomique et la transformation cellulaire [40]. Par exemple, les patients atteints de colite ulcéreuse, dont les biopsies montrent les télomères les plus courts, ont également une plus forte instabilité chromosomique et sont plus susceptibles de développer un cancer [41].

Il est maintenant bien établi que la télomérase est un acteur clé de l'oncogénèse. D'une part, l'absence de télomérase dans les tissus somatiques pourrait permettre la mise en place de certaines étapes précoces du déclenchement des cancers en favorisant l'instabilité génétique. D'autre part, l'activation de la télomérase dans les cellules cancéreuses est requise pour permettre la croissance à long terme des cellules transformées [37]. La télomérase est réactivée dans plus de 90% des cancers, toutes origines confondues [42], ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans la progression tumorale. De fait, la quantité de télomérase est corrélée au stade ou au grade de nombreux types de cancers chez l'homme. La réexpression de la télomérase peut restaurer des fonctions télomériques compatibles avec une prolifération à long terme des cellules (Figure f). Cependant, dans certains cas, la réactivation de la télomérase ne constitue pas une étape incontournable du processus malin. Par exemple, il existe des tumeurs qui n'expriment pas la télomérase mais qui maintiennent les télomères par le processus ALT [43].

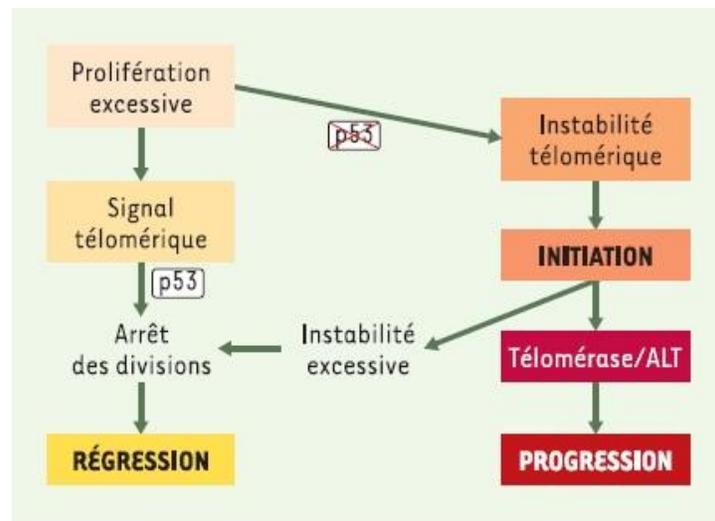


Figure f Un modèle de développement tumoral [37]

### A1.7.Références Annexe 1

1. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997 ; 57 : 3678-81.
2. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, *et al.* Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000 ; 284 : 1791-8.
3. Narod SA, Dubé MP, Klijn Y *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
4. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, *et al.* Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 1475-9.

5. La lettre du sénologue, prédispositions génétiques au cancer du sein, 2009, numéro 43, 40p.
6. Chang-Claude J, Becher H, Eby N et al. Modifying effect of reproductive risk factors on the age at onset of breast cancer for German BRCA1 mutation carriers. *J Cancer res Clin Oncol* 1997;123 (5):272-279.
7. Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch H et al. Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes and Control* 2005;16:667-674.
8. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999 ; 354 : 1846-50.
9. Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998 ; 352 : 1359-60.
10. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, et al. Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 5420-4.
11. Hartge P, chatterjee N, Wacholder S et al. Breast cancer risk in Ashkenazi BRCA1/2 mutation carriers : effects of reproductive history. *Epidemiology* 2002;13(3):255-61.
12. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding and breast cancer risk in the international BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
13. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor of breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117:988-91.
14. Jernstrom H et al. Breast-feeding and the risk of cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *JNCI* 2004.
15. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M et al. age at menarche and menopause and breast cancer risk in the international BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:740-6.
16. Grabrick DM, Anderson VE, King RA, Kushi LH, Sellers TA. Inclusion of risk factor covariates in a segregation analysis of a population-based sample of 426 breast cancer families. *Genet Epidemiol* 1999 ; 16 : 150-64.
17. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998;10:761-6.
18. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *Int J Cancer* 2004;110 (3):413-6.
19. McGuire V, John E, Felberg A et al. No increased risk of breast cancer associated with alcohol consumption among carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations ages <50 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15 (8):1565-7.
20. Dennis J, Ghadirian P, Little J et al. Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *The Breast* 2010;19:479-483.
21. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C et al. Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest X-ray history, in

- the French National BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat* 2012;14:1-
22. 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;7:424-8.
  23. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J et al. Reproductive risk factor for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.
  24. Antoniou A, Rookus M, Andrieu N et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2009;18(2):601-10.
  25. Narod SA, Sun P, Ghadirian P et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001;9267:1467-70.
  26. Janavicius R. Founder BRCA1/2 mutations in Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA Journal* 2010.
  27. Ferla R, Calo S, Rinaldi G et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology* 2007;18:93-98.
  28. [atlasgeneticsoncology.org/Edu/NomMutID30067FS.html](http://atlasgeneticsoncology.org/Edu/NomMutID30067FS.html)
  29. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):145-58.
  30. 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.
  31. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Bull Cancer* 2009 ;96 (10) :979-988.
  32. Cohen-Haguenaer O, Espie M. Les scores de risque du cancer du sein. *Gynécologie-Obstétrique* 2009 ;141 :8-15.
  33. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23(7):1111-30.
  34. Evans DGR, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet* 2004;41:474-480.
  35. Chapis P. Un dépistage du cancer du sein différent de celui de la population générale : pour quelles femmes et avec quelles mesures ? *revue médicale suisse* 2006 ;66.
  36. [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=15900A292E1D589B533A806DDCCAF14C.tpdila11v\\_2?idSectionTA=LEGISCTA000027594227&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170502](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=15900A292E1D589B533A806DDCCAF14C.tpdila11v_2?idSectionTA=LEGISCTA000027594227&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170502)
  37. Brunori M, Gilson E. Télomère et cancer : quoi de plus à la fin ? *M/S* 2005 ;21 (1) :37-42.
  38. Cech TR. Beginning to understand the end of the chromosome. *Cell* 2004; 116: 273-9. 2.

39. Masutomi K, Yu EY, Khurts S, et al. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells. *Cell* 2003; 114: 241-53.
40. Gisselsson D. Chromosome instability in cancer: how, when, and why? *Adv Cancer Res* 2003; 87: 1-29.
41. O'Sullivan JN, Bronner MP, Brentnall TA, et al. Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. *Nat Genet* 2002; 32: 280-4.
42. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific associations of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-4.
43. Bryan TM, Englezou A, Dalla-Pozza L, et al. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor derived cell lines. *Nat Med* 1997; 3: 1271-4.

## Annexe 2 Méthodes

### A2.1. Consentement signé par les patients dans le but de bénéficier d'un test génétique de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire lié à *BRCA1/2*

#### CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE

(Loi de Bioéthique n°94-653 du 29 juillet 1994)

#### Pour l'étude en biologie moléculaire et conservation du matériel biologique

M. / Mme ..... né(e) le .....

demeurant à .....

consent à un prélèvement sanguin ..... n° de famille CAV F

dans le but :  
1. de conservation au sein de la banque de génomes du CHU de Nancy  
2. d'une étude sur la prédisposition héréditaire au cancer

gènes BRCA1 – BRCA2

APC

autres :

HNPCC

Dans le cadre d'une étude relevant de la recherche, je comprends qu'il est possible que je ne reçoive aucun résultat.

Pour cette étude, si la participation des membres de ma famille est nécessaire, je ferai les démarches pour les convaincre d'accepter.

**Je pourrai à tout moment, si je le désire, arrêter ma participation, sans y porter aucune responsabilité.** J'en informerai alors le Docteur Elisabeth LUPORSI.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles, je n'autorise leur consultation que par les membres mandatés par le Docteur Elisabeth LUPORSI, organisateur de la recherche, pour collaborer à celle-ci et, éventuellement, par un représentant des Autorités de Santé.

Je déclare avoir pris connaissance des informations explicatives. J'accepte le prélèvement sous les conditions décrites. J'accepte ce type de recherche

OUI      NON

(entourez la mention exacte).

En cas de réponse informative : je souhaite que les résultats puissent m'être communiqués

OUI                      NON

J'autorise l'utilisation de ces résultats (sans leur communication) pour d'éventuelles analyses chez les membres de ma famille. ....

OUI                                      NON

J'autorise l'utilisation de mon dossier médical pour la prise en charge des personnes de ma famille.

OUI                      NON

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Docteur Elisabeth

LUPORSI.

Fait à .....

le .....

Signature de l'investigateur

Signature précédée de la mention

ou du médecin qui le représente

“Lu et approuvé“

## **A2.2.Le document de saisie**

### **Guide de saisie**

#### **Partie A : Informations Générales**

##### **A1-Etablissement**

- CAV
- CAV et autre (préciser)

##### **A2-Sexe Femme**

##### **A3-Etat aux dernières nouvelles**

- Vivante
- Décédée
- A3a-date dernières nouvelles
- A3b-cause du décès
- A3c-Date du décès

##### **A4-Date de naissance (jj/mm/aaaa)**

##### **A5-Lieu de naissance**

- A5a-Ville (ex : Nancy)
- A5b-Région (ex : Lorraine)

##### **A6-Statut Marital**

- célibataire
- mariée
- divorcée
- veuve

##### **A7-Niveau d'études**

- Arrêt des études avant l'âge de 14 ans
- Arrêt des études entre l'âge 15 ans et avant le Bac
- Bac à Bac+2
- Bac +3 à Bac +4
- Bac +5 et plus

##### **A8-Activité professionnelle**

- A8-Profession

#### **Partie B : Mesures anthropométriques**

##### **B1-Taille en cm**

##### **B2-Poids actuel en Kg**

- B2a-Changement du poids au cours des deux dernières années :
  - Oui
  - Non
- B2b-Si oui, préciser le poids auparavant
- B2c-Si la patiente a eu récemment une tumeur, donner le poids avant la maladie

### **B3-Calcul de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>)**

#### **Partie C: Consommation de Tabac**

##### **C1-Consommation de tabac**

C1-Consommation de tabac actuelle

-Oui

-Non

Si oui :

C1a-Nombre de cigarettes par jour

C1b-Age au début de la consommation de tabac

C1c-Durée de la consommation de tabac (mois, années)

**Si la patiente ne fume actuellement :**

##### **C2-A-t-elle déjà fumé ?**

-Oui

-Non

Si oui,

C2a-Nombre de cigarettes par jour

C2b-Age au début de la consommation du tabac

C2c-Durée de la consommation du tabac

C2d-Depuis combien de temps a-t-elle cessé de fumer (années)?

#### **Partie D : Consommation de boissons alcoolisées**

##### **D1-Consommation de boissons alcoolisées**

-Oui

-Non

Si oui, préciser:

D1a-le type de l'alcool

D1b-la quantité consommée par semaine

D1c-Durée de consommation

#### **Partie E : Activité physique**

##### **E1-Activité physique**

-Oui

-Non

Si oui, E1a-Type activité physique

E1c-Combien d'années au total a-t-elle pratiqué cette activité?

#### **Partie F : Données gynécologiques**

##### **F1-Age aux premières règles**

Si on ne sait pas précisément, indiquez si c'était :

-plutôt avant 12 ans

-plutôt entre 12 et 14 ans

-plutôt avant 15 ans et plus

-n'a jamais eu de règles

-inconnu

## **F2-Périodicité des règles**

F2-La périodicité des règles est (était) elle régulière ?

-Oui

-Non

## **F3-Traitement des règles**

-Oui

-Non

F3a-Age au début du traitement

F3b-Durée du traitement

## **F4-Temps écoulé depuis les dernières règles (même si contraception ou THM)**

F4a-Si, il y a moins d'un mois, depuis combien de jours

F4a2-Si, il y a moins de deux ans, depuis combien de mois

F4a3-Si, il y a deux ans ou plus, depuis combien d'années

F4a4-Si n'a plus de règles depuis plus d'un an,

F4a4a-Pour quelles raisons ?

-Grossesse ou allaitement

-Ménopause naturelle

-Médicaments interrompant les règles

-Une hystérectomie

-Une ovariectomie bilatérale

-Une radiothérapie

-Une autre cause (préciser)

## **F5-Grossesse**

-Oui

-Non

Si oui préciser :

F5a-Nombre de grossesses au total

F5b-Age à la première grossesse

F5c-Enfant né-mort

-Oui

-Non

F5d-Grossesse multiple

-Oui

-Non

F5e-Fausse couche

-Oui

-Non

F5f-Avortement

-Oui

-Non

F5g-Allaitement

-Oui, préciser la durée moyenne de l'allaitement

-Non

F5ga-Supprimeur de lactation

-Oui, préciser la durée

-Non

F5h-Nombre total d'enfants

**F6-Traitement infertilité**

F6-Problèmes d'infertilité

-Oui

-Non

F6a-Médicaments pour infertilité

-Oui

-Non

Si oui,

F6a1-Nom du médicament

F6a2-Date de début

F6a3-Date de fin

**F7-Ligature des trompes**

-Oui

-Non

F7a-Si oui, Date de l'opération

**F8-Contraception orale**

-Oui

-Non

Si oui,

F8a-Age de début de la contraception

F8b-Durée en mois de la contraception

F8c-Nom de la pilule

**F9-Ménopause**

-Oui

-Non

F9a-préciser l'âge à la ménopause

F9b-préciser pour quelle raison ? (ménopause naturelle, hystérectomie, ovariectomie, radiothérapie, autre)

F9c-Traitement hormonal pour la ménopause (THM)

-Oui

-Non

Si oui,

F9c1-Age de début du traitement

F9c2-Durée en mois du traitement

F9c3-Nom du médicament

**Partie G : Surveillance et dépistage****G1-Examens radiologiques du thorax**

Examens radiologiques y compris dans le cadre d'une prévention ou d'un programme de dépistage

-Oui

-Non

Si oui,

	G1b-Moins de 5 radios	5 radios ou plus
G1a-Avant l'âge de 20ans		
A 20 ans et plus		

**G2-Mammographies**

-Oui

-Non

G2a-Age à la 1<sup>ère</sup> mammographie

G2b-Age à la dernière mammographie

G2c-Nombre total de mammographies

### **G3-Ecographies (mammaire-pelvienne)**

-Oui

-Non

G3a-Age à la 1<sup>ère</sup> écographie

G3b-Age à la dernière écographie

G3c-Nombre total d'écographies

### **G4-IRM**

-Oui

-Non

G4a-Age à la 1<sup>ère</sup> IRM

G4b-Age à la dernière IRM

G4c-Nombre total d'IRM

## **Partie H : Mutation et antécédents familiaux**

### **H1-Mutation (voir dossier oncogénétique)**

H1-Mutation BRCA1 ?

-Oui

-Non

H1a-Si oui, Mutation 3600del11 ?

-Oui

-Non

H1b-Si oui, la patiente est-elle le cas index ?

-Oui

-Non

H1c-Date du 1<sup>er</sup> prélèvement sanguin pour la recherche de la mutation jj/mm/aaaa

H1c1-Age au 1<sup>er</sup> prélèvement

H1d-Date du 2<sup>ème</sup> prélèvement jj/mm/aaaa -Inconnu

H1d1-Age au 2<sup>ème</sup> prélèvement

H1e-La patiente porteuse est-elle atteinte ?

-Oui

-Non

### **H2-Antécédents familiaux (voir dossier oncogénétique)**

H2-Le cas index a-t-il des apparentés porteurs de la mutation 3600del11 ?

-Oui

-Non

H2a-Si H2 oui, préciser le degré de parenté (exemple degré=1) et le lien de parenté (exemple sœur) de chacun des porteurs de la mutation 3600del11 en précisant la branche familiale (exemple cousin paternel, tante maternelle)

H2b-L'apparenté porteur est-il atteint?

-Oui

-Non

Si H2b oui, préciser

H2c-l'âge au diagnostic du cancer (mutation 3600del11) et  
H2d-le type du cancer (sein, ovaire, sein/ovaire ou autre)

**H3-Si non, la patiente a-t-elle des antécédents porteurs d'une autre mutation (autre que 3600del11) ?**

Si H3 oui, préciser

H3a- le type de la mutation

-Non

**H4-La patiente (cas index) a-t-elle des antécédents atteints d'un cancer mais qui n'ont pas fait le test génétique?**

-Oui -Non

Si H4 oui, préciser

H4a-l'âge au diagnostic,

H4b-le degré de parenté et le lien de parenté en précisant la branche familiale

H4c-le type cancer

**H5-Préciser la taille de la famille concernée par la prédisposition (taille de la maternelle ou paternelle branche atteinte) de la patiente porteuse (cas index)**

-Ne sait pas (branche inconnue si pas d'atteinte dans aucune des deux branches familiales).

H5a-Préciser la branche atteinte :-M(maternelle) -P(paternelle) -I (inconnue)

H5b-Nombre de frères et sœurs

H5c-Nombre de tantes et oncles

H5d-Nombre de cousins et cousines

H5e-Nombre de nièces et neveux

## **Partie I: Chirurgies prophylactiques ou thérapeutiques**

### **I1-Chirurgie:**

-Oui

-Non

Si oui, préciser :

I1a-l'organe concerné (sein, ovaire, autre)

I1b-le type de l'opération (mastectomie, annexectomie, ovariectomie, hystérectomie)

I1c- le coté concerné par l'opération (droit, gauche, droit et gauche dans le cas d'une mastectomie)

I1d-la date de la chirurgie ou âge à la chirurgie

I1e-préciser la raison pour laquelle la chirurgie a été effectuée

## **Partie J : Caractéristiques anatomo-pathologiques**

### **J1-Type du cancer**

### **J2-Latéralité du cancer**

### **J3-Age au diagnostic du cancer**

### **J4-Histologie**

J4a-tumeur bifocale ou multifocale ?

-oui

-non

J4b-Type histologique

J4c-composante intracanalairé associée ?

- oui
- non

**J5-Taille tumorale (mm)**

**J6-Grade**

- I
- II
- III

**J7-Envahissement ganglionnaire**

- Oui
- Non

J7a-Nombre de ganglions envahis

J7b-Nombre de ganglions prélevés

**J8-Stade (cancer de l'ovaire)**

J8a-différentiation

**J9-Récepteurs œstrogènes**

- positifs
- négatifs -Inconnus

J9a-préciser le pourcentage

**J10-Récepteurs progestérone**

- positifs
- négatifs -Inconnus

J10a-préciser le pourcentage

**J11-HER2 surexpression**

- Oui
- Non -Inconnus

J11a-préciser le pourcentage

**J12-Récidive**

- Oui
- Non

J12a- si oui, la récidive est elle locale, régionale ou loco-régionale ?

**J13-Métastases**

- Oui
- Non

J13a-Type de métastase : (hépatique par ex)

J13b-Age au diagnostic de la métastase

*Enregistrer cette partie pour chaque patiente autant de cancers que nécessaires*

**Partie k : Traitement**

**K1-Hormonothérapie**

- Oui

-Non

Si oui, K1a-type\_\_\_\_\_

K1b-date de début jj/mm/aaaa

K1c-date de fin jj/mm/aaaa

### **K2-Chimiothérapie**

-Oui

-Non

Si oui, K2a-néo-adjuvante ou adjuvante ?

K2b-Date de la 1<sup>ère</sup> cure jj/mm/aaaa

K2c-Age au début du traitement

K2d-Date de la dernière cure jj/mm/aaaa

K2e-nombre de cures

K2f-Type de chimiothérapie

### **K3-Radiothérapie**

-Oui

-Non

K3a-Date de début

K3b-Date de fin

K3c-complément de dose :

-oui si oui, K3ca-date : jj/mm/aaaa

-non

K3d-cible

K3e-dose

## **Partie L : Problèmes de santé et antécédents médicaux**

L1-La patiente a-t-elle un problème de santé (autre que le cancer) ? Exemple hypertension, cholestérolémie, maladie cardio-vasculaire, asthme, autres

-Oui

-Non

-Ne sait pas

Si oui, L1a-préciser le problème

L1b-Date de début du traitement

L1c-Traitement en cours ?

-Oui,

-Non

-Ne sait pas

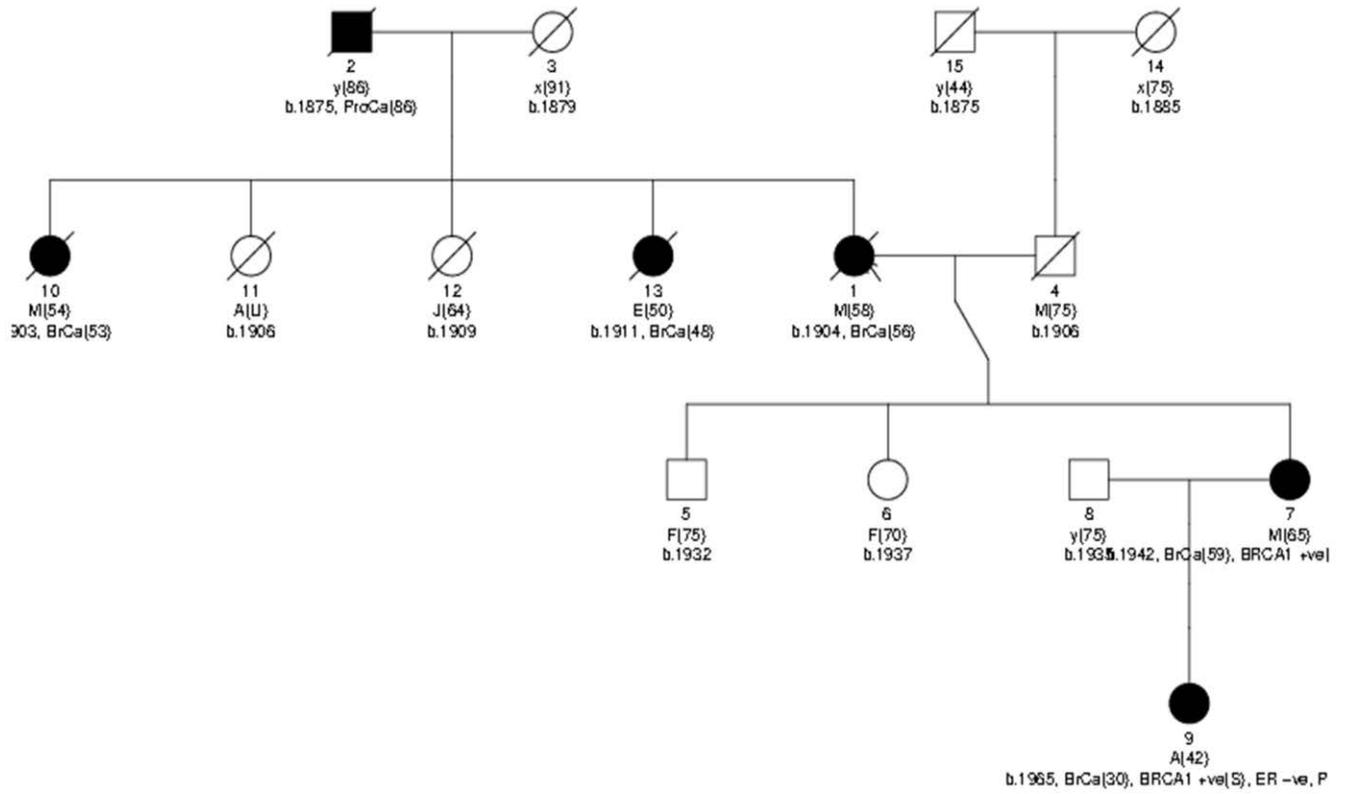
Si non, L1d-Date de fin

L1e-Durée du traitement

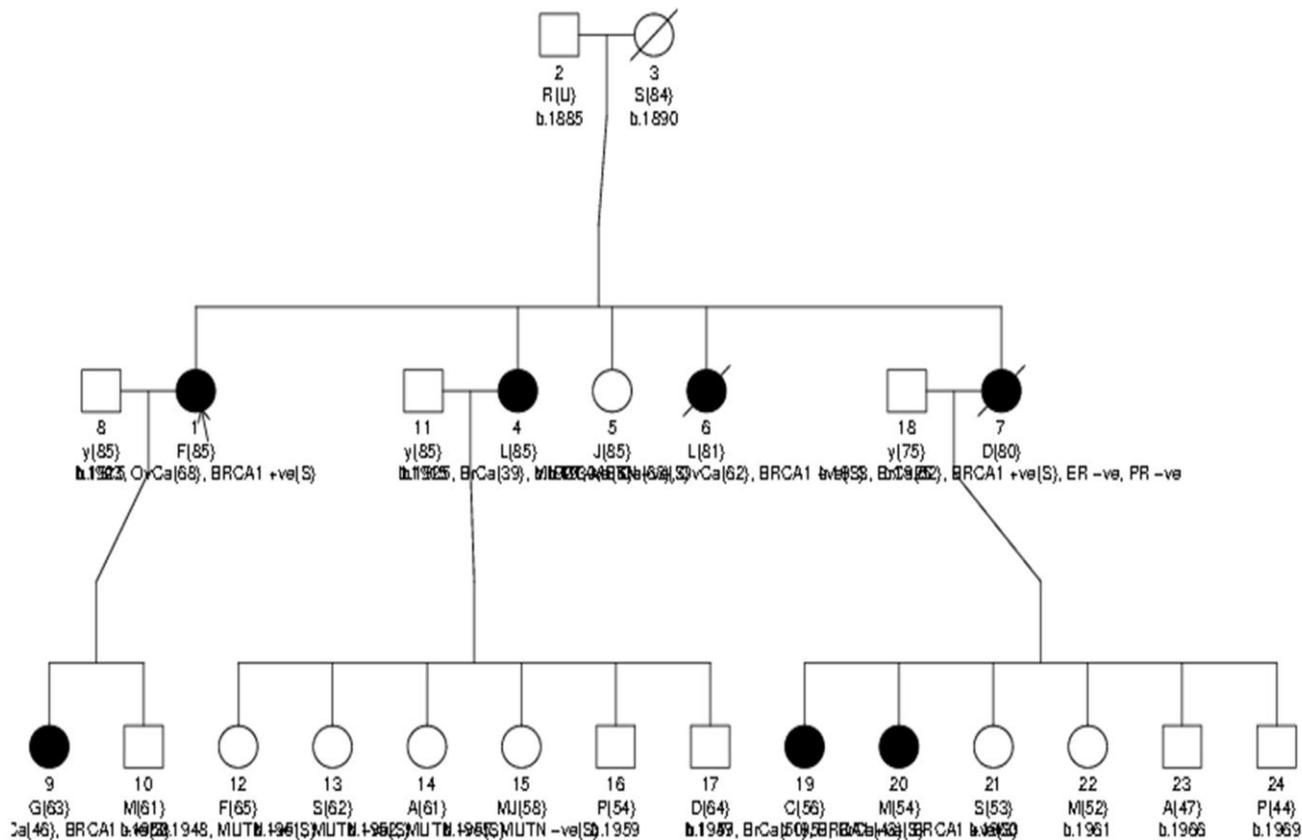
L1f-Nom du médicament

### **A.2.3.Arbres généalogiques des 37 familles présentant la mutation *3600del11*, téléchargés à partir de l'application web BOADICEA v3**

