



HAL
open science

Risques héréditaires de cancers du sein et de l’ovaire : quelle prise en charge ?

Josué Feingold, François Eisinger, Nicole Alby, Alain Brémond, Jacques Dauplat, Marc Espié, Frédérique Kuttenn, Jean-Pierre Lebrun, Jean-Pierre Lefranc, Andrée Lehmann, et al.

► **To cite this version:**

Josué Feingold, François Eisinger, Nicole Alby, Alain Brémond, Jacques Dauplat, et al.. Risques héréditaires de cancers du sein et de l’ovaire : quelle prise en charge ?. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 1998, 522 p., figures. hal-01570638

HAL Id: hal-01570638

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570638v1>

Submitted on 31 Jul 2017

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.

Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire

Quelle prise en charge ?



Risques héréditaires
de cancers du sein
et de l'ovaire

Quelle prise en charge ?

Dans la même collection :

La Grippe : Stratégies de vaccination, 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire, 1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments, 1996

Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement, 1996

Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention, 1996

Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics, 1996 (Rapport sur...)

Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement, 1997

Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque, 1997

Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante, 1997
(Rapport sur ...)

Catalogage Electre-Bibliographie

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (France)
Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire, quelle prise en charge / INSERM ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. - Paris : INSERM, 1998. - (Expertise collective)

ISBN 2-85598-695-8

RAMEAU : Cancer : épidémiologie
sein : cancer : aspect génétique

organes génitaux femelles : cancer : prévention

DEWEY

614.3 : Santé. Médecine préventive. Prophylaxie des maladies. Épidémiologie

616.77 : Maladies. Tumeurs

Public concerné : 3^e cycle-Recherche. Professionnel, spécialiste

© Les Éditions INSERM, 1998
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2.85598-695-8
ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 3, rue d'Hautefeuille - 75006 Paris).

Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire

Quelle prise en charge ?



Ce travail a été réalisé avec le soutien de la Ligue nationale de lutte contre le cancer et de ses comités régionaux des Bouches-du-Rhône, du Vaucluse et de Seine-et-Marne, et avec le soutien du Ministère du travail et des affaires sociales (Programme "Standards, options et recommandations").

L'Expertise Collective INSERM est une nouvelle modalité de partage et de transfert des connaissances issues des résultats de la recherche, activité qui trouve sa place naturelle au sein du Département pour le développement du Partenariat Economique et Social.

L'Expertise Collective « Risques héréditaires du cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ? » a été réalisé à la demande, et en partenariat avec la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Elle traite de la nature de la prise en charge (conseil génétique, chirurgie prophylactique, suivi radiologique...) chez les femmes présentant une susceptibilité héréditaire. Plus généralement, elle s'est proposée d'analyser l'ensemble des connaissances actuelles validées dans les domaines des modes de prévention et de surveillance (rôle possible de la nutrition, comportements vis-à-vis des traitements hormonaux et hormonoprévention, chimio-prévention et suivi radiologique ou biologique) chez des personnes non atteintes. Les questions de l'acceptabilité individuelle et sociale, les modalités des consultations, la nature de la prise en charge ont également été analysées, discutées et des recommandations proposées dans une synthèse à destination du corps médical.

L'expertise collective s'est appuyée sur un corpus de littérature scientifique, médicale, sociologique, juridique et éthique de plus de 3 500 articles, de plusieurs dizaines d'ouvrages (voir présentation de la stratégie documentaire, p. V) et d'informations accessibles sur Internet. Les experts qui constituent le groupe permanent ainsi que les experts auditionnés ou coauteurs des contributions sont des personnalités scientifiques et médicales actives dans le domaine (voir p. III).

Ils ont tous travaillé sur des corpus documentaires réalisés à partir de l'analyse de la littérature mondiale accessible jusqu'au début mai 1997, et ont bénéficié également, grâce au centre de documentation sur l'éthique en sciences de la vie, d'un suivi permanent de la presse et des prises de position des institutions françaises et étrangères en matière d'éthique. Un suivi de la grande presse sur les questions du « dépistage génétique » a également été assuré par le SC15 et le service de presse de l'INSERM.

Plusieurs institutions de l'Inserm ont apporté leur concours à ce travail. Les ingénieurs en information du DIC-DOC, le centre de documentation (SC2), le service commun INSERM n° 8 (statistiques sur les causes de décès), les registres des cancers soutenus par la DGS et l'INSERM, le Centre de documentation d'éthique en sciences de la vie.

La coordination scientifique a été assurée par le SC15 « Médecine Moléculaire - Impact en santé ».

Selon la méthodologie de l'expertise collective, l'ensemble des experts ont pu disposer d'une bibliographie exhaustive dans leur domaine de compétence (deux ou trois experts collaboraient pour l'analyse), et également de l'ensemble des premières pages des corpus spécialisés, et des articles généraux, ainsi que des ouvrages spécialisés, et des comptes rendus de congrès et travaux français et étrangers.

Les textes présentés dans l'ouvrage sont de plusieurs types :

- des analyses sectorielles, faisant pleine place à des controverses non réductibles dans des domaines où la littérature mondiale et les pratiques n'ont pas pu trancher. Ces articles sont donc signés de personnalités scientifiques responsables de leurs écrits,
- des analyses de grands domaines signés de plusieurs auteurs,
- des synthèses engageant l'ensemble du groupe thématique.

Enfin, une synthèse générale des travaux, orientée d'abord vers les acteurs médicaux et cliniciens destinée à répondre à la question posée par la prise en charge du risque héréditaire de cancer. Cette synthèse rédigée en français a l'accord de tous les experts permanents du groupe, et les engage collectivement.

Elle a fait l'objet d'une rédaction en langue anglaise pour publication dans la presse anglo-saxonne qui s'est exprimée récemment sur cette même question alors que l'expertise collective INSERM-FNCLCC se terminait.

le 8 juillet 1997

Groupe d'experts

Josué FEINGOLD, directeur de recherche INSERM, généticien épidémiologiste, président du groupe d'expertise, U 155, Paris

François EISINGER, praticien des hôpitaux, médecin interniste, rapporteur du groupe d'expertise, Institut Paoli-Calmette, Marseille

Nicole ALBY, psychologue, Ligue nationale contre le cancer, Paris

Alain BREMOND, chirurgien, professeur et organisateur de campagnes de dépistage, Centre Léon-Bérard, Lyon

Jacques DAUPLAT, chirurgien et professeur, CAC Clermont-Jean-Perrin, Clermont-Ferrand

Marc ESPIÉ, praticien des hôpitaux, hôpital Saint-Louis, Paris

Frédérique KUTTENN, professeur d'endocrinologie, hôpital Necker, Paris

Jean-Pierre LEBRUN, psychanalyste, psychiatre, professeur, Louvain, Belgique

Jean-Pierre LEFRANC, chirurgien et professeur, hôpital de la Salpêtrière, Paris

Andrée LEHMANN, psychanalyste, IGR, Paris

Janine PIERRET, directeur de recherche CNRS, sociologue, CNRS, INSERM U 304, Paris

Hagay SOBOL, généticien moléculaire, consultation d'oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dominique STOPPA-LYONNET, généticienne moléculaire, consultation d'oncogénétique, Institut Curie, Paris

Dominique THOUVENIN, professeur de l'Université Paris-VII, directeur du Centre d'études du vivant, Paris

Henri TRISTANT, radiologue, Paris

Experts consultés ou auditionnés

Catherine BONAÏTI, directeur de recherche INSERM, généticienne, U 351, IGR, Villejuif

Jean-Noël BUY, Agrégé de gynécologie, Hôtel-Dieu, Paris

Florence DEMENAI, directeur de recherche INSERM, généticienne, U 358, hôpital St-Louis, Paris

Paulette DOSTATNI, ingénieur de recherche INSERM, SC12, Centre de documentation sur la bioéthique, Paris

Jean-Jacques DUBY, directeur scientifique, UAP, Paris

Claire JULIAN-REYNIER, chargée de recherche INSERM, généticienne, U 379, Institut Paoli-Calmette, Marseille

Anne-Claude KOEGER, praticien des hôpitaux, hôpital de la Salpêtrière, Paris

Jean-Paul MOATTI, Directeur de recherche INSERM, sociologue et économiste, U 379, Institut Paoli-Calmette, Marseille

Jean-Yves PETIT, chirurgien, European Institut of Oncology, Milan, Italie

Sylvain PÉTOIN, chirurgien, plasticien, Paris

Henri PUJOL, président de la FNCLCC, chirurgien, clinique Val-d'Aurelle, Montpellier

Hélène SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, CRLC Val-d'Aurelle, Montpellier

Daniel SERIN, clinique Sainte-Catherine, Avignon

Paul SCHAFFER, professeur, Faculté de médecine, Strasbourg

Mario TOSI, chef de laboratoire, INSERM U 276, Institut Pasteur, Paris

Grands lecteurs

Gérard BRÉART, Directeur de recherche INSERM U 149, Mission scientifique INSERM, Paris

Claudine HERZLICH, directeur de recherche CNRS, INSERM U 304, Paris

Claudine JUNIEN, professeur, praticien des hôpitaux, Hôpital Necker, INSERM U 383, Paris

Florent SOUBRIER, professeur, INSERM U 358, Paris

Paul HOERNI, professeur, cancérologue, Fondation Bergonié, Bordeaux

Jean-François MATTÉI, professeur, centre hospitalier de la Timone, Marseille

Coordination scientifique et édition

Paul JANIAUD, directeur de recherche INSERM, directeur du SC15, INSERM

Catherine CHENU et Sonia GARBSCEK, attachées scientifiques, SC15, INSERM

Documentation

Myriam CACHELOU, ingénieur en information, réseau DIC-DOC, INSERM

Philippe GUILLAUMET et ses collaborateurs, SC2, INSERM

Pour ce travail, le service de documentation de l'INSERM a fourni plusieurs milliers d'articles scientifiques sélectionnés à partir des recherches bibliographiques « ouvertes » ou spécifiques, ou demandées directement par les experts.

Edition

Claudine GEYNET, directrice des Editions INSERM (département information et communication, INSERM)

Stratégies de recherches documentaires

Les recherches bibliographiques se rapportant aux différents aspects du sujet ont été effectuées sur le serveur Data-Star, en mode multibase avec élimination des doublons et ont porté sur les bases Medline, Embase, Biosis, Cancerline, suivant les cas.

A la bibliographie ainsi obtenue ont été ajoutées, dans certains domaines plus spécifiques :

- la documentation personnelle des experts en ce qui concerne par exemple les aspects psychologique, juridique, sociologique,...
- les informations du centre de documentation en éthique de l'INSERM pour le volet éthique
- une sélection d'articles concernant le domaine couvert dans la presse médicale générale et la grande presse, ainsi que sur Internet (Medscape).

Les recherches bibliographiques ont débuté en février 1995 et ont fait l'objet d'une mise à jour régulière pendant toute la durée de l'expertise jusqu'en mai 1997.

Plus de 2 500 références ont été fournies.

Cancer sein-ovaire : gènes de susceptibilité

Medline

Breast-neoplasms#¹

with GE

Ovarian-neoplasm#with GE

1 Li-Fraumeni syndrome
Lynch.Ti.

1. # explosion

- 2 Genetic-markers
Neoplasm-proteins
Gene-suppressor-tumor
BRCA\$²Ti, Ab.
- 3 1 and 2 and human De

Embase

- 4 Breast-cancer#
Ovary-cancer#
Fraumeni.Ti.
Lynch.Ti.
- 5 Genetic-marker
Heredity
Genetic-predisposition
Genetic-risk
Genetic-susceptibility
BRCA\$ Ti, Ab.
- 6 4 and 5 and human.De.

Biosis

- 7 Breast.Ti, Kw.
Ovary.Ti, Kw.
Ovarian.Ti, Kw.
 - 8 Cancer.Ti, Kw.
Carcinoma.Ti, Kw.
Tumor.Ti, Kw.
 - 9 Fraumeni.Ti, Kw.
Lynch.Ti, Kw.
 - 10 Genetic with marker.Ti, Kw, Ab.
Genetic with predisposition.Ti, Kw, Ab.
Genetic with susceptibility.Ti, Kw, Ab.
Heredit\$.Ti, Kw, Ab.
BRCA\$.Ti, Ab.
 - 11 7 with 8
 - 12 (11 or 9) and 10 and human.Kw.
- Combinaison de 3. 6. et 12.

Conseil génétique

Medline

- 1 Breast-neoplasms#
Ovarian-neoplasms#
Li-Fraumeni-syndrome
Lynch.Ti.
- 2 Genetic-counseling
Genetic-screening
- 3 1 and 2

Embase

- 4 Breast-cancer#
Ovary-cancer#
Fraumeni.Ti.
Lynch.Ti.
 - 5 Genetic-counseling
Genetic-screening
 - 6 4 and 5
- Combinaison de 3. et 6.

Conseil génétique - Législation - Facteurs socio-économiques

Medline

- 1 Neoplasms#
- 2 Genetic-counseling
Genetic-screening
Insurance#
Cost-and-cost-analysis#
Legislation.de.
Jurisprudence.de.
- 3 Confidentiality.de.
Informed-consent
Ethics#
Socioeconomics-factors
LT.de.
- 4 1 and 2 and 3

Embase

- 5 Malignant-neoplastic-disease#
- 6 Genetic-counseling
Genetic-screening
Insurance#
Economic-aspect
Cost
- 6 Jurisprudence
Confidentiality
Informed-consent
Ethics#
- 8 5 and 6 and 7
- Combinaison de 4. et 8.

Chirurgie prophylactique

Medline

- 1 Breast-neoplasms# with PC
Ovarian-neoplasms# with PC
Su.De.
- 2 Mastectomy.Ti, De.
Ovariectomy.Ti, De.
Oophorectomy
- 3 1 and 2

Embase

- 4 Breast-cancer# with PC
Ovary-cancer# with PC
Breast-surgery
- 5 Mastectomy.Ti, De.
Ovariectomy.Ti, De.
Oophorectomy.Ti, De.
- 6 4 and 5

Cancerline

- 7 1 and 2

Dépistage cancer ovaire potentiel

Medline

- 1 Ovarian-neoplasms# with GE
- 2 DI.de.
Mass-screening
- 3 1 and 2

Embase

- 4 Ovary-cancer#
Heredity
Genetic-risk
 - 5 Genetic-susceptibility
Genetic-predisposition
 - 6 Cancer-diagnosis
Cancer-screening
 - 7 4 and 5 and 6
- Combinaison de 3. et 7.

Marqueurs CA125, CA-15-3

Medline

- 1 Breast-neoplasms#
Ovarian-neoplasms#
CA-125-antigen
CA adj 125
- 2 CA125
CA-15-3-antigen
CA adj 15
CA15\$
- 3 1 and 2

Suivi de revues, périodiques et par Internet

- Suivi des revues suivantes
Current advances in Cancer research (Elsevier)
Cahiers du Centre de documentation sur l'éthique
Current contents (Life Sciences et Social Sciences)

et :

Sommaires des revues :

- American Journal of Epidemiology
- American Journal of Human Genetics
- American Journal of Roentgenology
- Breast
- Breast Cancer Research a Treatment
- Breast Disease
- British Journal of Cancer
- British Journal of Radiology
- British Medical Journal
- Bulletin du Cancer
- Cahiers du Comité consultatif national d'éthique
- Cancer Research
- Cell
- Clinical Radiology
- Der Onkologe
- Embo Journal
- Endocrinology
- European Journal of Cancer Prevention
- European Journal of Genetics
- Gene
- Genomics
- Human Genetics
- Human Molecular Genetics
- International Journal of Epidemiology
- Journal of Clinical Oncology
- Lancet
- Medecine-Sciences
- Molecular Carcinogenesis
- Molecular Cellular Endocrinology
- Nature
- Nature Genetics
- Nature Medicine
- New England Journal of Medicine
- Proceedings of the national Academy of Science
- Psycho-oncology
- Radiology
- Radiologic Clinics of North America
- Roentgenology
- Science
- Trends in Genetics

- Suivi des informations disponibles sur Internet : Medscape
- Surveillance de la presse médicale et des grands quotidiens français et étrangers

Plus de 1 000 références ont ainsi été ajoutées au cours des travaux, soit près de 3 500.

Ont, en outre, été proposés les ouvrages parus depuis dix ans concernant le diagnostic, le dépistage, l'incidence, les dimensions éthiques, psychologiques et celles portant sur les représentations des risques et de la maladie (plus de 100 ouvrages).

Liste des auteurs

Nicole Alby

Ligue nationale contre le cancer
1, rue Stéphen-Pichon
75013 Paris

Nadine Andrieu

INSERM U351
Institut Gustave-Roussy
39, rue Camille-Desmoulins
94805 Villejuif cedex

Gérard Auclerc

Président du syndicat français des oncologues médicaux
vice-président de la Société française de cancérologie privée
20, rue Parmentier
92200 Neuilly-sur-Seine

Daniel Birnbaum

INSERM U 119
Département d'oncologie génétique et Laboratoire de biologie des tumeurs
Institut Paoli-Calmettes
232, boulevard Sainte-Marguerite
13273 Marseille cedex 09

Catherine Bonaïti-Pellié

INSERM U 351
Institut Gustave-Roussy
39, rue Camille-Desmoulins
94805 Villejuif cedex

Alain Brémond

Centre régional de lutte contre le cancer Léon-Bérard
28, rue Laënnec
69373 Lyon cedex 08

Brigitte Bressac-de-Paillerets

Institut Gustave-Roussy
Unité des marqueurs génétiques des cancers
39, rue Camille-Desmoulins
94805 Villejuif cedex

Jean-Noël Buy

Service de radiologie
Hôtel-Dieu
1, place du Parvis-Notre-Dame
75181 Paris cedex 04

Jacques Dauplat
CAC Clermont Jean-Perrin
58, rue Montalembert, BP 392
63011 Clermont-Ferrand cedex 01

Florence Demenais
INSERM U358
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude-Vellefaux
75010 Paris

François Eisinger
Chef de Service de médecine de prévention
Département d'oncologie génétique et Laboratoire de biologie des tumeurs
Institut Paoli-Calmettes
232, boulevard Sainte-Marguerite
13273 Marseille cedex 09

Gilles Erriau
Président de MG Cancer Paris
Membre du Comité national du cancer
129, rue d'Alésia
75014 Paris

Marc Espié
Centre des maladies du sein
Service d'oncologie médicale
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude-Vellefaux
75010 Paris

Laurent Essioux
INSERM U 351
Institut Gustave-Roussy
39, rue Camille-Desmoulins
94805 Villejuif cedex

Josué Feingold
INSERM U 155
Château de Longchamp, Bois de Boulogne
75016 Paris

Michel Ghossain
Service de Radiologie
Hôtel-Dieu
1, place du Parvis-Notre-Dame

Jocelyne Jacquemier

Département d'anatomie pathologique
Institut Paoli-Calmettes
232, boulevard Sainte-Marguerite
13273 Marseille cedex 09

Paul Janiaud

INSERM SC15 Médecine moléculaire - Impacts en Santé
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny
94010 Créteil cedex.

Claire Julian-Reynier

INSERM U379
Institut Paoli-Calmettes
232, boulevard Sainte-Marguerite
13273 Marseille cedex 9

Anne-Claude Koeger

Service de rhumatologie, Hôpital de la Salpêtrière
48-83, boulevard de l'hôpital
75013 Paris

Frédérique Kuttann

Service d'endocrinologie et Médecine de la reproduction
Hôpital Necker
149, rue de Sèvres
75015 Paris

Jean-Pierre Lefranc

Service de chirurgie gynécologique
Hôpital de la Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital
75013 Paris

Andrée Lehmann

Institut Gustave-Roussy
39, rue Camille-Desmoulins
94805 Villejuif cedex

Jean-Paul Moatti

INSERM U 379
Institut Paoli-Calmette
232, boulevard Sainte-Marguerite
13273 Marseille cedex

Catherine Noguès

Centre René Huguenin
35, rue Daily
92210 Saint-Cloud

Sylviane Olschwang
Laboratoire de génétique
Fondation Jean-Dausset - CEPH
27, rue Juliette-Dodu
75010 Paris

Fabienne Orsi
INSERM U379
Faculté des sciences économiques
Université de la Méditerranée
14, rue Parvis-de-Chavannes
13001 Marseille

Sylvain Petoïn
Centre René-Huguenin de Saint-Cloud
35, rue Daily
92210 Saint-Cloud

Janine Pierret
INSERM U 304
CERMES
182, boulevard de la Villette
75019 Paris

Henri Pujol
Clinique Val-d'Aurelle
Parc Euromédecine
34298 Montpellier cedex 05

Robert Regal
Secrétaire général du Syndicat national des radiothérapeutes oncologues
Clinique Clémentville
25, rue Clémentville
34000 Montpellier

Annie J. Sasco
Centre international de recherche sur le cancer
150 cours Albert-Thomas
69008 Lyon

Daniel Serin
Président de la Société française de cancérologie privée
Clinique Sainte-Catherine
Avenue Lavarin
BP 859

Paul Schaffer

Faculté de médecine, Université Louis-Pasteur
Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique
11, rue Humann
67085 Srasbourg cedex

Hagay Sobol

Département d'oncologie génétique et Laboratoire de biologie des tumeurs
INSERM CRI 97003
Institut Paoli-Calmettes
232, boulevard Sainte-Marguerite
13273 Marseille cedex 9

Dominique Stoppa-Lyonnet

Unité de Génétique oncologique
Institut Curie
26, rue d'Ulm
75231 Paris cedex 05

Dominique Thouvenin

Université Paris-VII (Denis Diderot),
Centre d'études du vivant
2, place Jussieu
75251 Paris cedex 05

Mario Tosi

Unité d'Immunogénétique et INSERM U276
Institut Pasteur
25, rue du Docteur-Roux
75724 Paris cedex 15

Henri Tristant

9, rue Frédéric-Leplay
75007 Paris

Dominique Vadrot

Hôtel-Dieu
1, place du Parvis-Notre-Dame
75181 Paris cedex 04

Préface

Le développement rapide de l'applicabilité des techniques de génétique moléculaire à des problèmes soulevant des questions de détection présymptomatique de risques de pathologies graves, mettant en péril la santé, voire la vie des personnes adultes, amène naturellement l'INSERM à engager ses forces vives sur ce nouveau terrain.

C'est donc au nom du souci central de l'Institut d'apporter sa contribution à tous les niveaux possibles, que l'INSERM a répondu à la demande de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

Au-delà de la question spécifique traitée dans l'expertise collective « Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire, quelle prise en charge ? », c'est en effet une attitude globale que veut avoir l'INSERM en se proposant de poursuivre ce type d'analyse qui ouvre des pistes de recherche et d'action avec tous les partenaires industriels et acteurs en santé.

Bien évidemment, des prolongements vont avoir lieu, qui relèvent spécifiquement des missions de l'Institut et du souci de continuité entre la recherche la plus fondamentale et la mise en œuvre des résultats de la recherche.

Cette expertise collective a soulevé plusieurs interrogations :

- les conditions de transfert en temps opportun de résultats validés pour la détection précoce du cancer du sein,
- la nécessité de la poursuite de recherches fondamentales en génétique, notamment dans le secteur de la susceptibilité génétique,
- les travaux nécessaires en recherche sur la faisabilité sans risque biologique important du suivi radiologique et hormonal,
- les recherches nécessaires sur les conditions de l'information médicale dans un contexte d'incertitude biologique (le risque hérité se concrétisant chez l'adulte),
- l'importance de travaux rigoureux à conduire dans le domaine de la prévention des risques par une alimentation dite saine.

Les orientations principales seront retenues par l'INSERM, et ses équipes pour développer par des moyens adaptés (expertises collectives, programmes coopératifs de recherche, actions d'information de la communauté scientifique et médicale) et les coopérations nécessaires et partenariales avec les acteurs intéressés, vivement recherchés.



Claude Griscelli
Directeur général
INSERM

Sommaire

Présentation de l'expertise collective	V
Stratégies de recherches documentaires	IX
Auteurs	XVII
Préface <i>Claude Griscelli</i>	XXIII
Introduction <i>Henri Pujol</i>	1
Analyse	
PARTIE I - CONCEPTS ET ÉPIDÉMIOLOGIE	3
1. Le risque, son évaluation et la maladie <i>F. Eisinger, J. Pierret</i>	7
2. Risque génétique et épidémiologie du cancer du sein <i>M. Espié, A. Sasco</i>	19
3. Épidémiologie du cancer de l'ovaire <i>M. Espié</i>	57
Synthèse	69
PARTIE II - GÉNÉTIQUE CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE	75
4. Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire : généralités et aspects cliniques <i>H. Sobol, D. Stoppa-Lyonnet</i>	81
5. Épidémiologie génétique et modèles de prédisposition <i>C. Bonaiti- Pellié, L. Essioux, D. Stoppa-Lyonnet, J. Feingold</i>	93
6. Interactions entre facteurs génétiques et facteurs de la vie re- productive dans l'étiologie du cancer du sein <i>N. Andrieu, F. Demenais, J. Feingold</i>	105
7. Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> : aspects moléculaires et morphologi- ques <i>H. Sobol, J. Jacquemier, D. Stoppa-Lyonnet, F. Eisinger, D. Birnbaum</i>	117
8. Méthodes pour la détection de mutations inconnues : applications aux gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> <i>M. Tosi</i>	149
9. Stratégies pour l'identification de mutations germinales de pe- tite taille des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> dans des familles non explorées <i>H. Sobol, D. Stoppa-Lyonnet, B. Bressac-de-Paillerets, S. Olschwang</i>	161

Synthèse	169
PARTIE III - CONSULTATION	173
10. Consultations de génétique et prédisposition aux cancers du sein <i>D. Stoppa-Lyonnet, C. Noguès, H. Sobol, F. Eisinger</i>	179
11. Organisation des consultations d'oncogénétique <i>F. Eisinger, D. Thouvenin et le Groupe génétique et cancer de la FNCLCC</i> ...	191
12. Prise en charge des patientes à haut risque génétique de cancer du sein et de l'ovaire : place du secteur libéral <i>D. Serin, G. Auclerc, R. Regal, G. Erriau</i>	201
13. Les règles juridiques applicables à l'activité de conseil génétique <i>D. Thouvenin</i>	207
14. Dimensions psychologiques des consultations d'oncogénétique <i>N. Alby</i>	245
15. Information génétique et systèmes d'assurance maladie <i>F. Eisinger, F. Orsi, J.P. Moatti</i>	263
16. Risque génétique et prévention des cancers sein-ovaire : impact psycho-social et de santé publique <i>C. Julian-Reynier, F. Eisinger, H. Sobol</i>	273
17. La question de l'acceptabilité et de l'information <i>J. Pierret</i> ...	281
Synthèse	293
PARTIE IV - PRISE EN CHARGE DES PERSONNES	297
<i>Hormonoprévention</i>	307
18. Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire et hormonoprévention <i>F. Kuttenn</i>	307
19. Marqueurs tumoraux dans le cadre du dépistage du cancer de l'ovaire <i>M. Espié</i>	379
<i>Chirurgie prophylactique</i>	383
20. L'ovariectomie prophylactique dans la prévention du risque génétique de cancer de l'ovaire <i>J. Dauplat, A. Brémond, J.P. Lefranc</i>	383
21. Mastectomies prophylactiques <i>J.P. Lefranc, A. Brémond, J. Dauplat</i>	401
22. Problèmes psychologiques posés par les exérèses ovariennes et mammaires et par les reconstructions mammaires <i>A. Lehmann</i>	417
XXVI 23. Reconstruction mammaire par prothèse <i>S. Pétoin</i>	433

24. Maladies auto-immunes et prothèses mammaires en silicone A.-Cl. Koeger	451
Dépistage	473
25. Prévention et dépistage : le cancer du sein A. Brémond	473
26. Dépistage génétique du cancer du sein P. Schaffer	489
27. Dépistage des cancers de l'ovaire A. Brémond	495
28. Gestion des symptômes H. Tristant	503
29. Imagerie du sein H. Tristant	517
30. Surveillance des seins reconstruits H. Tristant	573
31. Techniques radiologiques de l'exploration des ovaires : application au dépistage du cancer J.N. Buy, M. Ghossain, H. Tristant, D. Vadrot	579
Synthèse	589
Synthèse : Recommandations et études souhaitables	595
Annexe : Analyse des positions institutionnelles	621
Glossaire	627

Introduction

Henri PUJOL

En 1990, la Fédération des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) a créé le groupe de travail « Génétique et cancer ». D'emblée ce groupe a été ouvert à des personnalités extérieures aux CRLC tant il était évident que le thème de la prédisposition génétique au cancer, devait être l'objet d'une réflexion la plus large possible.

Pendant que ce groupe commençait à travailler en réseau sur le plan national pour essayer de définir ce que pouvait et ce que devait être une consultation d'oncogénétique¹, une compétition mondiale se déroulait entre les laboratoires de biologie moléculaire pour le clonage des gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein.

La publication de Miki² qui marquait une étape dans cette compétition de biotechnologies, donnait en réalité le départ d'une nouvelle période marquée par l'exigence de définir des comportements rationnels et rigoureux devant la possibilité, sur une grande échelle, de définir au niveau individuel les femmes à très haut risque de développer un cancer du sein.

Il apparut alors souhaitable de faire une pause et d'entamer une réflexion d'amont dans un domaine où les enjeux concernent non seulement la médecine mais également l'éthique et la société dans son ensemble.

Dès 1994, la Fédération sollicita l'INSERM considérant que la démarche de l'Expertise collective, mise au point par cette institution, était la plus adaptée à une problématique où coexistent à la fois une littérature abondante et une incertitude majeure sur ce qu'il faut faire. Par ailleurs les problèmes soulevés

1. Ce travail a abouti à un texte de bonnes pratiques inclus dans le projet *Standard options recommandations de la Fédération*

2. Miki Y., Swensen J et coll. : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 **266** : 66-71

ne concernent pas seulement le savoir ou le savoir faire mais aussi les attitudes du médecin comme celles de la collectivité. Il ne s'agit pas seulement d'une compilation de données scientifiques à la recherche d'une vérité issue de la science pure, mais d'une réflexion pluridisciplinaire éclairée par le *primo non nocere* de la médecine hippocratique. Maîtriser les progrès de la génétique et de la biologie moléculaire ce n'est pas seulement en assurer la maîtrise technique.

L'absence de données actuelles sur l'efficacité des prises en charge médicales aurait pu aboutir à la tentation du refus de choisir. L'attitude de la Fédération au travers de la mise en place de l'expertise a été de considérer que de ne pas choisir c'était déjà choisir et ne rien faire, se contenter de l'histoire naturelle. Il est possible que, dans quelques années, l'approfondissement du savoir, le résultat d'études spécifiques ou d'autres connaissances fondamentales rendront ce texte dépassé, c'est notre souhait et celui des auteurs de ce texte.

Choisir en situation d'incertitude est une difficulté que rencontrent tous les décideurs, tous n'ont pas la chance de pouvoir bénéficier du travail minutieux, difficile et parfois conflictuel du groupe d'experts réuni par l'INSERM. C'est au nom de tous les médecins qui pourront s'aider de cet ouvrage dans leurs décisions que la FNCLCC remercie les auteurs des textes de ce rapport.

I

Concepts et
épidémiologie

Sommaire

1. Le risque, son évaluation et la maladie	7
INTRODUCTION	7
COMMENT DÉFINIR ET QUANTIFIER LE RISQUE	7
IMPLICATIONS : LES CONSÉQUENCES OU DE QUOI EST-ON MENACÉ ?	9
De la prise en charge de la maladie et du risque	9
Du contexte de la maladie	10
De l'épidémiologie de la maladie et de la causalité	10
LE NIVEAU OU COMMENT DÉCRIRE ET ÉVALUER LE RISQUE	11
Comment décrire le risque	11
Description qualitative d'un facteur de risque	13
LA GESTION DU RISQUE	14
Par les médecins	14
Par les patients et les personnes	15
D'un point de vue collectif	16
CONCLUSION	16
 2. Risque génétique et épidémiologie du cancer du sein	 19
INTRODUCTION	19
INCIDENCE, MORTALITÉ DU CANCER DU SEIN	20
LES FACTEURS DE RISQUE	22
Age	23
Le sexe	23
Comparaisons inter-pays et inter-ethnique	23
Cancer du sein et vie génitale	24
Age des premières règles	24
Age à la ménopause	26
Age de la première grossesse et parité	27
Allaitement	29
Contraception orale et cancer du sein	30
Traitement hormonal substitutif et cancer du sein	31
Un type d'œstrogène est-il à incriminer plus particulièrement ?	31
Faut-il ou non associer des progestatifs ?	32
Rôle de la durée de la prise des traitements hormonaux substitutifs	33

Dosage des œstrogènes et risque de cancer du sein	33
Traitement hormonal substitutif en cas de facteurs de risque de cancer du sein ?	33
Diethylsilbestrol et grossesse	35
Traitements inducteurs de l’ovulation et cancer du sein	36
Alimentation	36
Surcharge pondérale	36
Rôle des facteurs alimentaires	37
– Graisses	37
– Vitamines et oligo-éléments, fruits et légumes	38
– Consommation d’alcool	39
Tabac	40
Radiations	40
DDT, PCB et PBB	41
Champs magnétiques	41
Antécédent de pathologie mammaire bénigne	41
Antécédent de carcinome lobulaire in situ	42
Antécédents familiaux	43
CONCLUSION	43
3. Epidémiologie du cancer de l’ovaire	57
INTRODUCTION	57
FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	58
FACTEURS ALIMENTAIRES	58
FACTEURS LIÉS À LA VIE GÉNITALE	59
Synthèse	69
RISQUE	69
GESTION DU RISQUE PAR LES MÉDECINS	70
GESTION DU RISQUE PAR LES PATIENTS ET LES PERSONNES	71

1

Le risque, son évaluation et la maladie

F. EISINGER, J. PIERRET

Introduction

Les individus sont aujourd'hui submergés d'informations sur les risques (Zechauser et Viscusi, 1990) et l'on peut craindre que des rationalités différentes dans ce domaine les exposent à des manipulations (Marcia Angell, 1996).

De même, la recherche d'un mécanisme explicatif réduit souvent, dans une démarche simplificatrice, un événement à une seule cause, alors que les phénomènes sont souvent (toujours ?) plus complexes (Rothman, 1976).

Même si la meilleure manière de définir le risque n'est pas clairement établie (Vlek, 1987), une clarification des concepts et des modes de communication est sans doute un préalable nécessaire pour les médecins ayant une activité dont l'ambition est la gestion d'un risque.

Certains auteurs analysent le risque comme une construction psychologique (Vlek, 1987) ce qui est, in fine, certainement l'approche la plus complète. Il semble difficile néanmoins de se passer d'une étape préalable plus analytique ayant une ambition de formalisation. Il convient de conserver cependant une distance par rapport à cette démarche, distance qui sépare l'évaluation du risque par des techniciens de son appropriation par les individus menacés.

Comment définir et quantifier le risque

Concept central de la médecine prédictive, le risque peut se définir selon deux manières :

Soit comme la probabilité d'apparition d'un événement le plus souvent jugé néfaste (Last, 1983) par exemple : risque d'être atteint d'une maladie, risque

d'un contrôle fiscal, risque d'accident de voiture. La formalisation en est : probabilité d'apparition d'un événement A.

$$\text{Risque} = \Pr(A) = x$$

Soit comme incertitude¹ (Rothschild, 1970) autour de la réalisation d'un événement. Cette définition est à la fois très technique et proche du sens commun : cela risque d'être faux, c'est risqué... où ce qui est mis en valeur c'est le caractère incertain plus que le niveau moyen de probabilité. La formalisation en est :

Intervalle de confiance autour de la réalisation d'un événement A

$$\text{Risque} = \text{IC}(A) = (x \ y) \text{ avec } x \neq y.$$

On peut définir un facteur de risque comme un élément qui modifie (le plus souvent dans une direction jugée défavorable) la probabilité d'apparition d'un événement. Il s'agit donc d'une probabilité d'apparition d'un événement A sous condition c (le facteur de risque) :

$$\text{Risque} = \Pr(A/c)$$

Un facteur de risque est donc un événement observable susceptible d'affecter la valeur du risque. Cet événement peut être :

- qualitatif : homme/femme,
- ordonné (grade I, II ou III),
- quantitatif (valeur de la TA).

Cette définition regroupe la notion de facteur de risque déterminant (ayant une valeur causale) et la notion de facteur de risque lié à un simple marqueur ou indicateur de risque sans rôle dans la causalité.

Pour les facteurs de risque déterminants certains auteurs distinguent le caractère modifiable du facteur en question (Last, 1983). Dans cette perspective, le facteur de risque génétique peut être considéré comme causal et non modifiable.

Ces éléments ne sont pas suffisants pour caractériser un facteur de risque, en effet, il est important de souligner trois autres points :

- Le risque est toujours un concept lié, « de niveau 2 », dépendant d'un état de niveau 1 : l'événement. Le risque n'existe pas par lui-même car il s'agit du risque de....

1. Certains auteurs (Zechauer et Viscusi, 1990) distinguent le risque où les états du futur ont leurs différentes probabilités évaluables, l'incertitude où les états sont connus mais leurs probabilités respectives non connues (ou non mesurables), et l'ignorance où le futur est entièrement ouvert (ou obscur).

La définition préalable, la plus précise possible de l'événement redouté est donc indispensable.

$$R(A) = x \text{ ou } (x \ y)$$

- La probabilité d'apparition de l'événement est une fonction du temps.

La définition préalable, explicite et non ambiguë de l'intervalle de temps est donc indispensable.

$$R(A)_{t_1 \rightarrow t_2} = x \text{ ou } (x \ y)$$

Ceci est d'autant plus important qu'il semble que l'on perçoive de manière plus aiguë les risques s'exprimant sur une période de temps réduite par rapport à des risques plus dilués sur une longue période (Wilson et Crouch, 1987).

- Le concept de risque est récursif, c'est-à-dire pouvant sans fin s'appliquer à lui-même,
 - soit par une incertitude en abîme : probabilité de survenue d'un événement, incertitude autour de cette probabilité, incertitude autour de l'incertitude...
 - soit par une cascade de facteur de risque : probabilité conditionnelle de survenue d'un événement, probabilité de survenue de la condition (elle-même condition) ; probabilité de survenue de la condition de la condition (elle-même sous condition)²...

En conséquence, il est indispensable de décrire le niveau où l'on se situe et de l'incertitude dont on parle ? par exemple, du risque de développer un cancer du sein lorsque l'on a une mutation, ou du risque d'être porteur du gène muté lorsque sa mère le possède³, ou encore du risque qu'il existe une mutation dans la famille...

Implications : les conséquences ou de quoi est-on menacé ?

Une bonne gestion du risque sous entend une parfaite connaissance des pathologies impliquées et en particulier.

De la prise en charge de la maladie et du risque

Efficacité de la prise en charge

La justification médicale de l'identification du risque se retrouve dans l'efficacité des interventions d'amont : prévention et dépistage. Cette efficacité doit

2. On pourrait donner comme exemple le cancer du poumon qui dépend du tabagisme qui dépend du niveau d'étude qui dépend du contexte social...

3. On peut noter que dans ce cas le risque moyen est de 50 % mais qu'il n'existe pas d'incertitude autour de ce risque moyen.

être atteinte sans effets secondaires significatifs et à des coûts acceptables (Eddy, 1986). Cette efficacité globale, qui est un préalable, ne recouvre cependant pas à elle seule la légitimité des interventions (respect de l'autonomie des individus, équité...)

Efficacité médicale des traitements de la maladie déclarée.

Il s'agit là d'un point particulièrement important puisqu'il conditionne les résultats de l'option « double zéro » : pas d'identification du risque, pas d'intervention en anticipation.

En termes de risque alimentaire, l'exposition aux staphylocoques ou aux prions entraîne des pathologies radicalement différentes en terme de possibilité thérapeutique. Un risque pourra donc être jugé globalement comme d'autant plus menaçant que la pathologie à laquelle il est lié est d'un traitement plus ou moins efficace.

Du contexte de la maladie

Dimension psychologique

Les individus ne perçoivent pas les risques uniquement sur la dimension quantitative. Il existe une valorisation différente des risques qui dépend à la fois de facteurs culturels mais également de l'histoire personnelle des individus. Cette dimension psychologique sera abordée dans cet ouvrage par Nicole Alby et Andrée Lehmann (chap. 14 et 22)

Dimension sociale

Certaines caractéristiques ont une connotation péjorative qui entraîne un discrédit de l'individu qui en est porteur. La stigmatisation du risque génétique mérite un intérêt particulier car il ne s'agit pas d'une absence de soumission à une norme à laquelle l'individu pourrait se plier mais d'une absence de conformité (Goffman, 1975).

Les individus identifiés comme à risque génétique pourraient avoir à affronter successivement, le risque de stigmatisation du risque⁴, de la prise en charge, de la maladie puis du traitement.

De l'épidémiologie de la maladie et de la causalité

Deux questions préalables sont indispensables :

- La maladie peut-elle exister sans que le facteur de risque existe ? en d'autres termes le facteur de risque est-il une cause nécessaire à l'apparition de la maladie ?

4. Il est possible que le risque génétique ait un risque de stigmatisation plus important en raison de son caractère « tribal » selon la classification de Goffman (1975).

- Le facteur de risque peut-il exister sans que la maladie survienne ? en d'autres termes le facteur de risque est-il une cause suffisante de la maladie (Rothman 1976) ?

	Cause non nécessaire	Cause nécessaire ⁵
Cause non suffisante	Dyslipidémie et IDM Mutation de BRCA1 et cancer du sein	Exposition au bacille de Koch et tuberculose
Cause suffisante ⁶	Mutation de APC et cancer du côlon	Mutation et chorée de Huntington

La nature nécessaire et suffisante du facteur de risque comme élément causal détermine les caractéristiques des interventions de maîtrise du facteur de risque.

Dans le cas d'une cause non suffisante, les interventions seront parfois inutiles car elles porteront sur des individus qui n'auraient peut-être jamais développé l'affection redoutée.

Dans le cas d'une cause non nécessaire, les interventions seront partiellement efficaces car même la maîtrise totale du facteur de risque laissera un risque résiduel de pathologie.

	Cause non nécessaire	Cause nécessaire
Cause non suffisante	Intervention partiellement efficace Intervention parfois inutile	Intervention efficace Intervention parfois inutile
Cause suffisante	Intervention partiellement efficace Pas d'intervention inutile	Intervention efficace Pas d'intervention inutile

Le niveau ou comment décrire et évaluer le risque

Comment décrire le risque

- Le risque cumulé sur une période est la probabilité de développer une affection donnée pendant une période de temps donné.

A titre d'exemple, une femme sans risque génétique, jusque là indemne, aura une probabilité moyenne de 5/1 000 de développer un cancer du sein entre 40 et 50 ans. S'il existe un risque génétique, alors le risque serait de 30/100 dans les conditions définies ci-dessous (pénétrance complète de la mutation la plus « efficace »).

5. Dans la terminologie génétique il s'agit de pathologie génétique sans phénotype.

6. Dans la terminologie génétique il s'agit de gène avec pénétrance complète, c'est-à-dire d'un gène dont l'expression phénotypique est totale.

- Le risque relatif (RR) permet de définir si un individu est plus menacé que les autres en raison d’un facteur identifiable.

Le risque relatif se définit comme un rapport de deux probabilités de survenue d’un événement A selon que le facteur de risque c est présent (c^+) ou absent (c^-)

$$RR = \Pr(A/c^+)/\Pr(A/c^-).$$

Pour BRCA1 (Easton et coll., 1995).

Risque relatif si BRCA1 est muté	Tranche d’âge							Global
	< 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80	
	83,5	49,1	20,6	12,5	5,6	4,2	3,1	9,8

- La part attribuable pourrait être définie comme le nombre de cas de la pathologie attribuable au facteur de risque, en d’autres termes le nombre de cas que l’on pourrait éviter en maîtrisant complètement le facteur de risque. Cet indicateur tient compte à la fois de l’effet du facteur de risque et du nombre de fois où il est présent dans une population donnée.

On considère que les cancers génétiquement favorisés représentent 5 à 10 % des cancers du sein, pour BRCA1, ce pourcentage est de 2,5 à 5 % soit environ 500 à 1 500 cancers du sein par an.

- La modification de l’espérance de vie et le nombre d’années de vie perdues : il s’agit d’un indicateur de santé construit à partir du taux de mortalité de la maladie et de son âge de survenue.

Pour des facteurs de risque quantifiables et agissant de manière dose-dépendante, certains calculs didactiques peuvent être réalisés selon le même principe : chaque cigarette fumée réduirait l’espérance de vie d’environ 5 minutes (Fielding, 1985).

En moyenne, un cancer du côlon (situation sporadique) diminue l’espérance de vie de 8 à 9 ans, chiffre proche de ceux observés pour le cancer du sein sporadique, alors qu’un cancer du sein génétiquement⁷ favorisé diminue l’espérance vie d’environ 12 ans.

- La description du risque devrait pouvoir également être faite en tenant compte de la prise en charge préventive. Si une première grossesse tardive augmente le risque de cancer du sein, la mammographie triennale à partir de

7. Les paramètres retenus sont les suivants : courbe de pénétrance selon Easton et Ford (1995). Mortalité 50 %.

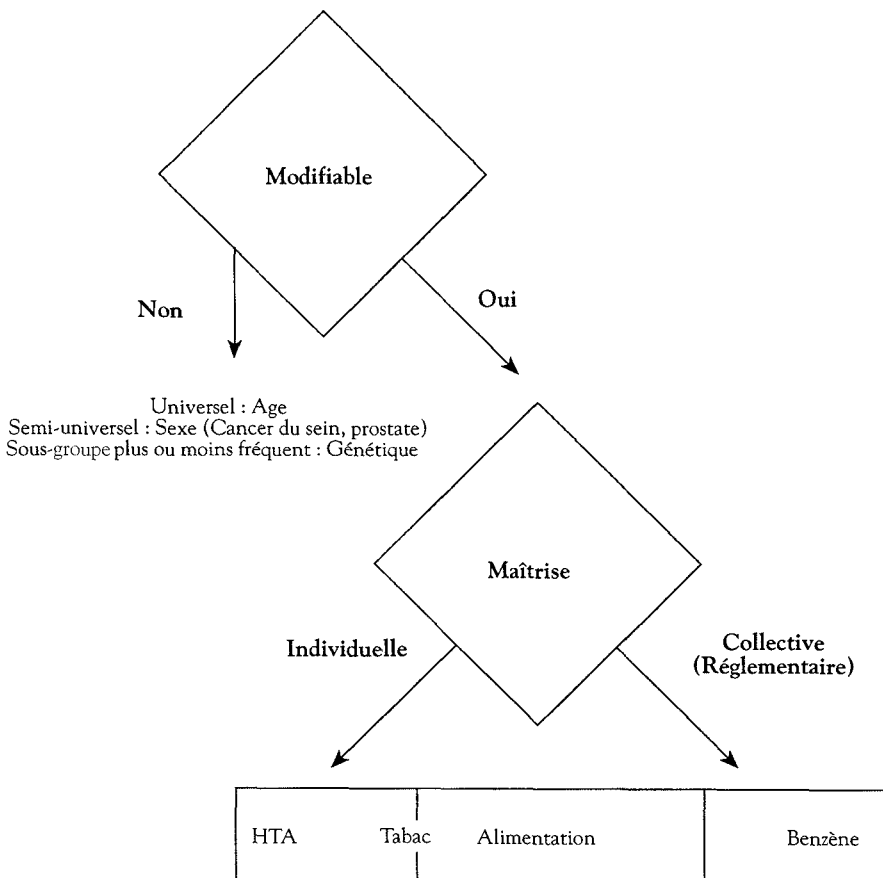
50 ans est supposée réduire la mortalité de l'ordre de 30 %. D'autres présentations plus détaillées sont susceptibles d'apporter une information pertinente aux consultantes. En situation de population, sur 10 000 femmes qui passent une mammographie, 9 500 perdront le temps nécessaire à la réalisation des examens et 5 à 15 femmes gagneront en moyenne 16 ans d'espérance vie.

Description qualitative d'un facteur de risque

Le facteur de risque possède certains attributs et la classification ici proposée est une classification qui se place volontairement en perspective d'intervention en répondant à deux questions :

Est-il possible de modifier le facteur de risque pour modifier la fréquence d'apparition de la maladie ?

Qui peut (ou doit) assurer la maîtrise du facteur de risque ?



D'autres classifications peuvent être proposées sur la base d'autres questions :

- la nature des conséquences : mortelles ou non,
- le délai exposition-maladie,
- le caractère récent ou ancien du facteur de risque...

Slovic (1987) répartit les risques selon deux axes : le caractère redouté (où s'opposent risque nucléaire et l'aspirine ou le café) et le caractère d'incertitude autour de la réalité du risque (où s'opposent le micro-onde et les accidents de voiture)

Dans le cas du risque génétique de cancer du sein ou de l'ovaire, on peut identifier ce facteur de risque comme suit :

Facteur modifiable	Non sauf éradication par diagnostic prénatal et interruption de grossesse
Exposition volontaire	Non
Nature des conséquences	Potentiellement mortel
Cause suffisante	Non
Cause nécessaire	Non
Facteur de risque connu depuis longtemps	Oui
Nombre de personnes exposées au facteur de risque	Faible en pourcentage (1/800) Elevé en valeur absolue
Risque relatif	Elevé
Impact	Intermédiaire
Incertitude sur la réalité du risque en tant que tel	Aucune
Redouté	Oui
Délai exposition-maladie ⁸	Long
Efficacité de la prise en charge préventive	Possible
Prévention	Envisagée
Dépistage	Envisagé

La gestion du risque

Par les médecins

Le choix d'une intervention (« poser une indication ») est le moment de la consultation médicale le plus lourd de conséquences. Par souci de simplification, on peut considérer deux étapes dans la démarche du médecin qui aboutit à la prise de décision.

Le choix de la catégorie qualitative (haut risque vs risque standard) où classer un individu

Cette étape est simple si l'appréciation est possible et fiable, ce qui est le cas lorsqu'une mutation jugée délétère a été identifiée dans la famille.

8. Mesure le délai entre le moment où un facteur peut être connu et le moment où la maladie se développe. Ce délai ne préjuge pas du mécanisme biologique impliqué (Rothman, 1986).

Si ce n'est pas le cas, le médecin choisira l'hypothèse qui lui semble la plus pertinente en sachant qu'un individu même lié au troisième degré à une personne atteinte (arrière-petit-fils ou cousin) possède 12,5 % de risques de posséder l'éventuel gène délétère⁹.

L'hypothèse retenue n'est pas forcément la plus probable, une femme ayant 30 % de probabilité d'être porteuse d'un gène de prédisposition se verra peut-être proposer une intervention adaptée aux femmes porteuses de ce gène si l'intervention est non dangereuse et acceptable.

Il est très important de souligner que l'on ne doit pas proposer de surveillance intermédiaire pour un risque intermédiaire. En effet, une surveillance intermédiaire cumulerait les inconvénients d'une surveillance insuffisante pour les sujets porteurs de la mutation et d'une surveillance inutile pour les sujets non porteurs¹⁰.

La difficulté est en partie liée au passage du risque qui est une variable continue (exprimé en pourcentage) à l'intervention, variable discrète, s'exprimant en oui ou non.

Le choix de l'intervention

Il s'agit là de l'objet de l'expertise collective. Ce qu'il convient de souligner ici c'est que dans le choix des interventions se profilent des modèles de décision, et en particulier la tolérance des médecins au risque et à l'échec.

De manière caricaturale, on peut opposer les adeptes du risque zéro, qui pour choisir l'âge de début d'une surveillance tiennent compte du plus jeune cas observé dans la littérature et se situent avant cet âge, à une position en optimisation, qui accepte d'emblée un taux d'échecs mais qui tient compte des inconvénients des interventions.

Par les patients et les personnes

Comme signalé plus haut dans le texte, l'aversion au risque ne se résume pas à un modèle mathématique d'espérance et d'utilité.

Le risque génétique induit une position particulière dans la mesure où les individus connaissent la pathologie redoutée pour en avoir eu l'expérience à travers, au moins, une personne proche touchée. Il est vraisemblable qu'un niveau de risque jugé acceptable par un individu, soit jugé inacceptable par une autre personne ayant vu mourir deux membres de sa famille de la même maladie. Cette possibilité d'aversion préférentielle doit être prise en compte.

9. Exemple théorique en absence totale d'information sur le père et l'oncle.

10. S'il était démontré qu'une mammographie tous les ans était le standard pour les porteurs de la mutation et une mammographie tous les 3 ans pour les non porteurs, une mammographie tous les 2 ans pour les sujets dont on estime le risque à environ 50 % serait la pire des solutions.

D'un point de vue collectif

L'organisation sociale, formelle ou informelle, met parfois en exergue des priorités dans la gestion des risques ; l'important dans ce domaine se situe plutôt dans la transparence des choix que dans leur nature.

Conclusion

L'activité d'oncogénétique est au cœur d'incertitudes de natures différentes (Bouchon-Meunier et Nguyen, 1996) :

- incertitude probabiliste : la fille d'une femme porteuse d'une mutation a 50 % de risque d'être elle-même porteuse ;
- incertitude non probabiliste entraînant une croyance : la mammographie est probablement utile pour les femmes à risque ;
- description vague entraînant une incertitude : l'apparentée aurait été opérée de l'utérus ou des ovaires ;
- règles générales avec exception : les cancers diagnostiqués tôt ont en général un bon pronostic.

Il apparaît donc très souhaitable pour les médecins ayant comme ambition de gérer les risques de maîtriser les différentes dimensions de celui-ci.

L'autonomie des personnes (Hoerni, 1991) étant une valeur prioritaire, il est donc nécessaire d'informer les consultants sur l'ensemble des éléments suivants : l'événement envisagé, sa nature, les modalités de prise en charge une fois la maladie avérée, la nature du risque avec et sans le facteur de risque analysé, les possibilités d'interventions pour modifier la probabilité (ou le délai) d'apparition et enfin les conséquences de ces interventions.

Remerciements Les auteurs remercient, pour leurs conseils dans la rédaction de ce texte, J. Feingold (INSERM U155), R. Fouchet (Université de la Méditerranée), P. Janiaud (INSERM SCECMMS) et J. C. Thalabard (Paris V – UFR Necker).

BIBLIOGRAPHIE

BOUCHON-MEUNIER B. et NGUYEN H. Les incertitudes dans les systèmes intelligents. Paris, PUF, 1996

EASTON DF, FORD D et al. : Breast and Ovarian Cancer Incidence in BRCA1-Mutation carriers *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271

EDDY DM. Secondary prevention of cancers. An overview. *Bull World Health Organ* 1986 **64** : 421-429

FIELDING J. Smoking. Health effects and control. *N Engl J Med* 1985 **313** : 491-498

GOFFMAN E. *Stigmaté les usages sociaux des handicaps*. Paris, Les Editions de Minuit, 1975

HOERNI B. *L'autonomie en médecine - Nouvelles relations entre les personnes soignées et les personnes soignantes*. Paris, Payot, 1991

LAST JM. *A Dictionary of Epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1983

MARCIA ANGELL. Shattuck lecture - Evaluating the health risks of breast implants. The interplay of medical science, the law, and public opinion. *N Engl J Med* 1996 **334** : 1513-1518

ROTHMAN K. Causes. *Am J Epidemiol* 1976 **104** : 578-592

ROTHMAN KJ. *Modern Epidemiology*. Boston, Little Brown and Company, 1986

ROTHSCHILD M. Increasing risk : I. A Definition. *J Econ Theor* 1970 **2** : 225-243

SLOVIC P. Perception of Risk. *Science* 1987 **236** : 280-285

VLEK C. Risk assessment, risk perception and decision making about courses of action involving genetic risks. *Birth Defects Original Articles Series*. 1987 **23(2)** 171-207

WILSON R, CROUCH EAC. Risk Assessment and Comparisons. An Introduction. *Science* 1987 **236** : 267-270

ZECHAUSER RJ, VISCUSI WK. Risk Within Reason. *Science* 1990 **248** : 559-564

2

Risque génétique et épidémiologie du cancer du sein

M. ESPIÉ et A. SASCO

Introduction

L'objectif de cette contribution n'est pas de réaliser une revue sur l'épidémiologie du cancer du sein en général mais de fournir aux cliniciens qui seront amenés à prendre en charge les femmes ayant un risque accru d'origine génétique de développer un cancer du sein, les informations susceptibles de les aider à prendre des décisions. Les études retenues, de même que les données présentées dans ce texte l'ont été pour indiquer des tendances et des ordres de grandeur. Certains facteurs de risque non utilisables pour la prise en charge n'ont pas été analysés. Chaque fois que cela a été possible, les études spécifiques pour les risques héréditaires ou génétiques ont été citées. Des travaux récents mettent en évidence des différences notables dans l'histoire naturelle des cancers sporadiques et des cancers génétiquement favorisés mais nos connaissances sont encore très limitées dans ce domaine.