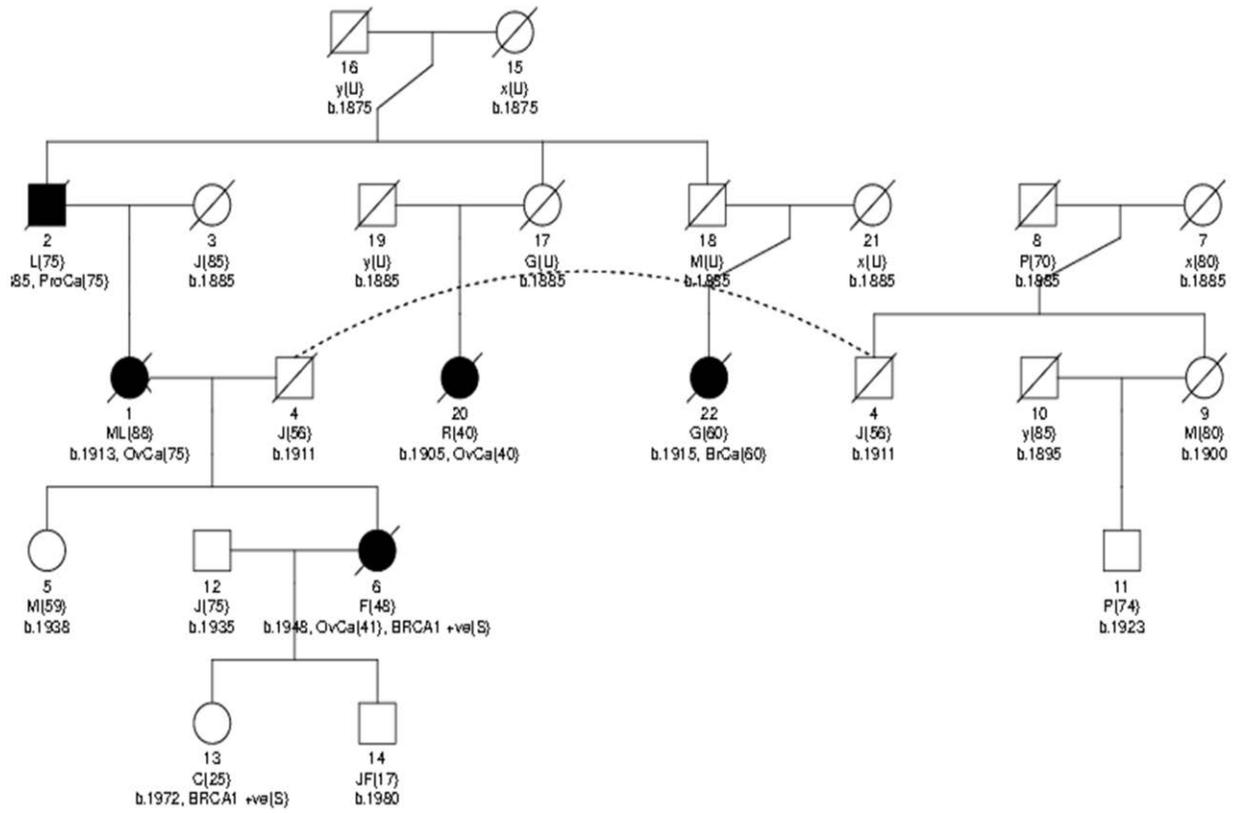
**F39**



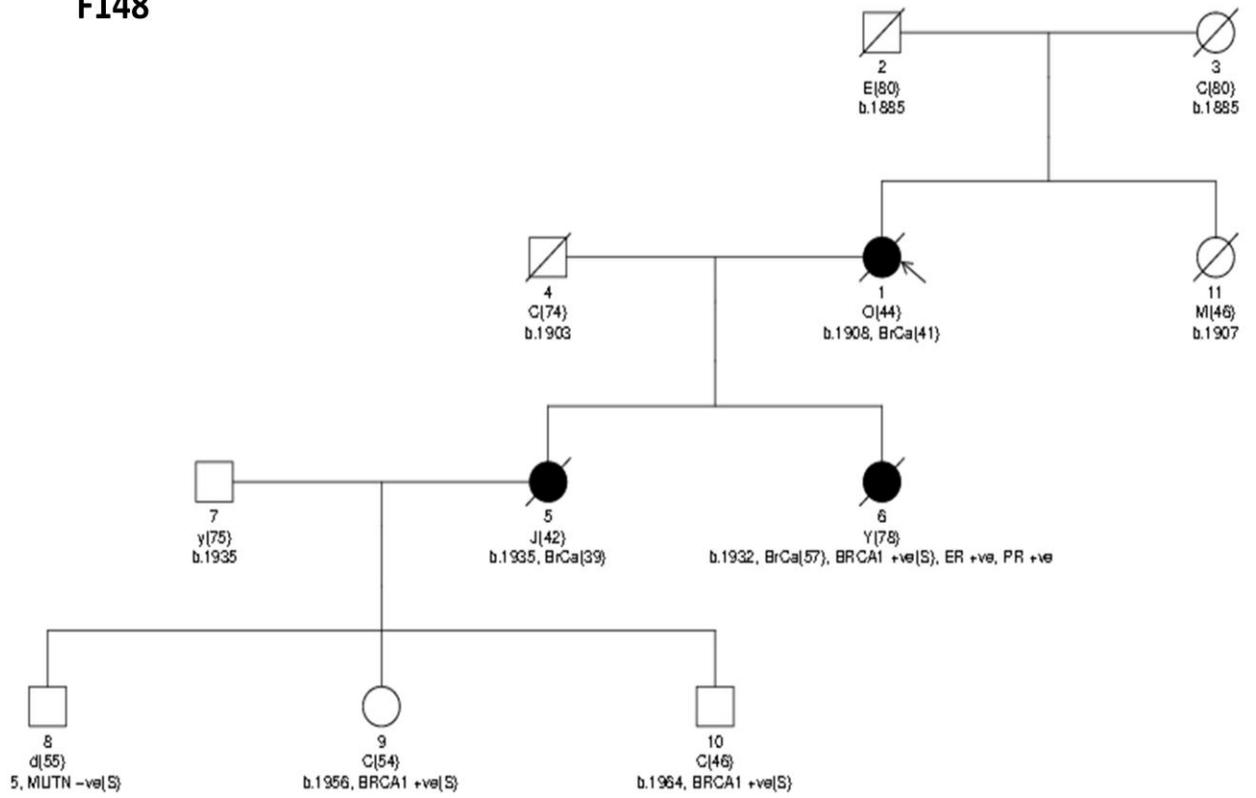
# F52



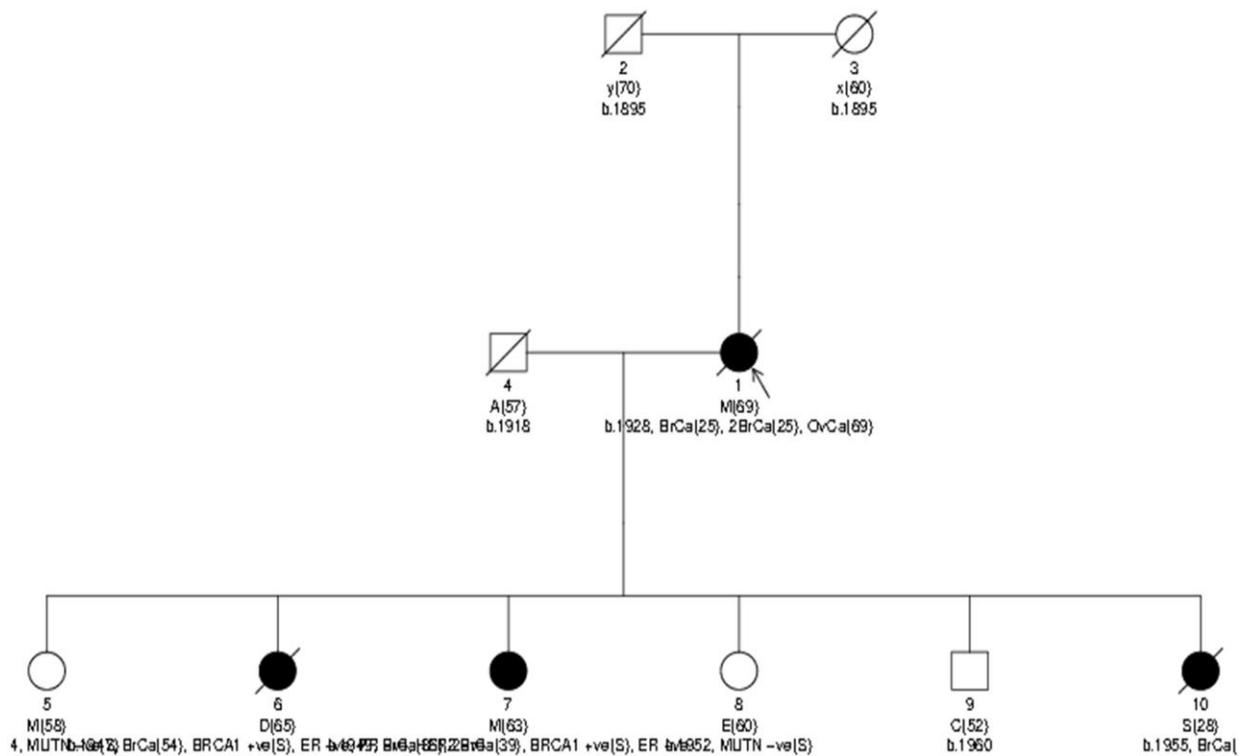
F99



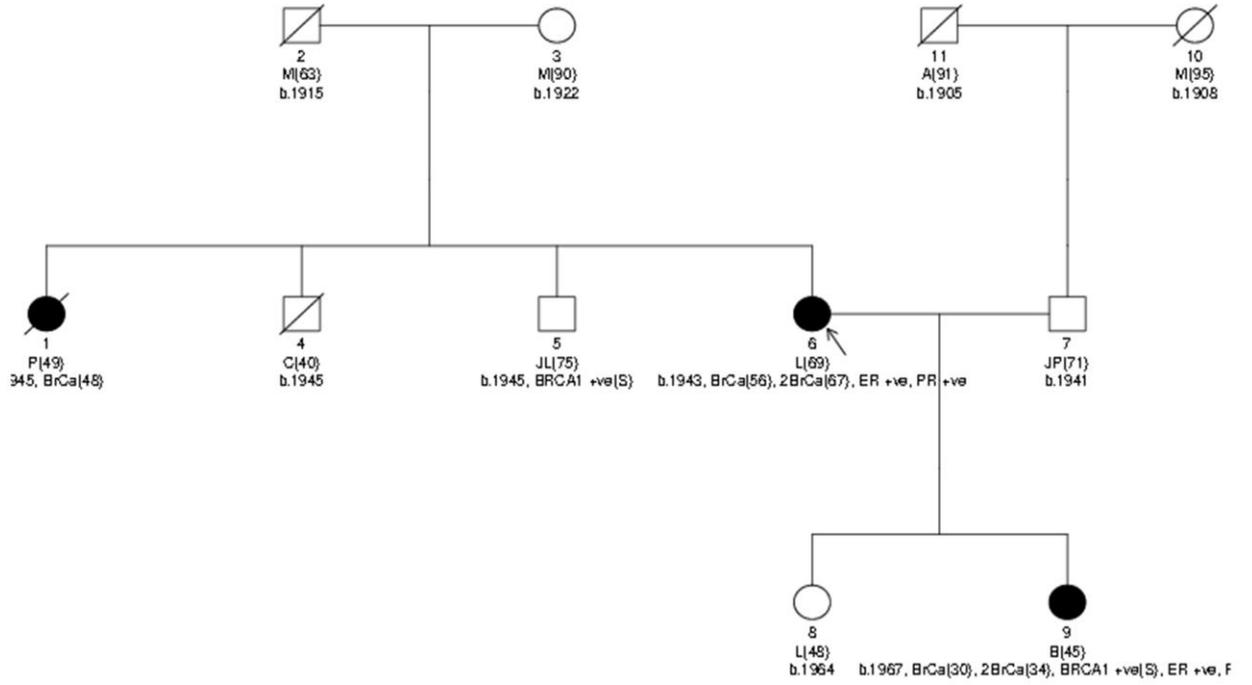
F148



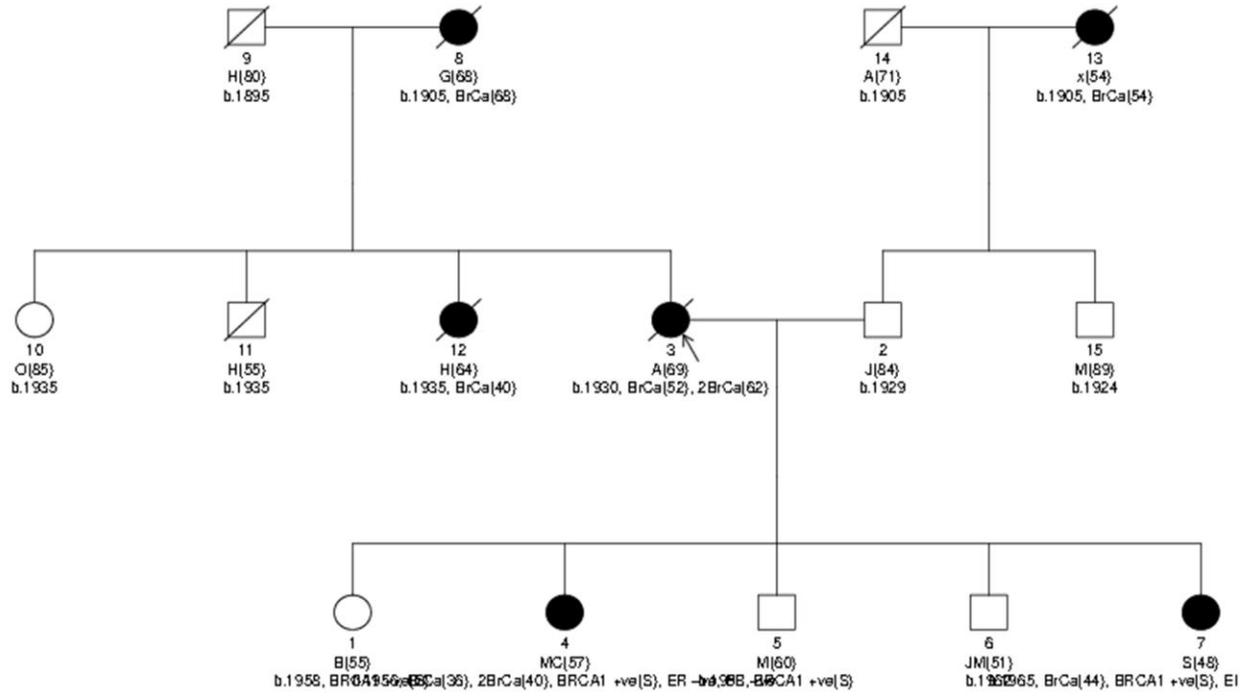
# F160



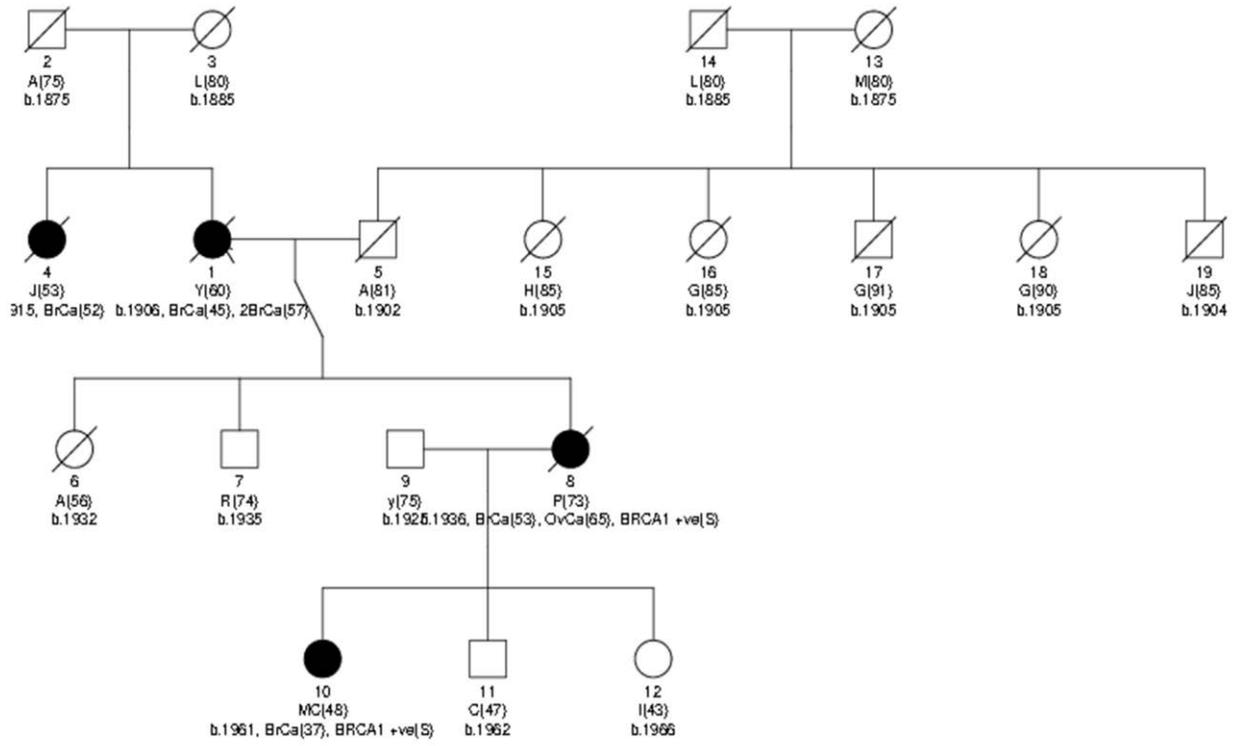
# F182



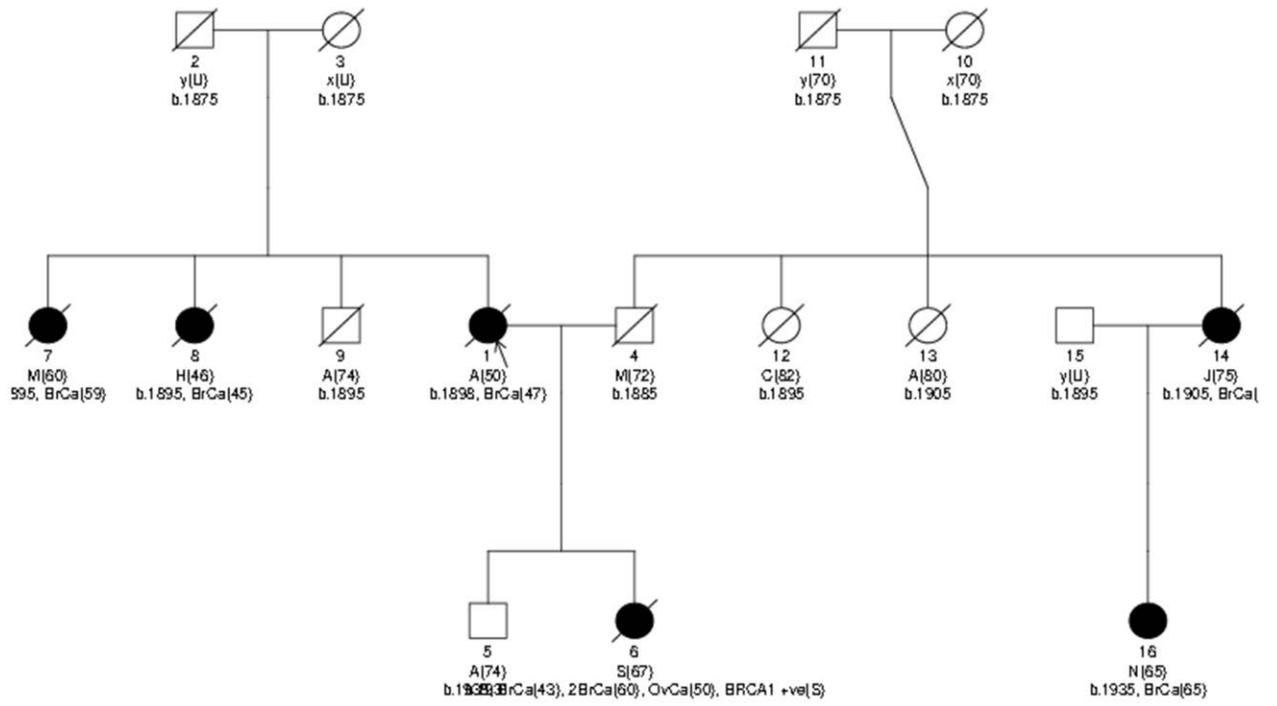
**F224**



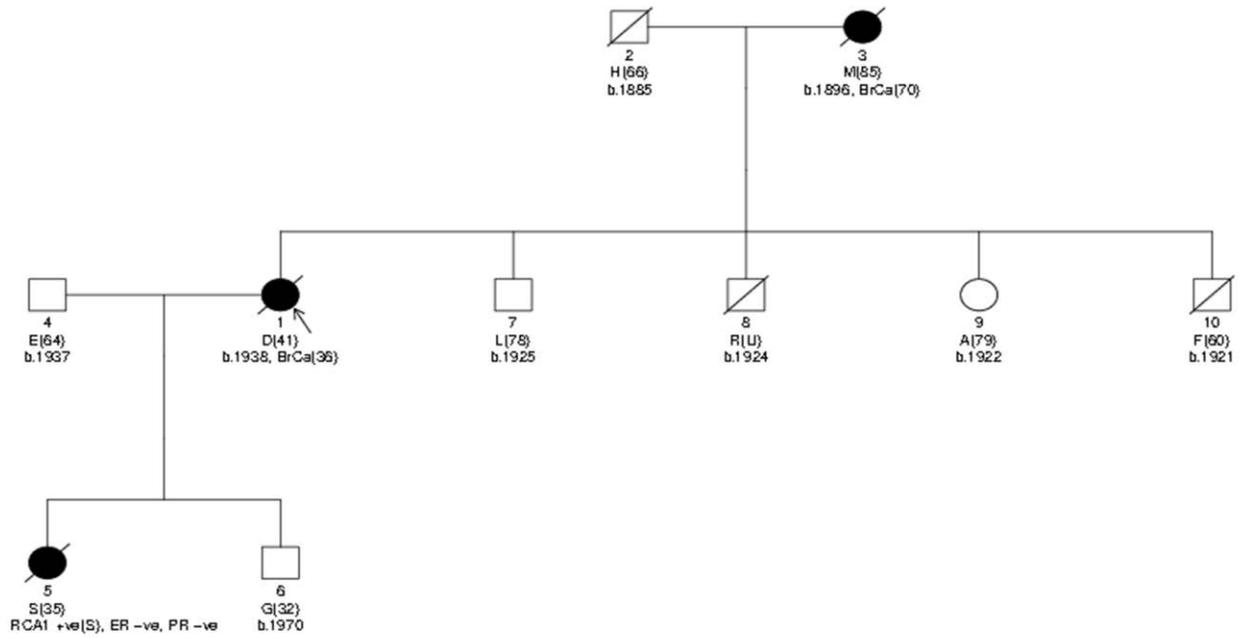
# F262



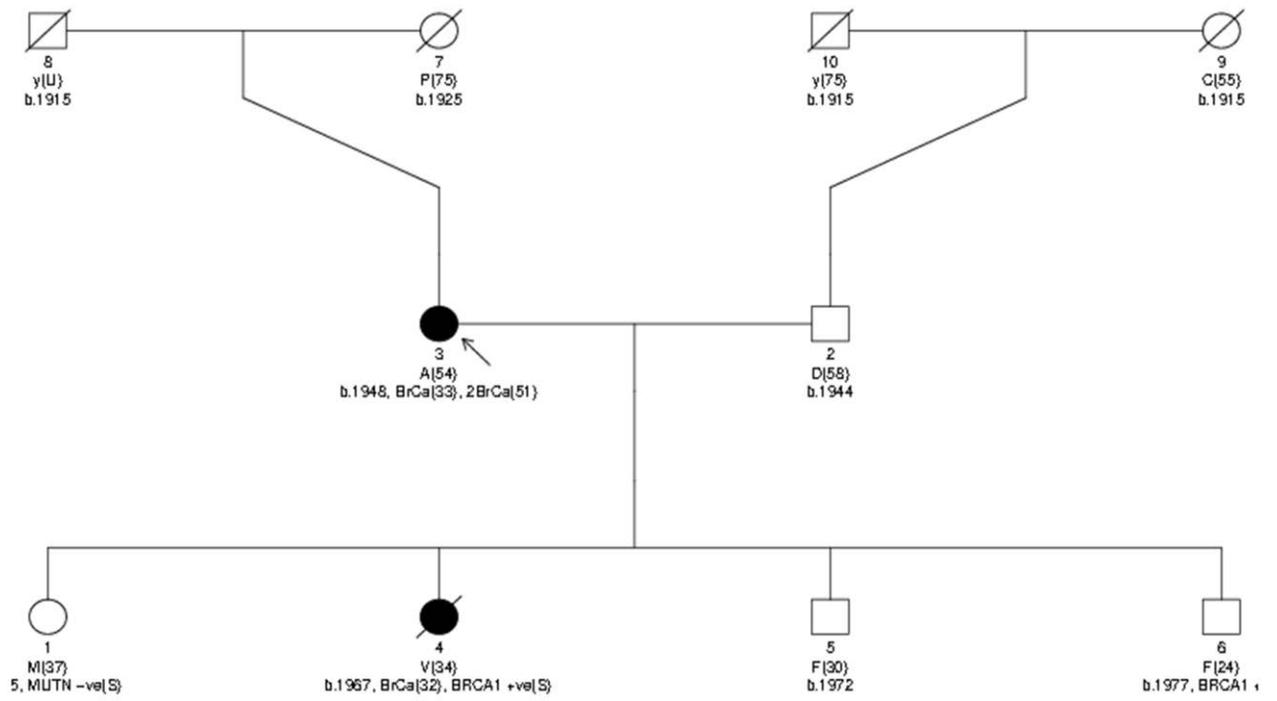
F283



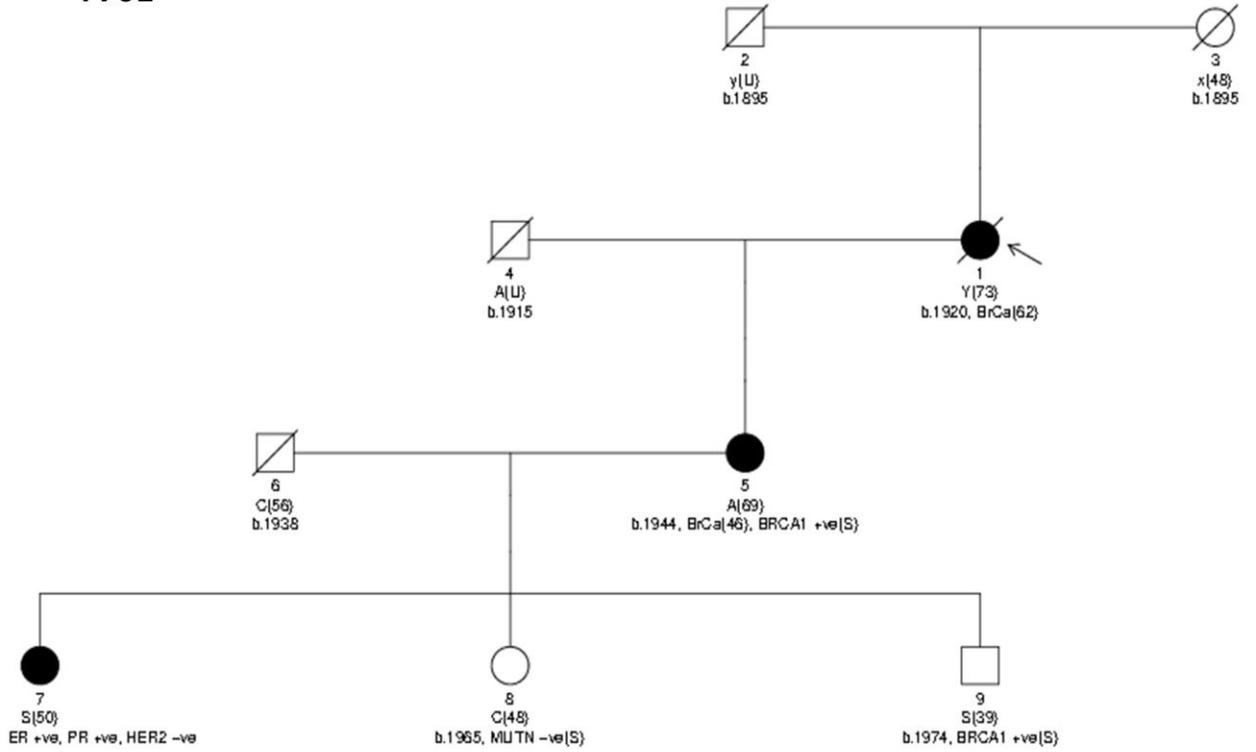
F366



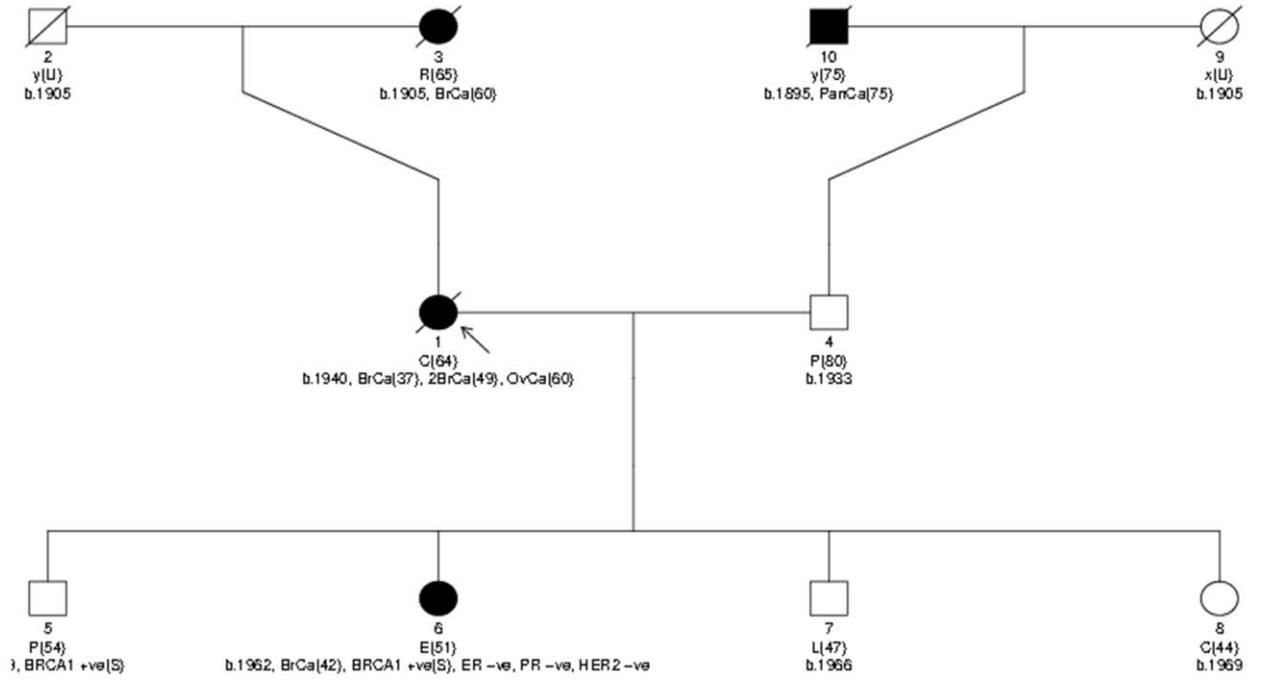
# F432



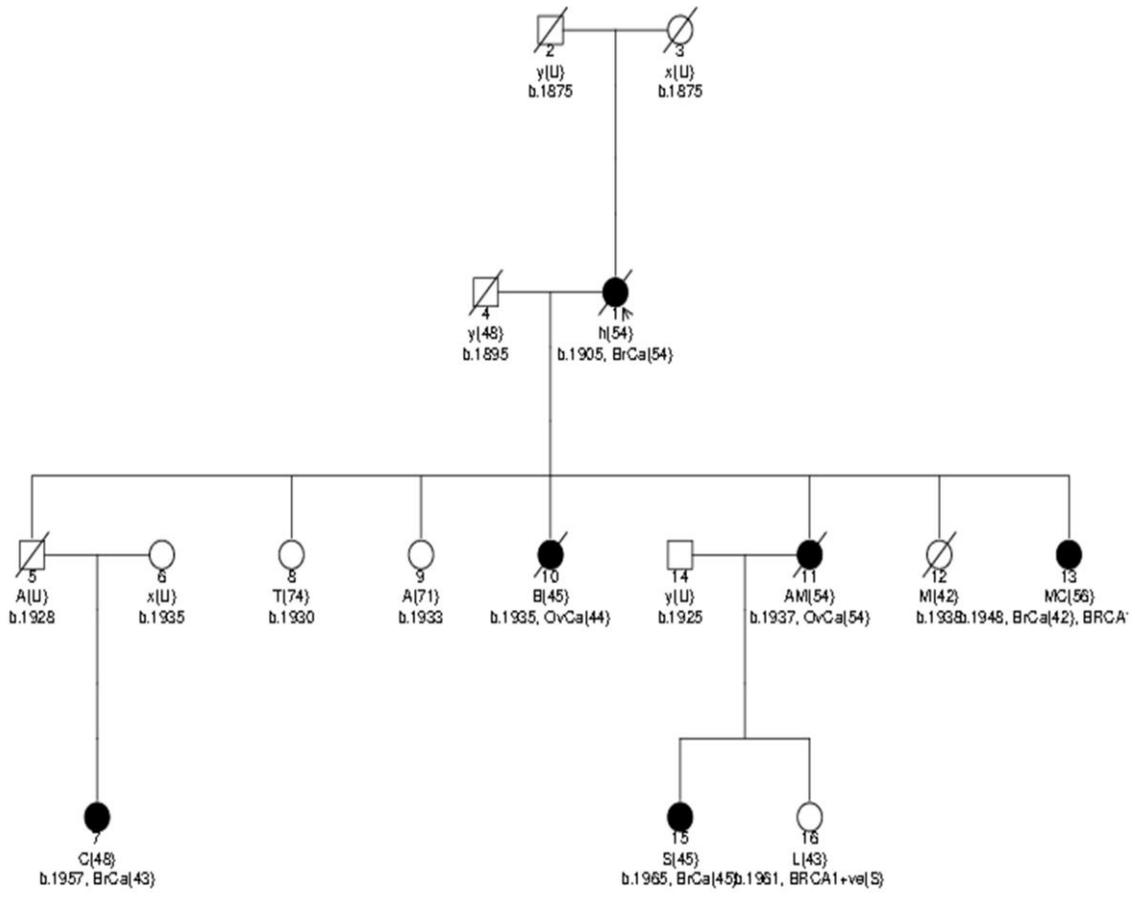
F701



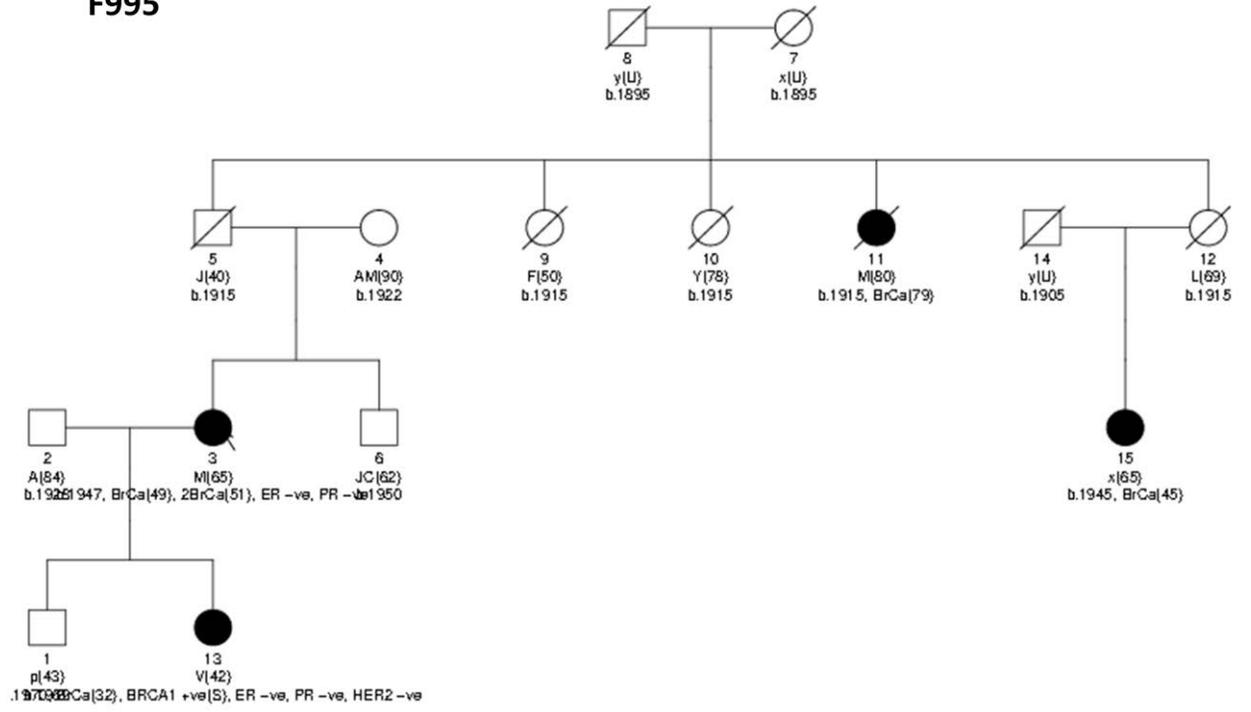
# F733



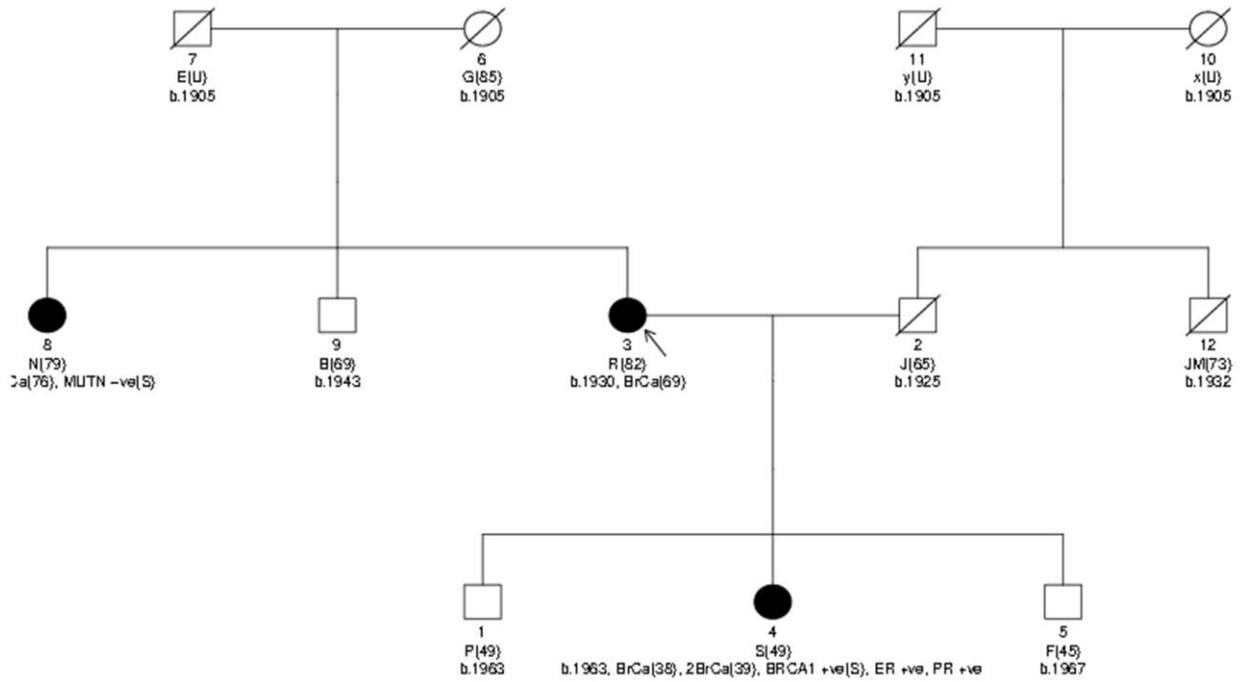
**F933**



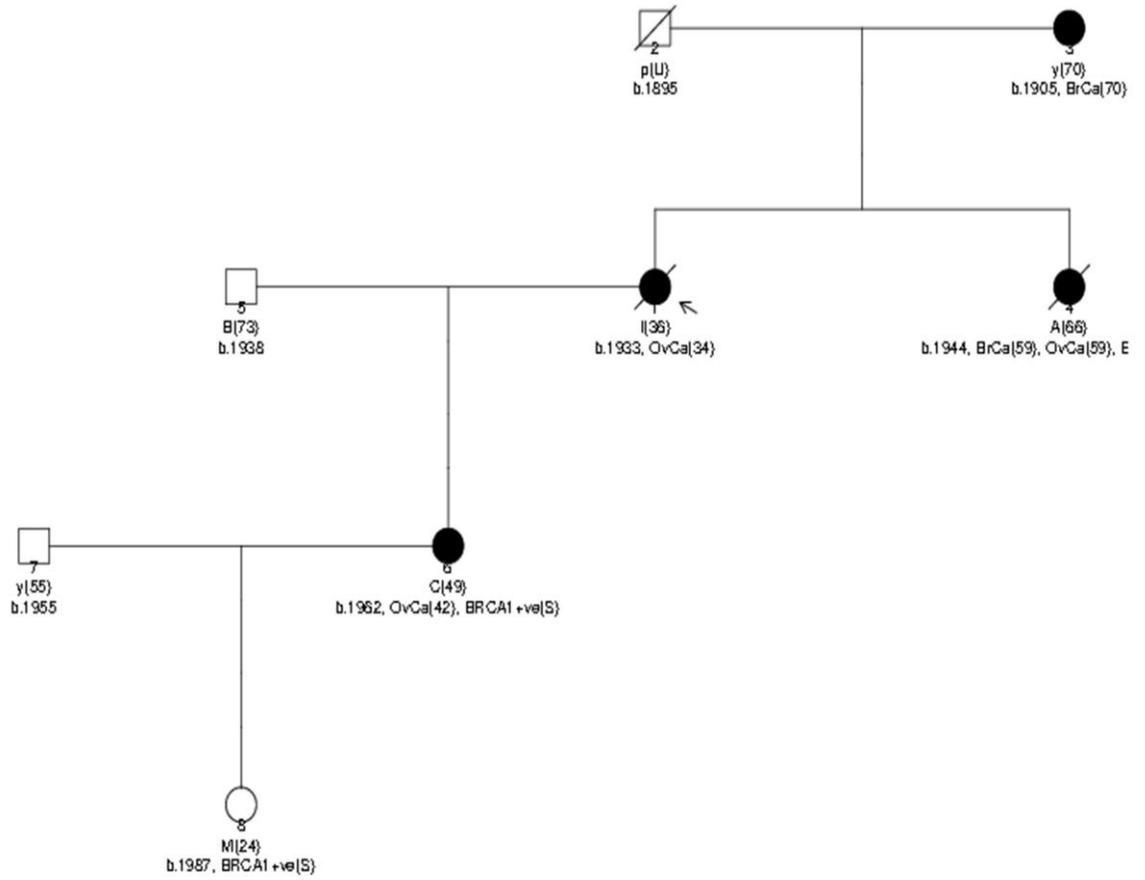
**F995**



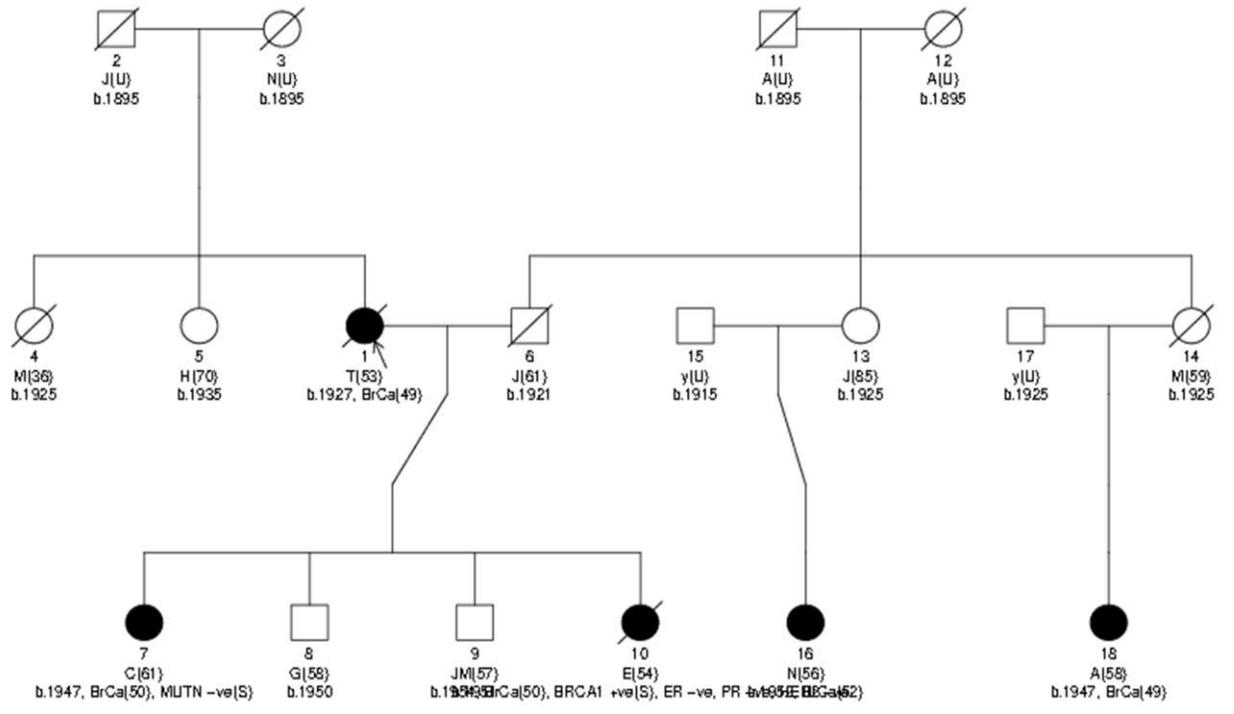
# F1164



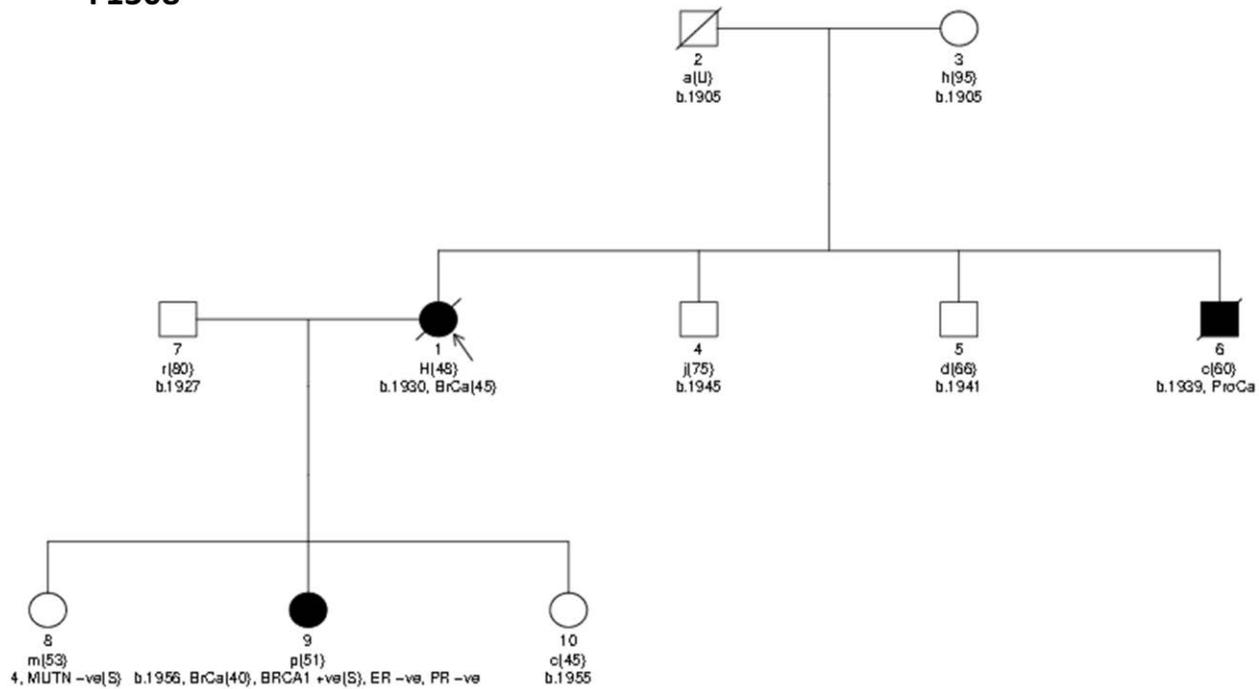
F1207



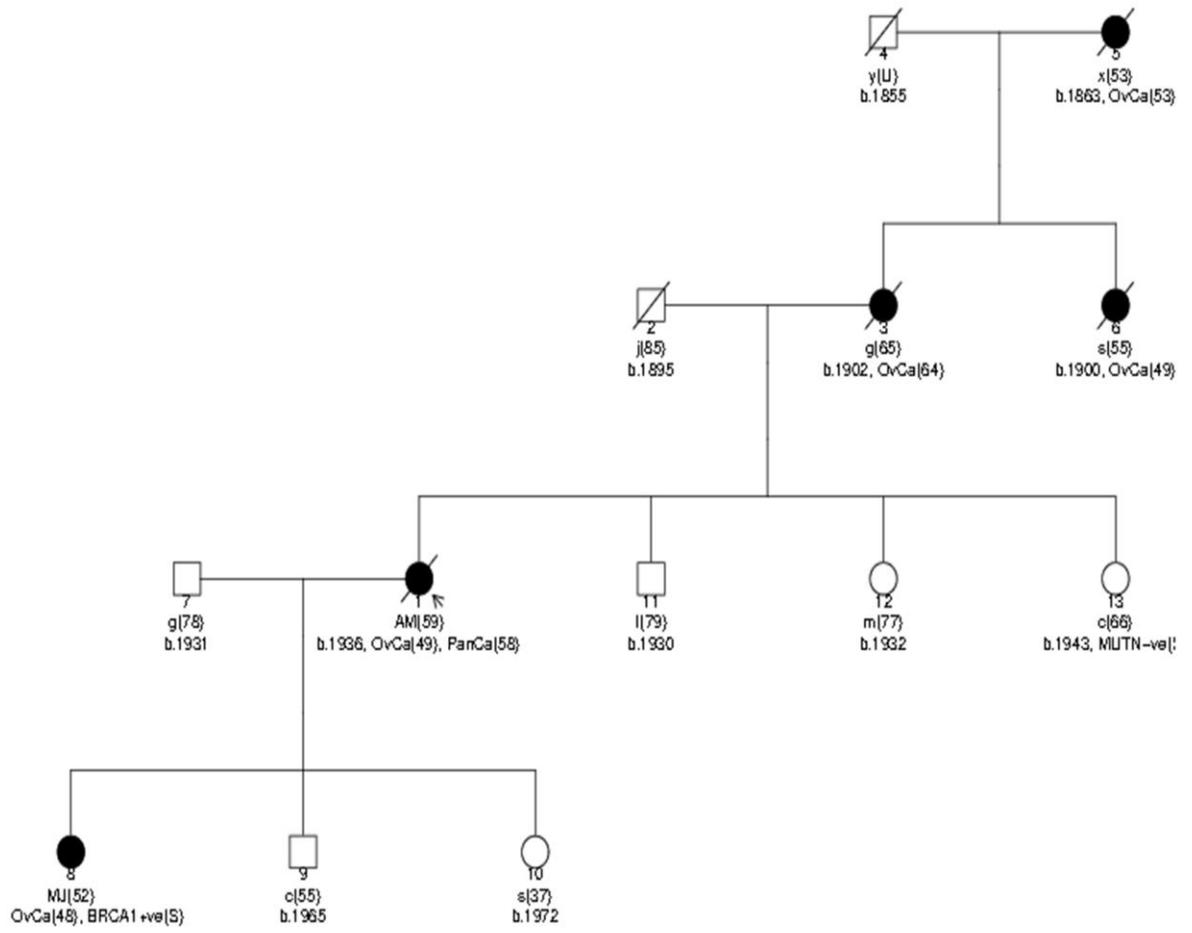
# F1283



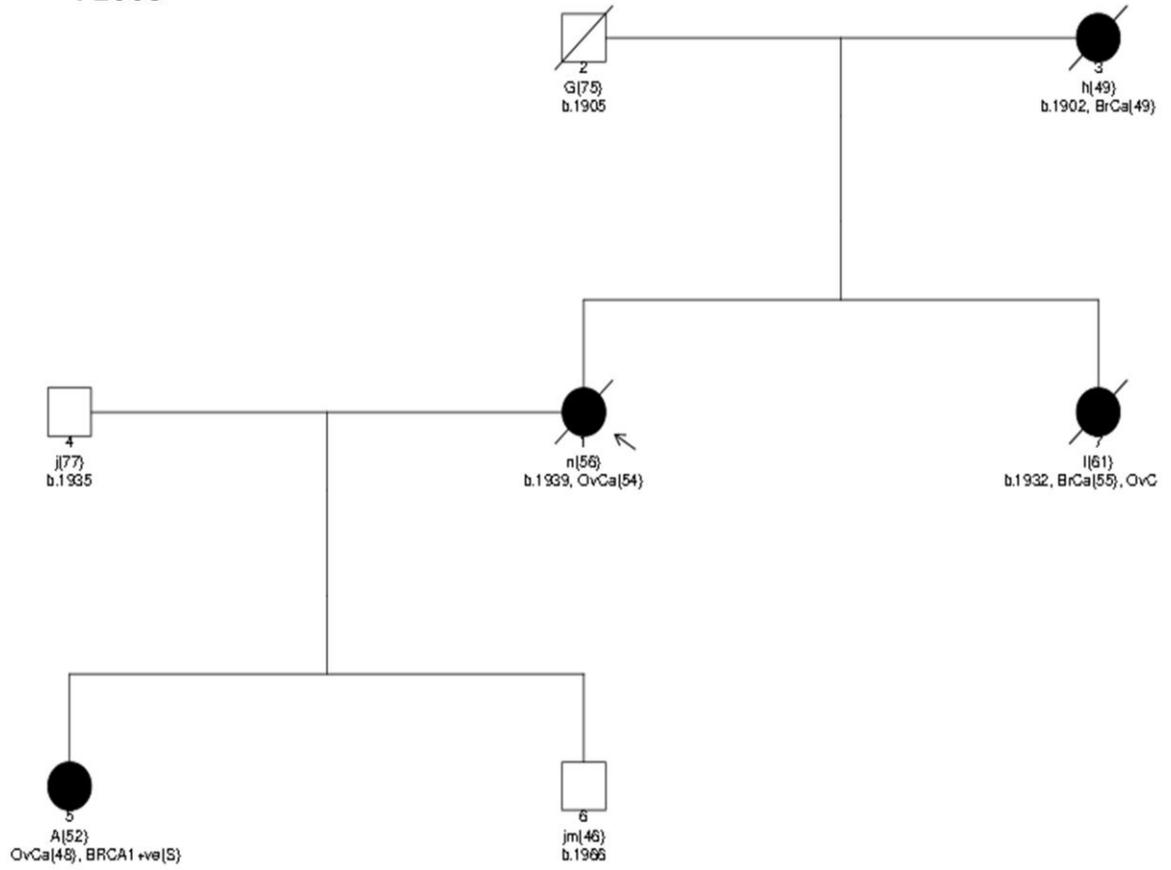
# F1308



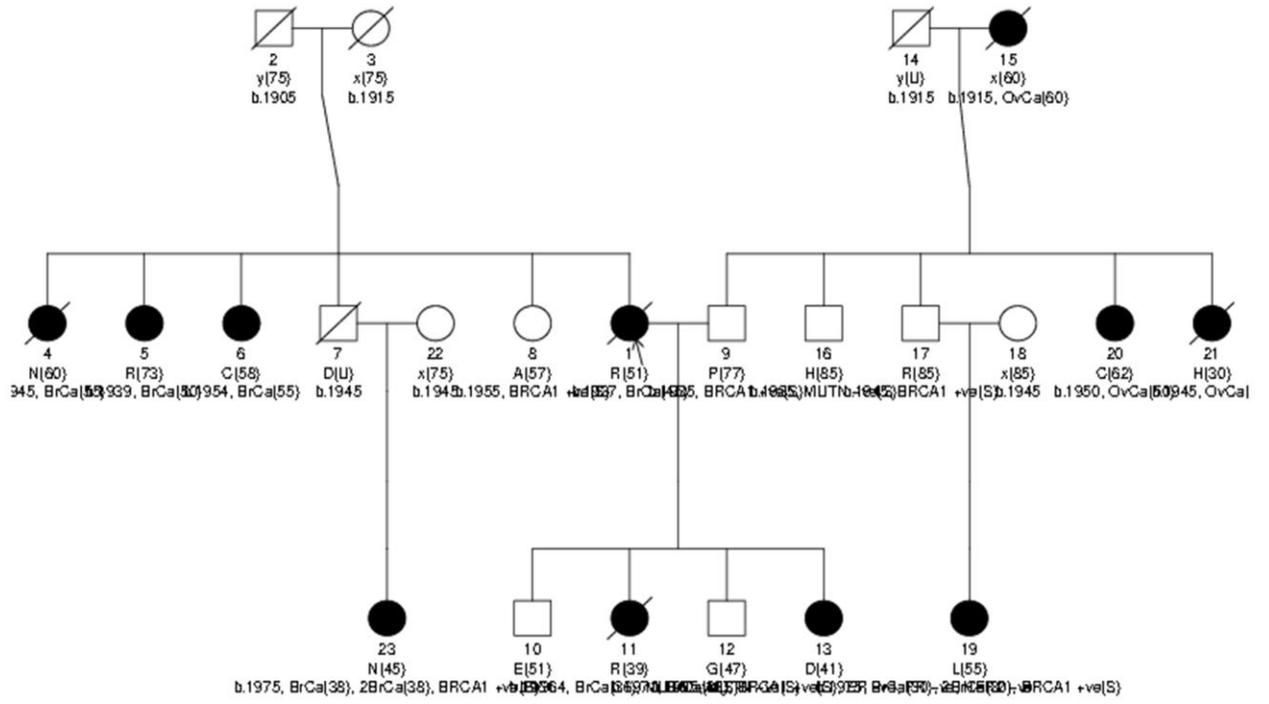
F1476



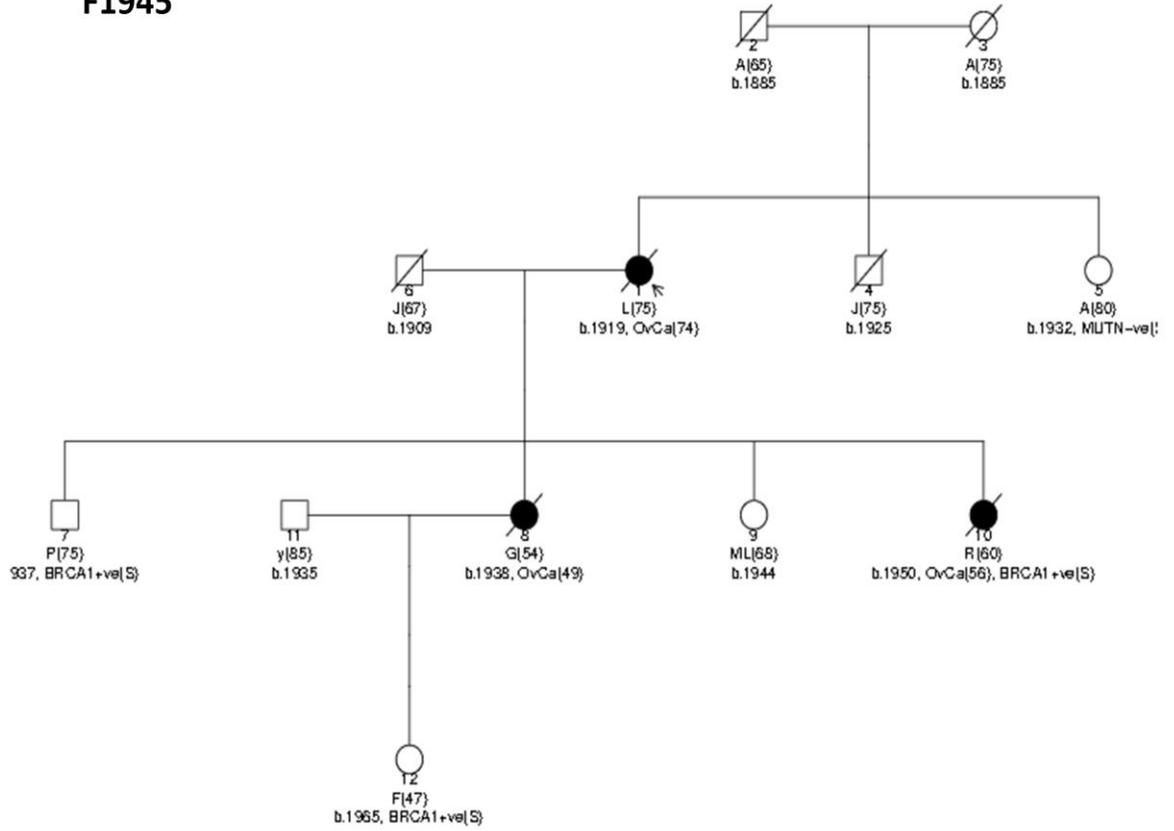
F1605



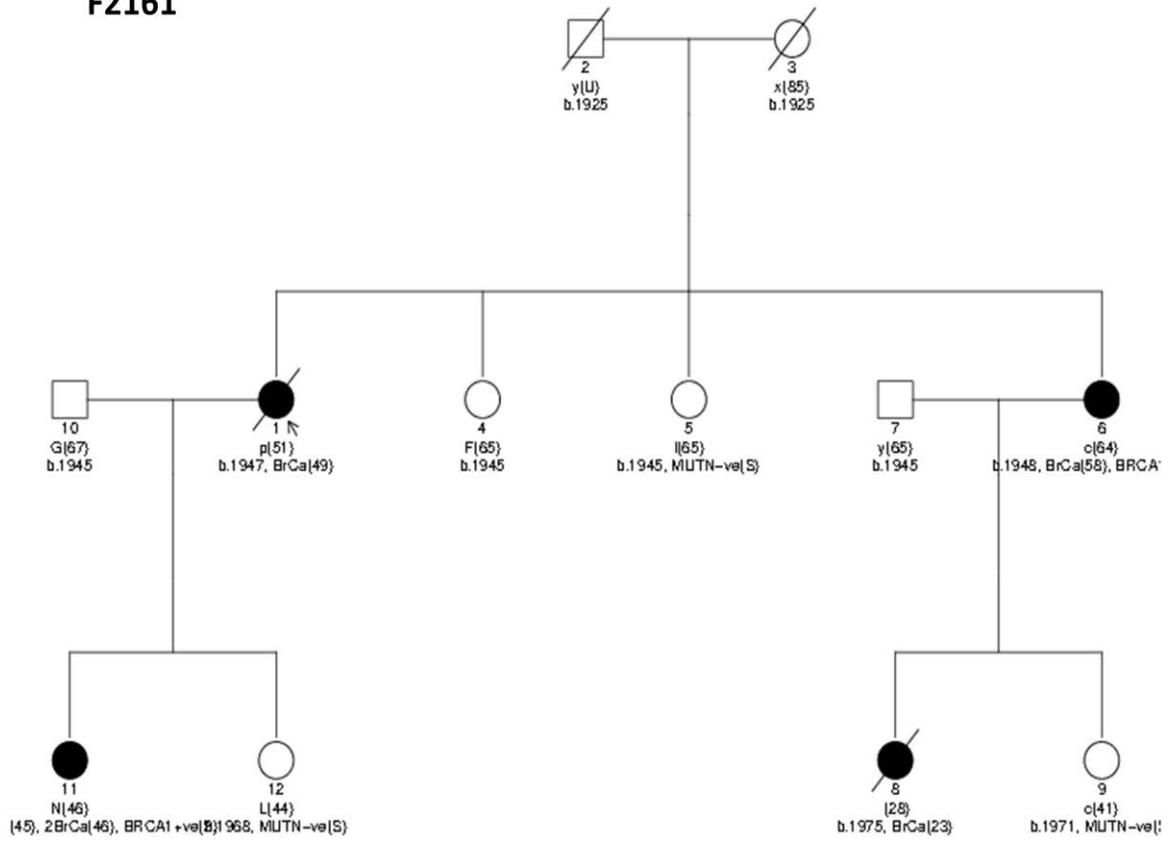
# F1916



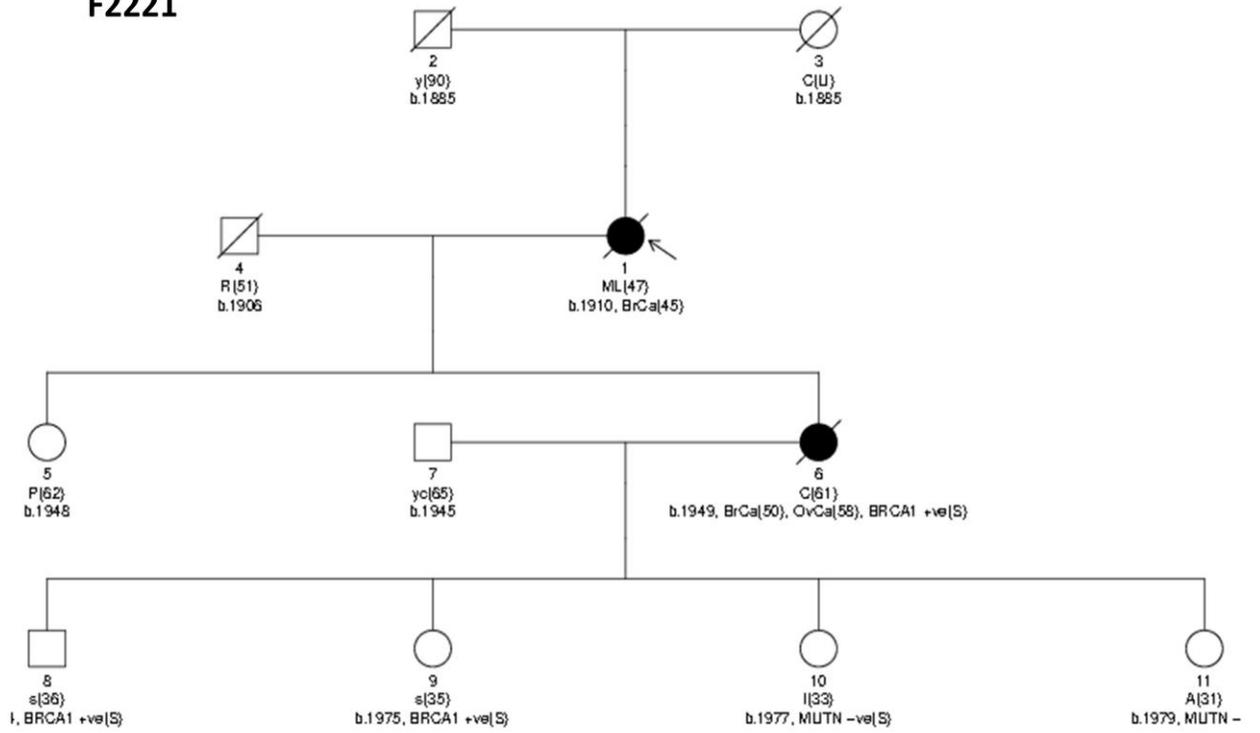
# F1945



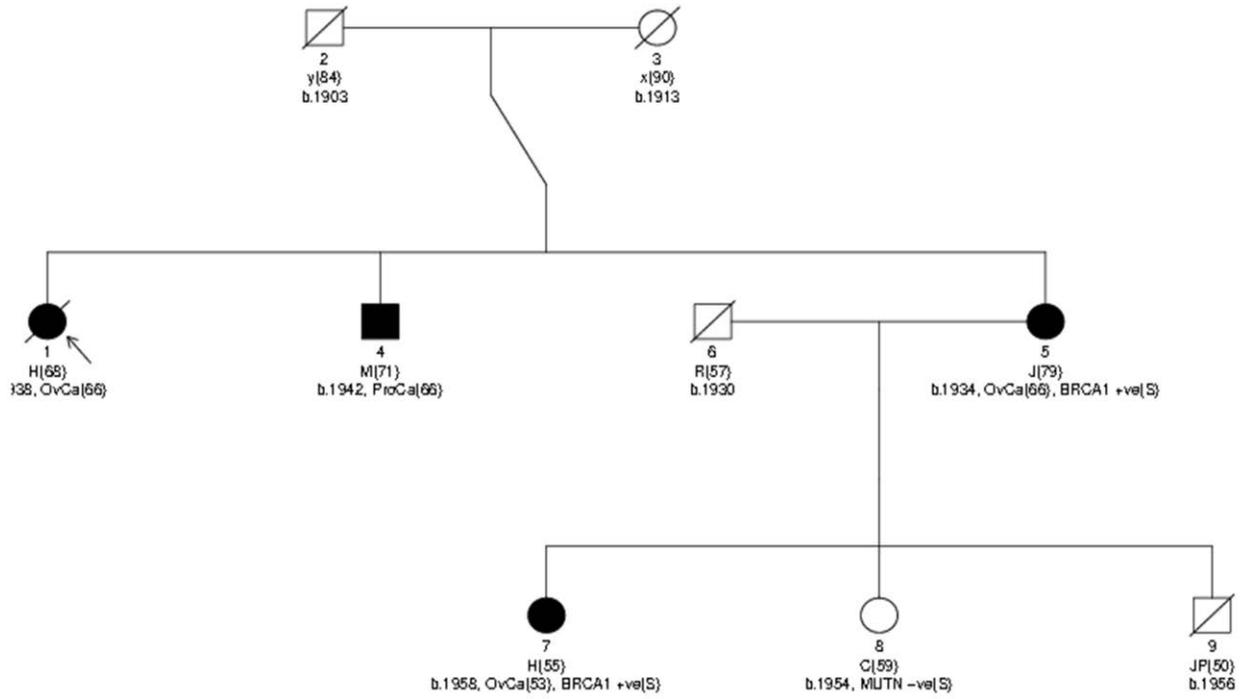
# F2161



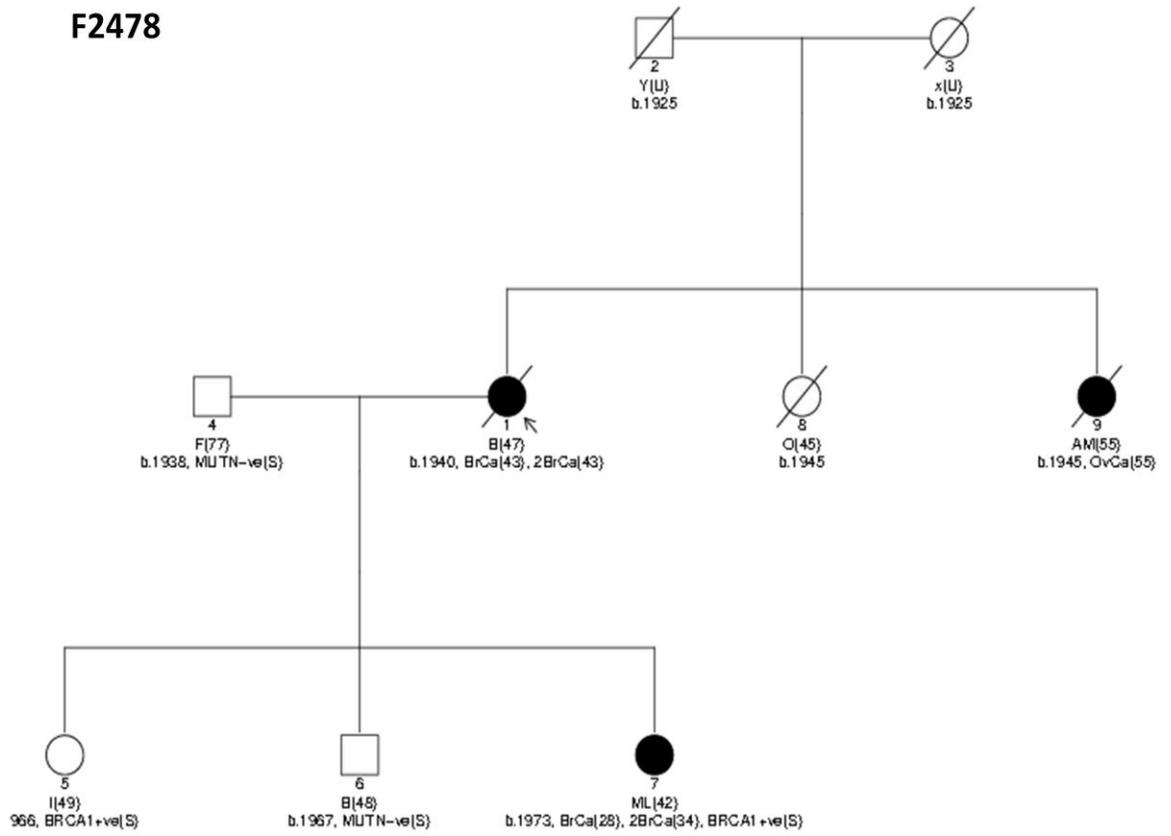
F2221



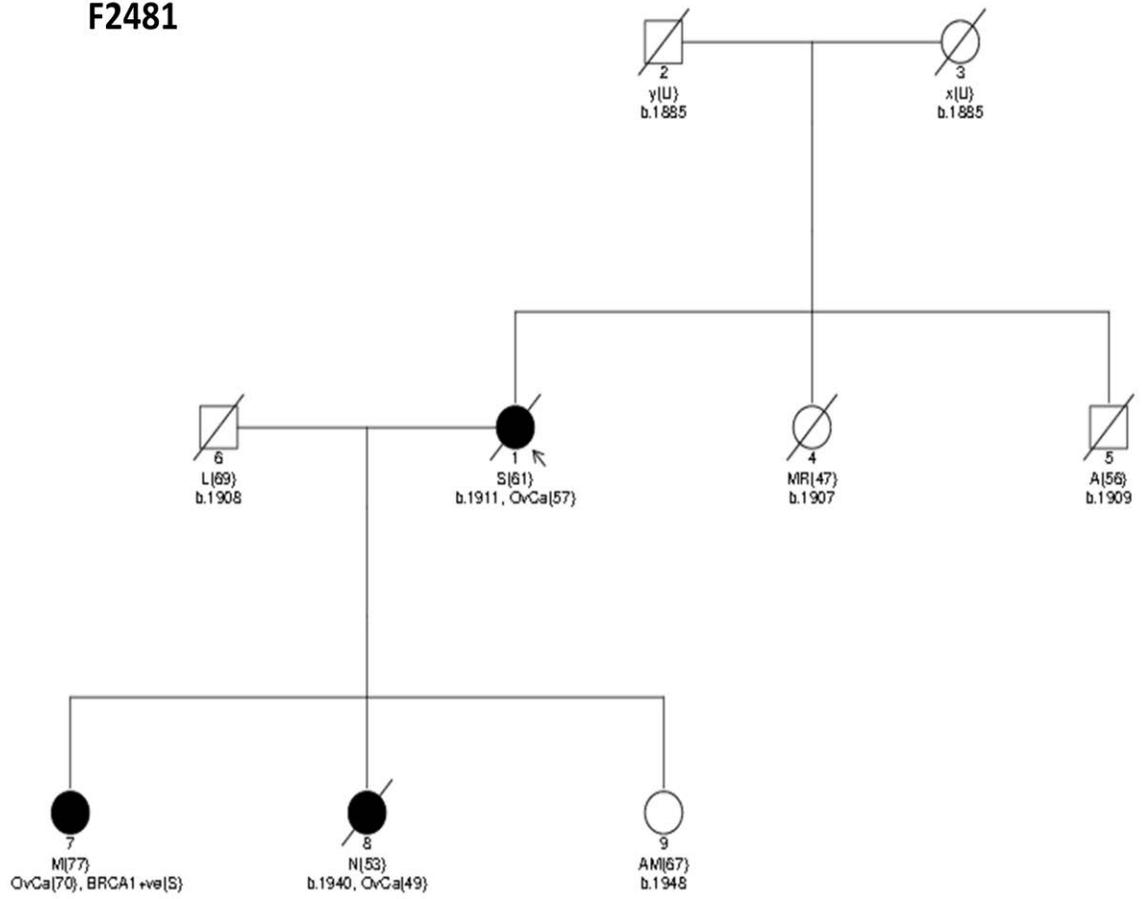
**F2428**



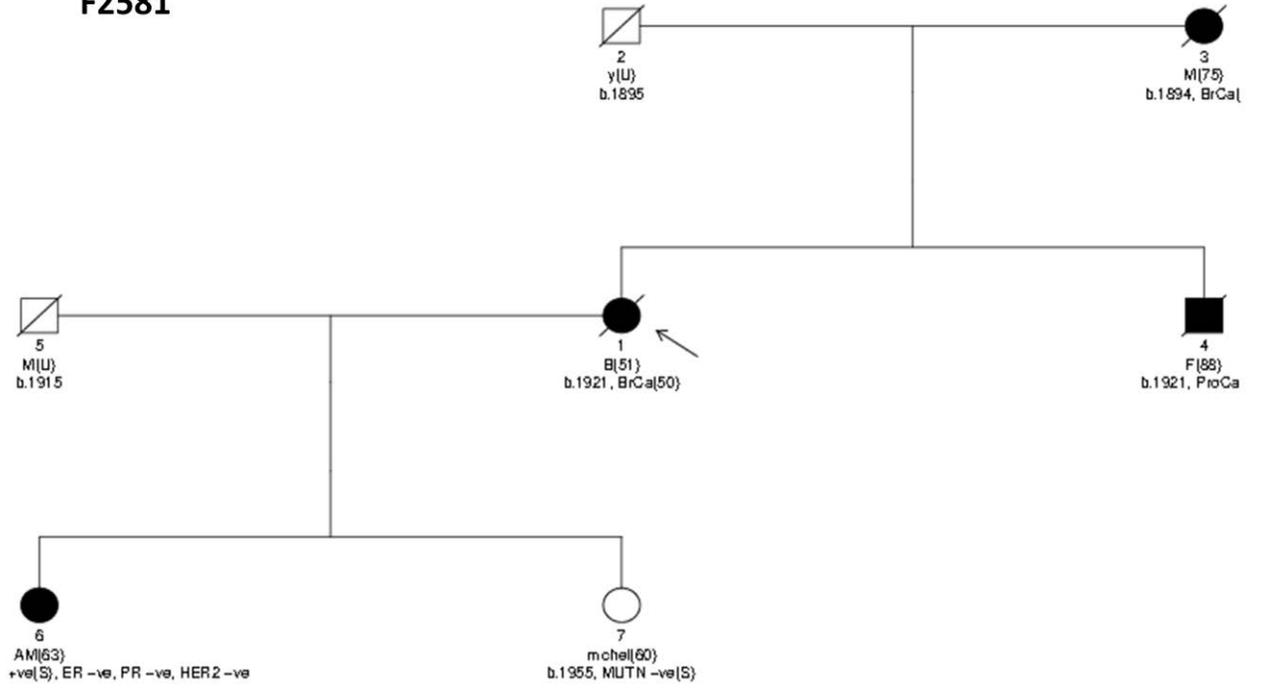
F2478



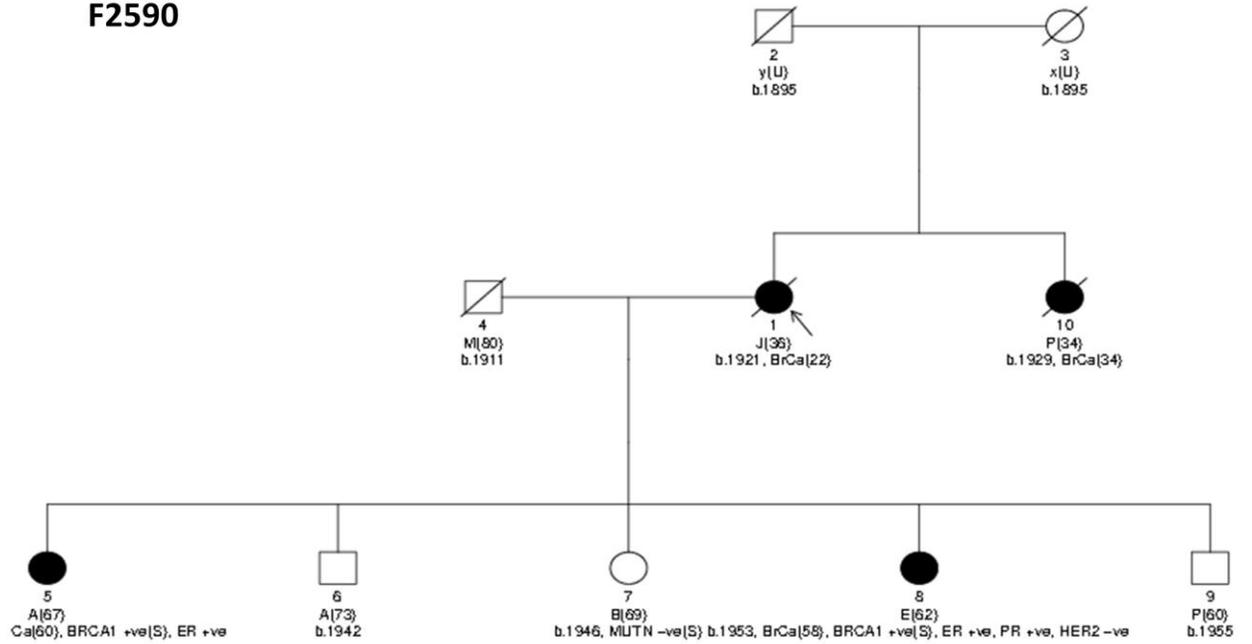
F2481



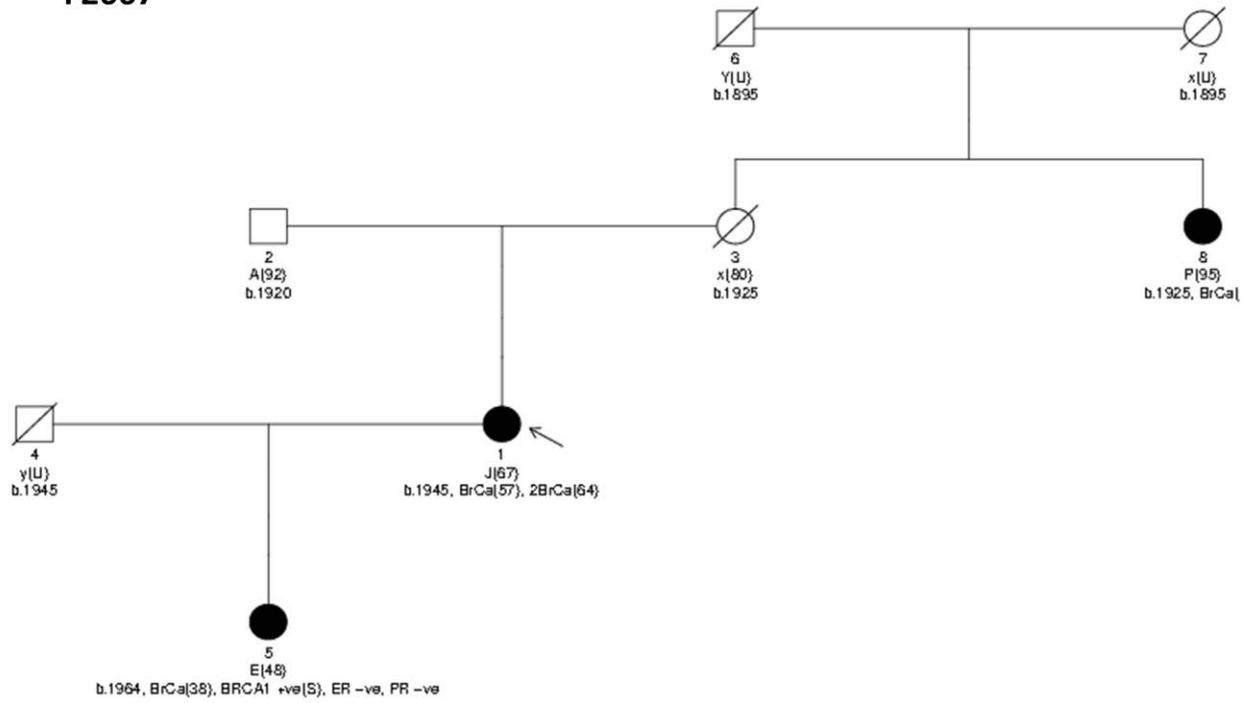
# F2581



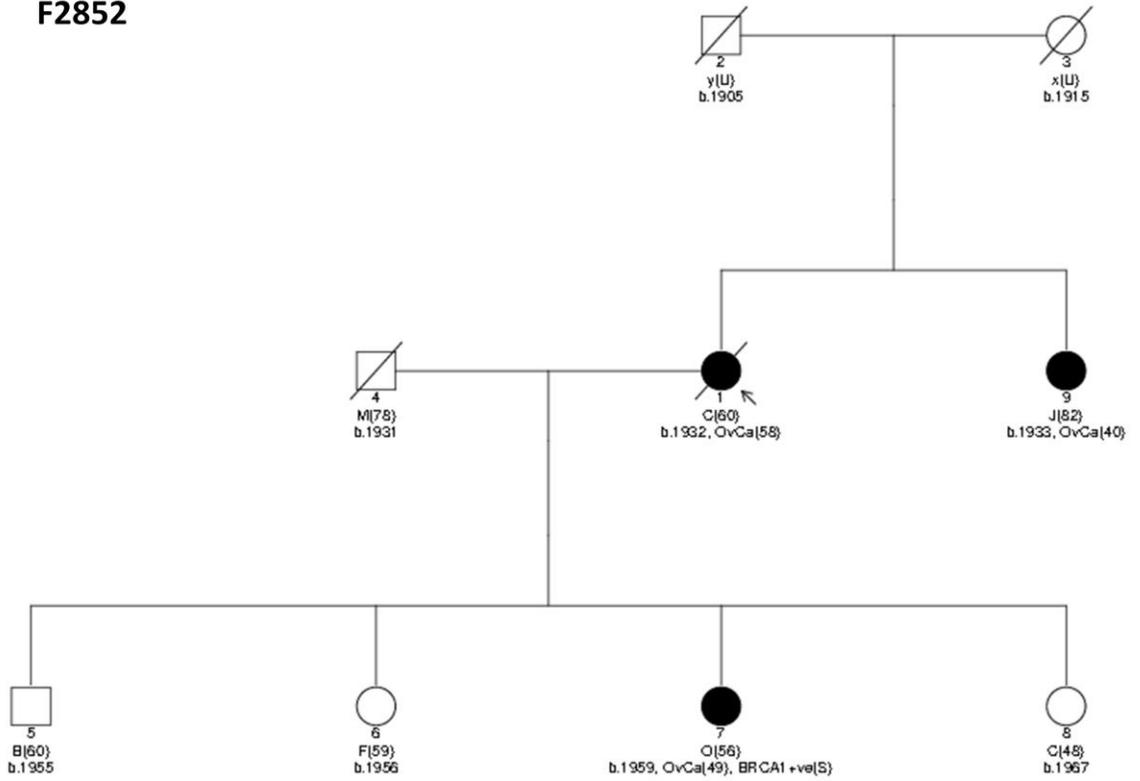
F2590



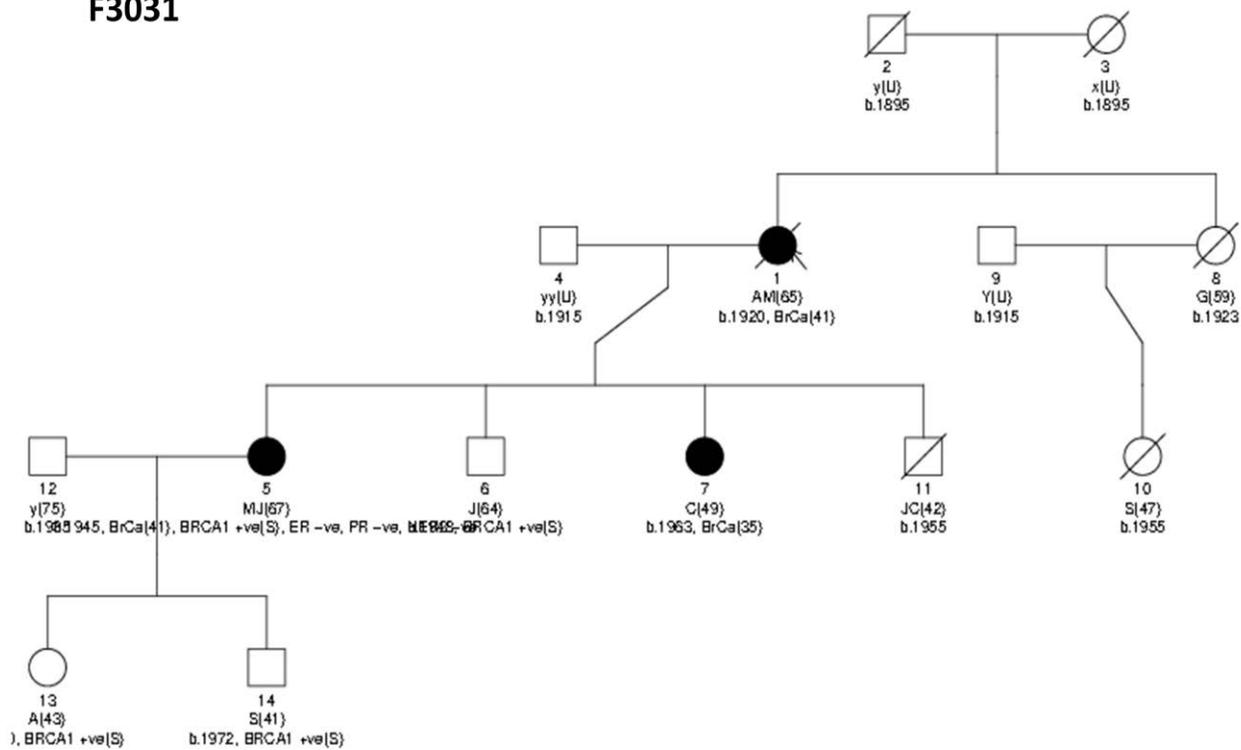
F2667



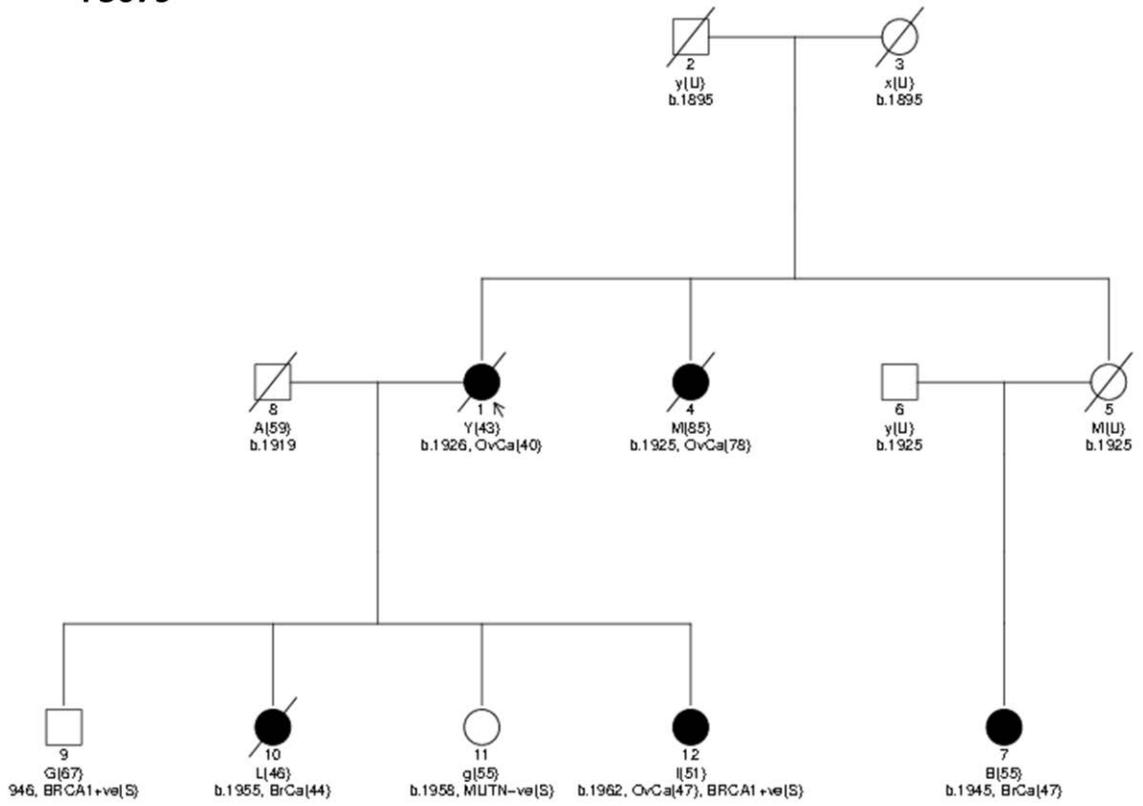
F2852



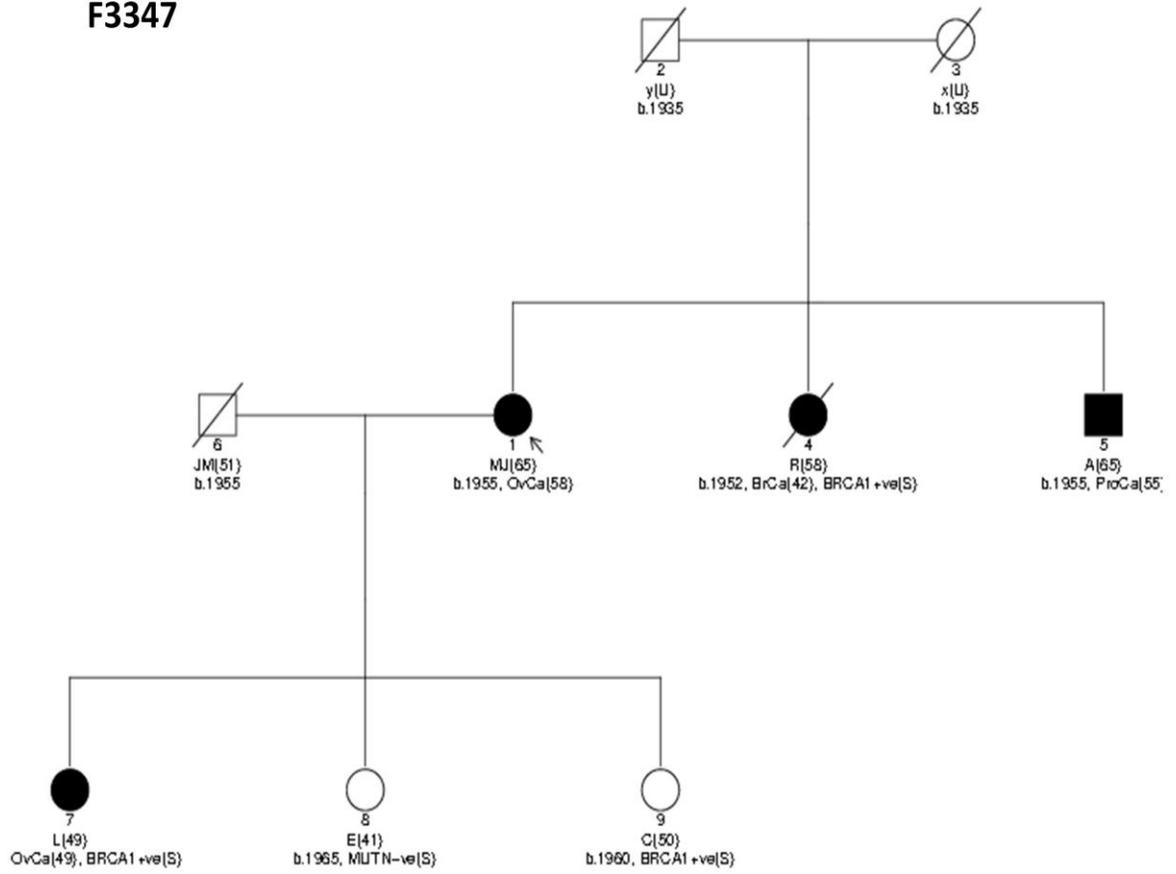
# F3031



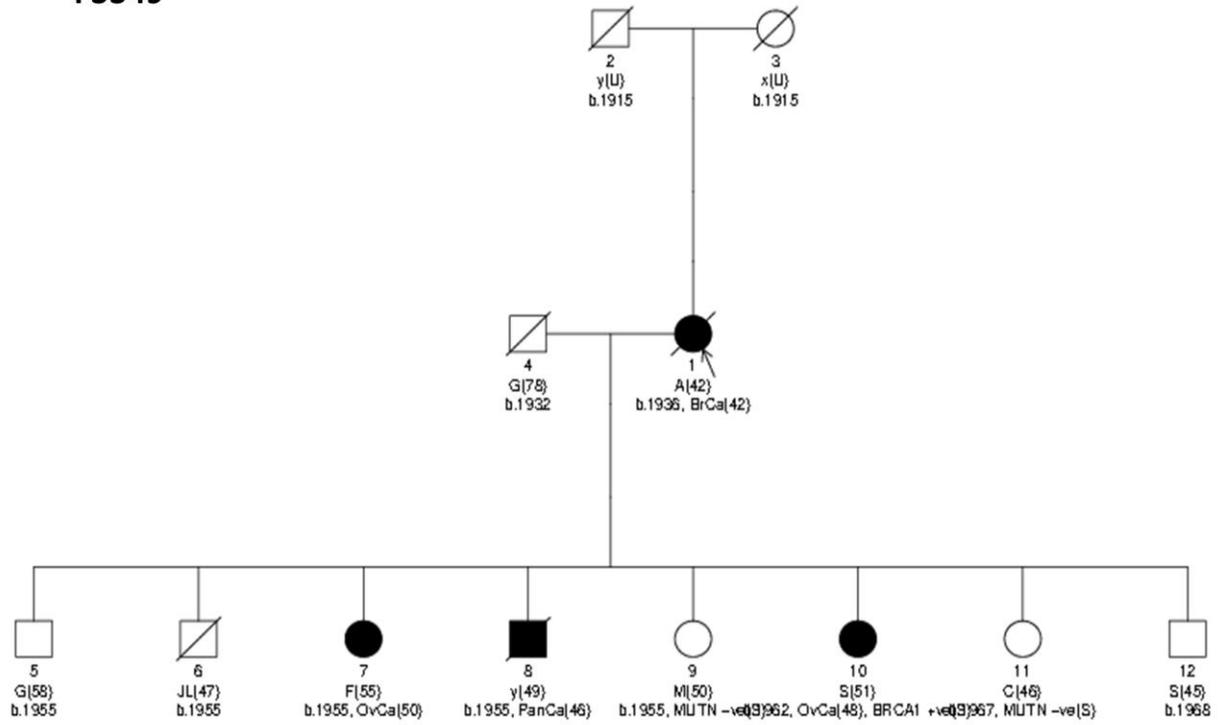
F3079



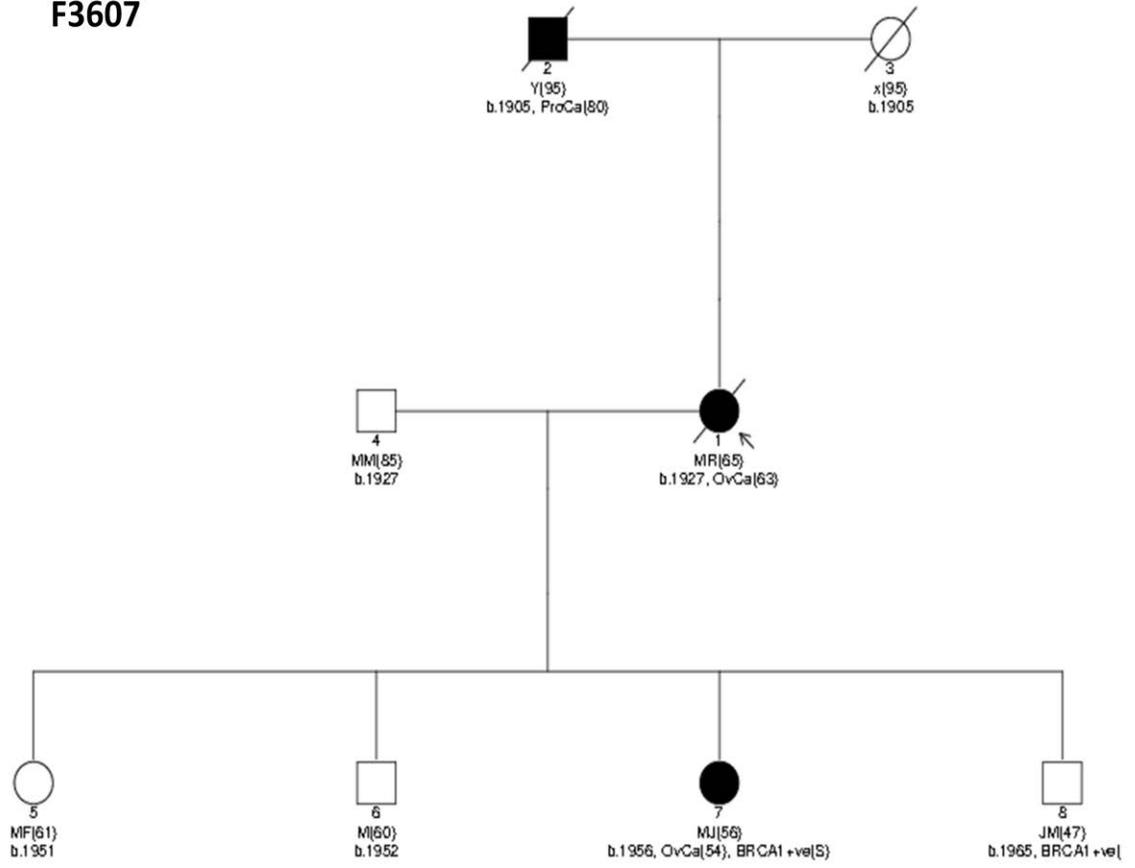
F3347



F3349



F3607



## A.2.4. Test de vérification de la conformité à la loi normale

### Le test de Shapiro-Wilk

Très populaire, le test de Shapiro-Wilk est basé sur la statistique  $W$  [1]. En comparaison des autres tests, il est particulièrement puissant pour les petits effectifs ( $n \leq 50$ ). La statistique du test s'écrit :

$$W = \frac{\left[ \sum_{i=1}^{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor} a_i (x_{(n-i+1)} - x_{(i)}) \right]^2}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}$$

où

- $x_{(i)}$  correspond à la série des données triées ;

- $\lfloor \frac{n}{2} \rfloor$  est la partie entière du rapport  $\frac{n}{2}$ ;

- $a_i$  sont des constantes générées à partir de la moyenne et de la matrice de variance co-variance des quantiles d'un échantillon de taille  $n$  suivant la loi normale. Ces constantes sont fournies dans des tables spécifiques.

La statistique  $W$  peut donc être interprétée comme le coefficient de détermination (le carré du coefficient de corrélation) entre la série des quantiles générées à partir de la loi normale et les quantiles empiriques obtenues à partir des données. Plus  $W$  est élevé, plus la compatibilité avec la loi normale est crédible. La région critique, rejet de la normalité, s'écrit :

$$R.C : W < W_{\text{crit}}$$

Les valeurs seuils  $W_{\text{crit}}$  pour différents risques  $\alpha$  et effectifs  $n$  sont lues dans la table de Shapiro-Wilk [1].

## A.2.5. Test de vérification de l'égalité des variances

### Le test de Levene

Le test de Levene est robuste. De fait, si la distribution sous jacente de  $X$  n'est pas gaussienne: il aura moins tendance à détecter des faux positifs (conclure à l'inégalité des variances alors que l'hypothèse nulle est vraie) ; et il sera plus apte à détecter les vrais positifs (conclure à juste titre à l'inégalité des variances) [2].

Pour tester l'homogénéité des variances dans  $K$  groupes, le test de Levene procède en 2 temps.

Une transformation des variables est tout d'abord opérée, nous calculons

$$z_{ik} = |x_{ik} - \bar{x}_k|$$

où  $\bar{x}_k$  est la moyenne des valeurs dans le sous-échantillon  $\Omega_k$ .

Puis, dans un second temps, la statistique  $W$  est calculée

$$W = \frac{(n - K) \sum_{k=1}^K n_k (\bar{z}_k - \bar{z})^2}{(K - 1) \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^{n_k} (z_{ik} - \bar{z}_k)^2}$$

A y regarder de plus près, nous nous rendons compte qu'il s'agit là du rapport entre les carrés moyens expliqués et les carrés moyens résiduels calculés sur les valeurs  $z_{ik}$  : le test de Levene est donc une analyse de variance sur la variable transformée.

Sous  $H_0$ ,  $W$  suit une loi de Fisher à  $(K - 1, n - K)$  degrés de liberté. La région critique au risque  $\alpha$  est définie tout naturellement de la manière suivante :

$$R.C. : W \geq F_{1-\alpha}(K - 1, n - K)$$

Avec  $F_{1-\alpha}(K - 1, n - K)$  est le quantile d'ordre  $(1 - \alpha)$  de la loi de Fisher.

## A.2.6. Les tests statistiques réalisés dans l'étude de l'anticipation génétique

### Le test de corrélation de Pearson

Soient X et Y deux grandeurs statistiques quantitatives observées. On souhaite :

1. Déterminer s'il existe une relation entre X et Y.
2. Caractériser la forme de la liaison (la relation) entre X et Y (positive ou négative, linéaire ou non linéaire). Exemple : liaison linéaire négative. X et Y évoluent en sens inverse. La pente est inchangée quelle que soit la valeur de X.
3. Tester si la liaison est statistiquement significative.
4. Quantifier l'intensité de la liaison.

Le coefficient de corrélation linéaire simple, dit de Bravais-Pearson (ou de Pearson), est une normalisation de la covariance par le produit des écarts-type des variables [3].

$$r_{xy} = \frac{COV(X,Y)}{\sqrt{V(X) \times V(Y)}}$$

$$= \frac{COV(X,Y)}{\sigma_x \times \sigma_y}$$

Le coefficient de corrélation constitue une mesure de l'intensité de liaison linéaire entre 2 variables. La corrélation d'une variable avec elle-même est  $r_{xx} = 1$  [3].

Le coefficient de corrélation est indépendant des unités de mesure des variables, ce qui autorise les comparaisons. La mesure est normalisée, elle est définie entre

$$-1 \leq r \leq +1$$

Lorsque :

$-r = +1$ , la liaison entre  $X$  et  $Y$  est linéaire, positive et parfaite.

$-r = -1$ , la liaison est linéaire et négative.

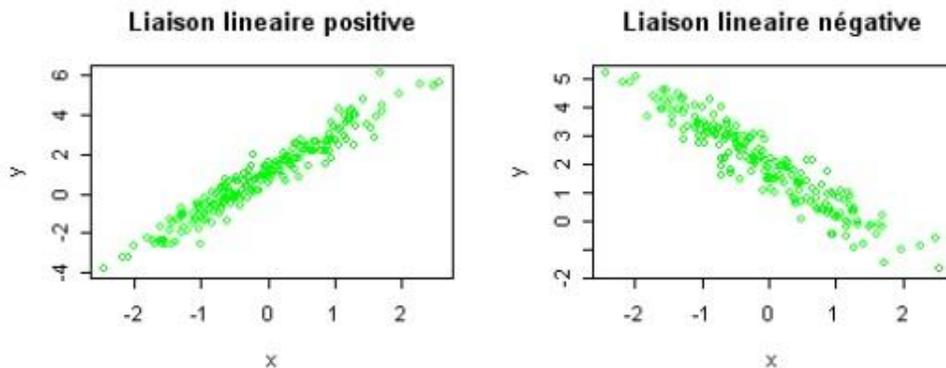


Figure a Types de Liaison entre deux variables quantitatives [3].

### Le $\hat{\rho}$ de Spearman

Fondamentalement, le coefficient de Spearman est un cas particulier du coefficient de Pearson, calculé à partir des transformations des variables originelles. Mais il présente l'avantage d'être non paramétrique. L'inférence statistique ne repose plus sur la normalité bivariée du couple de variables ( $X; Y$ ).