L'hypothèse de la similitude est donc une hypothèse provisoire, infirmée ou non selon les différentes études publiées.

Les deux principales questions, qui conditionnent le plan de ce texte, sont :

- Le cancer du sein est-il un cancer dont la mortalité est importante ?
- Existe-t-il des facteurs de risque ou de protection décrits à ce jour qui permettent d'envisager des propositions d'interventions ?

Les réponses attendues sont donc celles ayant potentiellement des conséquences utilisables¹ dans le contexte de la gestion de risques héréditaires liés aux gènes de prédisposition au cancer du sein.

1. Le plus souvent sous couvert d'hypothèses.

Incidence, mortalité du cancer du sein

Le cancer du sein par sa fréquence représente un problème de santé publique, en effet, on estime à 24 à 26 000 le nombre de femmes atteintes chaque année en France et environ 10 000 à 12 000 femmes en meurent. Les taux d'incidence (après standardisation sur la structure par âge de la population mondiale) varient de 60 à 80 pour 100 000 femmes et par an (Parkin et Huir, 1992). Certaines régions ont une incidence particulièrement élevée chez les femmes jeunes (Sasco et coll., 1991). Le taux reste faible avant l'âge de 30 ans puis croît jusqu'à 75 ans où il atteint 250 pour 100 000 femmes par an. Parmi ces cancers 5 à 10 % seraient génétiquement favorisés (cf. les contributions de D. Stoppa-Lyonnet et H. Sobol dans le même ouvrage, chap. 4 et 7).

Le grand nombre de cancers du sein entraîne deux conséquences importantes :

- Un nombre considérable de femmes ont dans leur famille un apparenté qui a présenté un cancer du sein. Dans une enquête du Comité Français d'Education pour la Santé, 11 % des femmes entre 18 et 75 ans déclarent avoir un membre de leur famille ayant eu un cancer du sein. Ce chiffre est peut-être surestimé car il s'agit de cas rapportés et non pas vérifiés, mais il donne un ordre de grandeur. A l'inverse, il peut être sous-estimé s'il existe une relative méconnaissance du diagnostic.
- On peut estimer que le risque de cancer du sein chez une femme pour laquelle un risque génétique a été éliminé reste important (pratiquement le même que chez une femme pour laquelle aucune information sur les caractéristiques familiales et génétiques n'est connue).

En termes de mortalité, le cancer du sein est responsable de 10 000 à 12 000 décès par an (35 pour 100 000 femmes/années). Ces chiffres font du cancer du sein la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Le taux de mortalité augmente avec l'âge : 10/100 000 femmes entre 35 et 40 ans, 80/100 000 vers 65 ans et 150/100 000 au delà-de 80 ans.

En 1990, 10 173 femmes sont décédées d'un cancer du sein en France : 1 177 avant 50 ans (11,6 %), 8 996 après 50 ans (88,4 %). Ces chiffres soulignent l'importance du problème chez les femmes ménopausées ; d'autant que la mortalité et l'incidence continuent à augmenter actuellement essentiellement chez les femmes âgées.

L'âge moyen d'apparition du cancer en population est de l'ordre de 60 ans, âge où l'espérance de vie est de plus de 20 ans (INSEE, 1991).

Selon l'Enquête Permanente Cancer², tous stades confondus au moment du diagnostic, le taux de survie à 5 ans des cancers du sein est de 73 % (survie observée/survie attendue), à 10 ans le taux est de 59 %. Ces données françaises peuvent ne pas être représentatives des données en population générale de

cancer du sein quelque soit le lieu de traitement, elles donnent néanmoins un ordre de grandeur de la gravité et des capacités de traitement de cette maladie.

Aucune étude n'est disponible à ce jour concernant le taux de mortalité des cancers du sein génétiquement favorisés. Certaines études évoquent un pronostic similaire pour ces cancers et les cancers du sein dits sporadiques. En l'absence de données plus précises, cette hypothèse peut être formulée. Cependant, d'autres études indiquent un pronostic plus sombre, qui peut être en partie lié à un âge de survenue plus précoce.

La survie reste fondamentalement liée à la taille tumorale et à l'importance de l'atteinte ganglionnaire qui restent avec le grade les facteurs pronostiques les plus importants (Tableaux 2-I et 2-II).

Tableau 2-I Fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction de la taille tumorale (d'après Carter et coll., 1989)

Taille tumorale	Envahissement ganglionnaire (%)
< 0,5 cm	20,6 %
0,5-0,9	20,6 %
1-1,9	33,2 %
2-2,9	44,9 %
3-3,9	52,1 %
4-4,9	60,0 %
> 5	70,1 %

Tableau 2-II Survie à 10 ans en fonction de l'atteinte ganglionnaire après mastectomie radicale

Etude	Ganglions non atteints	Ganglions atteints
Valagussa et coll. (1978)	80 %	38 %
Haagensen et coll. (1977)	76 %	48 %
Fisher et coll. (1975)	65 %	25 %
Payne et coll. (1970)	76 %	35 %
Ferguson et coll. (1982)	72 %	39 %

Trois éléments sont nécessaires à l'efficacité théorique d'une action de dépistage :

- un lien entre histoire naturelle et pronostic (décrit ici en contexte sporadique),
- la possibilité d'anticiper le diagnostic par un examen (ici la mammographie),
- l'efficacité de la filière de prise en charge.

La proposition de dépistage par mammographie qui sera discutée dans la contribution d'Henri Tristant prendra en détail ces éléments (chap. 29).

Un autre élément est susceptible de modifier la survie, il s'agit de l'efficacité des interventions thérapeutiques. Il s'agit d'un élément particulièrement important à analyser, en effet, une plus grande efficacité dans la prise en charge thérapeutique des malades relativiserait la nécessité des actions de prévention et de dépistage.

La preuve de l'efficacité des thérapies adjuvantes n'est plus à faire (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1992). On peut anticiper une amélioration prochaine grâce à :

- une amélioration du fonctionnement des filières de prise en charge,
- un meilleur respect des procédures thérapeutiques (Bonadonna et Valagussa, 1981),
- la mise au point de nouveaux traitements ou de nouvelles procédures.

A titre d'exemple, les très médiatisés taxanes (Smigel, 1993) seraient susceptibles de modifier l'histoire naturelle de 40 % des cancers du sein métastasés résistants à une chimiothérapie. Ces derniers représentant 5 % des situations, aucune réduction de mortalité supérieure à 2 % ne peut être raisonnablement attendue. Ce qui donc apparaît comme un indéniable succès individuel dans des situations très particulières ne permet pas d'infléchir de manière conséquente les courbes de mortalité globale.

Il apparaît donc qu'aujourd'hui, comme hier (Bailar et Smith, 1986), les progrès thérapeutiques dans le cancer du sein s'inscrivent dans une trajectoire d'amélioration incrémentale sans phénomène de rupture comme cela a pu être observé dans le cas du cancer du testicule ou de la maladie de Hodgkin.

En conclusion, quelles sont les conséquences et les hypothèses de travail ?

- Le cancer du sein est une affection très fréquente, le nombre de femmes qui pourraient se sentir menacées par un risque génétique mal compris est donc considérable.
- L'absence de risque génétique ne procure pas de protection significative pouvant abolir les règles de prise en charge standard (gestion des symptômes et dépistage à partir de 50 ans).
- La mortalité (nombre de décès imputables et âge de survenue) en fait un problème de santé publique.
- La mortalité actuelle en pourcentage et, à titre d'hypothèse, les projections pour un avenir proche justifient une réflexion d'amont : prévention et dépistage.
- En l'absence de données spécifiques sur la mortalité des formes génétiquement favorisées, l'hypothèse de travail est de considérer que la mortalité de ces formes est équivalente, en pourcentage, à celle des formes sporadiques.

Les facteurs de risque

Les facteurs de risque décrits dans la littérature seront repris avec pour ambition, outre leurs rappels, d'essayer de dégager à chaque fois quels pourraient être leurs impacts chez des femmes ayant une mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition en termes de facteur modificateur de risque, voire comme rationnels pour des recommandations ou des interventions.

Age

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans avec cependant une cassure aux alentours de 45-50 ans (WHO, 1990) après laquelle la croissance est moins forte.

Si en population (mêlant cas « sporadiques » et cas « génétiquement favorisés ») environ 15 à 20 % des cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans, pour les femmes ayant une mutation de BRCA1 la valeur attendue est de l'ordre de 50 %. Les courbes de pénétrance seront décrites dans la contribution de Dominique Stoppa-Lyonnet et Hagay Sobol (chap. 4).

L'âge semble jouer un rôle dans l'apparition du cancer génétiquement favorisé où les cancers avant 20 ans sont exceptionnels et correspondent peut-être à un mécanisme différent.

Sexe

En population, le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. La mortalité liée au cancer du sein chez l'homme est proche de celle du cancer des glandes salivaires.

D'un point de vue héréditaire un homme apparenté à une femme ayant un cancer du sein voit son risque multiplié par 2,8 (Tulinius et coll., 1992) ce qui correspond à 1 cas de cancer de plus pour 1 500 hommes apparentés à une femme ayant un cancer du sein.

Pour BRCA1, il ne semble pas exister de sur-risque significatif du cancer du sein pour les hommes porteurs de l'anomalie génétique ce qui indique que, dans le cas de BRCA1, le sexe reste un facteur de risque majeur pour le cancer du sein.

Par contre pour BRCA2 les données sont un peu différentes (cf. contribution de Dominique Stoppa-Lyonnet, chap. 4).

Comparaison inter-pays et inter-ethnique

Les chiffres d'incidence et de mortalité varient avec la situation géographique ; l'incidence la plus élevée étant notée en Amérique du Nord et en

Europe du Nord, la plus basse dans les pays en voie de développement et au Japon. En ce qui concerne la mortalité, celle-ci est la plus importante en Grande-Bretagne. Ce clivage nord/sud semble exister également en France, Revzani et Le (1990) reprenant la mortalité par cancer du sein entre 1968 et 1987 semble montrer une moindre mortalité dans le sud et l'ouest du pays par rapport au nord et à l'est.

Les migrations géographiques ont également permis de montrer le rôle des facteurs de l'environnement dans l'incidence des cancers du sein. Aux Etats-Unis d'Amérique les Japonaises présentent au bout de 2 à 3 générations le même profil épidémiologique que le reste de la population ; et il en est de même pour les personnes jeunes ayant émigré d'un pays à bas risque, ce qui traduit une exposition liée à l'environnement en début de vie (Stanford et coll., 1995a,b).

Ce phénomène a également été observé en Israël pour les Juifs originaires d'Afrique ou d'Asie dont le taux observé au bout d'une génération a rejoint celui des Juifs originaires d'Europe ou d'Amérique, l'incidence chez les Palestiniens restant la plus faible.

Ces données d'une valeur descriptive importante n'ont pas à elles seules de poids explicatif mais sont sans doute liées au mode de vie dont les éléments sont repris de manière plus analytique par la suite.

Dans l'optique de ce rapport la question qu'il convient d'analyser est celle d'isolat génétique, de population où quantitativement ou qualitativement les formes héréditaires sont différentes. La question actuellement peut se poser pour les Juifs Ashkénazes voire pour l'Islande dans le cas de BRCA2. Ces données seront reprises dans la contribution de Catherine Bonaïti (chap. 5).

Cancer du sein et vie génitale

ÂGE DES PREMIÈRES RÈGLES

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles sont survenues tôt plus le risque est augmenté (Kvale, 1988). Il semble que les premières années d'installation de la vie reproductive soient tout à fait importantes dans la genèse du cancer du sein.

Il faut toutefois noter :

- que l'âge des premières règles a varié au cours des décennies,
- qu'il est parfois difficile de faire dater rétrospectivement avec précision cet âge pour la grande majorité des patientes,
- qu'il existe au plan international une assez bonne corrélation entre âge aux premières règles et incidence du cancer du sein.

Les différences observées en fonction de ce critère ne sont pas en tout état de cause très importantes et ce facteur semble relativement marginal, si l'on ne

tient pas compte des extrêmes. Des études ont essayé de quantifier le risque lié à ce facteur. Hsieh et coll. (1990) ont retrouvé que pour chaque délai de deux ans dans l'installation des règles le risque de cancer du sein était diminué de 10 %. Kvale et Heuch (1988) en Suède ont noté une augmentation du risque de 4 % par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. Brinton et coll. (1988) retrouvent une diminution du risque de 23 % lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après quinze ans à celles qui l'ont été avant 12 ans.

Cet effet est noté par la majorité des auteurs à tout âge aussi bien pour les cancers survenant avant qu'après la ménopause. Kampert et coll. (1988) et Negri et coll. (1988), cependant, n'ont retrouvé ce facteur de risque que pour les cancers du sein survenant avant la ménopause mais il peut s'agir d'un biais lié à la plus grande difficulté de faire préciser l'âge des premières règles aux femmes âgées.

Certaines études récentes ne retrouvent aucune relation entre âge de survenue des premières règles et le risque de cancer peut-être en raison d'un effectif insuffisant et en raison de faibles différences dans l'âge de survenue.

Une explication donnée a été que les jeunes filles réglées tôt présentaient des cycles anovulatoires pendant de nombreuses années, cycles pendant lesquels l'exposition aux œstrogènes n'était donc pas contrebalancée par les progestatifs (théorie de Korenman, 1980). Cette hypothèse est cependant loin d'être admise puisque certains ont trouvé au contraire que les patientes qui avaient des cycles anovulatoires présentaient un risque de cancer du sein inférieur à celui des patientes réglées régulièrement. De nombreux auteurs pensent que des règles précoces sont en fait associées à des cycles ovulatoires précoces. Le même argument a été avancé pour ceux qui ont observé une moindre incidence de cancer du sein chez les sportives que chez les autres femmes (Margulio, 1985 ; Henderson et coll., 1985). MacMahon et coll. (1982) proposent que l'élévation du risque est liée à une longue durée d'exposition aux œstrogènes, du fait des règles précoces, à une période du développement mammaire sensible aux différents carcinogènes. Ils ne retrouvent pas d'association avec le caractère ovulatoire ou non des cycles.

Adami (1990) suggère que les facteurs liés au début de la puberté ne constituent pas des facteurs de risque indépendants mais sont en fait associés à des facteurs environnementaux tels que l'alimentation dans l'enfance. Kvale (1988) note que l'âge des premières règles est lié aux conditions socio-économiques pendant l'enfance et que c'est cet environnement de l'enfance qui est peut-être corrélé à une augmentation du risque ultérieur de cancer du sein.

Colditz (1996), chez les patientes avec antécédents familiaux de cancer du sein, ne retrouve pas d'effet délétère lié à des premières règles précoces à la différence de ce qu'il observe chez les femmes sans antécédent.

En conclusion : en situation sporadique des premières règles précoces semblent induire un sur risque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant, pour des études épidémiologiques (cohortes) un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable.

Quatre types d'arguments peuvent être avancés pour ne pas tenir compte de ce facteur dans la prise en charge des femmes à risque génétique :

- Le niveau de protection potentiellement accessible est de l'ordre de 10 à 20 % ce qui est considérable en nombre pour le cadre sporadique mais signifierait qu'une femme ayant une mutation de BRCA1 verrait son risque cumulatif passer de 85 % à 75 % ce qui reste très important.
- Il s'agit peut-être non pas d'une réduction des cas mais d'une apparition plus tardive inapparent en sporadique mais qui s'observerait en contexte héréditaire (cet argument peut-être repris pour de nombreux facteurs).
- En situation de risque familial (où le risque génétique est « dilué ») ce facteur apparaît neutre.
- Le type d'intervention envisagé (retarder les premières règles) apparaît à la fois complexe et socialement discutable. Néanmoins la question est celle des moyens envisagés pour obtenir un tel effet.

Cependant pour la compréhension des mécanismes il est sans doute souhaitable d'analyser ce phénomène.

ÂGE À LA MÉNOPAUSE

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein.

Là encore, il semble s'agir d'un facteur relativement peu important ; Trichopoulos et coll. (1972), par exemple, retrouvent pour un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un risque relatif de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans. Brinton et coll. (1988), Kvale et Heuch (1988a,b), Negri (1988) et Tao (1988) rapportent des observations similaires.

Brinton et coll. (1988) trouvent une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 54 ans par rapport à avant 45 ans. Il semble cependant que pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 à 4 %. Cette élévation du risque est retrouvée par ces mêmes auteurs après 65 ans.

En comparant des femmes de même âge ménopausées ou non on note un risque relatif de 1,4 pour les patientes toujours réglées par rapport à celles qui ne le sont plus. Alexander (1987) suggère que des tumeurs infracliniques préexistantes ont une croissance accélérée lorsqu'elles sont soumises à des taux d'hormones ovariennes de préménopause.

Trichopoulos et coll. (1972), Brinton et coll. (1988), Kelsey et Horn-Ross (1993), Petrakis (1982) retrouvent un rôle protecteur réel de l'ovariectomie après une période de latence de 10-20 ans. En comparant les femmes ayant eu une ovariectomie avant 40 ans aux femmes ayant eu leur ménopause entre 50 et 54 ans Trichopoulos (1972) et Brinton (1988) retrouvent une diminution de 50 % du risque de faire un cancer du sein. La réduction maximale du risque s'observe si la castration a eu lieu avant 35 ans. Si en revanche l'ovariectomie a lieu après 40 ans, l'effet protecteur est moindre. Cet effet protecteur est de longue durée et s'observe même jusqu'à 30 ans après l'ovariectomie (Trichopoulos, 1972).

Il semble donc qu'une longue vie génitale expose à un risque accru de cancer du sein ; il n'est pas prouvé que l'âge des premières règles et l'âge de survenue de la ménopause participent d'un même facteur causal.

Là encore dans l'étude prospective des infirmières américaines, Colditz (1996) retrouve un profil épidémiologique différent chez les femmes ayant des antécédents familiaux ; un âge tardif de survenue de la ménopause chez ces patientes ne semblant pas élever le risque de cancer.

ÂGE À LA PREMIÈRE GROSSESSE ET PARITÉ

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein.

Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans. MacMahon (1970) a montré que par rapport à une nullipare le risque relatif de cancer du sein pour une femme ayant eu sa première grossesse à terme avant 20 ans est de 0,5. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares (RR = 1,2). La grande majorité des études ultérieures ont confirmé ces données (Trichopoulos, 1983 ; Brignone, 1987 ; Bruzzi, 1988 ; Negri, 1988 ; Tao, 1988 ; Leon, 1989). Plus récemment l'étude de Layde (1989) et la méta-analyse d'Ewertz (1990) ont conclu qu'une femme qui avait présenté sa première grossesse après 35 ans avait un risque relatif de 1,5 par rapport à une femme qui l'avait présentée à 20 ans. Trichopoulos (1983) retrouve une élévation du risque de 3,5 % pour chaque année supplémentaire à l'âge à la première grossesse. Il retrouve également un rôle de l'âge lors des grossesses ultérieures, cependant moindre avec une augmentation du risque de 0,9 % par année d'élévation.

Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eus jeunes, semble également avoir un rôle protecteur. Le risque relatif pour cinq grossesses menées à terme est de 0,5 par rapport à une nulliparité et également par rapport à une ou deux grossesses menées à terme (Rosero-Bixby et coll., 1987 ; Bruzzi et coll., 1988 ; Layde et coll., 1989). Rosero-Bixby et coll. (1987) rapportent une diminution du risque de 9 % pour chaque grossesse supplémentaire et ceci en tenant compte de l'âge à la première grossesse. Certains

cependant retrouvent comme facteur de risque le fait d'avoir un enfant après 38 ans et ce quel que soit le nombre d'enfants antérieurs (Vatten et Kvinsland, 1992 ; Baint et coll., 1981 ; Kalache et coll., 1993).

Les études concernant les fausses couches spontanées ou provoquées sont contradictoires. Pike et coll. (1981) ont retrouvé un risque augmenté en cas de fausse couche pendant le premier trimestre de la grossesse si elle est survenue avant une première grossesse menée à terme. Ce résultat n'a pas été confirmé par une large étude suédoise (Vindfors et coll., 1989) portant sur 49 000 femmes ayant avorté et démontrant un risque relatif de 0,8 (IC : 0,58-0,99), ni par une étude cas-témoins regroupant 6 centres italiens et menée par Tavani (1996). Enfin récemment une étude de cohorte scandinave ne retrouve également pas d'augmentation du risque (Melbye et coll., 1997).

Il faut noter cependant que Parazzini et coll. (1992) et Andrieu et coll. (1995) ont retrouvé une augmentation du risque de survenue de cancer du sein lié à l'avortement chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Andrieu a regroupé six études cas-témoins et retrouve un risque ayant tendance à augmenter avec le nombre d'avortements, le risque le plus important semblant lié à un avortement survenant avant la première grossesse à terme (RR : 2,7 [1,6-4,6]). L'hypothèse avancée est qu'un avortement qui survient généralement pendant le premier trimestre au moment où les cellules mammaires sont les plus indifférenciées empêche leur différenciation ultérieure et les laisse plus vulnérables à l'action des carcinogènes.

Ce rôle « protecteur » de la grossesse est en fait un rôle protecteur pour les cancers survenant après la ménopause. Il est par contre observé avant 40 ans et immédiatement après une grossesse une petite élévation du risque (Bruzzi et coll., 1988 ; Pathah et coll., 1986). Bruzzi et coll. (1988) ont retrouvé que le risque de cancer du sein est augmenté pendant 10 ans après une grossesse avec un risque relatif de 2 à 3 dans les trois premières années suivant une naissance. Lambe et coll. (1994) ont également retrouvé cette élévation transitoire du risque avec secondairement un effet protecteur. Adami et coll. (1990) n'ont pas en revanche retrouvé d'élévation du risque immédiatement après une grossesse. Certains (Bernstein et coll., 1985 ; Key et Pike, 1988) ont émis l'hypothèse que l'élévation des taux d'œstradiol et de progestérone associés à la grossesse exerçait un effet délétère immédiat qui faisait place après 10 ans à un effet protecteur de la grossesse.

La grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes. Une longue période d'immaturité c'est-à-dire une longue période avant une première grossesse faciliterait donc l'action des carcinogènes (Russo et Russo, 1994). L'augmentation de la fréquence des cancers du sein observée juste après une grossesse serait par contre liée à une stimulation hormonale de la croissance tumorale de cancers déjà existants (Lambe et coll., 1994).

Ces notions ne semblent pas confirmées en cas d'antécédent familial de cancer du sein : Haile et coll. (1996) ont mené une étude cas témoins chez des patientes pré-ménopausées ayant eu un cancer du sein bilatéral, population où le risque génétique est plus fréquent qu'en population tout venant ; il retrouve chez les patientes avec des antécédents familiaux un risque diminué en cas de nulliparité (OR : 0,2 [0,1-0,8]) ou de grossesse tardive. De même, Colditz et coll. (1996) pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, ne retrouve pas d'effet protecteur d'un jeune âge lors de la première grossesse ni d'effet protecteur lié aux grossesses multiples. Au contraire il conclut à une augmentation du risque de cancer du sein par une première grossesse chez ces patientes ayant des antécédents familiaux, cette élévation du risque persistant jusqu'à un âge de 70 ans.

Là encore l'utilisation de ces informations pour la gestion du risque génétique est discutable non pas tant en raison du niveau de protection attendue tel qu'il est observé en population mais en raison des informations parcellaires (Haile et coll., 1996 ; Colditz et coll., 1996) contradictoires avec les autres données et pour l'intrusion majeure que représenteraient des recommandations sur un « âge optimum » pour avoir ses enfants.

Si des études ultérieures mettaient en évidence une réduction importante du risque en liaison avec une première grossesse précoce, il pourrait alors être recommandé de délivrer cette information mais en aucun cas d'en faire une recommandation. La solution serait alors d'en comprendre le mécanisme biologique et éventuellement d'établir des modalités d'interventions plus socialement acceptables.

Allaitement

L'allaitement a souvent été présenté comme facteur protecteur. Ceci ne semble cependant pas démontré de façon absolue et notable en dehors peut-être d'allaitement long de plus de deux ans. Le bénéfice de l'allaitement serait uniquement observé pour certains chez les femmes avant la ménopause (Newcomb et coll., 1994) ; mais Layde et coll. (1989), Siskind et coll. (1989) et Yoo et coll. (1992) retrouvent un effet protecteur quel que soit le statut ménopausique. Parmi les études qui ont rapporté un bénéfice le risque relatif est compris entre 0,6 et 1,0. Dans la *Cancer and Steroid Hormone Study* (1989) pour un allaitement de 24 mois et plus on notait un risque relatif de 0,67. Rosero-Bixby et coll. (1987) rapporte une diminution du risque pour la durée de l'allaitement, chaque douze mois supplémentaires réduisant en moyenne le risque de 8 %. Toutes les études ne concordent pas et de nombreuses (Brinton et coll., 1983 ; Brignone et coll., 1987 ; Byers et coll., 1985 ; London et coll., 1990) ne retrouvent pas de facteur protecteur lié à l'allaitement ni à sa durée.

Il faut noter que dans l'étude prospective des infirmières américaines (London et coll., 1990 ; Michels et coll., 1996) qui ne retrouve pas d'effet bénéfique de l'allaitement, il n'y avait que 6 % d'allaitement supérieur à douze mois ce qui

reflète cependant assez la réalité des pays occidentaux ; même en cas d'allaitement d'une durée de deux ans ou plus ces auteurs ne retrouvent pas de rôle protecteur. En Chine en revanche où environ la moitié des femmes allaitent pendant au moins trois ans, Tao et coll. (1988) ont retrouvé une réduction du risque de 64 % pour les femmes ayant allaité dix ans par rapport aux femmes n'ayant jamais allaité.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes ce qui diminue la durée d'exposition globale aux œstrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes d'initiation du cancer du sein (Byers et coll., 1985, Key et Pike, 1988). Il faut noter également que l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires ce qui pourrait expliquer pour Henderson et coll. (1983) un rôle protecteur. Pour Russo et Russo (1994), la lactation nécessite une différenciation complète de la glande mammaire et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes.

Lé niveau de protection attendu, le manque d'information en contexte génétique ou familial, la nature très personnelle de la décision d'allaiter ou non, ne permettent pas de tenir compte des informations disponibles.

Contraception orale et cancer du sein

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé globalement d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale (Thomas, 1991 ; Malone et coll., 1993 ; Romieu et coll., 1990). Pourtant de façon récente un risque a été reconnu. Il est vraisemblablement faible et lié à une longue durée de prise d'œstroprogestatifs avant une première grossesse.

Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines (Pike et coll., 1983 ; Cash 1986, McPherson et coll., 1987 ; Paul et coll., 1990 ; Romieu et coll., 1990 ; Kay et Hanneford, 1983) ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. La méta-analyse de Romieu et coll. (1990) et la revue de Thomas (1991) retrouvent toutes les deux un risque relatif de 1,4 en cas de prise de longue durée chez les femmes jeunes. Il faut noter dans la revue de Thomas une différence entre les études de cohorte où le risque relatif est de 0,94 pour les longues prises, et les études cas-témoins où le risque relatif est de 1,4.

Cette augmentation du risque peut être liée à des biais, les utilisatrices de contraception orale étant mieux surveillées et leurs tumeurs diagnostiquées plus tôt. Il est possible également que la contraception orale agisse comme facteur de croissance pour des cancers déjà existants.

En ce qui concerne les femmes plus âgées aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une

possible réduction du risque (Schlesselman 1990, Malone 1993). Il faut cependant noter que nous manquons encore de recul pour ces tranches d'âge.

Colditz et coll. (1996) dans l'étude prospective des infirmières américaines ne retrouve pas de risque augmenté de cancer du sein lié à la contraception orale en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein [RR : 0,91 (0,7-1,18)].

Traitement hormonal substitutif et cancer du sein

Les données bibliographiques sur le sujet reprennent pour l'essentiel des travaux nord-américains ou d'Europe du nord ne correspondant pas aux traitements de la ménopause tels qu'ils sont administrés en France. Il est souvent difficile de faire la part des choses, dans ces études reprenant des doses d'œstrogènes différentes, des durées et des modes d'administration différents, des types d'œstrogènes différents, en association ou non aux progestatifs.

Quoi qu'il en soit, la majorité de ces études ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque (Kelsey et coll., 1981 ; Kaufman et coll., 1984 ; McDonald et coll., 1986 ; Wingo et coll., 1987 ; Key et Pike, 1988 ; Colditz et coll., 1990 ; Yang et coll., 1992) même si dans l'ensemble un risque supérieur à 1 émerge.

Cependant d'autres auteurs retrouvent une augmentation du risque pour certains sous-groupes ou pour certaines modalités des traitements substitutifs (dose, association, durée). Les sous-groupes à risque sont différents d'une étude à l'autre et parfois même les conclusions sont contradictoires.

C'est pourquoi plusieurs méta-analyses ont repris l'ensemble des publications évaluant l'effet de ces traitements. Amstrong (1988) et Dupont et Page (1991) ne notent pas d'augmentation du risque, Steinberg et coll. (1991) ne retrouvent pas d'augmentation du risque pour les cinq premières années d'utilisation d'œstrogènes, il note en revanche une augmentation du risque de 30 % pour les femmes ayant pris des œstrogènes pendant plus de quinze ans. Colditz (1993) ne retrouve pas non plus d'augmentation du risque (RR : 1,02) sauf pour les patientes ayant pris un traitement pendant plus de dix ans (RR : 1,23) et pour les femmes en cours de traitement (RR : 1,40).

Toutes ces études montrent bien qu'il faut essayer de sérier les questions et qu'il n'y a probablement pas de réponse univoque.

UN TYPE D'ŒSTROGÈNE EST-IL À INCRIMINER PLUS PARTICULIÈREMENT ?

Bergkvist et coll. (1989a) dans une étude prospective ne retrouvent pas d'augmentation du risque en cas d'utilisation d'œstrogènes conjugués ou d'œstriol mais en revanche, en cas d'utilisation d'œstradiol, met en évidence une augmentation significative d'environ 20 % qui semble par ailleurs augmenter avec la durée de la prise.

Hiatt et coll. (1984) ont également retrouvé une élévation du risque de cancer du sein lors de traitement par œstradiol et diéthylstilbestrol ; Hulka et

coll. (1982) rapportent une augmentation notable du risque en cas de traitement par voie parentérale. Or, ce sont souvent des œstradiols qui ont été administrés de cette façon.

Colditz et coll. (1995) dans l'étude des infirmières américaines ne retrouvent pas de différence de risque en fonction du type œstrogènes, conjugués ou non.

FAUT-IL OU NON ASSOCIER DES PROGESTATIFS ?

Bergkvist (1989b) dans une étude prospective ne montre aucun effet bénéfique à l'adjonction de progestatifs voire même un effet délétère sans valeur statistique cependant. Il explique ce possible effet délétère par une stimulation plus importante de la division cellulaire de l'épithélium du sein sous association œstroprogestative que sous les œstrogènes seuls. Key et Pike (1988) donnent la même explication. Going et Anderson (1988) ont montré que le labeling index, de lobules mammaires morphologiquement normaux était plus élevé dans la deuxième partie du cycle ce qui, pour ces auteurs, confirme la différence entre l'endomètre et la glande mammaire, la phase proliférative pour le sein semblant donc être la phase lutéale. Ferguson et Anderson (1981), Anderson (1989), Longacre et Bartow (1986), Potten et coll. (1988) ont publié des résultats étayant la même hypothèse à la différence de Vogel et coll. (1981). Key et Pike (1988), Chabos et coll. (1990) et Joyeux et coll. (1990) proposent que la progestérone n'a pas au niveau du sein une action anti-œstrogénique mais qu'elle agit en synergie avec les œstrogènes pour stimuler la prolifération cellulaire. Cette hypothèse est en opposition avec celle défendue par d'autres auteurs (cf. infra et la contribution de Frédérique Kutte, chap. 18). Colditz et coll. (1995) quant à eux, reprenant l'étude des infirmières américaines, ne retrouvent pas de diminution du risque liée aux progestatifs et notent même une élévation plus importante du risque chez les femmes en cours de traitement œstroprogestatif (RR : 1,41 IC : 1,15-1,74) par rapport aux utilisatrices d'œstrogènes seuls (RR : 1,32 IC : 1,14-1,54).

Ewertz (1988), de même, n'a pas trouvé d'augmentation du risque lors de la prise d'œstrogènes seuls ; elle note en revanche une augmentation du risque de 36 % en cas d'association avec les progestatifs. Yang et coll. (1992) retrouvent un risque relatif de 1,2 en cas d'association sans que cette faible élévation ne soit significative (IC : 0,6-2,2). Dans la méta-analyse de Colditz et coll. (1993), l'ajout de progestatifs ne réduit pas le risque relatif celui-ci étant alors de 1,13 (IC : 0,78-1,64).

Stanford et coll. (1995b), en revanche, ne retrouvent pas d'augmentation du risque lors de l'ajout de progestatifs (RR : 0,9) et rapportent même un risque moindre chez les utilisatrices d'association œstroprogestative pendant plus de 8 ans par rapport aux femmes ne prenant aucun traitement. Risch et Howe (1994) de même, ne retrouvent pas d'élévation du risque en cas d'association œstroprogestative alors qu'une petite élévation du risque apparaît dans son étude en cas d'utilisation d'œstrogènes seuls.

Ces études bien sûr ne permettent pas de conclure qu'il ne faut pas prescrire de progestatifs mais aux Etats-Unis cependant le consensus s'est fait sur le fait de ne pas associer de progestatifs aux œstrogènes chez les femmes hystérectomisées (Whitehead et Lobo, 1988) ce qui n'est pas la pratique en France.

RÔLE DE LA DURÉE DE LA PRISE DES TRAITEMENTS HORMONAUX SUBSTITUTIFS

En fait, nous manquons de recul pour avoir des certitudes ; de plus, peu d'études prennent en compte la durée de la prise en fonction à la fois du type d'œstrogènes et de la dose utilisée.

L'étude de Brinton et coll. (1986) a repris ce problème, cette équipe a retrouvé que la prise d'œstrogènes conjugués à la dose de 0,625 mg/j pendant plus de dix ans multipliait le risque par deux. Cependant dans cette même étude, des doses plus importantes de 1,25 mg/j pendant dix ans ou plus n'entraînaient plus qu'un risque relatif de 1,09. Cette discordance troublante pose les problèmes multiples de méthodologie auxquels sont confrontés les différents auteurs.

Il semble cependant que le risque augmente, de manière significative, pour certains au-delà de dix ans de prise. Pour Colditz et coll. (1990), dans une étude prospective, ce risque après dix ans de traitement n'a pas été retrouvé pour les utilisatrices anciennes qui avaient arrêté leur traitement depuis plus d'un an. En revanche, pour les femmes poursuivant le traitement lors de l'envoi du questionnaire, le risque relatif pour les utilisatrices après dix à quinze ans de prise était de 1,28. Yang (1992) retrouve un risque relatif de 1,6 (IC : 1,1-2,5) pour une durée d'utilisation de plus de dix ans.

Colditz et coll. (1995) de même retrouvent un risque augmenté en cours d'utilisation pour une période de cinq à neuf ans ou de plus de dix ans avec un risque relatif de 1,46.

DOSAGE DES ŒSTROGÈNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

En reprenant les études informatives et en regroupant les patientes traitées par 0,625 mg/j ou moins (groupe 1) ou 1,25 mg/j ou plus (groupe 2), la méta-analyse de Dupont et Page (1991) ne retrouve pas de différence notable. Dans le premier groupe, le risque relatif est de 1,08 (0,96-1,2). Dans le deuxième groupe, le risque relatif combiné est également faible avec cependant une plus grande hétérogénéité dans les résultats ; le risque relatif n'est cependant jamais supérieur à 2.

Dans la méta-analyse de Colditz et coll. (1993), il n'a pas été retrouvé d'élévation du risque en fonction de la dose : pour des doses inférieures à 1,25 mg le risque relatif est de 1,05 et pour des doses supérieures à 1,25 mg il est de 0,94.

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF
EN CAS DE FACTEURS DE RISQUE DE CANCER DU SEIN ?

Dupont et coll. (1989) ont repris plus de 10 000 patientes ayant eu des biopsies de lésions mammaires entre 1950 et 1968 avec pour 3300 un suivi médian de 17 ans. Dans leur étude, le risque relatif de développer un cancer était de 0,98 pour les patientes qui avaient pris des œstrogènes et de 1,8 pour les patientes qui n'avaient pas reçu de traitement substitutif.

En cas d'hyperplasie atypique, le risque de développer un cancer du sein en l'absence de traitement par œstrogènes était de 4,5 ; il était de 3 sous œstrogénothérapie.

En présence d'antécédent familial de cancer du sein au premier degré, le risque de développer un cancer du sein avec œstrogénothérapie était de 1,4 alors que sans œstrogène il était de 3,8. Il faut noter que la très grande majorité des patientes de cette étude avaient pris des œstrogènes seuls, sans progestatif associé.

Enfin ces auteurs ont retrouvé un risque 2,3 fois plus important pour les femmes qui avaient pris des œstrogènes avant 1956 par rapport aux femmes traitées ultérieurement et invoquent un effet dose.

Dupont et Page (1991) reprenant dans leur méta-analyse le risque relatif de faire un cancer du sein en fonction d'antécédent de pathologie mammaire retrouvent un risque relatif non statistiquement différent de 1 lorsqu'ils regroupent les 5 études publiées donnant des informations suffisantes sur le sujet.

Colditz et coll. (1993) ont repris dans leur méta-analyse douze études s'intéressant aux antécédents de pathologie mammaire bénigne et au traitement substitutif de la ménopause, ils ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque [RR : 1,11 (IC : 0,86-1,43)].

Il n'y a donc pas, semble-t-il, de contre-indication à la prescription de traitement substitutif de la ménopause en cas de pathologie mammaire antérieure bénigne.

A la différence de Dupont et Page (1991), Steinberg et coll. (1991) dans leur méta-analyse, publiée également en 1991, retrouvent un risque augmenté en cas d'antécédent familial de cancer du sein : RR 3,4 (2 - 6) par rapport à un risque relatif de 1,5 (1,2-1,7) pour les femmes n'ayant pas pris de traitement substitutif. Il n'est cependant pas précisé dans l'étude de Steinberg s'il s'agit d'antécédents au premier ou au deuxième degré, les antécédents au deuxième degré étant plus fréquemment signalés par les femmes atteintes d'un cancer du sein que par les femmes non atteintes.

Colditz et coll. (1993) ont également repris ces données dans leur méta-analyse et ne retrouvent pas non plus d'élévation du risque en cas d'antécédents familiaux : RR : 1,07 (IC : 0,73-1,56). En l'absence d'antécédents familiaux le risque relatif est de 1,11 (IC : 0,94-1,31).

Il n'y a donc pas semble-t-il de contre-indication formelle à la prescription de traitement substitutif de la ménopause en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein.

Début 1991, Henderson et coll. (1991) ont publié un article intitulé : Mortalité réduite chez les utilisatrices d'hormonothérapie de substitution. Cette étude prospective menée chez 8 881 femmes ménopausées montre après sept années et demie de suivi médian, une diminution de la mortalité de 20 % chez les utilisatrices d'oestrogènes et principalement chez les utilisatrices au long cours (plus de quinze ans) poursuivant le traitement lors de l'enquête avec pour ce groupe une réduction de 40 % de la mortalité. Cette diminution de la mortalité est essentiellement liée à la diminution des accidents cardiaques et vasculaires cérébraux.

Il est important de noter qu'il n'y a pas d'élévation de la mortalité par cancer quel qu'il soit mais plutôt une diminution d'environ 20 %, non statistiquement significative cependant.

Enfin il faut noter que Wingo et coll. (1987) ont retrouvé que les tumeurs associées au traitement hormonal substitutif de la ménopause étaient de petite taille et Bergkvist et coll. (1989b) ont retrouvé une survie à 5 ans meilleure chez les patientes développant un cancer du sein sous THSM que chez les non utilisatrices. Cette particularité a surtout été retrouvée chez les malades de plus de 50 ans et confirmée par Bonnier et coll. (1995).

Yuen et coll. (1994) ont analysé la mortalité par cancer du sein dans une cohorte de 23000 femmes suédoises traitées par THSM après un suivi de douze ans et n'ont noté aucune surmortalité par cancer du sein chez les femmes traitées.

En conclusion concernant le traitement hormonal substitutif, l'existence d'antécédents familiaux ne peut constituer ni une contre-indication ni un frein à la réalisation du traitement hormonal substitutif sous réserve d'y appliquer les règles médicales et les informations relatives aux avantages et aux inconvénients.

En ce qui concerne les femmes à risque génétique authentifié la question est plus délicate, quoiqu'une fois sur deux la femme ayant déjà développé un cancer du sein il est alors aujourd'hui contre-indiqué de prescrire un tel traitement.

Pour les femmes indemnes la discussion portera sur une éventuelle mais possible augmentation du risque du cancer du sein (pathologie pour laquelle on peut comprendre l'aversion majeure que présentent ces femmes en fonction de leur histoire familiale) et sur les bénéfices qui sont très vraisemblablement les mêmes : cardio-vasculaires, osseux, qualité de vie, voire protection du risque de cancer colique ou de maladie d'Alzheimer...

À l'heure actuelle, on ne peut ni contre-indiquer ni recommander un tel traitement.

Diéthylstilbestrol et grossesse

Entre 1940 et 1960 le diéthylstilbestrol a été fréquemment prescrit pendant la grossesse. En 1993, une cohorte de 3 029 femmes (Colton et coll., 1993) qui avaient été exposées à cette hormone a été actualisée. On observe une augmentation du risque ultérieur de faire un cancer du sein modérée mais certaine avec un risque relatif de 1,33 (IC : 1,05-1,74). Ceci confirme les données antérieures et montre qu'il n'y a pas d'élévation supplémentaire du risque avec le temps.

Traitements inducteurs de l'ovulation et cancer du sein

Venn et coll. (1995) ont étudié l'incidence de survenue du cancer du sein chez 10 358 femmes suivies pour des problèmes de fertilité ; parmi celles-ci, 5 564 ont eu des traitements inducteurs de l'ovulation. Il n'a pas été retrouvé de risque augmenté de survenue de cancer du sein, Braga et coll. (1996) n'ont également pas trouvé d'association évidente. Il n'a d'ailleurs également pas été retrouvé d'association entre une infertilité et le cancer du sein, ni avec un déficit en progestérone (Brinton et coll., 1989).

Le risque génétique de cancer du sein ne doit pas être un facteur de décision dans l'indication d'un traitement inducteur d'ovulation (si ce n'est à travers une quantification du risque de décès prématuré de la mère par cette pathologie ?).

Alimentation

SURCHARGE PONDÉRALE

La surcharge pondérale semble jouer un rôle différent en fonction du statut ménopausique ; en effet, les femmes ménopausées présentant une surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein à l'inverse des femmes non ménopausées (Albanes et coll., 1987 ; London et coll., 1989). L'augmentation de poids, surtout entre 20 et 30 ans, est liée à un sur risque de cancer du sein (Kumar et coll., 1995) (OR = 1,3). L'adiposité abdominale (rapport taille/hanche) majore le risque (Folsom et coll., 1990) mais peut-être uniquement chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein (Sellers et coll., 1992 et 1993). De même un déséquilibre taille/épaule où un morphotype androïde favorise l'apparition du cancer du sein (Schapira, 1990). Paradoxalement l'excès pondéral chez l'adolescente protégerait contre le cancer du sein en préménopause (Le Marchand et coll., 1988).

L'explication la plus classique est une hyperœstrogénie liée à la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase au niveau des tissus graisseux. Cette élévation du risque chez les femmes ménopausées obèses est essentiellement retrouvée lorsqu'il existe une surcharge pondérale de type masculin

localisée au niveau abdominal. Certains ont retrouvé (Kirschner et coll., 1990 ; Schapira et coll., 1991) chez ces femmes des taux élevés de testostérone et une hyperinsulinémie. Outre les phénomènes d'aromatisation, il est possible d'évoquer une élévation de l'œstradiol libre liée à une diminution des taux de SHBG (*sex hormone binding protein*) souvent retrouvée en cas d'obésité de type abdominal, ou une stimulation androgénique directe du tissu mammaire après liaison aux récepteurs des androgènes, ou encore un effet synergique entre les hormones sexuelles et l'IGF 1 (*insulin like growth factor*) entraînant une stimulation de l'activité proliférative de l'épithélium mammaire chez certaines femmes. Certains privilégient cette dernière hypothèse (Stoll, 1994). L'excès d'androgènes pourrait favoriser la cancérogenèse uniquement chez les femmes ménopausées en raison d'une sélection clonale à cette période de cellules à sensibilité hormonale différente.

Les modifications du rapport androgènes/œstrogènes à des moments critiques de la croissance ou de l'involution du tissu mammaire pourraient déterminer le potentiel malin (Kirschner et coll., 1990). La ménopause qui entraîne une régression de la production hormonale ovarienne au profit du cortex surrénalien pourrait induire une croissance plus importante de cellules particulièrement sensibles à la stimulation androgénique.

Il a été avancé que le rôle néfaste de la surcharge pondérale après la ménopause pourrait être atténué par la consommation importante de phytoœstrogènes. Ceux-ci pourraient entre autre avoir un effet anticœstrogène partiel en diminuant de manière compétitive la liaison des œstrogènes endogènes au niveau des récepteurs hormonaux. Cette liaison phytoœstrogènes-récepteurs n'entraînerait pas de réponse de type œstrogénique (Horn-Ross, 1995).

Au total : Une position prudente consiste à conseiller d'éviter de prendre du poids. Cette attitude est de plus cohérente avec d'autres interventions de prévention primaire (maladies cardio-vasculaires et pathologies ostéo-articulaires).

RÔLE DES FACTEURS ALIMENTAIRES

Les graisses

De nombreux arguments militent pour un rôle des facteurs alimentaires dans la genèse du cancer du sein et notamment pour un rôle des calories d'origine lipidique. En effet, lorsque l'on compare les pays à forte consommation de calories d'origine lipidique et les pays à forte incidence de cancers du sein, il apparaît une superposition étroite. Aux États-Unis, des modèles ont été proposés qui tendent à prouver qu'en diminuant de 50 % la consommation de graisses, on pourrait diminuer de manière notable le risque ultérieur de survenue de cancer du sein, ceci étant retrouvé pour la consommation de graisses totales, de graisses saturées et pour les graisses poly-insaturées alors qu'il ne semble pas y avoir d'effet lors de la réduction des graisses monoinsaturées. Il

faut noter cependant que cette estimation de l'absorption de calories d'origine lipidique est bien sûr une approximation qui ne recouvre en fait pas la consommation réelle mais la production industrielle de graisses et pour certains la consommation réelle n'a pas augmenté aux Etats-Unis depuis les années 1930, à la différence de l'élévation de fréquence du cancer du sein (Howe, 1994).

Lorsque l'on s'intéresse aux études cas-témoins, on retrouve à nouveau une association positive entre la consommation de graisses saturées et le cancer du sein chez les femmes ménopausées. Par contre, les études prospectives ne retrouvent pas toujours cette association (Willett et Hunter, 1994 ; Hunter et coll., 1996). Certains se sont amusés à reprendre deux études prospectives, l'étude canadienne et l'étude des infirmières américaines, pour voir quels en auraient été les résultats si elles avaient été menées de manière rétrospective ; ils ont pu démontrer qu'une corrélation aurait alors été retrouvée en défaveur des graisses du fait de biais liés à des préjugés quant à cet apport calorique. Il est important de noter également qu'il convient de s'intéresser au type de graisse consommée et que l'on retrouve une association inverse entre la consommation de graisse mono-insaturée et le cancer du sein dans l'étude des infirmières nord-américaines (Willett et coll., 1987). Il faut noter par ailleurs que l'incidence du cancer du sein est généralement plus faible dans les populations latines et qu'un effet protecteur de l'huile d'olive a été retrouvé sur des modèles animaux et chez la femme (Trichopoulos et coll., 1995) ; des études sont donc certainement à poursuivre sur l'effet relatif des différents types de graisse. Franceschi (1996), dans une étude cas-témoins comparant 2569 femmes atteintes à 2588 témoins, retrouve une diminution du risque avec les fortes consommations de graisse ($p = 0,01$) et en particulier avec les acides gras poly-insaturés et insaturés. Elle note par contre que le risque augmente avec les fortes consommations de carbohydrates ($p = 0,002$) et spécialement avec l'amidon. Cette étude n'a cependant jamais été reproduite.

En conclusion, s'il existe une corrélation entre la consommation de graisse et le cancer du sein, elle est probablement limitée avec un risque relatif inférieur à 1,5 entre les fortes et les faibles consommations. Une méta-analyse récente (Willett et Hunter, 1994) ne portant que sur des études prospectives ne retrouve pas de rôle significatif et ne semble pas devoir justifier les études d'intervention telles qu'elles sont proposées en Amérique du Nord (Prentice et coll., 1988), surtout lorsque l'on réfléchit aux difficultés méthodologiques liées à ce type d'étude et à la difficulté de modifier les habitudes alimentaires d'une population. Il faut noter que les études effectuées ont généralement été menées chez des femmes de 45 à 65 ans, il semblerait plus logique de réfléchir au rôle de l'alimentation dans l'enfance et l'adolescence qui, vraisemblablement, est beaucoup plus déterminant pour la carcinogenèse mammaire.

Vitamines et oligo-éléments, fruits et légumes

Là encore l'étude des infirmières américaines (Colditz et coll., 1993) suggère une diminution du risque lorsqu'il y a une forte consommation de précurseurs de la vitamine A. Le risque relatif est de 0,78 (IC : 0,66-0,93) lorsque l'on compare les fortes consommations aux faibles. Il n'a pas été démontré dans cette étude de rôle « protecteur » pour la vitamine E ni pour la vitamine C. Le rôle antioxydant de certaines de ces vitamines a été avancé pour expliquer leur effet protecteur potentiel et le contrôle de la différenciation cellulaire que pourrait jouer la vitamine A. Cette étude n'a pas non plus retrouvé de rôle déterminant concernant le sélénium. De nombreuses études cas témoins ont été menées pour tenter de trouver des corrélations entre la consommation de fruits, de légumes et le cancer du sein. Les résultats sont généralement en faveur d'un effet protecteur, notamment pour les crudités (Franceschi et coll., 1995). La méta-analyse de Howe et coll. (1990) regroupant 12 études cas-témoins conclut à un effet aussi important des fortes consommations de fruits et de légumes que des fortes consommations de graisses saturées mais en sens inverse, protecteur cette fois. Récemment, Freudenheim et coll. (1996) proposent au vu des résultats de leur étude cas-témoin que l'effet protecteur éventuel est lié à la consommation globale de légumes et non à tel ou tel nutriment expliquant de ce fait l'inefficacité de la supplémentation en vitamines.

Consommation d'alcool

Il existe vraisemblablement un effet-dose entre consommation d'alcool et incidence du cancer du sein. Longnecker et coll. (1995) ont effectué une méta-analyse de 28 études portant sur le sujet et montrent une association modeste mais semble-t-il réelle et dose dépendante avec un risque relatif de 1,24 (IC : 1,15-1,34).

Le rôle de l'alcool est probablement différent suivant les périodes de la vie et/ou du cycle. Nous ne savons pas actuellement quelle est la dose qui augmente le risque, de même que nous ne savons pas si une petite dose quotidienne a un effet identique à une dose totale identique consommée en une seule prise en fin de semaine. Nous ignorons également si les différents types de boissons alcoolisées sont identiques (rôle de l'éthanol ?). Howe et coll. (1991) ont repris six études cas témoins sur le sujet et ont retrouvé une association positive uniquement pour les consommations supérieures à 40 g d'alcool par jour avec un risque relatif significatif de 1,69. Les résultats concernant les associations avec le statut ménopausique sont discordants. Colditz et coll. (1996) ne retrouvent pas d'effet délétère de l'alcool en cas d'antécédent familial dans la cohorte des infirmières américaines.

Quelles sont les conclusions pratiques que l'on peut proposer ? Il convient dans un premier temps d'observer une très grande prudence concernant l'efficacité réelle de telles interventions en population et a fortiori chez des femmes très menacées. Cependant sous réserve d'un message très explicite sur

les doutes concernant l'efficacité théorique et réelle de ces interventions, il est envisageable d'orienter les personnes qui en font la demande vers une alimentation appauvrie en graisses animales, enrichie en fruits et légumes, sans consommation excessive d'alcool, ce type de comportement alimentaire s'inscrivant dans une perspective globale d'une alimentation plus équilibrée.

Il convient d'éviter une confiance trop importante dans l'efficacité ainsi qu'un sentiment de culpabilité en cas d'écart même fréquent. Le message essentiel devrait cependant être orienté en direction de l'enfance et de l'adolescence, âges où se prennent les habitudes alimentaires et où la glande mammaire est probablement le plus sensible à l'action des carcinogènes.

TABAC

Les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir des certitudes. Pour certains le tabac avance l'âge de la ménopause et serait responsable d'hypo-œstrogénie et par ce biais pourrait avoir un rôle protecteur. Il ne semble pas en tout cas à ce jour exister de corrélation entre cancer du sein et intoxication tabagique (London et coll., 1989). Braga et coll. (1996) ont mené une importante étude cas-témoins multicentrique qui ne retrouve aucune association entre tabac et cancer du sein, que ce soit avec le nombre de cigarettes, la durée de l'intoxication ou l'âge de début.

Cependant, il semblerait qu'il existe un sous-groupe de femmes génétiquement défini au niveau du gène codant pour la N-acétyltransférase, chez lesquelles la consommation de tabac serait délétère (RR = 3,9) (Ambrosone et coll., 1996).

La position des partisans de la prévention sur le tabac n'est plus à décrire. Mais l'approche conseil au niveau du tabac dans le cas des femmes à haut risque de cancer du sein génétiquement favorisé peut également être l'occasion de mieux expliquer les rôles respectifs de la génétique et de l'environnement dans la cancérogenèse et la notion de susceptibilité d'organe.

RADIATIONS

Le rôle des radiations ionisantes a été clairement établi suite à l'explosion de bombes atomiques au Japon (Tokunaga et coll., 1994). Il a également été démontré chez les patientes ayant eu des radioscopies itératives dans le cadre du suivi de leur tuberculose (Miller et coll., 1989). Cela a également été évoqué pour les patientes soumises à de multiples examens radiologiques dans le cadre du suivi de leur scoliose (Hoffman et coll., 1989). Le rôle néfaste des radiations semble surtout important lorsque l'irradiation a été effectuée dans l'enfance et l'adolescence. Il a également été noté après irradiation du thymus (Hildreth et coll., 1989) et en cas d'irradiation en mantelet pour une maladie de Hodgkin (Hancock et coll., 1993 ; Yahalom et coll., 1992 ; Bhatia et coll., 1996). Il a également été évoqué une augmentation de l'incidence du cancer

du sein controlatéral liée à l'irradiation du premier cancer du sein (Storm et Jensen, 1986). Mattsson et coll. (1995) ont repris une cohorte de 3 090 femmes suivies pour une mastopathie bénigne. Parmi celles-ci, 1 216 ont été traitées par radiothérapie à une dose moyenne de 5,8 gys (0-50 gys). Il a été observé 278 cancers du sein (RR : 3,58 [IC 2,77-4,63]) et le risque de survenue est proportionnel à la dose d'irradiation reçue. L'effet délétère de la mammographie a également été évoqué et ce problème est d'importance. S'il semble marginal pour les femmes de plus de trente ans, nous n'avons pas de données concernant la population héréditairement prédisposée au cancer du sein chez qui la sensibilité aux irradiations pourrait être plus importante. Ce problème sera détaillé dans le chapitre concernant l'imagerie du sein (chap. 29).

DDT, PCB ET PBB

Le rôle possible du DDT lié à son rôle inducteur du cytochrome P450 lui même modifiant le métabolisme des œstrogènes a été évoqué comme pouvant jouer un rôle important dans le risque de cancer du sein (Wolff et coll., 1993). Les résultats sont cependant contradictoires (Krieger et coll., 1994). Des concentrations plus élevées de dérivés biphenyles ont été retrouvées dans le sang ou dans le tissu adipeux des patients ayant un cancer du sein (Henderson et coll., 1995).