L'idée est de substituer aux valeurs observées leurs rangs.  $R_i = Rang(x_i)$ ,  $S_i = Rang(Y_i)$ . Le  $\hat{\rho}$  de Spearman est ni plus ni moins que le coefficient de Pearson calculé sur les rangs.

$$\hat{\rho} = \frac{\sum_{i=1}^n (R_i - \bar{R})(S_i - \bar{S})}{\sqrt{\sum_i (R_i - \bar{R})^2} \sqrt{\sum_i (S_i - \bar{S})^2}}$$

Compte tenu de certaines propriétés des rangs, nous pouvons déduire une expression simplifiée

$$\hat{\rho} = \frac{12 \sum_{i=1}^n R_i S_i}{n(n^2 - 1)} - \frac{3(n + 1)}{n - 1}$$

Enfin, si nous définissons  $D_i$  telle que  $D_i = R_i - S_i$  est l'écart entre les rangs, nous obtenons une autre expression équivalente

$$\hat{\rho} = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n D_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

Le  $\hat{\rho}$  de Spearman est une variante du coefficient de Pearson, il en reprend les propriétés essentielles, à savoir :  $-1 \leq \hat{\rho} \leq +1$  ; il prend la valeur 0 lorsque les variables sont indépendantes.

## Le test de Student apparié ou Paired t-test

Le test de Student est un test paramétrique dont le but est de tester une hypothèse relative à un ou plusieurs paramètres d'une variable aléatoire qui suit la loi normale ou ayant un effectif important ( $n > 30$ ) [4]. Ce test permet de comparer:

- une moyenne d'un échantillon à une valeur donnée
- les moyennes de deux échantillons indépendants
- les moyennes de deux échantillons appariés.

Le test de Student pour observations paires sert à comparer les moyennes de deux populations, dont chaque élément de l'une des populations est mis en relation avec un élément de l'autre. Par exemple, il peut s'agir de comparer deux traitements, les données étant considérées comme des paires d'observations (première observation de la paire recevant le traitement 1 et deuxième observation recevant le traitement 2) [4].

Soit  $x_{ij}$  l'observation  $j$  pour la paire  $i$  ( $j = 1, 2$  et  $i = 1, 2, \dots, n$ ). Pour chaque paire d'observations on calcule la différence  $d_i = x_{i2} - x_{i1}$ . Le test statistique est défini par :

$$t_{\text{obs}} = \frac{\bar{d}}{\sqrt{\frac{S_d^2}{n}}}$$

où  $n$  est le nombre de paires d'observations,  $\bar{d}$  est la moyenne des différences entre les observations et  $S_d^2$  la variance.

Le test de Student pour observations paires est un test bilatéral. Les hypothèses sont :

-H0 :  $\mu_1 - \mu_2 = 0$  (il n'y a pas de différence entre les traitements)

-H1 :  $\mu_1 - \mu_2 \neq 0$  (il y a une différence entre les traitements)

On rejette l'hypothèse nulle au seuil de signification  $\alpha$  si :  $|t_{\text{obs}}| > t_{n-1, 1-\alpha/2}$  où  $t_{n-1, 1-\alpha/2}$  est la valeur de la table de Student avec  $n - 1$  degrés de liberté [4].

## Le test de Mann-Whitney

Le test de Mann-Whitney est un test de comparaison de moyennes, non paramétrique ne nécessitant pas d'estimation de la moyenne et de la variance, qui n'utilise même pas les valeurs  $x_i$  recueillies dans les échantillons, mais seulement leur rang dans la liste ordonnée de toutes les valeurs. Lorsque les échantillons peuvent être considérés indépendants, on applique le test de Mann et Whitney pour 2 échantillons [5].

On dispose des mesures des valeurs de X dans deux échantillons indépendants E1 et E2, de tailles respectives  $n_1$  et  $n_2$ . On souhaite comparer les deux moyennes expérimentales, c'est-à-dire tester l'hypothèse nulle ( $H_0$ ) :  $\mu_1 = \mu_2$ .

On commence par trier les valeurs obtenues dans la réunion des deux échantillons par ordre croissant. Pour chaque valeur  $x_i$  issue de E1, on compte le nombre de valeurs issues de E2 situées après lui dans la liste ordonnée (celles qui sont égales à  $x_i$  ne comptent que pour 1/2). On note  $u_1$  la somme des nombres ainsi associés aux différentes valeurs issues de E1. On fait de même en échangeant les rôles des deux échantillons, ce qui donne la somme  $u_2$ . Soit  $u$  la plus petite des deux sommes obtenues :

$$u = \min \{u_1 ; u_2\}$$

On note  $U$  la variable aléatoire associée.

Pour  $n_1$  et  $n_2$  quelconques, on lit dans les tables du test de Mann et Whitney le nombre  $m_\alpha$  tel que, sous ( $H_0$ ),  $P(U < m_\alpha) = \alpha$ . On rejette ( $H_0$ ) au risque d'erreur  $\alpha$  si  $u \leq m_\alpha$ . Autrement on accepte ( $H_0$ ).

### **A.2.7. Références Annexe 2**

1. Rakotomalala Ricco. Tests de normalité, techniques empiriques et tests statistiques, version 2.0. Université Lumière Lyon 2, 2011, 59 p. Disponible sur : [http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Test\\_Normalite.pdf](http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Test_Normalite.pdf)
2. Rakotomalala Ricco. Comparaison de populations Tests paramétriques, version 1.2. Université Lumière Lyon 2, 2013, 109 p. Disponible sur : [http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Comp\\_Pop\\_Tests\\_Parametriques.pdf](http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Comp_Pop_Tests_Parametriques.pdf)
3. Rakotomalala Ricco. Analyse de Corrélation, Etude des dépendances-variables quantitatives, version 1.1. Université Lumière Lyon 2, 2015, 105 p. Disponible sur : [http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Analyse\\_de\\_Correlation.pdf](http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/Analyse_de_Correlation.pdf)
4. Zarrouk Fayçal. Cours (7) de statistiques à distance. ISSEP Ksar-Said, 2012, 5 p. Disponible sur : <http://docplayer.fr/2010671-Cours-7-de-statistiques-a-distance-elabore-par-zarrouk-faycal-issep-ksar-said-2011-2012-les-statistiques-inferentielles.html>
5. Vinatier Stéphanie. Compléments de Mathématiques en License de Biologie. Faculté des Sciences et Techniques de Limoges, 2007, 3p. Disponible sur : [http://www.unilim.fr/pages\\_perso/stephane.vinatier/Biologie/ctd10.pdf](http://www.unilim.fr/pages_perso/stephane.vinatier/Biologie/ctd10.pdf)

## Annexe 3 Résultats

### A3.1. Caractéristiques anatomo-pathologiques des patientes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein en fonction de leur statut RE

**Tableau a** Caractéristiques anatomo-pathologiques des patientes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un premier cancer du sein en fonction de leur statut RE

Paramètre	RE <sup>-</sup> N=50	%	RE <sup>+</sup> N=17	%
<b>Age au diagnostic</b>				
Médiane (min-max)	43.00 (29-69)		49.00 (30-59)	
Moyenne (écart-type)	44.68 (10.02)		45.88 (10.23)	
<40 ans	17	34.0	7	41.2
<b>Statut ménopause au diagnostic</b>				
Pré-ménopause	35	70.0	9	52.9
ménopause	15	30.0	8	47.1
<b>Latéralité</b>				
Droit	22	44.0	6	35.3
Gauche	28	56.0	11	64.7
<b>Histologie</b>				
Canalaire infiltrant	43	86.0	12	70.6
Lobulaire infiltrant	1	2.0	1	5.9
Médullaire infiltrant	3	6.0	2	11.8
Mucineux infiltrant	0	0.0	1	5.9
missing	3	6.0	1	5.9
<b>Bi ou multifocale</b>				
Oui	6	12.0	2	11.8
missing	1	2.0	0	0.0
<b>Grade</b>				
1	0	0.0	2	11.8
2	5	10.0	6	35.3
3	40	80.0	8	47.1
missing	5	10.0	1	5.9
<b>Taille (cm)</b>				
<2	18	36.0	9	52.9
≥2	28	56.0	5	29.4
missing	4	8.0	3	17.6
<b>N ganglions atteints</b>				
0	26	52.0	11	64.7
1-3	15	30.0	5	29.4
4-9	3	6.0	1	5.9
10+	4	8.0	0	0.0
missing	2	4.0	0	0.0
<b>Métastase</b>				
Oui	3	6.0	0	0.0

\*RE, récepteurs aux œstrogènes ; p-value, test de Student

### A3.2. Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans 26 paires mères-filles (filles porteuses de la mutation *3600del11* et mères non testées)

**Tableau b** Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans 26 paires mères-filles (filles porteuses de la mutation *3600del11* et mères non testées)

Type cancer	Nombre de paires mères-filles	Age au diagnostic (année)		Différence d'âge au diagnostic (année)	Test de Wilcoxon		Corrélation	
		(moyenne±écart-type)	(médiane; min-max)		(moyenne±écart-type)	Z	p	Coefficient de Spearman
	26	<b>filles</b>	<b>mères</b>					
Sein ou ovaire	26	45.08 ±8.83 44.00 ;28-69	47.58± 12.54 46,00 ;22-75	2.50± 11.28 2.00 ; -15 :34	0.916	0.360	0.562	0.003
Sein	16	41.94± 7.92 40.50 ;28-57	42.19± 8.91 44.00 ;22-57	0.25± 9.42 0.50 ; -15 :19	0.114	0.909	0.485	0.057
ovaire	10	50.10 ±8.16 48.50 ;41-69	56.20 ±13.06 57.50 ;34-75	6.10± 13.51 8.00 ; -12 :34	1.383	0.167	0.362	0.304

### A3.3. Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans 12 paires de mères-filles porteuses de la mutation *3600del11*

**Tableau c** Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans 12 paires de mères-filles porteuses de la mutation *3600del11*

Type cancer	Nombre de paires mères-filles	Age au diagnostic (année)		Différence d'âge au diagnostic (année)	Test de Wilcoxon		Corrélation	
		(moyenne±écart-type)	(médiane; min-max)		(moyenne±écart-type)	Z	p	Coefficient de Spearman
	12	<b>filles</b>	<b>mères</b>					
Sein ou ovaire	12	37.92±7.59 36.50 ;30-52	53.25±11.18 52.50 ;33-69	15.33±8.07 15.50 ;1-31	3.065	0.002	0.610	0.035
Sein	9	36.00±6.26 36.00 ;30-50	50.78±10.68 52.00 ;33-59	14.78±9.13 16.00 ;1-31	2.677	0.007	0.437	0.240
ovaire	3	43.67±9.71 46.00 ;33-52	60.67±11.01 66.00 ;48-68	17.00±4.36 15.00 ;14-22	1.604	0.109	0.500	0.667

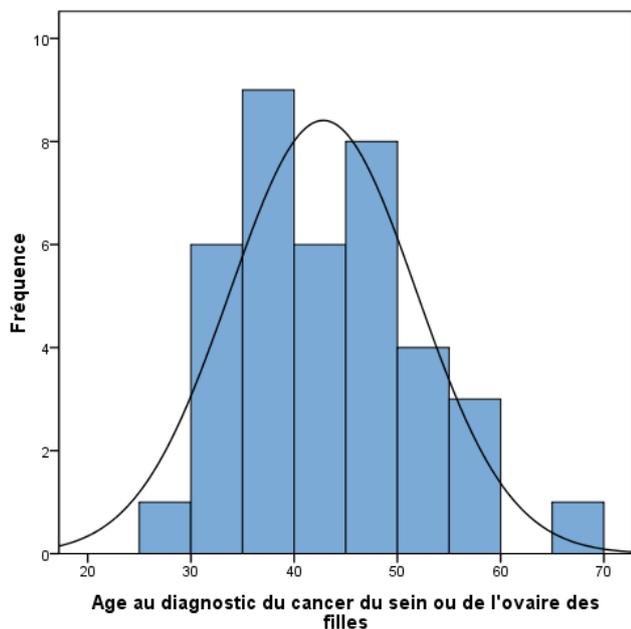
### A3.4. Vérification de la normalité de la distribution des 34 données employées pour l'étude de l'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles porteuses de *3600del11*

#### A3.4.1. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et de celle de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles

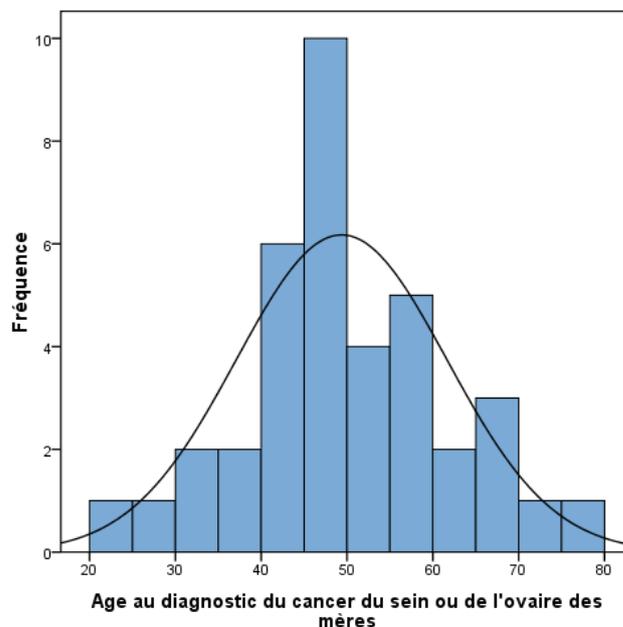
Nous avons vérifié la normalité de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles. Dans notre étude, l'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons ces deux variables comme suivant une loi normale (tableau 1). On note qu'il n'existe pas de différence significative entre la variance de l'âge au diagnostic des mères et la variance de l'âge au diagnostic des filles. Cela permet de supposer qu'en cas de différence significative entre les moyennes des âges, les variances étant similaires nous avons une translation de la distribution (Test de Levene 2,09 :ddl 1 ; ddl 74 ; p=0,152) (tableau 2).

**Tableau 1** Test de normalité pour l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et pour l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
Age au diagnostic des filles	0,106	38	0,200	0,965	38	0,266
Age au diagnostic des mères	0,091	38	0,200	0,985	38	0,867



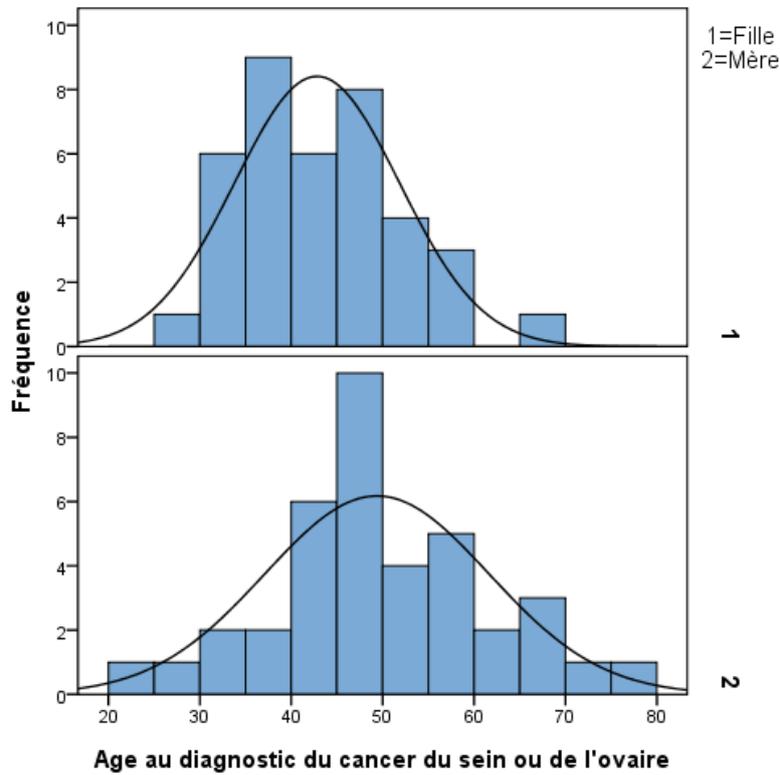
**Figure 1** Histogramme de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères issues de familles présentant la mutation *3600del11*



**Figure 2** Histogramme de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

**Tableau 2** Test d'égalité des Variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et celui de leurs filles porteuses de *3600del11*

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
2,090	1	74	0,152



**Figure 3** Histogrammes et courbes de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et des 38 filles porteuses de la mutation *3600del11* (1=filles, 2=mères)

### A3.4.2. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et des 38 filles

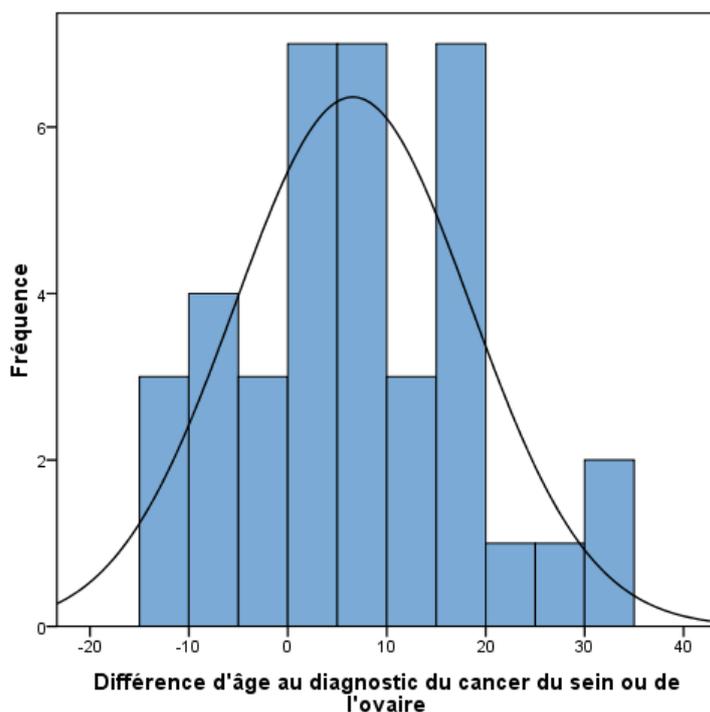
Nous nous intéressons dans ce travail à la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles. Nous avons également vérifié la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire.

(Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire = âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des mères – âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des filles).

Comme nous pouvions nous y attendre, l'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et leurs filles porteuses de *3600del11* suit la loi normale (tableau 3).

**Tableau 3** Test de normalité pour la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire</b>	0,056	38	0,200	0,985	38	0,869



**Figure 4** Histogramme et courbe de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

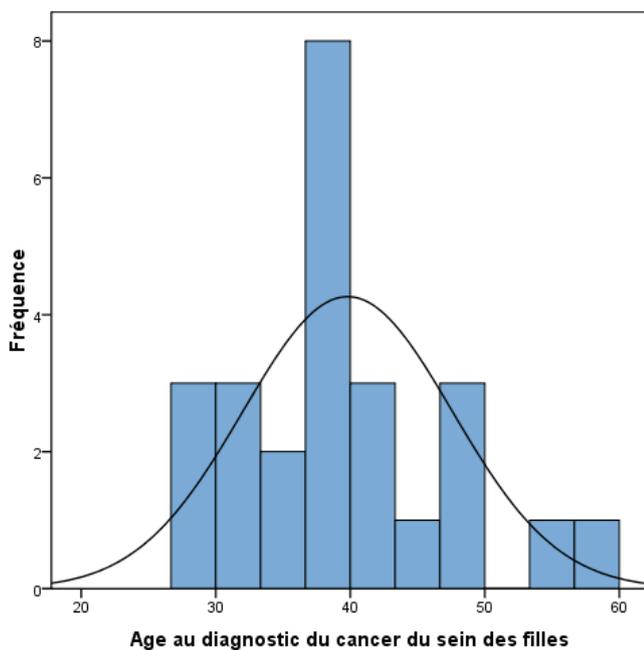
### A3.4.3. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles

Nous avons vérifié la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de l'âge au diagnostic des 25 filles. Dans notre étude, l'hypothèse de normalité

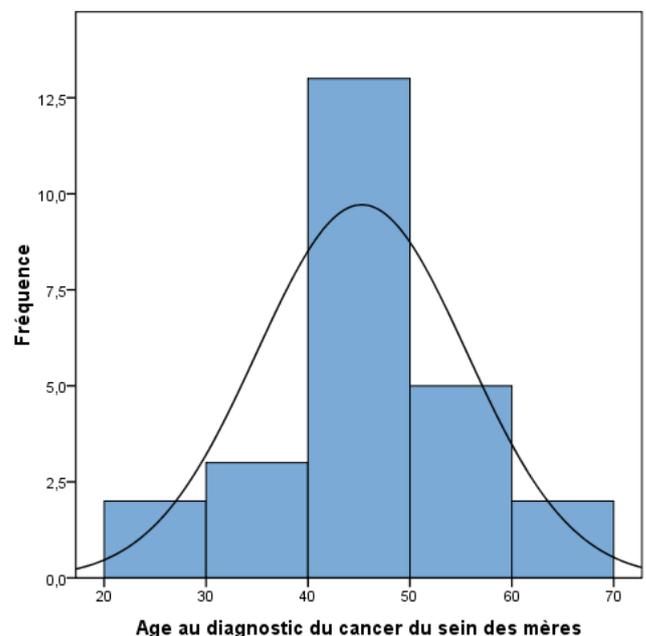
n'ayant pas été rejetée, nous considérons l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles comme suivant une loi normale (tableau 4 et figures 5,6). On note qu'il n'existe pas de différence significative entre les variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des mères et de l'âge au diagnostic du cancer du sein de leurs filles (tableau 5, figure 7): Test de Levene (0,634:ddl1 ; ddl48 ; p=0,430)

**Tableau 4** Test de normalité pour l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et l'âge au diagnostic de leurs filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au diagnostic des filles</b>	0,141	25	0,200	0,941	25	0,156
<b>Age au diagnostic des mères</b>	0,115	25	0,200	0,979	25	0,861



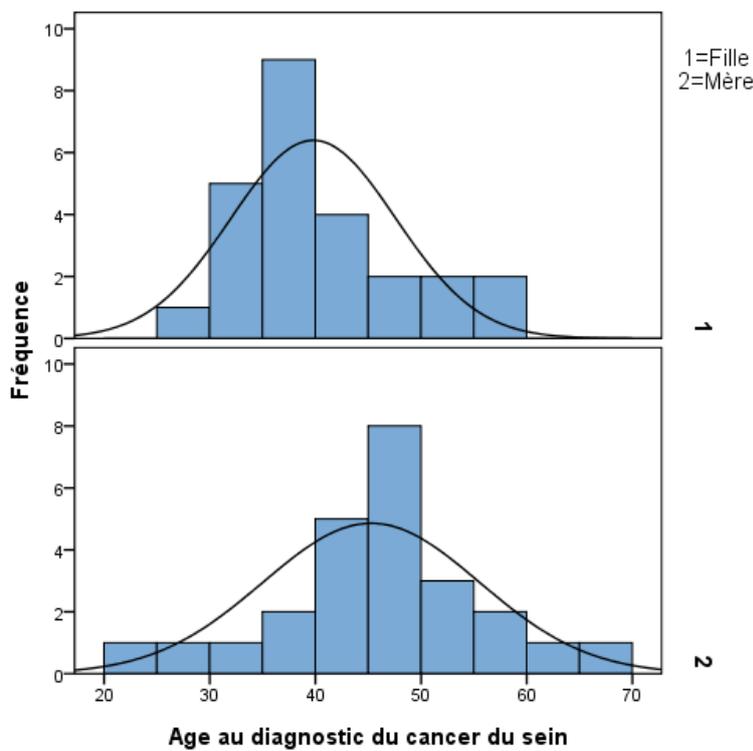
**Figure 5** Histogramme de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles porteuses de la mutation *3600del11*



**Figure 6** Histogramme de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères issues de familles présentant la mutation *3600del11*

**Tableau 5** Test d'égalité des Variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de celui de leurs filles porteuses de *3600del11*

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
0,634	1	48	0,430



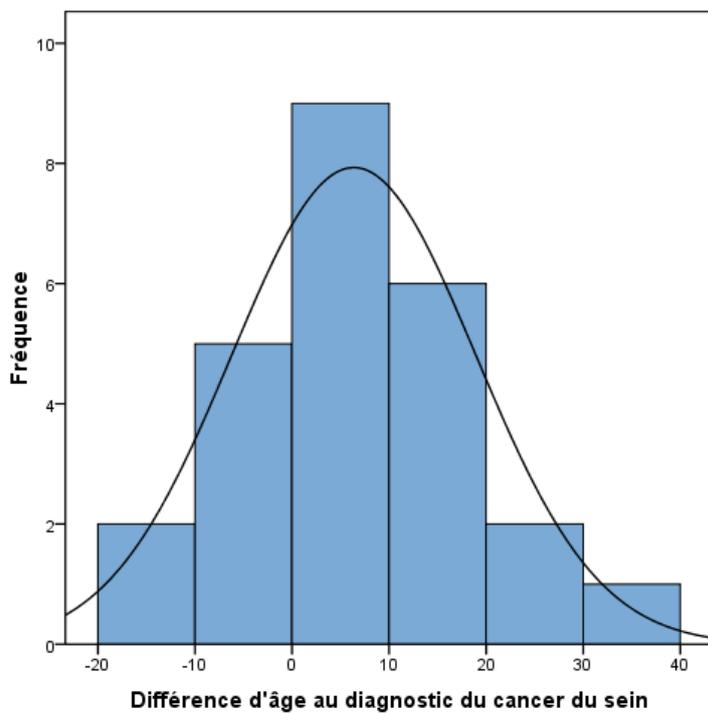
**Figure 7** Histogrammes et courbes de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles porteuses de la mutation *3600del11*

#### **A3.4.4. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles**

Nous nous intéressons dans ce travail à la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 mères et les 25 filles. Nous avons également vérifié la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 mères et leurs filles porteuses de *3600del11* suit la loi normale (tableau 6 et figure 8)

**Tableau 6** Test de normalité pour la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 mères et les 25 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein</b>	0,088	25	0,200	0,981	25	0,911



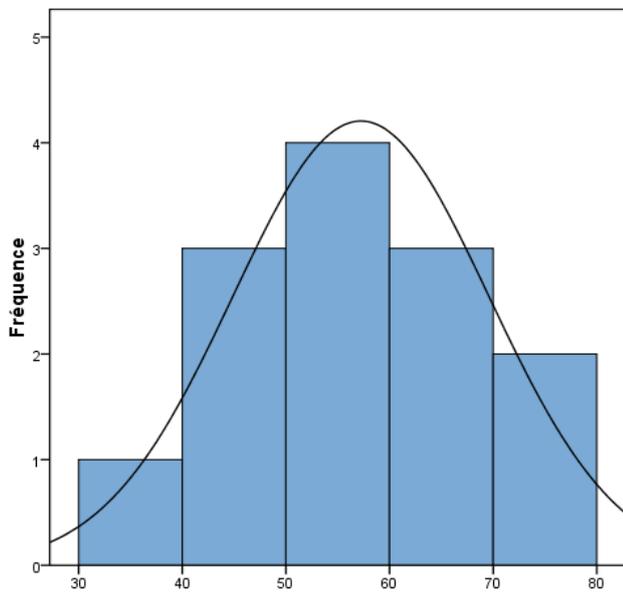
**Figure 8** Histogramme de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles porteuses de la mutation *3600del11*

#### A3.4.5. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et des 13 filles

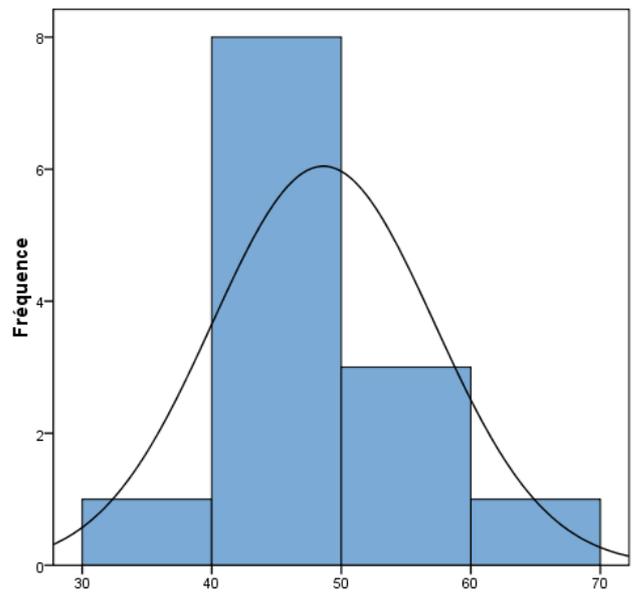
Nous avons vérifié la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*. Dans notre étude, l'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles comme suivant une loi normale (tableau 7, figures 9 et 10). On note qu'il n'existe pas de différence significative entre les variances de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire de leurs filles (tableau 8, figure 11): Test de Levene (1,912:ddl1 ; ddl 24 ; p=0,180).

**Tableau 7** Test de normalité pour l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au diagnostic des filles</b>	0,174	13	0,200	0,937	13	0,418
<b>Age au diagnostic des mères</b>	0,108	13	0,200	0,969	13	0,882



Age au diagnostic du cancer de l'ovaire des mères



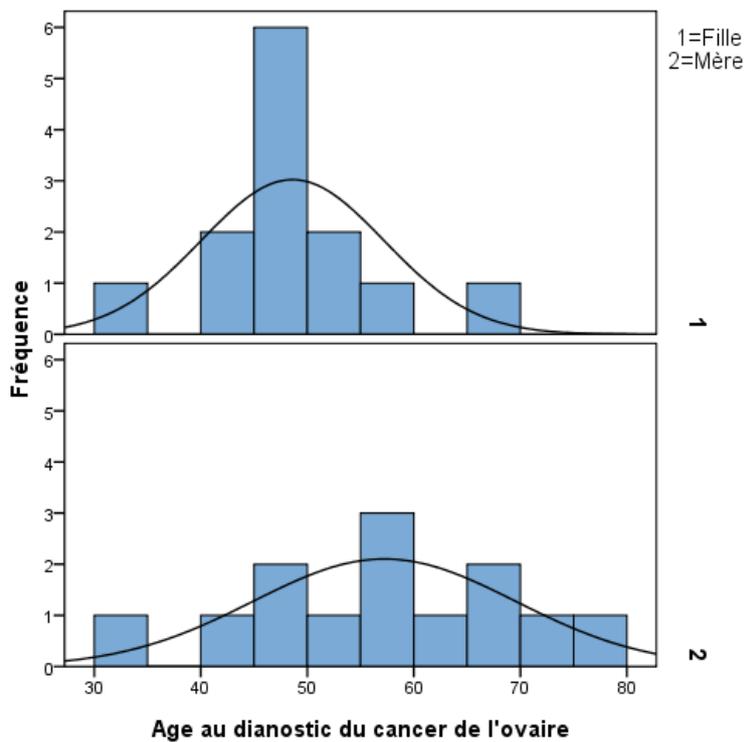
Age au diagnostic du cancer de l'ovaire des filles

**Figure 9** Histogramme de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères issues de familles présentant la mutation *3600del11*

**Figure 10** Histogramme de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

**Tableau 8** Test d'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et celui de leurs filles porteuses de *3600del11*

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
1,912	1	24	0,180



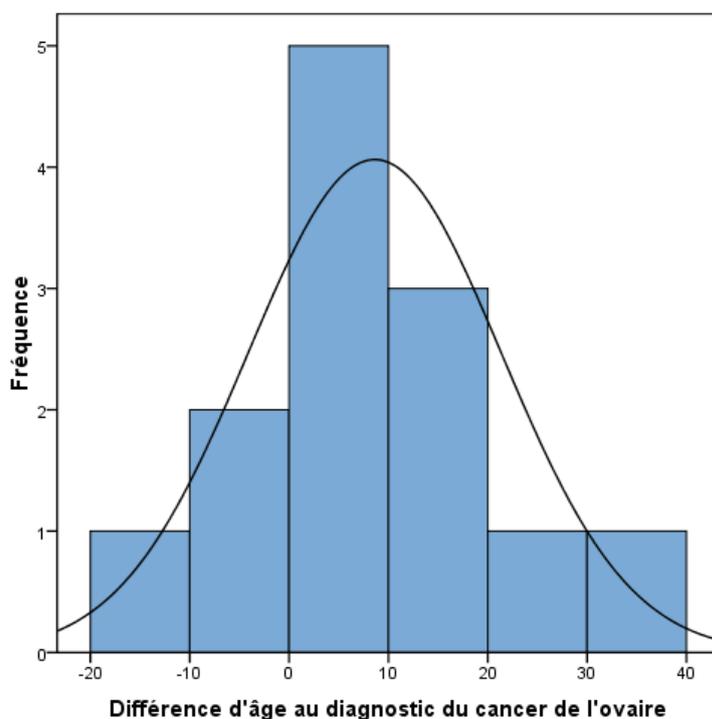
**Figure 11** Histogrammes et courbes de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 mères et des 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

### A3.4.6. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et des 13 filles

Nous nous intéressons à la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles. Nous avons vérifié également la normalité de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, suit la loi normale (tableau 9, figure 12).

**Tableau 9** Test de normalité pour la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et des 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire</b>	0,142	13	0,200*	0,967	13	0,855



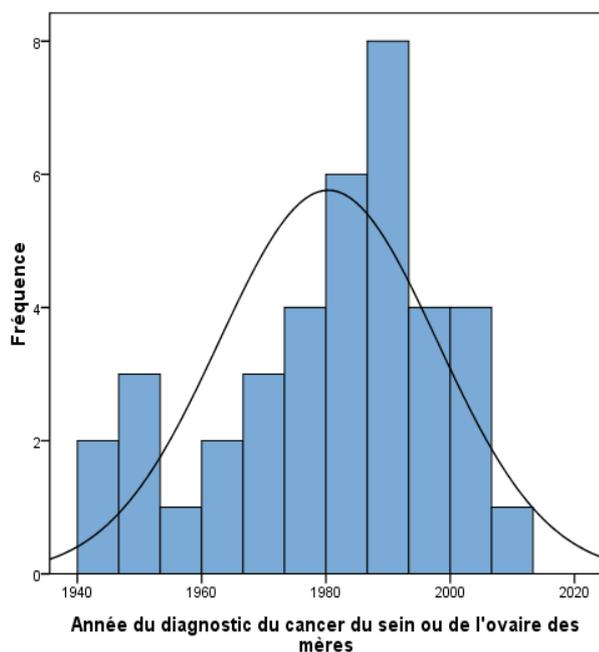
**Figure 12** Histogramme de la distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

### A3.4.7. Vérification de la normalité de la distribution de l'année au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et des 38 filles

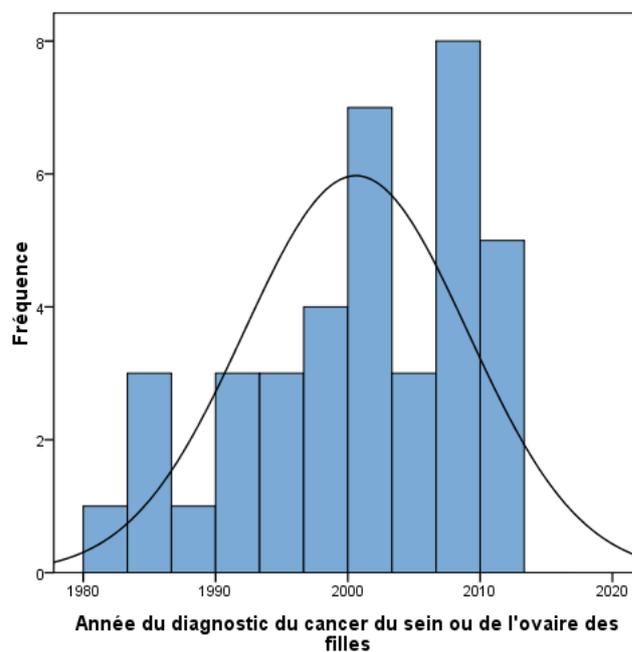
Nous avons vérifié la normalité de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et de l'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*. La distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des mères suit la loi normale alors que celle de l'année au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des filles ( $p < 0.05$ ), ne suit pas la normale (tableau 10, figures 13 et 14).

**Tableau 10** Test de normalité pour l'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et des 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Année du diagnostic des mères</b>	0,120	38	0,187	0,947	38	0,071
<b>Année du diagnostic des filles</b>	0,118	38	0,200	0,930	38	0,019*



**Figure 13** Histogramme de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères



**Figure 14** Histogramme de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

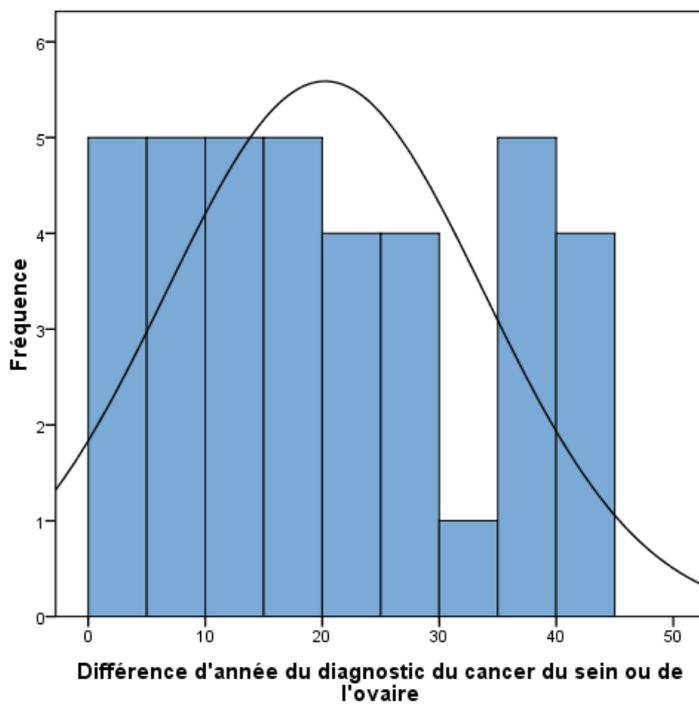
#### A.3.4.8. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles

Nous avons également vérifié la normalité de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire. Cette dernière ne suit pas la loi normale ( $p=0.053$ ) (tableau 11, figure 15).

(Différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire = année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des filles – année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des mères).

**Tableau 11** Test de normalité pour la différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire</b>	0,114	38	0,200	0,943	38	0,053*



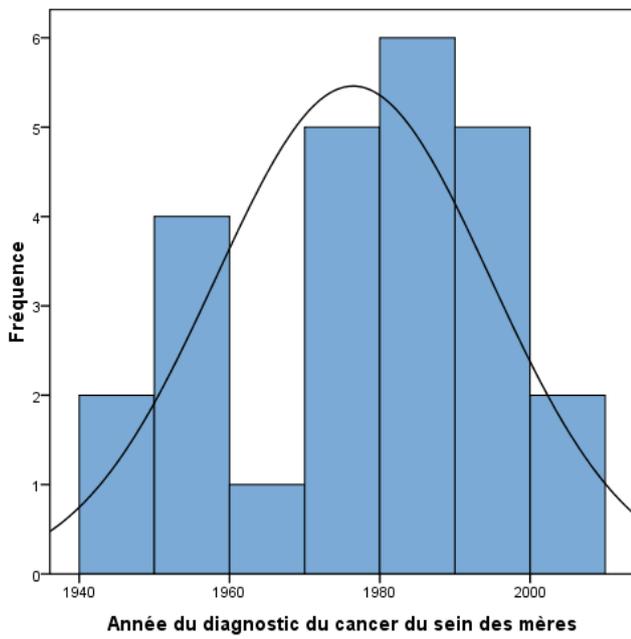
**Figure 15** Histogramme de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire entre les 38 mères et les 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

#### A3.4.9. Vérification de la normalité de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles

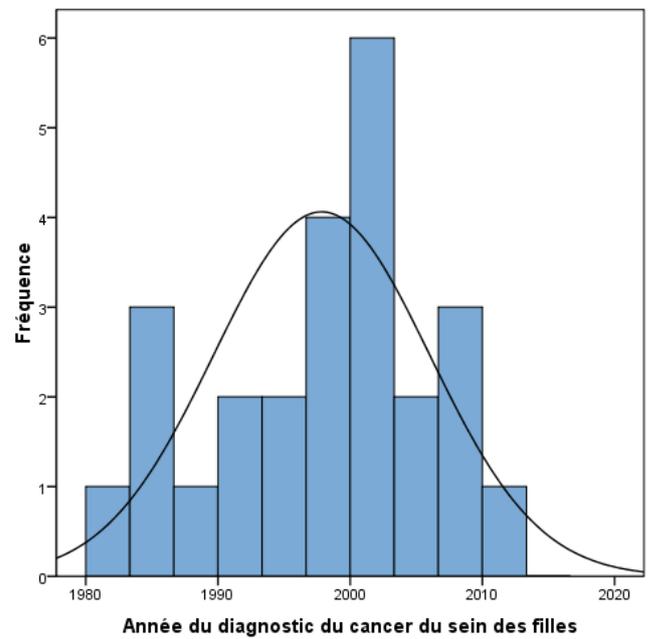
Nous avons vérifié la normalité de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 filles comme suivant la loi normale (tableau 12, figures 16 et 17). On note qu'il existe une différence significative entre les variances de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de l'année de naissance de leurs filles porteuses de *3600del11* (tableau 13, figure 18): Test de Levene (13,802:ddl1; ddl 48;  $p=0,001$ ).

**Tableau 12** Test de normalité pour l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et des 25 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Année du diagnostic des mères</b>	0,127	25	0,200	0,927	25	0,075
<b>Année du diagnostic des filles</b>	0,148	25	0,166	0,957	25	0,350



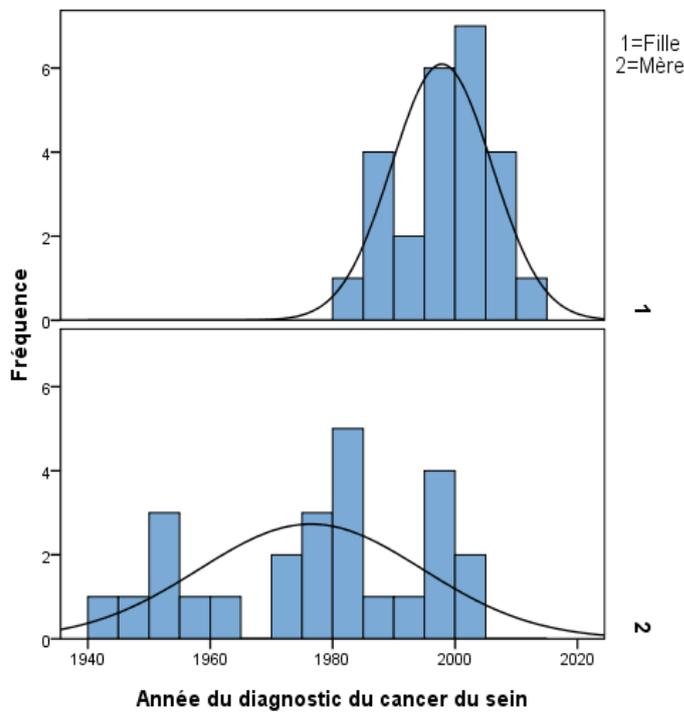
**Figure 16** Histogramme de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères



**Figure 17** Histogramme de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 filles

**Tableau 13** Test d'égalité des Variances de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de l'année de naissance de leurs filles porteuses de *3600del11*

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
13,802	1	48	0,001*



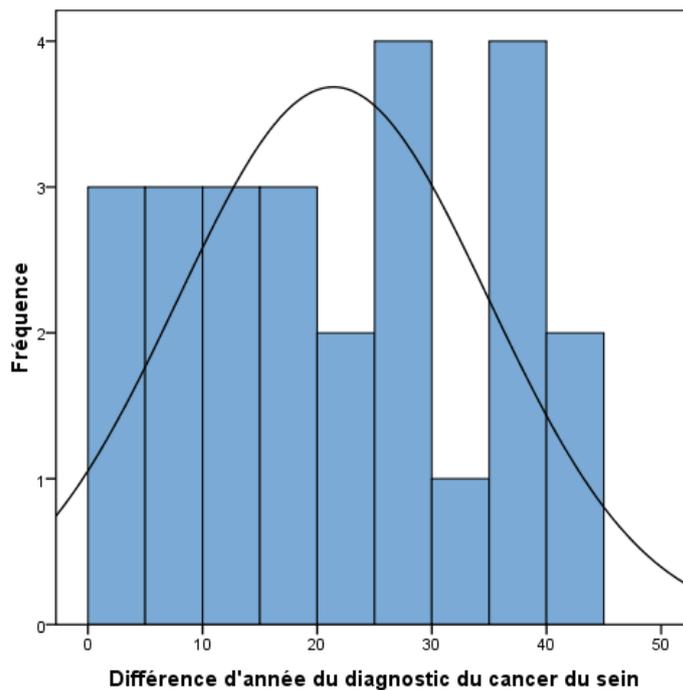
**Figure 18** Histogrammes et courbes de la distribution de l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et celui de leurs filles porteuses de *3600del11*

### A3.4.10. Différence d'année du diagnostic entre les 25 mères et les 25 filles atteintes d'un cancer du sein

Nous avons vérifié la normalité de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères. Cette dernière suit la loi normale (tableau 14, figure 19).