CHAMPS MAGNÉTIQUES

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez les hommes travaillant dans le domaine de l'électricité et plus particulièrement exposés aux champs magnétiques. Ceci serait lié au fait que cette exposition réduit la production nocturne de mélatonine qui expérimentalement chez l'animal a un effet protecteur par rapport au cancer du sein (Tynes, 1993 ; Stevens, 1993).

Tableau 2-III Hyperplasies et risque relatif de survenue d'un cancer du sein

Références	Risque relatif			
	hyperplasie sans atypie	hyperplasie avec atypie (HA)	HA et âge > 50 <	HA et ATCD familiaux
Dupont et Page (1985)	1,9	5,3	—	11
Carter et coll. (1988)	1,9	3,0	5,7/2,3	—
London (1992)	1,6	3,7	5,9/2,3	7,3
Mc Divitt et coll. (1992)	1,8	2,6	—	—
Palli et coll. (1991)	1,3	13	—	—

ANTÉCÉDENT DE PATHOLOGIE MAMMAIRE BÉNIGNE

Ce sont essentiellement les hyperplasies atypiques qui majorent le risque ultérieur de cancer du sein avec un risque relatif variable suivant les séries publiées mais toujours significatif (Tableau 2-III). Ce risque est souvent plus important chez les femmes avant la ménopause et pour certains en cas d'antécédent familial de cancer du sein. Ce risque relatif pour Colditz (1993) est de 3,7 en cas d'hyperplasie atypique, de 5,9 chez les femmes ayant une hyperplasie atypique avant la ménopause et de 7,3 en cas d'hyperplasie atypique et d'antécédent familial de cancer du sein. Dupont et Page (1989) se sont intéressés à la prise d'œstrogènes seuls (premarin® pour l'essentiel) comme traitement substitutif de la ménopause chez ces patientes avec hyperplasie et n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de développer un cancer du sein accru par les œstrogènes y compris en cas d'antécédent familial, ce risque étant même diminué.

Quant à l'adénofibrome, il survient essentiellement chez l'adulte jeune et classiquement n'augmente pas le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Cependant, plusieurs auteurs dont récemment Mc Divitt et coll.(1992) remettent en cause cette donnée notant un risque relatif de 1,7 lié à l'adénofibrome, le risque étant encore augmenté s'il s'associe à l'adénofibrome une hyperplasie épithéliale atypique ou non. Plus récemment, Dupont et Page (1994) reprenant le suivi d'une série de 1 835 patientes ont montré que ce qu'ils définissent comme fibroadénome complexe était un facteur de risque de survenue de cancer du sein à long terme. Ce risque relatif est de 3,1 lorsqu'il s'agit d'un fibroadénome complexe, de 3,88 lorsque au voisinage du fibroadénome il existe une mastopathie proliférante et de 3,72 lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein associés à un fibroadénome complexe. Levi et coll. (1994) retrouvent quant à eux un risque multiplié par 1,6 (1,1-2,1) en étudiant 1 461 femmes opérées (âge médian : 37 ans). Les études récentes ne retrouvent pas de corrélation entre l'existence de kystes sans autre lésion associée et la survenue ultérieure de cancer du sein et ceci quel que soit leur taille (Dupont et Page, 1985). En cas d'antécédent familial de cancer du sein l'existence de kystes pourrait cependant augmenter légèrement ce risque (Dupont et Page, 1985 ; Haagensen, 1991). Enfin Jensen et coll. (1989) puis Tavassoli et Norris (1990) ont retrouvé une augmentation du risque de faire un cancer du sein en cas d'adénose sclérosante ce d'autant qu'il existe une association avec de l'hyperplasie atypique. Le risque est modérément augmenté en cas d'adénose sclérosante isolée (1,5 à 2) il serait de 6, 7 en cas d'association.

Il est par ailleurs établi que la grande densité radiologique de la glande mammaire est un facteur de risque accru de cancer ; cette grande densité est fréquemment rencontrée en cas de mastopathie bénigne. Cet aspect sera développé dans le chapitre traitant de l'imagerie du sein. Bien que ce facteur de risque soit majeur en population, il n'apparaît pas que chez une femme ayant une mutation constitutionnelle la prédisposant au cancer du sein,

l'apparition d'une tumeur bénigne soit un élément qui modifie la prise en charge de manière significative, traduisant peut-être ainsi la notion de saturation au niveau du risque.

ANTÉCÉDENT DE CARCINOME LOBULAIRE IN SITU

Les carcinomes lobulaires in situ sont des tumeurs qui sont généralement découvertes de manière fortuite à l'occasion d'une biopsie d'une zone masto-sique ou devant des microcalcifications qui ne sont d'ailleurs pas spécifiques. Cette tumeur survient deux fois sur trois avant la ménopause et représente 1 à 8 % des cancers du sein. Cette lésion est considérée par certains comme un simple marqueur de risque d'un cancer ultérieur, pour d'autres comme un stade de transition vers la survenue d'un cancer infiltrant. En faveur de cette dernière hypothèse, on note que l'âge de survenue du cancer lobulaire in situ est généralement entre 44 et 57 ans, 5 à 15 ans avant l'âge du cancer invasif alors que l'on observe que les cancers lobulaires infiltrants associés aux in situ sont notés vers 54 ans. En faveur d'un simple marqueur de risque milite le fait que l'évolution vers l'invasion n'est pas obligatoire, que le cancer infiltrant ultérieur est parfois canalaire et que le risque touche les deux seins. En cas de biopsie-exérèse seule et de suivi ultérieur on note suivant les séries et le recul de celles-ci de 10 à 25 % de cancers infiltrants ultérieurs (Gump, 1993), la survenue est tardive parfois plus de 15 ans après la biopsie initiale. Il faut noter qu'il existe un pourcentage important de cancers invasifs ultérieurs avec envahissement ganglionnaire (entre 20 et 50 %) avec une mortalité secondaire oscillant suivant les séries entre 0 et 20 % (Rosen et coll., 1978 ; Page et coll., 1991 ; Trojani, 1994).

La véritable question est donc de prendre position sur le fait de savoir si en contexte génétiquement démontré la découverte d'un cancer in situ doit déclencher une prise en charge thérapeutique différente (mastectomie, radiothérapie, hormonothérapie,... ?).

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Cet aspect est développé par ailleurs. Il est donc démontré qu'un antécédent familial matri ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, ou qu'il était bilatéral. Eu égard à la grande fréquence spontanée du cancer du sein il semble nécessaire pour évoquer une « famille à cancer du sein » qu'il existe trois antécédents au premier degré de cancer du sein. Ainsi 5 à 10 % des cancers du sein sont probablement d'origine familiale (Ottman et coll., 1983 ; Lynch et coll., 1988). La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li et Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue de cancer du sein chez les membres des familles concernées. L'étude

de Claus et coll. (1991) a bien montré que cette probabilité de risque variait en fonction du temps. Le risque relatif des femmes prédisposées est d'environ 80 avant 30 ans, 50 avant 40 ans, et 30 avant 50 ans.

Conclusion

Les données de l'épidémiologie présentées dans ce texte permettent parfois d'orienter les prises en charge ou de conseiller les patientes. Cependant le manque de données spécifiques en limite l'aspect recommandations. Des études spécifiques sont très souhaitables dans deux directions :

- « Macro épidémiologie pragmatique » sur la mortalité des cancers génétiquement favorisés.
- « Micro épidémiologie explicative » en connexion avec la recherche fondamentale pour trouver des facteurs explicatifs et mieux connaître les mécanismes de la cancérogenèse en général et génétiquement favorisée.

Les études épidémiologiques ne permettent pas à ce jour d'avoir des certitudes quant à l'épidémiologie des cancers du sein familiaux. Les études les plus récentes semblent cependant évoquer une épidémiologie différente, surtout en ce qui concerne les événements de la vie reproductive (âge des premières règles, de la ménopause, à la première grossesse, nombre de grossesses, avortements...). Il ne semble pas actuellement exister de risque plus important dans ces familles par rapport à la contraception orale ou aux traitements substitutifs de la ménopause, mais les données restent insuffisantes pour avoir des certitudes. Il reste donc à étayer ces hypothèses en poursuivant les études épidémiologiques en fonction de nos nouvelles connaissances des cancers pour lesquels des altérations génétiques ont été mises en évidence.

Remerciements Ils vont aux nombreuses personnes qui ont relu ce texte et fourni des remarques, même si toutes les suggestions n'ont pu être incorporées. Ces remarques ont permis une amélioration du contenu et de la forme de ce document. Sont remerciés l'ensemble du collectif de l'expertise et plus spécialement A. Brémond et F. Eisinger.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMI HO, BERGSTROM R, LUND E et al. Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway. *Br J Cancer* 1990 **62** : 122-126

ALBANES D. Caloric intake, body weight and cancer : a review. *Nutr Cancer* 1987 **9** : 199-217

ALEXANDER FE, ROBERTS MM. The menopause and breast cancer. *Epidemiol Commun Health* 1987 **41** : 94-100

- AMBROSONE CB, ARK J, FREUDENHEIM JL et al. Cigarette smoking, Nacetyl-transferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 1996 **276** : 1494-1501
- AMSTRONG BK. Oestrogen therapy after the menopause : Boon or Bane *Med. J Aust* 1988 **148** : 213-214
- ANDERSON TJ, BATTEESBY S, KING RJ et al. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Human Pathol* 1989 **20** : 1139-1144
- ANDRIEU N, DUFFY SW, ROHAN TE. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer - a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 **72** : 744-51
- BAILAR III J, SMITH E. Progress against cancer ? *N Engl J Med* 1986 **314** : 1226-32
- BAINT C, WILLET W, ROSNIER B et al. Early age at first birth and decreased risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1981 **114** : 705-709
- BHATIA S, ROBISON L, OBERLIN O. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996 **334** : 745-751
- BERGKVIST L, ADAMI HO, PERSSON I et al. The risk of breast cancer after estrogen progestin replacement. *N Engl J Med* 1989a **321** : 293-297
- BERGKVIST L, ADAMI HO, PERSSON L. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen progestin replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989b **130** **2** : 221-228
- BERNSTEIN L, PIKE MC, ROSS RK et al. Estrogen and sex-hormone binding globulin levels in nulliparous and parous women. *JNCI* 1985 **74** : 741-745
- BONADONNA G, VALAGUSSA P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981 **304** : 10-15
- BONNIER P, ROMAIN S, GIACALONE PL. Clinical and biologic pronostic factors in breast cancer diagnosed during post-menopausal hormone replacement therapy. *Obst Gynecol* 1995 **85** : 1, 11-17
- BRAGA C, NEGRI E, LA VECCHIA C Fertility treatment and risk of breast cancer. *Human Reprod* 1996 **2** : 300-03
- BRAGA C, NEGRI E, LA VECCHIA C Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996 **5** : 159-164
- BRIGNONE G, CUSIMANO R, DARDANONI G et al. A case-control study on breast cancer risk factors in a southern European population. *Int J Epidemiol* 1987 **16** : 356-61
- BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF Menopausal estrogen and breast cancer risk. An expanded case control study. *Br J Cancer* 1986 **54** : 825-832
- BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF Jr. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer* 1983 **47** : 757-62

BRINTON LA, MELTON LJ, MALKASIAN. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 1989 **129** : 712-722

BRINTON LA, SCHAIRER C, HOOVER RN et al. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988 **6** : 245-54

BRUZZI P, NEGRI E, LA VECCHIA C et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 1988 **297** : 1096-8

BUELL P. Changing incidence of breast cancer in Japanese american women. *J Natl Cancer Inst* 1973 **51** (5) : 1479-1483

BULBROOK RD. Geographic variation in endocrine function and its relation to breast cancer incidence. *Res Treat* 1991 **18** : 537-540

BYERS T, GRAHAM S, RZEPKA T et al. Lactation and breast cancer : evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985 **121** : 664-74

Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986 **315** : 405-11

CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 **63** : 181-187

CARTER CL, CORLE DK, MICOZZI MS et al. Prospective study of the development of breast cancer in 16,692. Women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988 **128** (3) : 467-77

CHALBOS D, JOYEUX C, GALTIER F et al. Regulation of fatty acid synthetase by progesterone in normal and tumoral human mammary glands. *Rev Espan Fisiol* 1990 **46** : 43-6

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-242

COLDITZ GA. Epidemiology of breast cancer findings from the nurses health study. *Cancer* 1993 **71** : 1480-9

COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer - Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **168** : 1473-1480

COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER DJ. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1995 **332** : 1589-1593

COLDITZ GA, ROSNER B, SPEIZER F. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 365-71

COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC et al. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in post menopausal women.

COLTON TH, GREENBERG ER, NOLLER K. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow up. *JAMA* 1993 **269** : 2096-2100

DUPONT WD, PAGE DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 **312** : 146-51

DUPONT WD, PAGE DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 67-72

DUPONT WD, PAGE DL et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994 **331** : 10-15

DUPONT WD, PAGE DL, ROGERS LW et al. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989 **63** : 948-957

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy : 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 death among 75 000 women. *Lancet* 1992 **339** 1-15, 71-85

EWERTZ M. Influence of non contraceptive exogenous and estrogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988 **42** : 832-838

EWERTZ M, DUFFY SW, ADAMI H-O et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer : a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990 **46** : 597-603

FERGUSON DJP, ANDERSON TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the « resting » human breast. *Br J Cancer* 1981 **44** : 177-81

FERGUSON DJ, MEIER P, KARRISON T. Staging of breast cancer and survival rates : an assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy. *JAMA* 1982 **248** : 1337-1341

FISHER B, SLACK NH, KATRYCH D. Ten year follow up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975 **140** : 528-534

FRANCESCHI S, FAVERO A, DECARLI A. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996 **347** : 1351-56

FRANCESCHI S, FAVERO A, LA VECCHIA C. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 1995 **63** : 785-789

FOLSOM AR, KAYE SA, PRINEAS RJ, POTTER JD, GAPSTUR SM, WALLACE RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 794-803

FREUDENHEIM J, MARSHALL J, VENA J. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 340-8

- GOING JJ, ANDERSON TJ. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988 **130** : 193-204
- GUMP FE. Lobular carcinoma in situ (LCIS) : Pathology and treatment *J Cell Biochem* 1993 **17** : 53-58
- HAAGENSEN CD. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977 **2** : 975-980
- HAAGENSEN DE Jr. Is cystic disease related to breast cancer ? *Am J Surg Pathol* 1991 **15** (7) : 687-694
- HAILE RW, WITTE JS, URSIN G. A case control study of reproductive variables, alcohol, and smoking in premenopausal bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996 **37** : 49-56
- HANCOCK SL, TUCKER M, HOPPE R. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 25-31
- HENDERSON AK, ROSEN D, MILLER G. Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology* 1995 **6** : 544-6
- HENDERSON BE, PAGANINI-HILL A, ROSS RK et al. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 75-78
- HENDERSON BE, PIKE MC, CASAGRANDE JT. Breast cancer and the estrogen window hypothesis. (Letter). *Lancet* 1983 **ii** : 363-4
- HENDERSON BE, ROSS RK, JUD HL et al. Do regular ovulatory cycle increase breast cancer risk ? *Cancer* 1985 **56** : 1206-1208
- HIATT RA, BAWOL R, FRIEDMAN GK, HOOVER R. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer* 1984 **54** : 139-144
- HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1281-1284
- HOFFMAN DA, LONSTEIN JE, MORIN MM et al. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic and mays. *JNCI* 1989 **81** : 1307-1312
- HORN-ROSS P. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer causes and control* 1995 **6** : 567-573
- HOWE G. Dietary fat and breast cancer risks. *Cancer* 1994 **74** : 1078-84
- HOWE G, ROHAN T, DECARLI A. The association between alcohol and breast cancer risk : evidence from the combined analysis in six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 1991 **47** : 707-710
- HOWE GR, HIROHATA T, HISLOP TG et al. Dietary factors and risk of breast cancer : combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI* 1990 **82** : 561-569
- HSIEH C, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer : associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990 **46** : 796-800

- HULKA BS, CHAMBLESS LE, DEUBNER DC et al. Breast cancer and estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982 **143** : 638-644
- HUNTER DJ, SPIEGELMAN D, ADAMI HO et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer : a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996 **334** : 356-361
- INSEE. *Recensement général de la population de 1990*. Paris, ministère de l'Economie et des finances et du Budget, 1991
- JENSEN RA, PAGE DL, DUPONT WD. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989 **64** : 1977-1983
- JOYEUX C, CHALBOS D, ROCHEFORT H. Effects of progestins and menstrual cycle on fatty acid synthetase and progesterone receptor in human mammary glands. *J Epidemiol* 1990 **128** : 962-79
- KALACHE A, MAGUIRE A, THOMPSON S. Age at last full term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet* 1993 **341** : 32-35
- KAMPERT JB, WHITTMORE AS, PAFFENBARGER RS. Combined effect of child-bearing, menstrual events and body size on age specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 962-979
- KAUFMAN DW, MILLER D, ROSENBERG L et al. Non contraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1984 **252** : 63-67
- KAY CR, HANNAFORD PC. Breast cancer and the pill a further report from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *Br J Cancer* 1983 **58** : 675-80
- KELSEY JL, FISCHER DB, HOLFORD T et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *JNCI* 1981 **67** : 327-333
- KELSEY JL, HORN-ROSS PL. Breast cancer : magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 7-16
- KEY TJA, PIKE MC. The role of estrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Europ J Cancer Clin Oncol* 1988 **24** : 29-43
- KIRSCHNER M, SAMOLIGH E, DREJKA M. Androgen estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 **70** : 473-479
- KORENMAN SG. Oestrogen window hypotheses of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1980 **1** : 700-701
- KRIEGER N, WOLFF MS, HIATT R. Breast cancer and serum organochlorines : a prospective study among white, black, and asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 589-599
- KUMAR NB, LYMAN GH, ALLEN K, COX CE, SCHAPIRA DV. Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer* 1995 **76** : 243-249

- KVALE G, HEUCH I. Lactation and cancer risk : is there a relation specific to breast cancer ? *J Epidemiol Commun Health* 1988a **42** : 30-7
- KVALE G, HEUCH I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988b **62** : 1625-31
- LAMBE M, HSIEH C, TRICHOPOULOS D. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994 **331** : 5-9
- LAYDE PM, WEBSTER LA, BAUGHMAN AL et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989 **42** : 963-73
- LE MARCHAND L, KOLONEL L, EARLE M, MI M. Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 137-52
- LEON DA. A prospective study of the independent effects of parity and age at first birth on breast cancer incidence in England and Wales. *Int J Cancer* 1989 **43** : 986-91
- LEVI F, RANDIMBISON L, TE VC. Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma. *Int J Cancer* 1994 **57** : 681-683
- LONDON SJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ. A prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989 **81** : 1625-1631
- LONDON SJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990 **133** : 17-26
- LONDON SJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ. Prospective study of relative weight, height and risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1989 **262** : 2853-2858
- LONGACRE TA, BARTOW SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1986 **10** : 382-93
- LONGNECKER M, NEWCOMB P, MITTENDORF R. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 923-929
- LYNCH HT, WATSON P, CONWAY T. Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1988 **11** : 263-267
- MC DIVITT RW, STEVENS JA, LEE NC et al : Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 1992 **69** : 1408-1414
- MCDONALD JA, WEISS NS, DALING JR et al. Menopausal estrogen use and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986 **7** : 193-199
- MACMAHON B, COLE P, LIN TM et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970 **43** : 209-21
- MACMAHON B, TRICHOPOULOS D, BROWN J et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982 **29** : 13-16
- MACPHERSON K, VESSEY MP, NEIL A et al. Early oral contraceptive use and breast cancer : results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987 **56** : 653-70

MALONE KE, DALING JR, WEISS NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 15 : 80-97

MARGUGLIO N. Lower incidence of breast cancer and cancers of the reproduction system among former college athletes compared to non athletes. Soc for Gynecologic Investigation Meeting Phoenix Arizona March. 1985, 20

MATTSON A, RUDEN BI, PALMGREN J. Dose-and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. *Br J Cancer* 1995 72 : 1054-1061

MELBYE M, WOHLFAHRT J, JORGEN H. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 336 : 81-5

MICHELIS KB, WILLET WC, ROSNER BA. Prospective assesment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89887 women. *Lancet* 1996 347 : 431-36

MILLER AB, HOWE GR, SHERMAN GJ et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 321 : 1285-1289

NEGRI E, LA VECCHIA C, BRUZZI P et al. Risk factors for breast cancer : pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988 128 : 1207-15

NEWCOMB P, STORER B, LONGNECKER M et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *Engl J* 1994 330 : 81-7

OTTMAN R, PIKE MC, KING MC et al. A practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983 2 : 556-8

PAGE DL, KIDD TE, DUPONT WD. Lobular neoplasia of the breast : higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991 22 : 1232-1239.

PALLI D, ROSSELLI DEL TURCO, SIMONCINI R. Benign breast disease and breast cancer : a case control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991 47 : 703-706

PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E. Menstrual and reproductive factors and breast cancer in women with family history of the disease . *Int J Cancer* 1992 51 : 677-81.

PARKIN DM, MUIR CS. Cancer Incidence in five continents, Volume 6 , *IARC Sci Publ* 1992 120 : 45-173

PATHAH D, SPEIZER F, WILLET WC. Parity and breast cancer risk : possible effect on age at diagnosis. *Int J Cancer* 1986 37 : 21-5

PAUL C, SKEGG DCG, SPEARS GFS. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1990 46 : 366-73

PAYNE WS, TAYLOR WF, KHONSARI S. Surgical treatment of breast cancer : trends and factors affecting survival. *Arch Surg* 1970 101 : 105-113

PETRAKIS NL, ERNSTER VL, KING MC. Breast. In : Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention* (eds) ; WB Saunders, Philadelphia, 1982, 855-70

PIKE MC, HENDERSON BE, KRAILO MD et al. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives : possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983 **ii** : 26-9

PIKE MC, HENDERSON BE, CASAGRANDE JT et al. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981 **43** : 72-6

POTTEN CS, WATSON RJ, WILLIAMS GT et al. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988 **58** : 163-70

PRENTICE R, KAKAR F, HURSTING S et al. Aspects of the rationale for the women's health trial. *Natl Cancer Inst* 1988 **80** : 802-814

REVZANI A, LE M. Mortalité féminine par cancer du sein en France entre 1968 et 1987. Colloque du 30ème anniversaire du Centre René Huguenin, Versailles *Bull Cancer* 1990 **77** suppl. 1, 15s-24s

RISCH H, HOWE G. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan : a record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994 **139** : 670-83

ROMIEU I, BERLIN JA, COLDITZ GA. Oral contraceptives and breast cancer : review and meta-analysis. *Cancer* 1990 **66** : 2253-63

ROSEN PP, LIEBERMAN PH, BRAUN DW. Lobular carcinoma in situ of the breast : detailed analysis of 99 patients with average follow up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978 **2** : 225-251

ROSENBERG L, METZGER LS, PALMER Jr. Alcohol consumption and risk of breast cancer : a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 133-44

ROSETO-BIXBY L, OBERLE MW, LEE NC. Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility. Costa Rica. 1984-85. *Int J Cancer* 1987 **40** : 747-54

RUSSO J, RUSSO IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994 **3** : 353-64

SASCO AJ, FONTANIÈRE B, CHARBAUT-LAGARDE MO. A systematic survey of breast cancer incidence in the department of Rhone, France. *Eur J Cancer* 1991 **27** : 1696-701

SCHAPIRA DV, KUMAR NB, LYMAN GH, COX CE. Abdominal obesity and breast cancer risk [published erratum appears in *Ann Intern Med*. 1990 may 15, **112** (10) : 798] [see comments]. *Ann Intern Med* 1990 **112** : 182-186

SCHAPIRA DV, KUMAR NB, LYMAN GH. Obesity body fat distribution and sex hormones in breast cancer patients. *Cancer* 1991 **67** : 2215-2218

SCHLESSELMAN JJ. Oral contraceptives and breast cancer. *Am J Obstet Gyn* 1990 **163** : 1379-1387

SELLERS T, KUSHI L, POTTER J. Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1323-9

SELLERS TA, GAPSTUR SM, POTTER JD, KUSHI LH, BOSTICK RM, FOLSOM AR. Association of body fat distribution and family histories of breast and ovarian cancer with risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993 **138** : 799-803

SISKIND V, SCHOFIELD F, RICE D et al. Breast cancer and breast-feeding results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 229-36

SMIGEL K. Taxol, Tamoxifen and Tsongas. Top cancer related stories of 1992. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 14-16

STANFORD JL, HERRINTON LJ, SCHWARTZ SM. Breast cancer incidence in asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 1995a **6** : 181-183

STANFORD JL, WEISS NS, VOIGHT et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995b **274** : 137-142

STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH SJ et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy. *JAMA* 1991 **265** : 1985-1990

STEVENS RG. Breast cancer and electric power. *Biomed Pharmacother* 1993 **47** : 435-438

STOLL BA. Breast cancer : the obesity connection. *Br J Cancer* 1994 **69** : 799-801

STORM H, JENSEN OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *Br J Cancer* 1986 **54** : 483-492

TAO S-C, YU MC, ROSS RK et al. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988 **42** : 495-8

TAVANI A, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S. Abortion and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1996 **65** : 401-405

TAVASSOLI FA, NORRIS HJ. A comparison of the results of long term follow up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast . *Cancer* 1990 **65** : 518-529

THOMAS DB. Oral contraceptives and breast cancer : review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991 **43** : 597-642

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 1994 **138** : 209-23

TRICHOPOULOS D, HSIEH C-C, MACMAHON B et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983 **31** : 701-4

TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P. Menopause and breast cancer risk. *JNCI* 1972 **48** : 605-13

TRICHOPOULOS A, KATSOUYANNI K, STUVER S et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 110-116

TROJANI M. Carcinomes in situ facteurs pronostiques. *Arch Anat Cytol Path* 1994 **42** : 234-250

TULINIUS H, SIGVALDASON H, OLAFSDOTTIR G, TRYGGVADOTTIR L. Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *J Med Genet* 1992 **29** (3) : 158-64

TYNES T. Electromagnetic fields and male breast cancer. *Biomed Pharmacother* 1993 **47** : 425-427

VALAGUSSA P, BONADONNA G, VERONESI V. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978 **41** : 1170-1178

VATTEN LJ, KVINSLAND S. Pregnancy - related factors and risk of breast cancer in a prospective study of 29 981 Norwegian women. *Eur J Cancer* 1992 **28 A** 6/7 : 1148-1153

VENN A, WATSON L, LUMLEY J. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995 **346** : 995-1000

VINDEFORS HARRIS BM, EKLUND G, MEIRIKO et al. Risk of cancer of the breast after legal abortion during first trimester : a swedish register study. *Br Med J* 1989 **299** : 1430-2

VOGEL PM, GEORGIADIS NG, FETTER BF et al. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981 **104** : 23-34

WHITEHEAD M, LOBO RA. Progestagen use in post-menopausal women. Consensus conference. *Lancet* 1988 **26** : 1243-1244

W.H.O., I.A.R.C. *Cancer : causes, occurrence and control*. Lyon : IARC, 1990 (Tomatis L, ed)

WILLETT WC, HUNTER DJ. Prospective studies of diet and breast cancer. *Cancer* 1994 **74** : 1085-9

WILLETT WC, STAMPLER, COLDITZ GA et al. Dietary fat and risk of breast cancer. *Engl J Med* 1987 **316** : 22-8

WINGO PA, LAYDE PM, LEE NC. The risk of breast cancer in post-menopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987 **257** : 209-15

WOLFF M, TONIALO P, LEE E et al. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 85 : 648-652

YAHALOM J, PETREK JA, BRIDDINGER PW. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease : a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992 10 : 1674-1681

YANG CP, DALING JR, BAND PR et al. Non contraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1992 3 : 475-9

YOO KY, TAJIMA K, KUROISHI T et al. Independent protective effect of lactation against breast cancer : a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol* 1992 135 : 726-33

YUEN J, PERSSON I, BERGKVIST L. Hormone replacement therapy and breast cancer mortality in Swedish women : results after adjustment for healthy drug user effect. *Cancer Causes and Control* 1993 4 : 369-374

3

Epidémiologie du cancer de l'ovaire

M. ESPIÉ

Introduction

Le cancer de l'ovaire n'est pas, à la différence du cancer du sein un cancer très fréquent, en revanche, c'est un cancer caractérisé par une extrême gravité (Tableau 3-I). En termes d'incidence, il concerne 11,1 femmes pour 100 000 par an et en termes de mortalité 10,9 pour 100 000 femmes par an. Il a donc été responsable en 1991 d'environ 3 200 décès. 66 % de ces décès sont survenus après 64 ans et 4,3 % avant 45 ans (Tableau 3-II).

La mortalité par cancer de l'ovaire continue de croître en France, essentiellement chez les femmes âgées de plus de 60 ans, alors qu'elle décroît chez les femmes moins âgées (diminution de 27 % chez les femmes de 20 à 44 ans et de 10 % chez les femmes de 45 à 59 ans, lorsque l'on compare la période 1980-1991 aux dix années antérieures). Cette diminution relative de la mortalité chez les femmes jeunes pourrait peut-être s'expliquer par l'utilisation plus fréquente des contraceptifs oraux et par éventuellement une attitude thérapeutique plus efficace.

Tableau 3-I Survie à cinq ans en fonction du stade du cancer de l'ovaire

	Incidence %	Survie %
Stade 1	15	50 à 85
Stade 2	10	37 à 79
Stade 3	70	7 à 18
Stade 4	5	2 à 8

Tableau 3-II Mortalité en France par cancer de l'ovaire en 1991

Age	Nombre de décès
avant 45 ans	136 (4,3 %)
> 45-64 ans	943 (29,7 %)
> 64 ans	2 096 (66 %)
Total	3 175 (100 %)

d'après Revzani et Lê, (1994)

Il existe une variation géographique importante de la mortalité par cancer de l'ovaire. En Europe, les taux les plus élevés sont observés dans les pays d'Europe du nord et les plus bas dans ceux du sud et de l'est. En France, il existe également une disparité géographique, puisqu'on note un excès de mortalité essentiellement dans certains départements du nord et de l'est alors que l'on observe une mortalité inférieure à celle de l'ensemble de la France dans la plupart des départements du sud (Rezvani et Le, 1994).

Facteurs environnementaux

Une forte incidence du cancer de l'ovaire est retrouvée dans les pays industrialisés, à la différence des pays en voie de développement. Ceci suggère une association entre mode de vie (contact avec les carcinogènes chimiques, alimentation...) et cancer de l'ovaire, ce d'autant que l'incidence de ce cancer augmente chez les migrants d'un pays à bas risque vers un pays à haut risque comme cela a bien été démontré pour les Japonaises aux Etats-Unis d'Amérique (Herrinton et coll., 1994).

Plusieurs études se sont intéressées au rôle du talc dans la genèse éventuelle du cancer de l'ovaire par analogie avec le rôle de l'amiante au niveau des mésothéliomes pleuraux et péritonéaux. Booth et coll. (1989), Whittemore et coll. (1988), Cramer et coll. (1982b), Harlow et coll. (1992) et Rosenblatt et coll. (1992) retrouvent une augmentation statistiquement significative du risque (RR de 1,4 à 4,8). Cette élévation du risque n'est cependant pas retrouvée par tous (Hartge et coll., 1989).

Facteurs alimentaires

Tout comme pour le cancer du sein une corrélation a été observée entre les pays à forte consommation calorique et une incidence élevée de cancer de l'ovaire sans bien sûr que l'on puisse affirmer qu'il existe une causalité. De

nombreuses études cas-témoins se sont donc attachées à étayer cette hypothèse. Les résultats sont discordants. Concernant la consommation de graisses animales et de viandes, si Cramer et coll. (1984), La Vecchia et coll. (1987), Rish et coll. (1994), et Shu et coll. (1989) retrouvent une augmentation significative du risque (RR de 1,2 à 2,3), Byers et coll. (1983), Slattery et coll. (1989), Mori et coll. (1988) et Engle et coll. (1991) ne retrouvent pas cette association. Mori et coll. (1988) retrouvent un risque augmenté lié aux fortes consommation de poisson à la différence de La Vecchia et coll. (1987). Pour toutes ces études les possibilités de biais sont nombreuses et si un lien existe il ne semble pas très significatif. Cramer et coll. (1989) ont émis l'hypothèse que le cancer de l'ovaire pouvait être lié à la consommation de galactose et à un déficit en galactose 1-phosphate uridyl transférase. Il signale que les rongeurs soumis à un régime riche en lactose développent un hypogonadisme hypergonadotrope ainsi que les femmes qui ont une galactosémie associée à un déficit enzymatique. Plusieurs études cas témoins ont été menées pour vérifier cette hypothèse : Cramer retrouve donc une association entre la consommation de lactose et le cancer de l'ovaire, à la différence de Mori et coll. (1988) et de Engle et coll. (1991). Mettlin et Piver (1990) retrouvent une association uniquement avec le lait entier et pas avec le lait écrémé et évoque en fait la possibilité que l'association décrite ne soit liée qu'aux matières grasses.

Il en est de même pour les auteurs qui se sont intéressés à la consommation d'œufs Snowdon (1985), Rose et Boyar (1985) et Rish et coll. (1994) retrouvent une association statistiquement significative à la différence de Cramer et coll. (1984), La Vecchia et coll. (1987) et Shu et coll. (1989). Cette association serait liée soit au cholestérol soit aux matières grasses utilisées dans le mode de cuisson (friture).

La majorité des études épidémiologiques sont d'avantage concordantes quant à l'effet protecteur des fortes consommations de légumes et de bêta-carotène. Byers et coll. (1983), Slattery et coll. (1989), La Vecchia et coll. (1987), Engle et coll. (1991), Mori et coll. (1988) retrouvent cet effet protecteur qui n'est cependant pas retrouvé par Shu (1989) et coll. et Rish et coll. (1994).

Qu'en est-il du café, du tabac et de l'alcool ? Il n'y a pas d'association retrouvée entre cancer de l'ovaire et tabac (Whittemore et coll., 1988 ; Hartge et coll., 1989 ; Byers et coll., 1983, Trichopoulos et coll., 1981) ni avec l'alcool (Whittemore et coll., 1988 ; Hartge et coll., 1989, sauf pour le whisky ; Byers et coll., 1983 ; Cramer et coll., 1984, La Vecchia et coll., 1987 ; Mori et coll., 1988). Whittemore et coll. (1988) et Trichopoulos et coll. (1981) ont évoqué la possibilité d'une association avec les fortes consommations de café qui n'a pas été retrouvée par Byers et coll. (1983), Cramer et coll. (1984) et Mori et coll. (1988).

Facteurs liés à la vie génitale

Ceux-ci ont probablement été parmi les plus étudiés. Leurs effets semblent en fait modestes et difficiles à analyser en raison de multiples interrelations. Les résultats sont parfois discordants.

Plus l'âge des premières règles est précoce, plus le risque de cancer de l'ovaire semble augmenté mais cette augmentation du risque est marginale (RR = 1,3) pour Booth et coll. (1989) et elle n'est pas retrouvée par Whittemore et coll. (1992), Gwinn et coll. (1990) ou Franceschi et coll. (1991). En ce qui concerne l'âge de survenue de la ménopause une association entre ménopause tardive et risque augmenté de cancer de l'ovaire est montrée par Booth et coll. (1989) (RR = 2,5) et par Franceschi et coll. (1991) (RR = 1,9) mais pas par Whittemore et coll. (1992) ni par Gwinn et coll. (1990).

Les résultats sont par contre homogènes concernant l'effet protecteur de la parité : plus le nombre d'enfants est élevé plus le risque diminue, cette diminution du risque est retrouvée ce d'autant que la grossesse est menée à terme (Booth et coll., 1989 ; Whittemore et coll., 1992 ; Gwinn et coll., 1990, Adami et coll., 1994 ; Negri et coll., 1991). Il n'y a généralement pas d'association retrouvée entre l'âge à la première grossesse et le risque sauf pour Adami et coll. (1994) qui retrouvent de manière paradoxale (?) un risque diminuant avec l'âge. Il note 10 % de diminution du risque de 5 ans en 5 ans.

Whittemore et coll. (1992) retrouvent un risque augmenté cependant de manière non significative pour la stérilité (OR = 1,4 ; IC : 0,86-2,3). Ce risque semble surtout augmenté en cas de stérilité d'origine ovulatoire et une augmentation significative du risque en cas d'utilisation d'inducteurs de l'ovulation (OR = 2,8 ; IC : 1,3-6,1) est observée. Ce risque est semble-t-il surtout important pour les femmes stériles qui le sont restées à l'issue de ces traitements (RR : 2,7 ; IC : 2,3-315,6). Rossing et coll. (1994) retrouvent les mêmes résultats avec un risque relatif de 2,5 (IC : 1,3-4,5) semblant différent en fonction de l'agent utilisé et de la durée d'utilisation. En effet, ces auteurs ne définissent pas d'élévation du risque liée à l'HCG mais un risque de 7,2 (IC : 1,2-43,9) en cas d'utilisation du clomifène pendant plus de 12 cycles. Ce risque élevé semble surtout concerner les tumeurs à malignité atténuée, ce qu'avait déjà noté Willemssen et coll. (1993). Ceci a également été retrouvé par Shushan et coll. (1996) (RR 9,38 ; IC 1,66-52,08) en Israël mais pas par Ron et coll. (1987). Ces études concernant les inducteurs de l'ovulation méritent certainement d'être poursuivies.

L'allaitement pourrait avoir un effet protecteur avec un risque relatif de 0,73 pour Whittemore et coll. (1992) et de 0,6 pour Gwinn et coll. (1990). La diminution du risque de cancer de l'ovaire semble corrélée à la durée de l'allaitement ; la protection la plus importante étant cependant liée aux six premiers mois.

L'hystérectomie et la ligature des trompes sont associées à un risque réduit de cancer de l'ovaire pour la majorité des auteurs (Tableaux 3-III, 3-IV). Pour ces

deux interventions, l'hypothèse avancée est une dysovulation liée aux modifications de la vascularisation des ovaires et pour la ligature des trompes, un empêchement physique qui freinerait la progression des carcinogènes exogène.

Contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause (THSM) : la majorité des études n'identifient pas une augmentation du risque lié au traitement hormonal de la ménopause. Il reste cependant des incertitudes quant à un éventuel rôle néfaste des traitements de longue durée (Tableau 3-V) ; Il faut noter que nous n'avons cependant pas de données quantitatives fiables quant au type de traitements effectués en France. Dans les études internationales publiées le THSM repose essentiellement sur les œstrogènes conjugués équinés.

Tableaux 3-V Cancer de l'ovaire et traitement hormonal substitutif de la ménopause (THSM)

Références	Durée de prise	Cas/témoin	Risque relatif	Intervalle de confiance
Cramer et coll. (1982)	> 5 ans	9/4	2,83	0,87-9,26
Hartge et coll. (1988)	≥ 30 mois	20/48	0,4	0,2-0,7
Kaufman et coll. (1989)	≥ 10 ans	12/46	1,6	0,8-3,2
Whittemore et coll. (1992)	≥ 15 ans	17/22	1,5	0,77-3,1
	≥ 15 ans	5/32	0,48	0,17-1,3
Rodriguez et coll. (1995)	≥ 11 ans	18/5003	1,71	1,06-2,77

Toutes les études épidémiologiques montrent une réduction du risque de cancers de l'ovaire lié à la contraception orale (Tableau 3-VI). Celle-ci est d'environ 40 % et augmente avec la durée d'utilisation, 50 % pour 4 ans, 60-80 % pour 7 ans. L'étude du CASH (1987) montre que cette réduction est effective dès trois à six mois d'utilisation (Tableau 3-VI) alors que Weiss et coll. (1981) et Cramer et coll. (1982) ne retrouvent pas de réduction du risque si la durée d'utilisation est inférieure à trois ans. Cette réduction concerne les adénocarcinomes séreux, mucineux mais également les cancers endométrioïdes et à cellules claires, elle semble exister quelle que soit la parité ; et quel que soit l'âge au moment de l'utilisation. L'effet persiste dix à quinze ans après l'arrêt de l'utilisation. Gross et Schlesselman (1994) ont essayé d'estimer la réduction du nombre de cancer de l'ovaire que l'on pouvait espérer en fonction du nombre d'années d'utilisation de la contraception orale et ceci dans différentes catégories de femmes. En cas d'antécédents familiaux ces auteurs estiment que le nombre cumulé de cancers de l'ovaire pour 100 000 femmes à l'âge de 55 ans passerait de 1 007 à 377 pour dix ans d'utilisation ; en l'absence d'antécédent familial de 468 à 174 ; chez les nullipares de 862 à 319 et chez les multipares de 429 à 158. Il semble donc que la

contraception orale soit en fait le principal facteur sur lequel on puisse intervenir dans la prévention du cancer de l'ovaire. Il reste à définir quel est le type de contraception orale idéal.

Tableaux 3-VI Cancer de l'ovaire et contraception orale

Références		Risque relatif	Intervalle de confiance
Wu et coll. (1988)	oui/non	0,74	0,52-1,06
Hartge et coll. (1989)	oui/non	1	0,7-1,7
Gwinn et coll. (1990)	oui/non	0,5	0,5-0,7
Gross et coll. (1992)	oui/non	0,6	0,4-0,9
Franceschi et coll. (1991)	oui/non	0,6	0,4-0,8
Whittemore et coll. (1992)	oui/non	0,7	0,5-0,9
Booth et coll. (1989)	oui/non	0,5	0,3-0,9

Hartge et coll. (1994) ont également publié une estimation de la diminution du risque relatif de cancer de l'ovaire. Ces auteurs estiment que l'obtention de plus de trois grossesses permettrait d'obtenir une diminution de l'incidence de 32 %, l'absence d'antécédent familial de 3 % et plus de quatre ans d'utilisation de la pilule de 52 % (Tableau 3-VII).

Tableau 3-VII Risque relatif estimé de cancer de l'ovaire (d'après Hartge et coll. (1994))

Incidence	Histoire familiale	Grossesses à terme	Durée pilule	Risque relatif	Intervalle de confiance	Probabilité cumulée de cancer de l'ovaire
5/100 000	Non (6 387 pts)	≥ 3	≥ 4	1		0,6
			1-3	1,8	1,2-2,7	1,1
		1-2	0	2,2	1,6-3,2	1,4
			≥ 4	1,5	0,95-2,3	0,9
			1-3	2,6	1,7-3,9	1,6
	0	0	0	3,7	2,6-5,4	2,3
			≥ 4	2,2	1,3-3,9	1,4
		0	1-3	5,8	3,6-9,3	3,6
			0	5,5	3,7-8	3,4
			0	15	8,7-2,5	9,4
78/100 000	Oui (94 pts)					

Il semble donc que le risque de cancer de l'ovaire soit corrélé à la durée d'ovulation. Fathalla (1971) a été le premier à formuler la théorie des « ovulations incessantes ». Les ovulations entraîneraient des lésions à la surface de

l'épithélium ovarien qui favoriseraient la transformation maligne. Cramer et Welch (1983) ont suggéré que la première étape du processus de cancérisation est la formation de kystes d'inclusion par invagination de l'épithélium de surface ovarien au niveau du stroma. Ceci provoquerait une brèche au niveau du tissu de soutien qui sépare l'épithélium de surface du cortex ovarien et favoriserait le contact des cellules épithéliales avec les cellules sécrétant les hormones stéroïdiennes. La deuxième étape serait donc représentée par la stimulation des cellules épithéliales par des facteurs de croissance (œstrogènes, liquide folliculaire, gonadotrophines...) qui vont entraîner prolifération, différenciation et parfois en convergence avec d'autres agents une transformation maligne. Les hormones gonadotropes ont également été incriminées mais ces théories semblent difficiles à étayer et ne sont généralement plus retenues (Shohan et coll., 1994).

Quoi qu'il en soit, plusieurs auteurs ont essayé de quantifier l'augmentation du risque que représente une vie ovulatoire prolongée (Tableau 3-VIII) retrouvant un risque relatif de trois à quatre entre une durée d'ovulation de moins de vingt-cinq-trente ans et une durée d'ovulation de plus de trente-cinq ans.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMI HO, HSIEH CC, LAMBE M, TRICHOPOULOS D, LEON D, PERSSON I, EKBOM A, JANSON PO. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994 344 : 1250-54

BOOTH M, BERAL V, SMITH P. Risk factors for ovarian cancer : a case-control study. *Br J Cancer* 1989 60 : 592-598

BYERS T, MARSHALL J, GRAHAM S, METTLIN C, SWANSON M. A Case-Control Study of Dietary and Nondietary Factors in Ovarian Cancer. *JNCI* 71 (4) : October 1983

Tableau 3-VIII Cancer de l'ovaire et durée d'ovulation

Référence	Durée	Risque relatif	Intervalle de confiance
Booth et coll. (1989)	<	1	
	30-34	2	
	35-39	2	
	≥ 40	4,3	
Whittemore et coll. (1992)	<55 ans		
	<25	1	
	25-29	1,8	(1,4-2,5)
	30-34	2,6	(1,9-3,6)
	≥ 35	2,9	(2-4,1)
Gwinn et coll. (1990)	< 25	1	
	25-29	1,58	(0,86-2,90)
	30-34	2,48	(1,33-4,64)
	≥ 35	3,26	(1,69-6,26)

CANCER AND STEROID HORMONE STUDY OF THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND THE NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987 **316** : 650-5

CRAMER DW, HARLOW BL, WILLETT WC, WELCH WR, BELL DA, SCULLY RE, WON G NG, C. KNAPP R Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. *Lancet* July 8, 1989

CRAMER DW, WELCH WR : Determinants of ovarian cancer risk II. Interferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983 **71** : 717-21

CRAMER DW, HUTCHINSON GB, WELCH WR. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982a **307** : 1047-51

CRAMER DW, WELCH WR, SCULLY RE. Ovarian cancer and talc : a case-control study. *Cancer* 1982b **50** : 372-6

DANIEL W, CRAMER DW, WILLIAM R, WELCH WR, B HUTCHISON G, WILLETT W, ROBERT E, SCULLY RE. Dietary Animal Fat in Relation to Ovarian Cancer Risk. *Obstet Gynecol* 1984 **63** : 833

ENGLA A, MUSCAT JE, HARRIS RE. Nutritional Risk Factors and Ovarian Cancer. *Nutr Cancer* 1991 **15** : 239-247

FATHALLA MF. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia ? *Lancet* 1971 **2** : 163

FRANCESCHI S, LA VECCHIA C, BOOTH M, TZONOU A, NEGRI E, PARAZZINI F, TRICHOPOULOS D, BERAL V. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer : II. Age at menarche and at menopause. *Int J Cancer* 1991 **49**, 57-60

FRANCESCHI S, PARAZZINI F, NEGRI E, BOOTH M, LA VECCHIA C, BERAL V, TZONOU A, TRICHOPOULOS D. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer : III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991 **49**, 61-65

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994 **83** : 419-24

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ, STADEL BV, YU W , LEE NC. The risk of epithelial ovarian cancer in short-term users of oral contraceptive. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 46-53

GWINN ML, LEE NC, RHODES PH, LAYDE PM, RUBIN GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* vol 1990 **43**, (6) : 559-568

HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ, WILLETT WC, STAMPFER MJ, ROSNER B, HENNEKENS CH, SPEIZER FE. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995 **76** : 284-90

HARLOW BL, CRAMER DW, BELL DA. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 19-26

HARTGE P, HOOVER R, LESHNER P L, MCGOWAN L. Talc and ovarian cancer. *Jama* 1983 **250** : 1844

HARTGE P, HOOVER R, MCGOWAN L : Menopause and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **127** : 990-8

HARTGE P, SCHIFFMAN MH, HOOVER R, MCGOWAN L, LESHNER L, NORRIS HJ. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989 **161** : 10-6

HARTGE P, WHITTEMORE AS, ITNYRE J, MCGOWAN L, CRAMER D and The Collaborative Ovarian Cancer Group. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet Gynecol* 1994 **84** (5) 760-4

HERRINTON LJ, JANET LS, SCHWARTZ SM, WEISS NS. Ovarian Cancer Incidence Among Asian Migrants to the United States and Their Descendants. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 1336-1339

IRWIN K, WEISS NS, LEE N. Tubal sterilization, hysterectomy and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1991 **134** : 362-369

KAUFMAN DW, KELLY JP, WELCH WR. Non contraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 1142-51

KOCH M, JENKINS H, GAEDKE H. Risk factors of ovarian cancer of epithelial origin : a case-control study. *Cancer Detect Prev* 1988 **13** : 131-136

KOCH M, STARREVELD AA, HILL GB. The effect of tubal ligation on the incidence of epithelial cancer of the ovary. *Cancer Detect Prev* 1984 **7** : 241-245

LA VECCHIA C, DECARLI A, NEGRI E, PARAZZINI F, GENTILE A, CECCHETTI G, FASOLI M ET FRANCESCHI S. Dietary Factors and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *JNath CancerInst* **79** (4) : October 1987

METTLIN CJ, PIVER MS. A case-control study of milk-drinking and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 1990 **132** : 871-6

MORI M, HARABUCHI I, MIYAKE H, CASAGRANDE JT, HENDERSON BE, ROSS RK. Reproductive, genetic, and dietary risk factors for ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 771-7

NEGRI E, FRANCESCHI S, TZONOU A, BOOTH, LA VECCHIA C, PARAZZINI F, BERAL V, BOYLE P, TRICHOPOULOS D. Pooled analysis of 3 European case-control studies : I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991 **49** : 50-56

REZVANI A, LE MG. Evolution de la mortalité par cancer de l'ovaire en France entre 1968 et 1991. *Bull Cancer* 1994 **81** : 1091-1095

- RISCH HA, LORAINE MJ, MARRETT D, HOWE GR. Dietary Fat Intake and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 1409-1415
- RODRIGUEZ C, CALLE EE, COATES RJ, MIRACLE-MCMAHILL HL, THUN MJ, HEALTH CW. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995 **141** : 828-35
- RON E, LUNENFELD B, MENCZER J, BLUMSTEIN T, KATZ L, OELSNER G, SERR D. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 780-790
- ROSE DP, P BOYAR A Diet and Ovarian Cancer. *JAMA* nov 8 1985 **254** : 2553
- ROSENBLATT KA, SZKLO M, ROSENHEIN NB. Mineral fiber exposure and the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992 **45** : 20-25
- ROSSING MA, DALING JR, WEISS NS, MOORE DE, SELF SG. Ovarian tumors in cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994 **331** : 771-6
- SHOHAM Z. Epidemiology, etiology, and fertility drugs in ovarian epithelial carcinom : Where are we today ? *Fertil Steril* 1994 **62** : 433-448
- SHU XO, GAO YT, YUAN JM, ZIEGLER RG, BRINTON LA. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989 **59** : 92-96
- SHUSHAN A, PALTIEL O, ISCOVICH J, ELCHALAL U, PERETZ T, SCHENKER JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996 **65** : 13-8
- SLATTERY ML, SCHUMAN KL, WEST DW, FRENCH TK, ROBISON LM. Nutrient intake and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 497-502
- SNOWDON DA. Diet and ovarian cancer. *JAMA* 1985 **254** : 356-357
- TRICHOPOULOS D, PAPAPOSTOLOU M, POLYCHRONOPOULOU A. Coffee and ovarian cancer. *Int J Cancer* 1981 **28** : 691-693
- WEISS NS, LYON JL, LIFF JM, VOLLMER WM, DALING JR. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981 **28** : 669-671
- WHITTEMORE A, HARRIS R, ITNYRE J. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies IV the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 1212-20
- WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITHYRE J and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk : Collaborative Analysis of 12 US Case-Control Studies. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 1184-1203
- WHITTEMORE AS, WU ML, PAFFENBARGER RS Jr, SARLES DL, KAMPERT JB, GROSSER S, JUNG DL, BALLON S, HENDRICKSON M. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1228-40

WILLEMSSEN W, KRUITWAGEN R, BASTIAANS B, HANSELAAR T, ROLLAND R.
Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993 **341** (April 17)

WU ML, WHITTEMORE AS, PAFFENBARGER RS, JR., SARLES DL, KAMPERT
JB, GROSSER S, JUNG DL, BALLON S, HENDRICKSON M, MOHLE-BOETANI J.
Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1216-27

Synthèse

Risque

Concept central dans la médecine prédictive, le risque peut se définir de deux manières :

- soit comme la probabilité d'apparition d'un événement le plus souvent jugé néfaste ;
- soit comme incertitude autour de la réalisation d'un événement.

On peut définir un facteur de risque comme un élément qui modifie la probabilité d'apparition d'un événement. Il s'agit donc d'une probabilité d'apparition d'un événement A sous condition c (le facteur de risque). Cette définition regroupe la notion de facteur de risque déterminant (ayant une valeur causale) et la notion de facteur de risque lié simple marqueur ou indicateur de risque sans rôle dans la causalité. Pour les facteurs de risque déterminants certains auteurs distinguent le caractère modifiable du facteur en question. Dans cette perspective, le facteur de risque génétique peut être considéré comme causal mais non modifiable.

Ces éléments ne sont pas suffisants pour caractériser un facteur de risque, en effet, il est important de souligner trois autres points :

- Premièrement, le risque est toujours un concept lié, « de niveau 2 », dépendant d'un état de niveau 1 : l'événement. Le risque n'existe pas par lui-même, il s'agit du risque de.... La définition préalable, la plus précise possible de l'événement redouté est donc indispensable.
- Deuxièmement, la probabilité d'apparition de l'événement est une fonction du temps. La définition préalable, explicite et non ambiguë de l'intervalle de temps est donc indispensable, ceci est d'autant plus important qu'il semble que l'on perçoive de manière plus aiguë les risques s'exprimant sur une période de temps réduite par rapport à des risques plus dilués sur une longue période.
- Troisièmement, le concept de risque est récurrent c'est-à-dire pouvant sans fin s'appliquer à lui-même,
 - soit par une incertitude en abîme : probabilité de survenue d'un événement, incertitude autour de cette probabilité, incertitude autour de l'incertitude...

– soit par une cascade de facteurs de risque : probabilité conditionnelle de survenue d’un événement, probabilité de survenue de la condition (elle-même sous condition)...

En conséquence, il est indispensable de décrire le niveau où l’on se situe : de quelle incertitude parle-t-on ? du risque de développer un cancer du sein lorsque l’on a une mutation, ou du risque d’être porteur du gène muté lorsque sa mère le possède, du risque qu’il existe une mutation dans la famille...

Une bonne gestion du risque sous-entend une bonne connaissance des pathologies impliquées et en particulier :

- de la prise en charge de la maladie et du risque,
- du contexte de la maladie (hormonale mais aussi psychologique et sociale),
- de l’épidémiologie de la maladie et de la causalité avec deux questions préalables indispensables : La maladie peut-elle exister sans que le facteur de risque existe ? Le facteur de risque peut-il exister sans que la maladie survienne ?

Dans le cas du risque génétique de cancer du sein ou de l’ovaire, on peut identifier ce facteur de risque comme suit :

Facteur modifiable	Non
Exposition volontaire	Non
Nature des conséquences	Potentiellement mortelles
Cause suffisante	Non
Cause nécessaire	Non
Facteur de risque connu depuis longtemps	Oui
Nombre de personnes exposées au facteur de risque	Faible en pourcentage (1/800) mais, élevé en valeur absolue
Risque relatif	Elevé
Impact	Intermédiaire
Incertitude sur la réalité du risque en tant que tel	Aucune
Redouté	Oui
Délai exposition-maladie	Long
Efficacité de la prise en charge préventive	Possible
Prévention	Envisagée
Dépistage	Envisagé

Gestion du risque par les médecins

Par souci de simplification on peut considérer qu’il existe deux étapes dans la démarche du médecin conditionnant la prise en charge :

Le choix de la catégorie qualitative (haut risque versus risque standard) où classer un individu Cette étape est simple si l’appréciation est possible et fiable, ce qui est le cas lorsqu’une mutation jugée délétère a été identifiée dans la famille. Si ce n’est pas le cas, le médecin choisira l’hypothèse qui lui semble la plus pertinente, en sachant qu’un individu même lié au troisième degré d’une

personne atteinte (arrière-petit-fils ou cousin) possède 12,5 % de risques de posséder l'éventuel gène délétère. L'hypothèse retenue n'est pas forcément la plus probable, une femme ayant 30 % de probabilité d'être porteuse d'un gène de prédisposition se verra peut-être proposer une intervention adaptée aux femmes qui ont ce gène si l'intervention est non dangereuse et acceptable.

Il est très important de souligner que l'on ne doit pas proposer de surveillance intermédiaire pour un risque intermédiaire. En effet une surveillance intermédiaire cumulerait les inconvénients d'une surveillance insuffisante pour les sujets porteurs de la mutation et d'une surveillance inutile pour les sujets non porteurs.

Le choix de l'intervention Il s'agit là de l'objet même de l'expertise collective. Dans le choix des interventions se profile des modèles de décision et en particulier la tolérance des médecins au risque et à l'échec. On peut opposer les adeptes du risque 0, qui, pour choisir l'âge de début d'une surveillance, tiennent compte du plus jeune cas observé dans la littérature et se situent avant cet âge, à une position en optimisation, qui accepte d'emblée un taux d'échec mais, tient compte des inconvénients des interventions proposées.

Gestion du risque par les patients et les personnes

Le risque génétique induit une position particulière, les individus connaissent la pathologie redoutée pour en avoir eu l'expérience à travers, au moins, un proche atteint. Il est vraisemblable qu'un niveau de risque, jugé acceptable par un individu, soit jugé inacceptable par une autre personne ayant vu mourir deux membres de sa famille de la même maladie. Cette aptitude que possède chaque individu de réinterpréter un niveau de risque, et ce en fonction de son histoire personnelle, doit être comprise et respectée par les médecins. Négliger ce phénomène peut aboutir à un faux dialogue : le médecin exprimant un niveau de risque statistique, le consultant entendant risque perçu.

Le cancer est la maladie la plus redoutée des Français, et se situe au deuxième rang des craintes ayant un rapport avec la santé (derrière les accidents de voiture).

Le cancer du sein est un cancer fréquent, on peut estimer qu'environ 24 à 26 000 nouveaux cas apparaissent en France chaque année. Ce cancer est si fréquent que 11 % des Français entre 18 et 75 ans déclarent avoir eu connaissance d'une apparentée ayant eu un cancer du sein.

Par ordre de fréquence, il s'agit sans conteste de la localisation la plus observée chez les femmes (à l'exclusion des cancers baso-cellulaires). Ce cancer, chez les femmes françaises représente un nombre de cancers plus important que l'addition des cancers de l'estomac, du poumon, du rein, de la thyroïde et des leucémies.

Le risque pour une femme d'être atteinte de cette pathologie au cours de sa vie est estimé de manière différente selon les modèles mais peut se situer entre 1 femme sur 12 et 1 femme sur 14.

L'âge moyen d'apparition de ce cancer est de 60-62 ans (dans un pays où l'espérance de vie d'une femme à 60 ans est supérieure à 20 ans).

En termes de tendance, on observe une augmentation régulière et ancienne des cas répertoriés. Même si l'importance des chiffres, le sens à donner à l'augmentation récente est l'objet de discussion, il n'en demeure pas moins que le cancer du sein est un cancer dont l'importance quantitative n'est pas l'objet de polémique.

Le cancer du sein est un cancer mettant en jeu le pronostic vital, la survie à dix ans est de l'ordre de 30-40 % en cas d'atteinte ganglionnaire (N+) et de 70-75 % pour les cancers N-. Dans l'Enquête permanente cancer (non représentative mais portant sur plus de 50 000 cas) la survie observée à 10 ans est de 59 %, et ce, tous stades confondus.

En termes de tendance, le pourcentage de cancer contrôlé par la thérapeutique augmente en particulier pour les femmes jeunes mais les progrès thérapeutiques n'équilibrent que partiellement l'augmentation des cas et le nombre de morts induit par le cancer du sein augmente avec une tendance à une stabilisation.

Les données sur le pronostic du cancer du sein lié à une mutation constitutionnelle ne sont pas suffisantes pour dégager un profil particulier, tout au plus peut-on évoquer que ces cancers ont des critères indirects de mauvais pronostic (âge et grade) mais, in fine, le pronostic apparaît comme équivalent aux cancers dits sporadiques. Il s'agit là d'une voie de recherche fondamentale et prioritaire afin de préciser au mieux le niveau des interventions médicalement acceptables.

Les deux facteurs de risque les plus importants du cancer du sein sont l'âge et le sexe, ces deux facteurs se retrouvent dans le cadre des cancers génétiquement favorisés puisque pour BRCA1 et BRCA2 aucun cas n'a été rapporté avant 15-20 ans. Par ailleurs, BRCA1 ne prédispose pas de manière significative les hommes au cancer du sein et le risque induit par BRCA2, s'il est important en risque relatif, n'atteint cependant pas le niveau de risque que confère le sexe (très vraisemblablement en raison de l'imprégnation hormonale). Les données manquent pour établir un parallèle avec un facteur de risque important que constitue le cadre ou le mode de vie des pays développés comparés aux pays en voie de développement.

A l'exclusion des facteurs hormonaux (oestrogènes, progestagènes qui seront analysés plus loin), à ce jour, aucun facteur de risque du cancer du sein n'apparaît suffisamment important pour modifier de manière pertinente le risque induit par une anomalie génétique (type BRCA1) dans le cancer du

sein. Cependant, il est souhaitable que des études épidémiologiques répondent précisément à cette question afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués et permettre éventuellement de dégager certaines orientations pour les prises en charge préventives.

Le cancer de l'ovaire est un cancer de fréquence intermédiaire et on peut estimer qu'environ 3 000 à 3 500 nouveaux cas apparaissent en France chaque année.

Il s'agit d'un cancer moins fréquent que le cancer du sein, du côlon ou de l'utérus et on peut le comparer en termes de fréquence au cancer de l'estomac. Il est, pour l'instant chez la femme, plus fréquent que le cancer du poumon, dont la fréquence croît.

Le risque pour une femme d'être atteinte de cette pathologie au cours de sa vie est de l'ordre de 0,9/100. L'âge moyen d'apparition de ce cancer est de 57-59 ans.

En termes de tendance, il est observé une augmentation des cas répertoriés de même qu'une augmentation du nombre de décès induit par cette pathologie, augmentation surtout liée aux femmes âgées.

Le cancer de l'ovaire est un cancer mettant en jeu le pronostic vital, la survie à cinq ans est de l'ordre de 2-8 % pour les stades IV et de 50-85 % pour les stades I. Tous stades confondus la survie à cinq ans serait de l'ordre de 35-45 %.

Une publication récente laisse envisager que le pronostic des cancers de l'ovaire liés à une mutation constitutionnelle de BRCA1 serait meilleur. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette différence ou en nuancer l'importance.

Un facteur de risque concernant le cancer de l'ovaire apparaît comme justifiant une réflexion voire une étude spécifique, il s'agit du rôle de la contraception comme facteur de protection. Si, en contexte sporadique, la plupart des études retrouve à des degrés variables (parfois importants) le rôle protecteur de la contraception orale vis-à-vis du cancer de l'ovaire, aucune donnée ne permet d'inférer directement une protection équivalente pour les cancers génétiquement favorisés, mais l'importance de la protection potentielle justifie une réflexion à ce niveau.

D'une manière générale, le passage de la notion de facteur de risque (ou de protection) en contexte sporadique au contexte génétiquement favorisé doit être fait avec prudence. En effet, pour le cancer du sein, certaines études préliminaires évoquent parfois une action opposée (facteur de protection devenant facteur aggravatif).

Il convient de recommander la plus grande prudence lorsqu'il s'agit d'inférer des interventions à partir d'hypothèses. Il est même sans doute légitime de se poser la question de la pertinence d'une telle approche ; en effet, quel sens

pourrait-on donner à une intervention à visée préventive qui ferait passer virtuellement le risque cumulé de cancer du sein, en cas de mutation BRCA1, de 85 % à 75 % ?

Les études épidémiologiques devront confirmer les hypothèses testées et devraient s'efforcer de réunir des données souvent manquantes dans les études existantes : âge des premières règles, nombre et âges des grossesses, contraception...

II

Génétique clinique, épidémiologique et biologique

Sommaire

4. Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l’ovaire : généralités et aspects cliniques	81
GÉNÉRALITÉS	81
PRÉSENTATIONS CLINIQUES	82
Site spécifique	84
Sphère spécifique	84
Sphères anatomiques différentes	84
Le cancer du sein chez l’homme	85
Maladies par aberration chromosomique	85
APPORT DES DONNÉES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET PERSPECTIVES	85
5. Epidémiologie génétique et modèles de prédisposition	93
ABORD ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA COMPOSANTE FAMILIALE DANS LE CANCER DU SEIN	94
ANALYSES DE SÉGRÉGATION	95
IDENTIFICATION DES GÈNES RESPONSABLES DES SOUS-ENTITÉS MENDÉLIENNES	96
AUTRES FACTEURS GÉNÉTIQUES DANS LE CANCER DU SEIN	98
CALCUL DE RISQUE HÉRÉDITAIRE	100
CONCLUSION	101
6. Interactions entre facteurs génétiques et facteurs de la vie reproductive dans l’étiologie du cancer du sein	105
INTRODUCTION	105
FACTEURS GÉNÉTIQUES/FAMILIAUX ET ÂGE AUX PREMIÈRES RÈGLES	108
FACTEURS GÉNÉTIQUES/FAMILIAUX ET PARITÉ	108
FACTEURS GÉNÉTIQUES/FAMILIAUX ET AVORTEMENTS	109
FACTEURS GÉNÉTIQUES/FAMILIAUX ET AUTRES FACTEURS DE LA VIE REPRODUCTIVE (ÂGE TARDIF AU PREMIER ENFANT ET MÉNOPAUSE)	111
7. Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes BRCA1 et BRCA2 : aspects moléculaires et morphologiques	117
GÉNÉRALITÉS	117
MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA CANCÉROGENÈSE	117

Proto-oncogènes et les oncogènes	118
Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes	118
Gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l'ADN	118
Gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes	119
Patrimoine génétique	119
ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES CONSTITUTIONNELLES	
ET PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER DU SEIN	120
Les gènes BRCA1 et BRCA2	120
Données épidémiologiques et syndromes associés	120
Présentations cliniques et proportions respectives associées aux différents gènes	120
Spectre d'expression tumorale	122
BRCA1 (BReast CAncer 1)	123
Le gène	123
Sa protéine	123
Les mutations	125
Histoire naturelle et aspects morphologiques des cancers du sein liés à BRCA1	125
Ségrégation intrafamiliale du grade histopronostique	126
Corrélations génotype-phénotype	127
BRCA2	129
Le gène	129
Sa protéine	129
Les mutations	130
Histoire naturelle et aspects morphologiques des cancers du sein liés à BRCA2	130
Corrélation génotype-phénotype	131
Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire	131
Le gène p53	131
Le gène BRCA3	131
Le gène de la maladie de Cowden	132
Le gène AR (Récepteur aux androgènes)	132
Les gènes hMSH2, hMLH1, hPMS1 et hPMS2	132
Le gène ATM (ataxie téléangiectasie)	132
ALTÉRATIONS SOMATIQUES PRÉSENTES DANS LES CANCERS DU SEIN	
ET DE L'OVAIRE	133
PERSPECTIVES	135
78 Développements possibles vers une prise en charge différentielle	135

8. Méthodes pour la détection de mutations inconnues : applications aux gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	149
DÉTECTION DE MUTATIONS DANS DES PRODUITS DE PCR DE PETITE TAILLE, SANS LOCALISATION PRÉCISE	150
RECHERCHE DE MUTATIONS AU NIVEAU GÉNOMIQUE OU AU NIVEAU DE L'ARN MESSAGER	152
MÉTHODES PERMETTANT LE CRIBLAGE DE FRAGMENTS D'ADN DE GRANDE TAILLE	153
PERSPECTIVES CONCERNANT LA DÉTECTION DE MUTATIONS DANS LES GÈNES <i>BRCA1</i> ET <i>BRCA2</i>	155
9. Stratégies pour l'identification de mutations germinales de petite taille des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> dans des familles non explorées	161
INDICATION D'UNE RECHERCHE DE MUTATION CONSTITUTIONNELLE	161
DÉMARCHE MÉTHODOLOGIQUE	162
Eléments cliniques	162
Eléments biologiques et techniques	163
CONCLUSION	164
Synthèse	169
ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES	169
ASPECTS CLINIQUES	169
HISTOIRE NATURELLE ET ASPECTS MORPHOLOGIQUES	170
SPECTRE D'EXPRESSION TUMORALE	170
ASPECTS MOLÉCULAIRES	170
ASPECTS TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	171

4

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire : généralités et aspects cliniques

H. SOBOL, D. STOPPA-LYONNET

Généralités

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente de la femme dans le monde (Boyle, 1988 ; Parkin et coll., 1988). En France, près de 26 000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans avec une survie à 5 ans supérieure à 50 %, tous stades confondus. Une femme sur 10 à 12 en sera atteinte (Claus et coll., 1991). Le cancer de l'ovaire, lui, est de 7 à 10 fois moins fréquent (environ 400 cas incidents), mais il représente le quatrième cancer de la femme et la cinquième cause de mortalité par cancer ce qui s'explique en partie par le fait qu'il est fréquemment diagnostiqué à un stade avancé (Devesa et coll., 1995 ; Laplanche et Benhamou, 1991 ; Schraub et coll., 1992). La survie à cinq ans est de 30 %. On estime généralement que 4 à 10 % de ces deux cancers se développeraient dans un contexte héréditaire simple c'est-à-dire mendélien (Claus et coll., 1991 ; Ponder, 1990 ; Easton et Peto, 1990). Si la proportion des sujets prédisposés semble faible, le risque de développer la maladie est majeur. En ce sens, outre l'âge et le sexe, rien de connu ne peut être comparé au risque génétique. Ce faible pourcentage représente cependant, de par la fréquence élevée de ces deux localisations tumorales, un nombre de sujets plus important que n'importe quelle autre pathologie héréditaire non cancéreuse.

L'analyse de cas cliniques et les résultats issus d'études d'épidémiologie classique ou d'épidémiologie génétique ont permis tout d'abord de suggérer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer puis d'identifier certaines présentations cliniques ou phénotypes particuliers associées à un contexte héréditaire et d'estimer les paramètres génétiques (fréquence génique, pénétrance, expressivité) et de préciser les modes de transmission (cf. chapitre 5 « Épidémiologie génétique ») (Sobol et coll., 1993 ; Stoppa-Lyonnet et coll., 1995).

Certaines caractéristiques cliniques évocatrices de prédisposition génétique ont été décrites dans les modèles que sont le rétinoblastome, la polypose colique familiale et le cancer médullaire de la thyroïde (Sobol et coll., 1992). Il s'agit de la précocité, de la bilatéralité, de la multifocalité des atteintes, de l'existence d'un stade précancéreux (polypose, hyperplasie des cellules C) ou d'associations tumorales (cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome). Cependant pour les tumeurs communes, il est souvent difficile d'affirmer l'hérédité et ainsi de différencier un cas sporadique d'un cas héréditaire (association fortuite de tumeurs sporadiques, ou cas sporadiques associés à des cas héréditaires). Pour porter le diagnostic de cas héréditaire ou de prédisposition génétique, il faut rechercher des arguments supplémentaires, et notamment une histoire familiale évocatrice (au moins trois apparentés de premier ou deuxième degré atteints dans la même branche parentale, ou deux cas si l'un est précoce ou bilatéral), l'existence dans la famille ou chez un même individu d'associations tumorales caractéristiques (cancers du sein et sarcome), ou de certains symptômes évoquant un syndrome rare tel que la maladie de Cowden.

Dans ce chapitre, nous traiterons essentiellement des principaux syndromes prédisposant aux adénocarcinomes du sein et de l'ovaire et ne ferons que citer les présentations cliniques prédisposant aux autres types de tumeurs (Tableau 4-1). Notre but est de souligner la diversité des phénotypes et les limitations prévisibles des prises en charge conventionnelles, ce qui justifie une réflexion adaptée aux contraintes spécifiques rencontrées dans le cadre de la prédisposition génétique. Dans les chapitres qui suivront, seront détaillés les aspects d'épidémiologie génétique, moléculaires et techniques.

Présentations cliniques

Dans les familles, les cancers du sein ou de l'ovaire peuvent être associés ou non à d'autres lésions et l'on décrit principalement les présentations suivantes (Sobol et coll., 1993 ; 1994) (Tableau 4 - 1) :

Tableau 4-1 Principales présentations cliniques associant des tumeurs du sein et/ou de l'ovaire

Syndromes (Conditions génétiques)	Tumeurs du sein	Tumeurs de l'ovaire	Autres tumeurs
Agrégations familiales de tumeurs communes			
Syndrome du cancer du sein et de l'ovaire (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • côlon • prostate
Forme familiale de cancer du sein seul (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 		<ul style="list-style-type: none"> • côlon, • prostate

Syndromes (Conditions génétiques)	Tumeurs du sein	Tumeurs de l'ovaire	Autres tumeurs
Forme familiale de cancer de l'ovaire seul (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 	
Syndrome de Li-Fraumeni (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • tumeurs phylodes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • dysgerminomes 	<ul style="list-style-type: none"> • sarcomes, • tumeurs cérébrales, • hémopathies malignes, • corticosurrénalome...
Syndromes de Lynch ou HNPCC (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome 	<ul style="list-style-type: none"> • côlon, • estomac, • grêle, • voies biliaires, • endomètre, • voies urinaires, • tumeurs cutanées...
Syndromes héréditaires rares			
Maladie de Cowden ou Hamartomatose multiple (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • mastopathie proliférative et fibrokystique 	<ul style="list-style-type: none"> • kystes de l'ovaire 	<ul style="list-style-type: none"> • trichilemmomes • polypes digestifs • adénome et cancer de la thyroïde • papillomatose buccale • méningiomes • lipome...
Syndrome de Reifenstein (RX)	<ul style="list-style-type: none"> • cancers du sein chez l'homme 		
Syndrome de Ruvalcaba-Myre-Smith (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs malignes ? 		<ul style="list-style-type: none"> • polypes intestinaux • lipome • thyroïde...
Syndrome de Peutz-Jeghers (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs malignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • tumeur de la granulosa 	<ul style="list-style-type: none"> • polypes digestifs • testicule • pancréas...
Maladie d'Ollier ou chondromatose multiple (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • tumeur de la granulosa 	<ul style="list-style-type: none"> • chondromes • angiomes cutanés • chondrosarcomes...
Syndrome de Maffucci - kats (AD ?)		<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs de la granulosa 	<ul style="list-style-type: none"> • chondromes • angiomes cutanés • chondrosarcomes, et ostéosarcomes, • pancréas, • gliome...
Névromatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs bénignes • tumeurs malignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • épithéliomas basocellulaires et autres tumeurs cutanées, • kystes odontogéniques et fibrosarcomes, • polypes digestifs, • médulloblastome...
Hérédité sans agrégation familiale évidente			
hétérozygote pour le gène de l'ataxie télangiectasie (AR)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome 	<ul style="list-style-type: none"> • dysgerminomes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • autres tumeurs épithéliales ? • hémopathies malignes ?
Syndromes avec aberration chromosomique			
Syndrome de Klinefelter (XXY)	<ul style="list-style-type: none"> • cancer du sein chez l'homme 		<ul style="list-style-type: none"> • testicule • tumeurs germinales extra-gonadiques
Syndrome de Turner (mosaïque X0/XY)		<ul style="list-style-type: none"> • dysgerminomes • gonadoblastomes 	

AD = autosomique dominant, AR = autosomique récessif, XR = récessif lié au chromosome X

Site spécifique

Le cancer du sein représente la tumeur prédominante voire exclusive dans une famille donnée. Cette forme, appelée *syndrome du cancer du sein familial isolé* ou « *syndrome du cancer du sein seul* » (Lynch et coll., 1989 ; Easton et coll., 1993), est la plus commune. De la même manière, il a été décrit de rares *formes familiales de cancers de l'ovaire isolé* (Streichen-Gersdorf et coll., 1994), sans association à des cancers du sein précoces.

Sphère spécifique

Les femmes d'une même famille peuvent développer indifféremment des tumeurs ovariennes ou des cancers du sein. Il s'agit du phénotype le mieux défini, appelé *syndrome du cancer du sein et de l'ovaire* ou *syndrome « sein-ovaire »* (Easton et coll., 1993 ; Schildkraut et coll., 1989). D'autres lésions ont été retrouvées associées aussi bien au syndrome du cancer du sein seul que du syndrome sein-ovaire, bien que pour certaines le risque relatif soit augmenté, il n'atteint jamais les proportions mendéliennes. Il s'agit des cancers du colon et de la prostate principalement, pour les familles liées à *BRCA1* (Arason et coll., 1989 ; Ford et coll., 1994 ; Durocher et coll., 1996). Dans d'autres cas, et notamment certaines familles liées au gène *BRCA2*, on retrouverait un spectre d'expression tumorale plus varié avec outre les néoplasies précédentes, des cancers du pancréas, de l'estomac, des cancers de l'endomètre, des hémopathies malignes (Thorlacius et coll., 1996 ; Tonin et coll., 1995 ; Berman et coll., 1996), pouvant rappeler des syndromes de Lynch ou HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer, voir infra).

Sphères anatomiques différentes

- Le syndrome de Li-Fraumeni associe principalement des cancers du sein généralement précoces, des sarcomes mais également des hémopathies malignes, des tumeurs cérébrales et des corticosurrénales (Li et Fraumeni, 1969 ; Li et coll., 1988). Les tumeurs primitives multiples ne sont pas rares (Garber et coll., 1991 ; Malkin et coll., 1992). Certains auteurs ont proposé un spectre d'expression tumoral différentiel en fonction de l'existence ou de l'absence d'une mutation germinale du gène *p53* (Wang et coll., 1996).
- Le syndrome de Lynch II ou syndrome du cancer familial associe le plus souvent des tumeurs coliques, gastriques, endométriales, ovariennes et des voies urinaires (Lynch et coll., 1988 ; 1993). Le cancer du sein ne fait habituellement pas partie du spectre d'expression tumorale du syndrome. Cependant, il a été décrit chez certaines familles présentant un nombre élevé de cancers du sein. Il peut s'agir d'agrégations fortuites, d'une double hérédité ou d'un phénomène rare non mis en évidence dans les études de population du fait de la trop petite taille des échantillons analysés. Cette association a notamment été décrite pour des familles liées au gène *hMLH1* (Hutter et coll., 1996).

- La maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples est une maladie rare où l'on retrouve principalement des lésions cutanéomuqueuses (trichilemmome facial, hyperkératose palmoplantaire en filot, papillomatose buccale, langue scrotale) (Lloyd et Dennis, 1993) et des atteintes viscérales pouvant se Cancériser (thyroïde, sphère gynécologique, tractus digestif) et notamment 20 % des femmes présentent un adénocarcinome mammaire d'apparition précoce et souvent bilatéral (Brownstein, 1981).
- L'ataxie télangiectasie est une maladie à transmission autosomique récessive avec instabilité chromosomique et déficit immunitaire combiné (Boder et Sedgwick, 1958 ; Hecht et Hecht, 1992). Les hétérozygotes sont généralement sains mais présentent une instabilité chromosomique spontanée et une radiosensibilité cellulaire. Selon Swift, de 3,5 à 7,5 % des cancers communs et notamment du sein se développeraient chez des sujets hétérozygotes (Swift et coll., 1987 ; 1991 ; Stoppa-Lyonnet et Aurias, 1992).

Le cancer du sein chez l'homme

Le cancer du sein chez l'homme est une situation clinique rare. Il représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers du sein. On peut cependant retrouver dans les présentations précédentes des cancers du sein chez l'homme associés aux tumeurs gynécologiques et principalement dans le syndrome du cancer du sein seul et le syndrome « sein-ovaire » (Kozak et coll., 1986 ; Stratton et coll., 1994).

Par contre, les familles où seuls les hommes sont atteints sont exceptionnelles. C'est le cas du syndrome de Reifenstein, affection liée au chromosome X, où les sujets présentent des signes de résistance aux androgènes. Dans la littérature, on ne retrouve que deux familles présentant ce syndrome associé au cancer du sein chez l'homme (Wooster et coll., 1992 ; Lobaccaro et coll., 1993).

Maladies par aberration chromosomique

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de maladies héréditaires, citons le syndrome de Klinefelter (caryotype XXY) et le syndrome de Turner (mosaïque X0/XY), pour lesquels des associations respectivement avec le cancer du sein et de l'ovaire (dysgerminome) ont été rapportées (Evans et Crichlow, 1987 ; Jackson et coll., 1965, Lynch et coll., 1986).

Apport des données de génétique moléculaire, épidémiologique et perspectives

Au delà d'une classification purement clinique se profile un abord bioclinique des maladies (Hoskins et Weber, 1995 ; Statton, 1996). En effet, la localisation et l'isolement des gènes de prédisposition permettent de déterminer quels

sont les phénotypes associés à tel ou tel gène (spectre d'expression tumorale), voire à des mutations particulières (corrélations génotype-phénotype ; cf. aspects moléculaires). On peut attendre de ces éléments, s'ils étaient confirmés, une aide diagnostique (détermination des profils cliniques, identification des sujets à risque) et une aide pour l'orientation de la prise en charge. A titre d'exemple, si l'on retrouve dans une généalogie des cancers du sein chez l'homme et peu ou pas de cancer de l'ovaire, on rechercherait en premier lieu une mutation germinale du gène *BRCA2* (Wooster et coll., 1995) ; à l'inverse, l'existence dans une famille d'un sujet présentant à la fois un cancer du sein et un cancer de l'ovaire est très en faveur d'une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1* (Couch et coll., 1997). De la même manière, l'identification d'une mutation germinale dans la partie proximale du gène *BRCA1* (Gayther et coll., 1995) ou dans la région « OCCR » de l'exon 11 de *BRCA2* (Gayther et coll., 1997) qui sont associées à un risque élevé de cancer de l'ovaire seraient des arguments de poids dans la détermination des pratiques médicales à proposer.

Dans la perspective d'une prise en charge médicale des cas héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire (dépistage, tests moléculaires), il est important de déterminer un certain nombre de paramètres clés, tels que les effectifs concernés, la part que ces cas représentent dans la population générale (Tableau 4 - II) et le risque tumoral par tranche d'âge (Tableau 4 - III). Nous ne considérerons que le gène *BRCA1* qui est le mieux connu et dont les mutations sont les plus fréquentes. On estime que la fréquence génique de *BRCA1* serait de 0,0006 et que la proportion de cas de cancers du sein associée à ce gène dans la population générale serait de 5,3 % avant 40 ans, de 2,2 % entre 40 et 49 ans et de 1,1 % entre 50 et 70 ans (Ford et coll., 1995). Les estimations correspondantes pour les cancers de l'ovaire sont respectivement de 5,7 %, 4,6 % et 2,1 % (Ford et coll., 1995), proportions comparables à celles retrouvées dans l'étude du Royal Marsden Hospital (Couch et coll., 1997). Le risque cumulé de cancer du sein à 50 ans serait de l'ordre de 50 %, et de cancer de l'ovaire de 20 à 30 % (Ford et coll., 1994 ; Easton et coll., 1995). Cependant, un travail récent portant sur des mutations spécifiques dans une population bien déterminée (mutations récurrentes dans la population juive ashkénase) avance des risques beaucoup moins importants (Struwing et coll., 1997) et considère que les chiffres précédents auraient été surévalués (cf. chapitre 7 sur les aspects moléculaires). Ces différences pourraient correspondre soit à une réalité biologique, c'est-à-dire que la pénétrance pourrait varier en fonction du type de mutation (corrélation génotype-phénotype), être sous le contrôle d'autres facteurs génétiques (gènes modificateurs) (Phelan et coll., 1996), voire être modulée par des facteurs environnementaux ou culturels, soit provenir des séries d'échantillons analysés (modes de sélection différents ou fluctuation d'échantillonnage) (Easton, 1997). Il est vrai que les premières études portaient sur des familles de grande taille sélectionnées sur le nombre de cas et la présence de cancers de l'ovaire (partie émergée de

Tableau 4-II Proportions des cancers du sein et de l'ovaire héréditaires liés à *BRCA1* dans la population générale (d'après Ford et coll., 1995)

Age (années)	Cancer du sein (%)	Cancer de l'ovaire (%)
20-29	7,5	5,9
30-39	5,1	5,6
40-49	2,2	4,6
50-59	1,4	2,6
60-69	0,8	1,8
20-69	1,7	2,8

Tableau 4-III Estimation des risques cumulés de cancers du sein et de l'ovaire chez les sujets porteurs de mutation germinale de *BRCA1* (d'après Ford et coll. 1994* et Easton et coll., 1995)

Age (années)	Risque cumulé de		
	cancer du sein	cancer de l'ovaire	l'un ou l'autre cancer
30	0,032	0,0017	0,034
40	0,191	0,0061	0,195
50	0,508	0,227	0,619
60	0,542	0,298	0,678
70	0,850	0,633(0,44)*	0,945

l'iceberg = « le très génétique »), provenant pour certaines de registres « historiques », et dans la majorité des cas d'origine anglo-saxonne (Easton et coll., 1993). La plus part des études actuelles sont fondées sur l'analyse de familles recrutées dans le cadre de consultations de génétique. Elles sont généralement de taille plus modeste et d'origines géographiques ou ethniques plus variées (partie immergée de l'iceberg). Il est donc naturel de mettre en évidence des variations entre les études. Même si leur signification et les mécanismes exactes qui les sous-tendent nous échappent encore, ces variations par leur dimension clinique doivent être prises en compte lors des consultations.

Au chapitre « Aspects moléculaires » seront envisagées plus particulièrement les prédispositions génétiques associées aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

BIBLIOGRAPHIE

ARASON A, BARKARDOTTIR R, EGILSON V. Linkage analysis of chromosome 17q markers and breast-ovarian cancer in Icelandic families, and possible relationship to prostatic cancer. *Am J Hum Genet* 1993 52 : 711-717.

- BERMAN D, COSTALAS J, SCHULTZ D., GRANA G, DALY M, GODWIN A. A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res* 1996 **56** : 3409-3414.
- BODER E, SEDGWICK R. Ataxia telangiectasia : a familial syndrome of progressive ataxia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 1958 **1958** : 526-554.
- BOYLE P. Epidemiology of breast cancer. *Clin Oncol* 1988 **2** : 1-57.
- BROWNSTEIN M. Breast cancer in Cowden's syndrome. In : Lynch H (Ed), Genetics and breast cancer, New York : Van Nostrand Reinhold Company, 1981 pp 187-195.
- CLAUS EB, RISCH NJ, THOMPSON WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-42.
- COUCH F, DE SHANO M, BLACKWOOD M, CALZONE K, STOPFER J, CAMPEAU L et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1409-1415
- DEVESA S, BLOT W, STONE B, MILLER B, TARONE R, FRAUMENI J. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 175-182
- DUROCHER F, TONIN P, SHATTUCK-EIDENS D, SKOLNICK M, NAROD S, SIMARD J. Mutation analysis of BRCA1 gene in 23 families with cases of cancer of the breast, ovary, and multiple other sites. *J Med Genet* 1996 **33** : 814-819
- EASTON D. Breast cancer genes-what are the real risks ? *Nature Genet* 1997 **16** : 210-211
- EASTON DF, BISHOP DT, FORD D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 678-701
- EASTON DF, FORD D, BISHOP DT and the Breast Cancer Linkage Consortium : Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271
- EASTON D, PETO J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv* 1990 **9** : 395-416.
- EVANS D, CRICHLLOW R. Carcinoma of the male breast and Klinefelter. *Cancer* 1987 **37** : 246-251
- FORD D, EASTON DF, BISHOP DT, NAROD SA, GOLDGAR DE. The Breast Cancer Linkage Consortium : Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994 **343** : 692-95
- FORD D, EASTON F, PETO J. Estimates of the Gene Frequency of BRCA1 and Its Contribution to Breast and Ovarian Cancer Incidence. *Am J Hum Genet* 1995 **57** : 1457-1462

- GARBER J, GOLDSTEIN A, KANTOR A, DREYFUS M, FRAUMENI J, LI F. Follow up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991 **51** : 6094-6097
- GAYTHER S, MANGION J, RUSSELL P et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genetics* 1997 **15** : 103-105
- GAYTHER SA, WARREN W, MAZOYER S et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nature Genet* 1995 **11** : 428-433
- HECHT F, HECHT B. Cancer in ataxia telangiectasia patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1992 **46** : 9-19
- HOSKINS K, WEBER BL. Recent advances in breast cancer biology. *Curr Opin Oncol* 1995 **7** : 495-500
- HUTTER P, COUTURIER A, SCOTT R et al. Complexe genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation. *J Med Genet* 1996 **33** : 636-640
- JACKSON A, MULDOL S, OCKEY C, O'CONNOR P. Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter syndrome. *Bri Med J* 1965 **1** : 223-225
- KOZAK F, HALL J, BAIRD B. Familial breast cancer in males : a case report and review of the litterature. *Cancer* 1986 **58** : 2736-2739
- LAPLANCHE A, BENHAMOU E. Estimation de l'incidence des cancers en France. *Bull Cancer* 1991 **78** : 405-414
- LI F, FRAUMENI J. Soft tissue sarcomas, breast cancers and other neoplasms : a familial syndrome ? *Ann Int Med* 1969 **71** : 747-752
- LI F, FRAUMENI J, MULVIHILL J et al. A cancer family syndrome in twenty four kindreds. *Cancer Res* 1988 **48** : 5358-5362
- LLOYD K, DENNIS M. Cowden's disease : a possible new symptome complex with multiple system involvment. *Ann Int Med* 1966 **48** : 136-142
- LOBACCARO J, LUMBROSO S, BELON C et al. Male breast cancer and androgen receptor gene. *Nature Genet* 1993 **5** : 109-110
- LYNCH H, MARCUS J, WATSON P, CONWAY T, FITZSIMMONS M, LYNCH J. Genetic epidemiology of breast cancer. In : Lynch H, Hirayama T (Ed), *Genetic epidemiology of cancer*. Boca Raton, Florida : CRC Press, Inc, 1989 pp 289-332
- LYNCH H, MEWTRA C, LYNCH J. Familial ovarian carcinoma : clinical nuances. *Am J Med* 1986 **81** : 1073-1076
- LYNCH HT, SMYRK TS, WATSON P et al. Genetics, Natural History, Tumor Spectrum, and Pathology of Hereditary Colorectal Cancer : An Updated Review. *Gastroenterology* 1993 **104** : 1535-1549

LYNCH HT, WATSON P, LANPSA SJ et al. Natural History of Colorectal Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988 **31** : 439-444

MALKIN D, JOLLY K, BARBIER N et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasm. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1309-1315

PARKIN DM, LAARA E, MUIR CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988 **41** : 184-197

PHELAN C, RBECK T, WEBER B, DEVILEES P, RUTTLEDGE M, LYNCH H et al. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nature Genetics* 1996 **12** :309-311

PONDER B. Inherited predisposition to cancer. *Trends Genet* 1990 **6** : 212-218

SCHILDKRAUT J, RISCH N, THOMSON W. Evaluating genetic association among ovarian, breast and endometrial cancer : evidence for a breast/ovarian relationship. *Am J Hum Genet* 1989 **45** : 521-529

SCHRAUB S, ALAUZET E, SCHAFFER P, ROBILLARD J, MENEGOZ F. Epidémiologie descriptive des cancers gynécologiques et mammaires. *Rev Fr Gyn Obst* 1992 **87** : 577-585

SOBOL H, BIGNON YJ, EISINGER F, BIRNBAUM D, FERVERS B. Génétique et cancer du sein. *Ann Chir* 1994 pp 303 - 308

SOBOL H, MAZOYER S, SMITH S et al. Familial ovarian carcinoma : pedigree studies and preliminary results from linkage analysis. *Bull Cancer* 1993 **80** : 121-134

SOBOL H, MAZOYER S, STOPPA-LYONNET D, BIGNON Y. Prédilection génétique au cancer. *Lett cancer* 1992 **1** : 59-66

STATTON M. Recent advances in understanding of genetics susceptibility to breast cancer. *Hum Mol Genet* 1996 **5** : 1515-1519

STOPPA-LYONNET D, AURIAS A. Ataxie telangiectasie : quel impact en cancérologie clinique ? *Bull Cancer* 1992 **79** : 645-650

STOPPA-LYONNET D, ESSIUX L, THOMAS G, BONAÏTI-PELLIÉ C. Prédilections génétiques au cancer du sein. *Méd Thérap* 1995 **1** : 327-335

STRATTON M, FORD D, NEUHASEN S et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nature Genet* 1994 **7** : 103-107

STREICHEN-GERSDORF E, GALLION H, FORD D et al. Familial site-specific ovarian carcinoma is linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : 870-875

STRUEWING J, HARTGE P, WACHOLDER S, BAKER S, BERLIN M, MCADAMS M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1401-1408

SWIFT M, MORRELL D, MASSEY R, CHASE C. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991 **325** : 1831-1836

SWIFT M, REITNAVER P, MORRELL D, CHASE C. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987 **314** : 1289-1294

THORLACIUS S, OLAFSDOTTIR G, TRYGVADOTTIR L et al : A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genet* 1996 **13** : 117-119

TONIN P, GHADIRIAN P, PHELAN C et al. A large multisite cancer family is linked to BRCA2. *J Med Genet* 1995 **32** : 982-984

WANG Q, LASSET C, SOBOL H, OZTURK M. Evidence of a hereditary p53 syndrome in cancer prone families. *Int J Cancer* 1996 **65** : 554-557

WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 **378** : 789-792

WOOSTER R, MANGION J, EELES R et al. A germ-line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nature Genet* 1992 **2** : 132-134

5

Epidémiologie génétique et modèles de prédisposition

C. BONAÏTI-PELLIÉ, L. ESSIUX, D. STOPPA-LYONNET, J. FEINGOLD

L'implication de facteurs génétiques dans le cancer du sein est soupçonnée depuis très longtemps. Le *Traité des tumeurs* de Broca (1866) 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 non négligeable a fait penser à l'existence de formes particulières de cancer se transmettant comme des maladies héréditaires selon les lois de Mendel (Warthin, 1913). Un médecin américain, Henry Lynch (1974), s'est spécialisé dans l'étude de ce type de familles de cancers (du sein ou d'autres organes) qu'il voit en consultation et conseille depuis plus de vingt ans.

Parallèlement à ces observations, la démonstration de l'existence d'agents mutagènes et carcinogènes alimentait la théorie mutationnelle du cancer selon laquelle la tumeur serait le résultat d'un processus multi-étape. La phase d'initiation serait elle-même la conséquence de plusieurs événements, des mutations somatiques successives, dont le nombre pourrait être déduit de la variation avec l'âge de la mortalité par cancer (Ashley, 1969). Burch (1965) avait formulé l'hypothèse que, dans certains cas, la première mutation pourrait être germinale et donc se produire avant la conception, dans les gamètes de l'un des parents. Knudson (1971) a repris cette idée et développé une théorie dans le cas du rétinoblastome — tumeur de la rétine atteignant le très jeune enfant —, théorie qui tenait compte de la particularité de cette tumeur, à savoir son origine embryonnaire. En utilisant les données sur la transmission familiale de la tumeur et sur la distribution de l'âge de survenue, il a proposé l'hypothèse que deux mutations seulement étaient nécessaires au développement d'une tumeur dans une cellule. La première de ces mutations pourrait être germinale (héritée des parents ou *de novo*) — expliquant alors les formes familiales et bilatérales —, ou somatique. C'est la survenue d'une deuxième

mutation, toujours somatique, dans un rétinoblaste déjà touché par la première mutation, qui provoquerait le développement de la tumeur. Par la suite, Comings (1973) émit l'hypothèse que ces deux mutations pourraient concerner les deux allèles d'un même gène, hypothèse qui se trouva confirmée quelques années plus tard par la comparaison des génotypes constitutionnel et tumoral chez les individus porteurs d'une forme héréditaire (Godbout et coll., 1983 ; Cavenee et coll., 1983). Ce gène sera par la suite qualifié de gène suppresseur de tumeur ou anti-oncogène (Knudson, 1983) car l'apparition de la tumeur serait la conséquence d'une absence complète d'expression de ce gène. Le gène fut cloné quelques années plus tard (Friend et coll., 1986), aboutissant à la découverte du premier gène de prédisposition au cancer.

Depuis cette date, plus de dix gènes majeurs de prédisposition ont été mis en évidence, grâce aux progrès d'une part des techniques de biologie moléculaires, d'autre part des capacités de calcul des ordinateurs, qui sont venus nourrir le développement de l'épidémiologie génétique. Dans le cancer du sein, deux gènes majeurs, BRCA1 et BRCA2, ont été identifiés.

Une autre voie de recherche est actuellement amorcée, celle des gènes de prédisposition que l'on pourrait qualifier de « mineurs » dans le sens où les allèles de prédisposition ne donnent à eux seuls qu'une faible augmentation du risque de cancer, mais où ils pourraient agir en interaction avec des carcinogènes de l'environnement et avec d'autres gènes de susceptibilité. Dans le cancer du sein, on soupçonne en particulier l'allèle muté de l'ataxie-télangiectasie à l'état hétérozygote (Swift et coll., 1991).

Dans ce chapitre, nous aborderons essentiellement la démarche qui a permis de conclure à l'existence de facteurs héréditaires dans le cancer du sein, les différents modèles génétiques qui sont maintenant admis et l'évolution des méthodes qui ont permis de reconnaître ces modèles. Enfin, nous verrons comment on peut évaluer le risque qu'un individu soit atteint en fonction de l'état des connaissances et de l'information dont on dispose sur lui et sur sa famille.

Abord épidémiologique de la composante familiale dans le cancer du sein

Hormis l'observation clinique de larges familles comportant plusieurs cas de cancer du sein, la recherche des facteurs génétiques a d'abord été abordée indirectement via les études cas-témoins, soit en comparant la fréquence des cas ayant des antécédents familiaux de cancer du sein à celle des témoins, soit en comparant la fréquence de ces cancers chez des apparentés de cas à la fréquence chez des sujets témoins. Malgré le biais de mémorisation concernant les antécédents familiaux des cas par rapport aux témoins, elles ont fourni une mesure de l'association entre le risque de cancer et les antécédents

familiaux. Le tableau ci-dessous (d'après la revue d'Offit et Brown, 1994) montre que les risques relatifs estimés sont dépendants du degré et du type de parenté, de la bilatéralité, du caractère pré- ou postménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparenté atteint.

Apparenté atteint	Risque relatif
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.

L'étude dérivée de l'étude CASH (cancer and steroid hormone) portant sur plus de 4 000 patientes âgées de 20 à 54 ans, a permis de mettre en évidence un effet de l'âge du proposant sur la force de l'association entre la maladie et l'existence d'apparentés atteints. Le risque des mères de cas était équivalent au risque des sœurs de cas, suggérant que les facteurs génétiques étaient plutôt dominants que récessifs (Claus et coll., 1990).

Les études cas-témoins ne permettent pas de proposer des modèles de prédisposition génétique, même simples, expliquant les observations de cancers familiaux. Elles ne permettent pas non plus d'estimer la proportion de sujets atteints, ni l'évolution du risque de survenue en fonction de l'âge chez les sujets susceptibles. Ces paramètres sont pourtant cruciaux car ils permettent d'appréhender la part de cancers attribuable à des gènes majeurs et ils sont également nécessaires pour la localisation d'éventuels gènes de susceptibilité.

Analyses de ségrégation

Les analyses de ségrégation permettent en partie de répondre à ces interrogations. Ces analyses étudient la distribution familiale des cancers dans des familles et cherchent à déterminer le modèle qui explique le mieux les données observées, notamment à mettre en évidence un éventuel gène majeur parmi l'ensemble des facteurs intervenant dans le déterminisme d'une maladie. Ces analyses ont été faites soit dans des familles clairement identifiées comme appartenant à des syndromes familiaux, soit dans des familles recensées par l'intermédiaire d'un cas non sélectionné pour ses antécédents familiaux. Dans le premier cas, ces analyses cherchent surtout à confirmer l'existence d'un gène dominant rare responsable de cette catégorie de familles

et essaient d'estimer les risques des sujets susceptibles. Dans le second cas, elles visent à proposer un modèle général expliquant l'excès de risque familial. Dans le cancer du sein, la plupart des études ont conclu à l'existence d'un gène majeur dominant rare expliquant 5 à 10 % de tous les cas (Williams et Anderson, 1984 ; Newman et coll., 1988). L'analyse de ségrégation basée sur l'étude CASH (Claus et coll., 1991) — dont la méthodologie est la moins contestée — a proposé l'existence d'un gène dominant ayant une fréquence de 0,003 dans la population et associé à un risque chez les susceptibles de 0,14 avant 40 ans, 0,38 avant 50 ans et 0,67 avant 70 ans. L'évolution du risque en fonction de l'âge des sujets susceptibles et l'excès de risque chez les sujets jeunes, sont compatibles avec la théorie multi-étape des cancers puisque les sujets susceptibles ont déjà, par l'existence d'une mutation constitutionnelle, « franchi » une étape (ou au moins une étape) dans le processus de la tumorigenèse. De plus cette courbe est totalement compatible avec l'excès de cas précoces observé dans les familles « historiques ».

Les résultats d'analyses de ségrégation doivent être interprétés avec prudence. En effet, les méthodes utilisées présentent en général des limites majeures. En particulier, ces méthodes comparent des modèles entre eux, de sorte que le modèle génétique retenu est le plus vraisemblable parmi ceux qui sont comparés, ce qui ne veut pas dire que les distributions familiales de cas soient effectivement expliquées par ce modèle. Ainsi les études qui ne comparent que des modèles monogéniques ne peuvent conclure à l'existence d'autres formes d'hérédité. Dans cet ordre d'idée, Dizier et coll. (1993) ont montré que l'on pouvait conclure à l'existence d'un gène dominant en présence de données générées sous un modèle supposant l'existence de deux gènes interagissant entre eux (phénomène d'épistasie). Par ailleurs, comme cela est désormais possible grâce aux développements des modèles dits régressifs (Bonney, 1986 ; Abel et Bonney, 1990 ; Demenais, 1991), il est important de prendre en compte l'effet de covariables environnementales qui peuvent expliquer une ressemblance familiale non génétique due aux expositions communes dans la famille. Ceci sera largement commenté dans le chapitre 6 « Interactions entre facteurs génétiques et facteurs de la vie reproductive dans l'étiologie du cancer du sein ». Enfin, il faut remarquer que les estimations des fréquences géniques et des pénétrances sont biaisées si l'on ne prend pas correctement en compte le recensement des familles.

Identification des gènes responsables des sous-entités mendéliennes

La localisation et l'identification des gènes de prédisposition à ces formes familiales a été possible grâce à l'étroite collaboration entre cliniciens, généticiens épidémiologistes et biologistes moléculaires.

Les études de liaison génétique ont permis dans un premier temps de localiser les gènes grâce à la méthode des lod scores (Morton, 1955). Cette approche

statistique est basée sur la coségrégation de gènes selon leur position sur un chromosome. Si deux locus sont proches sur le génome, l'haplotype constitué d'un allèle de chacun des locus situés sur le même chromosome, se transmet comme un seul gène. Si les locus sont éloignés ou situés sur deux chromosomes différents, on observera une ségrégation indépendante des allèles. Le pourcentage de recombinaison entre les deux locus, noté θ , est fonction de la distance entre les deux locus. Les analyses de liaison étudient la coségrégation de marqueurs génétiques (jouant le rôle de balise) avec le gène que l'on suppose être responsable de la maladie (de localisation inconnue) dans un échantillon de familles. On compare les hypothèses d'absence de liaison ($\theta = 0,5$) et d'existence d'une liaison ($\theta < 0,5$) en calculant le logarithme à base dix du rapport des probabilités des observations sous chacune des deux hypothèses. Si cette quantité, le lod score, est supérieure à 3, on conclut alors à l'existence d'une liaison. Risch (1992) explique les raisons de ce seuil très conservateur dans une revue sur la méthode des lod scores. Par rapport aux maladies génétiques le problème posé par les syndromes familiaux est plus complexe car il n'y a pas d'équivalence entre le caractère observé (atteint/non atteint) et le statut porteur ou non porteur d'une mutation. L'estimation du risque de cancer du sein en fonction de l'âge chez les sujets susceptibles et non susceptibles (les pénétrances) est nécessaire pour exprimer la relation entre les observations et le génotype au locus de susceptibilité.

Les analyses de liaison permettent de mettre en évidence une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire l'existence de différents locus responsables de la prédisposition héréditaire. A la suite de la localisation de BRCA1 (Hall et coll., 1990), Easton et coll. (1993) ont ainsi mis en évidence une hétérogénéité génétique dans la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, qui a été confirmée par la suite par la localisation de BRCA2 (Wooster et coll., 1994). A partir des données du *Breast Cancer Linkage Consortium*, ils ont pu évaluer les proportions de familles expliquées par chacun de ces deux locus et par un hypothétique troisième locus pouvant lui-même être hétérogène et que nous noterons BRCAX. Soient α_{17} , α_{13} et α_x les proportions de familles expliquées respectivement par BRCA1 (sur le chromosome 17, BRCA2 (sur le chromosome 13) et BRCAX. Selon les manifestations cliniques observées dans la famille, ces estimations ne sont pas les mêmes. Dans les familles ayant au moins un cas de cancer de l'ovaire, $\alpha_{17} = 0,79$, $\alpha_{13} = 0,16$ et $\alpha_x = 0,05$ (non significativement différent de 0). Dans les familles comportant au moins un cas de cancer du sein chez l'homme, ces proportions sont inversées pour BRCA1 et BRCA2 avec : $\alpha_{17} = 0,21$, $\alpha_{13} = 0,76$ et $\alpha_x = 0,03$ (non significativement différent de 0). Enfin, lorsque l'on observe que des cancers du sein chez des femmes : $\alpha_{17} = 0,26$, $\alpha_{13} = 0,36$ et $\alpha_x = 0,38$ (significativement différent de 0).

La localisation et l'identification des gènes de prédisposition permet d'envisager de nouvelles approches, plus directes, pour l'étude des prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire. On peut essayer d'obtenir

de meilleures estimations de la fréquence génique et de la pénétrance associée aux gènes responsables, mais aussi tenter de mettre en évidence une éventuelle interaction avec des facteurs environnementaux ou d'autres facteurs génétiques. Ces paramètres sont cruciaux non seulement en conseil génétique mais aussi pour proposer un modèle général englobant l'ensemble des facteurs génétiques impliqués dans ce cancer, ce qui permet notamment de savoir si les sous-entités mendéliennes sont responsables ou non de l'intégralité de l'excès de risque familial. Easton et coll. (1995) ont ainsi estimé à partir des données de liaison génétique la pénétrance des mutations de BRCA1 et ont mis en évidence une hétérogénéité allélique. Cette information indirecte nécessite toutefois d'être confirmée par d'autres approches, à partir de l'identification des sujets porteurs de mutations.

Les études de fréquence de mutations germinales ont permis de révéler certains problèmes. Dans l'étude de Langston et coll. (1996) sur la recherche de mutations germinales BRCA1 dans une série de femmes jeunes, les auteurs remarquent que 2 mutations sont trouvées parmi 39 femmes ne présentant pas d'histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire. En dehors de l'hypothèse de transmission paternelle, cette observation peut s'expliquer par l'existence de mutations *de novo*. Ce taux de mutations *de novo*, inconnu actuellement, est un paramètre important dans l'étiologie des cancers précoces de l'adulte et son estimation est indissociable de celle de la fréquence génique. Au-delà de ce problème, ces analyses soulignent la difficulté d'appréhender le problème de l'estimation de la fréquence génique. Fitzgerald et coll. (1996), dans un échantillon comparable à celui de Langston et coll. (1996), trouvent 21 % de mutations 185delAG parmi 39 femmes juives ashkénazes atteintes de cancer avant 40 ans. L'existence d'un effet fondateur montre qu'il est délicat d'estimer une fréquence génique d'un gène délétère. En effet, ceci suppose que l'on puisse définir avec précision la population dans laquelle on se place.

Autres facteurs génétiques dans le cancer du sein

A côté des sous-entités mendéliennes clairement identifiées, il existe peut-être d'autres facteurs génétiques pouvant agir en interaction avec des facteurs de risque non génétiques, en particulier ceux qui sont liés à la reproduction. On ne s'attend pas à ce que ces facteurs soient responsables de concentrations familiales remarquables. Il est possible que la modification du risque familial en fonction du nombre d'avortements trouvé par Andrieu et coll. (1993, 1995) soit en relation avec ce type de gène à effet « mineur ». L'existence de tumeurs bénignes du sein identifiées comme facteurs de risque de cancer et se transmettant dans les familles (Skolnick et coll., 1990) en est peut-être également un autre exemple.

Les stratégies à mettre en œuvre pour détecter le rôle de ces facteurs génétiques, et de leur éventuelle interaction avec des facteurs environnementaux,

seront nécessairement différentes de celles utilisées pour la mise en évidence de gènes majeurs. L'analyse familiale est généralement peu efficace dans ce type de modèle, même si la puissance de détection d'une concentration familiale peut être augmentée par la prise en compte d'un facteur environnemental causal. Les cas familiaux sont néanmoins peu nombreux, et, même si l'on arrive à en recenser un échantillon, l'utilisation de marqueurs génétiques pour mettre en évidence des gènes de susceptibilité par une recherche sur tout le génome, ne peut être envisagée comme dans le cas des sous-entités mendéliennes. L'analyse de linkage classique utilisant la méthode des lod scores doit être proscrite puisqu'on ne connaît pas le modèle sous-jacent, situation dans laquelle l'analyse manque totalement de puissance et de fiabilité (Clerget-Darpoux et coll., 1986 ; Clerget-Darpoux et Bonaiti-Pellié, 1992). Les analyses non paramétriques — c'est-à-dire ne spécifiant pas de modèle génétique — vont être confrontées à ce même problème de puissance et il paraît clair qu'une stratégie de gène candidat est à privilégier dans une telle situation. Cette stratégie est alors l'inverse de celle du clonage positionnel : il faut identifier des gènes dont le produit peut avoir un rôle dans le processus pathogénique et tester alors son implication dans la maladie à l'aide de polymorphismes fonctionnels ou neutres de ce gène. Différents tests non paramétriques ont été proposés, parmi lesquels la méthode des germains (Day et Simons, 1976), la méthode APM (*affected-pedigree-member*) (Weeks et Lange, 1988), le TDT (*transmission disequilibrium test*) (Spielman et coll., 1993), le WPC (*weighted pairwise correlation*), (Commenges, 1994). Pour avoir le maximum de puissance, on peut avoir intérêt à combiner l'information apportée par la coségrégation de la maladie et du marqueur et par un éventuel déséquilibre de linkage mesuré par une approche de type cas-témoin. C'est ce que fait par exemple la méthode MASC (Clerget-Darpoux et coll., 1988) qui n'a pour l'instant pas encore été utilisée dans le cancer du sein.

Nous aimerions évoquer un modèle tout à fait séduisant, mais qui n'a pas encore été confirmé, celui du risque de cancer du sein chez les hétérozygotes de l'ataxie-télangiectasie (A-T). Cette affection récessive rare, de l'ordre de 1/100 000, donne un risque de cancer très augmenté, en particulier de leucémie et de lymphome chez les enfants et les jeunes adultes qui en sont atteints. Les hétérozygotes n'ont aucune manifestation pathologique mais les femmes auraient selon certains auteurs un risque augmenté (jusqu'à 7 fois) de cancer du sein (Swift et coll., 1987, 1991 ; Pillard et coll., 1988 ; Borrensens et coll., 1990 ; Morrell et coll., 1990). Easton (1994) a fait une méta-analyse de ces publications et conclut à un risque relatif de 3,9 (I.C. à 95 % : 2,1-7,2). Compte tenu de la fréquence de l'allèle de l'A-T, ceci signifie que les hétérozygotes représenteraient une faible proportion des cas de cancer du sein ; ils n'expliqueraient également qu'une faible proportion des cas familiaux avec un risque absolu aussi modeste. Maintenant que le gène a été cloné (Savitsky et coll., 1995), il sera bientôt possible de vérifier cette hypothèse au niveau moléculaire.

Calcul de risque héréditaire

Les connaissances croissantes des facteurs génétiques dans le cancer du sein permettent aux médecins faisant du conseil génétique de disposer d'un certain nombre d'outils pour évaluer le risque pour un individu de développer un cancer sachant son histoire familiale.