**Tableau 14** Test de normalité pour la différence d'année du diagnostic du cancer du sein entre les 25 mères et les 25 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence d'année du diagnostic du cancer du sein</b>	0,100	25	0,200	0,957	25	0,351



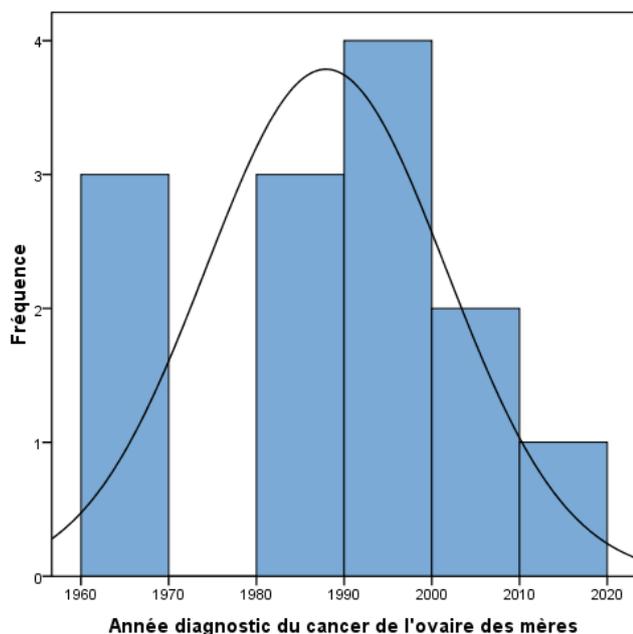
**Figure 19** Histogramme de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer du sein entre les 25 mères et les 25 filles porteuses de la mutation *3600del11*

### A3.4.11. Vérification de la normalité de la distribution de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et 13 filles

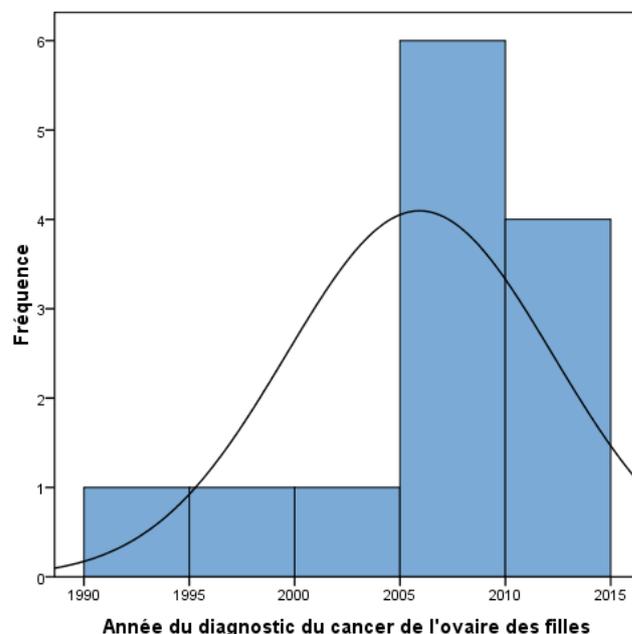
Nous avons vérifié la normalité de la distribution de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et de celle de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles. La distribution de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des mères suit la loi normale ( $p=0,189$ ) alors que celle de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des filles ne suit pas la loi normale ( $p=0,006$ ) (tableau 15, figures 20, 21).

**Tableau 15** Test de normalité pour l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et des 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Année du diagnostic des mères</b>	0,195	13	0,191	0,911	13	0,189
<b>Année du diagnostic des filles</b>	0,260	13	0,017	0,794	13	0,006*



**Figure 20** Histogramme de la distribution de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères



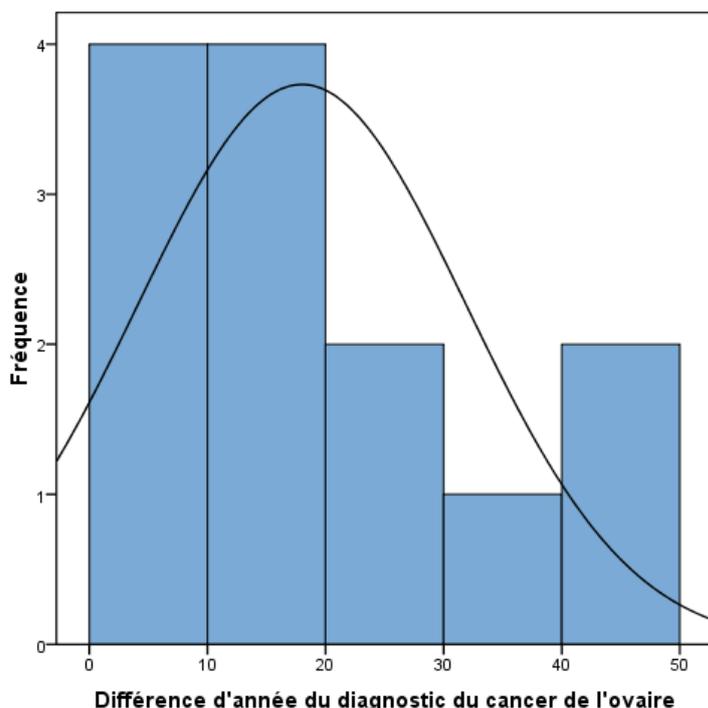
**Figure 21** Histogramme de la distribution de l'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles

#### A3.4.12. Vérification de la normalité de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles

Nous avons vérifié la normalité de la distribution de la différence d'année du diagnostic entre les 13 mères et les 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire. Cette dernière suit la loi normale ( $p=0,116$ ) (tableau 16, figure 22).

**Tableau 16** Test de normalité pour la différence d'année du diagnostic du cancer du sein entre les 13 mères et les 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire</b>	0,212	13	0,113	0,895	13	0,116



**Figure 22** Histogramme de la distribution de la différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et des 13 filles porteuses de la mutation *3600del11*

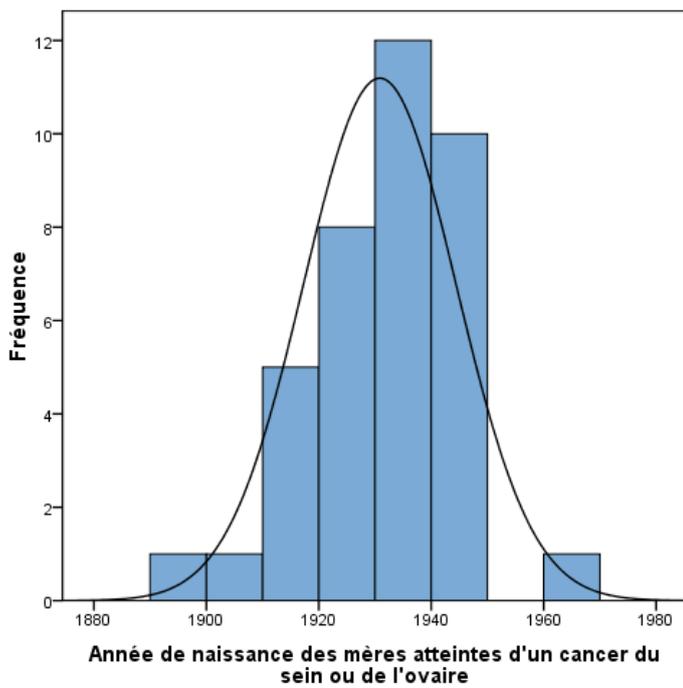
#### A3.4.13. Vérification de la normalité de la distribution de l'année de naissance des 38 mères et de l'année de naissance des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

Nous avons vérifié la distribution de la normalité de l'année de naissance des 38 mères et de l'année de naissance des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de l'année de naissance des 38 mères et celle des 38 filles comme suivant la loi normale (tableau 17, figures 23, 24).

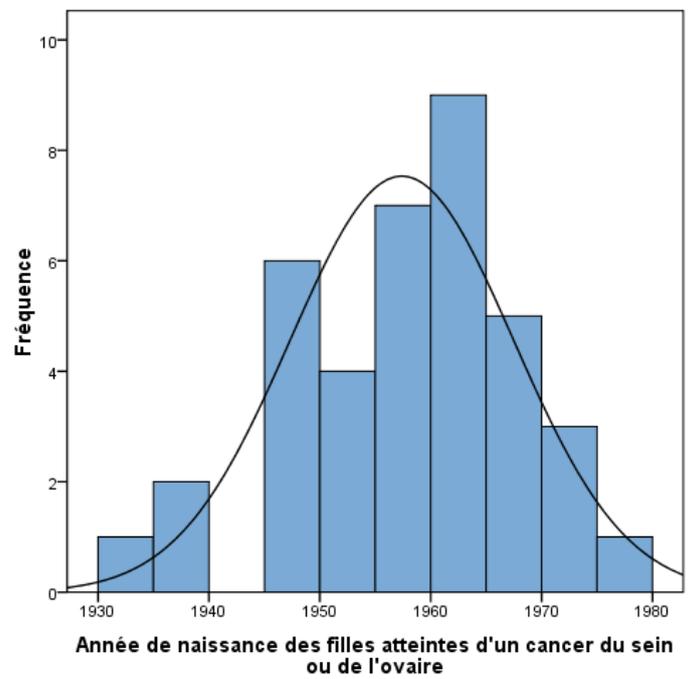
On note qu'il n'existe pas de différence significative entre les variances de l'année de naissance des 38 mères et de l'année de naissance des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire: Test de Levene (2,871:ddl1; ddl74; p=0,094) (tableau 18, figure 25).

**Tableau 17** Test de normalité pour l'année de naissance des 38 mères et l'année de naissance des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Année de naissance des mères</b>	0,080	38	0,200	0,979	38	0,691
<b>Année de naissance des filles</b>	0,103	38	0,200	0,979	38	0,674



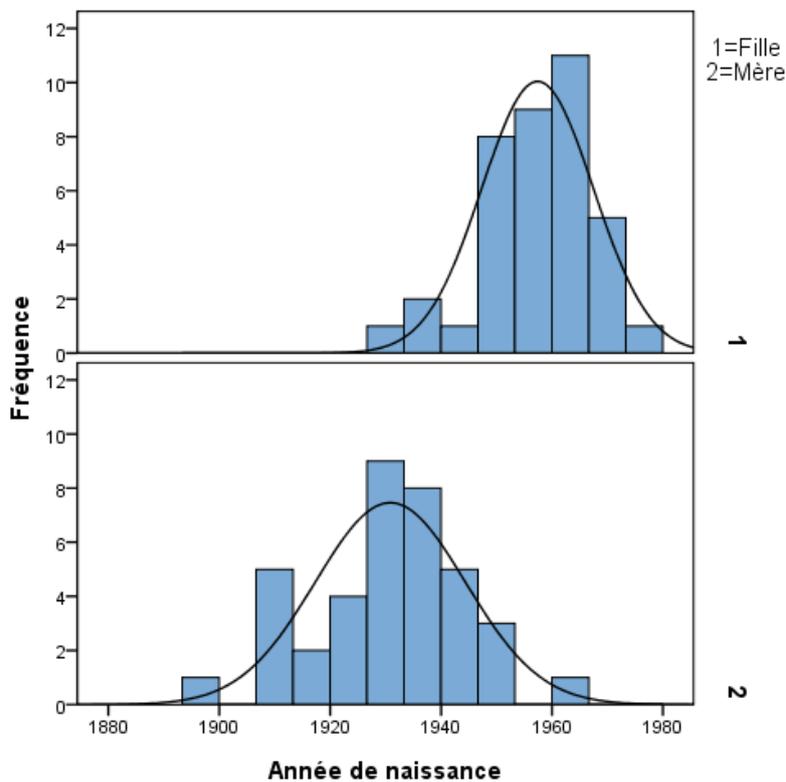
**Figure 23** Histogramme de la distribution de l'année de naissance des mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire



**Figure 24** Histogramme de la distribution de l'année de naissance des filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire et porteuses de 3600del11

**Tableau 18** Test d'égalité des Variances de l'année de naissance des 38 mères et celle des 38 filles porteuses de 3600del11 et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
2,871	1	74	0,094



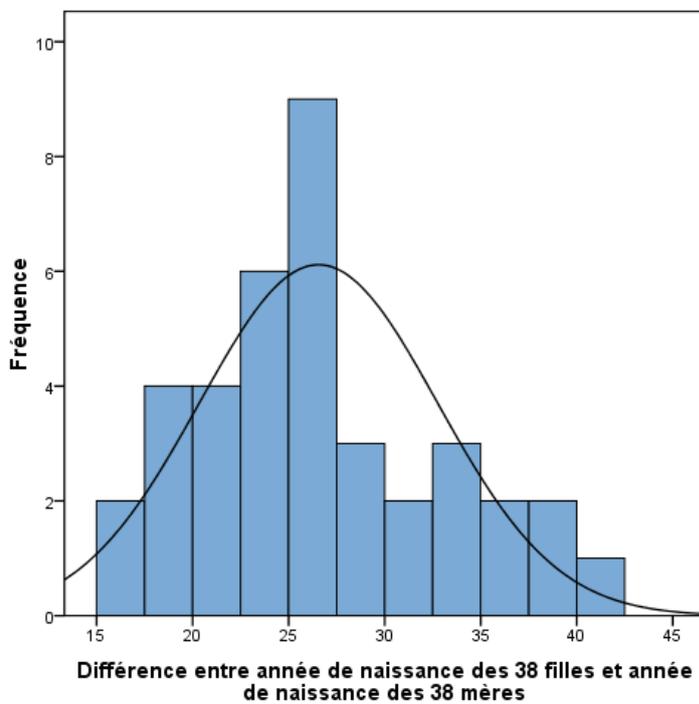
**Figure 25** Histogrammes et courbes de la distribution de l'année de naissance du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et celui de leurs filles porteuses de 3600del11

#### A3.4.14. Vérification de la normalité de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 38 filles et l'année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

Nous avons vérifié la normalité de la distribution de la différence d'année de naissance des 38 filles et des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire, ou de la distribution de l'âge de la mère à la naissance de sa fille. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que l'âge de la mère atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire, à la naissance de sa fille, suit la loi normale ( $p=0,246$ ) (tableau 19, figure 26).

**Tableau 19** Test de normalité pour la différence entre l'année de naissance des 38 filles et l'année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire ou l'âge de la mère à la naissance de sa fille

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence entre l'année de naissance des 38 filles et l'année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire</b>	0,129	38	0,111	0,963	38	0,246



**Figure 26** Histogramme de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 38 filles et l'année de naissance des 38 mères atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

#### **A3.4.15. Vérification de la normalité de la distribution de l'année de naissance des 25 mères et de l'année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein**

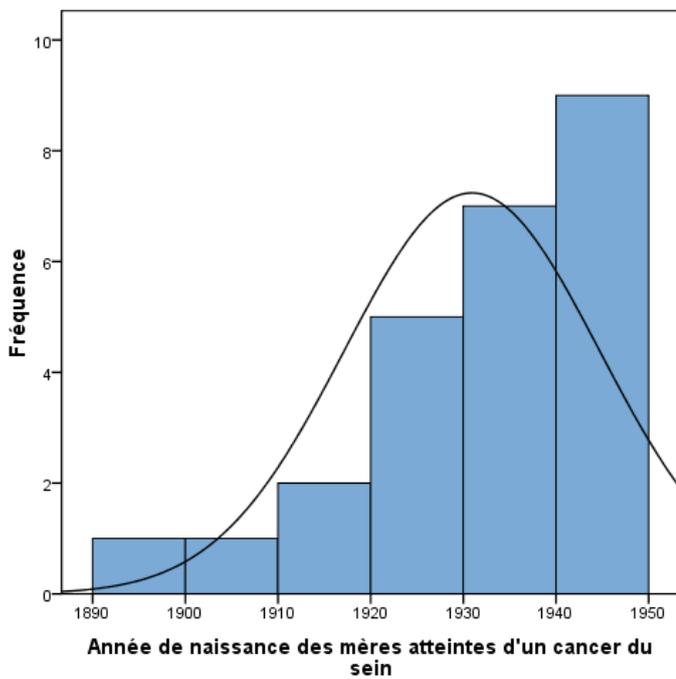
Nous avons vérifié la distribution de la normalité de l'année de naissance des 25 mères et de l'année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein et de celle des 25 filles atteintes d'un cancer du sein comme suivant la loi normale (tableau 20, figures 27, 28).

On note qu'il n'existe pas de différence significative entre les variances de l'année de naissance des 25 mères et de l'année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein (tableau 21, figure 29).

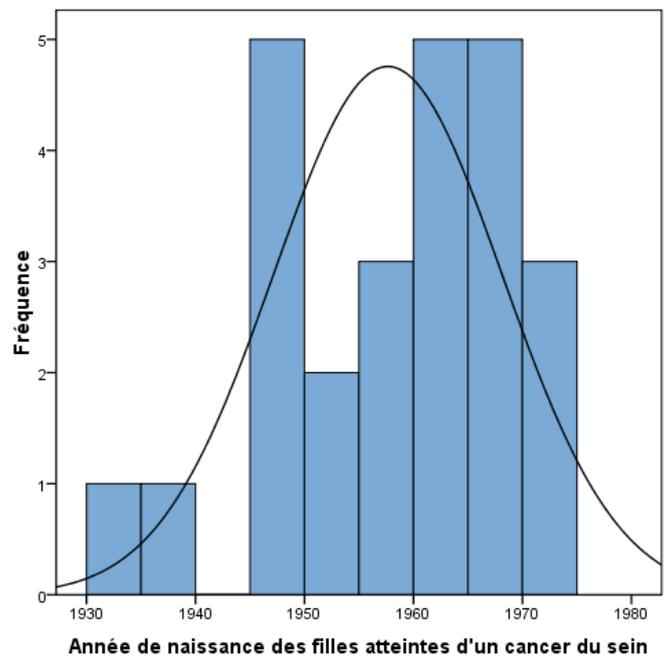
Test de Levene (1,546:ddl1 ;ddl48; p=0,220).

**Tableau 20** Test de normalité pour l'année de naissance des 25 mères et l'année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Année de naissance des mères</b>	0,124	25	0,200	0,924	25	0,062
<b>Année de naissance des filles</b>	0,146	25	0,181	0,946	25	0,208



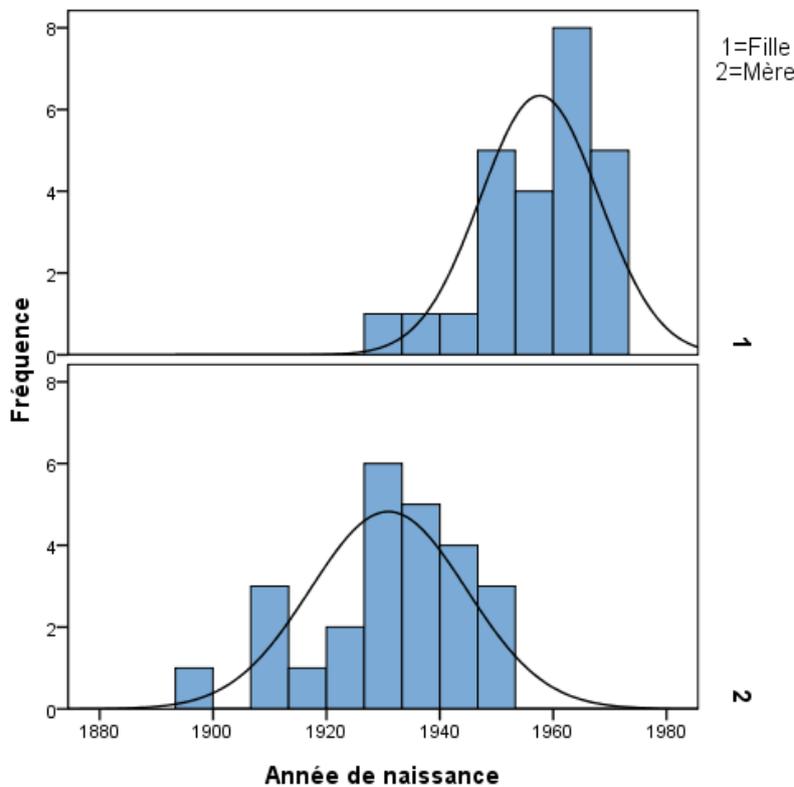
**Figure 27** Histogramme de la distribution de l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein



**Figure 28** Histogramme de la distribution de l'année de naissance des 25 filles atteintes d'un cancer du sein

**Tableau 21** Test d'égalité des Variances de l'année de naissance du cancer du sein des 25 mères et celui de leurs filles porteuses de *3600del11*

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
1,546	1	48	0,220



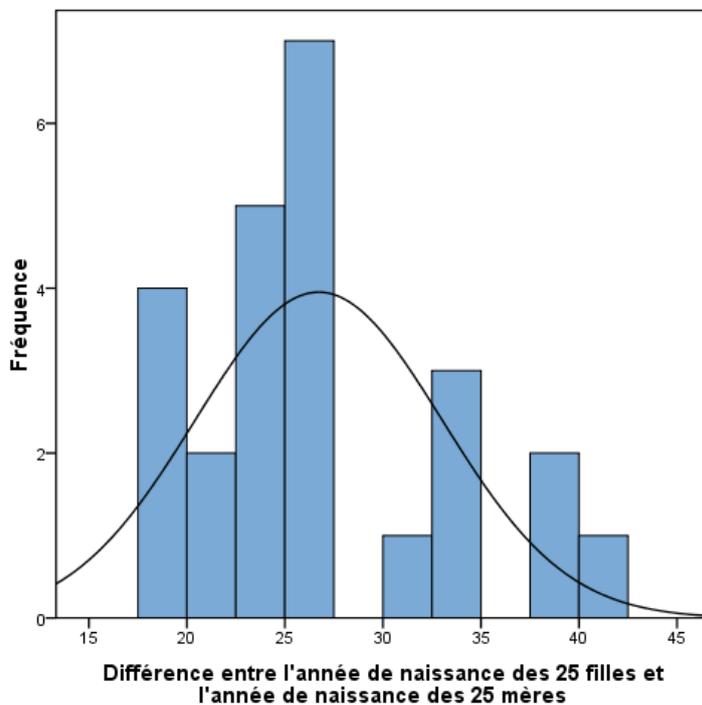
**Figure 29** Histogrammes et courbes de la distribution de l'année de naissance du cancer du sein des 25 mères et celui de leurs filles porteuses de *3600del11*

### A3.4.16. Vérification de la normalité de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 25 filles et de l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein

Nous avons vérifié la distribution de la normalité de la différence d'année de naissance des 25 mères et des 25 filles atteintes d'un cancer du sein. L'hypothèse de normalité ayant été rejetée, la distribution de la différence d'année de naissance des 25 mères et des 25 filles atteintes d'un cancer du sein ne suit pas la loi normale ( $p=0,025$ ) (tableau 22, figure 30).

**Tableau 22** Test de normalité pour la différence entre l'année de naissance des 25 filles et l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein ou l'âge de la mère à la naissance de sa fille

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence entre l'année de naissance des 25 filles et l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein</b>	0,202	25	0,010	0,906	25	0,025*



**Figure 30** Histogramme de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 25 filles et l'année de naissance des 25 mères atteintes d'un cancer du sein

### A3.4.17. Vérification de la normalité de la distribution de l'année de naissance des 13 mères et de l'année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire

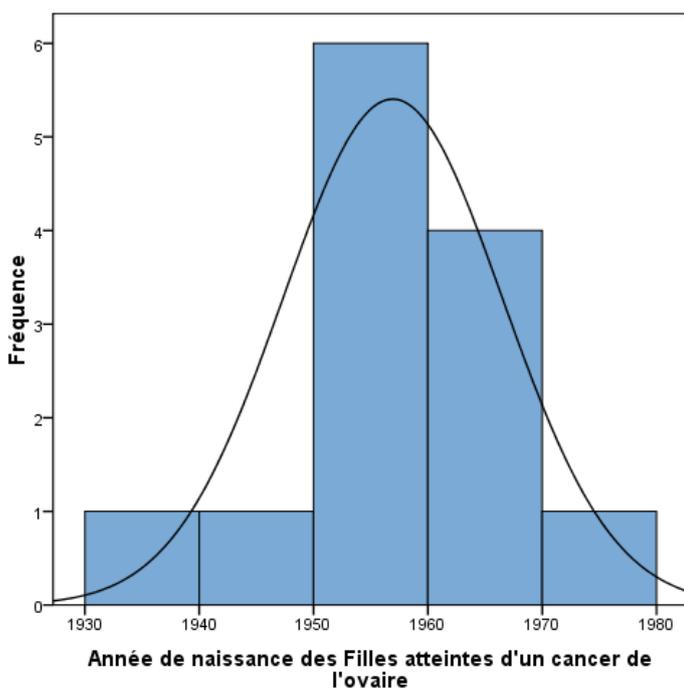
Nous avons vérifié la distribution de la normalité de l'année de naissance des 13 mères et de l'année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire et de celle des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire comme suivant la loi normale (tableau 23, figures 31, 32).

On note qu'il n'existe pas de différence significative entre les variances de l'année de naissance des 13 mères et de l'année de naissance des 13 filles (tableau 24, figure 33) :

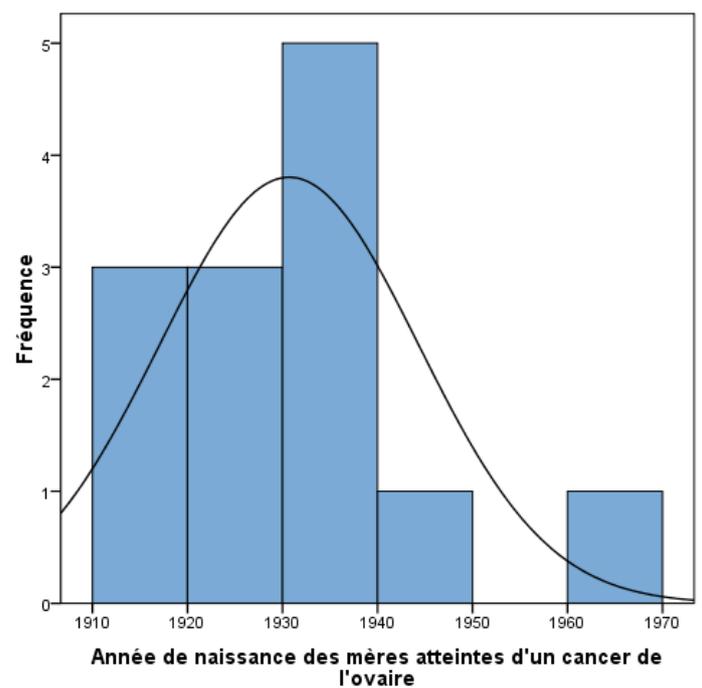
Test de Levene (1,275:ddl1;ddl4; p=0,270).

**Tableau 23** Test de normalité pour l'année de naissance des 13 mères et l'année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Année de naissance des mères</b>	0,118	13	0,200	0,957	13	0,713
<b>Année de naissance des filles</b>	0,221	13	0,081	0,923	13	0,280



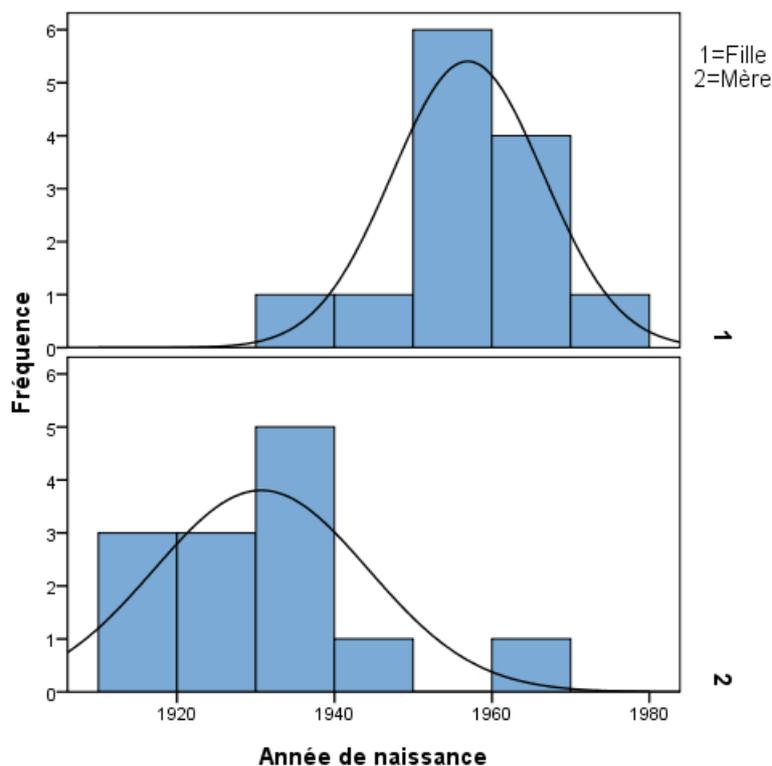
**Figure 31** Histogramme de la distribution de l'année de naissance des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire



**Figure 32** Histogramme de la distribution de l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire

**Tableau 24** Test d'égalité des Variances de l'année de naissance du cancer de l'ovaire des 13 mères et celui de leurs filles porteuses de *3600del11*

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
1,275	1	4	0,270



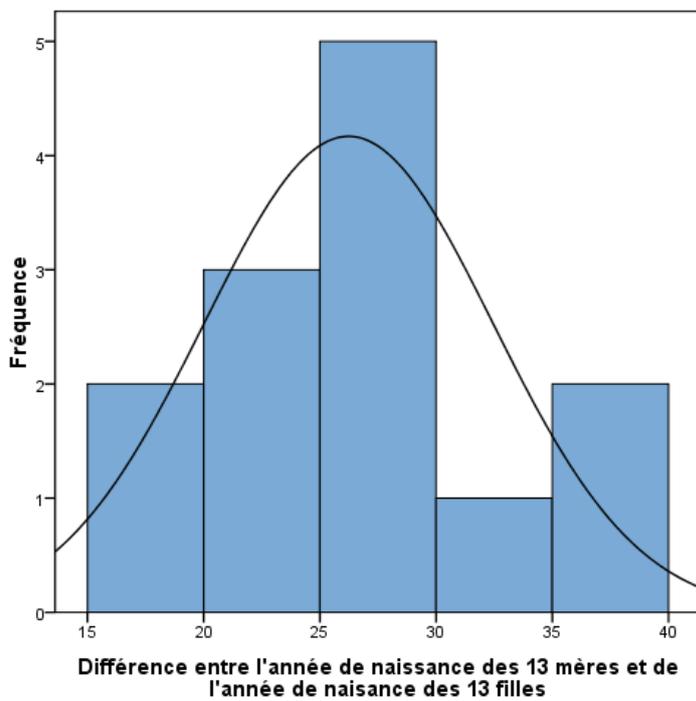
**Figure 33** Histogrammes et courbes de la distribution de l'année de naissance du cancer de l'ovaire des 13 mères et celui de leurs filles

#### A3.4.18. Vérification de la normalité de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 13 filles et de l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire

Nous avons vérifié la distribution de la normalité de la différence d'année de naissance des 13 mères et des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, la distribution de la différence d'année de naissance des 13 mères et des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire suit la loi normale ( $p=0,714$ ) (tableau 25, figure 34).

**Tableau 25** Test de normalité pour la différence entre l'année de naissance des 13 filles et l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire ou l'âge de la mère à la naissance de sa fille

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Différence entre l'année de naissance des 13 filles et l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire</b>	0,165	13	0,200	0,957	13	0,714



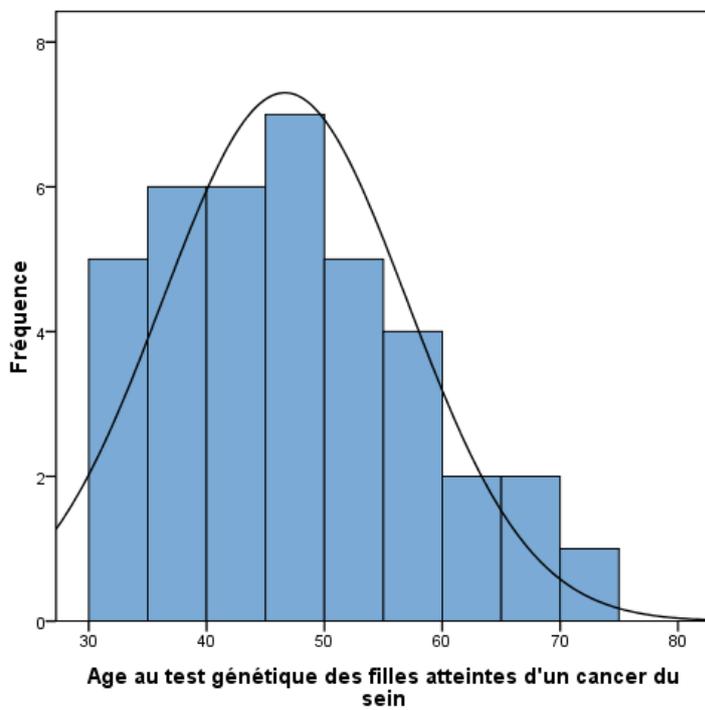
**Figure 34** Histogramme de la distribution de la différence entre l'année de naissance des 13 filles et l'année de naissance des 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire

#### **A3.4.19. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au test génétique des 38 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire**

Nous avons vérifié la distribution de l'âge au test génétique des 38 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, la distribution de l'âge des 38 filles au test génétique, suit la loi normale ( $p=0,224$ ) (tableau 26, figure 35).

**Tableau 26** Test de normalité pour l'âge au test génétique des 38 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au test génétique des 38 atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire</b>	0,079	38	0,200	0,962	36	0,224



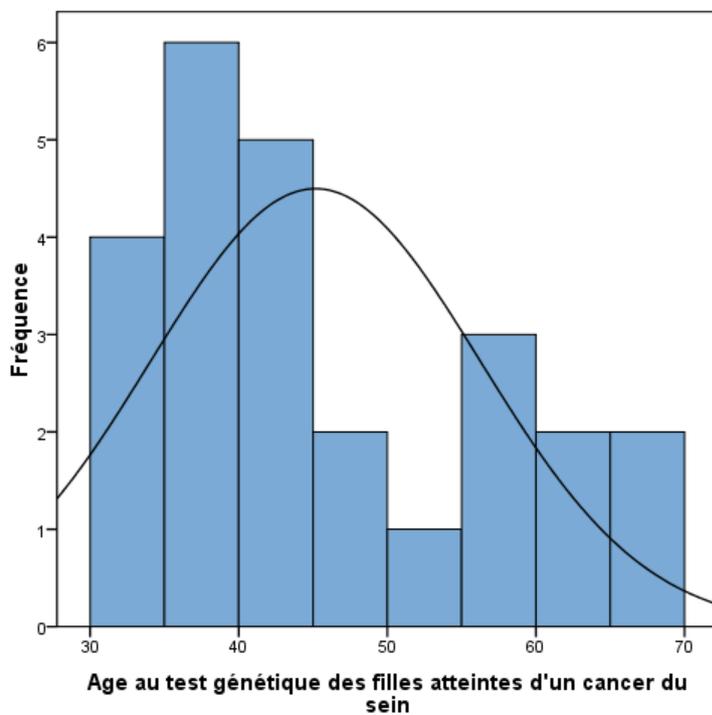
**Figure 35** Histogramme de la distribution de l'âge au test génétique des 38 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

#### A3.4.20. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au test génétique des 25 filles atteintes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein

Nous avons vérifié la distribution de l'âge au test génétique des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein. La distribution de l'âge des 25 filles au test génétique, ne suit pas la loi normale ( $p=0,027$ ) (tableau 27, figure 36).

**Tableau 27** Test de normalité pour l'âge au test génétique des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au test génétique des 25 atteintes d'un cancer du sein</b>	0,166	25	0,073	0,908	25	0,027*



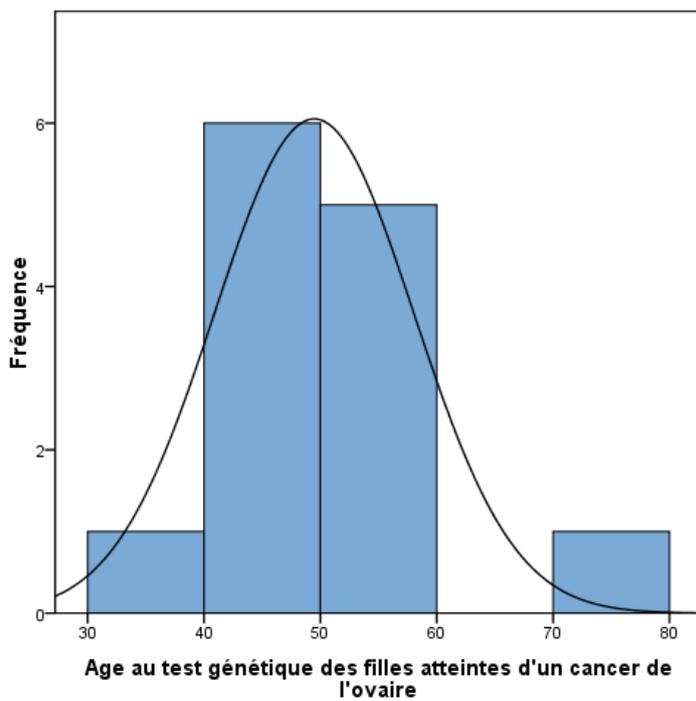
**Figure 36** Histogramme de la distribution de l'âge au test génétique des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein

#### **A3.4.21. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au test génétique des 13 filles atteintes porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire**

Nous avons vérifié la distribution de l'âge au test génétique des 13 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, la distribution de l'âge des 13 filles au test génétique, suit la loi normale ( $p=0,179$ ) (tableau 28, figure 37).

**Tableau 28** Test de normalité pour l'âge au test génétique des 13 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au test génétique des 13 atteintes d'un cancer de l'ovaire</b>	0,198	13	0,172	0,909	13	0,179



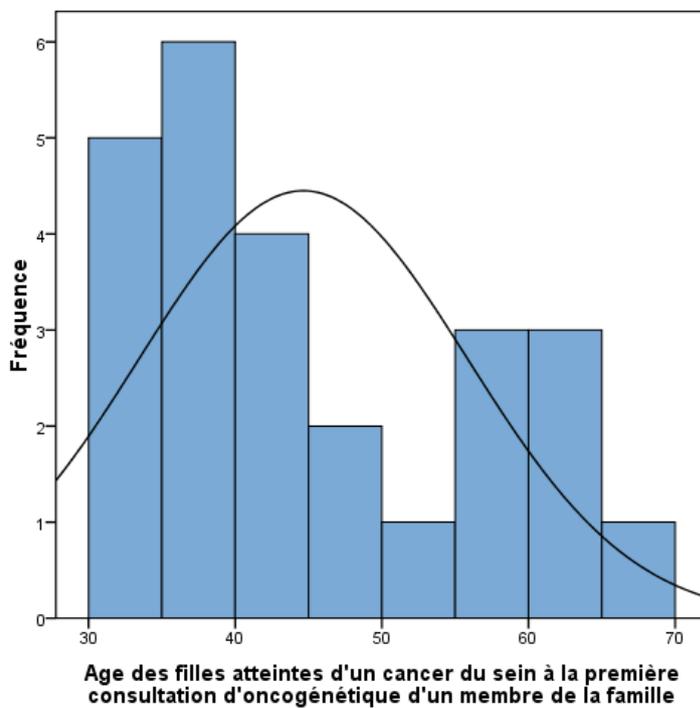
**Figure 37** Histogramme de la distribution de l'âge au test génétique des 13 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire

#### **A3.4.22. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 25 filles atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de la même branche familiale (que ce soit la fille elle-même, sa mère ou un membre de la branche maternelle)**

Nous avons vérifié la distribution de l'âge des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de la même branche familiale (que ce soit la fille elle-même, sa mère ou un membre de la branche maternelle). L'hypothèse de normalité ayant été rejetée, nous considérons que la distribution de cette variable ne suit pas la loi normale ( $p=0,032$ ) (tableau 29, figure 38).

**Tableau 29** Test de normalité pour l'âge des 25 filles atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de la même branche familiale (maternelle)

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
Age de la fille	0,187	25	0,024	0,911	25	0,032*



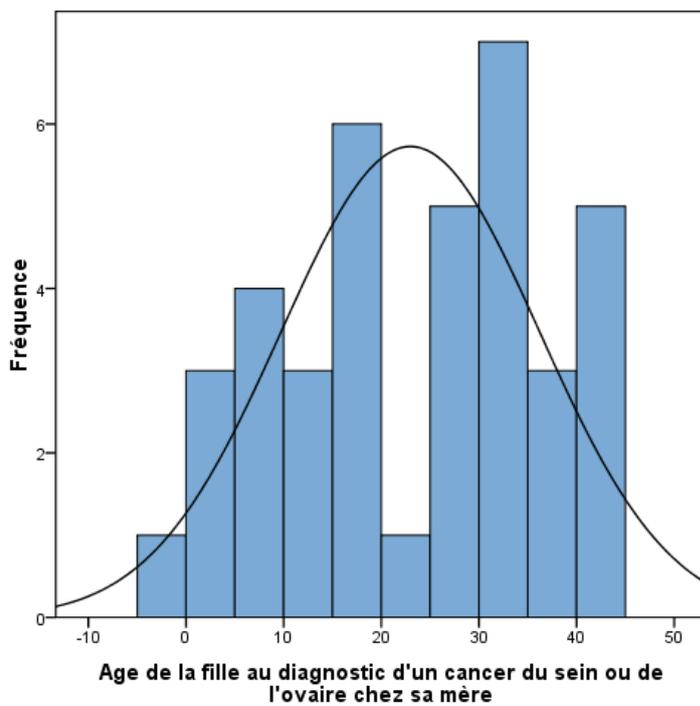
**Figure 38** Histogramme de la distribution de l'âge des 25 filles atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un membre de la branche maternelle

#### A3.4.23. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 38 filles porteuses de *3600del11* au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez leurs mères

Nous avons vérifié la distribution de l'âge des 38 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez les 38 mères. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de cette variable suit la loi normale ( $p=0,102$ ) (tableau 30, figure 39).

**Tableau 30** Test de normalité pour l'âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez sa mère

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age de la fille au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez sa mère</b>	0,120	38	0,188	0,952	38	0,102



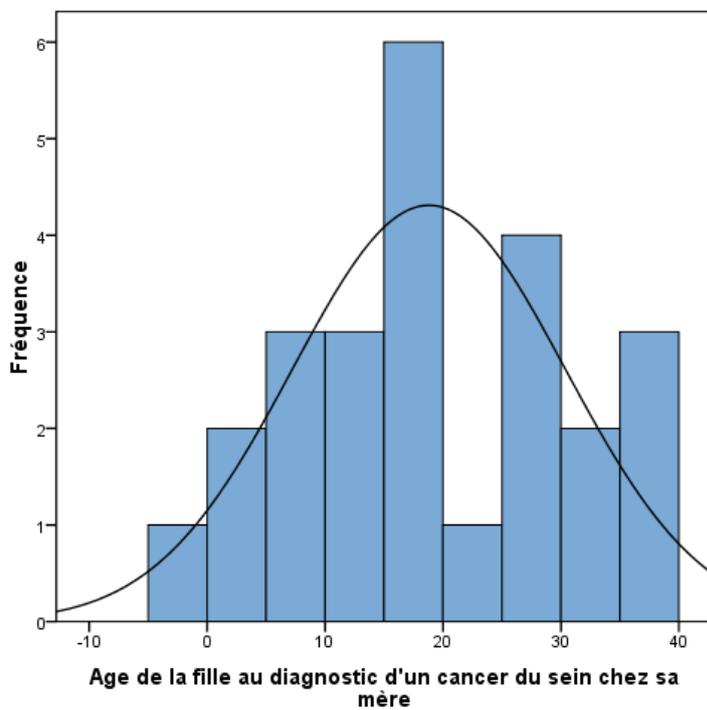
**Figure 39** Histogramme de la distribution de l'âge des 38 filles au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez leurs mères

**A3.4.24. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein au diagnostic d'un cancer du sein chez les 25 mères**

Nous avons vérifié la distribution de l'âge des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein, au diagnostic d'un cancer du sein chez les 25 mères. L'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons que la distribution de cette variable suit la loi normale ( $p=0,709$ ) (tableau 31, figure 40).

**Tableau 31** Test de normalité pour l'âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein chez sa mère

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
Age de la fille au diagnostic d'un cancer du sein chez sa mère	0,093	25	0,200	0,972	25	0,709



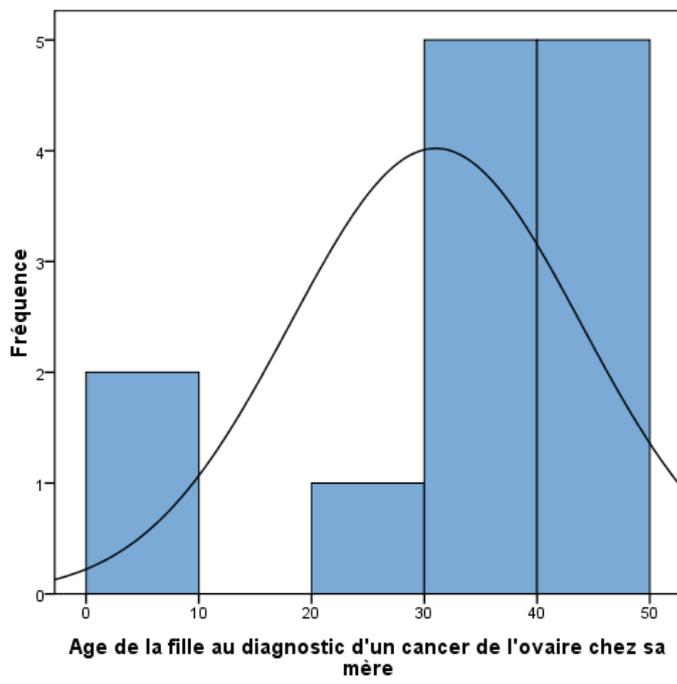
**Figure 40** Histogramme de la distribution de l'âge des 25 filles au diagnostic d'un cancer du sein chez leurs mères

#### **A3.4.25. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge des 13 filles au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez les 13 mères**

Nous avons vérifié la distribution de l'âge des 13 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez les 13 mères. La distribution de cette variable ne suit pas la loi normale ( $p=0,005$ ) (tableau 32, figure 41).