Notons tout de suite qu'une évaluation du risque génétique n'a de sens que si l'on peut identifier avec suffisamment de certitude les sujets porteurs et que les risques de cancer associés sont connus. Le clonage des gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2 permet en théorie d'identifier directement les sujets susceptibles. Toutefois, la mise en évidence de mutations est encore techniquement délicate et n'est pas toujours possible. Pendant ce temps l'approche indirecte basée sur la ségrégation dans une famille de marqueurs flanquants le gène de susceptibilité peut être utile. Le but de cette méthode est de pouvoir identifier l'haplotype associé à l'allèle délétère ségrégeant dans une famille donnée et de déduire le génotype au locus de susceptibilité chez les sujets dont on veut calculer le risque en fonction de leur haplotype. L'informativité des marqueurs est la première limite de ce type d'approche et elle est commune à toutes les maladies génétiques. Dans le cas des prédispositions héréditaires au cancer du sein et de l'ovaire, il existe deux limites supplémentaires à l'utilisation de l'approche indirecte.

- D'une part, la survenue de la maladie chez un sujet d'une famille ne permet pas d'en déduire avec certitude son génotype au locus de prédisposition, car il peut s'agir d'un cas sporadique. A l'inverse, un sujet âgé non atteint peut être porteur d'une mutation délétère. En utilisant la fréquence de l'allèle de susceptibilité dans la population et les pénétrances pour chacun des 3 génotypes, on calcule la probabilité des génotypes d'un sujet en fonction de son phénotype, de l'ensemble des informations sur la famille et de la coségrégation de marqueurs avec la maladie. Dans la famille « 1 » (Bignon, communication personnelle), il existe 7 cas de cancer du sein. L'analyse de liaison avec des marqueurs proches de BRCA1 donne un lod score de 1,57. En utilisant le marqueur D17S800, on obtient pour les sujets 1 et 2 des probabilités d'être porteur de 0,99. Notons que l'on obtient des probabilités proches de 0 ou 1 uniquement dans des familles étendues, ici 7 cas de cancers et 18 sujets typés.

- D'autre part dans la plupart des cas, le syndrome présente une hétérogénéité génétique, nécessitant d'identifier préalablement le gène responsable du syndrome dans la famille concernée. Dans ce cas, on combine l'information de la coségrégation de marqueurs avec la proportion estimée de familles a priori liées à un locus, pour obtenir une probabilité que la famille soit effectivement liée au locus envisagé. Comme le soulignent Rowell et coll. (1993), un lod score faiblement positif dans une famille est peu prédictif. Considérons par exemple la famille 2, présentant un cas de cancer de l'ovaire et trois cas de cancers du sein. En BRCA1, le lod score obtenu est de 0,63, les quatre cas partageant le même haplotype. Sachant qu'a priori la proportion de familles liées à BRCA1 et présentant un cancer de l'ovaire est de 0,71 (Easton et coll.,

1993), on en déduit que la probabilité que cette famille soit liée à BRCA1 est de 0,91, ce qui laisse supposer que la famille est effectivement liée à BRCA1. En BRCA2, le lod score obtenu est de 0,69 avec une coségrégation marqueur-maladie identique. En prenant en compte les proportions a priori de liaison à BRCA1 et BRCA2, on obtient des probabilités a posteriori de liaison à BRCA1 de 0,74 et à BRCA2 de 0,23. La recherche de mutations en BRCA1 a été négative et la recherche est en cours sur BRCA2 (Stoppa-Lyonnet, communication personnelle).

Si l'histoire familiale ne permet pas d'identifier un syndrome, le calcul de risque se base sur des études de population. Comme le soulignent Offit et Brown (1994), l'estimation du risque absolu de développer un cancer est plus utile en conseil génétique que l'estimation du risque relatif. Seule l'étude CASH (Claus et coll., 1990) a permis de telles estimations.

Dans l'évaluation du risque de cancer associé à une histoire familiale de cancer, il peut être important de prendre en compte les autres facteurs de risque de la maladie. La difficulté de combiner les différents facteurs de risques est que ceux-ci ne s'additionnent vraisemblablement pas et que les différents facteurs étiologiques ne jouent certainement pas le même rôle d'un sujet à l'autre. L'étude de Gail et coll. (1989) est la seule qui estime le risque de cancer du sein en fonction de l'histoire familiale de cancer et des autres facteurs de risque de la maladie. Il existe à l'évidence un grand besoin de telles études, en incorporant les données génotypiques, pour permettre une évaluation plus juste du risque tumoral.

Conclusion

Les méthodes d'épidémiologie génétique ont permis d'affiner progressivement les connaissances sur les modèles de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Le modèle monogénique expliquant une petite proportion de cas à forte pénétrance, au sein d'une majorité de cas sporadiques, s'est trouvé confirmé par la mise en évidence de deux gènes de prédisposition. Ces deux gènes confèrent de toute évidence un risque très élevé de tumeur. Leur identification va permettre d'améliorer les connaissances et en particulier, de déterminer si

- certaines mutations, parmi les très nombreuses qui ont déjà été identifiées, donnent un risque plus élevé que d'autres,
- l'expression de ces gènes n'est pas modulée par les facteurs de risque liés à la reproduction, et il s'agit des seuls facteurs génétiques en cause. Il est probable en effet qu'il existe des gènes mineurs, dont l'expression est influencée par les facteurs non génétiques que nous avons mentionnés et qui peuvent interagir entre eux.

L'amélioration des méthodes d'analyse génétique, ainsi qu'une meilleure compréhension des phénomènes biologiques permettront probablement de répondre à ces questions au cours des prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL L et BONNEY GE. A time-dependant logistic hazard function for modeling variable age of onset in analysis of familial diseases. *Genet Epidemiol* 1990 **7** : 391-407

ANDRIEU N, CLAVEL F, AUQUIER A et coll. Variations in the risk of breast cancer associated with a family history of breast cancer according to age at onset and reproductive factors. *J Clin Epidemiol* 1993 **46** : 973-980

ANDRIEU N, DUFFY SW, ROHAN TE et coll. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer - a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 **72** : 744-751

ASHLEY DJB. The two "hit" and multiple "hit" theories of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1969, **23** : 313-328

BONNEY GE. Regressive logistic models for familial disease and other binary traits. *Biometrics* 1986 **42** : 611-625

BORRESEN AL, ANDERSEN TI, TRETLI S, HEIBERG A, MOLLER P. Breast cancer and other cancers in Norwegian families with ataxia-telangiectasia. *Genes Chromosomes Cancer* 1990 **2** : 339-340

BROCA P. *Traité des tumeurs*. Paris 1866

BURCH PRJ. Natural and radiation carcinogenesis in man. *Proc Roy Soc (London)* 1965 **162B** : 223-287

CAVENEY WK, DRYJA TP, PHILLIPS RA et coll. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983 **305** : 779-784

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-242

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 961-972

CLERGET-DARPOUX F, BABRON MC, PRUM B, LATHROP GM, DESCHAMPS I, HORS J. A new method to test genetic models in HLA associated diseases : the MASC method. *Ann Hum Genet* 1988 **52** : 247-258

CLERGET-DARPOUX F, BONAITI-PELLIÉ C. Strategies based on marker information in the study of human diseases. *Ann Hum Genet* 1992 **56** : 145-153

CLERGET-DARPOUX F, BONAITI-PELLIÉ C, HOCHER J. Effects of misspecifying genetic parameters in lod score analysis. *Biometrics* 1986 **42** : 393-399

COMINGS DE. General theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 **70** : 3324-3328

COMMENGES D. Robust genetic linkage analysis based on a score test of homogeneity : the weighted pairwise correlation statistic. *Genet Epidemiol* 1994 **11** : 189-200

DAY NE, SIMONS MJ. Disease susceptibility genes - their identification by multiple case family studies. *Tissue Antigens* 1976 **8** : 109-119

DEMENAIS FM. Regressive logistic models for familial diseases : a formulation assuming an underlying liability model. *Am J Hum Genet* 1991 **49** : 773-785

DIZIER M-H, BONAÏTI-PELLIÉ C, CLERGET-DARPOUX F. Conclusions of segregation analysis for family data generated under two-locus models. *Am J Hum Genet* 1993 **53** : 1338-1346

EASTON D, FORD D, BISHOP DT and the Breast Cancer Linkage Consortium : Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271

EASTON DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994 **66** : S177-S182

EASTON DF, BISHOP DT, FORD D, CROCKFORD GP and the Breast Cancer Linkage Consortium : Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 678-701

FITZGERALD MG, MACDONALD DJ, KRAINER M et coll. Germ-line BRCA1 mutations in Jewish and non-Jewish women with early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1996 **334** : 143-149

FRIEND SH, BERNARDS R, ROGELJI S et coll. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986 **323** : 643-646

GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP et coll. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989 **81** : 1879-1886

GODBOUT R, DRYJA TP, SQUIRRE J, GALLIE BL, PHILLIPS RA. Somatic inactivation of genes on chromosome 13 is a common event in retinoblastoma. *Nature* 1983 **219** : 971-973

HALL JM, LEE MK, NEWMAN B et coll. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 **250** : 1684-1689

KNUDSON AG. Model hereditary cancers in man. *Prog Nucleic Acids Res Mol Biol* 1983 **29** : 17-25

KNUDSON AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971 **68** : 820-823

LANGSTON AA, MALONE KE, THOMPSON JD et coll. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996 **334**, **3** : 137-142

LYNCH HT. Familial prevalence spanning eight years. *Arch Intern Med* 1974 **134** : 931-938

MORRELL D, CHASE CL, SWIFT M. Cancers in 44 families with ataxia-telangiectasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990 **50** : 119-123

- MORTON NE, Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet* 1955 **7** : 277-318
- NEWMANN B, AUSTIN MA, LEE M, KING MC. Inheritance of human breast cancer : Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 **85** : 3044-3048
- OFFIT K, BROWN K. Quantitating familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 1994 **12** : 1724-1736
- PIPPARD EC, HALL AJ, BARKER DJP, BRIDGES BA. Cancer in homozygotes and heterozygotes of ataxia-telangiectasia and xeroderma pigmentosum in Britain. *Cancer Res* 1988 **48** : 2929-2932
- RISCH N, Genetic linkage : interpreting lod scores. *Science* 1992 **255** : 803-804
- ROWELL S, NEWMAN B, BOYD J, KING MC. Inherited predisposition to breast and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : 861-865
- SAVITSKY K, BAR-SHIRA A, GILAD S et coll. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to a PI-3 kinase. *Science* 1995 **268** : 1749-1753
- SKOLNICK MH, CANNON-ALBRIGHT LA, GOLDFAR DE et coll. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science* 1990 **250** : 1715-1720
- SPIELMAN RS, MCGINNIS RE, EXENS WJ. Transmission test for linkage disequilibrium : the insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 506-516
- SWIFT M, MORREL D, MASSEY RB, CHASE CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991 **325** : 1831-1836
- SWIFT M, REITNAUER PJ, MORRELL D, CHASE CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987 **316** : 1289-1294
- 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
- WEEKS DE, LANGE K. The affected-pedigree-member method for linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1988 **42** : 315-326
- WILLIAMS W, ANDERSON D. Genetic epidemiology of breast cancer : segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol* 1984 **1** : 7-20
- WOOSTER R, NEUHAUSEN S, MANGION J et coll. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994 **265** : 2088-2090

6

Interactions entre facteurs génétiques et facteurs de la vie reproductive dans l'étiologie du cancer du sein

N. ANDRIEU, F. DEMENAI, J. FEINGOLD

Introduction

Au cours de ces dix dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance des mécanismes génétiques impliqués dans le cancer du sein, aboutissant, récemment, à l'identification de deux gènes prédisposant à la survenue de cette tumeur. Une histoire familiale de cancer du sein est connue depuis longtemps comme étant un facteur de risque majeur de développer ce cancer (cf. C. Bonaiti-Pellié et coll., chap. 5). L'augmentation de ce risque varie en fonction de l'âge au diagnostic du cancer du sein chez la (les) personne(s) apparentée(s) (Claus et coll., 1990, 1991 ; Mettlin et coll., 1990), du nombre de personnes atteintes de cancer du sein dans la famille et du caractère uni ou bilatéral de la tumeur (Ottman et coll., 1986). Des analyses de ségrégation sur de grands échantillons de familles ont tout d'abord conduit à mettre en évidence la transmission familiale d'un gène dominant conférant aux femmes porteuses de ce gène un risque élevé de développer un cancer du sein au cours de leur vie (d'environ 80 % à 80 ans). Ce gène ne semble impliqué que dans 5 à 10 % des cas de cancer du sein (Williams et Anderson, 1984 ; Newman et coll., 1988 ; Claus et coll., 1991 ; Iselius et coll., 1991). Des mécanismes génétiques plus complexes ont aussi été suggérés. En effet, des études familiales ont montré une hétérogénéité génétique du cancer du sein selon certaines caractéristiques cliniques et épidémiologiques des proposants (sujets atteints étant à l'origine du recensement de la famille), selon le type histologique de la tumeur chez les proposants et la présence d'autres types de cancers dans la famille (Gilligan et Borecki, 1986 ; Demenais et coll., 1986 ; Andrieu et coll., 1988 ; Goldstein et coll., 1987, 1988 ; Goldstein et Amos, 1990). Des analyses de liaison génétique dans des familles à cas multiples ont abouti à la localisation successive de deux gènes, BRCA1 sur le

chromosome 17q21 (Hall et coll., 1990 ; Narod et coll., 1991), prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire, et BRCA2 dans la région 13q12-13 prédisposant au cancer du sein seul, pouvant favoriser l'apparition d'un cancer du sein chez l'homme (Wooster et coll., 1994). L'hétérogénéité génétique du cancer du sein a été ainsi confirmée, et d'autres gènes du même type sont vraisemblablement impliqués (Sobol et coll., 1994 ; Kerangueven et coll., 1995). On peut également supposer le rôle de gènes plus fréquents, conférant un risque peu élevé de cancer du sein, qui pourraient être impliqués dans des familles dans lesquelles peu de cas de cancer du sein sont observés. Le clonage récent des gènes BRCA1 et BRCA2 (Miki et coll., 1994 ; Wooster et coll., 1995) a été le point de départ d'une recherche extensive de mutations dans différentes populations. Les mécanismes conduisant à l'apparition de la tumeur, en présence de ces gènes, ne semblent, cependant, pas simples. En effet, les estimations des risques de cancer du sein et de l'ovaire chez des femmes porteuses du gène BRCA1 ont montré que ces risques n'étaient pas homogènes selon les familles (Easton et coll., 1995). De plus, au sein d'une même famille, il peut exister une grande variabilité dans l'expression d'une même mutation de BRCA1 (Goldgar et coll., 1994). Ces observations suggèrent l'action d'autres facteurs, génétiques ou non génétiques, modulant l'action de ces gènes dans le développement de la tumeur. Par exemple, certains allèles rares du gène HRAS1 augmentent le risque de cancer de l'ovaire chez des femmes porteuses de mutations BRCA1 (Phelan et coll., 1996).

Outre ces facteurs génétiques, de nombreux autres facteurs de risque du cancer du sein ont été décrits. Parmi ces facteurs de risque, ceux liés à la vie reproductive ont été particulièrement étudiés (cf. M. Espié, chap. 2). Un âge précoce aux premières règles, un âge tardif à la ménopause, un âge tardif au premier enfant, la nulliparité sont des facteurs de risque de cancer du sein communément admis dans la population générale. Les rôles d'autres facteurs de la reproduction comme les avortements spontanés ou provoqués, certaines caractéristiques de la menstruation, l'allaitement et l'infertilité sont encore débattus (Kelsey et coll., 1993). Les risques relatifs estimés pour ces facteurs sont tous, au plus, égaux à deux et leurs mécanismes d'action sont encore inconnus. La difficulté à détecter des facteurs de risque pertinents et à comprendre leur rôle dans l'étiologie du cancer du sein pourrait être due, en partie, à l'hétérogénéité, en termes de susceptibilité, des populations de malades étudiées. En effet, des études épidémiologiques ont trouvé que les facteurs de la vie reproductive (en particulier, l'âge aux premières règles, la parité et les avortements) pouvaient avoir un effet différent sur le risque de cancer du sein, en présence ou en absence d'antécédents familiaux de cancer du sein.

L'ensemble de ces observations suggère que des facteurs génétiques et non génétiques pourraient agir en synergie dans le développement du cancer du sein. Nous allons résumer les résultats des études épidémiologiques et familiales qui ont mis en évidence des interactions entre facteurs génétiques et facteurs de risque liés à la vie reproductive dans l'étiologie de ce cancer.

Un nombre relativement important d'études cas-témoins et de cohortes ont recherché une hétérogénéité des risques liés aux facteurs de la reproduction en fonction de la présence ou non d'une histoire familiale de cancer du sein (citons pour exemple, Byrne et coll., 1991 ; Parazzini et coll., 1992 ; Sellers et coll., 1992, 1993 ; Colditz et coll., 1993, 1996 ; Andrieu et coll., 1993, 1995). Ces études ont pour objectif de comparer les risques relatifs associés à un facteur donné dans les sous-groupes définis selon la présence ou non d'antécédents familiaux de cancer du sein. Une différence entre ces risques peut refléter l'existence d'une interaction entre les antécédents familiaux et le facteur étudié. Dans ces études épidémiologiques, précisons que les antécédents familiaux de cancer du sein peuvent mesurer les effets de facteurs génétiques et/ou de facteurs environnementaux communs aux membres d'une même famille.

Seulement deux études familiales ont étudié les interactions entre facteurs de susceptibilité génétique et facteurs liés à la vie reproductive. La première étude est une analyse de ségrégation prenant en compte les facteurs épidémiologiques sur 288 familles nucléaires françaises, recrutées à partir des Instituts Gustave Roussy et Curie (Andrieu et Demenais, 1995). Les modèles utilisés, appelés modèles régressifs, supposent que le phénotype observé (atteint/non atteint de cancer du sein) résulte du gène de susceptibilité recherché, de corrélations familiales résiduelles (dues à d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux communs non spécifiés), et de facteurs de risque mesurés qui peuvent interagir avec le gène (Bonney, 1986 ; Abel et Bonney, 1990 ; Demenais, 1991). L'analyse de ces données a mis en évidence la transmission d'un gène dominant de susceptibilité au cancer du sein et une dépendance familiale résiduelle entre sœurs. Le risque est alors multiplié par environ 10 quand une sœur est atteinte de cancer du sein. La fréquence de l'allèle de susceptibilité est estimée à 0,0006, correspondant aux fréquences estimées des gènes BRCA1, BRCA2 (Ford et coll., 1995). Le risque cumulé de cancer du sein chez les femmes porteuses de ce gène est de 25 % à 55 ans et de 98 % à 75 ans. Les conclusions sur le mode de transmission du cancer du sein étaient similaires quand les facteurs de la reproduction étaient pris en compte. Les interactions gène-facteurs de la reproduction ont été testées avec les modèles régressifs.

La deuxième étude familiale concerne 333 femmes nord-américaines appartenant à 28 généalogies à cas multiples de cancer du sein et de l'ovaire et identifiées comme porteuses du gène BRCA1 par analyse de liaison génétique avec des marqueurs liés à BRCA1 (Narod et coll., 1995). Les méthodes d'analyse de survie ont été utilisées pour rechercher les facteurs de la vie reproductive pouvant modifier les risques de survenue de cancers du sein et de l'ovaire, en supposant indépendantes les observations sur ces 333 femmes.

Facteurs génétiques/familiaux et âge aux premières règles

Un âge précoce aux premières règles a souvent été décrit dans la littérature épidémiologique comme un facteur de risque du cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Cependant, trois études épidémiologiques ont trouvé une augmentation du risque de cancer du sein associé à un âge tardif aux premières règles parmi les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Malone et Daling (1992) ont trouvé un risque relatif de 2,4 (≥ 13 ans versus < 13 ans) chez des femmes ayant au moins un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du sein ; Bain et coll. (1980) ont trouvé un risque relatif de 2,1 (≥ 15 ans versus < 15 ans) chez des femmes ayant une sœur atteinte de cancer du sein ; Parazzini et coll. (1992) ne trouvent pas d'augmentation statistiquement significative mais l'estimation du risque relatif est de 1,5 (≥ 15 ans versus < 12 ans), montrant ainsi une même tendance. D'autres études, qui ont également recherché cette interaction, ne trouvent pas de modification du risque associé à un âge tardif aux premières règles parmi les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (Sellers et coll., 1993 ; Brinton et coll., 1982 ; Negri et coll., 1988 ; Colditz et coll., 1996). L'analyse de ségrégation des 288 familles françaises indique que le risque de développer un cancer du sein est modifié par la prise en compte d'une interaction du gène de susceptibilité avec l'âge aux premières règles, bien que cette interaction ne soit pas significative. Lorsque l'interaction est ignorée, le risque de cancer du sein associé à un âge aux premières règles de 15 ans ou plus, est multiplié par environ 2 chez les femmes susceptibles (porteuses de l'allèle de susceptibilité) et non susceptibles (non porteuses de l'allèle de susceptibilité). Lorsqu'on tient compte de cette interaction, le risque de cancer du sein est alors multiplié par 5,7 chez les femmes susceptibles et 1,4 chez les non susceptibles. L'information sur l'âge aux premières règles n'était pas disponible pour l'ensemble de l'échantillon des femmes nord-américaines porteuses de BRCA1.

Aucune hypothèse biologique ne peut expliquer, à l'heure actuelle, l'effet inverse de l'âge aux premières règles chez les femmes génétiquement susceptibles. Cependant, étant donné la concordance des résultats de différentes études, il serait intéressant de poursuivre cette recherche, en particulier chez des femmes porteuses de gènes identifiés, BRCA1 et BRCA2, et à l'aide de modèles expérimentaux pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ces observations.

Facteurs génétiques/familiaux et parité

La parité est généralement reconnue comme un facteur protecteur de cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Cinq études épidémiologiques sur les huit publiées, qui ont recherché une interaction entre la parité et les facteurs

familiaux (Bain et coll., 1980 ; Sellers et coll., 1992, 1993 ; Colditz et coll., 1993 ; Andrieu et coll., 1995), n'ont pas observé d'effet différent parmi les femmes avec des antécédents familiaux de cancer du sein comparées aux femmes sans antécédents. Dans les trois autres études, les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet protecteur de la parité dans le groupe des femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein (Negri et coll., 1988 ; Parazzini et coll., 1992 ; Colditz et coll., 1996). Cette dernière observation est en accord avec l'étude familiale française, puisqu'une interaction significative a été mise en évidence entre gène de susceptibilité et parité avec disparition de l'effet protecteur du nombre élevé d'enfants (au moins trois enfants) chez les femmes porteuses de l'allèle de susceptibilité. Lorsque l'interaction était ignorée, le risque de cancer du sein associé au fait d'avoir eu au moins trois enfants est multiplié par 0,3 chez les femmes susceptibles et non susceptibles. Par contre, si l'on tient compte d'une interaction possible, l'effet protecteur d'une parité élevée disparaît chez les femmes susceptibles (risque multiplié par 1,05) alors qu'il persiste dans le groupe des femmes non susceptibles (risque multiplié par 0,2). L'étude nord-américaine de femmes porteuses du gène BRCA1 conclut de façon surprenante à un effet inverse de la parité sur le cancer du sein et de l'ovaire. En effet, le risque de cancer du sein apparaît diminué par une parité élevée tandis que le risque de cancer de l'ovaire est augmenté. Comme nous l'avons mentionné, ces femmes sont issues de familles très sélectionnées, par au moins un cas de cancer de l'ovaire et des cas multiples de cancer du sein, et sont considérées comme des observations indépendantes dans l'analyse.

La disparition de l'effet protecteur de la parité chez des femmes génétiquement susceptibles est en accord avec des travaux récents sur la fonction du gène BRCA1. Jensen et coll. (1996) proposent que le gène BRCA1 code pour une protéine appartenant à la famille des granines, lesquelles sont impliquées dans la régulation des systèmes sécrétoires. De plus, il a été montré d'une part que l'ARNm du gène BRCA1 est produit pendant les gestations chez la souris, et d'autre part que BRCA1 pourrait être un inhibiteur de croissance des cellules épithéliales de l'ovaire et du sein (Holt et coll., 1996). Ces deux observations amènent Jensen et coll. (1996) à proposer que BRCA1 pourrait intervenir dans l'effet protecteur des grossesses menées à terme et de l'allaitement en inhibant la prolifération des cellules épithéliales du sein. Ainsi, chez les femmes porteuses d'une mutation délétère de BRCA1, cette fonction inhibitrice de la protéine BRCA1 serait altérée, pouvant conduire à une diminution voire une disparition de l'effet protecteur des grossesses menées à terme, comme cela a été observé dans l'étude familiale française.

Facteurs génétiques/familiaux et avortements

Le rôle des avortements comme facteur de risque du cancer du sein est un sujet de controverse (Kelsey et coll., 1993) et, encore maintenant, de nombreuses études et éditoriaux sont publiés sur ce sujet (pour exemple citons

Brind et coll., 1996 ; Michels et Willett, 1996 ; Rookus et Van Leeuwen, 1996 ; Weed et Kramer, 1996 ; Melbye et coll., 1997 ; Hartge, 1997). A notre connaissance, l'interaction entre les antécédents familiaux de cancer du sein et le nombre d'avortements a été peu étudiée dans la littérature épidémiologique (Parazzini et coll., 1992 ; Sellers et coll., 1992 ; Andrieu et coll., 1995). Ces études ont recherché si le risque associé à une histoire familiale de cancer du sein était le même chez les femmes ayant eu des avortements et chez celles n'en ayant pas eu. Parazzini et coll. (1992) ont trouvé une augmentation du risque de cancer du sein associé aux antécédents familiaux lorsque les cas avaient eu au moins un avortement spontané, comparé à ceux qui n'en avaient pas eu. Dans cette étude, aucune modification n'a été observée en fonction du nombre d'avortements provoqués. Andrieu et coll. (1995), à partir de l'analyse combinée de six études cas-témoins, ont trouvé un risque associé aux antécédents familiaux de cancer du sein augmenté de la même manière chez les femmes ayant eu des avortements spontanés et chez celles ayant eu des avortements provoqués et plus spécialement lorsque le premier avortement a eu lieu avant la naissance du premier enfant.

Une autre approche consiste à comparer les risques relatifs estimés en utilisant deux types de témoins : des individus apparentés et non apparentés des cas. En effet, une étude théorique a montré que les odds-ratios associés au facteur de risque, estimés en utilisant des témoins apparentés sont différents de ceux estimés en utilisant des témoins indépendants lorsqu'une interaction entre le facteur étudié et un facteur génétique sous-jacent existait (Andrieu et Goldstein, 1996). Cette approche a été utilisée sur un échantillon de femmes françaises (Andrieu et Demenais, 1994) et africano-américaines (Laing et coll., 1994). Ces études ont montré une augmentation du risque de cancer associée aux avortements plus élevée lorsque les cas étaient comparés à leurs sœurs indemnes de cancer que lorsqu'ils étaient comparés à des témoins non apparentés. Ces résultats suggèrent donc, eux aussi, l'existence d'une interaction entre les facteurs familiaux et les avortements.

Cependant, aucune interaction n'est mise en évidence dans l'étude familiale française entre les avortements et le gène majeur. Dans cette étude, les avortements spontanés et provoqués ne sont pas distingués. Le risque instantané de développer un cancer du sein est légèrement augmenté chez les femmes susceptibles et non-susceptibles ayant eu au moins deux avortements (spontanés ou provoqués). Ce facteur n'a pas été étudié chez les femmes nord-américaines.

La mise en évidence d'une interaction entre facteurs familiaux et avortements, spontanés ou provoqués (Parazzini et coll., 1992 ; Andrieu et coll., 1995 ; Laing et coll., 1994), et principalement lorsque le premier avortement a eu lieu avant la naissance du premier enfant (Andrieu et coll., 1995) suggère un effet des avortements eux-mêmes plutôt que celui d'une prédisposition à avorter et souligne l'importance du moment où l'avortement est subi. Ainsi un mécanisme biologique, inspiré de celui proposé par Russo et Russo en

1980, peut être proposé pour expliquer le rôle exacerbant des avortements sur le risque de cancer du sein associé aux antécédents familiaux. Les trois premiers mois d'une grossesse (tout spécialement la première grossesse) sont une période pendant laquelle les cellules indifférenciées se divisent et croissent dans le tissu mammaire. Si, à cause d'un avortement, ce premier trimestre n'est pas suivi par la différenciation des cellules qui se produit habituellement pendant le second et le troisième trimestre de la grossesse, le tissu mammaire reste composé de nombreuses cellules immatures. Ces cellules sont connues pour être hypersensibles aux carcinogènes (Krieger, 1989). D'autre part, le développement d'une tumeur mammaire semble résulter d'une succession de mutations génétiques dont certaines pourraient être des mutations germinales chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (Knudson, 1971). Ainsi, une augmentation du nombre des cellules immatures mutées pourrait être responsable de l'augmentation du risque de cancer du sein. On s'attend également à ce que ce risque varie selon le terme de la grossesse avortée, le délai entre l'avortement et la grossesse menée à terme suivante et aussi selon l'âge au moment où l'avortement a été subi (Andrieu, 1996). Cependant, cette interaction facteur génétique-avortement, n'a pas été confirmée par l'analyse de ségrégation dans les données familiales françaises.

Facteurs génétiques/familiaux et autres facteurs de la vie reproductive (âge tardif au premier enfant et ménopause)

Un âge tardif (après 30 ans) au premier enfant a souvent été décrit comme un facteur augmentant le risque de cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Les résultats des huit études épidémiologiques qui ont recherché une interaction entre les facteurs familiaux et l'âge au premier enfant sont en désaccord. En effet, trois d'entre elles ne trouvent pas de risque augmenté de cancer du sein associé à un âge tardif au premier enfant dans le sous-groupe des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (Negri et coll., 1988 ; Byrne et coll., 1991 ; Colditz et coll., 1996). Dans deux autres études, une augmentation de ce risque a été trouvée comparable dans le sous-groupe des femmes avec et sans antécédents familiaux (Brinton et coll., 1982 ; Parazzini et coll., 1992). Enfin dans les trois dernières études, l'augmentation du risque de cancer du sein associé à un âge tardif au premier enfant a été trouvée plus élevée dans le sous-groupe des femmes avec antécédents familiaux que dans celui des femmes sans antécédents (Dupont et coll., 1987 ; Sellers et coll., 1992, 1993). Ce facteur n'était pas disponible dans l'échantillon de familles françaises. L'âge au premier enfant n'est pas apparu modifier significativement le risque de survenue du cancer du sein chez les femmes nord-américaines porteuses de BRCA1 ce qui concorde avec les résultats des études de Negri et coll. (1988), Byrne et coll. (1991) et Colditz et coll. (1996).

Un âge avancé à la ménopause a été souvent décrit comme augmentant le risque de cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Cette augmentation du risque

a été retrouvée plus forte dans le sous-groupe des femmes avec antécédents familiaux que dans celui des femmes sans antécédents par Colditz et coll. (1996). En revanche, Andrieu et coll. (1993) ont trouvé un risque diminué associé à un âge tardif à la ménopause (après 50 ans) comparé à un âge plus précoce (avant 50 ans) dans le sous-groupe des femmes avec antécédents familiaux. Dans l'étude familiale française, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le gène dominant rare et le statut vis-à-vis de la ménopause (Andrieu et Demenais, 1995).

Les résultats des études épidémiologiques diffèrent parfois de ceux des études familiales. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, les facteurs familiaux/génétiques mesurés dans ces deux types d'analyses peuvent ne pas être les mêmes. De plus, les facteurs de risques pourraient interagir de manière plus ou moins spécifique avec les facteurs de susceptibilité génétique. La recherche de ces interactions dans le cancer du sein n'en est qu'à ses débuts. Des travaux méthodologiques doivent être envisagés pour optimiser cette recherche. L'utilisation de marqueurs biologiques et la connaissance des produits des gènes de susceptibilité et de leur mécanisme d'action constitueront une étape permettant de comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents à ces interactions.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL L, BONNEY G. A time-dependant logistic hazard function for modeling variable age of onset in analysis of familial diseases. *Genet Epidemiol* 1990 7 : 391-407

ANDRIEU N, DEMENAIIS F, MARTINEZ M. Genetic analysis of human breast cancer : implications for family study designs. *Genet Epidemiol* 1988 5 : 225-233

ANDRIEU N, CLAVEL F, AUQUIER A, LÈ MG, GAIARD B, PIANA L, BRÉMOND A, LANSAC J, FLAMANT R, RENAUD R. Variations in the risk of breast cancer associated with a family history of breast cancer according to age at onset and reproductive factors. *J Clin Epidemiol* 1993 46 : 973-980

ANDRIEU N, DEMENAIIS F. Role of genetic and reproductive factors in breast cancer. *Genet Epidemiol* 11 : 285 (abstract)

ANDRIEU N, DUFFY S, ROHAN T, LÈ MG, LUPORSI E, GERBER M, RENAUD R, ZARIDZE DG, LIFANOVA Y, DAY N. Familial risk, abortion and interactive effect on the risk of breast cancer- a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 72 : 744-751

ANDRIEU N, DEMENAIIS F : Segregation analysis of breast cancer in France : Search for interactions between genetic and reproductive risk factors. *Genet Epidemiol* 1995 12 : 321-322 (abstract)

ANDRIEU N. *Etude des interactions entre les facteurs génétiques et les facteurs de la reproduction dans l'étiologie du cancer du sein*. Thèse de Sciences. Université Paris XI, Orsay 1996.

BAIN C, SPEIZER FE, ROSNER B, BELANGER C, HENNEHENS CH. Family history of breast cancer as a risk indicator for the disease. *Am J Epidemiol* 1980 **111** : 301-308

BONNEY GE. Regression logistic models for familial disease and other binary traits. *Biometrics* 1986 **42** : 611-625

BRIND J, CHICHILLI VM, SEVERS WB, SUMMY-LONG J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer : a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996 **50** : 481-496

BRINTON L, HOOVER R, FRAUMENI J. Interaction of familial and hormonal risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982 **69** : 817-822

BYRNE C, BRINTON LA, HAILE RW, SCHAIRER C. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *Epidemiol* 1991 **2** : 276-284

CLAUS EB, RISH NJ, THOMPSON WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 961-972

CLAUS EB, RISCH NJ, THOMPSON WD. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-242

COLDITZ GA, WILLET WC, HUNTER DJ, STAMPFER MJ, MANSON JE, HENNEKENS CH, ROSNER BA, SPEIZER FE. Family history, age, and risk of breast cancer : prospective data from the nurses' health study. *JAMA* 1993 **270** : 338-343

COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 365-371

DEMAIS F, LATHROP M, LALOUEL JM. Robustness and power of the unified model in the analysis of quantitative measurements. *Am J Hum Genet* 1986 **38** : 228-234

DEMAIS F. Regressive logistic models for familial diseases : a formulating assuming an underlying liability model. *Am J Hum Genet* 1991 **49** : 773-785

DUPONT WD, PAGE DL. Breast cancer associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 769-779

EASTON DF, FORD D, BISHOP DT, Breast Cancer Linkage Consortium : Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutations carriers. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271

FORD D, EASTON DF, PETO J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995 **57** : 1457-1462

GILLIGAN SB, BORECKI IB. Examination of heterogeneity in 200 Danish breast cancer pedigrees. *Genet Epidemiol suppl.* 1986 1 : 67-72

GOLDGAR DE, FIELDS P, LEWIS CM, TRAN TD, CANNON-ALBRIGHT L, WARD JH, SWENSEN J, SKOLNICK MH. A large kindred with 17q linked breast and ovarian cancer genetic phenotypic genealogical analysis. *J Natl Cancer Inst* 1994 86 : 200-209

GOLDSTEIN AM, HAILE RWC, MARAZITA ML, PAGANINI-HILL A. A genetic epidemiologic investigation of breast cancer in families with bilateral breast cancer. I. Segregation analysis. *J Natl Cancer Inst* 1987 78 : 911-918

GOLDSTEIN AM, HAILE RWC, HODGE SE, PAGANINI-HILL A, SPENCE MA. Possible heterogeneity in the segregation pattern of breast cancer in families with bilateral breast cancer. *Genet Epidemiol* 1988 5 : 121-133

GOLDSTEIN AM, AMOS CI. Segregation analysis of breast cancer from the Cancer and Steroid Hormone Study : Histologic Subtypes. *J Natl Cancer Inst* 1990 82 : 1911-1917

HALL JM, LEE MK, MORROW J, ANDERSON L, KING MC. Linkage of early onset of familial breast cancer to chromosomes 17q 21. *Science* 1990 250 : 1684-1689

HARTGE P. Abortion, breast cancer and epidemiology. *N Engl J Med* 1997 336 : 127-128

HOLT JT, THOMPSON ME, SZABO C, ROBINSON-BENION C, ARTEAGA CL, KING M-C, JENSEN RA. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nature Genetics* 1996 12 : 298-302

ISELIUS L, SLACK J, LITTLER M, MORTON NE. Genetic Epidemiology of breast cancer in Britain. *Ann Hum Genet* 1991 55 : 151-159

JENSEN RA, THOMPSON ME, JETTON TL, SZABO CI, VAN DER MEER R, HELOU B, TRONICK SR, PAGE DL, KING MC, HOLT JT. BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nature Genetics* 1996 12 : 303-308

KELSEY JL, GAMMON MD, JOHN EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 15 : 7-16

KERANGUEVEN F, ESSIUX L, DIB A, NOGUCHI T, ALLIONE F, GENEIX J, LONGY M, LIDEREAU R, EISINGER F, PEBUSQUE MJ et al : Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma : indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 1995 10 : 1023-1026

KNUDSON AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastomas. *Proc Natl Acad Sc USA (Washington)* 1971 68 : 820-823

KRIEGER N. Exposure, susceptibility and breast cancer risk : a hypothesis regarding exogenous carcinogens, breast tissue development, and social gradients, including black/white differences, in breast cancer incidence. *Breast Cancer Res Treat* 1989 13 : 205-223

LAING AE, BONNEY GE, ADAMS-CAMPBELL L, DUNSTON GM, WILLIAMS R, DE WITTY R, LYNCH J, GOLDSON AL, DEMENAIIS F. Reproductive and lifestyle risk factors for breast cancer in African-American women. *Genetic Epidemiol* 1994 **11** : 300

MALONE KE, DALING JR. Family history as a modifier of breast cancer risk factors. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 964 (Abstract)

MELBYE M, WOHLFAHRT J, OLSEN JH, FRISCH M, WESTERGAARD T, HELWEG-LARSEN K, ANDERSEN PK. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 **336** : 81-85

METTLIN C, CROGHAN I, NATARAJAN N, LANE W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 973-983

MICHELS KB, WILLETT WC. Does induced or spontaneous abortion affect the risk of breast cancer ? *Epidemiology* 1996 **7** : 521-528

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

NAROD SA, FEUNTEUN J, LYNCH HT, WATSON P, CONWAY T, LYNCH J, LENOIR G. Familial breast-ovarian cancer chromosome 17q 12-23. *Lancet* 1991 **338** : 82-83

NAROD SA, FORD D, DEVILEE D, BARKARDOTTIR RB, LYNCH HT, SMITH SA, PONDER BAJ : An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 254-264

NEGRI E, LA VECCHIA C, BRUZZI P, DARDANONI G, DECARLI A, PALLI D, PARAZZINI F, ROSSELLI DEL TURCO M. Risk factors for breast cancer : pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1207-1215

NEWMAN B, AUSTIN MA, LEE M, KING MC. Inheritance of human breast cancer : evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci U S A* (Washington) 1988 **85** : 3044-3048

OTTOMAN R, PIKE M, KING MC, CASAGRANDE JT, HENDERSON BE. Familial breast cancer in a population-based series. *Am J Epidemiol* 1986 **123** : 15-21

PARAZZINI F, NEGRI E, LA VECCHIA C, RESTELLI C, FRANCESCHI S. Family history of reproductive cancers and ovarian cancer risk : an Italian case-control study. *Am J Epidemiol* 1992 **135** : 35-40

PHELAN CM, REBBECK TR, WEBER BL, DEVILEE P, RUTTLEDGE MH, LYNCH HT, LENOIR GM, STRATTON MR, EASTON DF, PONDER BAJ, et al. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nat Genet* 1996 **12** : 309-311

- RUSSO J, RUSSO IH. Susceptibility of the mammary gland to carcinogenesis. II. Pregnancy interruption as a risk factor in tumor incidence. *Am J Pathol* 1980 **100** : 497-512
- ROOKUS MA, VAN LEEUWEN FE. Induced abortion and risk for breast cancer : reporting (recall) bias in a Dutch case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 1759-1764
- SELLERS AS, KUSHI LH, POTTER JD, KAYE SA, NELSON CL, MCGOVERN PG, FOLSOM A. Effect of family history, body -fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1323-1329
- SELLERS TA, POTTER JD, SEVERSON RK, BOSTICK RM, NELSON CL, KUSHI LH, FOLSOM AR. Difficulty becoming pregnant and family history as interactive risk factors for postmenopausal breast cancer : the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 1993 **4** : 21-28
- SOBOL H, BIRNBAUM D, EISINGER F. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene. Letter. *Lancet* 1994 **344** : 1151-1152
- WEED DL, KRAMER BS. Induced abortion, bias, and breast cancer : why epidemiology hasn't reached its limit. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 1698-2000
- WILLIAMS WR, ANDERSON DE. Genetic epidemiology of breast cancer : segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol* 1984 **1** : 7-20
- 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** : 2088-2090
- WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J, SWIFT S, SEAL S, MANGION J, COLLINS N, GREGORY S, GUMPS C, MICKLEM G et al : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 **378** : 789-792

7

Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes *BRCA1* et *BRCA2* : aspects moléculaires et morphologiques

H. SOBOL, J. JACQUEMIER, D. STOPPA-LYONNET, F. EISINGER, D. BIRNBAUM

Généralités

La difficulté d'appréhender de façon globale le phénomène tumoral et donc de lui trouver un remède approprié est due en grande partie à la multitude des agents pouvant être responsables d'une prolifération incontrôlée et des cibles cellulaires potentiellement impliquées. Après avoir été successivement une maladie des humeurs mélancoliques, puis de la cellule, le cancer est désormais considéré, depuis l'identification des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, comme une maladie des gènes (Weinberg, 1991 ; Marshall, 1991). Dans ce contexte, il est important de déterminer les spécificités cliniques et biologiques des cancers génétiquement déterminés et d'identifier au travers des altérations moléculaires constitutionnelles et acquises des marqueurs diagnostiques et pronostiques permettant de déterminer les modalités de prise en charge.

Dans ce chapitre, après un court rappel des mécanismes de la cancérogenèse, nous nous intéresserons aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*, tant pour leur rôle dans la prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire que pour leurs implications potentielles dans les phénomènes acquis de la cancérogenèse, en considérant toujours les implications cliniques potentielles de ces données.

Les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse

Bien que forcément réducteurs et schématiques, au regard de nos connaissances encore fragmentaires, quelques aspects prédominants émergent dans la

compréhension des mécanismes de la cancérogenèse. Le cancer est un processus clonal multiétapes, ces étapes étant des altérations génétiques ou mutations. Au moins cinq catégories de gènes sont impliqués. Ils interviennent dans le contrôle de la division, la différenciation cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN (Weinberg, 1991 ; Marshall, 1991 ; Sobol, 1993).

Les proto-oncogènes et les oncogènes

Les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire. Ils doivent subir des altérations somatiques pour être activés en oncogènes : mutations ponctuelles, translocations ou amplifications. Leur mode d'action est dominant. Il suffit qu'un seul des deux allèles soit activé pour que leur action puisse s'exercer (Weinberg, 1991). Le phénotype cancéreux résulte en général de l'action conjointe de plusieurs gènes, c'est le phénomène de coopération (Hunter, 1991).

Les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes

Les gènes suppresseurs se comportent la plupart du temps comme des inhibiteurs de la division cellulaire. Leur mode de fonctionnement est récessif au niveau cellulaire (Weinberg, 1991 ; Marshall, 1991 ; Knudson, 1993). C'est à dire que pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés par mutations ponctuelles, délétions ou une combinaison des deux (théorie du double événement mutationnel décrit par Knudson) (Knudson, 1971 ; Commings, 1973). C'est par l'étude des formes familiales de cancers qu'ils ont été mis en évidence.

Cependant, l'identification récente de gènes tels que *RET*, localisé sur le chromosome 10, impliqué à la fois dans la carcinogenèse acquise des tumeurs papillaires de la thyroïde (Grieco et coll., 1990), de la prédisposition génétique au cancer médullaire de la thyroïde (*MEN2* : cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome) (Mulligan et coll., 1993 ; Hofstra et coll., 1994) et d'une maladie héréditaire ne prédisposant pas au cancer, la maladie de Hirschprung (Romeo et coll., 1994 ; Edery et coll., 1994), rend plus floue la distinction entre oncogènes à action dominante et gènes suppresseurs récessifs. En effet, contrairement à ce que l'on attend en cas d'inactivation des gènes suppresseurs, les délétions du chromosome 10 ou les mutations somatiques de *RET* sont rarement retrouvées dans l'ADN des cancers médullaires de la thyroïde ou les phéochromocytomes (Landsvater et coll., 1989 ; 1996). Dans ce cas l'altération constitutionnelle d'une seule copie de *RET* (activation ou mutation dominante négative) serait suffisante.

Les gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l'ADN

Il existe dans nos cellules des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques induites par les carcinogènes et lors de la réplication normale de

l'ADN (Friedberg et coll., 1987). Lorsque ces systèmes sont défectueux il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le cycle cellulaire. Ce sont par exemple les gènes responsables des maladies récessives telles que l'ataxie télangiectasie (Swift et coll., 1987 ; Savitsky et coll., 1995) et le xeroderma pigmentosum (Friedberg et coll., 1987).

Pour le cancer du côlon se développant en dehors du cadre de la polyposis colique familiale, quatre gènes principaux viennent d'être identifiés. Il s'agit de *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2* localisés respectivement en 2p15-p16, 3p21-p23, 2q31-q33 et 7p22 (Fishel et coll., 1993 ; Papadopoulos et coll., 1994 ; Nicolaidis et coll., 1994 ; Prolla et coll., 1994). Leurs mutations prédisposent au syndrome de LYNCH (ou HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colon Cancer), se transmettant sur le mode autosomique dominant. Leur fonctionnement semble différer des gènes suppresseurs identifiés jusque là dans d'autres cas de prédisposition génétique au cancer. Dans les tumeurs coliques des membres de ces familles, on observe une instabilité générale du génome traduisant des erreurs durant la réplication de l'ADN (Parsons et coll., 1993 ; Shibata et coll., 1994 ; Peltomäki et coll., 1993). Là encore, comparés aux modèles initiaux, les mécanismes semblent plus complexes (Service, 1994 ; Bodmer et coll., 1994).

Les gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes

Il existe des susceptibilités différentes (polymorphismes génétiques) dans la réponse aux agents toxiques et mutagènes. Certains allèles des systèmes de détoxification détermineraient une plus grande sensibilité de certains individus à certains carcinogènes (Walf, 1990 ; Sugimura et coll., 1995) et seraient ainsi à l'origine de l'accumulation d'agents mutagènes.

Le patrimoine génétique

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population interviendrait dans le développement ou la résistance au cancer (Sobol, 1993). Certains cancers sont décrits préférentiellement ou peu retrouvés dans certains groupes ethniques, tel le sarcome d'Ewing qui est exceptionnel dans les populations africaines et afro-américaines. De la même manière, le patrimoine génétique en tant que tel ou certains gènes spécifiques (gènes modificateurs) pourraient conditionner le phénotype observé au travers de l'expressivité et de la pénétrance (Williams et Jacks, 1996).

En résumé

Le cancer est un phénomène multi-étapes résultant principalement de l'activation d'oncogènes (mutations acquises essentiellement) et/ou de l'inactivation d'un ou plusieurs gènes suppresseurs (mutations acquises et germinales)

impliqués dans les mécanismes de la prolifération cellulaire. En amont, des situations constitutionnelles ou acquises peuvent léser les systèmes de réparation de l'ADN ou influencer le métabolisme des agents carcinogènes. Pour qu'il y ait prédisposition génétique au cancer, il suffit qu'une des étapes, c'est-à-dire une des mutations, se produise au niveau germinale et que cette altération ne soit pas incompatible avec la vie. Le cancer lui-même résultera de l'acquisition de mutations supplémentaires dans un ou plusieurs clones cellulaires d'un tissu particulier.

Altérations moléculaires constitutionnelles et prédisposition génétique au cancer du sein

Les études familiales ont permis d'individualiser un certain nombre de gènes impliqués dans la prédisposition génétique au cancer du sein dans le cadre des différentes présentations cliniques (cf. chapitre "Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire : généralités et aspects cliniques"). Il existe clairement une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que des gènes différents peuvent être à l'origine des mêmes syndromes (Sobol et coll., 1992 ; Rebbeck et coll., 1996 ; Bishop, 1994). Ces travaux apportent une preuve moléculaire à l'existence d'une prédisposition génétique et permettent une meilleure définition du cadre nosologique en débouchant sur une définition bio-clinique des maladies :

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET SYNDROMES ASSOCIÉS

Deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, *BRCA1* et *BRCA2* (Miki et coll., 1994 ; Wooster et coll., 1995), ont été isolés. L'existence d'un troisième gène *BRCA3* est confirmée, il serait localisé sur le bras court du chromosome 8 (Kerangueven, Essieux et coll., 1995 ; Seitz et coll., 1997). En ce qui concerne les deux premiers un certain nombre d'études épidémiologiques et moléculaires ont permis d'estimer leur contribution respective et de déterminer les présentations cliniques associées, de même que le spectre d'expression tumorale qu'ils conditionnent.

PRÉSENTATIONS CLINIQUES ET PROPORTIONS RESPECTIVES ASSOCIÉES AUX DIFFÉRENTS GÈNES

BRCA1 est impliqué dans près de 50 % des familles de cancers du sein seul (Easton et coll., 1993 ; Mazoyer et coll., 1993) et dans la majorité des familles de cancers du sein et de l'ovaire (Easton et coll., 1993 ; Mazoyer et coll.,

1993 ; Narod et coll., 1991 ; 1995), les cancers du sein chez l'homme y sont rares (Tableau 7-I). Une étude récente portant sur 9 familles de cancers de l'ovaire seul retrouve également une association avec le locus *BRCA1* (Streichen-Gersdorf et coll., 1994). Un travail collaboratif international explorant l'incidence des cancers du sein et de l'ovaire dans les familles liées au gène *BRCA1* suggère l'existence d'au moins deux types d'allèles, l'un prédisposant plus fortement que l'autre aux cancers de l'ovaire (Easton et coll., 1995) (Tableau 7-II).

Tableau 7-I Contribution des gènes de la famille *BRCA* aux formes familiales de cancers du sein et de l'ovaire (sous le modèle de CASH, d'après les données du *Breast Cancer Linkage Consortium*, D. Ford et al., 1996, communication personnelle)

Type familial (N = 228)	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCAx</i>
Tous types de familles :			
cancer du sein (H + F) et/ou de l'ovaire (N = 228)	0,50	0,35	0,15
Cancer du sein (F) et/ou de l'ovaire (N = 203)	0,55	0,29	0,16
Familles avec cancers du sein chez l'homme (N = 25)	0,21	0,76	0,03
Familles avec cancers de l'ovaire (sans cancer du sein chez l'homme) (N = 86)	0,79	0,16	0,05
Familles de cancer du sein seul (N = 117)	0,26	0,36	0,38

Tableau 7-II Hétérogénéité des risques cumulés de cancer du sein et de l'ovaire chez les sujets porteurs d'une mutation du gène *BRCA1* (Easton et coll., 1995)

<i>BRCA1</i>	Risque de cancer du sein (%)	Risque de cancer de l'ovaire (%)	Age	Proportion
Allèle 1	62	11	60 y	71 %
Allèle 2	39	42	60 y	29 %

Lors de la localisation du gène *BRCA2* on avait avancé qu'il contribuait à part égale avec *BRCA1* dans la prédisposition au cancer du sein. En fait actuellement cette fréquence est réévaluée à la baisse (Rebbeck et coll., 1996) et l'on estime qu'il prédisposerait approximativement seulement à un tiers de familles de cancer du sein seul (Gayther et coll., 1995). Dans ces familles

l'incidence du cancer de l'ovaire est plus faible que pour *BRCA1* mais par contre l'incidence des cancers du sein chez l'homme serait plus élevée (Wooster et coll., 1994 ; Thorlacius et coll., 1995 ; 1996 ; Couch, Farid et coll., 1996) (Tableau 7-I). Il se pourrait qu'il existe un effet « géographique » (observation plus fréquente dans un pays ou une zone géographique donnée du fait de l'histoire des populations qui y résident) et que ce gène ait une prévalence plus importante dans les pays nordiques et anglo-saxons (Wooster et coll., 1995 ; Barkadottir et coll., 1995).

SPECTRE D'EXPRESSION TUMORALE

Outre les cancers du sein (fréquemment bilatéraux) et de l'ovaire (Tableau 7-IIIa et b), les sujets porteurs d'une mutation constitutionnelle de *BRCA1* ont un risque augmenté de développer des cancers du côlon et de la prostate qui n'atteint cependant pas les proportions mendéliennes (Arason et coll., 1993 ; Ford et coll., 1994 ; Easton et coll., 1994) (Tableau 7-IIIa et b).

Tableau 7-IIIa Risque de cancer chez des sujets porteurs d'une mutation du gène *BRCA1* selon les données du *Breast Cancer Linkage Consortium* (Ford et coll., 1994 ; 1995)

Cancer	Risque cumulé à 70 ans		Risque relatif (Risque absolu)
Sein	87 %	Controlatéral 64 %	
Ovaire	44 % (> 60 %)		
Colon			4,11 (6 %)
Prostate			3,33 (8 %)

Tableau 7-IIIb Risque de cancer chez des sujets porteurs d'une mutation récurrente du gène *BRCA1* ou *BRCA2* observée dans la population juive ashkénaze (*BRCA1* : 185delAG, 5382insC ; *BRCA2* : 6174delT) (Struewing et coll., 1997)

Cancer	Risque cumulé à 70 ans
Sein	56 %
Ovaire	16 %
Prostate	16 %

Pour *BRCA2* il n'existe encore pas de données épidémiologiques suffisantes pour pouvoir conclure. Cependant, il semblerait, d'après les derniers travaux que le spectre d'expression soit plus large que pour *BRCA1*. En effet, on

retrouve, dans certaines familles, des cancers du côlon, de la prostate, de l'estomac, du pancréas, de l'endomètre et des hémopathies malignes (Thorlacius et coll., 1996 ; Tonin et coll., 1995 ; Berman et coll., 1996 ; Ozcelik et coll., 1997).

BRCA1 (*BR*east *C*ancer *1*)

LE GÈNE

Le gène *BRCA1* est localisé sur le bras long du chromosome 17 dans la région q21 (Hall et coll., 1990). C'est un gène de très grande taille, recouvrant plus de 80 kb d'ADN génomique (Miki et coll., 1994). Sa séquence codante est constituée de 22 exons (Figure 7-1). Il donne naissance à un ARN messager d'une longueur de 7.8 kb. Cependant, un grand nombre de variants a été décrit (épissages alternatifs). Ainsi certains messagers ne comprennent pas l'exon 11, correspondant à plus de 50 % de la séquence codante (Miki et coll., 1994 ; Lu et coll., 1996). *BRCA1* est exprimé dans de nombreux tissus (sein, ovaire, testicule, rate, thymus).

SA PROTÉINE

BRCA1 code pour une protéine complexe de 190 kDa et de 1863 acides aminés (Miki et coll., 1994). Sa fonction est encore inconnue, mais des éléments en faveur de son rôle suppresseur de tumeur (Cornelis et coll., 1995 ; Rao et coll., 1996 ; Holt et coll., 1996) et de son implication dans le contrôle de la prolifération cellulaire de l'épithélium mammaire en réponse aux stimulations hormonales (Thompson et coll., 1995 ; Gudas et coll., 1995 ; 1996 ; Marquis et coll., 1995), dans les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) (Shao et coll., 1996) ainsi qu'une participation au contrôle de l'intégrité du génome (Scully, Chen, Ochs et coll., 1997 ; Scully, Chen, Plug et coll., 1997) ont été rapportés.