**Tableau 32** Test de normalité pour l'âge de la fille au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez sa mère

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age de la fille au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez sa mère</b>	0,254	13	0,021	0,790	13	0,005*



**Figure 41** Histogramme de la distribution de l'âge des 13 filles au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez leurs mères

### A.3.5. Distribution des 34 variables utilisées dans l'étude de l'anticipation génétique dans 38 paires mères-filles

#### A.3.5.1. Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et de celui des 38 filles porteuses de la mutation *3600del11*

**Tableau 1** Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire des 38 mères et des 38 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Age au diagnostic des mères n=38</b>	49,37	48,50	41,75-57,25 (16)	22-75	12,27	150,671	1,99	45,33-53,40
<b>Age au diagnostic des filles n=38</b>	42,82	41,00	36,75-49,00 (12)	28-69	9,01	81,235	1,46	39,85-45,78

#### A.3.5.2. Distribution de la variable, différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles de notre étude

**Tableau 2** Distribution de la variable différence d'âge au diagnostic du cancer du sein ou de l'ovaire dans les 38 paires mères-filles de notre étude

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d'âge au diagnostic n=38</b>	6,55	6,50	-1,75 ; 15,25 (17)	-15 ;34	11,92	141,984	1,93	2,64-10,47

#### A.3.5.3. Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de celui des 25 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

**Tableau 3** Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de celui des 25 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Age au diagnostic des mères n=25</b>	45,28	45,00	41,00-51,00 (10)	22-69	10,26	105,377	2,053	41,04-49,52
<b>Age au diagnostic des filles n=25</b>	39,80	38,00	34,00-44,00(10)	28-57	7,79	60,750	1,56	36,58-43,02

### A.3.5.4. Distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

**Tableau 4** Distribution de la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d'âge au diagnostic du cancer du sein n=25</b>	5,48	4,00	-2,50 ;15,50 (18)	-15 ;31	11,57	133,927	2,31	0,70-10,26

### A.3.5.5. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et celui des 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

**Tableau 5** Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et celui des 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Age au diagnostic des mères n=13</b>	57,23	58,00	48,50-67,00 (18)	34-75	12,33	152,026	3,42	49,78-64,68
<b>Age au diagnostic des filles n=13</b>	48,62	48,00	43,50-53,00 (10)	33-69	8,57	73,590	2,379	43,43-53,80

### A.3.5.6. Distribution de la variable différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

**Tableau 6** Distribution de la variable différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire n=13</b>	8,62	9,00	-3,00; 16,50 (20)	-12 ;34	12,76	162,923	3,54	0,90-16,33

**A.3.5.7. Distribution de la variable année du diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire parmi les 38 mères et de l’année du diagnostic des 38 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11***

**Tableau 7** Distribution de la variable année du diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire des 38 mères et de l’année du diagnostic des 38 filles porteuses de la mutation *BRCA1-3600del11*

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Année du diagnostic des mères n=38</b>	1980,37	1983,50	1967,75-1993,50 (26)	1943-2010	17,54	307,752	2,84	1974,60-1986,13
<b>Année du diagnostic des filles n=38</b>	2000,61	2002,00	1995,75-2008,00 (12)	1981-2012	8,46	71,543	1,37	1997,83-2003,39

**A.3.5.8. Distribution de la variable différence d’année de diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les 38 mères-filles de notre étude**

**Tableau 8** Distribution de la variable différence d’année de diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire dans les 38 paires mères-filles

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d’Année du diagnostic du cancer du sein ou de l’ovaire n=38</b>	20,24	19,00	9,00-33,00 (24)	0,00;44,00	13,56	184,023	2,20	15,78-24,70

**A.3.5.9. Distribution de la variable année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et de l’année du diagnostic des 25 filles porteuses de la mutation *3600del11***

**Tableau 9** Distribution de la variable année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères et celle des 25 filles porteuses

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Année du diagnostic des mères n=25</b>	1976,44	1981,00	1958,00-1992,50 (34)	1943-2002	18,26	333,673	3,65	1968,90-1983,98
<b>Année du diagnostic des filles n=25</b>	1997,84	1999,00	1991,00-2003,50 (12)	1981-2011	8,18	66,973	1,64	1994,46-2001,22

### A.3.5.10. Distribution de la variable différence d'année du diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles de notre étude

**Tableau 10** Distribution de la variable différence d'année du diagnostic du cancer du sein dans les 25 paires mères-filles de notre étude

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d'année du diagnostic du cancer du sein n=25</b>	21,40	21,00	10,00-34,00 (24,00)	0; 44	13,52	183,000	2,70	15,82-26,98

### A.3.5.11. Distribution de la variable année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et de celle des 13 filles porteuses de la mutation *BRCAl-3600del11*

**Tableau 11** distribution de la variable année du diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et de celle des 13 filles porteuses de la mutation *BRCAl-3600del11*

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Année du diagnostic des mères n=13</b>	1987,92	1990,00	20	1966-2010	13,69	187,577	3,79	1979,65-1996,20
<b>Année du diagnostic des filles n=13</b>	2005,92	2008,00	6	1990-2012	6,33	40,077	1,75	2002,10-2009,75

### A.3.5.12. Distribution de la variable différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire dans les 13 paires mères-filles porteuses de notre étude

**Tableau 12** Distribution de la variable différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire dans les 13 mères-filles de notre étude

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire</b>	18,00	15,00	22	2-43	13,89	193,167	3,85	9,60-26,39

### A.3.5.13. Distribution de la variable année de naissance des 38 mères et de celle des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

Tableau 13 Distribution de la variable année de naissance des 38 mères et de celle des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Année de naissance des mères n=38</b>	1930,84	1932,00	1921,00-1940,50 (20)	1898-1962	13,54	183,434	2,19	1926,39-1935,29
<b>Année de naissance des filles n=38</b>	1957,39	1958,50	1949,75-1964,25(14)	1932-1979	10,06	101,272	1,63	1954,09-1960,70

### A.3.5.14. Distribution de la variable différence d'année de naissance dans les 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

Tableau 14 Distribution de la variable différence d'année de naissance dans les 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d'année de naissance dans les 38 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire n=38</b>	26,55	26,00	21,75-31,00(9)	16-40	6,19	38,416	1,00	24,52-28,59

### A.3.5.15. Distribution de la variable année de naissance des 25 mères et de celle des 25 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

Tableau 15 Distribution de la variable année de naissance des 25 mères et de celle des 25 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Année de</b>	1930,92	1933,00	1921,00-	1898-1948	13,778	189,827	2,75	1925,23-

<b>naissance des mères n=25</b>			1942,50 (22)					1936,61
<b>Année de naissance des filles n=25</b>	1957,64	1961,00	1949,00- 1965,50 (16)	1932-1973	10,48	109,907	2,09	1953,31- 1961,97

#### A.3.5.16. Distribution de la variable différence d'année de naissance dans les 25 paires mères-filles d'un cancer du sein

Tableau 16 Distribution de la variable différence d'année de naissance dans les 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence d'année de naissance dans les 25 paires mères-filles atteintes d'un cancer du sein n=25</b>	26,72	25,00	22,50-32,00 (10)	19-40	6,31	39,793	1,262	24,12- 29,32

#### A.3.5.17. Distribution de la variable année de naissance des 13 mères et de celle des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire

Tableau 17 Distribution de la variable année de naissance des 13 mères et de celle des 13 filles atteintes d'un cancer de l'ovaire

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Année de naissance des mères n=13</b>	1930,69	1931,00	16	1911-1962	13,63	185,897	3,78	1922,45- 1938,93
<b>Année de naissance des filles n=13</b>	1956,92	1958,00	12	1938-1979	9,59	92,077	2,66	1951,12- 1962,72

### A.3.5.18. Distribution de la variable différence d'année de naissance dans les 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire

**Tableau 18** Distribution de la variable différence d'année de naissance dans les 13 paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Différence entre d'année de naissance dans les paires mères-filles atteintes d'un cancer de l'ovaire n=13</b>	26,23	27,00	21,00-30,00 (9)	16-36	6,22	38,692	1,72	22,47-29,99

### A.3.5.19. Distribution de la variable âge au test génétique des 38 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

**Tableau 19** Distribution de la variable âge au test génétique des 38 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Age au test génétique des 38 filles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire n=38</b>	46,63	47,00	38,50-54,25(16)	31-70	10,38	107,807	1,68	43,22-50,04

### A.3.5.20. Distribution de la variable âge au test génétique des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein

**Tableau 20** Distribution de la variable âge au test génétique des 25 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer du sein

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance
--	---------	---------	--------------------------	-----------------	------------	----------	-----------------	-------------------------

									à 95%
<b>Age au test génétique des filles atteintes d'un cancer du sein</b>	<b>au</b>	45,16	41,00	35,00-56,00(21)	31-67	11,08	122,890	2,22	40,58-49,74

### A.3.5.21. Distribution de la variable âge au test génétique des 13 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire

**Tableau 21** Distribution de la variable âge au test génétique des 13 filles porteuses de *3600del11* et atteintes d'un cancer de l'ovaire

		Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Age au test génétique des filles atteintes d'un cancer de l'ovaire</b>	<b>au</b>	49,46	49,00	46,00-52,50 (6)	32-70	8,57	73,436	2,37	44,28-54,64

### A.3.5.22. Distribution de la variable âge des 25 filles atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un apparenté

**Tableau 22** Distribution de la variable âge des 25 filles atteintes d'un cancer du sein à la première consultation d'oncogénétique d'un apparenté

		Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Age des filles à la première consultation d'oncogénétique d'un apparenté</b>	<b>au</b>	44,64	41,00	35,00-56,00 (21)	30-65	11,21	125,573	2,24	40,01-49,27

### A.3.5.23. Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez sa mère

**Tableau 23** Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez sa mère

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age de la fille au diagnostic d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez sa mère n=38	22,97	26,50	10,75-33,00 (22)	-5 ;43	13,23	175,161	2,147	18,62- 27,32

### A.3.5.24. Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein chez sa mère

**Tableau 24** Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer du sein chez sa mère

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age de la fille au diagnostic d'un cancer du sein chez sa mère n=25	18,80	19,00	09,50-27,50 (18)	-5 ;38	11,57	133,833	2,31	14,02- 23,58

### A.3.5.25. Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez sa mère

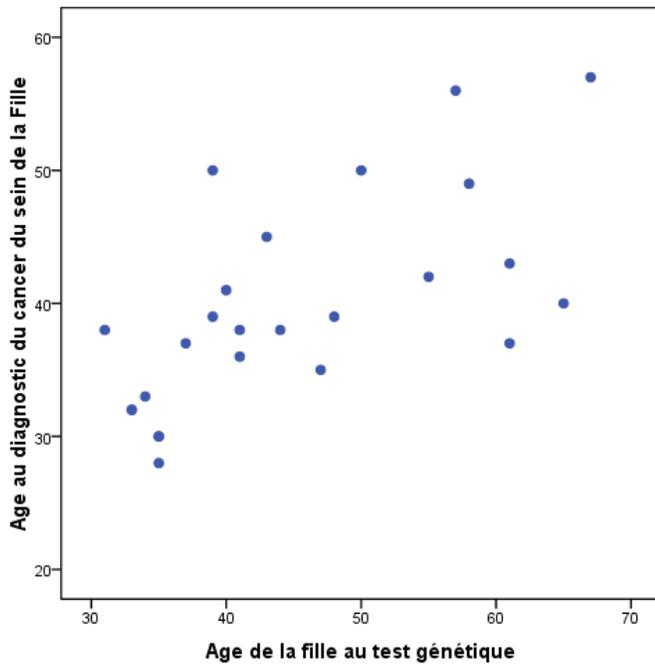
**Tableau 25** Distribution de la variable âge de la fille au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez sa mère

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age de la fille au diagnostic d'un cancer de l'ovaire chez sa mère	31,00	33,00	29,00-41,50 (12)	4-43	12,89	166,333	3,57	23,21- 38,79

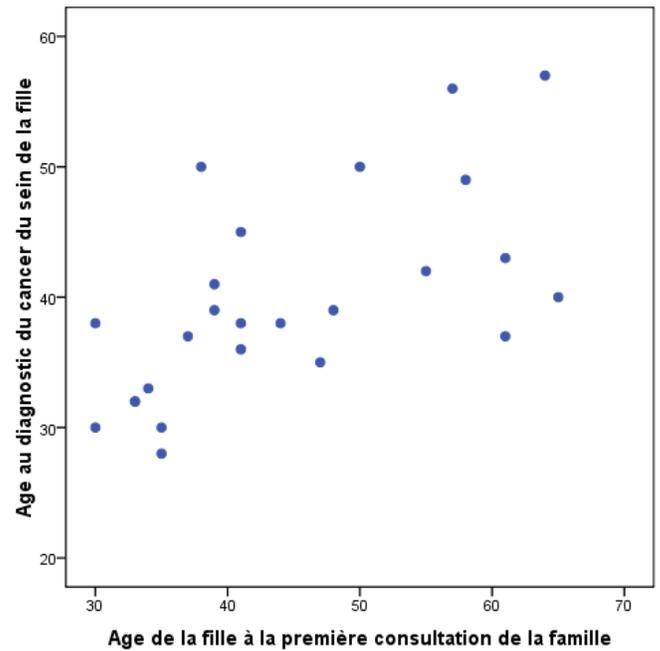


### A.3.6. Figures présentant les corrélations positives et négatives entre les variables employées dans l'étude de l'anticipation génétique

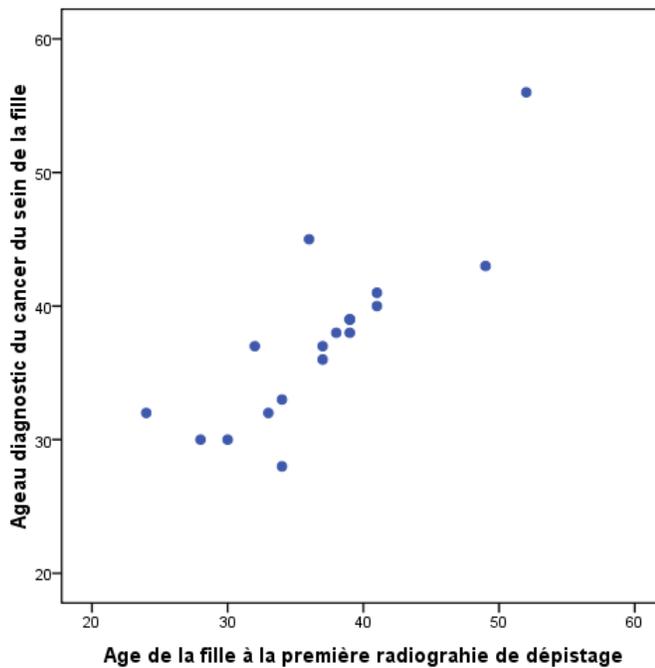
#### A3.6.1. Figures présentant les corrélations positives et négatives entre les variables concernant les 25 filles et les 25 mères atteintes d'un cancer du sein lié à *3600del11*



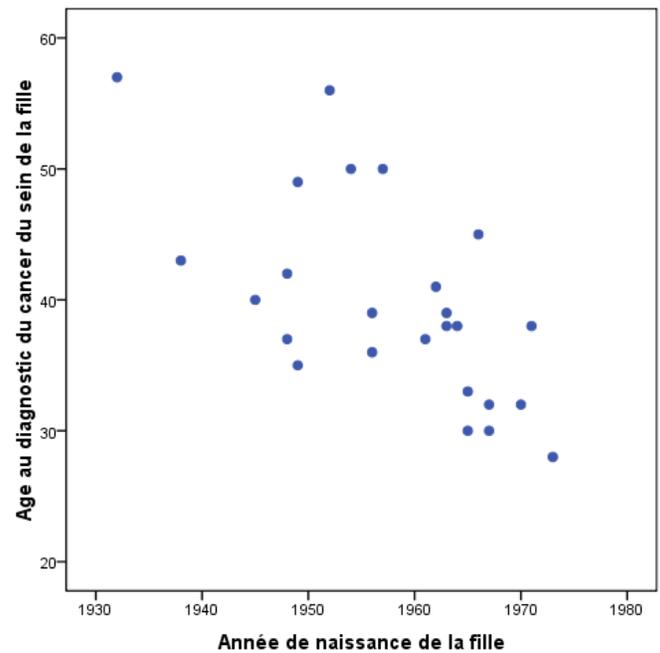
**Figure 1** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles et l'âge de ces filles au test génétique (coefficient de Spearman= 0,672;p<0,0001)



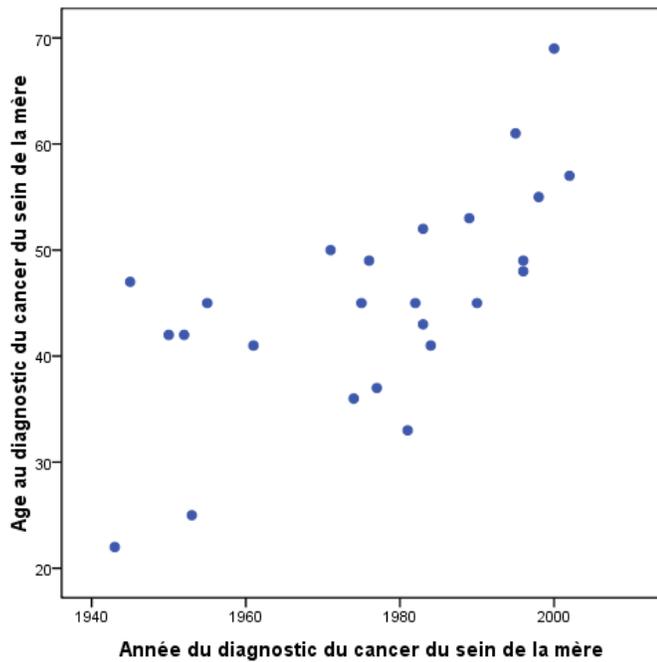
**Figure 2** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles et l'âge de ces filles à la première consultation d'oncogénétique d'un apparenté (coefficient de Spearman= 0,662;p<0,0001)



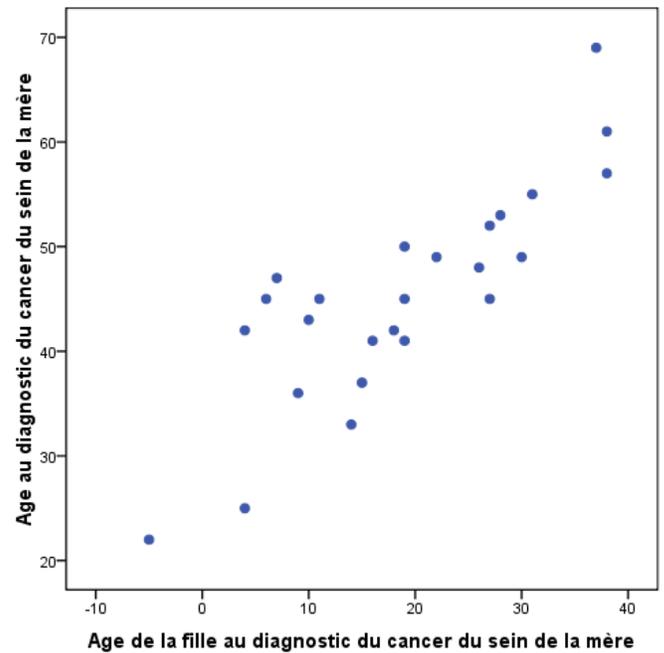
**Figure 3** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 18 filles et l'âge de ces filles à la première imagerie mammaire (coefficient de Spearman= 0,831;p<0,0001)



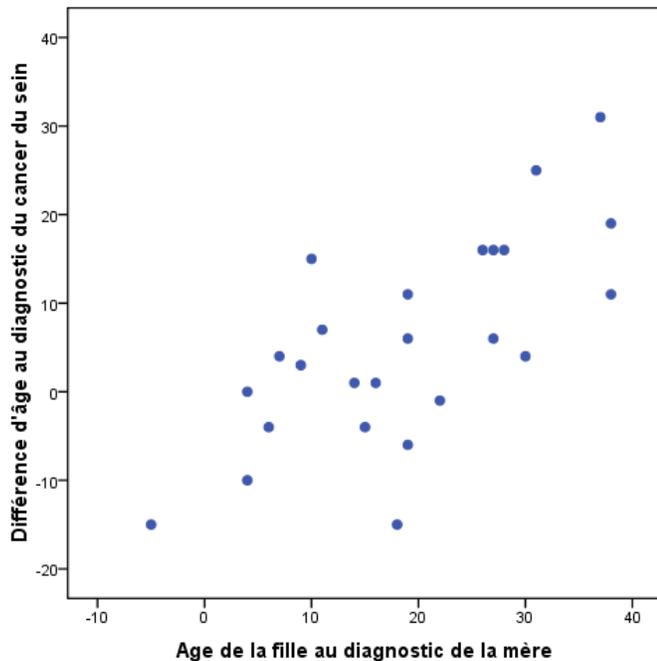
**Figure 4** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles et leur année de naissance (coefficient de Spearman= -0,623;p=0,001)



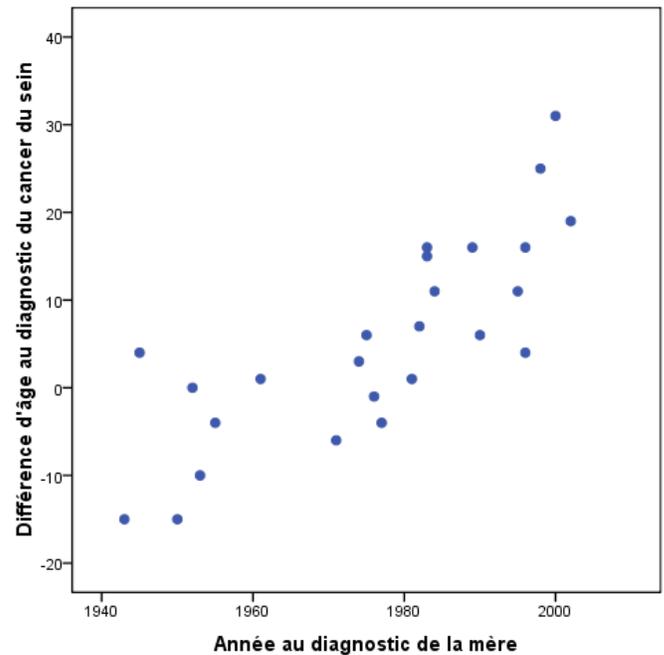
**Figure 5** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et l'année du diagnostic de leur cancer du sein (coefficient de Spearman= 0,654;p<0,0001)



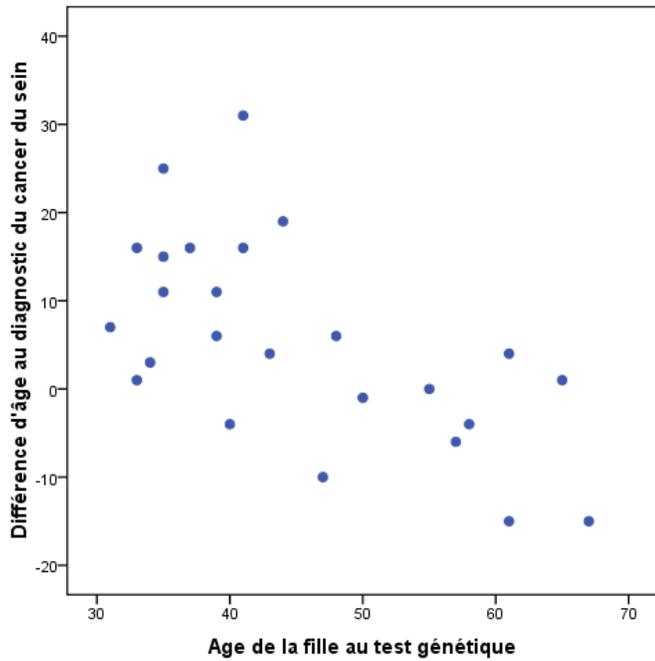
**Figure 6** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 mères et l'âge des 25 filles au diagnostic du cancer du sein de ces mères (coefficient de Spearman= 0,815;p<0,0001)



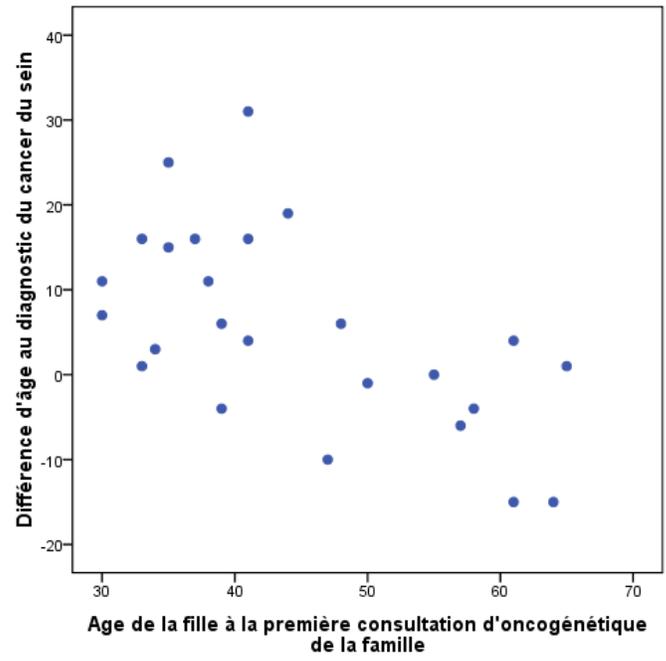
**Figure 7** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères, et l'âge des 25 filles au diagnostic du cancer du sein de leurs mères coefficient de Spearman= 0,667;p<0,0001



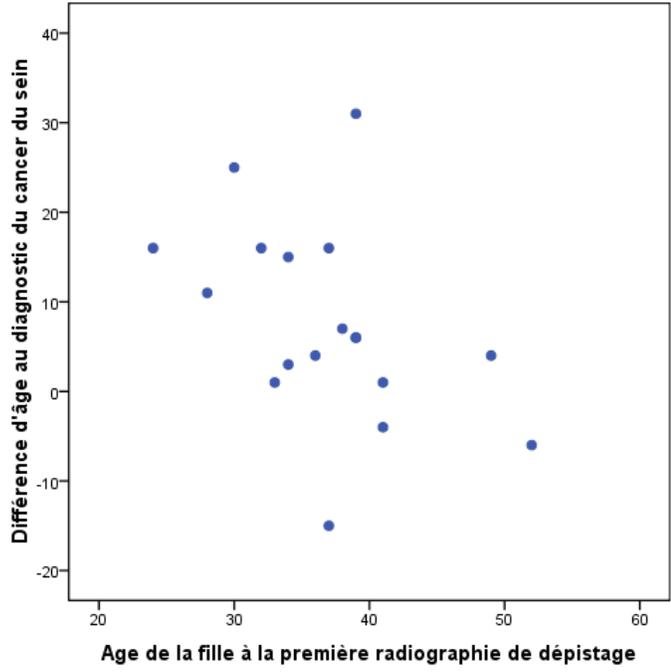
**Figure 8** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères, et l'année du diagnostic du cancer du sein des 25 mères coefficient de Spearman= 0,838;p<0,0001



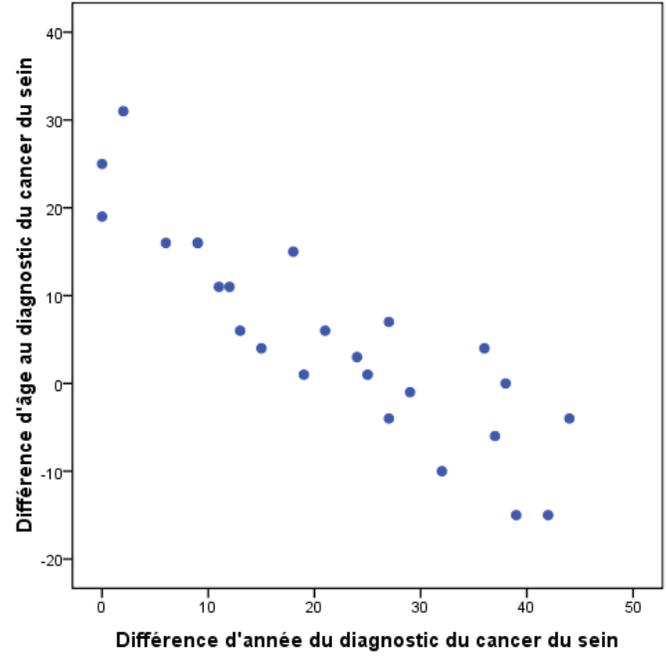
**Figure 9** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères, et l'âge des 25 filles au test génétique (coefficient de Spearman= -0,579;p=0,002)



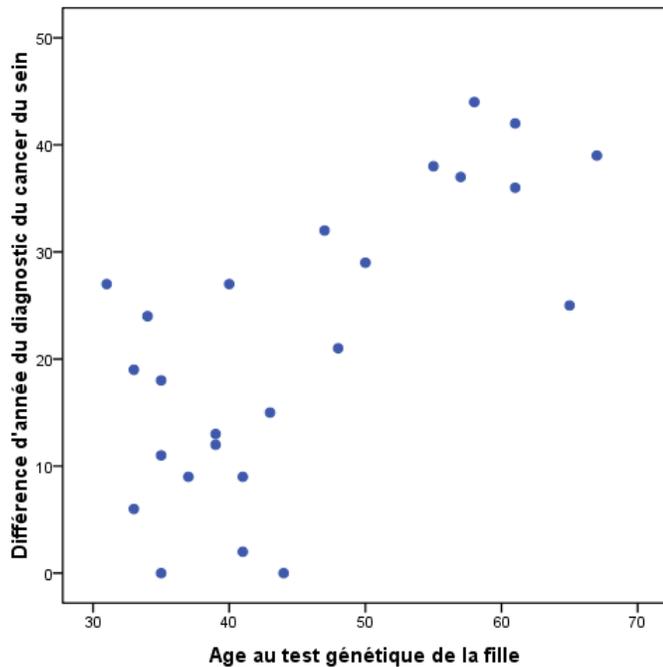
**Figure 10** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères, et l'âge des 25 filles à la première consultation d'oncogénétique d'un apparenté de la branche familiale maternelle (coefficient de Spearman= -0,568;p=0,003)



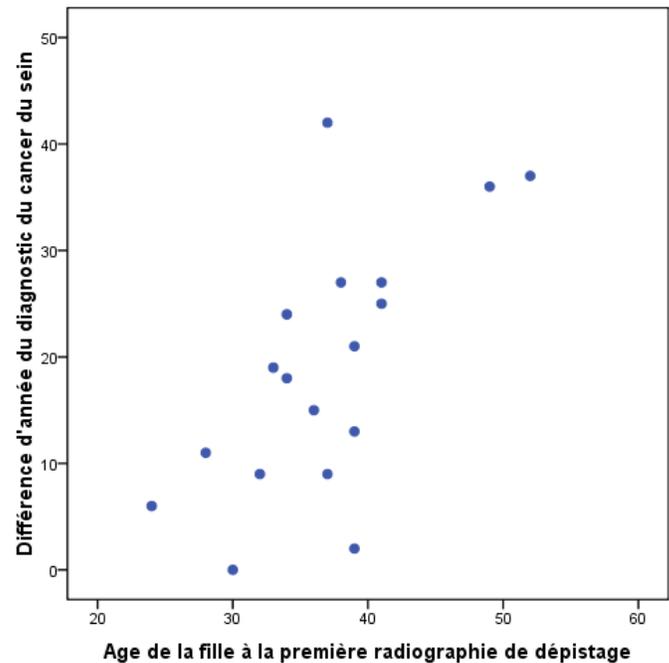
**Figure 11** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 18 filles et les 18 mères, et l'âge des 18 filles à la première imagerie mammaire (coefficient de Spearman= -0,488;p=0,040)



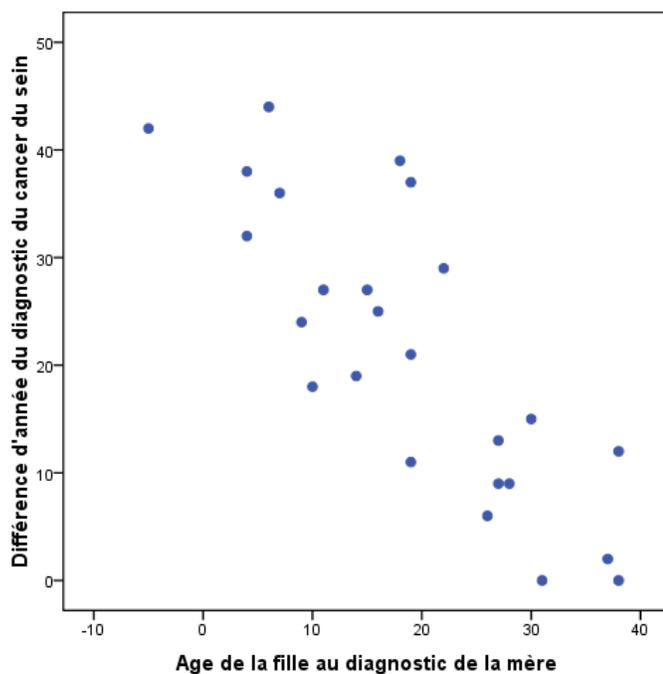
**Figure 12** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères, et la différence d'année au diagnostic du cancer du sein (coefficient de Spearman= -0,912;p<0,0001)



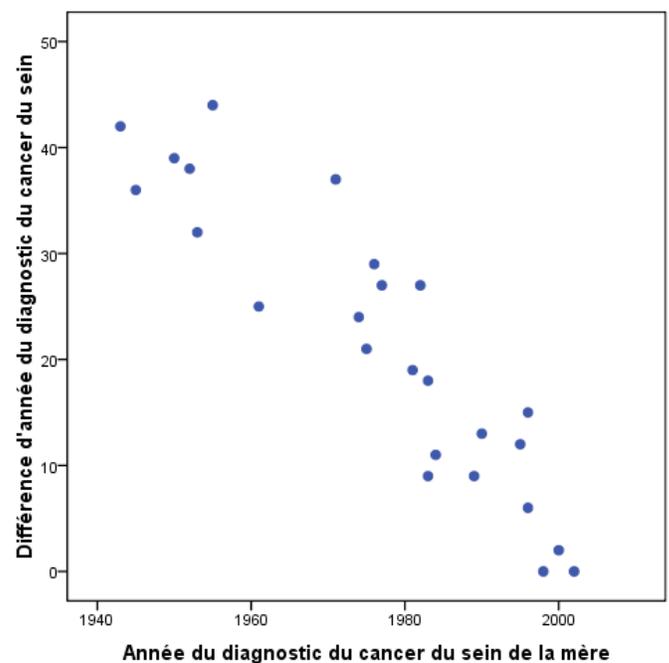
**Figure 13** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères, et l'âge des 25 filles au test génétique (coefficient de Spearman= 0,615;p=0,001)



**Figure 14** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein entre les 18 filles et les 18 mères, et l'âge des 18 filles à la première radiographie de dépistage (coefficient de Spearman= 0,621;p=0,006)

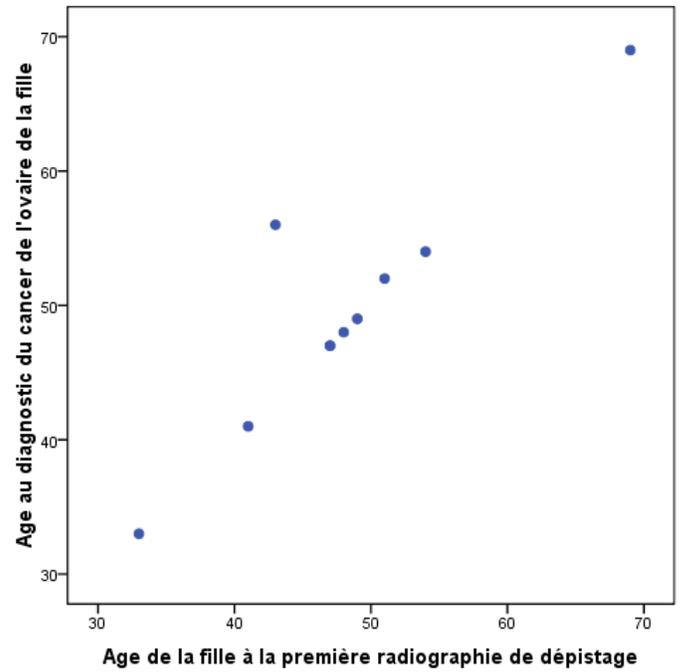
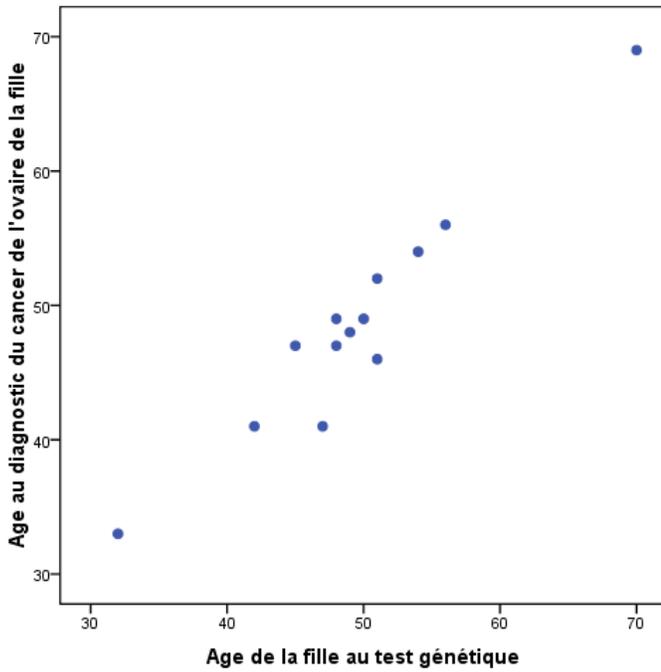


**Figure 15** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères et l'âge des 25 filles au diagnostic du cancer du sein des 25 mères (coefficient de Spearman= -0,800;p<0,0001)



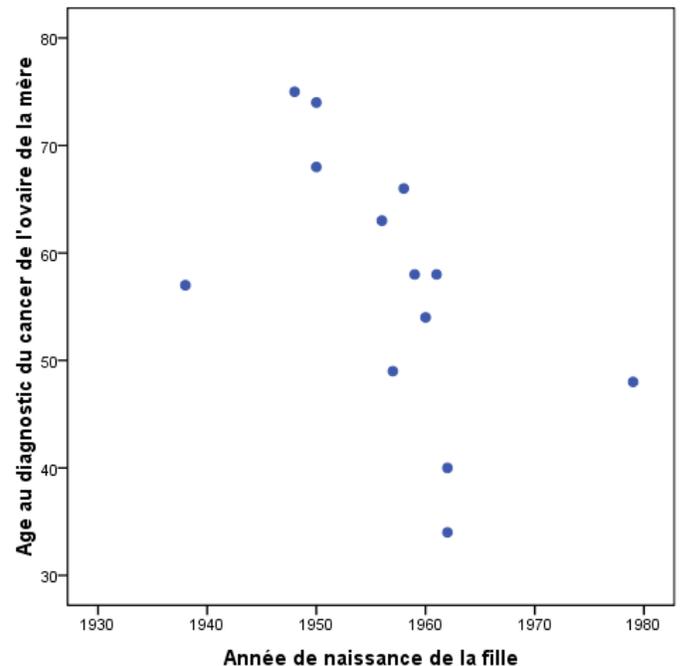
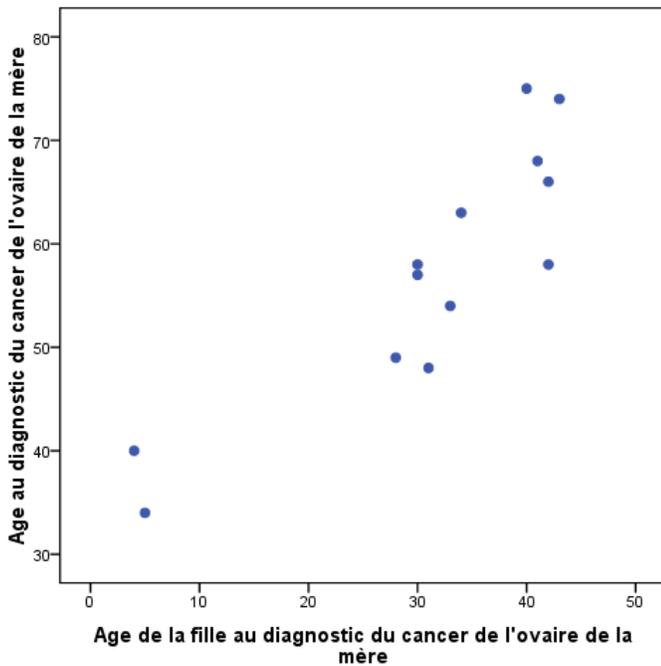
**Figure 16** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer du sein entre les 25 filles et les 25 mères et l'année du diagnostic des 25 mères (coefficient de Spearman= -0,922; p<0,0001)

**A3.6.2. Figures présentant les corrélations positives et négatives entre les variables concernant les 13 filles et les 13 mères atteintes d'un cancer de l'ovaire lié à 3600del11**



**Figure 17** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles et l'âge des 13 filles au test génétique (coefficient de Spearman=0,866 ;p<0,0001)

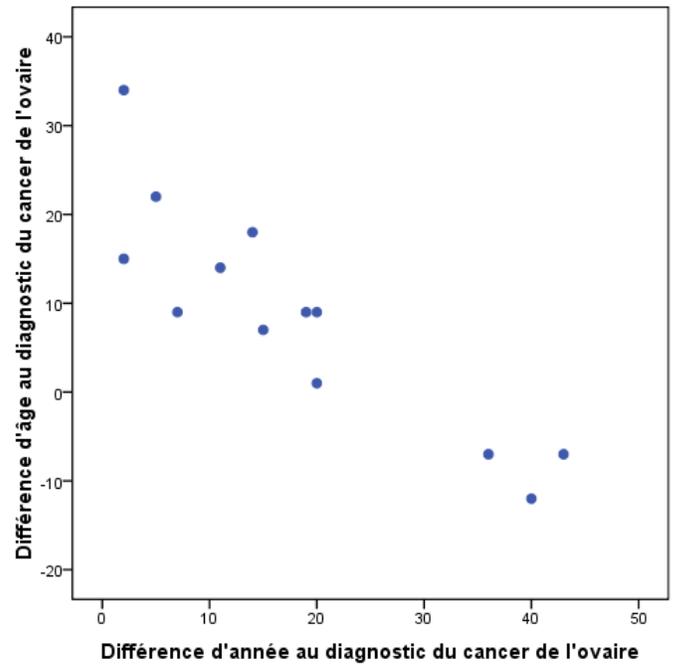
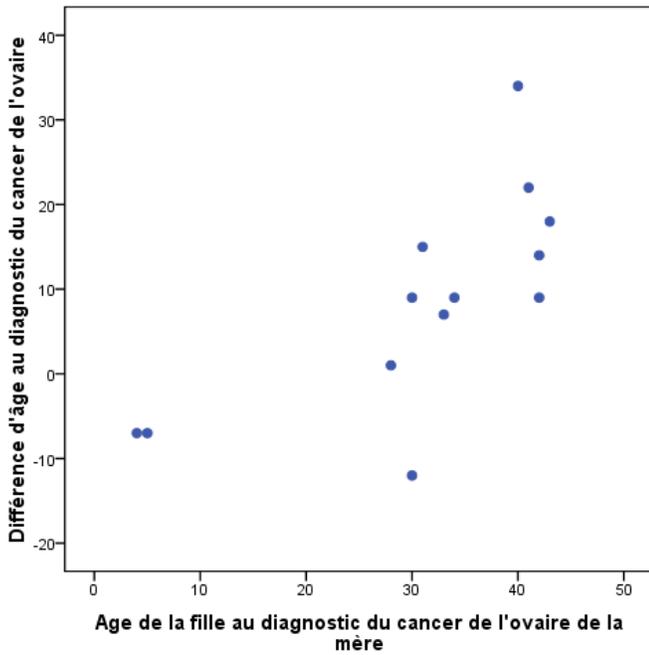
**Figure 18** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 filles et l'âge des 13 filles à la première échographie ou scanner ovarien (coefficient de Spearman=0,744 ; p=0,014)



**Figure 19** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et l'âge des 13 filles au diagnostic du cancer

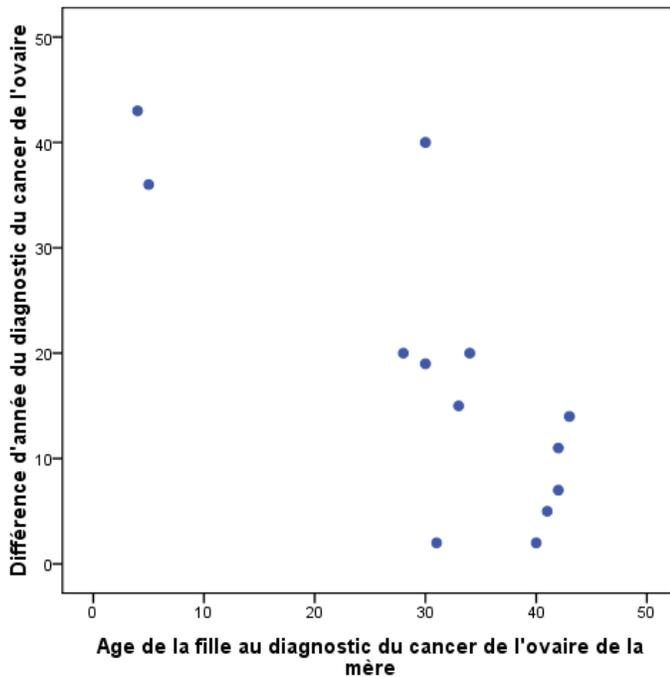
**Figure 20** Corrélation entre l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères et l'année de naissance des 13

de l'ovaire des 13 mères (coefficient de Spearman=0,822 ;p=0,001) de filles(coefficient de Spearman=-0,728 ;p=0,005)



**Figure 21** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'âge des 13 filles au diagnostic du cancer de l'ovaire de leurs mères (coefficient de Spearman=0,741 ;p=0,004)

**Figure 22** Corrélation entre la différence d'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et la différence d'année du diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles (coefficient de Spearman=-0,888 ;p<0,0001)



**Figure 23** Corrélation entre la différence d'année au diagnostic du cancer de l'ovaire entre les 13 mères et les 13 filles, et l'âge des 13 filles au diagnostic du cancer de l'ovaire des 13 mères (coefficient de Spearman=-0,688 ;p=0,009)

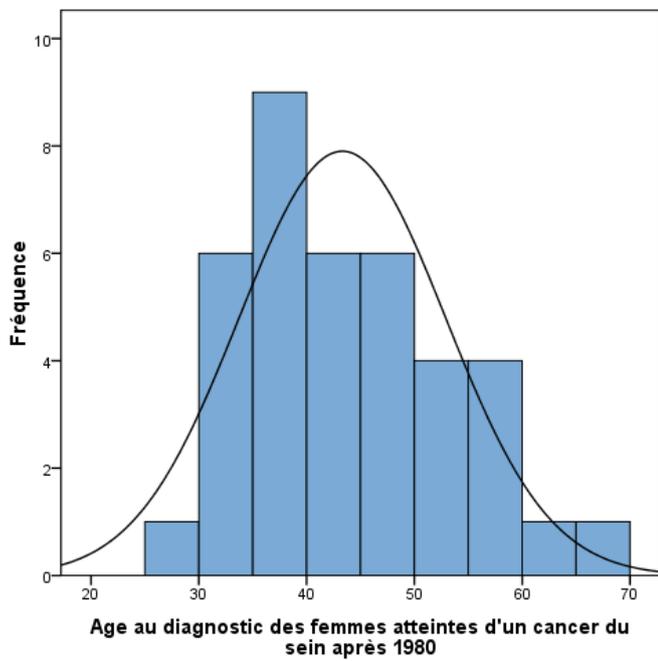
### **A3.7.Vérification de la normalité de la distribution des données employées pour l'étude de la différence d'âge au diagnostic d'un cancer du sein dans 50 femmes (mères+ filles) puis dans les mères et les filles, porteuses de *3600del11*, ayant été atteintes avant ou après 1980**

#### **A3.7.1.Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères + filles) ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 38 femmes (mères + filles) ayant été atteintes après 1980**

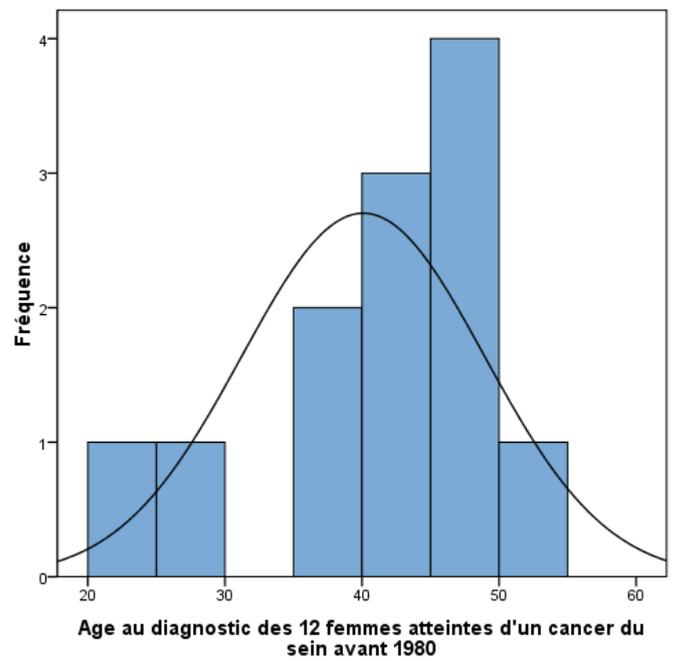
Nous avons vérifié la normalité de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères + filles) ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 38 femmes (mères + filles) ayant été atteintes après 1980. Dans notre étude, l'hypothèse de normalité n'ayant pas été rejetée, nous considérons ces deux variables comme suivant une loi normale (tableau 1, figures 1 et 2). On note qu'il n'existe pas de différence significative entre la variance de l'âge au diagnostic du cancer du sein des femmes (mères + filles) ayant été atteintes avant 1980 et celle de l'âge au diagnostic des femmes ayant été atteintes après 1980 (tableau 2, figure 3). Cela permet de supposer qu'en cas de différence significative entre les moyennes des âges, les variances étant similaires nous avons une translation de la distribution (Test de Levene 0,349 :ddl 1 ; ddl 48 ; p=0,557).

**Tableau 1** Test de normalité pour l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères +filles) ayant été atteintes avant 1980 et celui des 38 femmes ayant été atteintes après 1980

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au diagnostic des femmes atteintes avant 1980</b>	0,208	12	0,161	0,878	12	0,083
<b>Age au diagnostic des femmes atteintes après 1980</b>	0,095	38	0,200	0,965	38	0,274



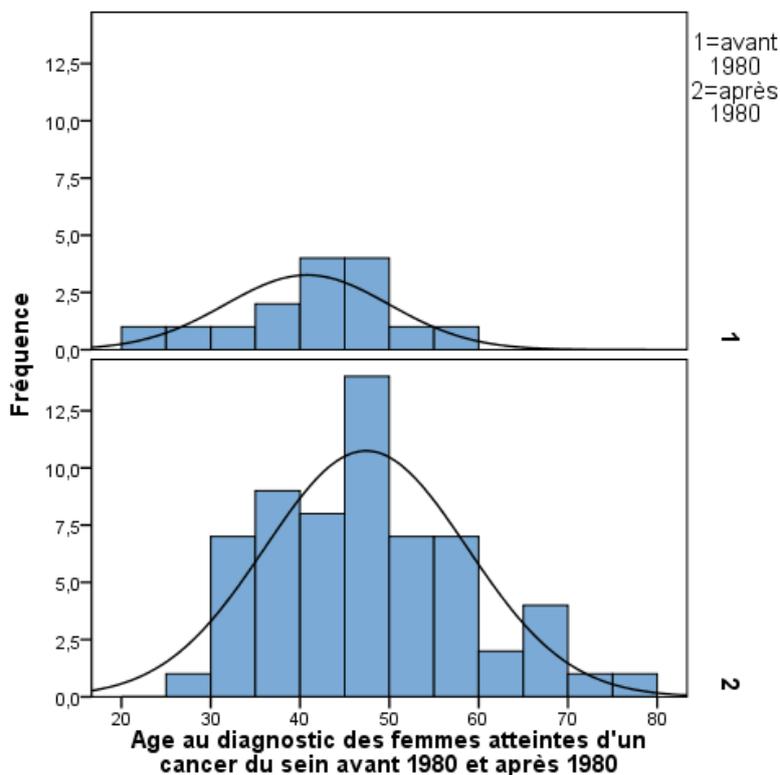
**Figure 1** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 38 femmes ayant été atteintes après 1980



**Figure 2** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes ayant été atteintes avant 1980

**Tableau 2** Test d'égalité des Variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères +filles) ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 38 femmes ayant été atteintes après 1980

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
0,349	1	48	0,557



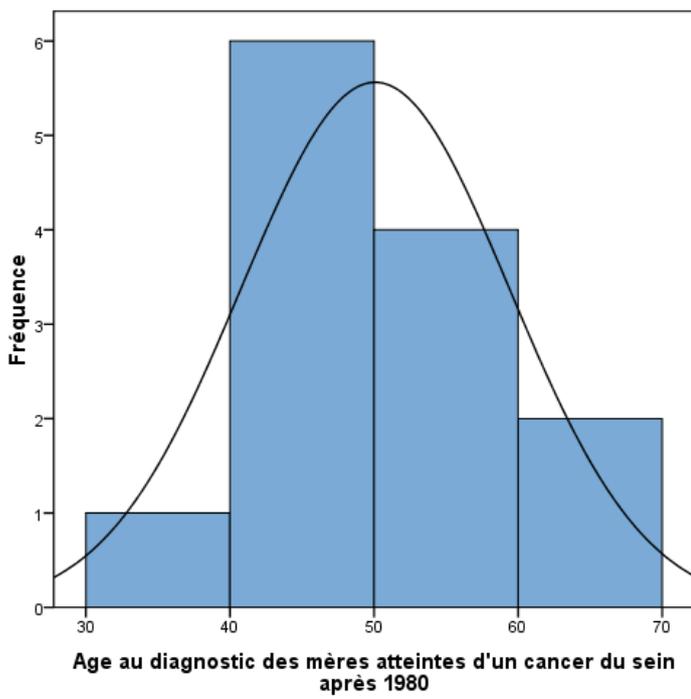
**Figure 3** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes atteintes avant 1980 mères et de celui des 38 femmes atteintes après 1980

### A3.7.2. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 mères ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 13 mères ayant été atteintes après 1980

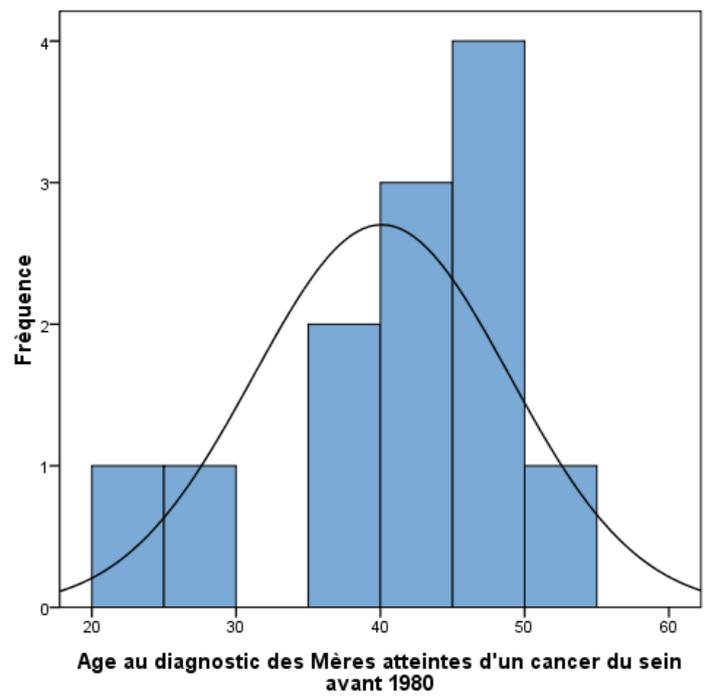
L'âge au diagnostic du cancer du cancer du sein des 12 mères ayant été atteintes avant 1980 et celui des 13 mères ayant été atteintes après 1980, suivent une loi normale (tableau 3, figures 4 et 5). Il n'existe pas de différence significative entre les variances de ces deux variables étudiées: Test de Levene (0,039:ddl1; ddl 23;  $p=0,844$ ) (tableau 4, figure 6).

**Tableau 3** Test de normalité pour l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes mères ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 13 mères ayant été atteintes après 1980

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au diagnostic des mères atteintes avant 1980</b>	0,208	12	0,161	0,878	12	0,083
<b>Age au diagnostic des mères atteintes après 1980</b>	0,092	13	0,200	0,989	13	0,999



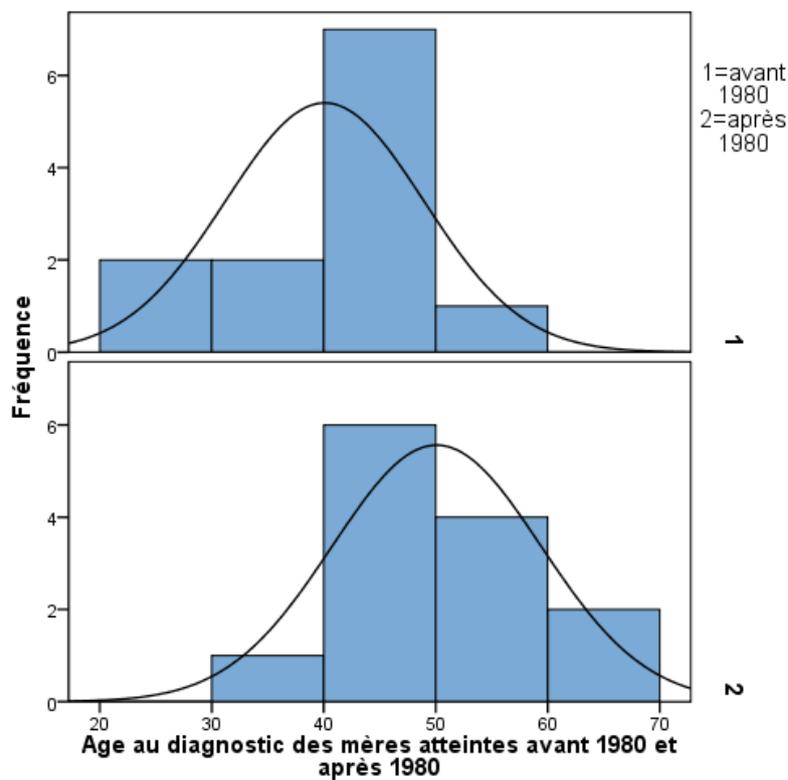
**Figure 4** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 mères ayant été atteintes après 1980



**Figure 5** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 mères ayant été atteintes avant 1980

**Tableau 4** Test d'égalité des Variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes mères ayant été atteintes avant 1980 et de celui des 13 mères ayant été atteintes après 1980

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
0,039	1	23	0,844



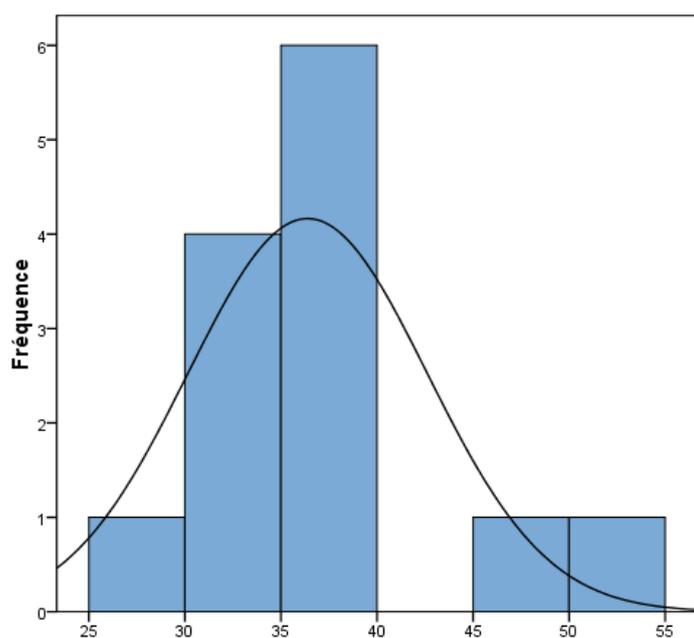
**Figure 6** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 mères atteintes avant 1980 et de celui des 13 mères atteintes après 1980

### **A3.7.3. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et de celui des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980**

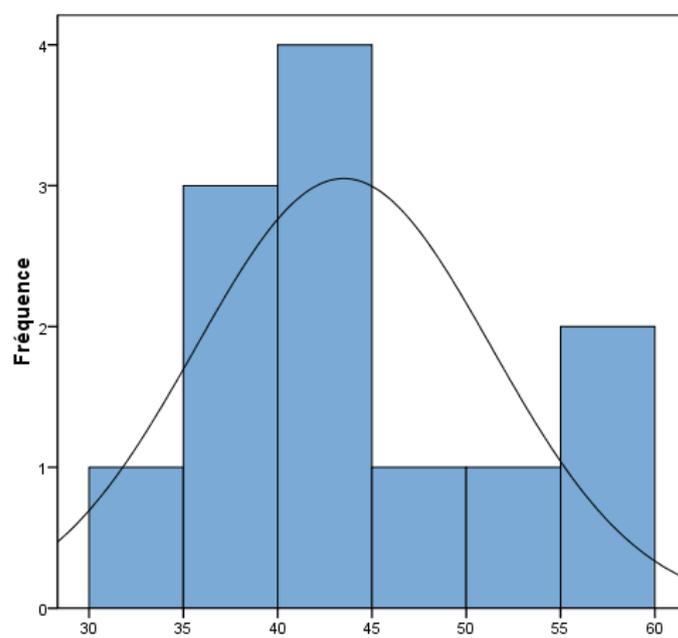
La distribution de l'âge au diagnostic du cancer du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et celle de l'âge au diagnostic des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980, suivent une loi normale (tableau 5, figures 7 et 8). Il n'existe pas de différence significative entre les variances de ces deux variables étudiées (tableau 6, figure 9): Test de Levene (0,039:ddl1 ; ddl 23 ; p=0,844).

**Tableau 5** Test de normalité pour l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et de celui des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au diagnostic des filles dont les mères ont été atteintes avant 1980</b>	0,192	12	0,200	0,928	12	0,361
<b>Age au diagnostic des filles dont les mères ont été atteintes après 1980</b>	0,183	13	0,200	0,925	13	0,291



**Figure 7** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980



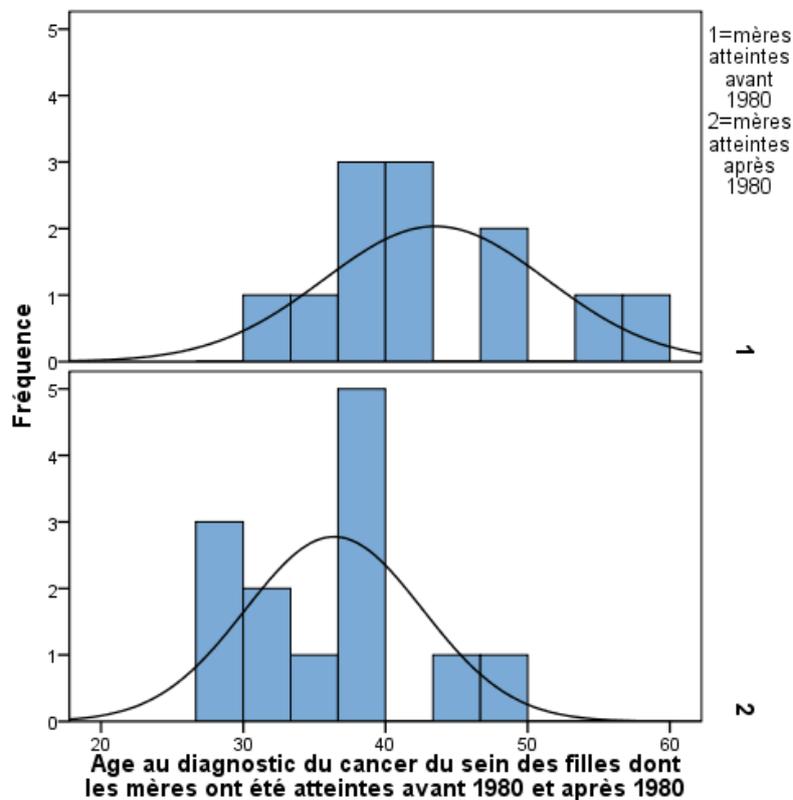
**Figure 8** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980

**Figure 7** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980

**Figure 8** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980

**Tableau 6** Test d'égalité des Variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et de celui des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
1,059	1	23	0,314



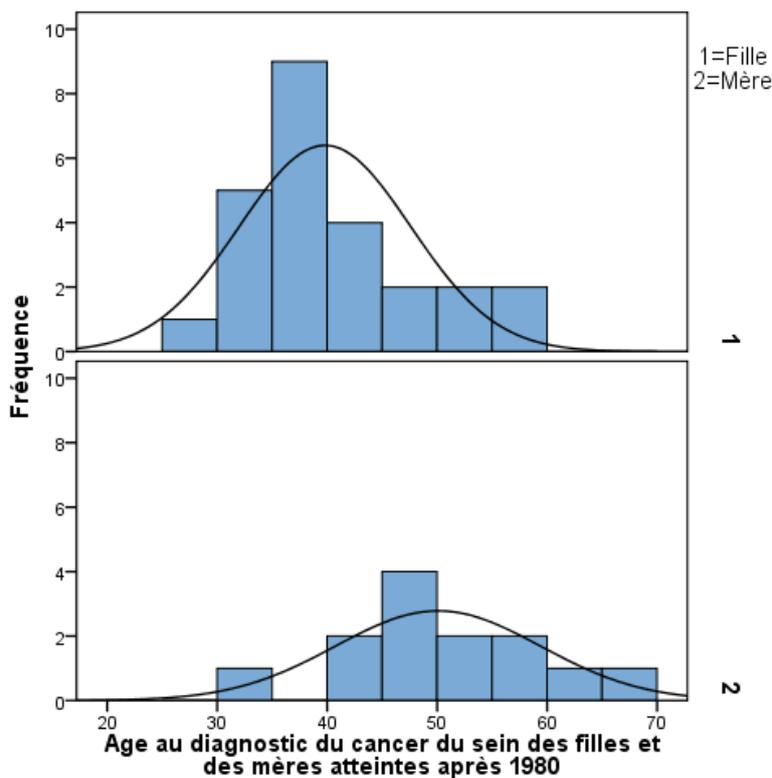
**Figure 9** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 et de celui des 13 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein après 1980

#### **A3.7.4. Vérification de la normalité de la distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 mères ayant été atteintes après 1980, et de l'égalité des variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 mères ayant été atteintes après 1980 et de celui des 25 filles ayant été atteintes après 1980**

La distribution de l'âge au diagnostic du cancer du cancer du sein des 13 mères ont été atteintes après 1980 et de celle de l'âge au diagnostic des 25 filles ayant été atteintes après 1980, suivent une loi normale. Notons que toutes les filles (n=25) ont été atteintes d'un premier cancer du sein après 1980. La distribution l'âge au diagnostic des 25 filles atteintes d'un cancer du sein a été étudiée dans le paragraphe A3.4.3 ci-dessus et celle de au diagnostic du cancer du cancer du sein des 13 mères ayant été atteintes après 1980 dans le paragraphe A3.6.2 ci-dessus. Il n'existe pas de différence significative entre les variances de ces deux variables étudiées (tableau 7 et figure 10): Test de Levene (0,443:ddl1 ; ddl 36 ; p=0,510).

**Tableau 7** Test d'égalité des Variances de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 13 mères diagnostiquées après 1980 et de celui des 25 filles diagnostiquées après 1980

<b>Test de Levene</b>			
<b>Statistique</b>	<b>ddl1</b>	<b>ddl2</b>	<b>p</b>
0,443	1	36	0,510



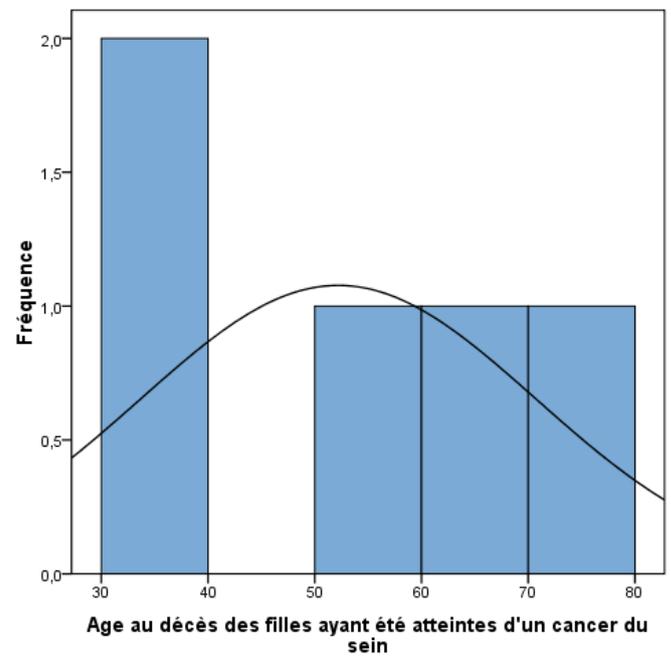
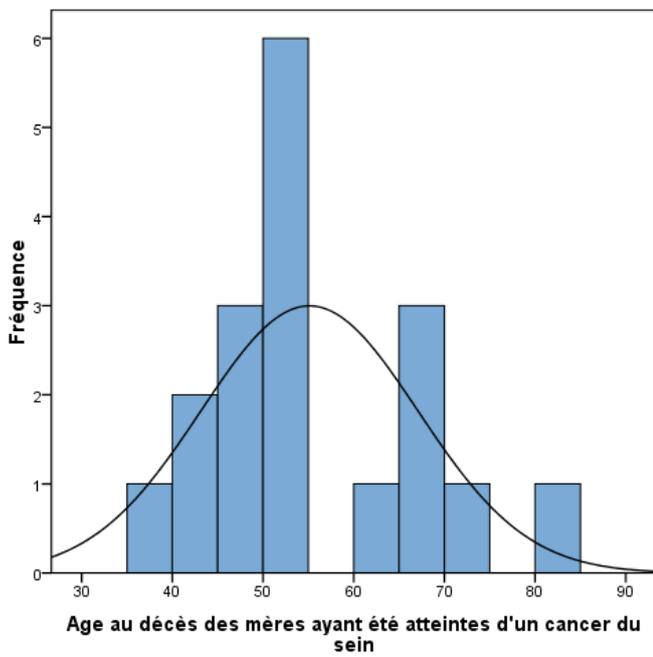
**Figure 10** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 25 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein après 1980 et de celui des 13 mères ayant été atteintes d'un cancer du sein après 1980

### A3.7.5. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au décès de 18 mères et de celui de 5 filles, ayant été atteintes d'un cancer du sein

La distribution de l'âge au décès des 18 mères ayant été atteintes d'un cancer du sein et de celui des 5 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein suivent une loi normale (tableau 8, figures 11 et 12). Il n'existe pas de différence significative entre les variances de ces deux variables étudiées (tableau 9, figure 13) : Test de Levene (1,447:ddl1 ; ddl 21 ; p=0,242).

**Tableau 8** Test de normalité pour l'âge au décès des 18 mères et celui des 5 filles, porteuses de *3600del11*, et ayant été atteintes d'un cancer du sein

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
Age au décès des mères	0,204	18	0,047	0,939	18	0,274
Age au décès des filles	0,224	5	0,200	0,920	5	0,532

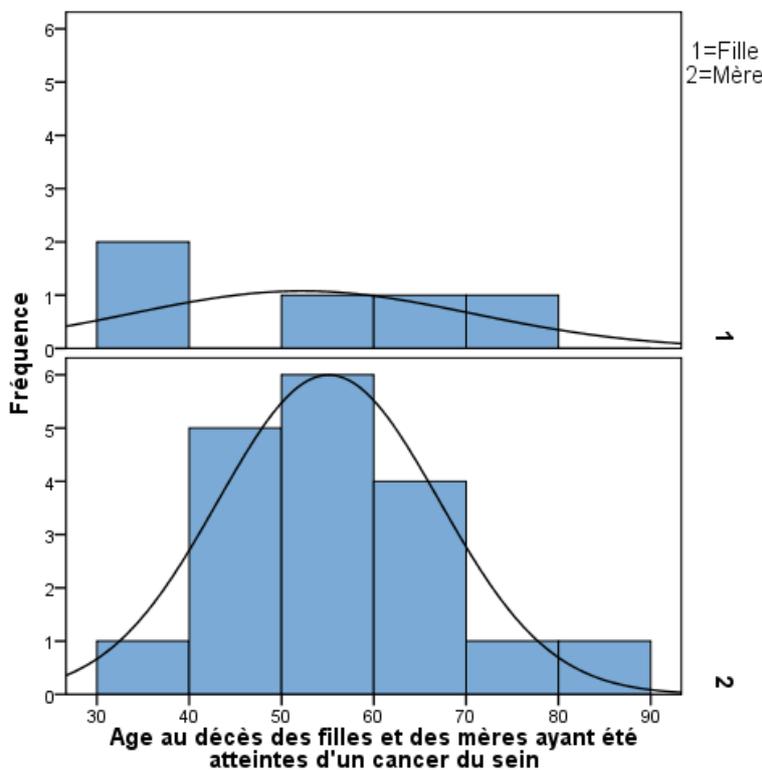


**Figure 11** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au décès des 18 mères ayant été atteintes d'un cancer du sein

**Figure 12** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au décès des 5 mères ayant été atteintes d'un cancer du sein

**Tableau 9** Test d'égalité des Variances de l'âge au décès des 18 mères et de celui des 5 filles ayant été atteintes d'un cancer du sein et porteuses de *3600del11*

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
1,447	1	21	0,242



**Figure 13** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au décès des 5 filles et de celui des 18 mères ayant été atteintes d'un cancer du sein

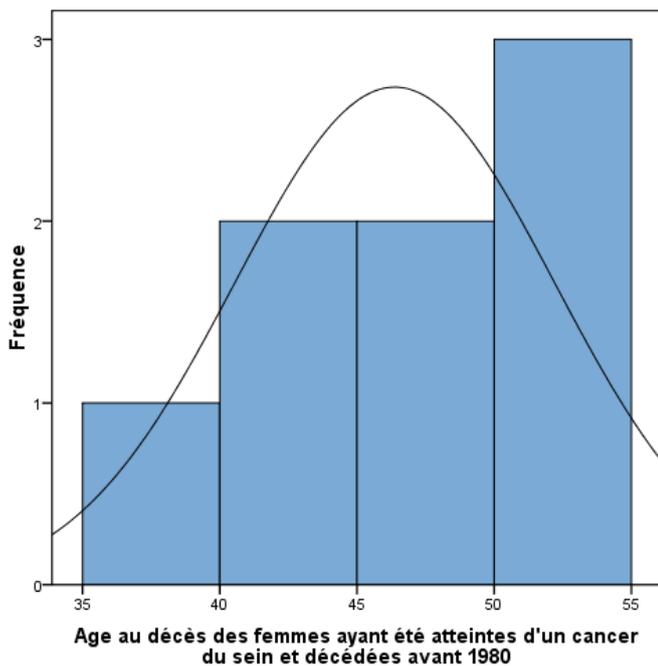
### A3.7.6. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au décès des 8 femmes (mères + filles) décédées avant 1980 et de celui de 15 femmes décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

La distribution de l'âge au décès des 8 femmes (mères + filles) dont le décès est survenu avant 1980 et celle de l'âge au décès des 15 femmes (mères+ filles) dont le décès est survenu après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein, suivent une loi normale (tableau 10, figures 14 et 15). Notons que les huit femmes décédées avant 1980 s'avèrent toutes des mères tandis que les 15 femmes décédées représentent l'ensemble des filles et des mères décédées après 1980.

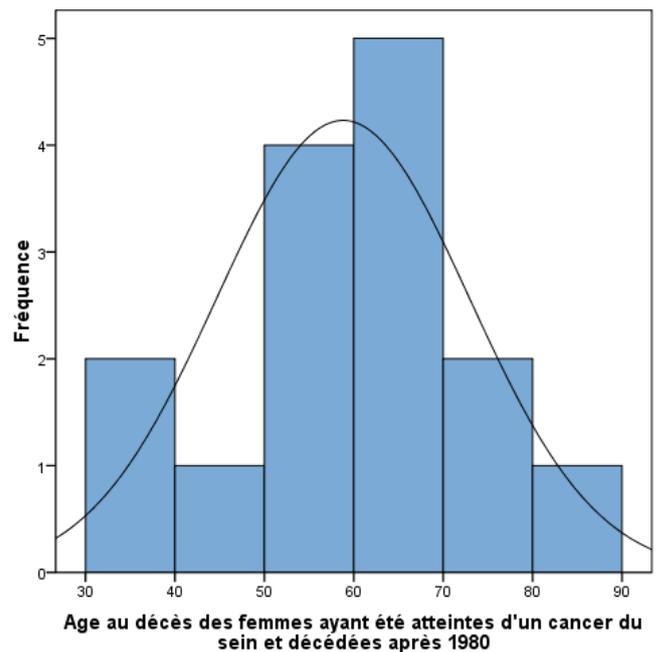
Il existe une différence significative entre les variances de ces deux variables étudiées (tableau 11, figure 16): Test de Levene (6,781:ddl1 ; ddl 21 ; p=0,017).

**Tableau 10** Test de normalité pour l'âge au décès des 8 femmes décédées avant 1980, et celui des 15 femmes décédées après 1980, porteuses de *3600del11* et ayant été atteintes d'un cancer du sein

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
Age au décès des femmes décédées avant 1980	0,168	8	0,200	0,966	8	0,868
Age au décès des femmes décédées après 1980	0,126	15	0,200	0,955	15	0,612



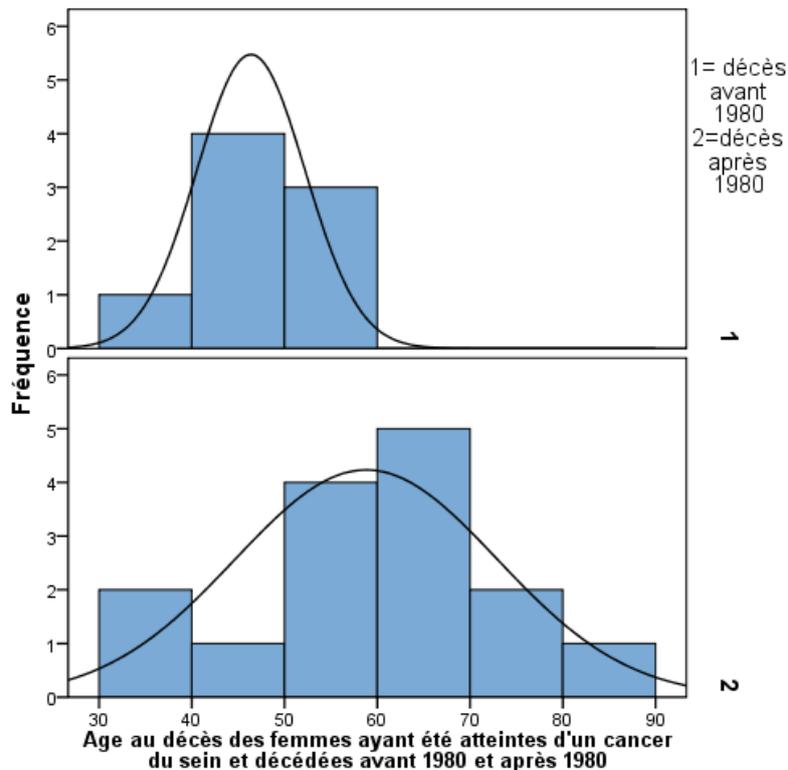
**Figure 14** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au décès des 8 femmes décédées avant 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein



**Figure 15** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au décès des 15 femmes décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

**Tableau 11** Test d'égalité des Variances de l'âge au décès des 8 femmes décédées avant 1980 et de celui des 15 femmes décédées après 1980, porteuses de *3600del11* et ayant été atteintes d'un cancer du sein

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
6,781	1	21	0,017*



**Figure 16** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au décès des 8 femmes décédées avant 1980 et de celui des 15 femmes décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

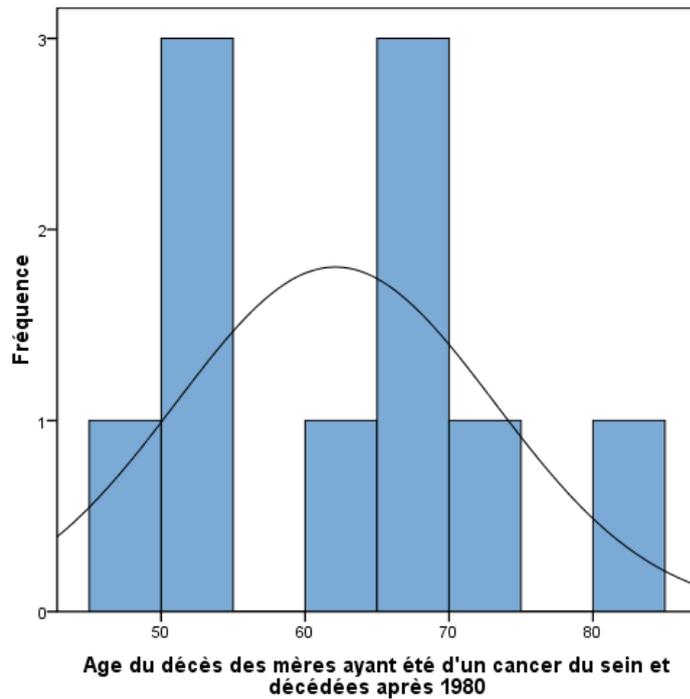
### A3.7.7. Vérification de la normalité de la distribution et de l'égalité des variances de l'âge au décès des 8 mères décédées avant 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

La distribution de l'âge au décès des 8 mères dont le décès est survenu avant 1980 et celle de l'âge au décès des 10 mères dont le décès est survenu après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein, suivent une loi normale.

Nous avons étudié dans le paragraphe précédent A3.7.6, la distribution de l'âge au décès des 8 femmes qui sont toutes des mères. Nous présentons dans le tableau suivant, le test de normalité de l'âge au décès des 10 mères dont le décès est survenu après 1980 (tableau 12, figure 17), seulement pour éviter la répétition. Notons qu'il existe une différence significative entre les variances de ces deux variables étudiées (tableau 13, figure 18) : Test de Levene (5,118: ddl 1; ddl 16;  $p=0,038$ ).

**Tableau 12** Test de normalité pour l'âge au décès des 8 mères décédées avant 1980, et celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

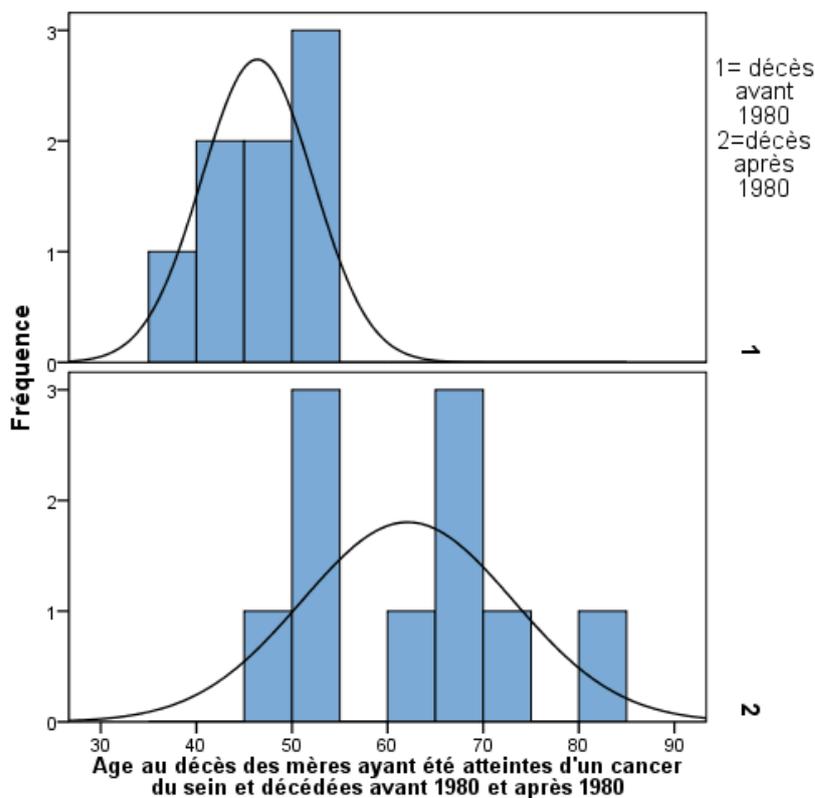
	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
Age au décès des mères décédées après 1980	0,195	10	0,200	0,934	10	0,493



**Figure 17** Histogramme et courbe de distribution de l'âge au décès des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

**Tableau 13** Test d'égalité des Variances de l'âge au décès des 8 mères décédées avant 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
5,118	1	16	0,038*



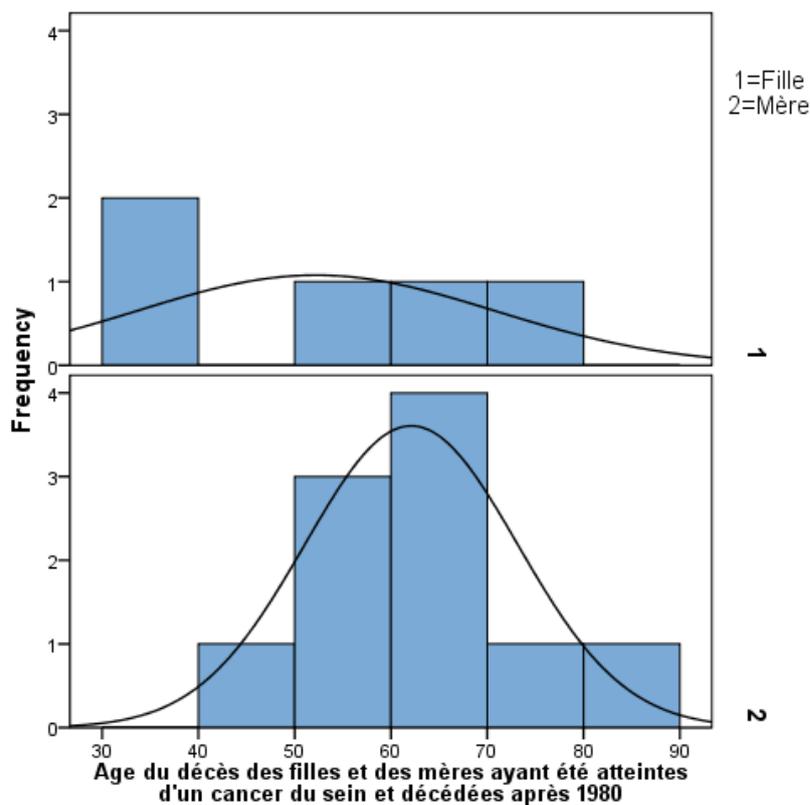
**Figure 18** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au décès des 8 mères décédées avant 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

### A3.7.8. Vérification de l'égalité des variances de l'âge au décès des 5 filles décédées après 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

Nous avons déjà étudié dans les paragraphes A3.7.5 et A3.7.7, la distribution de l'âge au décès des 5 filles dont le décès est survenu après 1980 et celle de l'âge au décès des 10 mères dont le décès est survenu après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein. Notons qu'il n'existe pas de différence significative entre les variances de ces deux variables étudiées (tableau 14 et figure 19) : Test de Levene (1,697:ddl 1; ddl 13;  $p=0,215$ ).

**Tableau 14** Test d'égalité des Variances de l'âge au décès des 5 filles décédées après 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

Test de Levene			
Statistique	ddl1	ddl2	p
1,697	1	13	0,215



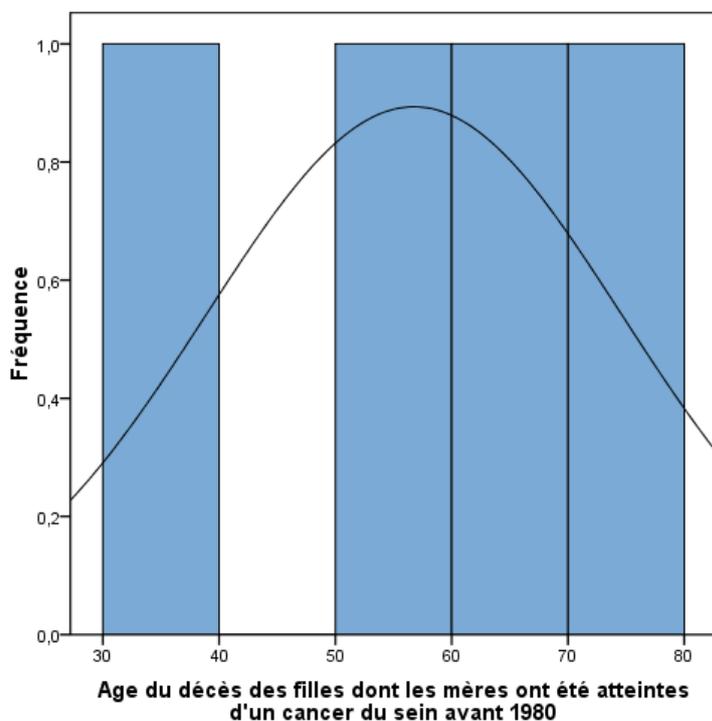
**Figure 19** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au décès des 5 filles décédées après 1980 et de celui des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

### A3.7.9. Vérification de la normalité de la distribution et description des caractéristiques de l'âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980

La distribution de l'âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 suit une loi normale (tableau 15 et figure 20).