Deux motifs particuliers ont été retrouvés : d'une part au niveau de l'extrémité aminoterminal, un domaine de type RING finger (C_3HC_4) (Miki et coll., 1994 ; Bienstock et coll., 1996), qui suppose une fonction de régulation d'expression d'autres gènes (activation de la transcription) ou d'interactions protéine-protéine (Saurin et coll., 1996) et d'autre part, un motif de type granine, dans l'exon 11 (acides aminés 1214 à 1223) (Figure 7-1), suggérant une potentialité sécrétoire (Jensen et coll., 1996a). Mais ce dernier point est l'objet de vives controverses (Wilson et coll., 1996 ; Koonin et coll., 1996 ; Diamandis, 1996 ; Jensen et coll., 1996b) (Figure 7-1). Deux régions de forte conservation de séquence, entre l'homme et la souris, ont été retrouvées (Abel et coll., 1995 ; Sharan et coll., 1995) (Figure 7-1). Elles correspondent d'une part, au domaine RING finger et d'autre part, à une région de 160 acides aminés près de l'extrémité carboxy terminale, distincte du motif granine.

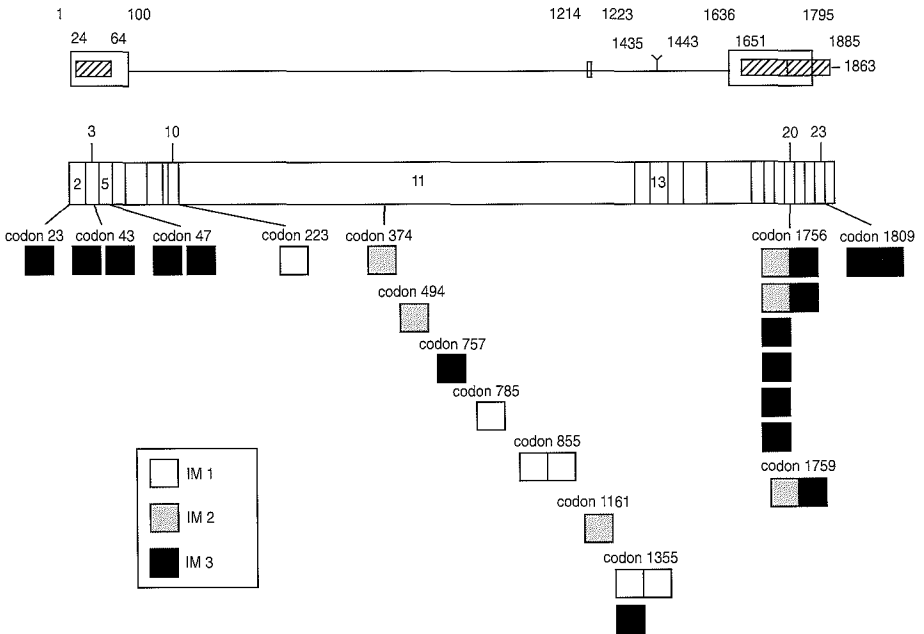


Figure 7-1 Position des mutations germinales de *BRCA1* avec l'index mitotique des cancers du sein associés (adapté de Sobol et coll., 1996).

Représentation schématique de la séquence codante de *BRCA1*. Au-dessus les rectangles blancs correspondent aux régions de forte homologie entre l'homme et la souris : la première région, de l'acide aminé 1 à 100, est codée par les exons 2 à 6 ; la seconde région, de l'acide aminé 1636 à 1795, est codée par les exons 16 à 22. Les motifs fonctionnels potentiels sont indiqués par des rectangles hachurés : le premier, de l'acide aminé 24 à 64, correspond au domaine RING-finger ; le second, de l'acide aminé 1214 à 1223, correspond au motif granine ; et le troisième, correspond au domaine BRCT. Le « Y » représente le point de changement pour l'incidence des cancers de l'ovaire. En dessous sont représentées les différentes mutations observées (codon) avec l'index mitotique de la tumeur correspondante (IM) : les carrés noirs correspondent aux tumeurs d'index mitotique 3 (fortement prolifératives), les carrés blancs correspondent aux tumeurs d'index mitotique 1 (faiblement prolifératives) et les carrés gris correspondent aux tumeurs à prolifération intermédiaire d'index mitotique 2 (des carrés joints, sur la même ligne, indiquent des tumeurs de la même famille et des carrés placés dans la même colonne indiquent des tumeurs de familles différentes mais ayant la même mutation).

L'analyse de l'index mitotique (taux de prolifération) des cancers du sein liés au gène *BRCA1* a permis de montrer que les mutations situées dans les régions conservées étaient associées à des tumeurs hautement prolifératives, ce qui suggère que ces régions jouent un rôle important dans le contrôle de la prolifération cellulaire de la glande mammaire (Sobol et coll., 1996). D'autre part, la deuxième région conservée pourrait correspondre à un motif répété en

tandem qui interagirait avec p53 (Koonin et coll., 1996) (Figure 7-1). Il est intéressant de constater que les cancers du sein liés à *BRCA1* sont plus souvent associés à une surexpression de p53 (Sobol et coll., 1997 ; Johansson et coll., 1997 ; Crook et coll., 1997 ; Eisinger et coll., 1997). En outre, cette région présenterait des propriétés d'activation de la transcription (Monteiro et coll., 1996). Le lieu d'action de *BRCA1* est encore largement débattu (Chen et coll., 1995 ; Scully et coll., 1996 ; Coene et coll., 1997), et ce dernier point est en faveur d'une localisation nucléaire (Chen et coll., 1996). Enfin, il a récemment été avancé que *BRCA1* serait un des éléments constitutif du complexe enzymatique « RNA polymérase II holoenzyme » (Scully, Anderson et coll., 1997), ce qui est en accord avec ses propriétés d'activation de la transcription.

LES MUTATIONS

Plus de 100 mutations germinales distinctes ont déjà été décrites (Couch, Weber et coll., 1996 ; Durocher et coll., 1996). Elles sont dispersées tout au long de la séquence codante. Une banque de données internationale (BIC) s'est constituée où sont repertoriées la majorité des mutations constitutionnelles (Friend et coll., 1995). Seules quelques-unes d'entre elles peuvent être considérées comme récurrentes avec un ancêtre commun (effet fondateur), c'est le cas de la mutation de l'exon 2 : 185delAG retrouvée dans la population Juive Ashkénaze (Roa et coll., 1996 ; Offit et coll., 1996) (ce qui n'exclut pas que cette mutation soit retrouvée dans un contexte génétique autre), ou fréquentes, c'est-à-dire de même type mais d'origine différente, telles que la mutation de l'exon 20 : 5382insC (Couch, Weber et coll., 1996).

Plus de 80 % des mutations entraînent une troncation de la protéine (modification du cadre de lecture, mutation nonsense, ou altération de l'épissage) (Couch, Weber et coll., 1996). Pour les mutations faux sens il est souvent difficile de faire la part entre un variant neutre sans conséquence phénotypique et une mutation délétère (Durocher et coll., 1996). En conséquence ne sont retenues comme pathogènes que les mutations impliquant le domaine RING finger, les autres sont considérées, jusqu'à preuve du contraire, comme des polymorphismes.

HISTOIRE NATURELLE ET ASPECTS MORPHOLOGIQUES DES CANCERS DU SEIN LIÉS À *BRCA1*

Le traitement du cancer repose sur l'hypothèse non démontrée qu'il n'existe pas de différence majeure entre cas héréditaires et cas sporadiques en terme de pronostic et plus généralement d'histoire naturelle.

Pour le cancer du sein, l'étude du grade histopronostique qui est un paramètre fondamental dans le choix initial du traitement a permis de mettre en évidence une première particularité des tumeurs héréditaires comparées aux

tumeurs sporadiques : la prédominance du grade 3 histopronostique dans les formes familiales liées à *BRCA1* ($p < 0,0001$) (Jacquemier et coll., 1995) est en faveur d'un pronostic plus sombre que pour les cas sporadiques. Afin d'approfondir la signification exacte de ce phénomène, certains éléments cliniques, le type histologique et les trois éléments constitutifs du grade explorant la prolifération tumorale, le polymorphisme nucléaire et la différenciation tumorale ont été comparés entre deux populations de cancers du sein, l'une liée à *BRCA1* et l'autre constituée de cas sporadiques. Ainsi il a été possible de dégager des éléments caractéristiques des cancers du sein liés à *BRCA1*. Il s'agit de tumeurs se développant de préférence chez la femme jeune, de type canalaire infiltrant, fortement prolifératives et peu différenciées (Eisinger et coll., 1996 ; The breast cancer linkage consortium, 1997). Paradoxalement, malgré ces éléments de mauvais pronostic, il n'a pas été démontré de survie plus faible pour ce groupe de tumeurs (Porter et coll., 1993 et 1994 ; Marcus et coll., 1996 ; Sobol et coll., 1998) et d'une manière générale pour les cancers du sein héréditaires (Malone et coll., 1996). D'autre part, parmi les tumeurs de type canalaire infiltrant grade 3, il a été décrit une entité particulière qui est considérée de meilleur pronostic que les habituels cancers de grade 3. Il s'agit du carcinome médullaire, dont le diagnostic est cependant peu reproductible. Treize à 20 % des cancers du sein liés à *BRCA1* pourraient rentrer dans ce cadre (Marcus et coll., 1996) et pourraient expliquer en partie la discordance entre facteurs de mauvais pronostic et survie apparemment équivalente aux cancers du sein sporadiques. Il n'est pas exclu non plus que les mécanismes de la cancérogenèse à l'origine du développement des cas héréditaires et des cas sporadiques soient différents (Sobol et coll., 1998).

D'autre part, les analyses de survie, on le sait, sont très délicates à mener et nécessitent des effectifs importants. Les résultats précédents pourraient traduire un manque de puissance de l'échantillon étudié. En conséquence deux interprétations sont possibles, soit ces tumeurs sont effectivement de plus mauvais pronostic, soit la nature de ces tumeurs est telle que l'on ne peut appliquer les mêmes paramètres pour évaluer le pronostic que ceux habituellement utilisés pour les tumeurs sporadiques et pour le moins les résultats devraient donc être interprétés en fonction du contexte (Sobol, Eisinger et coll., 1996).

Enfin, il a été récemment suggéré que les carcinomes in situ (CIS) ne faisaient pas partie du spectre d'expression tumorale de *BRCA1* (Sun et coll., 1996) et que l'on retrouvait rarement de composante intracanaulaire associée aux cancers du sein dans ce contexte (Jacquemier et coll., 1996). Ces résultats, en plus des éléments précédents, sont en faveur d'une cancérogenèse particulière des tumeurs se développant dans un contexte de prédisposition génétique.

SÉGRÉGATION INTRAFAMILIALE DU GRADE HISTOPRONOSTIQUE

Les résultats précédents indiquent un lien possible entre le grade et la présence de mutations constitutionnelles de *BRCA1*. Dans le but de mettre en

évidence une telle relation, la distribution intrafamiliale du grade et de ses éléments constitutifs a été analysée. Le grade présente une distribution non aléatoire qui dépend de la famille analysée (Sobol et coll., 1996). Ces résultats suggèrent que le grade ségrège dans les familles, comme un trait génétique ($p = 0,0015$) et ceci est attribué uniquement à la ségrégation de l'index mitotique ($p = 0,0005$) qui est un reflet de la prolifération tumorale (Eisinger et coll., 1996). Le grade peut ainsi être interprété, au travers de ses éléments constitutifs, comme l'expression morphologique de la mutation germinale de *BRCA1* et traduit la perte de sa fonction tumeur suppressive.

Ces résultats permettent de définir deux sous-populations de cancers du sein liés à *BRCA1* en fonction du degré de prolifération : la première représente 22 %, les cancers du sein y sont peu prolifératifs et apparaissent à un âge relativement tardif (56 ans en moyenne), et la seconde, correspondant aux 78 % restants, est constituée de tumeurs hautement prolifératives et précoces (39 ans en moyenne) (Eisinger et coll., 1996). Ces données sont en faveur de l'existence de deux types d'allèles mutés du gène *BRCA1* ayant un effet différent sur la prolifération tumorale et plaident en faveur de l'existence d'une corrélation entre le type de mutation et l'agressivité de la maladie, en termes de prolifération.

En ce qui concerne les cancers de l'ovaire, les études sont peu nombreuses et parcellaires. La rareté des analyses systématiques s'explique par une incidence plus réduite des cancers de l'ovaire comparés aux cancers du sein et du fait d'un diagnostic souvent réalisé à un stade avancé. Le type histologique le plus fréquemment rencontré serait le type séreux, alors que les tumeurs mucineuses seraient rares (Narod et coll., 1994). Très récemment, une étude portant sur 53 patientes porteuses de mutation germinale de *BRCA1* et atteintes de cancer de l'ovaire semble en faveur d'une survie augmentée pour ce groupe comparé aux cancers de l'ovaire sporadiques (Rubin et coll., 1996).

CORRÉLATIONS GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

L'existence de différents syndromes (sein seul, sein ovaire, ovaire seul) ou phénotypes (cancers faiblement ou fortement prolifératifs), laissent augurer de possibles corrélations entre le génotype (type de mutation) et le phénotype (manifestations cliniques). Ainsi il a été observé que les mutations siégeant avant l'exon 13 du gène *BRCA1* étaient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire (Gayther et coll., 1995) (Figure 7-2). Ces données moléculaires sont à rapprocher de l'étude d'hétérogénéité génétique rapportée précédemment (Easton et coll., 1995). Des analyses de transfection ont également montré que les mutations du gène *BRCA1* entraînant une troncation de la protéine dans la région 5' étaient incapables d'inhiber la prolifération de lignées de cancers de l'ovaire, alors que l'allèle sauvage avait cette propriété (Holt et coll., 1996 ; Jensen et coll., 1996a). Cette région semble donc jouer un rôle « protecteur », ou tout au moins limitant, dans le développement des cancers de l'ovaire.

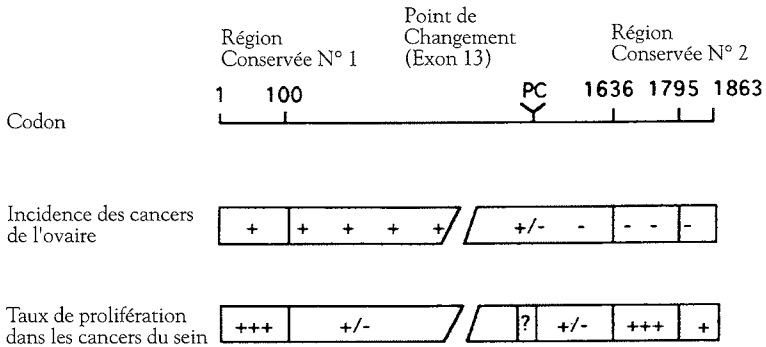


Figure 7-2 Résumé sur les connaissances actuelles concernant les corrélations entre le génotype et le phénotype dans les cancers du sein liés à *BRCA1* (adapté de Sobol et coll. 1996). Régions conservées entre l'homme et la souris : du codon 1 à 100 et du codon 1636 à 1795. PC au-dessus du « Y » indique le point de changement pour l'incidence des cancers de l'ovaire.

Il a également été retrouvé une corrélation entre le site des mutations germinales dans le gène *BRCA1* et la prolifération des cancers du sein. Les mutations se produisant dans les deux régions conservées sont le plus souvent associées à des tumeurs hautement prolifératives (index mitotique 3) ($p = 0.0024$) (Sobol et coll., 1996) (Figures 7-1 et 7-2). A l'inverse, on retrouve plus fréquemment des tumeurs faiblement prolifératives lorsque les mutations touchent les régions variables (Figures 7-1 et 7-2). Plusieurs hypothèses fonctionnelles pouvaient être dégagées de ces résultats qui pour la plupart ont trouvé une confirmation expérimentale. Il avait tout d'abord été avancé que les deux régions de haute conservation situées aux extrémités de *BRCA1* jouaient un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Il avait été suggéré qu'en plus de la région N-terminale abritant le domaine RING finger, il devait exister une autre région fonctionnelle impliquée dans le contrôle de la prolifération à l'extrémité C-terminale de *BRCA1*. Récemment, Koonin et coll. (1996) ont retrouvé dans cette région un motif appelé BRCT qui présente des similarités avec la protéine 53BP1 interagissant avec p53. Par ailleurs, il a été démontré que cette région agissait comme un activateur de la transcription (Monteiro et coll., 1996). De plus, pour expliquer la plus faible prolifération associée à des mutations de la région variable et plus particulièrement de l'exon 11 de *BRCA1*, il avait été avancé qu'un épissage alternatif permettait de donner naissance à des protéines fonctionnelles de petite taille. Ainsi dans les cellules mammaires présentant de telles mutations constitutionnelles, on serait en présence d'un mélange de protéines tronquées non fonctionnelles, de protéines fonctionnelles de petite taille et de protéines normales, le tout ayant pour résultat de freiner la prolifération. Un phénomène similaire a été retrouvé avec des modèles animaux : les « souris invalidées pour *Brcal* ». Lorsque l'inactivation a lieu dans le début du gène (domaine RING finger), le phénotype est plus sévère que lorsqu'elle a

lieu dans l'exon 11 (Gowen et coll., 1996 ; Hakem et coll., 1996). En outre, durant l'embryogenèse murine, la coexistence de transcrits avec et sans exon 11 a été observée (Hakem et coll., 1996). Enfin, deux études portant sur la caractérisation des ARN messagers de *BRCA1* ont démontré l'existence dans du tissu sain de transcrits sans exons 9, 10 ou 11 (Lu et coll. 1996 ; Wilson et coll., 1997).

Enfin, une étude portant sur les mutations germinales spécifiques observées dans la population juive ashkénaze, retrouve une pénétrance moindre pour les cancers du sein et de l'ovaire, avec 56 et 16 % respectivement (Struwing et coll., 1997) (Tableau 7-IIIb), comparée à ce qui est habituellement avancé (Tableau 7-IIIa). Il pourrait ainsi exister, d'une manière générale, une corrélation entre le type de mutation et la pénétrance.

Ces données, si elles se confirmaient, tout au moins sur le plan clinique, seraient d'une très grande aide dans la prise en charge et la conception des modalités de prévention de ces cancers chez les membres des familles concernées, car elles fonderaient une rationalité pour la prise de décision.

BRCA2

LE GÈNE

Dès les premières analyses de liaison génétique, il avait été suggéré qu'il existait au moins un deuxième gène majeur de prédisposition génétique au cancer (Sobol et coll., 1992 ; Hall et coll., 1990). Le gène *BRCA2* qui est localisé sur le chromosome 13 en q12-13 vient d'être caractérisé (Wooster et coll., 1995). Il présente certaines similarités avec *BRCA1* (par exemple la taille, la structure, l'expression tissulaire). Il s'agit d'un très grand gène comprenant 26 exons codant, avec 3 exons de grande taille dont l'exon 11, les deux autres étant les exons 10 et 27 (Tagvitian et coll., 1996). Sa séquence est distribuée sur près de 70 kb d'ADN génomique et donne naissance à un transcrit de 10.4 kb. Il est exprimé dans les mêmes tissus que *BRCA1*.

SA PROTÉINE

La protéine est constituée de 3418 acides aminés (Wooster et coll., 1995 ; Tagvitian et coll., 1996) et sa fonction est encore inconnue. Des délétions impliquant le locus *BRCA2* (analyse de pertes d'hétérozygotie) ont été retrouvées à la fois dans les cancers du sein héréditaires et sporadiques, ce qui apporte des éléments en faveur de son rôle suppresseur. Une séquence consensus de type granine a également été retrouvée dans la partie carboxy terminale de la protéine (codée par l'exon 27). Cependant comme pour *BRCA1*, son rôle est discuté. Allant dans ce sens, un travail récent a mis en évidence un polymorphisme (modification de la séquence de *BRCA2* ne conférant pas un risque majeur de susceptibilité) qui donne naissance à une protéine tronquée

sans motif granine (Mazoyer et coll., 1996). Il a été décrit d'autre part, dans la partie centrale de la protéine codée par l'exon 11, un motif répété 8 fois dont la signification biologique n'a pas encore été déterminée (Bork et coll., 1996) et qui semble conservé phylogénétiquement.

Des propriétés d'activation de la transcription ont été décrites pour *BRCA2* (Milner et coll., 1997), ainsi qu'un rôle potentiel dans le maintien de l'intégrité du génome (Sharan et coll., 1997) comme cela a été avancé pour *BRCA1*.

LES MUTATIONS

L'analyse des mutations est encore à ses débuts, mais déjà près de 70 ont été décrites (Wooster et coll., 1995 ; Thorlacius et coll., 1996 ; Couch, Farid et coll., 1996 ; Tagvitian et coll., 1996 ; Phelan et coll., 1996 ; Neuhausen et coll., 1996). Elles sont réparties sur toute la séquence codante. Les microdélétions semblent prédominer. Comme précédemment, il est difficile de faire la différence entre mutations faux sens à effet délétère et polymorphisme, de même pour les mutations tronquantes de l'exon 27 (Mazoyer et coll., 1996). Certaines mutations fréquentes ou récurrentes ont été décrites comme pour *BRCA1*, et notamment une mutation dans la population juive ashkénaze (exon 11 : 6174delT) (Neuhausen et coll., 1996). Un effet fondateur a clairement été démontré en Islande où toutes les familles présentent la même mutation (exon 9 : 999 del 5) (Thorlacius et coll., 1996). La fréquence des mutations du gène *BRCA2* semble plus faible que ce qui avait été initialement estimé et des arguments forts en faveur de l'existence d'un ou plusieurs autres gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire ont été apportés (Rebbeck et coll., 1996).

HISTOIRE NATURELLE ET ASPECTS MORPHOLOGIQUES DES CANCERS DU SEIN LIÉS À *BRCA2*

On ne sait encore que peu de chose. Cependant l'aspect morphologique des cancers du sein liés à *BRCA2* semble différer à la fois des cancers liés à *BRCA1* et des cancers du sein sporadiques (Marcus et coll., 1996). On ne retrouve pas de prédominance de grade 3, et d'excès de tumeurs hautement prolifératives dans ce contexte, mais les tumeurs sont plus indifférenciées que les tumeurs sporadiques (The Breast cancer linkage consortium, 1997). Contrairement aux tumeurs associées à *BRCA1*, le type médullaire serait retrouvé en proportion équivalente aux tumeurs sporadiques.

CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

Comme pour *BRCA1*, il semblerait que l'incidence des cancers de l'ovaire dans les familles soit conditionnée par le site de la mutation germinale dans le gène *BRCA2* (Gayther et coll., 1997). Cependant, la répartition des cas

obéirait au même type de distribution que celui observé pour le taux de prolifération tumoral (Sobol et coll., 1996), avec une prédominance des cancers de l'ovaire lorsque les mutations impliquent l'exon 11, définissant une région que les auteurs appellent OCCR.

Comme précédemment pour *BRCA1*, il pourrait exister, d'une manière générale, une corrélation entre le type de mutation et la pénétrance (Struewing et coll., 1997) (Tableau 7-IIIb).

Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

LE GÈNE *p53*

Le gène *p53*, situé sur le bras court du chromosome 17, est le premier gène dont les mutations constitutionnelles ont été associées au cancer du sein. Des mutations germinales de ce gène ont été mises en évidence chez des sujets appartenant à des familles présentant un syndrome de Li et Fraumeni (SLF) (Srivastava et coll., 1990 ; Malkin et coll., 1990 ; Mazoyer et coll., 1994). Cependant, pour certaines familles typiques, aucune mutation n'a pu être identifiée ce qui est en faveur d'une hétérogénéité génétique (Wang et coll., 1996). On peut très bien trouver une mutation germinale de *p53* en l'absence d'un contexte évident de syndrome de Li et Fraumeni, notamment dans le cadre de familles de cancers du sein tardifs (Sun et coll., 1996). Une étude a récemment défini le profil des familles associées à des mutations constitutionnelles de *p53* (Wang et coll., 1996).

Le gène *p53* est très fréquemment altéré au niveau somatique dans tous les types de tumeurs (Greenblatt et coll., 1994). Il semble contrôler le cycle cellulaire de telle façon que la progression dans le cycle qui amène à la division cellulaire n'est possible que si l'intégrité du génome est respectée (Finlay et coll., 1989 ; Lane et Benccchimol, 1990 ; Levine et coll., 1991 ; Lane, 1992). En cas de défaut, la protéine *p53* arrêterait le cycle permettant une réparation, ou induirait la mort cellulaire. Un dysfonctionnement de *p53* permettrait notamment à une cellule anormale de se diviser.

LE GÈNE *BRCA3*

Les agrégations familiales de cancers du sein ne relèvent pas toutes de *BRCA1* et *BRCA2*. Une étude récente va dans ce sens et invoquerait un effet géographique dans la fréquence respective des différents gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (Sobol et coll., 1994). Les analyses de liaison génétique portant sur des familles françaises et allemandes sont en faveur d'une localisation de *BRCA3* sur le bras court du chromosome 8 dans la région p12-21 (Kerangueven, Essioux et coll., 1995 ; Seitz et coll., 1997 ; Imbert et coll., 1996). Pour l'heure, les familles associées au locus 8p12-21 sont principalement de type cancer du sein seul, sans cancer du sein chez

l'homme. Des arguments supplémentaires, soulignant l'importance de ce locus, ont été apportés par l'analyse de l'ADN d'une série de cancers du sein sporadiques. Près de 50 % des tumeurs présentent une délétion de la région 8p12-21 (Kerangueven, Essioux et coll., 1995 ; Imbert et coll., 1996).

LE GÈNE DE LA MALADIE DE COWDEN

Il est localisé sur le chromosome 10 (Nelen et coll., 1996) et vient d'être caractérisé, il s'agit du gène *PTEN* (Liaw et coll., 1997). Des analyses de liaison génétique réalisée pour des familles de cancer du sein non associées à *BRCA1* et 2 ne sont pas en faveur de son appartenance à la famille des gènes *BRCA* (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996) et des délétions dans cette région sont rarement observées (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996).

LE GÈNE AR (RÉCEPTEUR AUX ANDROGÈNES)

Une mutation germinale du récepteur aux androgènes chez des hommes présentant à la fois des signes de résistance aux androgènes et un cancer du sein a été rapportée dans de rares familles atteintes du syndrome de Reifensstein (Wooster et coll., 1992). Bien qu'il soit hautement probable qu'il y ait une relation de cause à effet entre ces mutations et le développement du cancer du sein dans ces agrégations familiales, on ne peut exclure, vu la rareté des observations qu'il s'agisse d'une association fortuite.

LES GÈNES *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* ET *hPMS2*

Le syndrome de Lynch ou HNPCC associe principalement des cancers d'origine digestive (côlon, estomac), des tumeurs gynécologiques (ovaire, endomètre) et des voies urinaires. La recherche de mutations constitutionnelles au niveau de ces gènes permettra de savoir si le cancer du sein fait partie du spectre d'expression tumorale. Des études préliminaires font état d'un spectre d'expression tumorale plus étendu pour *hMLH1* que pour les autres gènes (Hutter et coll., 1996).

LE GÈNE *ATM* (ATAXIE TÉLANGIECTASIE)

Swift a émis l'hypothèse que les sujets hétérozygotes pour le gène *ATM*, donc ne présentant pas le phénotype ataxie télangiectasie, avaient un risque augmenté de développer des tumeurs communes, et notamment des cancers du sein (Swift et coll., 1987). Il estime que 3,5 à 7.5 % des tumeurs communes se développeraient dans un tel contexte. Le gène *ATM*, localisé sur le chromosome 11, a été isolé (Savitsky et coll., 1995). Il est désormais possible de tester au niveau moléculaire cette hypothèse. Si au niveau constitutionnel on manque encore de recul, les données actuelles ne semblent pas confirmer de

manière évidente cette hypothèse (Vorechovsky et coll., 1996a et b ; Fitzgerald et coll., 1997 ; Bishop et Hopper, 1997), on dispose par contre d'éléments en faveur de sa participation dans les mécanismes acquis de la cancérogenèse mammaire. Des délétions dans la région du locus *ATM* ont été retrouvées dans des cancers du sein sporadiques (Kerangueven, Noguchi et coll., 1996 ; Negrini et coll., 1995).

Les altérations somatiques présentes dans les cancers du sein et de l'ovaire

Il existe une réelle communauté « moléculaire » entre les cancers du sein et de l'ovaire. Au niveau somatique, de nombreux remaniements ont été décrits, en particulier certaines amplifications d'oncogènes, alors qu'elles sont rares ou totalement absentes dans d'autres types de cancers, ou des délétions. Beaucoup d'altérations génétiques présentes dans les cancers du sein restent encore à découvrir tant pour les formes héréditaires que pour les cas sporadiques. Pour certaines, récemment mises en évidence, la valeur réelle n'est pas encore précisée. Aussi nous n'établirons pas une liste exhaustive des remaniements décrits, mais présenterons certains exemples représentatifs.

- L'activation d'oncogènes par l'intermédiaire d'un mécanisme d'amplification est une caractéristique des cancers du sein et de l'ovaire. De nombreuses régions chromosomiques en sont le siège. Les oncogènes *MYC* et *ERBB2*, localisés respectivement en 8q24 et 17q11, sont amplifiés et surexprimés dans 15 à 30 % des cas (Escot et coll., 1986 ; Varley et coll., 1987). La région 11q13 est amplifiée dans 15 % des cancers du sein, l'oncogène potentiel étant le gène de la *cycline D1* (Lammie et coll., 1991). Le bras long du chromosome 20 et le bras court du chromosome 8 sont également le siège d'amplifications (Devilee et coll., 1994). Les protéines correspondantes aux oncogènes amplifiés sont surexprimées. Par ces mécanismes, la cellule se dote d'un avantage sélectif sur l'environnement normal (Theillet et Birnbaum, 1993), par exemple, en diminuant le niveau nécessaire de facteurs de stimulation vers la mitose.
- L'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs est un autre mécanisme souvent rencontré dans l'ensemble des tumeurs solides (Devilee et coll., 1994 ; Theillet et Birnbaum, 1993). Des délétions de la région 17q12-q25 ont été retrouvées dans des cancers du sein et de l'ovaire tant sporadiques qu'héréditaires (Cornelis et coll., 1995 ; Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996 ; Champème et coll., 1995). Cependant si ces données sont compatibles avec un fonctionnement de type gène suppresseur pour *BRCA1* dans le cadre des tumeurs familiales, il n'a encore pas été retrouvé de mutation somatique du gène dans les cancers du sein sporadiques, et seulement un nombre très restreint dans les tumeurs de l'ovaire (Futral et coll., 1994 ; Merajver et coll., 1995).

Les mutations ou les délétions chromosomiques impliquant le gène *p53*, localisé en 17p13, sont les plus communément rencontrées dans les cancers du sein et de l'ovaire (30 à 50 %) et surtout aux stades les plus avancés (Greenblatt et coll., 1994).

Le bras long du chromosome 13 est également le siège de délétions, aussi bien dans les tumeurs héréditaires (Collins et coll., 1995) que sporadiques (Kerangueven, Alione et coll., 1996). Contrairement à ce qui avait été avancé par le passé, ce n'est pas exclusivement le gène *Rb* (rétinoblastome) qui est impliqué mais également le locus *BRCA2*. Il a été retrouvé une corrélation entre la présence d'une délétion somatique du locus *BRCA2*, l'envahissement ganglionnaire et l'aneuploïdie dans une série de cancers du sein sporadiques (Kerangueven, Alione et coll., 1996).

Des études s'attachant à l'analyse de régions précises du génome ont retrouvé des délétions en 1p, 1q, 3p, 6p, 6q, 7q, 8p, 11q, 16q et 18q. Ces altérations signent la présence de gènes suppresseurs potentiels (Kerangueven, Essieux et coll., 1995 ; Devilee et Cornelisse, 1994 ; Kerangueven, Noguchi et coll., 1995 ; 1996 ; Champème et coll., 1995). Des travaux sont actuellement en cours visant à étudier ces remaniements dans leur globalité. Lorsque l'on n'étudie que les délétions d'une région précise du génome et que l'on tente de la corrélérer avec des éléments cliniques (morphologie, pronostic) les risques de biais sont nombreux et il est toujours possible que la corrélation apparemment mise en évidence soit le résultat d'une ou plusieurs altérations non explorées. L'utilisation de 250 marqueurs microsatellites couvrant les 22 autosomes et le chromosome X a permis de déterminer plus de 50 zones de délétions non aléatoires. Lors de l'étude conjointe des délétions portant sur les chromosomes 1 à 5 il a été retrouvé que certaines altérations n'étaient pas indépendantes et qu'une synergie ou une coopération pouvait exister entre des régions chromosomiques éloignées (sur le même chromosome, ou portant sur des chromosomes différents) (Kerangueven, Eisinger, Alione et coll., 1996)), mais que dans la majorité des cas les altérations étaient aléatoires. D'autre part, l'analyse combinée des loci correspondant à quatre gènes potentiellement impliqués dans la cancérogenèse mammaire héréditaire (*BRCA1*, *BRCA2*, *Cowden*, *ATM*) (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996) a permis de retrouver des délétions au locus du gène *ATM*, mais par contre elles sont rares pour le locus du *Cowden*, de même que les délétions conjointes aux loci de *BRCA1* et 2, contrairement à ce qui avait été suggéré (Kelsell et coll., 1996).

D'une manière générale, il semble exister des différences entre les tumeurs, certaines ont une grande facilité à perdre du matériel génétique, d'autres au contraire paraissent très stables. Parmi les délétions observées, certaines rares associations préférentielles ont été mises en évidence pouvant correspondre à des réseaux spécifiques d'altérations (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996 ; Kerangueven, Eisinger, Aliane et coll., 1996). Il faut cependant remarquer qu'il semble exister une extrême diversité des altérations somatiques et

qu'on ne retrouverait pas deux tumeurs sporadiques ayant les mêmes délétions (Kerangueven et coll., 1997). Au contraire pour les cancers du sein héréditaires, une étude préliminaire est en faveur d'une certaine systématisation des altérations pouvant définir des voies de la cancérogenèse spécifiques à *BRCA1* ou *BRCA2* (Tirkkonen et coll., 1997). On pourrait ainsi penser que les cancers se développant dans un contexte de prédisposition correspondraient à une maladie monoclonale ou tout au moins oligoclonale (avec un effet initiateur ou limitateur conditionnée par la présence d'une mutation constitutionnelle, ou de « priming effect »), alors que les tumeurs sporadiques correspondraient plus volontiers à des maladies polyclonales (Sobol et coll., 1998).

- L'instabilité générale du génome traduisant des erreurs durant la réplication de l'ADN qui est observée dans les tumeurs associées au syndrome de Lynch (côlon, endomètre) ainsi qu'une proportion de leurs équivalents sporadiques n'est pas retrouvée de manière significative dans le cancer du sein (Patel et coll., 1994 ; Karnik, 1995, Kerangueven et coll., 1997).
- A ces lésions moléculaires s'ajoutent des dysrégulations touchant les contrôles de la croissance cellulaire : interactions épithélium-stroma, néovascularisation...

Perspectives

L'analyse moléculaire poursuit plusieurs buts. Il s'agit de décrypter les mécanismes de la cancérogenèse, de préciser les cibles mais aussi le cas échéant de relier ces éléments d'ordre mécanistique à des éléments cliniques tels que les corrélations génotype-phénotype, les éléments morphologiques et pronostiques, d'orienter les traitements (détermination préalable d'une résistance au traitement), d'aider au diagnostic, de rechercher une maladie résiduelle, mais également d'identifier les sujets à haut risque dans les familles. On ne se contente donc plus simplement de décrire et comprendre les mécanismes de la cancérogenèse, mais également d'envisager les finalités médicales de ces découvertes. Le but ultime étant le développement, à partir de ces connaissances, de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Développements possibles vers une prise en charge différentielle

Nous allons brièvement tenter de dégager les éléments à potentialité clinique des données évoquées précédemment. Tout d'abord, l'évaluation du statut biologique des membres des familles permettra de proposer des modalités de prise en charge différentielles en fonction de l'existence ou non d'une altération génétique constitutionnelle. Les données issues des études de corrélations génotype-phénotype permettront de connaître le spectre d'expression tumorale (incidences respectives des cancers du sein et de l'ovaire) ainsi que

leur statut en terme de prolifération. Cependant il existe quelques limitations à leur transfert rapide dans la pratique courante, telles que la taille importante des gènes et la diversité des mutations retrouvées. Ces limites abordées dans le chapitre se rapportant aux consultations, modifient le déroulement même des tests génétiques. D'autre part, on espère que les éléments morphologiques et pronostiques évoqués plus haut, s'ils se confirment, nous donneront des repères précieux dans la conception et le choix des procédures de prévention, de dépistage et de traitement. Le type histologique tout d'abord peut conditionner le dépistage et notamment on connaît les difficultés d'identifier par mammographie les cancers du sein de type lobulaire. Le type le plus représenté parmi les cancers du sein liés à *BRCA1* est le type canalaire infiltrant, ce qui rend cette population accessible à une surveillance par imagerie (cf. chapitre 29). Par ailleurs, l'analyse morphologique (grade, prolifération) des cas développés dans les familles, ainsi que le type de mutation pourraient orienter dans le choix des modalités de prise de charge tant au niveau individuel que familial. Ainsi et bien qu'actuellement il n'existe aucune étude ayant démontré le bénéfice de la mammographie dans le dépistage des cancers du sein héréditaires, si cette procédure était retenue, il conviendrait de choisir un délai court entre deux examens, et pour le moins inférieur à celui retenu pour le dépistage de masse, puisqu'il s'agit ici majoritairement de tumeurs hautement prolifératives. Dans le cas où l'on maintiendrait un délai de 2 à 3 ans entre deux examens on augmenterait le risque de tumeurs d'intervalle. D'un autre côté les éléments de mauvais pronostic énumérés plus haut, s'ils sont bien corrélés à une plus grande agressivité des cancers du sein héréditaires, tant sur le plan local que général, seraient des arguments en faveur de procédures alternatives à l'imagerie telles que la chirurgie prophylactique, au moins dans les sous-types les mieux définis (Schrug et coll., 1997, Stephenson, 1997). On peut également se poser la question du traitement des cancers eux-même lorsqu'il existe un contexte de prédisposition (Jacquemier et coll., 1996). Cependant, il n'existe actuellement aucun élément de certitude propre à modifier les prises en charge, même si l'on avance généralement que les tumeurs précoces, comme c'est le cas d'un grand nombre de tumeurs héréditaires devraient bénéficier d'un traitement différent voire plus agressif (Henderson et Patek, 1997).

Tous ces éléments riches en potentialité, par une meilleure connaissance de l'histoire naturelle vont aider à définir les stratégies de prise en charge adaptées au risque génétique de cancer. Ces modalités pourront être évaluées dans le cadre de protocoles de recherche clinique. L'avenir de l'oncogénétique et de la recherche dans ce domaine semble donc s'articuler autour de l'utilisation conjointe de marqueurs de susceptibilité, de stratégies de dépistage pour permettre un traitement précoce et de marqueurs pronostiques. Le tout s'intégrant dans un contexte pluridisciplinaire. Ces perspectives permettraient ainsi de valoriser les efforts intenses développés pour décrypter les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL KJ, XU J, YIN GY, LYONS RH, MEISIER MH, WEBER BL. Mouse Brca1 : localization, sequence analysis and identification of evolutionarily conserved domains. *Hum Mol Genet* 1995 4 : 2265-2273.

ARASON A, BARKARDOTTIR R, EGILSON V. Linkage analysis of chromosome 17q markers and breast-ovarian cancer in Icelandic families, and possible relationship to prostatic cancer. *Am J Hum Genet* 1993 52 : 711-717.

BARKARDOTTIR R, ARASON A, EGILSON V, GUDMUNDSSON J, JONASDOTTIR A, JOHANNESDOTTIR G. Chromosome 17q-linkage seems to be infrequent in Icelandic families at risk of breast cancer. *Acta Oncol* 1995 34 : 657-662.

BERMAN D, COSTALAS J, SCHULTZ D, GRANA G, DALY M, GODWIN A. A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res* 1996, 56 : 3409-3414.

BIENSTOCK R, DARDEN T, WISEMAN R, PEDERSEN L, BARRETT J. Molecular modeling of the amino-terminal zinc finger domain of BRCA1. *Cancer Res* 1996 56 : 2539-2545.

BISHOP D. BRCA1, BRCA2, BRCA3, a myriad of breast cancer genes. *Europ J Cancer* 1994 30A : 1738-1739.

BISHOP T, HOPPER J. AT-tributable risks ? *Nature Genet* 1997 ;226.

BODMER W, BISHOP T, KARRAN P. Genetic steps in colorectal cancer. *Nature Genet* 1994 6 : 217-219.

BORK P, BLOMBERG N, NIGLES M. Internal repeats in BRCA2 protein sequence. *Nature Genet* 1996 13 : 22-23.

CHAMPÈME M, MAZOYER S, STOPPA-LYONNET D et al. Sublocalization of smallest common regions of deletion on chromosome 17q12-23 in sporadic primary breast tumors. *Oncology Rep* 1995 2 : 825-831.

CHAMPÈME M-H, BIÈCHE I, BEUZELIN M, LIDÉREAU R. Loss of Heterozygosity on 7q31 Occurs Early During Breast Tumorigenesis. *Genes Chrom Cancer* 1995 12 : 304-306.

CHEN Y, CHEN C, RILEY D et al. Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science* 1995 270 : 789-791.

CHEN Y, FARMER A, CHEN C, JONES D, CHEN P, LEE W-L. BRCA1 is a 220-kDa nuclear phosphoprotein that is expressed and phosphorylated in a cell cycle-dependent manner. *Cancer Res* 1996 56 : 3168-3172.

COENE E, VAN OOSTVELDT P, WILLEMS K, VAN EMMELO J, DE POTTER C. BRCA1 is localized in cytoplasmic tube-like invagination in the nucleus. *Nature Genet* 1997 16 :122-124.

COLLINS N, MCMANUS R, WOOSTER R et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q12-13. *Oncogene* 1995 10 : 1673-1675.

COMMINGS D. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 **70** : 3324-3328.

CORNELIS RS, NEUHAUSEN S, JOHANSSON O et al. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. *Genes Chrom Cancer* 1995 **13** : 203-210.

COUCH F, FARID L, DESHANO M et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nature Genet* 1996 **13** : 123-125.

COUCH F, WEBER B and the Breast Information Core : Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. *Hum Mut* 1996 **8** : 8-18.

CROOK T, CROSSLANDS, CRAMPTON H, OSIN P, GUSTERSON B. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer. *Lancet* 1997 **350** : 638-639

DEVILEE P, CORNELISSE C. Somatic genetic changes in human breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994 **1198** : 113-130.

DIAMANDIS E. BRCA1 protein products : ...and secreted tumour suppressors. *Nature Genet* 1996 **13** : 268.

DUROCHER F, SCHATTUCK-EIDENS D, MCCLURE M et al. Comparison of BRCA1 polymorphisms, rare sequence variants and/or missense mutations in unaffected and breast/ovarian cancer populations. *Hum Mol Genet* 1996 **5** : 835-842.

EASTON D, NAROD S, FORD D et al. The genetic epidemiology of BRCA1. *Lancet* 1994 **344** : 761.

EASTON DF, BISHOP DT, FORD D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 678-701.

EASTON DF, FORD D, BISHOP DT, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271.

EDERY P, LYONNET S, MULLIGAN LM et al. Mutations of the *RET* proto-oncogene in Hirshsprung's disease. *Nature* 1994 **367** : 378-380.

EISINGER F, JACQUEMIER J, GUINEBRETIERE JM, BIRNBAUM D, SOBOL H. p53 involvement in BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1997 **350** : 1101

EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LONGY M et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 1996 **56** : 471-474.

ESCOT E, THEILLET C, LIDEREAU R et al. Genetic alteration of *c-MYC* proto-oncogene (*MYC*) in human primary breast carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 **83** : 4834-4838.

FINLAY C, HINDS P, LEVINE A. The p53 proto-oncogene can acts as a suppressor of transformation. *Cell* 1989 **57** : 1083-1093.

FISHEL R, LESCOE MK, RAO MRS et al. The Human Mutator Gene Homolog MSH2 and its Association with Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer. *Cell* 1993 **75** : 1027-1038.

FITZGERALD M, BEAN J, HEDGE S, UNSAL H, MACDONALD D, HARKIN D et al. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset breast cancer. *Nature Genet* 1997 **15** :307-310.

FORD D, EASTON DF, BISHOP DT, NAROD SA, GOLDGAR DE. The Breast Cancer Linkage Consortium : Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994 **343** : 692-95.

FRIEBERG E, BACKENDORF, BURKE J. Molecular aspect of DNA repair. *Mutation Res* 1987 **184** : 67-86.

FRIEND S, BORRESEN A, BRODY L, CASEY G, DEVILEE P, GAYTHER S et al. Breast cancer information on the web. *Nature Genet* 1995 **11** : 238-239.

FUTREAL PA, LIU Q, SHATTUCK-EIDENS D et al. BRCA1 Mutations in primary Breast and Ovarian Carcinomas. *Science* 1994 **266** : 120-122.

GAYTHER S, MANGION J, RUSSELL P et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genetics* 1997 **15** : 103-105.

GAYTHER SA, WARREN W, MAZOYER S et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nature Genet.* 1995, **11** : 428-433.

GOWEN L, JOHNSON B, LATOUR A, SULIK K, KOLLER B. BRCA 1 deficiency results in early embryonic lethality characterized by neuroepithelial abnormalities. *Nature Genet* 1996 **12** : 191-194.

GREENBLATT MS, BENNETT WP, HOLLSTEIN M, HARRIS CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clue to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994 **54** : 4855-4878.

GRIECO M, SANTORO M, BERLINGIERI M. PTC is a novel rearranged form of the RET proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinoma. *Cell* 1990 **60** : 557-563.

GUDAS J, LI T, NGUYEN H, JENSEN D, RAUSCHER III F, COWAN K. Cell cycle regulation of BRCA1 messenger RNA in human breast epithelial cells. *Cell Growth differ* 1996 **7** : 717-723.

GUDAS JM, NGUYEN H, LI T, COWAN KH. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995 **55** : 4561-4565.

HAKEM R, DE LA POMPA J, SIRARD C et al. The tumor suppressor gene Brcal is required for embryonic cellular proliferation in the mouse. *Cell* 1996 **85** : 1009-1023.

HALL J, LEE M, MORROW J et al. Linkage analysis of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 **250** : 1684-1689.

HENDERSON I, PATEK A. Are breast cancers in young women qualitatively distinct ? *Lancet* 1997 **349** : 1488-1489.

HOFSTRA RM, LANDSVATER RM, CECCHERINI I et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994 **367** : 375-376.

HOLT J, THOMPSON ME, SZABO S et al. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nature Genet* 1996 **12** : 298-302.

HUNTER T. Cooperation between oncogenes. *Cell* 1991 **64** : 249-270.

HUTTER P, COUTURIER A, SCOTT R et al. Complex genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation. *J Med Genet* 1996 **33** : 636-640.

IMBERT A, CHAFFANET M, ESSIUX L et al. Integrated map of the chromosome 8p12-p21 region, a region involved in human cancers and Werner syndrom. *Genomics* 1996 **32** : 29-38.

JACQUEMIER J, EISINGER F, BIRNBAUM D, SOBOL H. Histoprognostic grade in BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1995 **345** : 1503.

JACQUEMIER J, EISINGER F, GUINEBRETIERE J-M, STOPPA-LYONNET D, SOBOL H. Intraductal component and BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1996 **348** : 1098.

JENSEN R, THOMPSON ME, JETTON TL et al. BRCA1 is secreted and exhibits properties of granin. *Nature Genet* 1996a, **12** : 303-308.

JENSEN R, THOMPSON ME, JETTON TL et al. BRCA1 protein products : reply. *Nature Genet* 1996b **13** : 269-271.

JOHANNSON O, IDVALL I, ANDERSON C, BORG A, BARKARDOTTIR R, EGILSON V et al. Tumor biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997 **33** :362-371.

KARNIK P, PLUMMER S, CASEY G et al. Microsatellite instability at a single locus (D11S988) on chromosome 11p15.5 as a late event in mammary tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 1995 **4** : 1889-1894.

KELSELL D, SPURR N, BARNES D, GUSTERSON B, BISHOP D. Combined loss of BRCA1/BRCA2 in grade 3 breast carcinomas. *Lancet* 1996 **347** : 1554-1555.

KERANGUEVEN F, ALIONE F, NOGUCHI T et al. Patterns of loss of heterozygosity at loci from chromosome arm 13q suggest a possible involvement of BRCA2 in sporadic breast tumors. *Genes Chrom Cancer* 1995 **13** : 271-274.

KERANGUEVEN F, EISINGER F, ALIONE F et al. Cumulative regional allelotyping of human breast carcinomas : application to chromosome 1 to 5. *Int Journal Oncol* 1996 **8** : 1023-1026.

KERANGUEVEN F, EISINGER F, NOGUCHI T et al. Loss of heterozygosity in human breast carcinomas in the ataxia telangiectasia, Cowden disease and BRCA1 gene regions. *Oncogene* 1996 **14** : 339-347.

- KERANGUEVEN F, ESSIUX L, DIB A et al. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma : indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 1995 **10** : 1023-1026.
- KERANGUEVEN F, NOGUCHI T, ADELAIDE J, JACQUEMIER J, SOBOL H, BIRNBAUM D. Allelic loss at markers of chromosomal band 7q31 is not a frequent event in human breast cancer. *Oncology Rep* 1995 **2** : 89-90.
- KERANGUEVEN F, NOGUCHI T, COULIER F, ALLIONE F, WARGNIEZ V, SIMONY-LAFONTAINE J et al. Extensive genetic diversity of Human breast carcinomas. 1997 (soumis).
- KERANGUEVEN F, NOGUCHI T, WARGNIEZ V et al. Multiple sites of loss of heterozygosity on chromosome arms 3p and 3q in human breast carcinomas. *Oncology Rep* 1996 **3** : 313-316.
- KNUDSON AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 **90** : 10914-10921.
- KNUDSON AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971 **68** : 820-823.
- KOONIN E, ALTSCHUL S, BORK P. BRCA1 protein products : Functional motifs... *Nature Genet* 1996 **13** : 266-267.
- LAMMIE A, FANTL V, SMITH R et al. D11S287, a putative oncogene on chromosome 11q13, is amplified and expressed in squamous cell and mammary carcinomas and linked to bcl-1. *Oncogene* 1991 **6** : 439-444.
- LANDSVATER R, DE WIT M, ZEWARD R et al. Somatic mutations of the RET proto-oncogene are not required for tumor development in multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) gene carriers. *Cancer Res* 1996 **56** : 4853-4855.
- LANDSVATER R, MATHEW C, SMITH B, PONDER B. Development of multiple endocrine neoplasia type 2A does not involve substantial deletions of chromosome 10. *Genomics* 1989 **4** : 246-250.
- LANE D, BENCCHIMOL S. p53 : oncogene or anti-oncogene ? *Genes develop* 1990 **4** : 1-8.
- LANE D. Cancer : p53, guardian of the genome. *Nature* 1992 **358** : 15-16.
- LEVINE A, MOMAND J, FINLAY C. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991 **351** : 453-456.
- LIAW D, MARSH D, LI J, DAHIA P, WANG S, ZHENG Z et al. Germline mutations of PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet* 1997 **16** : 64-67.
- LU M, CONZEN S, COLE C, ARRICK B. Characterization of functional messenger RNA splice variants of BRCA1 expressed in nonmalignant and tumor-derived breast cells. *Cancer Res* 1996 **56** : 4575-4581.

MALKIN D, LI F, STRONG L et al. Germ-line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990 **250** : 1233-1238.

MALONE K, DALING J, WEISS N, MCKNIGHT B, WHITE E, VOIGT L. Family history and survival of young women with invasive breast cancer. *Cancer* 1996 **78** : 1417-1425.

MARCUS J, WATSON P, PAGE D et al. Hereditary breast cancer : pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996 **77** : 697-709.

MARQUIS ST, RAJAN JV, WYNshaw-BORIS A et al. The developmental pattern of Brca1 expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nature Genet* 1995 **11** : 17-26.

MARSHALL J. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991 **64** : 313-326.

MAZOYER S, DUNNING A, SEROVA O et al. A polymorphic stop codon in BRCA2. *Nature Genet* 1996 **14** : 253-254.

MAZOYER S, LALLE P, MOIRET C et al. Two germ-line mutations affecting the same nucleotide at codon 257 of p53 gene, a rare site for mutations. *Oncogene* 1994 **9** : 1237-1239.

MAZOYER S, LALLE P, NAROD SA et al. Linkage analysis of 19 French breast cancer families, with five chromosome 17q markers. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 754-760.

MERAJVER SD, PHAM TM, CADUFF RF et al. Somatic mutations in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumours. *Nature Genet* 1995 **9** : 439-443.

MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 **266** : 66-71.

MILNER J, PONDER B, HUGHES-DAVIS L, SELTMANN M, KOUZARIDES T. Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature* 1997 **386** : 772-773.

MONTEIRO A, AUGUST A, HANAFUSA H. Evidence for a transcriptional activation function of BRCA1 C-terminal region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 **93** : 13595-13599.

MULLIGAN L, KWOK J, HEALEY C et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993 **363** : 458-460.

NAROD S, FEUTEUN J, LYNCH H et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-23. *Lancet* 1991 **338** : 82-83.

NAROD S, FORD D, DEVILEE P et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 254-264.

NAROD S, TONIN P, LYNCH H, WATSON P, FEUNTEUN J, LENOIR G. Histology of BRCA1-associated ovarian tumors. *Lancet* 1994 **343** : 236.

- NEGRINI M, RASIO D, HAMPTON G et al. Definition and refinement of chromosome 11 regions of loss of heterozygosity in breast cancer : identification of a new region at 11q23.3. *Cancer Res* 1995 **55** : 3003-3007.
- NELEN M, PADBERG G, PEETERS E et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nature Genet* 1996 **13** : 114-116.
- NEUHAUSEN S, GILEWSKI T, NORTON L et al. Recurrent BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nature Genet* 1996 **13** : 126-128.
- NICOLAIDES NC, PAPADOPOULOS N, LIE B et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994 **371** : 75-80.
- OFFIT K, GILEWSKI M, SCHLUGER A et al. Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 1996 **347** : 1643-1645.
- OZCELIK H, SCHMOCKER B, DI NICOLA N, SHI X, LANGER B, MOORE M et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Nat Genet* 1997 **16** : 17-18.
- PAPADOPOULOS N, NICOLAIDES NC, XEI Y-F et al. Mutation of a mutL Homolog in Hereditary Colon Cancer. *Science* 1994 **263** : 1625-1629.
- PARSONS R, LI G-M, LONGLEY MJ et al. Hypermutability and Mismatch Repair Deficiency in RER+ Tumor Cells. *Cell* 1993 **75** : 1227-1236.
- PATEL U, GRUNDFEST-BRONIATOWSKI S, GUPTA M, BANERJEE S. Microsatellite instabilities at five chromosomes in primary breast tumors. *Oncogene* 1994 **9** : 3695-3700.
- PELTOMÄKI P, AALTONEN LA, SISTONEN P et al. Genetic Mapping of a Locus Predisposing to Human Colorectal Cancer. *Science* 1993 **260** : 810-812.
- PHELAN C, LANCASTER J, TONIN P et al. Mutation analysis of BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nature Genet* 1996 **13** : 120-122.
- PORTER D, COHEN B, WALLACE M, SMYTH E, CHETTY U, DIXON J et al. Breast cancer incidence, penetrance and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Br J Surg* 1994 **81** : 1512-1515.
- PORTER D, DIXON M, SMYTH E, STEEL C. Breast cancer survival in BRCA1 carriers. *Lancet* 1993 **341** : 184-185.
- PROLLA TA, PANG Q, ALANI E, KOLODNER RD, MICHAEL LR. MLH1, PMS1, and MSH2 Interactions During the Initiation of DNA Mismatch Repair in Yeast. *Science* 1994 **265** : 1091-1093.
- RAO VN, SHAO N, AHMAD M, REDDY ESP. Antisense RNA to the putative tumor suppressor gene BRCA1 transforms mouse fibroblasts. *Oncogene* 1996 **12** : 523-528.

REBBECK T, COUCH F, KANT J et al. Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer : role of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 547-553.

ROA B, BOYD A, VOCIK KC. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nature Genet* 1996 **14** : 185-187.

ROMEO G, RONCHETTO P, LUO Y et al. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994 **367** : 377-378.

RUBIN S, 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.

SAURIN A, BORDEN L, BODDY M, FREEMONT P. Does this have a familiar ring ? *Trends Biochem Sci* 1996 **21** : 208-214.

SAVITSKY K, BAR-SHIRA A, GILAD S et al. A Single Ataxia Telangiectasia Gene with a product similar to PI-3 Kinase. *Science* 1995 **268** : 1749-1753.

SCHRAG D, KUNTZ K, GARGER J, WEEKS J. Decision analysis - Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *New Engl J Med* 1997 **336** : 1464-1471.