**Tableau 15** Test de normalité pour l'âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	p	Statistique	ddl	p
<b>Age au décès des filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980</b>	0,167	4	.	0,997	4	0,989



**Figure 20** Histogrammes et courbes de distribution de l'âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980

### A3.8. Distribution des 15 variables utilisées dans l'étude de comparaison de l'âge au diagnostic du cancer du sein entre les femmes (mères+filles) puis entre les mères et les filles séparément avant et après 1980

#### A3.8.1. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères +filles) ayant été atteintes avant 1980 et des 38 femmes ayant été atteintes après 1980

**Tableau 1** Distribution de l'âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes (mères +filles) ayant été atteintes avant 1980 et des 38 femmes ayant été atteintes après 1980

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
<b>Age au diagnostic des femmes atteintes avant 1980 n=12</b>	40,08	42,00	36,25-46,50 (10)	22-50	8,86	78,447	2,56	34,46-45,71
<b>Age au diagnostic des femmes atteintes après 1980 n=38</b>	43,32	41,50	36,75-50,00 (13)	28-69	9,59	92,0061	1,56	40,16-46,47

### A3.8.2. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes mères ayant été atteintes avant 1980 et des 13 mères ayant été atteintes après 1980

**Tableau 2** Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 femmes mères ayant été atteintes avant 1980 et des 13 mères ayant été atteintes après 1980

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age au diagnostic des mères atteintes avant 1980 n=12	40,08	42,00	36,25-46,50 (10)	22-50	8,86	78,447	2,56	34,46-45,71
Age au diagnostic des mères atteintes après 1980 n=13	50,08	49,00	44,00-56,00 (12)	33-69	9,32	86,910	2,58	44,44-55,71

### A3.8.3. Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980

**Tableau 3** Distribution de la variable âge au diagnostic du cancer du sein des 12 filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 et des 13 filles dont les mères ont été atteintes après 1980

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age au diagnostic des filles dont les mères ont été atteintes avant 1980 n=12	43,50	41,50	37,50-49,75 (12)	33-57	7,84	61,545	2,26	38,52-48,48
Age au diagnostic des filles dont les mères ont été atteintes après 1980 n=13	36,38	37,00	31,00-38,50 (8)	28-50	6,22	38,756	1,73	32,62-40,15

### A3.8.4. Distribution de la variable âge au décès des 18 mères et des 5 filles, ayant été atteintes d'un cancer du sein

Tableau 4 Caractéristiques de l'âge au décès des 18 mères et des 5 filles, ayant été atteintes d'un cancer du sein

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age au décès des 18 mères n=18	55,11	51,00	47,00-66,00 (19)	36-80	11,97	143,399	2,82	49,16-61,07
Age au décès des 5 filles n=5	52,20	53,00	34,50-69,50 (35)	34-78	18,51	342,700	8,28	29,21-75,19

### A3.8.5. Distribution de la variable âge au décès des 8 femmes décédées avant 1980, et des 15 femmes décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

Tableau 5 Distribution de la variable âge au décès des 8 femmes décédées avant 1980, et des 15 femmes décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age au décès des femmes décédées avant 1980 n=8	46,38	47,50	41,75-50,75 (9)	36-54	5,83	33,982	2,06	41,50-51,25
Age au décès des femmes décédées après 1980 n=15	58,80	61,00	51,00-69,00 (18)	34-80	14,14	199,886	3,65	50,97-66,63

### A3.8.6. Distribution de la variable âge au décès des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

Tableau 6 Distribution de la variable âge au décès des 10 mères décédées après 1980, ayant été atteintes d'un cancer du sein

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age au décès des	62,10	64,00	51,00-70,00 (19)	47-80	11,06	122,322	3,49	54,19-70,01

mères  
décédées  
après  
1980  
n=10

---

### A3.8.7. Distribution de la variable âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980

Tableau 7 Distribution de la variable âge au décès des 4 filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980

	Moyenne	Médiane	Intervalle interquartile	Minimum-maximum	Ecart-type	Variance	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%
Age au décès des filles dont les mères ont été atteintes d'un cancer du sein avant 1980 n=4	56,75	57,00	39,50-73,75 (34)	35-78	17,86	318,917	8,93	28,33-85,17

---

## **Annexe 4 Communication Poster**

**7èmes Assises de Génétique Humaine et Médicale Janvier 2014**

### **Étude des caractéristiques anatomo-pathologiques de la mutation *BRCA1 3600del11* chez les femmes atteintes d'un cancer familial du sein et/ou de l'ovaire dans la région Lorraine**

Rachelle El Tannouri<sup>1,2,3</sup>, Elisabeth Luporsi<sup>1,4</sup>, Eliane Albuisson<sup>2,5,6</sup>, Christine Maugard<sup>7</sup>, Dominique Saint-Dizier<sup>4</sup>, Myriam Bronner<sup>3</sup>, Joanna Sokolowska<sup>3</sup>, Philippe Jonveaux<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>INSERM U954,

<sup>2</sup>Université de Lorraine,

<sup>3</sup>Laboratoire de génétique CHU Nancy,

<sup>4</sup>Institut de Cancérologie de Lorraine,

<sup>5</sup>IECL CNRS UMR 7502,

<sup>6</sup>CHU de Nancy,

<sup>7</sup>CHU de Strasbourg

#### **Introduction**

La grande majorité des mutations délétères identifiées sur le gène *BRCA1* sont des mutations « privées ». Cependant, certaines d'entre elles proviennent d'un ancêtre commun, à l'origine d'un effet fondateur, telle que la mutation *3600del11* (c.3481\_3491del11, p.Glu1161Phefs\*3). Cette mutation est localisée en France pour 82% des familles porteuses, 85% d'entre elles étant originaires du quart Nord-Est. Elle représente respectivement 51,5% et 42,0% de toutes les mutations du gène *BRCA1* des familles lorraines et alsaciennes atteintes d'un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Parmi les 27 cas-index ayant consulté en Alsace et présentant une mutation de *BRCA1*, 37% sont porteurs de cette mutation, tous issus de familles originaires des Vosges. L'existence d'un haplotype commun est venue confirmer l'existence d'un effet fondateur.

#### **Objectifs**

- Préciser les caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer du sein chez des patientes porteuses de la mutation *3600del11*.
- Comparer ces caractéristiques à celles du cancer du sein de la population des femmes porteuses d'autres mutations sur *BRCA1*.

#### **Matériel**

- Une cohorte de 404 patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* recrutées à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) sur la période s'étendant de 1995 à 2013.
- Cent quatre vingt d'entre elles (45%) issues de 89 familles différentes sont associées à la mutation *3600del11*.

## Méthodes

Les données génétiques ont été recueillies à partir des dossiers familiaux et les données cliniques et anatomo-pathologiques à partir des dossiers médicaux des patientes de l'ICL. Le logiciel SPSS 20 a été utilisé pour la réalisation des premières analyses statistiques.

## Résultats

Cent-vingt sept des patientes porteuses de la mutation *3600del11* ont été atteintes d'un cancer et 122 ont développé un premier cancer de type sein ou ovaire : 91 (71.7%) un cancer du sein, 31(24.4%) un cancer de l'ovaire. Dix-neuf pour cent des patientes atteintes ont développé un cancer du sein bilatéral et 10% un cancer du sein suivi d'un cancer de l'ovaire. L'âge moyen au diagnostic des patientes atteintes d'un premier cancer du sein est de 43 ans (37% <40 ans) et celui des patientes atteintes d'un premier cancer de l'ovaire de 54 ans. Sur les 65 patientes atteintes d'un cancer du sein pour lesquelles nous disposons du statut des récepteurs hormonaux (RH), 28% sont RH+ (au moins l'un des deux types de récepteurs hormonaux : récepteurs aux œstrogènes (RE) ou récepteurs à la progestérone (RP) est exprimé). Parmi les 32 patientes atteintes d'un cancer du sein pour lesquelles nous disposons du statut HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), 66% ont un statut triple négatif (RH-HeR2-), 95% d'entre elles sont des carcinomes canaux infiltrants et 90% sont de grade 3.

## Conclusion et perspectives

Dans la littérature, le pourcentage de tumeurs triple négatives chez les femmes présentant une mutation du gène *BRCAl* varie de 60 à 80 % selon les études. Nos résultats portant sur une population de femmes porteuses de la mutation *3600del11* retrouvent des valeurs voisines. Une analyse plus complète sur une cohorte plus étendue devrait nous permettre de comparer les caractéristiques anatomo-pathologiques du cancer du sein des patientes porteuses de la mutation *3600del11* à celles des patientes porteuses d'autres mutations sur *BRCAl*.

## Annexe 5 Article publié dans *Familial Cancer*

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10689-017-9999-4>

### Is there a genetic anticipation in breast and/or ovarian cancer families with the germline c.3481\_3491del11 mutation?

El Tannouri R.<sup>1</sup>, Albuissou E.<sup>2</sup>, Jonveaux P.<sup>3</sup>, Luporsi E.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>INSERM U954, University of Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>2</sup>IECL CNRS, UMR 7502, BIOBASE, Pôle S<sup>2</sup>R, CHRU Nancy, InSciDens, Faculty of Medicine, University of Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>3</sup>INSERM U954, University of Lorraine, Human Genetics Laboratory, CHU Brabois Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>4</sup>INSERM U954, University of Lorraine, Institute of Oncology of Lorraine (ICL Alexis Vautrin), Vandœuvre-lès-Nancy, France

#### Abstract

The aim of the current analysis is to evaluate any differences of breast or ovarian cancer age at diagnosis between mothers and daughters carrying the c.3481\_3491del11 mutation in the *BRCA1* gene.

A study cohort of 38 women carrying the c.3481\_3491del11 mutation and affected by first breast or ovarian cancer who reported a first breast or ovarian cancer in their mother carrying the c.3481\_3491del11 mutation, was identified in 37 different families including members with breast and/or ovarian cancer at the Oncology Institute of Lorraine. Twelve mothers underwent genetic testing. Twenty five pairs of the 38 mothers-daughters pairs with c.3481\_3491del11 mutation were affected by breast cancer and 13 pairs by ovarian cancer.

Clinical and genetic data were collected from medical files and family pedigrees. Analyses were conducted for each cancer type. We investigated an early breast cancer detection effect due to early screening programs and also an increased breast tumor aggression. Since major improvements in breast cancer clinical management and imaging techniques appeared after 1980, we compared the age at breast cancer diagnosis and the age at death in mothers and daughters before and after 1980, first, in the group of women including mothers and daughters taken together and then in mothers and daughters separately.

The mean age at breast cancer diagnosis was 45.28±10.27 years in mothers and 39.80±7.79 years in daughters (p=0.026). The difference of age at ovarian cancer diagnosis in mother-daughter pairs was 8.62±12.76 years (p=0.032).

When considering the group of women including mothers and daughters taken together, no significant difference of age at breast cancer diagnosis was found between women affected

before 1980 and those affected after 1980 ( $p=0.577$ ). However, the age at death increased in these women after 1980 ( $p=0.026$ ).

Comparison of age at breast cancer diagnosis in mothers and daughters separately, showed that daughters were affected at an earlier age after 1980 ( $p=0.002$ ).

Daughters had a poor prognosis and died earlier than mothers after 1980. Our results may have reflected genetic anticipation in c.3481\_3491del11 mutation breast and ovarian cancer families.

In order to confirm our findings, a larger cohort would provide more precision to the difference of ages at breast or ovarian cancer diagnosis between mothers and daughters and more powerful statistical analyses. Increased aggression in daughters' tumors compared to those of mothers could be also considered as a parameter of genetic anticipation. Complete information on tumor profile and proliferation would allow us to study genetic anticipation by comparing the tumor phenotypes between mothers and daughters in the future.

**Keywords** *BRCA1*, breast cancer, c.3481\_3491del11, genetic anticipation, ovarian cancer

## **Introduction**

Genetic anticipation is the observation of progressively earlier age of onset or an increase of severity of clinical features of a genetic disorder as it is passed on to the next generation [1].

In cancer, evidence of anticipation has been observed in several hereditary cancer syndromes, such as familial leukemia [213,214], hereditary non-polyposis colorectal cancer [215,216], Li-Fraumeni Syndrome [217,218], hereditary breast and ovarian cancer associated to *BRCA1* and *BRCA2* mutations [1,219-221]. Telomere shortening has been described as a mechanism of anticipation in genetic disorders such as dyskeratosis congenital [224], Li-Fraumeni Syndrome [218] as well as familial breast cancer associated with *BRCA1* and *BRCA2* inherited mutations [219].

The *BRCA1* and *BRCA2* are tumor suppressors and key genes in transcription and DNA damage repair [115,14]. It has been estimated that 5-10% of all breast and ovarian cancers are hereditary. A significant part of this percentage can be ascribed to mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes [15]. Linkage studies have estimated that the *BRCA1* gene is involved in 45

% of hereditary breast cancer-only families and 80% of breast and ovarian cancer families [171,17]. The average cumulative risks in *BRCA1* mutation carriers by age 70 years are 65% for breast cancer and 39% for ovarian cancer [18]. Over 1000 alterations in the *BRCA1* gene have been documented. The incidence of mutations in high-risk families varies widely among different populations; some present a wide spectrum of different mutations, while in particular ethnic groups' specific mutations show a high frequency due to a "founder" effect [19]. In the French population, prevalence of *BRCA1* mutations has been reported in few studies [20,21]. In 2004, of 27 index cases, the c.3481\_3491del11 (BIC: 3600del11) mutation in the *BRCA1* gene accounted for 37% [21]. The haplotype analysis of these families, all originating from Alsace-Lorraine (North-East of France), revealed the presence of a common allele, indicating a founder effect [21]. Although this mutation is found in many different geographical areas, it seems it is more common in France [19].

Genetic anticipation in inherited breast and/or ovarian cancer families has not been the subject of intensive investigation. Most reports of anticipation in *BRCA1* or *BRCA2* breast or ovarian cancer have been based on relatively small data sets and/or have included genetically uncharacterized patients. Alternate explanations for the earlier age of diagnosis in younger generations such as a birth cohort effect or an early detection of cancers by extensive screening or surveillance programs effect cannot be excluded. Additionally, information regarding previous oophorectomy that may have influenced age at diagnosis in older and younger generations was not included in previous analyses.

Dagan and Gershoni-Baruch [220] reported a non-significant difference in age at breast cancer diagnosis in Ashkenazi mothers and daughters carrying a *BRCA1* mutation. Peixoto et al. [221] observed a significant younger age at ovarian cancer diagnosis in the youngest generation in families with demonstrated germline *BRCA1/BRCA2* mutations. More recently, in a paper from Spain [219], the average age of breast cancer diagnosis declined by 6.8 years

between mothers and daughters in *BRCA1* families. In Texas [221], the median age of diagnosis declined by 6 years in a single generation, from 48 to 42 years. In 2014, a Korean study [284] found an expected difference in age at diagnosis of breast or ovarian cancer of 17.99 years between two generations of patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Investigations about genetic anticipation in *BRCA1* families may help understand why breast and ovarian tumors related to *BRCA1* are diagnosed at young ages with an aggressive phenotype (triple negative breast cancer and high grade and advanced stage ovarian cancer) and can provide further insight into the timing of screening initiation and starting other interventions that will be critical in preventing cancers in future generations. To our knowledge, no study has previously described the genetic anticipation in familial breast or ovarian cancer in France. The main objective of the current analysis was to evaluate any trends in breast or ovarian cancer age at diagnosis within mother-daughter pairs with the c.3481\_3491del11 mutation including only patients with a positive carrier status and/or a very high probability of carrying a *BRCA1* mutation.

### **Improvements in imaging techniques and clinical management after 1980**

Since 1970, mammography has been used as a technique in the detection of breast cancer [23]. During the 1980s and the 1990s, quality of mammograms has improved [24-27]. Since 1980, there was an increase in the number of mammography machines operating in France [28] and marked changes in rates of mammography have been observed. According to the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE), breast cancer incidence increased 1.4% per year over the 1980-2012 period [29]. Biennial mammography screening has been proposed to women older than 50 years since 1989 in Alsace [30] (North-east of France) and since 1996 in Lorraine (North-east of France) [31] and over the whole country since 2004 based on one mammography every second year for every woman aged between 50 and 74 years [32].

Also, evolution of breast cancer treatment occurred after 1980; refined chemotherapy regimens such as anthracycline based chemotherapy introduced in 1980 [266], targeted drugs such as tamoxifen introduced in France in 1976 for metastatic breast cancer hormonal therapy and by the early 1980s, in the adjuvant setting [259] and trastuzumab (Herceptin) approved in 1998 [35], and improvements in radiation techniques during 1970-1980 [36], have increased survival rates and reduced the risk of cancer recurrence [36-40].

### **Other objectives**

To prevent misinterpretation due to an eventual year of diagnosis cohort effect and/or early screening programs, and because major improvements in breast cancer imaging techniques and clinical management appeared after 1980, we evaluated the difference of age at diagnosis between mothers and daughters before and after 1980. Also, information on breast cancer pre-diagnosis oophorectomy was verified for mothers and daughters.

Information on tumor profile was incomplete as well as on tumor proliferation in mothers and daughters. In order to investigate increased breast tumor aggression in daughters, we considered the age at death of mothers and daughters taking into consideration the clinical management improvements after 1980.

## **Materials and methods**

### **Patients**

Within the population who were referred to our oncogenetic clinic at the Lorraine Oncology Institute and who underwent genetic testing for *BRCA1* and *BRCA2*, we identified 404 women carrying a *BRCA1* mutation. For each woman, mutation analysis was initiated after a written informed consent was signed. All women received genetic counseling before and after genetic testing. Interestingly, 45% (180 of 404) of women with detected *BRCA1* mutation had the germline c.3481\_3491del11 mutation. These women were members of 89 different families with breast and/or ovarian cancer cases.

The pedigrees and the medical charts of 180 women with the c.3481\_3491del11 mutation, who received genetic testing between October 1994 and January 2012, were reviewed.

Of the 180 women carrying the c.3481\_3491del11 mutation, 58 were not affected by cancer.

Ninety one patients were affected by breast cancer between November 1977 and August 2012 and 31 with ovarian cancer between July 1989 and January 2012. The mean age at diagnosis was 43.64 years ( $\pm 10.04$  years) for women with first breast cancer and 54.16 years ( $\pm 9.58$  years) for women with first ovarian cancer.

Thirty eight women carrying the c.3481\_3491del11 mutation and affected by first breast or ovarian cancer who reported a first breast or ovarian cancer in their mother carrying the c.3481\_3491del11 mutation were eligible for the study.

The 38 mothers-daughters pairs were identified in 37 different families including members with breast and/or ovarian cancer. The 37 family pedigrees were analyzed. According to the family history of the 38 women carrying the c.3481\_3491del11 mutation, the parental side of inheritance was maternal.

Twenty five pairs of the 38 mothers-daughters pairs were affected by breast cancer and 13 pairs by ovarian cancer.

Of the 38 mothers included in our study, 26 mothers did not undergo *BRCA1/BRCA2* testing and were identified in their daughters' family pedigrees. To include these mothers, we estimated retrospectively the probability of having a *BRCA1* mutation using the BOADICEA software version 3. When available, data on estrogen receptor ER, progesterone receptor PR and human epidermal growth factor receptor 2, HER2 has been taken into account in our analysis using the BOADICEA software. The probability of carrying a *BRCA1* mutation was over 75% in mothers without genetic testing.

Women carrying the c.3481\_3491del11 mutation affected by breast or ovarian cancer whose mothers were affected by a different type of cancer were excluded from our study. Women carrying the c.3481\_3491del11 mutation affected by breast or ovarian cancer, of which the parental side of inheritance was paternal were also excluded from our study.

### **Patients affected by breast cancer before and after 1980**

Among the 25 mothers and daughters pairs affected by breast cancer, 12 mothers were diagnosed before 1980 and 13 mothers after 1980. The 25 daughters affected by breast cancer were all diagnosed after 1980.

### **Data collection**

To determine the age at breast or ovarian cancer diagnosis and the age of death, information on the 38 daughters and the 12 mothers who received genetic testing at the Lorraine Oncology Institute, was collected from medical files. Date of oophorectomy and information on tumor profile were also retrieved from medical files.

Date of birth, date at diagnosis and date of death of the 26 mothers who did not undergo *BRCA1/BRCA2* testing and who underwent treatment in another medical center was collected from the family pedigrees charts.

## **Statistical analyses**

### **Comparison of age at breast and ovarian cancer diagnosis between mothers and daughters**

Variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or as median and range or as median and interquartile range (IQR). A Shapiro-Wilk's test was used to test the normality of the distributions. The age at diagnosis was considered as normally distributed for both mothers and daughters with breast or ovarian cancer. A paired T-test was used to perform the comparisons. A Pearson correlation analysis was performed between ages at diagnosis of mothers and daughters. Analyses were conducted for each cancer type.

### **Comparison of age at breast cancer diagnosis between mothers and daughters before and after 1980**

In order to prevent misinterpretation due to an eventual year of diagnosis cohort effect and/or early screening programs, since major improvements in breast cancer imaging techniques appeared after 1980, we compared the age at breast cancer diagnosis before and after 1980, in the whole group of women first (mothers and daughters taken together) and then in mothers and daughters separately.

### **Comparison of age at death between mothers and daughters affected by breast cancer before and after 1980**

Information on tumor profile was incomplete as well as on tumor proliferation in mothers and daughters. But, the age at death was available for 18 mothers and 5 daughters with breast cancer. Improvements in breast cancer clinical management appeared after 1980. Hence, in order to investigate on increased breast tumor aggression in daughters, we compared the age at death before and after 1980 in the whole group of women first (mothers and daughters taken together) and then in mothers and daughters separately.

A Shapiro-Wilk's test was also used to test the normality of the distributions. Age at diagnosis was not normally distributed in the small groups of women (mothers and daughters taken together then mothers and daughters separately). We used a Mann-Whitney test to perform the age at diagnosis and the age at death comparisons before and after 1980.

Statistical analyses were performed using SPSS software version 22. A p value <0.05 was considered statistically significant.

## **Results**

Twenty five pairs of the 38 mothers-daughters pairs with c.3481\_3491del11 mutation were affected by breast cancer and 13 pairs by ovarian cancer (Table 1). Breast cancer was diagnosed in mothers between 1943 and 2003 and in daughters between 1981 and 2011. Ovarian cancer was diagnosed in mothers between 1966 and 2010 and in daughters between 1990 and 2012.

In the 25 mothers-daughters pairs with first breast cancer, the mean age at diagnosis was  $45.28 \pm 10.27$  years for mothers compared to  $39.80 \pm 7.79$  years in daughters (Table 2). Breast cancer was diagnosed at an average of  $5.48 \pm 11.57$  years earlier in daughters ( $p=0.026$ ). In the 13 mothers-daughters pairs with first ovarian cancer, a statistically significant younger age was found in daughters ( $48.62 \pm 8.58$  vs. mothers  $57.23 \pm 12.33$ ; difference of age at diagnosis,  $8.62 \pm 12.76$ ,  $p=0.032$ ). There was no correlation between mothers and daughters ages at first breast cancer diagnosis ( $r=0.201$ ,  $p=0.335$ ). No correlation was found between mothers and daughters ages at first ovarian cancer diagnosis ( $r=0.296$ ,  $p=0.326$ ).

In the group of women including mothers and daughters taken together, there was no significant difference ( $p=0.577$ ) of age at breast cancer diagnosis between women diagnosed before 1980 ( $n=12$ ) and women diagnosed after 1980 ( $n=38$ ) (Table 3).

When considering mothers and daughters separately, a statistically significant older age at breast cancer diagnosis was found in mothers affected after 1980 when compared with mothers affected before 1980 (50.08 vs. 40.08 years,  $p=0.016$ ). Breast cancer was diagnosed earlier in daughters whose mothers were diagnosed after 1980 than in daughters whose mothers were diagnosed before 1980 (36.38 vs. 43.50 years,  $p=0.018$ ).

All daughters were diagnosed with breast cancer after 1980. The age of breast cancer diagnosis in daughters was approximately ten years earlier than in mothers affected after 1980 (39.80 vs. 50.08 years,  $p=0.002$ ).

Among the 23 deaths (18 mothers and 5 daughters), 8 occurred before 1980 and 15 after 1980. No significant difference was found in the age of death (table 4) between mothers and daughters affected by breast cancer and carrying the c.3481\_3491del11 mutation ( $p=0.681$ ).

Considering women who were affected by breast cancer, the age of death for those who died before 1980 was significantly earlier than in women who died after 1980 ( $p=0.026$ ) (table 5). The difference of age at death was more important when considering only mothers ( $p=0.005$ ). All daughters died after 1980. Death occurred in daughters approximately 10 years prior than in mothers who died after 1980 (52.20 vs. 62.10 years) but this observation was not statistically significant ( $p=0.297$ ). We noticed that the age at death of the daughter whose mother was affected after 1980 was earlier than in daughters whose mothers were affected before 1980.

## **Discussion**

We found a significant difference of age at breast or ovarian diagnosis between mothers and daughters pairs carrying the c.3481\_3491del11 mutation, which was consistent with the findings of recent studies on genetic anticipation in breast and ovarian cancer families related to *BRCA1* or *BRCA2* [219,221,221,41]. Litton et al. [221] indicated a mean age at breast

cancer diagnosis associated with *BRCA1* or *BRCA2* of 47.55 years in the older generation and 39.55 years in the younger generation. In a study by Martinez Delgado et al. [219], the mean age of breast cancer diagnosis associated with *BRCA1* was 47.6 years in mothers and 40.2 years in daughters. The mean age at breast cancer diagnosis that we found in mothers (45.28 years) was more similar to that found in the parents' generation in a very recent American study by Guindalini et al. [41] than that found in mothers in Martinez Delgado et al. [219] and in the old generation in Litton et al. [221]. However, the mean age at breast cancer diagnosis that we found in daughters (39.80 years) was similar to that found in the young generation in Litton et al. and in daughters in Martinez Delgado et al. and in the probands' generation in Guindalini et al. (40.2 years). The ages at ovarian cancer diagnosis in mothers and daughters with c.3481\_3491del11 mutation were consistent with the findings of a Portuguese study [221] in old and young generations of *BRCA1/2* families (57.7 years in the old generation vs. 48.3 in the young generation).

Prophylactic oophorectomy was offered in France to women over the age of 40 years since 1994 and prophylactic salpingo-oophorectomy since 2002 [42]. According to the information available in mothers and daughters medical records, none had undergone oophorectomy or salpingo-oophorectomy before first breast cancer diagnosis. Mothers, for whom information on surgical interventions was not available in our medical center, were diagnosed with breast cancer before 1994. Hence, these mothers had not undergone a prophylactic oophorectomy.

Most of the 25 daughters were diagnosed with breast cancer between 30 and 40 years. This observation could be due to an early detection of cancers by early screening using imaging techniques such as mammography that has been proven to detect breast cancer at an early stage. We reviewed the daughters' medical files and found that among the 18 daughters for whom information was available (72%), 15 were first diagnosed with breast cancer during a clinical breast examination. These patients were referred to our oncology clinic after a self-

discovery of a breast cancer symptom such as finding a breast lump or changes in size of breast or having felt pain in breast region. Thus, 83% among the majority of daughters was not first diagnosed with imaging techniques. However, we could not exclude that the early age at diagnosis in these women could be due to an extensive self-examination: these women were possibly aware of the genetic predisposition to breast cancer since their mothers and relatives were previously affected.

To investigate more about an early breast cancer detection effect due to early extensive screening or surveillance programs, we analyzed the age at breast cancer diagnosis in women (mothers and daughters taken together), and in mothers and daughters separately before 1980 and after 1980. The age at breast cancer diagnosis did not differ between women affected before 1980 and after 1980. When considering only mothers, the mean age at diagnosis before 1980 was less than that found after 1980 (40.08 years vs. 43.32 years). This result did not show anticipation in age at diagnosis after 1980. Taking into consideration that mothers in whom breast cancer was detected before 1980 were born between the First World War and the Second World War, this observation could be due to an exposure to environmental risk factors such as endocrine disruptors particularly to dichlorodiphenyltri-chloroethane or DDT [43-300] during 1940-1970 [296]. We could not investigate this hypothesis because we do not have data on environmental exposures.

Daughters whose mothers were affected after 1980 had an earlier age at breast cancer diagnosis compared to that of the daughters whose mothers were affected before 1980 (36.38 years vs. 43.50 years). After 1980, daughters had an earlier age at breast cancer diagnosis compared to that of mothers (39.8 years vs. 50.08 years). These results were not due to the annual mammogram for women with a high risk of breast and/or ovarian cancer [49]. In France, the annual screening has been recommended over the age of 30 years since 1998 and has been offered in Lorraine starting 2000. Additionally, 13 daughters were diagnosed with

breast cancer before 2000 and did not undergo a genetic testing before the diagnosis. Therefore the early age at breast cancer diagnosis in the 25 daughters did not seem to be the consequence of the early screening program.

The mean age at death was significantly larger in women or mothers who died after 1980 than women or mothers who died before 1980 respectively which was probably due to the evolution in breast cancer treatment and screening. But, after 1980, age at death in daughters was less than in mothers. This result, however not statistically significant due to the small dataset, was remarkably interesting because one would have expected the opposite trend. Four of the 5 daughters who died after 1980 were ER negative and PR negative and thus had aggressive breast cancer. Additionally, we noticed that the daughter whose mother was affected after 1980 died earlier than daughters whose mothers were affected before 1980.

In conclusion, considering women in our study (mothers and daughters taken together), the mean age at breast cancer diagnosis did not differ before and after 1980 but the mean age at death increased after 1980. Therefore, the age at breast cancer diagnosis in women seems not to be affected by the early detection program but the age at death seems to be related to the treatment progress. When considering our analysis on mothers and daughters separately, the results showed that daughters had an earlier age at breast cancer diagnosis after 1980 compared to that of mothers. Despite the early screening program and the treatment progress after 1980, daughters had aggressive breast cancer and died earlier than mothers. Therefore, the earlier age at breast cancer diagnosis and the earlier age at death and the aggressive breast cancer that we found in daughters may have reflected the influence of a genetic anticipation in c.3481\_3491del11 breast cancer families.

The statistically significant younger age at ovarian cancer diagnosis that we found in daughters could be considered as evidence for genetic anticipation in c.3481\_3491del11

ovarian cancer families. Actually, there is no screening program for ovarian cancer: abdominal and transvaginal ultrasounds are used to diagnose ovarian cancer in symptomatic women and do not allow an early detection of ovarian cancer due to their limited effectiveness. Up to 95 % of *BRCA1* carriers are diagnosed at an advanced stage (III/IV) [203], when prognosis is poor. Unfortunately, eighty six percent of the ovarian tumors related to the c.3481\_3491del11 mutation were diagnosed at stage III/IV at the Lorraine Oncology Institute.

Our study has limitations. We could not compare the breast tumor profile between mothers and daughters because data on the tumor characteristics were incomplete for patients for whom we did the genetic testing at the Lorraine Oncology Institute but underwent treatment in another medical center. We could not study the progression of tumors in daughters comparing to that of the mothers because we do not have data on the expression of the proliferation marker Ki-67 since measuring the proliferation antigen Ki-67 started in 2010 at the Lorraine Oncology Institute. We could not compare our findings to the results of another French study because no study has been conducted regarding genetic anticipation in families with high risk of developing breast and/or ovarian cancer in the French population.

## **Conclusion**

This is the first study concerning genetic anticipation of hereditary breast and ovarian cancer related to a *BRCA1* mutation in the French population. We provided results that may have reflected the influence of genetic anticipation in the c.3481\_3491del11 mutation breast and ovarian cancer families. A larger cohort would provide more precision to the difference of ages at breast or ovarian cancer diagnosis between mothers and daughters, therefore, more powerful statistical analysis. Increased aggression in daughters' tumors compared to those of mothers could be also considered as a parameter of genetic anticipation. Complete

information on tumor profile and proliferation would allow us to study genetic anticipation by comparing the tumor phenotypes between mothers and daughters in the future.

**Table 1** Clinical and genetic data of 38 mothers and daughters with breast or ovarian cancer associated to the c.3481\_3491del11 mutation

Number of mother-daughter pair	Daughters			Mothers			Carrier status	Carrier probability* (%)
	First cancer site	Age at diagnosis	Year of diagnosis	First cancer site	Age at diagnosis	Year of diagnosis		
1	Breast	57	1989	Breast	42	1950	Not tested	88.4
2	Breast	35	1985	Breast	25	1953	Not tested	100.0
3	Breast	43	1981	Breast	47	1945	Not tested	98.6
4	Breast	33	1998	Breast	36	1974	Not tested	91.8
5	Breast	41	2004	Breast	37	1977	Not tested	99.0
6	Breast	42	1990	Breast	42	1952	Not tested	92.0
7	Breast	50	2005	Breast	49	1976	Not tested	82.7
8	Breast	39	1996	Breast	45	1975	Not tested	90.5
9	Breast	38	2009	Breast	45	1982	Not tested	91.3
10	Breast	45	2011	Breast	49	1996	Not tested	100.0
11	Breast	49	1999	Breast	45	1955	Not tested	93.0
12	Breast	28	2001	Breast	43	1983	Not tested	99.9
13	Breast	56	2008	Breast	50	1971	Not tested	93.1
14	Breast	37	1985	Breast	22	1943	Not tested	99.7
15	Breast	38	2002	Breast	57	2002	Not tested	92.0
16	Breast	40	1986	Breast	41	1961	Not tested	78.6
17	Breast	30	1995	Breast	41	1984	Positive	–
18	Breast	50	2007	Breast	61	1995	Positive	–
19	Breast	30	1998	Breast	55	1998	Positive	–
20	Breast	36	1992	Breast	52	1983	Positive	–
21	Breast	37	1998	Breast	53	1989	Positive	–
22	Breast	32	2000	Breast	33	1981	Positive	–
23	Breast	39	2003	Breast	45	1990	Positive	–
24	Breast	32	2002	Breast	48	1996	Positive	–
25	Breast	38	2002	Breast	69	2000	Positive	–
26	Ovary	41	1990	Ovary	75	1988	Not tested	99.7
27	Ovary	41	2003	Ovary	34	1967	Not tested	100.0
28	Ovary	48	2005	Ovary	49	1985	Not tested	100.0
29	Ovary	47	2008	Ovary	54	1993	Not tested	99.9
30	Ovary	56	2007	Ovary	74	1993	Not tested	81.8
31	Ovary	69	2008	Ovary	57	1968	Not tested	95.5
32	Ovary	49	2008	Ovary	58	1989	Not tested	99.8
33	Ovary	47	2009	Ovary	40	1966	Not tested	99.9
34	Ovary	49	2010	Ovary	58	2003	Not tested	100.0
35	Ovary	54	2010	Ovary	63	1990	Not tested	91.7
36	Ovary	46	1996	Ovary	68	1991	Positive	–
37	Ovary	52	2011	Ovary	66	2000	Positive	–
38	Ovary	33	2012	Ovary	48	2010	Positive	–

\*Carrier probability calculated retrospectively using BOADICEA program



**Table 2** Difference in the age at diagnosis of hereditary breast or ovarian cancer associated to the c.3481\_3491del11 mutation in mother-daughter pairs

First cancer type	Number of pairs	Age at diagnosis (years)		Mean age difference (years)	Age difference (95% CI)	Paired T-test	Correlation				
		Daughters (mean±SD)	95% CI				Mothers (mean±SD)	95% CI	t	p	Pearson correlation coefficient
Breast	25	39.80±7.79	36.58-43.02	45.28±10.27	41.04-49.52	5.48±11.57	0.70-10.26	2.368	0.026	0.201	0.335
Ovarian	13	48.62±8.58	43.43-53.80	57.23±12.33	49.78-64.68	8.62±12.76	0.90-16.33	2.434	0.032	0.296	0.326

**Table 3** Age at breast cancer diagnosis before or after 1980, for women (mothers and daughters taken together) and in mothers and daughters separately

	<b>Age at breast cancer diagnosis Before 1980</b>	<b>Age at breast cancer diagnosis After 1980</b>	<b>p value (Mann-Whitney test)</b>
<i>mean: median</i>	<b>Women (n=12)</b> 40.08 : 42.00	<b>Women (n=38)</b> 43.32 : 41.50	0.577
<b>IQR</b>	36.25-46.50	36.75-50.00	
<i>mean: median</i>	<b>Mothers (n=12)</b> 40.08 : 42.00	<b>Mothers (n=13)</b> 50.08 : 49.00	0.016
<b>IQR</b>	36.25-46.50	44.00-56.00	
<i>mean: median</i>	<b>Daughters whose mothers were affected before 1980 (n=12)</b> 43.50 : 41.50	<b>Daughters whose mothers were affected after 1980 (n=13)</b> 36.38 : 37.00	0.018
<b>IQR</b>	37.50-49.75	31.00-38.50	
<i>mean: median</i>		<b>Mothers (n=13)</b> 50.08 : 49.00 <b>Daughters (n=25)</b> 39.80 : 38.00	0.002
<b>IQR</b>		44.00-56.00      34.00-44.00	

**Table 4** Age at death of 18 mothers and 5 daughters affected by hereditary breast cancer associated with c.3481\_3491del11

	<b>Age at death (years)</b>		<b>p value (Mann-Whitney test)</b>
	<b>Mothers n=18</b>	<b>Daughters n=5</b>	
<i>mean: median</i>	55.11: 51.00	52.20: 53.00	0.681
<b>IQR</b>	47.00-66.00	34.50-69.50	

**Table 5** Age at death before 1980 or after 1980 in women (mothers and daughters taken together) and in mothers and daughters separately

	Age at death before 1980	Age at death after 1980	p value (Mann-Whitney test)
	<b>Women (n=8)</b>	<b>Women (n=15)</b>	
<i>mean: median</i>	46.38 : 47.50	58.80 : 61.00	0.026
<b>IQR</b>	41.75-50.75	51,00-69,00	
	<b>Mothers (n=8)</b>	<b>Mothers (n=10)</b>	
<i>mean: median</i>	46.38 : 47.50	62.10 : 64.00	0.005
<b>IQR</b>	41.75-50.75	51.00-70.00	
	<b>Daughters whose mothers were affected before 1980 (n=4)</b>	<b>Daughters whose mothers were affected after 1980 (n=1)</b>	
<i>mean: median</i>	56.75 : 57.00	34.00 : 34.00	
<b>IQR</b>	39.50-73.75		
		<b>Mothers (n=10)</b>	<b>Daughters (n=5)</b>
<i>mean: median</i>		62.10 : 64.00	52.20 : 53.00
<b>IQR</b>		51.00-70.00	34.50-69.50

### Corresponding author

Rachelle El Tannouri, Phone: +33-676934069, Email: rachelle.eltannouri@gmail.com

### Ethical standards

This project was performed in compliance with the relevant ethical standards in France.

### Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Paterson AD, Kennedy JL, Petronis A. Evidence for genetic anticipation in non-Mendelian diseases. *Am J Hum Genet* 1996; 59:264-268.
2. Howritz M, Goode EL, Jarvik GP. Anticipation in familial leukemia. *Am J Hum Genet* 1996; 59:990-998.
3. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3:291-304.
4. Nilbert M, Timshel S, Bernstein I, Larsen K. Role for genetic anticipation in Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27: 360-364.
5. Westphalen AA, Russell AM, Buser M, Berthod CR, Hutter P, Plasilova M, Mueller H, Heinemann Karl. Evidence for genetic anticipation in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Genet* 2005; 116: 461-465.
6. Brown BW, Costello TJ, Hwang SJ, Strong LC. Generation or birth cohort effect on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet* 2005; 118:489-498.
7. Tabori U, Nanda S, Druker H, Lees J, Malkin D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2007; 67: 1415-1418.
8. Martinez-Delgado B, Yanowsky K, Inglada-Perez L, Domingo S, Urioste M, Osorio A, Benitez J. Genetic Anticipation Is Associated with Telomere Shortening in Hereditary Breast Cancer. *PLoS Genet* 2011; 7 (7): e1002182.
9. Dagan E, Gershoni-Baruch R. Anticipation in Hereditary Breast Cancer. *Clin Genet* 2002; 62:147-150.

10. Litton J, Ready K, Chen H, Gutierrez-Barrera A, Etzel C, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM, Le-Petross H, Lu K, Hortobagyi GN, Arun BK. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations. *Cancer* 2011; 118 (2):321-325.
11. Peixoto A, Salgueiro N, Santos C, Varzim G, Rocha P, Soares MJ, Pereira D, Rodrigues H, Bento MJ, Fráguas A, Moura G, Regateiro F, Castedo S, Teixeira M. BRCA1 and BRCA2 germline mutational spectrum and evidence for genetic anticipation in Portuguese breast/ovarian cancer families. *Familial Cancer* 2006; 5:379-387.
12. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. *Nat Genet* 2004; 36 (5): 447-449.
13. Mullan PB, Quinn JE and Harkin DP. The role of BRCA1 in transcriptional regulation and cell cycle control. *Oncogene* 2006; 25:5844-586.
14. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108:2: 171-182.
15. Szabo CI, King MC. Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1811-1817.
16. Rosen EM, Fan S, Pestell RG and Goldberg ID. BRCA1 Gene in Breast Cancer. *J. Cell. Phys.* 2003; 196:19-41.
17. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S 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; 3:676-89.
18. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2

- Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117-1130.
19. Ramunas J. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA Journal* 2010; 1(3):397-412.
  20. Fricker JP, Muller D, Cutuli B, Rodier JF, Janser JC, Jung GM, Mors R, Petit T, Haegele P, Abecassis J. Germ-line mutations at BRCA1 in northeastern France. *Bulletin du Cancer* 2000; 87(10):739-744.
  21. Muller D, Bonaiti-Pellié C, Abecassis J, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP. BRCA1 testing in breast and/ or ovarian cancer families from northeastern France identifies two common mutations with a founder effect. *Familial Cancer* 2004;3:15-20.
  22. Myoung Noh J, Ho Choi D, Hyejin B, Kim MJ, Park H, , Huh SJ, Park W, Nam SJ, Lee JE, Kil WH, Haffty BG. Genetic anticipation of familial breast cancer with or without BRCA mutation in the Korean population. *Cancer Genetics* 2014; 270 (4):160-163.
  23. Picard JD. History of mammography. *Bull Acad Natl Med.* 1998 ;182(8):1613-20.
  24. Feig SA. Mammography equipment: principles, features, selection. *Radiol Clin North Am* 1987; 25:897-911.
  25. Kopans DB. *Breast imaging.* Philadelphia: JB Lippincott; 1989.
  26. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989;43 (2):107-14.
  27. Kalaf JM. Mammography: a history of success and scientific enthusiasm. *Radiol Bras* 2014; 47(4): 7-8.

28. Junod B, Zahl PH, Kaplan R, Olsen J, Greenland S. An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidence trends in birth cohorts. *BMC Cancer* 2011;11:401.
29. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, Partie 1-Tumeurs Solides. Saint-Maurice (France) : Institut de veille sanitaire, 2013.
30. Association Pour le Dépistage des Maladies du Sein, ADEMAS-ALSACE  
<http://www.ademas-alsace.com/presentation-ademas-alsace.php> Accessed on september 2016.
31. ADECA 54. Bulletin d'information de l'Association pour la Promotion et l'Organisation du Dépistage du Cancer du Sein en Meurthe-et-Moselle, Mammo'TEXT, APODCS ; 2000.
32. Institut National de Cancer. Les cancers en France. INCa ; 2014.
33. Frenel JS, Campone M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010 ; 39S :F74-F84.
34. Delozier T. Le tamoxifène en situation adjuvante dans le cancer du sein : trente ans d'expérience. 26<sup>e</sup> journée de la SFSPM. 2004 ; 308-316.
35. Kumar G, Badve S. Milestones in the Discovery of HER2 Proto-Oncogene and Trastuzumab (Herceptin™). *Connection* 2008; 12:9-14.
36. Whelan T, Julian J, Wright J, Jadad A, Levine M. Does Locoregional Radiation Therapy Improve Survival in Breast Cancer? A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2000 ; 18:1220-1229.

37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 365: 1687-1717.
38. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, Extra JM, Serin D et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(36):6129-34.
39. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008; 13(6):620-30.
40. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007 ; 7:153.
41. Guindalini RS, Song A, Fackental JD, Olopade OI, Huo D. Genetic anticipation in BRCA1/BRCA2 families after controlling for ascertainment bias and cohort effect. *Cancer* 2016; 122 (12):1913-1920.
42. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, Lesur A, Noguès C, Pierret J, Puy-Pernias S, Sobol H, Tardivon A, Tristant H, Villet R. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004;91(3): 219-237.
43. McCarthy M. DDT and breast cancer. *Lancet* 1993; 341 : 1407.
44. Cassidy RA, Natarajan S, Vaughan GM. The link between the insecticide heptachlorepoxyde, estradiol, and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 55-64.
45. Charlier C, Albert A, Herman P, Hamoir E, Gaspard U, Meurisse M, Plomteux G. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med* 2003; 60: 348-351.

46. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. Ddt and breast cancer in young women: New data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1406-1414.
47. Ibarluzea JJ, Fernandez MF, Santa-Marina L, Olea-Serramo MF, Rivas AM, et al. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 591-600.
48. Institut National de Veille Sanitaire. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement: Tome. INVS ; 2013. <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2013/Exposition-de-la-population-française-aux-pesticides-et-PCB-NDL> Accessed on September 2016
49. Expertise Collective INSERM-FNCLCC. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ? Paris: INSERM; 1998.
50. Soegaard M, Kruger Kjaer S, Cox M, Wozniak E, Hodgall E, Hodgall C, Blaakaer J, Jacobs IJ, Gayther SA, Ramus SJ. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (12):3761-3767.