SCULLY R, ANDERSON S, CHAO D, WEI W, YE L, YOUNG R et al. BRCA1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme. *Proc Natl Accad Sci USA* 1997 **94** : 5605-5610.

SCULLY R, CHEN J, OCHS R, KEEGAN K, HOEKSTRA M, FEUNTEUN J, LIVINGSTON D. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell* 1997 **90** : 425-435

SCULLY R, CHEN J, PLUG A et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997 **88** : 265-275.

SCULLY R, GANESAN S, BROWN M et al. Location of BRCA1 in human breast and ovarian cancer cells. *Science* 1996 **272** : 123-126.

SEITZ S, ROHDE K, BENDER E, NOTHNAGEL A, KÖBLE, K, SCHLAG P, SCHERNECK S. Strong indication for a breast cancer susceptibility gene on chromosome 8p12-p22 : linkage analysis in German breast cancer families. *Oncogene* 1997 **14** : 741-743.

SERVICE RF. Stalking the Start of Colon Cancer. *Science* 1994 **263** : 1559-1560.

SHAO N, CHAI Y, SHYAM E, REDDY P, RAO V. Induction of apoptosis by the tumor suppressor protein BRCA1. *Oncogene* 1996 **13** : 1-7.

SHARAN S, MORIMATSU M, ALBRECHT U, LIM D, REGEL E, DINH C et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature* 1997 **386** : 804-810.

SHARAN S, WIMS M, BRADLEY A. Murine Brca1 : sequence and significance for human missense mutations. *Hum Mol Genet* 1995 **4** : 2275-2278.

SHIBATA D, PEINADO MA, IONOV Y, MALKHOSYAN S, PERUCHO M. Genomic instability in repeated sequence is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nature Genet* 1994 **6** : 273-281.

SOBOL H. Hérité et cancers. *Rev Prat* 1993 **43** : 480-486.

SOBOL H, BIRNBAUM D, EISINGER F. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene. *Lancet* 1994 **344** : 1151-1152.

SOBOL H, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LONGY M, JACQUEMIER J, BIRNBAUM D. Histoprognotic grade in hereditary breast cancer : is inheritance linked to BRCA1 a bad prognostic factor ? In : H Müller, R Scott, W Weber, (Ed), *Hereditary Cancer*. Basel : Karger, 1996, pp 11-18.

SOBOL H, MAZOYER S, NAROD S et al. Genetic heterogeneity of early onset familial breast cancer. *Hum Genet* 1992 **89** : 381-383.

SOBOL H, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC- DE PAILLERETS B et al. BRCA1-p53 relationship in hereditary breast cancer. *Int J Oncol* 1997 **10** : 349-353.

SOBOL H, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC-DE-PAILLERETS B et al. Intrafamilial segregation of histoprognotic grade in BRCA1-associated breast cancer. *J Clin Ligand Ass* 1996 **19 (Supp)** : 24-32.

SOBOL H, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC-DE-PAILLERETS B et al. Truncation at conserved terminal regions of BRCA1 protein is associated with highly proliferating hereditary breast cancers. *Cancer Res* 1996 **56** : 3216-3219.

SOBOL H, STOPPA-LYONNET D, GUINEBRETIERE J-M, BRESSAC-DE PAILLERETS B, PEYRAT J-P, LONGY M et al. BRCA1-associated breast cancer : clinical, morphological, and molecular features. In : J Utsunomiya ed. *Proceedings of the UICC Symposium Familial Cancer and Prevention - Molecular Epidemiology*. New York, John Wiley & sons, 1998 : sous presse.

SRIVASTAVA S, ZOU Z, PIROLLO K, BLATTNER W, CHANG H. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990 **348** : 747-749.

STEPHENSON J. Study shows mastectomy prevents breast cancer in high-risk women. *J Am Med Assoc* 1997 **227** : 1424-1422.

STREICHEN-GERSDORF E, GALLION H, FORD D et al. Familial site-specific ovarian carcinoma is linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : 870-875.

STRUEWING J, HARTGE P, WACHOLDER S, BAKER S, BERLIN M, MCADAMS M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1401-1408.

SUGIMURA T, INOUE R, OHGAKI H, USHIJIMA T, CANZIAN F, NAGAO M. Genetic polymorphisms and susceptibility to cancer development. *Pharmacogenetics* 1995 5 : S161-S165.

SUN C, LENOIR G, LYNCH H, NAROD S. In-situ breast cancer and BRCA1. *Lancet* 1996 348 : 408.

SUN X, JOHANNSSON O, HAKANSSON S et al. A novel p53 germline alteration identified in a late onset breast cancer kindred. *Oncogene* 1996 13 : 407-411.

SWIFT M, REITNAVER P, MORRELL D, CHASE C. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987 314 : 1289-1294.

TAGVITIAN S, SIMARD J, ROMMENS J et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 1996 12 : 333-337.

THE BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM. Pathology of familial breast cancer : differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997 349 1505-1510.

THEILLET C, BIRNBAUM D. Oncogenes, anti-oncogenes et cancers du sein. In : Bellon (Ed.), Cancer du sein 20 ans de progrès. Paris, Publications Médicales Internationales, 1993, pp 35-51. vol 1.

THOMPSON ME, JENSEN RA, OBERMILLER PS, PAGE DL, HOLT JT. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nature Genet* 1995 9 : 444-450.

THORLACIUS S, OLAFSDOTTIR G, TRYGVADOTTIR L et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genet* 1996 13 : 117-119.

THORLACIUS S, TRYGGVADOTTIR L, OLAFSDOTTIR G et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary breast cancer. *Lancet* 1995 346 : 544-545.

TIRKKONEN M, JOHANNSSON O, AGNARSSON B, OLSSON H, INGVARSSON S, KARHU R et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumor progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations. *Cancer Res* 1997 57 : 1222-1227.

TONIN P, GHADIRIAN P, PHELAN C et al. A large multisite cancer family is linked to BRCA2. *J Med Genet* 1995 32 : 982-984.

VARLEY J, SWALLOW J, BRAMAR W et al. Alterations to either c-ERB B2 (neu) or c-MYC proto-oncogenes in breast carcinoma correlate with poor short term prognosis. *Oncogene* 1987 1 : 423-430.

VORECHOVSKY C, RASIO D, LUO L et al. The ATM gene and susceptibility to breast cancer : analysis of 38 breast tumors reveals no evidence for mutation. *Cancer Res* 1996 56 : 2726-2732.

- VORECHOVSKY I, LUO L, LINDBLOM A, NEGRINI M, WEBSTER D, CROCE C et al. ATM mutations in cancer families. *Cancer Res* 1996 **56** : 4130-4133.
- WALF J. Metabolic factors in cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1990 **9** : 435-437.
- WANG Q, LASSET C, SOBOL H, OZTURK M. Evidence of a hereditary p53 syndrome in cancer prone families. *Int J Cancer* 1996 **65** : 554-557.
- WEINBERG RA. Tumor Suppressor Genes. *Science* 1991 **254** : 1138-1146.
- WILLIAMS BO, JACKS T. Mechanisms of carcinogenesis and the mutant mouse. *Curr Opin Genet Develop* 1996 **6** : 65-70.
- WILSON C, PAYTON M, ELLIOTT G et al. Differential subcellular localization, expression and biological toxicity of BRCA1 and the splice variant BRCA1- Δ 11b. *Oncogene* 1997 **14** : 1-16.
- WILSON C, PAYTON M, PEKAR S et al. BRCA1 protein products : antibody specificity... *Nature Genet* 1996 **13** : 264-265.
- WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 **378** : 789-792.
- WOOSTER R, MANGION J, EELES R et al. A germ-line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nature Genet* 1992 **2** : 132-134.
- WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MANGION J et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. *Science* 1994 **265** : 2088-2090.

8

Méthodes pour la détection de mutations inconnues : applications aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*

M. TOSI

La plupart des maladies génétiques sont très hétérogènes au niveau moléculaire. Les méthodes de diagnostic simples, applicables aux mutations déjà connues, sont donc uniquement utilisables pour un criblage préliminaire, lorsque les quelques mutations récurrentes ont déjà été identifiées.

Le choix de la méthode la plus appropriée pour détecter les mutations inconnues dépend de l'équipement et des habitudes du laboratoire ainsi que des marges d'insuccès que l'on accepte de tolérer (Cotton, 1993 ; Grompe, 1993). De nombreux gènes impliqués dans des pathologies génétiques occupent, comme *BRCA1* et *BRCA2*, des régions de très grande taille. Lorsqu'il s'agit de valider l'hypothèse que l'altération d'un gène est responsable d'une pathologie, on préfère souvent utiliser des méthodes rapides, mais non exhaustives, qui ne garantissent pas la détection de toutes les mutations. Les exigences seront bien différentes dans le cadre d'une procédure diagnostique.

La recherche de mutations germinales des gènes de prédisposition au cancer du sein s'inscrit dans une réalité clinique et biologique parfois complexe (voir chapitres précédents). Bien que certaines caractéristiques commencent à se dégager, on manque souvent d'éléments objectifs permettant de distinguer les cas héréditaires et les cas sporadiques. D'autre part, les analyses de liaison génétique ont une place limitée dans la pratique courante, car elles dépendent de l'accès à de nombreux sujets et car elles peuvent être prises en défaut, par exemple par la présence de cas sporadiques dans les familles et même par des situations, rares mais déjà décrites (Stoppa-Lyonnet et coll., 1996), de double hérédité. Certains éléments peuvent orienter dans le choix du gène à tester en priorité. Les mutations germinales du gène *BRCA1* sont les plus fréquentes et prédisposent à la majorité des cancers familiaux du sein et de l'ovaire. Les mutations du gène *BRCA2* sont plus fréquentes dans les populations anglo-saxonnes et nordiques. La présence dans la famille de cancers du sein chez l'homme suggère la présence d'une mutation dans *BRCA2*.

En conséquence, on privilégiera les techniques de recherche de mutations, en criblant les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le plus souvent dans cet ordre. Comme ces gènes ont une taille importante et que les mutations sont dispersées, il convient de réfléchir au choix optimal des techniques de détection de mutations inconnues.

Le séquençage direct de l'ADN, manuel ou à l'aide d'un séquenceur automatique, peut être utilisé pour chercher directement les mutations inconnues. Les mutations à l'état hétérozygote sont mieux détectées en séquençage manuel qu'en séquençage automatique. Le séquençage direct manuel, en utilisant la radioactivité, a été utilisé dans de nombreux travaux, et a permis notamment de décrire un grand nombre de mutations dans le gène *BRCA1* (Shattuck-Eidens et coll., 1995). Cependant, dans une perspective de diagnostic de routine, ni le séquençage direct manuel, ni le séquençage direct automatique, ne semblent représenter la solution idéale pour le criblage de gènes complexes et de grande taille, et ceci pour des raisons de fiabilité, de temps de travail et de coût.

Il est donc préférable d'utiliser d'abord une ou plusieurs méthodes de criblage (voir les Tableaux 8-I à 8-III) et d'établir ensuite, par séquençage ciblé, la nature précise du changement. Nous allons d'abord examiner les caractéristiques de ces méthodes et leurs limites. La contribution de chacune au diagnostic des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, ainsi que les stratégies proposées et/ou prévisibles pour un criblage optimal de ces gènes seront discutées à la fin de ce chapitre.

Tableau 8-I Abréviations utilisées pour les méthodes décrites

Techniques		Références
SSCP	<i>Single-Strand Conformation Polymorphism</i>	Orita, 1989
HMA	<i>Heteroduplex Mobility Assay (Heteroduplex Analysis)</i>	White, 1992
CSGE	<i>Conformation Sensitive Gel Electrophoresis</i>	Ganguly, 1993
DGGE	<i>Denaturing Gradient Gel Electrophoresis</i>	Sheffield, 1989
CCM	<i>Chemical Cleavage of Mismatches</i>	Cotton, 1988
ECM	<i>Enzymatic Cleavage of Mismatches</i>	Youil, 1995
FAMA	<i>Fluorescence Assisted Mismatch Analysis</i>	Verpy, 1994
PTT	<i>Protein Truncation Test (in vitro Transcription/Translation)</i>	Hogervorst, 1995
HDOA	<i>High Density Oligonucleotide Arrays</i>	Hacia, 1996

Détection de mutations dans des produits de PCR de petite taille, sans localisation précise

Le tableau 8-II présente un bilan des méthodes qui permettent de détecter les mutations inconnues dans des fragments-cible de petite taille.

Parmi les méthodes les plus utilisées (étant donné qu'elles sont relativement faciles à mettre en œuvre), l'électrophorèse d'ADN simple brin ou SSCP

Tableau 8-II Méthodes pour le criblage de fragments d'ADN plus courts que 500 paires de bases

Techniques	Taille limite ¹	Efficacité	Localisation	Mise en œuvre/contraintes
SSCP	250	moyenne	non	Facile
HMA, CSGE	400-800	moyenne à bonne	non	Facile
DGGE	500	bonne	non	Rapide, demande une analyse informatique de chaque région
Séquençage automatique sans pré-criblage	500	très bonne, sauf pour hétérozygotes	oui	Laborieux et cher pour gènes de grande taille

¹ On indique, en paires de bases, la taille limite actuelle pour une détection efficace.

(*single-strand conformation polymorphism*) (Orita et coll., 1989) exploite la variation de la mobilité électrophorétique de molécules d'ADN simple brin, suite à la présence d'une mutation et au changement de conformation qui en résulte. Lorsqu'il s'agit de chercher des mutations inconnues dans des fragments d'une longueur supérieure à 250 paires de bases (pb), le pouvoir de détection de cette méthode diminue rapidement avec la taille (Sheffield et coll., 1993). Cependant, des produits de PCR de plus grande taille peuvent être coupés par un mélange approprié d'enzymes de restriction, de façon à réduire à 200 pb la taille moyenne des fragments analysés par SSCP.

- L'électrophorèse d'ADN hétéroduplexe, dite HMA (*Heteroduplex Mobility Assay*), permet de détecter les mutations par la présence de mésappariements qui influencent la mobilité dans des conditions particulières d'électrophorèse des molécules double-brin (White et coll., 1992). On dit ADN hétéroduplexe l'ADN double brin, obtenu après dénaturation et renaturation d'un mélange de fragments homologues d'ADN normal et mutant. A l'endroit d'une mutation, cet ADN hétéroduplexe contiendra une ou plusieurs bases mésappariées ou non-appariées. De bons résultats ont été rapportés pour des fragments de 300-400 pb. Plusieurs variations de la méthode HMA ont été proposées. Par exemple, une méthode appelée CSGE (*Conformation Sensitive Gel Electrophoresis*) permettrait de détecter les mésappariements dans des fragments d'ADN d'environ 800 pb (Ganguly et coll., 1993) ; ainsi les mutations germinales du gène *BRCA2* ont été étudiées récemment, en utilisant cette méthode (Couch, Farid et coll., 1996). Pour couvrir tous les exons et les bornes exon/intron, le gène *BRCA2* a été subdivisé en 27 régions, d'une taille comprise entre 250 et 550 pb, qui ont été amplifiées par PCR. On remarque que, dans cette étude, le nombre de fragments chevauchants utilisés pour cribler l'exon central de grande taille de *BRCA2* (exon 11) a été « réduit » à 15, tandis que dans d'autres études 24 réactions différentes de PCR étaient nécessaires (Lancaster et coll., 1996) pour cribler le même exon.

- La méthode dite DGGE (*denaturing gradient gel electrophoresis*) a été appliquée avec succès à de nombreux gènes (Sheffield et coll., 1989 ; Fanen et

coll., 1992 ; Hamelin et coll., 1993 ; Costes et coll., 1993 ; Olschwang et coll., 1993). Elle permet la détection efficace de mutations dans des fragments de taille inférieure à 500 pb environ, mais demande une adaptation à chaque nouvelle région, qui peut être assez longue. En effet, le choix des conditions d'électrophorèse dépend, pour chaque région amplifiée, d'une étude informatique approfondie des domaines de stabilité de la séquence. Lorsque ces conditions sont bien établies, cette méthode est à la fois rapide et très efficace. La méthode DGGE est aussi utilisée pour le diagnostic des mutations dans le gène *BRCA1* (Stoppa-Lyonnet et coll., 1997).

Recherche de mutations au niveau génomique ou au niveau de l'ARN messager

Le choix dépend de façon importante de la taille et de la structure du gène cible. Dans certaines situations la complexité de la cible peut être réduite en limitant l'analyse aux régions codantes (si l'ARN messager correspondant est présent, même à des taux faibles, dans les cellules circulantes) de façon à permettre l'utilisation de l'amplification enzymatique, par RT-PCR (transcriptase inverse-Réaction de polymérisation en chaîne). Les méthodes qui permettent de cribler des produits de PCR de grande taille, et que nous allons décrire plus loin, présentent un avantage considérable lorsque la recherche est au niveau de l'ARN.

Toutefois, les techniques basées sur l'analyse de l'ARN messager sont très dépendantes de la qualité des préparations d'ARN et de la quantité de l'ARN messager dans les cellules circulantes. Il faudra donc porter une attention particulière au mode de prélèvement, au conditionnement et au transport, et il faudra tenir compte de l'état du malade dont le prélèvement sanguin pourrait par exemple présenter une cellularité faible.

De plus, dans les situations hétérozygotes, une recherche limitée aux séquences exprimées au niveau de l'ARN comporte un risque non négligeable d'insuccès à cause de l'interférence du produit normal. Lorsque la recherche de mutations est faite par RT-PCR sur l'ARN messager, il est donc important de vérifier que la méthode de criblage choisie est capable de détecter les variations nucléotidiques portées par un ARN messager rare. On peut par exemple exploiter des polymorphismes dans les exons pour vérifier s'il y a déséquilibre quantitatif de l'expression des deux allèles, au niveau des ARN messagers. Un tel déséquilibre suggère la présence de mutations, qui conduisent à une forte diminution ou même à l'absence de l'ARN messager correspondant (et qui peuvent être dans les introns, les régions de régulation ou même dans la séquence codante).

Méthodes permettant le criblage de fragments d'ADN de grande taille

Les méthodes disponibles pour le criblage de produits de PCR de grande taille sont résumées sur le tableau 8-III. On remarquera une caractéristique commune à la plupart de ces méthodes, c'est-à-dire la possibilité de localiser la mutation à l'intérieur du fragment cible (à des degrés différents de précision).

Tableau 8-III Méthodes pour le criblage de fragments d'ADN de grande taille

	Limite ¹	Efficacité	Localisation	Mise en œuvre/contraintes
PTT	2 500 pb	bonne, pour les terminaisons de la synthèse protéique	approximative	Demande plusieurs étapes
CCM	2 000 pb	bonne	oui	Synthèse de sondes radioactives (sauf Haris et coll., 1994 et Verpy et coll., 1994)
ECM	1 500 pb	bonne	oui	Simple
FAMA	1 500 pb	très bonne	oui	Utilisation d'un détecteur de fluorescence (séquenceur)
HDOA	?	bonne	oui	Technologie en développement

¹Non indique, en paires de bases, la taille limite approximative actuelle pour une détection efficace.

- Lorsqu'une partie importante de la séquence codante peut être amplifiée par PCR, sur l'ARN messager, ou sur un exon de grande taille, un premier criblage peut être effectué par transcription et traduction *in vitro* (PTT = *Protein Truncation Test*). Un promoteur artificiel pour une polymérase procaryote et un site artificiel d'initiation de la traduction sont introduits, lors de l'amplification par PCR, à l'extrémité 5' du brin sens de chaque fragment. Dans un contexte de recherche, cette méthode a par exemple été utilisée pour trouver la mutation *Tfm* dans le récepteur des androgènes de souris (Gaspar et coll., 1991). Plus récemment, elle a été appliquée à la détection des mutations d'arrêt de la synthèse protéique, par exemple dans les gènes *APC* (Powell et coll., 1993) et *BRCA1* (Hogervorst et coll., 1995).

Des techniques d'hybridation sur des « puces d'ADN » (ainsi appelées par analogie avec les microprocesseurs de l'informatique) sont à l'état de développement (voir au tableau 8-I, HDOA pour *High Density Oligonucleotide Arrays*). Mises à part ces nouvelles techniques d'hybridation, qui sont toujours à l'étude, seules les méthodes basées sur la reconnaissance de mésappariements et le criblage partiel par synthèse protéique *in vitro* permettent actuellement la détection efficace de mutations inconnues dans des fragments d'ADN d'une taille supérieure à 1 000 paires de bases.

On peut par exemple mettre en évidence les mésappariements dans des molécules double brin hybrides ARN : ADN, dans lesquelles un ARN synthétique radiomarké représente la séquence de référence et une RNase est

utilisée pour le couper, aux endroits des mésappariements. Dans les premières études l'efficacité de détection était de 50 % seulement – en utilisant la RNase A (Myers et coll., 1995) – mais une meilleure efficacité de détection est obtenue en utilisant d'autres RNases ou des combinaisons de RNases. Cette méthode est peu utilisée, car d'autres méthodes de détection des mésappariements, chimiques ou enzymatiques, sont plus fiables.

- Parmi ces méthodes, celle qui a été utilisée avec plus de succès est la technique dite CCM (*Chemical Cleavage of Mismatches*). Les mésappariements dans des molécules d'ADN double brin sont détectés par modification chimique des cytosines ou des thymines non appariées ou mésappariées et par clivage, dans un milieu basique, du brin d'ADN au niveau de la base modifiée (Cotton et coll., 1988). Dans sa version originale, cette technique présente l'inconvénient d'associer l'utilisation de la radioactivité et de certains produits qui peuvent être toxiques. De plus, malgré une efficacité de détection élevée, certains mésappariements dans un contexte particulier (notamment les mésappariements T.G) pouvaient échapper à la détection (Smoker et Cotton, 1993). Récemment, la fluorescence a remplacé le marquage radioactif dans plusieurs applications de la méthode CCM (Haris et coll., 1994 ; Rowley et coll., 1995).

- Une méthode plus sensible (Verpy et coll., 1994), appelée FAMA (*Fluorescence Assisted Mismatch Analysis*), élimine plusieurs limites des méthodes basées sur le clivage de mésappariements, grâce à l'utilisation d'une nouvelle stratégie de marquage fluorescent. La méthode FAMA se prête particulièrement bien à l'étude de mutations à l'état hétérozygote, mais elle est aussi facilement adaptable à des situations homozygotes (Verpy et coll., 1996) ou hémizygotés (Germain et coll., 1996). La région choisie, d'une taille comprise entre 500 et 1 500 pb, est amplifiée par PCR à partir d'un échantillon d'ADN génomique ou d'ADN complémentaire (si la recherche est faite au niveau de l'ARN). Dans une deuxième PCR, les fragments produits sont marqués à leurs extrémités avec des fluorescences spécifiques pour le brin sens et pour le brin antisens. On dénature et renature ces fragments d'ADN double-brin, qui contiennent à la fois les produits d'amplification de l'allèle normal et de l'allèle mutant. Deux types d'ADN hétéroduplex sont alors formés, chacun représentant 1/4 des molécules. Le clivage des mésappariements est effectué de façon efficace, précise et facilement reproductible en utilisant un protocole simplifié de clivage chimique (Tosi et coll.). Des méthodes de clivage enzymatiques proposées récemment (mais non encore établies parfaitement) (Lu et Hsu, 1992 ; Youil et coll., 1995 ; Mashal et coll., 1995 ; Smith et Modrich, 1996) devraient profiter, dans l'avenir, de la même stratégie de marquage fluorescent. Les produits des réactions de clivage sont analysés dans un séquenceur automatique, qui détecte quantitativement les ADN simple-brin marqués par différentes fluorescences et en détermine la taille (programme GENESCANTM du séquenceur d'ADN de Perkin Elmer/ABD). Outre l'avantage d'utiliser des marquages fluorescents à la place de la radioactivité, cette méthode permet d'augmenter de façon importante l'efficacité de détection,

car tous les produits de PCR sont marqués (brins sens et antisens de l'allèle normal et de l'allèle mutant). Le marquage de chaque brin d'ADN avec une fluorescence différente permet aussi de superposer les tracés de plusieurs pistes du même gel et de les comparer. Les mutations sont ainsi détectées même en présence d'un excès important (environ 10 fois) de la séquence normale, ce qui peut être le cas, lors d'un criblage au niveau de l'ARN, ou lors de la recherche de mutations somatiques. De plus, la stabilité de la fluorescence permet une organisation optimale du travail, car le marquage fluorescent peut avoir lieu dans tout laboratoire. De ce fait, les produits de PCR marqués à la fluorescence peuvent être envoyés à un service central pour être analysés dans un séquenceur automatique. Les progrès récents de l'informatique permettent un retour rapide soit des données brutes, soit de leur interprétation. Les modifications apportées récemment au protocole de clivage chimique (Tosi et coll., 1997) ont d'ailleurs permis d'éliminer les craintes qui étaient associées autrefois à la toxicité de certains produits utilisés.

Perspectives concernant la détection de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Quelques mutations récurrentes, avec une fréquence importante, ont été décrites dans *BRCA1* (par exemple, 185delAG dans l'exon 2, 4184del4bp dans l'exon 11 et 5382insC dans l'exon 20 ; Couch et coll., 1996). On peut donc envisager un criblage préliminaire de ces mutations et éventuellement d'autres mutations récurrentes.

La méthode idéale pour chercher les mutations inconnues devrait être à la fois :

- fiable à 100 %,
- d'utilisation facile,
- économique,
- capable de cribler un grand nombre d'échantillons.

Pour certaines méthodes les limites de détection sont bien documentées : la taille des fragments-cibles utilisés en SSCP doit être par exemple inférieure à 250 pb, afin de réduire le risque de faux négatifs. Pour chaque gène complexe (ou ARN messager de grande taille), comme dans le cas des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le nombre d'amplifications nécessaires est donc très grand. Outre le problème de l'efficacité de détection, qui n'est pas absolue, la nécessité de réaliser un grand nombre d'amplifications pour chaque individu à tester peut représenter un inconvénient majeur dans une perspective d'application au diagnostic, malgré l'avantage apparent de la simplicité et la rapidité de mise en œuvre.

La possibilité de cribler des fragments d'ADN d'1 kb ou plus est intéressante, notamment dans les cas relativement fréquents de gènes qui, comme *BRCA1*

et *BRCA2*, contiennent un ou plusieurs exons de grande taille ou assez rapprochés pour être amplifiés en une seule PCR. Par exemple, des études en cours dans notre laboratoire, utilisant la méthode FAMA, ont montré que 5 produits de PCR chevauchants permettent de cribler l'exon 11 du gène *BRCA2* (4 pour l'exon 11 de *BRCA1*, qui est plus court). Cette méthode a une très grande efficacité de détection (pratiquement 100 %) et fournit la position précise de la mutation.

Plusieurs méthodes enzymatiques (Lu et Hsu, 1992 ; Youil et coll., 1995 ; Mashal et coll., 1995 ; Smith et Modrich, 1996) sont à l'étude dans différents laboratoires, et devraient être d'utilisation plus rapide. En général ces méthodes présentent encore plusieurs inconvénients, notamment la grande variabilité de l'intensité de clivage (selon le type de mésappariement et le contexte nucléotidique) et la tendance à produire parfois des clivages intenses, également sur les témoins d'ADN homoduplex.

La réalisation de « tests d'ADN » dans le cadre de la prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire est rendue complexe par l'existence d'une hétérogénéité génétique et par la taille des gènes impliqués. L'hétérogénéité génétique implique de cribler plusieurs loci (*BRCA1*, *BRCA2* et, éventuellement d'autres). L'interprétation des résultats négatifs à un locus donné est donc cruciale, avant de passer au criblage du locus suivant. Dans le cadre d'une procédure diagnostique, il est donc important d'utiliser des méthodes ayant une efficacité optimale de détection, et donc, si possible, sans faux négatifs. En effet, contrairement aux situations « simples », où la totalité des mutations est attendue à un seul locus, l'utilisation successive d'une méthode rapide, mais avec une efficacité limitée, suivie d'une méthode plus performante pour réexaminer les patients négatifs au premier criblage ne serait pas appropriée dans ce contexte (Cotton, 1996). Par exemple, hormis les situations rares où une liaison génétique a été établie, la probabilité que la mutation soit dans le gène *BRCA1*, est inférieure à 50 %, même lorsque l'histoire familiale suggère fortement une prédisposition (elle est plus élevée dans les familles de cancer sein-ovaire). Les doutes sur les résultats négatifs obligeraient donc à réexaminer, avec une méthode plus performante, plus de la moitié des patients.

Les nombreux travaux publiés, concernant notamment *BRCA1*, montrent néanmoins qu'un grand nombre de mutations a été détecté soit par l'utilisation d'une seule technique, soit, le plus souvent, par des combinaisons de plusieurs méthodes. Le séquençage direct, et les méthodes SSCP, HMA ou PTT, ont été de loin les plus utilisées. Elles ont probablement un bon pouvoir de détection pour les mutations de type micro-insertion ou micro-délétion, qui sont les plus fréquentes dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, mais une fraction non négligeable des substitutions nucléotidiques pourrait échapper à la détection. L'utilisation parallèle de plusieurs techniques est possible (voir par exemple une discussion récente dans Serova, 1996), mais risque d'être plus laborieuse que le choix, pour chaque locus, d'une seule méthode assurant

une détection optimale. Un autre élément important dans la définition de stratégies de criblage applicables au diagnostic est d'ordre pratique et économique, car la grande taille des régions à cribler et la multitude des gènes qui devront être examinés ont tendance à multiplier de façon exorbitante, pour chaque individu, le nombre de réactions de PCR à effectuer et à analyser. Ce chiffre peut être réduit au moins 5 fois, en utilisant des méthodes (CCM, FAMA) capables de cribler efficacement des produits de PCR dont la taille se situe entre 1,2 kb et 1,5 kb.

Le développement complet et la commercialisation éventuelle des « puces d'ADN » (voir les tableaux 8-I et 8-III, méthode HDOA) pourrait permettre un criblage des mutations encore plus rapide. Comme il a été montré dans une étude préliminaire, l'utilisation d'environ 10^5 oligonucléotides immobilisés sur une surface de l'ordre du centimètre carré permet déjà le criblage d'une partie du gène *BRCA1* (Hacia et coll., 1996).

Enfin, on ne doit pas oublier la possibilité que la lésion moléculaire cherchée peut échapper, par sa nature même, à des stratégies basées sur le seul criblage des exons et de leurs bornes. Des délétions d'exons à l'état hétérozygote peuvent par exemple passer inaperçues. Afin d'assurer leur détection il faudrait effectuer des analyses structurales de l'ADN, de type Southern blot, ou exploiter la possibilité récente d'amplifier par PCR des régions de grande taille (jusqu'à 10 kb environ), permettant donc au moins de mettre en évidence les délétions internes de quelques kilobases.

Des éléments situés en dehors des régions qui sont étudiées couramment, en particulier dans les régions extragéniques qui définissent le taux de transcription et sa précision d'initiation (régions promotrices), peuvent également être affectés. L'utilisation parallèle d'analyses qualitatives et quantitatives au niveau de l'ARN messager devrait cependant mettre en évidence la plupart de ces anomalies. Par ailleurs, les méthodes de criblage mutationnel de régions cibles de grande taille (par exemple la méthode FAMA) offrent maintenant la possibilité d'étudier plus facilement les régions régulatrices extragéniques (Verpy et coll., 1996).

BIBLIOGRAPHIE

COSTES B, GIRODON E, GHANEM N, CHASSIGNOL M, THUONG NT, DUPRET D and GOOSSENS M. Psoralen-modified oligonucleotide primers improve detection of mutations by denaturing gradient gel electrophoresis and provide an alternative to GC-clamping. *Hum Molec Genet* 1993 2 : 393-397

COTTON RGH. Current methods of mutation detection. *Mutation Research*. 1993, 285 : 125-144. GROMPE M. The rapid detection of unknown mutations in nucleic acids. *Nature Genet* 1993 5 : 111-117

COTTON RGH, RODRIGUEZ NR and CAMPBELL RD. Reactivity of cytosine and thymine in single-base-pair mismatches with hydroxylamine and osmium tetroxide and its application to the study of mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 **85** : 4397-4401

COTTON RGH. Detection of unknown mutations in DNA : a catch-22. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 289-291

COUCH JC, FARID LM, DE SHANO ML, TAVTIGIAN SV et al. BRCA2 Germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nature Genet* 1996 **13** : 123-125

COUCH FJ, WEBER BL. Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. *Hum Mutat* 1996 **8** : 8-18

FANEN P, GHANEM N, VIDAUD M, BESMOND C, MARTIN J, COSTES B, PLASSA F and GOOSSENS M. Molecular characterization of cystic fibrosis : 16 novel mutations identified by analysis of the whole cystic fibrosis conductance transmembrane regulator (CFTR) coding regions and splice site junctions. *Genomics* 1992 **13** : 770-776

GANGULY A, M ROCK and D PROCKOP J. Conformation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments : evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 **90** : 10325-10329

GASPAR M-L, MEO T, BOURGAREL P, GUENET J-L and TOSI M. A single base deletion in the Tfm androgen receptor gene creates a short-lived messenger RNA that directs internal translation initiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 **88** : 8606-8610

GERMAIN D, BIASOTTO M, TOSI M, MEO T, KAHN A and POENARU L. Fluorescence-Assisted Mismatch Analysis (FAMA) for exhaustive screening of the α -galactosidase A gene and detection of carriers in Fabry disease. *Hum Genet* 1996 **98** : 719-726

HACIA JG, BRODY LC, CHEE MS, FODOR SPA and COLLINS FS. Detection of heterozygous mutations in BRCA1 using high density oligonucleotide arrays and two-colour fluorescence analysis. *Nature Genet* 1996 **14** : 441-447

HAMELIN R, JEGO N, LAURENT-PUIG P, VIDAUD M and THOMAS G. Efficient screening of p53 mutations by denaturing gradient gel electrophoresis. *Oncogene* 1993 **8** : 2213-2220

HARIS JI, BENTLEY DR, GIANNELLI F. Mutation detection by fluorescent chemical cleavage : application to hemophilia B. *PCR Methods and Applications* 1994 **3** : 268-271

HOGERVORST FB, CORNELIS RS, BOUT M, VAN VLIET M, OOSTERWIJK JC, OLMER R, BAKKER B, KLIJN JG, VASEN HF, MEIJERS-HEIJBOER H et al. Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. *Nature Genet* 1995 **10** : 208-212

LANCASTER JM, WOOSTER R, MANGION J, PHELAN CM, COCHRAN C, GUMBS C et al. BCRA2 mutations in primary breast and ovarian cancers. *Nature Genet* 1996 **13** : 238-240

LU AL, HSU IC. Detection of single DNA base mutations with mismatch repair enzyme. *Genomics* 1992 **14** : 249-255

MASHAL RD, KOONTZ and SKLAR J. Detection of mutations by cleavage of DNA duplexes with bacteriophage resolvases. *Nature Genet* 1995 **9** : 177-183

MYERS RM, LARIN Z and MANIATIS T. Detection of single base substitutions by ribonuclease cleavage at mismatches in RNA : DNA duplexes. *Science* 1985 **230** : 1242-1246

OLSCHWANG S, TIRET A, LAURENT-PUIG P, MULERIS M, PARC R, THOMAS G. Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell* 1993 **75** : 959-968

ORITA M, IWAHANA H, KANAZAWA H, HAYASHI K, SEKIYA T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 **86** : 2766-2770

POWELL SM, PETERSEN GM, KRUSH AJ, VOGELSTEIN B and KINZLER KW. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993 **329** : 1982-1987

ROWLEY G, SAAD S, GIANNELLI F and GREEN PM. Ultrarapid mutation detection by multiplex, solid-phase chemical cleavage. *Genomics* 1995 **30** : 574-582

SEROVA O, MONTAGNA M, TORCHARD D, NAROD SA, TONIN P, SYLLA B, LYNCH HT, FEUNTEUN J, LENOIR GM . A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1996 **58** : 42-51

SHATTUCK-EIDENS D, McCLURE M, SIMARD J, LABRIE F, NAROD S, COUCH F, HOSKINS K, WEBER B, CASTILLA L, ERDOS M et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. *JAMA* 1995 **273** : 535-541

SHEFFIELD VC, BECK JS, KWITEK AE, SADSTROM DW and STONE EM. The sensitivity of single-strand conformation polymorphism analysis for detection of single base substitutions. *Genomics* 1993 **16** : 325-332

SHEFFIELD VC, COX DR, LERMAN LS and MYERS RM. Attachment of a 40-base-pair G + C-rich sequence (GC-clamp) to genomic DNA fragments by the polymerase chain reaction results in improved detection of single-base changes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 **86** : 232-236

SMITH J and MODRICH P. Mutation detection with MutH, MutL and MutS mismatch repair proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 **93** : 4374-4379

SMOKER PM and COTTON RGH. The use of chemical reagents in the detection of DNA mutations. *Mutation Res* 1993 **288** : 65-77

STOPPA-LYONNET D, FRICKER J-M, ESSIUX L, PAGES S, LIMACHER J-M, SOBOL H, LAURENT-PUIG P and THOMAS G. Segregation of two BRCA1 mutations in a single family. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 479-481

STOPPA-LYONNET D, LAURENT-PUIG P, ESSIUX L, PAGES S, ITHIER G, LIGOT L et al. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. *Am J Hum Genet* 1997 **60** : 1021-1030

TOSI M, VERPY E and MEO T. Fluorescence-Assisted Mismatch Analysis (FAMA) for the chemical detection and identification of mutations. In : C Seidman, D Moiz et D Smith, *Current Protocols in Human Genetics*, J Wiley and sons (Eds), New York, 1997, 7.8.1-7.8.11

VERPY E, BIASOTTO M, BRAI M, MISIANO G, MEO T and TOSI M. Exhaustive mutation scanning by fluorescence assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 308-319

VERPY E, BIASOTTO M, MEO T and TOSI M. Efficient detection of point mutations in color-coded strands of target DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 **91** : 1873-1877

WHITE MB, M CARVALHO, D DERSE, S O'BRIEN J and M DEAN. Detecting single base substitutions as heteroduplex polymorphisms. *Genomics* 1992 **12** : 301-306

YOUIL R, KEMPER BW and COTTON RGH. Screening for mutations by enzyme mismatch cleavage with T4 endonuclease VII. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 **92** : 87-91

9

Stratégies pour l'identification de mutations germinales de petite taille des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans des familles non explorées

H. SOBOL, D. STOPPA-LYONNET, B. BRESSAC-DE-PAILLERETS,
S. OLSCHWANG

Indication d'une recherche de mutation constitutionnelle

Les formes familiales représentent de l'ordre de 4 à 10% des cancers du sein et de l'ovaire. En France seraient concernées chaque année de 1300 à 2600 personnes pour le cancer du sein et environ 200 à 400 sujets pour les cancers de l'ovaire, ainsi que leur apparentés proches.

La recherche de mutations germinales des gènes de prédisposition au cancer du sein à visée diagnostique s'inscrit dans une réalité médicale (clinique et biologique) parfois complexe et dont les paramètres ne sont pas toujours maîtrisables.

Bien que certaines caractéristiques commencent à se dégager (Eisinger et coll., 1996 ; Marcus et coll., 1996 ; The Breast Cancer Linkage Consortium, 1997), on manque actuellement d'éléments objectifs permettant de distinguer les cas héréditaires des cas sporadiques. Par ailleurs, dans le contexte légal actuel, il est souvent difficile d'avoir accès aux confirmations diagnostiques des lésions rapportées durant la consultation (comptes-rendus histologiques et opératoires, matériel anatomopathologique...). L'analyse initiale reposera donc essentiellement sur des éléments d'ordre anamnétique. Un autre élément de confusion est l'existence d'une hétérogénéité génétique, plusieurs gènes peuvent être à l'origine des mêmes présentations cliniques (cf. chapitres sur les aspects cliniques et moléculaires). Ainsi deux gènes majeurs, *BRCA1* et *BRCA2* (Miki et coll., 1994 ; Wooster et coll., 1995), ont été isolés et un troisième, *BRCA3*, serait localisé sur le chromosome 8 (Kerangueven et coll., 1995), mais il pourrait en exister d'autres non encore identifiés (Rebbeck et coll., 1996). Il faut signaler également qu'à côté de ces mutations à forte pénétrance, on évoque la participation de mutations à pénétrance plus faible

(Barker et coll., 1996), voire de mutations qui confèreraient une certaine protection vis à vis du cancer du sein (Dunning et coll., 1997).

D'un point de vue pratique, des critères cliniques ont été retenus afin d'orienter les analyses moléculaires :

- critère 1 : au moins 3 sujets atteints de cancer du sein et ou de l'ovaire chez des apparentés de premier ou deuxième degré dans la même branche parentale ;
- critère 2 : deux cas de cancers du sein chez des apparentés de premier degré si l'un deux est diagnostiqué avant 40 ans ou bilatéral, ou un cancer du sein et de l'ovaire ou deux cancers de l'ovaire (tumeur de l'ovaire quel que soit l'âge) ;
- critère 3 : hors critères familiaux cités précédemment, cas précoces, tumeurs primitives multiples, cancers du sein chez l'homme.

On recherchera également des éléments cliniques pouvant orienter vers un syndrome autre que les familles de cancers du sein seul ou sein-ovaire et notamment la maladie de Cowden et le syndrome de Li-Fraumeni (Sobol et coll., 1994).

Démarche méthodologique

Éléments cliniques

Du fait des limitations énumérées précédemment, les analyses de liaison génétique (diagnostic indirect) n'auront qu'une place restreinte dans la pratique courante, car pouvant être prise en défaut et conduire à des conclusions erronées notamment en raison de l'existence de cas sporadiques dans les familles, d'agrégations fortuites de tumeurs, de tumeurs bénignes ou de carcinomes in situ (CIS) pouvant être rapportées faussement comme des cancers invasifs, de la méconnaissance de l'histoire familiale, de la non-accessibilité des sujets atteints, ou d'une double hérédité (Stoppa-Lyonnet et coll., 1996 ; Boyd et coll., 1995 ; Ramus et coll., 1997). En conséquence, dans le cadre du transfert de technologie, on privilégiera les techniques de recherche de mutations couplées de préférence à une méthode de criblage, du fait de la taille importante des gènes *BRCA1* et 2 et de l'absence de point chaud de mutations (cf. « Méthodes pour la détection de mutations inconnues » chap. 8).

Afin d'optimiser encore les résultats, on testera en priorité, pour identifier une éventuelle mutation germinale, parmi les sujets étudiés au sein d'une même famille, les patients étant les plus probablement des cas génétiques (position dans la généalogie, âge précoce des atteintes, cancer de l'ovaire, cancer du sein chez l'homme, tumeurs primitives multiples...). Cependant pour de nombreuses raisons et en premier lieu du fait de la mortalité, les possibilités de tester les membres d'une même famille peuvent être limitées, ce qui impose d'être prudent devant un résultat négatif.

Certains éléments peuvent orienter dans le choix du gène à tester en priorité (Stratton, 1996). Les mutations germinales du gène *BRCA1* sont les plus fréquentes et elles prédisposent à la grande majorité des familles aux cancers du sein et de l'ovaire et dans près de la moitié des familles aux cancer du sein seul. *BRCA2* prédomine dans les populations anglo-saxonnes et nordiques. Dans ces familles, les cancers de l'ovaire sont plus rares et les cancers du sein chez l'homme plus fréquents. Il est possible également que le spectre d'expression tumoral soit élargi comparé à *BRCA1* (cancers de l'estomac, du pancréas, hémopathies malignes) (Thorlacius et coll., 1996), pouvant même aller jusqu'à mimer un syndrome de Lynch (cf. chap. 7 sur les aspects cliniques et moléculaires).

Éléments biologiques et techniques

Des mutations récurrentes (ancêtre commun, ex : del AG 185) ou fréquentes (sans ancêtre commun), parfois associées à des populations spécifiques ont été décrites (Roa et coll., 1996 ; Couch et coll., 1996), ce qui peut inciter à les rechercher en priorité (Rebbeck et coll., 1996 ; Thorlacius et coll., 1996 ; Shattuck-Eidens et coll., 1995).

Il n'existe pas de technique parfaite, c'est-à-dire qui soit à la fois fiable à 100% (absence de faux positifs et négatifs), simple, rapide, non opérateur dépendante et peu coûteuse. Le séquençage direct est une technique performante mais lourde (Simar et coll., 1994 ; Teng et coll., 1996), aussi préfère-t-on utiliser préalablement une technique de criblage. Certaines méthodes ont été déjà largement utilisées et sont conformes aux exigences du diagnostic (Cotton, 1997), telles que le SSCP (*Single-Strand Conformation Polymorphism*) (Serova et coll., 1996 ; Phelan et coll., 1996 ; Miki et coll., 1996) ou la DGGE (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*) (Stoppa-Lyonnet et coll., 1996), chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Lorsqu'un variant est mis en évidence, il est ensuite séquencé pour différencier entre une mutation délétère et un polymorphisme.

D'autres techniques sont en cours de mise au point pour *BRCA1* et 2, mais ont déjà fait leur preuve dans l'analyse d'autres gènes. Il s'agit principalement de la FAMA (*Fluorescence Assisted Mismatch Analysis*) (Verpy et coll., 1994 ; Ricevuto et coll., 1997) et du CFLA (*Cleavase Fragment Length Analysis*) (Brown et coll., 1996 ; Noguchi et coll., 1997). Elles auraient la capacité d'identifier 100% des mutations quel que soit le type d'altération, de localiser précisément la variation et d'en donner un profil spécifique. En théorie cela permettrait de prédire, si la modification de séquence a déjà été décrite, s'il s'agit d'une mutation délétère ou d'un polymorphisme avant même la réalisation du séquençage.

Des associations de techniques sont envisageables. Par exemple, pour les exons de grande taille (ex : l'exon 11 de *BRCA1* correspond à 50% de la séquence codante), on peut utiliser le PTT (*Protein Truncation Test*) (Hogervorst et coll., 1995), le reste de la séquence étant analysé par DGGE, SSCP

(Montagna et coll., 1996) ou par séquençage direct automatisé. Il faut noter que le PTT ne met pas en évidence les mutations faux sens. Cependant, le caractère délétère de ces dernières, hormis dans le domaine RING-finger, reste à démontrer. De la même manière, à la place du PTT, on pourra associer la FAMA ou le CFLA. Là encore, lorsqu'un variant est mis en évidence, il est ensuite séquencé pour vérifier qu'il s'agit bien d'une mutation délétère.

Une fois qu'une mutation aura été identifiée dans une famille, il suffira de la rechercher chez les apparentés qui en auront fait la demande.

En résumé Le taux de détection de mutations dépend à la fois des critères de sélection des familles et sujets analysés et des méthodes employées. Les stratégies actuelles privilégient une combinaison de techniques moléculaires, alliées à des procédures de sélections des familles soit basées exclusivement sur des éléments cliniques soit associées à des analyses de liaison génétique et donnent des taux respectifs de 16% (Couch et coll., 1997) à 80% (Serova et coll., 1996).

En conclusion

Dans ce chapitre nous n'avions pas pour but d'être exhaustif mais d'illustrer ce que peut être une recherche de mutation des gènes *BRCA1* et *2* à visée diagnostique, c'est-à-dire hors d'un contexte de recherche, en tenant compte des différents éléments cliniques, biologiques et techniques. Ainsi, nous n'avons pas cité toutes les techniques disponibles et notamment celles basées sur l'analyse de l'ARN. Les prélèvements ayant un mode de conditionnement, une durée de transport et une cellularité variables, l'ARN peut être dégradé, ou en trop faible quantité au moment de l'analyse. D'une manière générale, certaines techniques sont difficiles à transférer en routine (par exemple : pour la mise en évidence des rares extinctions alléliques, techniques basées sur la comparaison de l'ADN génomique et de l'ADN complémentaire au niveau d'un polymorphisme intragénique) et n'ont donc pas leur place dans ce chapitre, mais d'autres sont par contre très prometteuses (Cotton, 1997 ; Hacia et coll., 1996). Par ailleurs, l'aspect économique (nombre et types d'amorces employées, utilisation ou non de produits radioactifs, nombre de PCR) est un élément important à prendre en considération qui outre la fiabilité peut être décisif dans le choix de la méthode de détection.

Enfin, on ne peut que conseiller de réaliser les tests génétiques sur deux prélèvements indépendants, afin de détecter une éventuelle erreur de tube ou de manipulation.

Exemple de stratégies pour l'identification des mutations germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans une famille non explorée (recherche de mutations de petite taille)

BRCA1

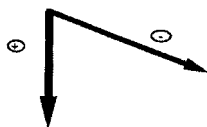
- Gène dont les mutations sont les plus fréquentes et donc à analyser en premier.
- La grande taille rend souhaitable l'utilisation d'une méthode de criblage.
- Majorité de mutations aboutissant à des protéines tronquées.
- Quelques mutations fréquentes (exon 20 : 5382insC), pouvant être associées à des populations bien caractérisées (exon 2 : del AG 185, effet fondateur dans la population juive ashkénaze).
- Les mutations faux sens sont d'interprétation délicate sauf celles impliquant le domaine ring-finger.
- Predisposition aux cancers de l'ovaire et du sein chez la femme, risque relatif augmenté de cancer du côlon et de la prostate.

BRCA1

- 1) SSCP ou DGGE de tout le gène (40 PCR) ou
- 3) FAMA ou Clivage enzymatique-CFLA de tout le gène (56 PCR) ou
- 2) Option combinée : PTT ou FAMA ou CFLA de l'exon 11 (de 3 à 6 PCR) + SSCP ou DGGE (ou séquençage direct eu reste du gène)

BRCA2

- Gène dont les mutations sont le plus souvent retrouvées dans les populations nordiques et anglo-saxonnes mais dont la fréquence au total reste inférieure à *BRCA1* sauf en Islande (effet fondateur).
- La grande taille rend souhaitable l'utilisation d'une méthode de criblage.
- Majorité de mutations aboutissant à des protéines tronquées (restriction pour les mutations de l'exon 27 pouvant correspondre à un polymorphisme).
- Spectre des mutations en cours d'établissement.
- Quelques mutations fréquentes pouvant être associées à des populations spécifiques (exon 9 : 999del5 en islande, exon 11 : 6174delT, population juive ashkénaze).
- Predisposition aux cancers du sein chez l'homme et chez la femme, mais incidence des cancers de l'ovaire plus faible que pour *BRCA1*, mais spectre tumoral probablement élargi comparé à *BRCA1* (estomac, ancréas, hémopathies malignes).



Séquençage de la ou les régions variantes

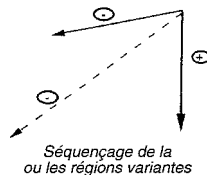
Si nombreux cas de cancers du côlon associés pouvant évoquer un syndrome de Lynch ou HNPCC : si tumeurs disponibles recherche de phénotype RER, sinon analyse des gènes MMR (cf chapitre sur les aspects cliniques et moléculaires)



Aucune mutation identifiée → Programme de recherche : recherche de mutation d'autres gènes (*p53*, *Cowden*, *AT*) ou localisation d'autres gènes de susceptibilité.

BRCA2

- 1) SSCP de tout le gène (27-78 PCR)
- ou
- 2) PTT exon 10, 11 et 27 (8 PCR) ou SSCP multiplex + SSCP du reste de la séquence
- ou
- 3) FAMA ou CFLA (mise au point en cours)



Séquençage de la ou les régions variantes

BIBLIOGRAPHIE

BARKER D, ALMEIDA E, CASEY G et al. BRCA1 R841W : A strong candidate for a common mutation with moderate phenotype. *Genet Epid* 1996 **13** : 595-604.

BOYD M, HARRIS F, MCFARLANE R, DAVIDSON HR ET BLACK DM. A human BRCA1 gene knockout. *Nature* 1995 **375** : 541 - 542.

BROWN M, OLDENBURG M, LYAMICHEV V et al. Differentiation of bacterial 16S rRNA genes and intergenic regions and Mycobacterium tuberculosis KatG genes by Structure-Specific Endonuclease Cleavage. *J Clin Micr* 1996 **34** : 3129-3137.

COTTON R. Slowly but surely towards better scanning for mutations. *Trends Genet* 1997 **13** : 43-46.

COUCH F, DE SHANO M, BLACKWOOD M, CALZONE K, STOPFER J, CAMPEAU L et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 **336** :1409-1415.

COUCH F, WEBER B et al. Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. *Human Mut* 1996 **8** : 8-18.

DUNNING A, CHIANO M, SMITH N et al. Common BRCA1 variants and susceptibility to breast and ovarian cancer in the general population. *Hum Mol Genet* 1997 **6** : 285-289.

EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LONGY M et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognotic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 1996 **56** : 471-474.

HACIA J, BRODY L, CHEE M, FODOR S, COLINS F. Detection of heterozygous mutations in BRCA1 using high density oligonucleotide arrays and two-colour fluorescence analysis. *Nature Genet* 1996 **14** : 441-447.

HOGERVORST FBL, CORNELIS RS, BOUT M et al. Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. *Nature Genet* 1995 **10** : 208-212.

KERANGUEVEN F, ESSIUX L, DIB A et al. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma : indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 1995 **10** : 1023-1026.

MARCUS J, WATSON P, PAGE D et al. Hereditary breast cancer : pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996 **77** : 697-709.

MIKI Y, KATAGIRI T, KASUMI F, YOSHIMOTO T ET NAKAMURA Y. Mutation analysis in the BRCA2 gene in primary breast cancers. *Nature Genet* 1996 **13** : 245-247.

MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 **266** :

MONTAGNA M, SANTACATTERINA, CORNEO B et al. Identification of seven new BRCA1 germline mutations in italian breast and breast/ovarian cancer families. *Cancer Res* 1996 **56** : 5466-5469.

NOGUCHI T, SOBOL H, SAUVAN R, BIRNBAUM D. BRCA1 mutations screening by cleavase. In : Boiron M, Marty M, ed. *Eurocancer 97*. Paris, John Libbey Eurotext, 1997 : 81-82

PHELAN C, LANCASTER J, TONIN P et al. Mutation analysis of BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nature Genet* 1996 **13** : 120-122.

RAMUS S, FRIEDMAN L, GAYTHER S et al. A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. *Nature Genet* 1997 **15** : 14-15.

REBBECK T, COUCH F, KANT J et al. Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer : role of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 547-553.

RICEVUTO E, STOPPA-LYONNET D, BAZZALI-HERNANDEZ C, PAGES S, SOBOL H, TOSI M et al. Mutation scanning of the BRCA1 and BRCA2 gene using FAMA (fluorescence-assisted mismatch analysis). In : Boiron M, Marty M eds. *Eurocancer 97*. Paris, John Libbey Eurotext, 1997 : 79-80.

ROA B, BOYD A, VOCIK K, C. R. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nature Genet* 1996 **14** : 185-187.

SEROVA O, MONTAGNA M, TORCHARD D et al. A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Gen* 1996 **58** : 42-51.

SHATTUCK-EIDENS D, MCCLURE M, SIMARD J et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. *J Am Med Assoc* 1995 **273** : 535-541.

SIMAR J, TONIN P, DUROCHER F et al. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nature Genet* 1994 **8** : 392-398.

SOBOL H, BIGNON YJ, EISINGER F, BIRNBAUM D, FERVERS B. Génétique et cancer du sein. *Ann Chir* 1994 pp 303 - 308.

STOPPA-LYONNET D, FRICKER J, ESSILOUX L et al. Segregation of two BRCA1 mutations in a single family. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 479-481.

STRATTON M. Recent advances in understanding of genetic susceptibility to breast cancer. *Hum Mol Genet* 1996 **5** : 1515-1519.

TENG D, BOGDEN R, MITCHELL J et al. Low incidence of BRCA2 mutations in breast carcinoma and other cancers. *Nature Genet* 1996 **13** : 241-244.

The Breast Cancer Linkage Consortium : The pathology of familial breast cancer : evidence for differences between breast cancers developing in carriers of BRCA1 mutations, BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997 **349** : 1505-1510

THORLACIUS S, OLAFSDOTTIR G, TRYGVADOTTIR L et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genet* 1996 **13** : 117-119.

VERPY E, BIASOTTO M, MEO T ET TOSI M. Efficient detection of point mutations on color-coded strands of target DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 **91** : 1873-1877.

WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 **378** : 789-792.

Synthèse

Aspects épidémiologiques

On estime que 4 à 10 % des cancers du sein et de l'ovaire se développeraieent dans un contexte de prédisposition génétique mendélienne de type autosomique dominant. Actuellement, au moins trois gènes majeurs sont impliqués : deux ont été identifiés, *BRCA1* et *BRCA2* (localisés sur les chromosomes 17 et 13 respectivement) et le troisième, *BRCA3*, serait localisé sur le chromosome 8. Pour ces trois gènes la pénétrance serait forte mais non complète proche de 80 %. Cependant, il faut signaler qu'une étude récente portant sur des mutations particulières au sein d'une population spécifique a retrouvé une pénétrance moindre inférieure à 60 %. Les mutations de novo semblent rares.

Il existerait probablement une prédisposition multifactorielle faisant intervenir des facteurs constitutionnels et une composante environnementale.

L'effet des facteurs de la vie reproductive pourrait être différent selon la présence ou non d'un risque génétique montrant ainsi la nécessaire prudence à avoir concernant la transposition des résultats des études épidémiologiques réalisées en population générale vers une population à risque génétique.

Aspects cliniques

Plusieurs présentations cliniques ou phénotypes ont été décrits, et principalement le syndrome du cancer du sein familial et le syndrome du cancer du sein et de l'ovaire.

Il existe une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que des gènes différents peuvent être associés au même phénotype.

Le gène *BRCA1* prédisposerait à près de 50 % des cancers du sein héréditaires.

S'agissant de tumeurs fréquentes, les phénocopies (cas non héréditaires) sont nombreuses et il n'existe pas de signes pathognomoniques permettant de discriminer entre des cas sporadiques et héréditaires.

Histoire naturelle et aspects morphologiques

L'histoire naturelle des cancers du sein et de l'ovaire se développant dans un contexte de prédisposition héréditaire est différente des cancers sporadiques.

Les cancers du sein liés à *BRCA1* sont des tumeurs volontiers précoces (le risque tumoral à 50 ans est de l'ordre de 50 % en moyenne), bilatérales (dans plus de 50 % des cas), de grade histopronostique 3, hautement prolifératives (index mitotique 3), indifférenciées, et rarement associées à une composante intracanaulaire (CIS). Les cancers du sein liés à *BRCA2* présenteraient également des différences avec les précédents et les cas sporadiques : on n'observe pas de prédominance du grade histopronostique 3, ni de forte prolifération, mais par contre ces tumeurs sont généralement faiblement différenciées.

Les tumeurs primitives multiples ne sont pas rares (cancer du sein et de l'ovaire).

En dépit d'éléments de mauvais pronostic (grade histopronostique 3, forte prolifération, faible différenciation), il ne semble pas que la survie des sujets atteints de cancers du sein héréditaire en général et ceux porteurs d'une mutation germinale de *BRCA1* en particulier, soit diminuée. Il en va de même dans le cas des cancers de l'ovaire, où elle serait même meilleure.

Dans les cancers du sein liés à *BRCA1*, le type canalaire infiltrant est le plus fréquent et le sous-type médullaire est retrouvé en excès comparé aux tumeurs sporadiques, ce qui pourrait contribuer, tout au moins en partie, à leur meilleur pronostic comparés aux autres tumeurs de grade histopronostique 3.

Spectre d'expression tumorale

Dans les familles liées à *BRCA1*, outre les cancers du sein et de l'ovaire (risque cumulé à 70 ans de 87 %, et de 40 à 60 %, respectivement), il existe un risque relatif augmenté de cancer du côlon et de cancers de la prostate (4.11 et 3.33, respectivement).

Le spectre d'expression pour les familles liées à *BRCA2* reste encore mal connu. L'incidence des cancers du sein chez l'homme est plus élevée que pour *BRCA1* (tout en restant relativement faible), et les cancers de l'ovaire sont plus rares. Il se pourrait également que d'autres lésions soient retrouvées (cancer du côlon, de la prostate, de l'estomac, du pancréas, et des hémopathies malignes).

Aspects moléculaires

Un spectre étendu de mutations a été décrit pour *BRCA1* principalement, mais aussi pour *BRCA2*. Cependant, des mutations fréquentes avec ou sans

ancêtre commun ont été retrouvées dans certaines populations. On a décrit principalement pour *BRCA1* les mutations suivantes : exon 20 5382insC (non spécifique, retrouvée dans de nombreuses populations), exon 2 deLAG185 (population juive ashkénase) ; et pour *BRCA2* : exon 9 999del5 (Island), exon 11 6174delT (population juive ashkénase).

Actuellement sont retenues comme mutations délétères, les altérations aboutissant à une troncation des protéines *BRCA1* ou *BRCA2*, et pour ce dernier, à l'exception de celles impliquant l'exon 27. En ce qui concerne les mutations faux sens, ne sont retenues actuellement comme mutations délétères que celles impliquant le domaine ring-finger de *BRCA1*.

Corrélations génotype-phénotype : les mutations siégeant avant l'exon 13 de *BRCA1* seraient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire. Par ailleurs, les mutations siégeant dans les régions conservées de *BRCA1* seraient le plus souvent associées à des tumeurs hautement prolifératives. Une possible corrélation entre le type de mutation et la pénétrance a récemment été avancée. Pour *BRCA2*, on observerait une prédominance des cancers de l'ovaire pour les mutations impliquant une région précise de l'exon 11. Si ces éléments étaient confirmés, cela serait d'une aide précieuse dans la prise en charge, tant au niveau du traitement que de la prévention et du dépistage.

Aspects techniques de biologie moléculaire

Il n'existe pas encore de technique qui soit à la fois fiable à 100 %, simple, rapide, non opératoire dépendante et peu coûteuse. Le taux de mutations identifiées dans un échantillon dépend à la fois des moyens mis en œuvre et du mode de sélection de familles, allant de 16 à 80 % selon les séries. Des améliorations sont attendues dans ce domaine.

On privilégie actuellement les techniques de criblage qui permettent de repérer les régions porteuses d'anomalies éventuelles qui seront ensuite séquencées.

L'absence de point chaud est un facteur limitant la recherche de mutation germinale. Cet élément ainsi que le faible taux de mutations de novo et la relative rareté des cas héréditaires (4 à 10 %) rend inopératoire une analyse en population générale.

III

Consultation

Sommaire

10. Consultations de génétique et prédisposition aux cancers du sein	179
INTRODUCTION	179
PREMIÈRE CONSULTATION : CARACTÉRISATION DE L'HISTOIRE FAMILIALE	180
Indications actuelles des consultations d'oncogénétique	180
Déroulement de la consultation de premier contact	182
Éléments de diagnostic d'une prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire	185
CONSULTATIONS ET TESTS GÉNÉTIQUES DE PRÉDISPOSITION	186
Information	186
Test de prédisposition : test proprement dit	187
Test de prédiction : résultat et suivi	187
CONCLUSION	188
11. Organisation des consultations d'oncogénétique	191
RÉSUMÉ	191
INTRODUCTION	192
MATÉRIEL ET MÉTHODES	193
RELATION DU MÉDECIN AVEC LE CONSULTANT ET PRÉLÈVEMENT D'ÉCHANTILLONS HUMAINS	193
Informations relatives à la consultation	193
Déroulement de la consultation	193
Prélèvement sanguin à visée diagnostique	194
Prélèvement sanguin dans le cadre de la recherche dans le domaine de la santé et activité de recherche au sens de la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi « Huriet-Sérusclat » ou de celle 94-548 du 1 ^{er} juillet 1994	194
Communication des résultats sur les résultats biologiques	194
Utilisation de la collection dans le cadre des recherches en génétique : droits et devoirs du chercheur	194
RELATION DU MÉDECIN AVEC LA FAMILLE DU CONSULTANT	195
Prélèvement sanguin chez des mineurs	196
RELATION ENTRE CONFRÈRES	197
Communication de l'information au médecin traitant	197

Vérification du diagnostic	198
ORGANISATION DE LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE	198
Formation	198
Structures de prise en charge	198
La consultation d'oncogénétique	199
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	199
12. Prise en charge des patientes à haut risque génétique de cancer du sein et de l’ovaire : place du secteur libéral	201
INTRODUCTION	201
IDENTIFICATION DES PATIENTES À HAUT RISQUE GÉNÉTIQUE DE CANCER	201
INFORMATION DES PATIENTES	202
ORIENTATION VERS LES CONSULTATIONS SPÉCIALISÉES	202
RÉALISATION DES EXPLORATIONS D'IMAGERIE	203
SUIVI MÉDICAL ET PSYCHOLOGIQUE	204
CONCLUSION	205
13. Les règles juridiques applicables à l’activité de conseil génétique	207
INTRODUCTION	207
IDENTIFICATION DANS UN BUT DIAGNOSTIQUE DU RISQUE POUR UNE PERSONNE DE DÉVELOPPER UN CANCER	208
Le principe de la prédiction de la maladie est reconnu par la loi	209
Une finalité médicale	209
Une personne dont le consentement a été recueilli	210
Conditions de la relation du médecin avec la personne venue le consulter ...	210
Circulation de l'information	211
Protection des données identifiantes	213
Conditions de la collaboration du médecin avec la famille de la personne reçue en consultation	215
Existe-t-il une définition de la famille ?	215
Comment est-il possible de solliciter un parent ?	217
IDENTIFICATION GÉNÉTIQUE DANS LE CADRE D'UNE RECHERCHE	218
Détermination du champ respectif de la recherche biomédicale et de la recherche dans le domaine médical	219
Formalités et obligations à respecter par les chercheurs	221
Le contrôle a priori des projets de recherche	222
Les obligations que les chercheurs doivent respecter dans la conduite de la recherche	225

IDENTIFICATION DU RISQUE DE DÉVELOPPER UN CANCER ET SES CONSÉQUENCES SUR LA DESCENDANCE	228
Actions de prévention concernant le fœtus	228
Conditions pour pratiquer un diagnostic prénatal	229
Conditions pour pratiquer un diagnostic préimplantatoire	230
Demandes ouvertes au couple en cas de diagnostic péjoratif pour le fœtus ..	231
Interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique	232
Assistance médicale à la procréation	233
Responsabilité médicale éventuelle en cas d'erreur de diagnostic	234
L'interruption volontaire de grossesse n'est pas un droit	235
La naissance de l'enfant n'est pas due à l'erreur de diagnostic	236
La perte de chance de pratiquer une interruption de grossesse	237
CONCLUSION	239
14. Dimensions psychologiques des consultations d'oncogéné- tique	245
INTRODUCTION	245
ÉTYMOLOGIE ET ONCOGÉNÉTIQUE	246
INTRUSION DU BIOLOGIQUE DANS LA SYMBOLIQUE FAMILIALE	247
OBSTACLES À L'INFORMATION EN ONCOGÉNÉTIQUE	249
PROBLÉMATIQUE PSYCHOLOGIQUE	252
RELATION ONCOGÉNÉTICIEN-CONSULTANT	255
ÉTUDES CLINIQUES RÉCENTES	257
CONCLUSION	259
15. Information génétique et systèmes d'assurance maladie	263
RÉSUMÉ	263
INTRODUCTION	264
COUVERTURE DU RISQUE MALADIE DANS UN CADRE CONTRACTUEL ET TESTS GÉNÉTIQUES : LA POSITION DES ASSUREURS	265
MODÉLISATION ET CALCUL DES PRIMES	268
Calcul de la prime d'assurance : modèle retenu	268
Données utilisées	268
RÉSULTATS ET DISCUSSION	270
CONCLUSION	271
16. Risque génétique et prévention des cancers sein-ovaire : impact psycho-social et de santé publique	273
CONTEXTE	273
CONSÉQUENCES PSYCHO-SOCIALES THÉORIQUES DU RÉSULTAT DU TEST	275

CONSÉQUENCES DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE PRÉVENTIVE	277
AU TOTAL	278
CONCLUSION	279
17. La question de l'acceptabilité et de l'information	281
CADRE GÉNÉRAL	281
QUELQUES ÉTUDES SONT DISPONIBLES	284
Études auprès des personnes concernées	284
Études auprès des professionnels	287
Études sur médecin et patient et leur interaction	288
Synthèse	293

10

Consultations de génétique et prédisposition aux cancers du sein

D. STOPPA-LYONNET, C. NOGUÈS, H. SOBOL, F. EISINGER

Introduction

Les consultations d'oncogénétique ont pour objectifs de répondre au consultant s'interrogeant sur ses risques tumoraux et de l'informer des possibilités de prévention et de dépistages adaptés.

Les consultations d'oncogénétique orientées vers les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire ont pris leur essor aux Etats-Unis et en Europe, au début des années 1990 avec la localisation du gène BRCA1. En effet, cette avancée, perçue alors comme une étape décisive de la compréhension des formes héréditaires de cancer du sein, a suscité beaucoup d'espoirs dans les possibilités de prédiction et, à terme, de prise en charge de femmes à haut risque tumoral. Avec l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 en 1994 et 1995, de réelles possibilités de prédiction des risques tumoraux sont apparues. Mais les connaissances sur les prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire sont encore récentes et devraient continuer à augmenter. Elles concernent aussi bien les relations génotype-phénotype et l'identification de facteurs de pénétrance et d'expressivité que l'optimisation de la prise en charge médicale des sujets prédisposés. Elles posent aussi la question de l'analyse du retentissement psychologique du résultat des tests et de l'évaluation de l'adhésion des sujets prédisposés à des recommandations de surveillance et de l'efficacité de celle-ci. Les consultations d'oncogénétique devraient faciliter la recherche clinique qui aura pour objectifs de répondre à ces questions. Rappelons que c'est à partir de l'étude de cas familiaux et donc grâce à la collaboration des familles que les gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2 ont pu être localisés puis identifiés.

L'interprétation non univoque d'une histoire familiale de cancers du sein (fortuite ou reflet d'une prédisposition sous-jacente) et la diversité des altérations génétiques responsables, le plus souvent différentes d'une famille à l'autre, limitent à l'heure actuelle la réalisation des tests de prédisposition et sont à l'origine de deux situations différentes de consultation. La première situation est consacrée à l'analyse de l'histoire familiale et éventuellement à sa caractérisation moléculaire ; elle correspond souvent à la démarche d'une femme ayant déjà développé un cancer du sein dans un contexte familial de cancers et venant consulter non seulement pour elle mais surtout pour sa famille. La seconde correspond au test de prédisposition proprement dit chez un sujet indemne de cancer et venant consulter parce qu'une altération a été identifiée chez l'un de ses apparentés.

En France, le cadre dans lequel a lieu la consultation et son organisation repose le plus souvent sur les recommandations proposées par le Groupe génétique et cancer (GGC) de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) (Eisinger et coll., 1995) et est développé dans le chapitre « Organisation des consultations » (chap. 11). Le déroulement proprement dit de la consultation est étroitement dépendant des modalités retenues pour entreprendre une analyse moléculaire et rendre le résultat d'un test de prédisposition. La présentation des consultations, décrite dans les lignes suivantes, emprunte également des éléments de réflexions développés par le GGC à propos des tests moléculaires (Noguès et coll., 1996 ; Noguès et coll., en préparation).

Première consultation : caractérisation de l'histoire familiale

Indications actuelles des consultations d'oncogénétique

L'état de nos connaissances, encore limitées aux prédispositions génétiques majeures, et la lourdeur des investigations familiales et moléculaires conduisent à poser des indications de consultation avec le souci de retenir les cas familiaux vraisemblablement d'origine génétique. Néanmoins, une telle consultation ne peut être refusée à une personne à faible risque mais inquiète.

Les indications retenues le plus couramment à l'heure actuelle sont les suivantes :

- présence d'au moins trois cas de cancers du sein ou de l'ovaire chez des sujets appartenant à la même branche parentale et unis entre eux par un lien

- présence chez des sujets unis par un lien de premier degré d'au moins deux cas de cancers du sein dont l'âge au diagnostic dans un cas est au plus de 40 ans ou dont un cas est masculin,
- présence chez des sujets unis par un lien de premier degré d'un cas de cancer du sein et d'un cas de cancer de l'ovaire ou de deux cas de cancer de l'ovaire (Figure 10-1).

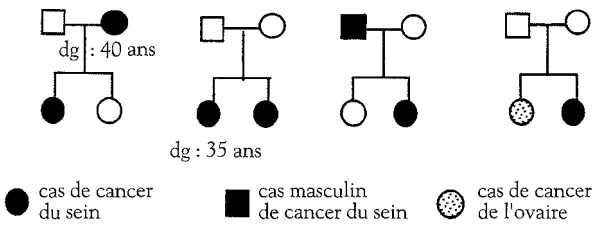
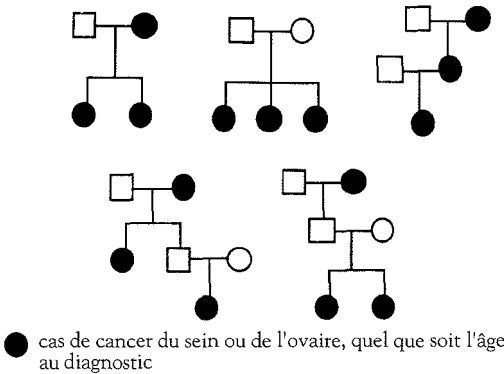


Figure 10-1 Exemples d'indication de consultation d'oncogénétique en 1996.

Sur une série de 247 histoires familiales recensées successivement en consultation selon ces critères, la probabilité moyenne de prédisposition, évaluée en prenant en compte le modèle génétique de Claus et coll. (1991) (voir le chapitre 5, « Epidémiologie génétique », et dans ce chapitre, le paragraphe sur les éléments du diagnostic de prédisposition), est de 65 % (Stoppa-Lyonnet et coll., 1997). Les probabilités de prédisposition d'un cas familial de cancers du sein sont cependant variables et étroitement dépendantes des âges au diagnostic et de la distribution sur au moins deux générations des cas. Quelques exemples de variation de la probabilité de prédisposition en fonction de ces caractéristiques sont présentés sur la figure 10-2. La bilatéralité de l'atteinte mammaire est souvent prise en compte au même titre qu'un cas de

cancer du sein précoce. Il est cependant à l'heure actuelle difficile de prendre en compte de façon quantitative une atteinte bilatérale compte tenu de l'absence de modèle épidémiologique sous-jacent. Par ailleurs, il existe des situations familiales ou individuelles pouvant évoquer une prédisposition génétique sous-jacente et ne répondant pas à ces critères. Dans ces cas, un entretien préalable avec le médecin chargé de la consultation d'oncogénétique permettra de discuter ces situations.

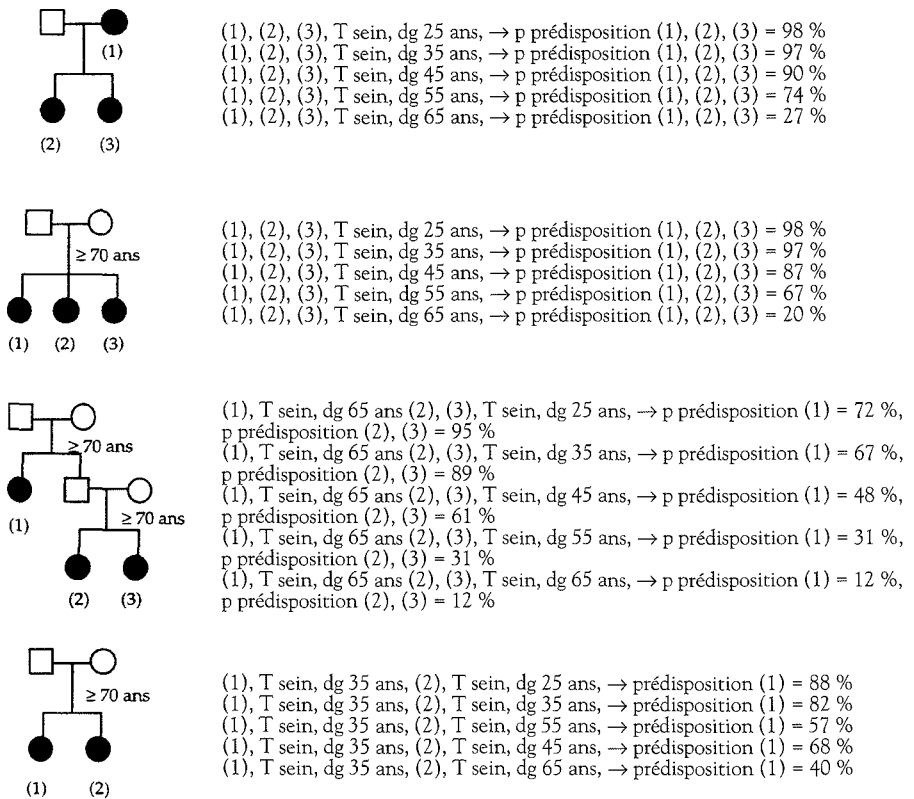


Figure 10-2 Variation des probabilités de prédisposition en fonction des âges au diagnostic et de la distribution des cas dans la famille.

Déroulement de la consultation de premier contact

L'entretien débute par l'interrogatoire du consultant sur ses propres antécédents médicaux et sur l'origine de sa démarche. La connaissance du contexte de la demande de consultation est nécessaire pour savoir ce que le consultant

est « prêt à entendre et à attendre » et éviter ainsi de mettre en route une enquête génétique non désirée (Ponder, 1994). L'appréciation de la réalité de la demande et de son caractère personnel en dehors de toute pression familiale ou médicale est, avec l'évaluation de la probabilité de prédisposition, l'un des objectifs de cette première consultation.

La consultation est centrée sur la reconstitution de l'histoire médicale de la famille. Il est très utile que celle-ci ait été préparée et que le consultant en particulier dispose 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 est également nécessaire que les apparentés ou leur ayant-droit confient au consultant un accord écrit permettant l'accès à leur dossier médical par le médecin oncogénéticien. La reconstitution de l'histoire familiale concerne les parents, 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, devant chaque cas tumoral, l'histoire familiale des deux branches parentales est reconstituée afin de ne pas méconnaître une autre origine de prédisposition.

En général, une première conclusion sur l'analyse de l'histoire familiale et la suspicion d'une prédisposition peut être portée. Parfois, il est nécessaire de retrouver un ou des comptes-rendus-clés pour orienter l'analyse familiale. Les conclusions ne peuvent alors être portées que dans le cadre d'un second entretien. Une étude américaine et une étude australienne montrent que la précision des diagnostics (en termes de sur- et sous-diagnostic) de cancers (tous sites confondus) rapportés par les consultants est de l'ordre de 90 % pour les apparentés au premier degré et devient inférieure à 75 % pour les apparentés au second degré du consultant (Bondy et coll., 1994 ; Aitken et coll., 1995). Une autre étude portant spécifiquement sur les antécédents de cancer du sein chez les apparentés au premier degré rapportent 94 % de concordance pour les formes unilatérales. En revanche, la concordance diminue (61,5 %) pour les formes bilatérales (Breuer et coll., 1993). Ainsi, du fait de la perte de précision des informations, il n'est pas utile a priori et mises à part des situations familiales exceptionnelles, de remonter au-delà de deux générations. De plus, alors que la majorité des dossiers médicaux hospitaliers datant de moins de 10 ans sont accessibles, seulement 60 % d'entre eux sont retrouvés lorsqu'ils ont été ouverts 10 à 20 ans plus tôt et moins de 10 % lorsqu'ils ont été ouverts il y a plus de vingt ans (Stoppa-Lyonnet et coll., non publié).

Une information, adaptée au consultant et à son histoire familiale, et portant sur les principes simples de la génétique mendélienne, sur l'état des connaissances dans le domaine des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire et sur le principe de la cancérogenèse lui est donnée. Cette information est un préalable nécessaire à l'analyse de son propre tableau familial. Une évaluation de la probabilité de prédisposition et du risque tumoral lui est confiée. Ces éléments sont communiqués de manière qualitative ou quantitative (alors

sous forme d'un intervalle de valeurs et associé à une appréciation qualitative). La signification du risque tumoral par rapport à celui de la population générale est expliquée. La compréhension des risques par le consultant est certainement un point délicat de l'entretien. Les risques tumoraux, tant pour lui-même que pour la population générale sont très souvent spontanément surestimés par le consultant, reflétant à la fois un biais d'observation (biais de sa propre observation familiale) et la difficulté du maniement des diverses formes d'expression d'un risque (pourcentage, un sur, risque relatif) (Evans et coll., 1993 ; Evans et coll., 1994 ; Julian-Reynier et coll., 1996).

Une étude moléculaire peut être proposée dans certaines situations familiales. Les indications de recherche d'altération des gènes BRCA1 ou BRCA2 sont étroitement dépendantes des possibilités d'analyse du laboratoire mais rejoignent en principe les indications de la consultation.

Les corollaires de l'identification d'une altération du gène BRCA1 ou BRCA2 sont expliqués au consultant :

- l'histoire familiale est clairement associée à la présence d'une prédisposition,
- les risques d'une première puis d'une seconde tumeur sont majeurs,
- le risque de transmission de la prédisposition à chaque enfant pour un parent porteur (père ou mère) est de un sur deux,
- une surveillance, voire une intervention chirurgicale de prévention, sont à discuter.

Enfin, la durée de l'analyse, qui se compte actuellement en mois, et la signification d'un résultat négatif, qui n'élimine pas l'existence d'une prédisposition sous-jacente sont clairement explicitées.

Le prélèvement sanguin peut être différé afin que le consultant ait une période de réflexion qui lui permette de réaliser sa démarche en toute autonomie. Parfois, l'étude moléculaire est menée en première intention chez l'un des apparentés du consultant (voir paragraphe suivant). Ce dernier, informé par le consultant d'une étude génétique possible dans sa famille, prend un rendez-vous de consultation au cours de laquelle l'ensemble de l'histoire familiale sera revue et les enjeux du test moléculaire expliqués.

Qu'une étude moléculaire soit mise en route ou non, les modalités de surveillance, la périodicité des examens recommandés sont présentées.

La durée moyenne d'une consultation de premier contact, évaluée à partir d'une enquête portant sur plus de 200 consultations est de 50 minutes, 40 % des consultations durant plus de 60 minutes (Sobol et coll., 1995). Elle est modulée par le type d'histoire familiale et la qualité de la préparation de la consultation.

Éléments de diagnostic d'une prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire

Les outils mis à la disposition de l'oncogénéticien pour identifier une prédisposition génétique sous-jacente à une histoire familiale sont :

- la connaissance des syndromes,
- les modèles d'épidémiologie génétique,
- la recherche d'altérations génétiques proprement dites.

Repérer une maladie de Cowden devant une hyperplasie mammaire avec ou sans atypie cellulaire et la présence d'anomalies cutanéomuqueuses spécifiques évite des investigations moléculaires inappropriées.

Mais souvent, il s'agit d'une histoire familiale sans signe clinique associé chez les sujets atteints de cancer du sein. L'absence de caractéristiques individuelles ou tumorales spécifiques des tumeurs mammaires survenant dans un contexte de prédisposition et la fréquence de la maladie dans la population générale rend non univoque l'interprétation d'une histoire familiale de cancer du sein. Les modèles épidémiologiques permettent néanmoins d'évaluer la probabilité que dans une famille ségrège un gène de prédisposition. Le modèle de prédisposition décrit par Claus et coll. (1991) à partir de l'étude de plus de 4 000 femmes vivant aux Etats-Unis et modifié par Easton et coll. (1993) est le modèle de référence. Notons que ce modèle ne prend pas en compte la bilatéralité des lésions et qu'il ne permet pas d'associer les facteurs de risque classique (âges aux premières règles, à la première grossesse et à la ménopause). Il apparaît néanmoins le plus adapté car il permet de retenir les âges au diagnostic, l'âge des femmes indemnes et l'ensemble de la structure familiale, c'est-à-dire le nombre de sœurs, de tantes paternelles et maternelles qui sont les facteurs les plus influents sur les valeurs des risques (Offit et coll., 1994). L'application du modèle de Claus aux calculs de risque tumoral mammaire en fonction de différentes situations familiales est rendu possible par sa présentation sous forme de tables utilisables en pratique clinique (Claus et coll., 1993 ; Claus et coll., 1994 ; Berry et coll., 1997).

Les modèles d'épidémiologie génétique ont néanmoins une limite considérable car pour une femme indemne dont les sœurs et la mère ont été atteintes de cancer du sein, ils retiennent un risque maximal de prédisposition de 50 % et ne nous permettent pas de savoir si cette femme a hérité ou non de la prédisposition familiale. C'est l'intérêt des tests moléculaires que d'essayer de répondre à la question : cette femme est-elle porteuse ou non d'un allèle BRCA1 ou BRCA2 délétère ? La réponse est cependant subordonnée à l'identification de l'altération génétique responsable de l'histoire familiale. C'est ainsi que les difficultés de l'analyse moléculaire associées à l'hétérogénéité génétique et l'existence probable de gènes non encore identifiés sont à l'origine de résultats faussement négatifs. Ainsi l'absence de détection de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 à l'issue de la première étape de caractérisation de l'histoire familiale n'élimine pas une prédisposition sous-jacente. C'est pour précisément qu'un résultat négatif ait toute sa signification

(absence de prédisposition) dans le cadre d'un test de prédisposition que tous les efforts doivent être faits pour identifier dans une famille donnée l'altération génétique responsable. C'est la raison pour laquelle l'analyse est menée en première intention chez la personne la plus susceptible d'être porteuse de la famille (Evans et coll., 1995). Celle-ci est définie en prenant en compte son statut (atteint) et sa position sur l'arbre (apparentées au premier degré également atteintes), tout en gardant en mémoire les limitations énumérées plus haut sur la précision des diagnostics.

Seules les altérations génétiques retenues comme clairement délétères sont utilisables en pratique dans les tests génétiques. Actuellement, sont retenues comme délétères les altérations conduisant à une protéine tronquée et les substitutions des cystéines appartenant à la région « doigt de zinc » de la protéine (voir chapitre 7, « Aspects moléculaires »).

Enfin, pour se prémunir de toute erreur d'échantillonnage et à l'image de l'identification des groupes sanguins, il est souhaitable que la même altération soit détectée dans deux prélèvements indépendants de la même personne ou de deux membres de la famille.

Consultations et tests génétiques de prédisposition

Les principes du déroulement des tests génétiques de prédisposition, réalisables lorsqu'une mutation délétère a été identifiée dans la famille, sont présentés tels qu'ils ont été discutés par les membres du GGC au cours de l'année 1996 (Noguès et coll., 1996). L'apparenté à risque d'être porteur est informé de la possibilité d'un test génétique par un membre de sa famille qui a déjà accompli une telle démarche (le cas index par exemple). Une étude collaborative française s'est attachée à examiner quelle serait la diffusion d'une information sur les tests de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire à travers les membres de la famille. Plus de 86 % des consultants se sont déclarés prêts à diffuser cette information, laissant présager que les relations familiales ne seraient pas un frein à la transmission de l'information (Julian-Reynier, 1996).

Les tests génétiques se déroulent en trois étapes centrées successivement sur :

- l'information,
- le test proprement dit,
- la transmission des résultats.

Information

Une information d'abord générale sur les prédispositions génétiques aux cancers puis centrée sur sa propre histoire familiale est donnée au consultant dans le cadre d'une première consultation. La présentation du déroulement du test

et de ses enjeux (risques tumoraux, transmission possible à la descendance), la surveillance à mettre en place en cas de test positif sont expliquées.

Un soutien de type psycho-informationnel, sous forme d'un entretien est proposé, voire recommandé au décours de cette consultation. Celui-ci a pour objectif d'aider le consultant à prendre sa décision, voire à la différer si le contexte psychologique apparaissait fragile. La durée minimale de cette période d'information et de réflexion devrait être au minimum de 4 semaines. La durée maximale est sans limite.

Test de prédisposition : test proprement dit

Au cours d'une seconde consultation dont le rendez-vous a été pris volontairement par la personne qui sollicite le test, et ceci afin qu'elle exprime activement son consentement, les enjeux du test sont rappelés. Son consentement est recueilli sous forme écrite. 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. Deux prises de sang indépendantes sont réalisées.

Test de prédiction : résultat et suivi

Un rendez-vous individuel de consultation pour la transmission des résultats est donné dès l'entretien précédent. Le délai est relativement court par rapport à la durée de la période de première investigation moléculaire dans la famille et est de 4 à 8 semaines selon l'organisation de la consultation et du laboratoire. 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 mis en place si nécessaire. Mais, rappelons que le but de la période de réflexion et de soutien psycho-informationnel préalable au test est précisément d'anticiper le retentissement psychologique d'un test positif afin que la personne à risque diffère celui-ci s'il existe une trop grande appréhension d'un tel résultat.

En cas de résultat négatif, la probabilité de prédisposition du sujet testé doit être à nouveau évaluée en prenant en compte la probabilité qu'existent une prédisposition dans la branche du parent non porteur. Dans la très grande majorité des cas, cette probabilité est très faible, inférieure à 1/1000. De rares situations où deux mutations indépendantes ségrègent dans la même famille ont été décrites (Stoppa-Lyonnet et coll., 1996). Naturellement, cette situation aura été envisagée dès la première consultation d'information.

Conclusion

Le déroulement des consultations d'oncogénétique et des tests de prédisposition est étroitement dépendant de la nécessité d'informer les consultants afin qu'ils prennent une décision en toute connaissance de cause et qu'ainsi le terme de « consentement éclairé » ait un véritable sens.

Les indications des tests moléculaires sont liées à la capacité de leur réalisation par les laboratoires (lourdeur des investigations). Il est vraisemblable que bientôt des progrès technologiques permettront l'analyse rapide et fiable d'un grand nombre de gènes et qu'ainsi leurs indications pourront être élargies. La diffusion des tests génétiques dépendra cependant des possibilités effectives des méthodes de prévention et de surveillance et de leur acceptabilité.

Remerciements Les auteurs remercient Cécile Blandy pour sa lecture critique du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

AITKEN J, BAIN C, WARD M, SISKIND V, MACLENNAN R. How accuracy is self-reported family history of colorectal cancer ? *Am J Epidemiol* 1995 **141** : 863-871

BERRY DA, PARMIGIANI G, SANCHEZ J, SCHILDKRAUT J, WINER E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997 **89** : 227-238

BONDY ML, STROM SS, COLOPY MW, BROWN BW, STRONG L. Accuracy of family history of cancer obtained through interviews with relatives of patients with childhood sarcoma. *J Clin Epidemiol* 1994 **47** (1) : 89-96

BREUER B, KASH KM, ROSENTHAL G, DIEMER K, OSBORNE MP, MILLER DG. Reporting bilaterality status in first-degree relatives with breast cancer : a validity study. *Genet Epidemiol* 1993 **10** : 245-256

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer*. 1994 **73** : 643-651

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993 **28** : 115-120

CLAUS EB, RISCH NJ, THOMPSON WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-242

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. *Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention*. Paris, la Documentation française, 1997

EASTON DF, BISHOP DT, FORD D, CROCKFORD GP and the Breast Cancer Linkage Consortium : Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 678-701

EISINGER F, THOUVENIN D, BIGNON YJ, CUISENIER J, FEINGOLD J, HOERNI B, LASSET C, LYONNET D, MARANINCHI D, MARTY M, MATTEI JF, SOBOL H, MAUGARD-LOUBOUTIN C, NOGUES C, PUJOL H, PHILIP T. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995 **82** : 865-878

EVANS DG. Genetic testing for cancer predisposition : need and demand. *J Med Genet* 1995 **32** : 161

EVANS DG, BLAIR V, GREENHALGH R, HOPWOOD P, HOWELL A. The impact of genetic counselling on risk perception in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1994 **70** : 934-938

EVANS DG, BURNELL LD, HOPWOOD P, HOWELL A. Perception of risk in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1993 **67** : 612-614

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, VENNIN P, BIGNON YJ, MACHELARD-ROUMAGNAC M, MAUGARD-LOUBOUTIN C, SERIN D, VERSININ S, MERCURI M, SOBOL H. Cancer genetics clinics : target population and consultees' expectations. *Eur J Cancer* 1996 **32A** : 398-403

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, VENNIN P, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, BIGNON YJ, MACHELARD ROUMAGNAC M, MAUGARD -LOUBOUTIN C, SERIN D, BLANC D, ORSONI P, SOBOL H. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996 **33** : 1-6

NOGUES C et le Groupe Génétique et Cancer de la FNCLCC. Tests moléculaires dans le cancer du sein : attitude du Groupe Génétique et Cancer (GGC). *Eurocancer* 96, John Libbey Eurotext, Paris, 1996, 177-178

OFFIT K, BROWN K. Quantitating familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Onc* 1994 **12** : 1724-1736

PONDER BAJ. Setting up and running a familial cancer clinic. *Br Med Bull* 1994 **50** : 732-745

SOBOL H, BIGNON YJ, CUISENIER J, LYONNET D, NOGUES C, EISINGER F et le Groupe Génétique et Cancer de la FNCLCC. Les consultations d'oncogénétique en 1994, analyse de l'activité : enquête sur 203 consultations In : M Boiron (ed) *Eurocancer* 95, Paris, John Libbey Eurotext, 1995, pp. 43-46

STOPPA-LYONNET D, FRICKER JP, ESSIUX L, PAGES S, LIMACHER JM, SOBOL H, LAURENT-PUIG P, THOMAS G. Segregation of two BRCA1 mutations in a single family. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 479-481

STOPPA-LYONNET D, LAURENT-PUIG P, ESSIUX L, PAGES S, ITHIER G, LIGOT L, FOURQUET A, SALMON RJ, CLOUGH KB, POUILLART P, THE ICBCG, BONAÏTI-PELLIE C and THOMAS G. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. *Am J Hum Genet* 1997 **60** : 1021-1030

11

Organisation des consultations d'oncogénétique

F. EISINGER, D. THOUVENIN et
GROUPE GÉNÉTIQUE et CANCER DE LA FNCLCC

Résumé

Les éléments pris en considération pour l'élaboration des recommandations relatives aux consultations d'oncogénétique ont été : les règles juridiques générales et/ou déontologiques applicables à ces dernières, des positions « d'experts » issues du collectif de l'expertise collective, des travaux du groupe génétique et cancer de la Fédération et des prises de positions de sociétés savantes françaises et étrangères sur ces problèmes ou des problèmes proches.

Les consultations d'oncogénétique s'organisent progressivement en tenant compte des règles juridiques et sociales préexistantes. Les principales conclusions de ce travail sont les suivantes :

- la nécessité du respect de l'autonomie des individus qui doivent venir à ces consultations de manière volontaire et informés sur leur contenu ;
- les informations données à une personne concernant l'existence d'une mutation doivent suivre une procédure particulièrement prudente avec une information préalable sur le sens des résultats et sur leurs conséquences ;
- les informations concernant aussi bien les consultants que leurs apparentés ne peuvent être communiquées à d'autres qu'avec l'accord des personnes concernées.

Concernant la consultation d'oncogénétique, trois exigences doivent permettre d'obtenir une activité de qualité :

- la formation, la pluridisciplinarité et le travail d'équipe dans un champ mixte : génétique et cancérologie,
- la mobilisation de ressources techniques et humaines importantes,
- la pratique de l'évaluation.

Introduction

Ce texte a été construit à partir d'un document publié par la FNCLCC (Eisinger, Thouvenin et coll., 1995) avec l'accord de l'éditeur Elsevier.

Les consultations d'oncogénétique se sont progressivement développées à partir de 1991, dans le cadre du réseau national du groupe génétique et cancer de la FNCLCC, au sein de la plupart des grandes structures hospitalières (centres de lutte contre le cancer, centres hospitaliers universitaires ou cliniques privées et centres hospitaliers généraux). Si elles ont permis (et permettent encore) de recenser et caractériser des familles susceptibles d'aider à la compréhension du risque héréditaire de cancer, elles s'orientent et se structurent vers une prise en charge globale des familles et individus à risque, en intégrant, outre l'évaluation du risque et la réalisation, dans un nombre aujourd'hui limité de cas, de recherche de mutation, la prise en charge de la prévention et, si besoin, le suivi psychologique des individus.

Les consultations d'oncogénétique ont des particularités liées non seulement à leur objet (la médecine prédictive du cancer) mais aussi aux champs d'investigations qu'elles couvrent (de l'évaluation clinique d'un risque héréditaire de cancers à la mise en place de procédures de prévention adaptée). À côté des problèmes techniques et médicaux se pose le problème de l'acceptabilité sociale et du cadre juridique préexistant, et en devenir (Thouvenin, 1995), dans lequel se développe cette activité.

Dans un tel contexte, leur organisation doit être structurée de façon à :

- préserver l'autonomie des personnes,
- lier la réalisation technique des tests génétiques de prédisposition (qui ira en se simplifiant) et la réflexion médicale sur les possibilités de prise en charge préventive ultérieure,
- prendre en compte les conséquences psychologiques et personnelles.

L'homogénéité des pratiques de consultation, la multidisciplinarité, garant de concertation, et l'évaluation prospective deviennent en fait des nécessités.

La médecine prédictive est depuis la loi 94-654 du 29 juillet 1994 organisée par le titre VI du livre I^{er} du *Code de la santé publique* consacré à la protection générale de la santé publique. Elle est rattachée aux mesures sanitaires générales ainsi qu'aux mesures d'hygiène et non pas à la lutte contre certaines maladies (livre III du *Code de la santé publique* consacré à la tuberculose, aux maladies vénériennes, aux cancers, aux maladies mentales).

L'oncogénétique se caractérise par l'implication de deux spécialités médicales : la génétique (en tant qu'outil explicatif) et la cancérologie (en tant que champ d'application). Compte tenu du caractère innovant de cette pratique, celle-ci implique une activité de recherche et d'évaluation importante. De ce fait, il conviendra que les médecins oncogénéticiens distinguent, pour chaque personne consultante, ce qui relève des procédures cliniques et ce qui relève de la recherche biomédicale. Si traditionnellement, la médecine est centrée

sur le malade et basée sur le diagnostic et le traitement, ces pratiques posent un certain nombre de difficultés nouvelles, car il s'agit d'une médecine fondée sur l'identification biologique d'un risque individuel et qui implique par ailleurs plusieurs membres d'une famille.

Matériel et méthodes

L'objet de ce document n'est pas tant de décrire des standards médicaux qu'un cadre organisationnel s'appuyant sur des règles juridiques et/ou déontologiques et sur des recommandations d'experts. Trois niveaux peuvent ainsi être décrits dans ce texte :

- les règles juridiques générales et/ou déontologiques qui apparaîtront avec leur référence propre : *Code civil* (C civ), *Code de la santé publique* (C sant pub), *Code pénal* (C pén), *Code de déontologie* (C déont), *Code de la propriété intellectuelle* (C prop int) ;
- les positions « d'expert » issues du collectif de l'expertise collective ou/et des travaux du groupe génétique et cancer de la Fédération ;
- les prises de position de sociétés savantes françaises ou étrangères sur des problèmes proches (exemple de la maladie de Huntington) ou similaires. Les références classiques sont alors utilisées.

Relation du médecin avec le consultant et prélèvement d'échantillons humains

La consultation d'oncogénétique est une consultation médicale entre un médecin et une personne et doit, malgré ses spécificités, respecter les règles générales des consultations médicales. Dans la mesure où la démarche du consultant est toujours une démarche volontaire, les médecins ne peuvent pas convoquer autoritairement des patients. L'autonomie des individus est pour certains au-dessus de toute autre valeur (Hoerni, 1991).

Informations relatives à la consultation

Il est nécessaire que le consultant se présente à la consultation en connaissant les objectifs. Les médecins correspondants devront être sensibilisés sur ce point de telle façon qu'ils en informent au préalable les patients. Un courrier explicatif pourrait être remis ou adressé aux personnes (Eisinger, Thouvenin et coll., 1995). L'information préalable des médecins et du public est considérée comme particulièrement importante (ASH, *Ad Hoc Committe on Breast and Ovarian Cancer Screening*, 1994).

Déroulement de la consultation

Certaines questions étant particulièrement personnelles (épisodes de la vie génitale) une partie au moins de la consultation doit être réalisée en tête à

tête avec les consultants. Cependant à la demande de ces derniers (le plus souvent pour des raisons de compréhension) il est envisageable que les recommandations sur la prise en charge puissent être présentées en présence d'un tiers (le mari, une sœur, ...).

Prélèvement sanguin à visée diagnostique

Quand la prise de sang est effectuée dans un cadre assimilé à une procédure diagnostique, cette procédure nécessite le recueil du consentement du patient (article 16-10 du C civ et L145-15 du C sant pub) ; le consentement doit être recueilli par écrit.

Prélèvement sanguin dans le cadre de la recherche dans le domaine de la santé et activité de recherche au sens de la loi 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi « Huriet-Sérusclat » ou de celle 94-548 du 1^{er} juillet 1994

La description de ces deux cadres est réalisée dans le même ouvrage par la contribution de D. Thouvenin (cf. chap. 13, « Les règles juridiques applicables à l'activité de conseil génétique »).

Communication des résultats sur les résultats biologiques

La communication, au consultant, d'informations individuelles sur l'existence ou non de mutation doit se faire dans les conditions suivantes :

- les résultats sont connus avec suffisamment de fiabilité (validité, contrôle de qualité au niveau du laboratoire...),
- avec l'accord écrit de la personne consultante, celle-ci étant libre de connaître ou non les résultats des analyses dont la signification aura été au préalable clairement exposée (Comité consultatif national d'éthique, 1991 et 1995),
- après un intervalle de réflexion,
- par un médecin intervenant dans un contexte pluridisciplinaire,
- de manière individualisée, portant uniquement sur des informations le concernant,
- à l'exclusion d'informations concernant ses apparentés (Comité consultatif national d'éthique 1995),
- avec un encadrement psychologique réel,
- en ayant précisé les risques, les bénéfices et les limitations des tests ainsi que les incertitudes sur l'efficacité des interventions de prévention et de dépistage (ASHG *Ad Hoc Committe on Breast and Ovarian Cancer Screening* 1994, Comité consultatif national d'éthique 1995),
- en évaluant ces pratiques.

Utilisation de la collection dans le cadre des recherches en génétique : droits et devoirs du chercheur

Il ne peut être revendiqué de droit patrimonial sur la collection ; en effet, celle-ci est créée à partir de dons de personnes (article 16-6 du C civ et

L665-13 C sant pub) et elle est constituée d'éléments ou de produits du corps humain non commercialisables (article 16-5 du C civ). Le fait de constituer une collection à partir de ces éléments ou produits ne confère pas à celle-ci un caractère marchand. En revanche, les résultats des recherches utilisant une collection peuvent être protégés conformément aux règles générales de la propriété intellectuelle (article L 611-7 du C prop int relatif aux inventions de salariés) ; ce texte est également applicable aux agents de l'Etat, des collectivités publiques et toutes autres personnes morales de droit public, selon les modalités fixées par le décret n° 80-645 du 4 août 1980 (Rapport Louisot 1994).

L'article L145.16.1, loi n° 96.452 du 28 mai 1996, a ajouté une disposition nouvelle au terme de laquelle, une « collection d'échantillons biologiques humains » doit faire l'objet d'une « déclaration à l'autorité administrative compétente ».

L'autorité administrative à laquelle doivent être déclarées ces collections d'échantillons biologiques humains n'est pas décrite à ce jour ; elle le sera dans les décrets d'application dont la rédaction sera vraisemblablement confiée à la Direction générale de la santé.

Le Comité consultatif national d'éthique (Comité consultatif national d'éthique 1995) évoque la possibilité d'être « dessaisi » de prélèvements si le laboratoire auquel ont été confiés les échantillons ne réussit pas à mener les recherches à terme. Ce dessaisissement serait réalisé au profit de laboratoires plus performants.

Il apparaît cependant que le médecin qui a reçu le consentement des individus pour réaliser le prélèvement en est le dépositaire. La recommandation du Groupe génétique et cancer serait à formuler plutôt dans le sens suivant : « si le dépositaire ne réalise pas les examens susceptibles d'apporter des informations utiles à la personne qui a accepté le prélèvement, il doit transférer l'analyse à un autre laboratoire, mais c'est au médecin dépositaire initial qu'il convient d'informer les individus des résultats des examens ».

Cette position est donc voisine de celle du CCNE, favorable à la circulation des prélèvements à des fins d'obtenir des résultats relativement rapidement et fiables, mais c'est au médecin dépositaire de juger en toute conscience s'il doit faire réaliser certains examens dans d'autres laboratoires.

Bien que cela soit implicite, il paraît bon d'explicitier que lorsque des prélèvements sanguins sont faits, la priorité est à l'analyse à visée de diagnostic et les analyses de recherches ne sont réalisées uniquement que si les quantités des matériaux biologiques disponibles sont suffisantes.

Relation du médecin avec la famille du consultant

Le consultant initial est le relais indispensable vis-à-vis des autres membres de la famille. Dans l'hypothèse où plusieurs membres d'une même famille se sont

présentés à la consultation, le médecin choisit le plus apte selon lui à remplir cette fonction de relais. De par la spécificité de son activité, le médecin oncogénéticien peut avoir besoin d'informations médicales sur certains des apparentés de ses consultants. Il n'est cependant pas possible de contacter et, à plus forte raison, de convoquer un parent d'un consultant qui n'aurait pas demandé explicitement soit à rencontrer un médecin assurant ce type de consultation, soit à accepter un prélèvement biologique. En effet, le médecin, en raison de règles relatives au secret médical, n'a pas la possibilité d'écrire à un membre de la famille car cela impliquerait de lui donner une information sur la pathologie dont est atteint le consultant. L'article 226-13 du C pén prévoit que « la révélation d'une information à caractère secret par une personne qui en est dépositaire » constitue une divulgation du secret professionnel. L'article 11 du C deont rappelle que « le secret professionnel, institué dans l'intérêt du malade, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi ». Enfin, la communication à un tiers d'une information médicale de cette nature constitue également une violation du « droit au respect de la vie privée » (article 9 du C Civ). Il apparaît donc que le consultant initial est le relais indispensable vis-à-vis des autres membres de la famille qui souhaitent soit consulter, soit fournir un prélèvement sanguin sans consultation. On doit offrir aux parents du consultant qui le souhaiteraient la possibilité de consulter un médecin proche de leur lieu de résidence. Un courrier doit être adressé aux parents du consultant qui ne sollicitent pas de consultation, mais qui sont prêts à accepter une prise de sang. Cette lettre devra contenir :

- des explications suffisamment claires sur les objectifs de la prise de sang,
- le texte de consentement éclairé (Eisinger, Thouvenin et coll., 1995),
- des indications sur la manière d'obtenir des informations complémentaires, notamment sur la possibilité de se faire commenter le texte soit par le médecin à l'origine de la demande, soit par un médecin du groupe génétique et cancer, soit par un médecin choisi par la personne contactée, éventuellement en demandant au préalable à ce dernier de prendre contact avec le médecin à l'origine de la demande ; les modalités de prise en charge financière du prélèvement, de son transport et des analyses.

Prélèvement sanguin chez des mineurs

Deux situations justifient une proposition de prélèvement (faite auprès des parents) : l'enfant est atteint avant sa majorité ou risque être atteint avant sa majorité, avec possibilité de modifier l'évolution de la maladie (cette condition est parfois reprise pour des individus adultes (Gershon, 1993)). Cette position est très proche de celle de la Société de génétique clinique britannique (Clarke, Fielding et coll. 1994) et de l'avis du 24 juin 1991 du Comité consultatif national d'éthique. Les conditions relatives tant au prélèvement qu'aux données identifiantes susceptibles d'être analysées sont identiques à celles fixées pour les adultes ; toutefois, le recueil du consentement doit se faire auprès des représentants légaux de l'enfant. A sa majorité, il sera la seule

personne ayant accès aux informations issues de ce prélèvement. Si les analyses n'ont pas été réalisées avant sa majorité, elles ne pourront alors l'être qu'après recueil de son consentement écrit.

Relation entre confrères

Communication de l'information au médecin traitant

Il est souhaitable que l'information sur les risques de la personne consultante soit transmise à son médecin traitant. Cette démarche ne peut se faire qu'avec l'accord du consultant. Après accord de ce dernier, les informations seront transmises de la façon suivante :

- sous forme d'arbres généalogiques « simplifiés ». L'arbre simplifié ne doit mettre en évidence que les seules informations susceptibles d'éclairer le médecin sur l'attitude à avoir vis-à-vis du patient qu'il suit ;
- sous forme d'arbres généalogiques rendus « anonymes » : aucun nom ne figurerait sur l'arbre sauf celui du sujet suivi par le médecin auquel on adresse le courrier.

Dans l'hypothèse où le consultant se refuserait à donner une information aux autres membres de sa famille, se pose alors la question de savoir quelles sont les possibilités d'informer les médecins traitants de ces personnes¹. La communication d'informations relatives à un patient n'est possible qu'entre médecins traitants de ce patient, et dans son intérêt.

Une information individuelle sur l'existence d'une mutation doit-elle figurer dans le dossier du patient ? Selon l'article R710-2-1 C sant pub, relatif à la tenue du dossier médical, dans les établissements de santé publics et privés, le dossier médical doit être constitué, entre autres, des comptes rendus des explorations paracliniques et des examens complémentaires significatifs. La position actuelle serait donc de considérer que lorsque qu'existe une information significative, au sens de valide (mutation jugée pathogène), cette dernière doit figurer dans le dossier hospitalier du patient en précisant à côté de ce résultat, si la patiente souhaite être informée ou non de ce résultat. Il est rappelé que des procédures doivent préexister, assurant la confidentialité des informations contenues dans un dossier médical. Il est plus discutable de savoir si une absence de mutation peut être considérée comme un résultat significatif dans la mesure où le taux de faux négatifs des techniques est actuellement mal connu. Quant aux mutations dont la signification pathologique est discutable et pour lesquelles un doute existe, par exemple, avec un

1. Exemple extrême d'un chirurgien qui doit opérer un patient de 40 ans atteint d'un cancer colique a priori curable. Cette personne appartient à une famille où un syndrome de Lynch a été identifié. Le risque du patient d'être porteur d'une mutation est supérieure à 70 %. Certains médecins préconisent une colectomie totale dans ce genre de situation. Ne pas communiquer au chirurgien l'information, c'est le priver d'une possibilité d'optimiser les soins.

polymorphisme, il apparaît raisonnable de considérer que ces dernières ne sont pas des résultats significatifs et ne doivent donc pas nécessairement figurer dans le dossier. Et dans ce cadre, la position du Groupe serait alors de ne pas les faire figurer.

Vérification du diagnostic

Une vérification systématique des diagnostics des apparentés est justifiée car elle permet souvent de valider le diagnostic de prédisposition familiale et peut orienter, ou modifier, les interventions médicales (mammographie, coloscopie) du consultant dont les médecins ont la charge. Celle-ci nécessite que les apparentés fassent la demande de leur dossier médical (articles R710 2-1 à R710 2-10 du C sant pub). En cas de décès de l'apparenté les ayants droit disposent de ce même droit.

Organisation de la consultation d'oncogénétique

Formation

Le médecin qui assure la consultation doit avoir une formation et une expérience dans les domaines de la cancérologie et de la génétique ainsi que des conséquences psychologique et sociale de cette activité.

Structures de prise en charge

Trois structures pourraient être définies.

- L'antenne d'oncogénétique se caractérise :
 - par l'existence d'un médecin travaillant à temps partiel sur cette activité, en liaison avec un centre d'oncogénétique,
 - par l'absence de secrétariat et de structure de stockage des produits sanguins.
- La consultation d'oncogénétique se caractérise :
 - par l'existence d'un médecin au moins à mi-temps,
 - par une aide de secrétariat consacrée à la consultation et aux courriers de confirmation diagnostique,
 - par une capacité de stockage des prélèvements.
- Le centre d'oncogénétique se définit comme une consultation d'oncogénétique associée à un laboratoire possédant la capacité (matériels et compétences) de diagnostic génétique oncologique.

Le travail en équipe est une nécessité, de même que la mobilisation de ressources et de compétences sur des problèmes cliniques posés par ces consultations et en particulier conformément au manuel d'accréditation des centres de lutte contre le cancer l'accès à un psychologue ou un psychiatre référent, intégré à l'équipe pluridisciplinaire doit être assuré.

Dans chaque région, il est conseillé de tisser des liens étroits avec les acteurs institutionnels des deux spécialités que sont la génétique et la cancérologie.

Afin de faciliter l'accès égal aux consultations d'oncogénétique (Wertz, 1992), il est souhaitable que ces consultations soient réparties sur le territoire français.

La consultation d'oncogénétique

Concernant l'information sur les consultations, l'article 31 du *Code de déontologie* prévoit que « le médecin ne doit pas divulguer dans les milieux médicaux un procédé nouveau de diagnostic ou de traitement insuffisamment éprouvé sans accompagner sa communication des réserves qui s'imposent... Il ne doit pas faire une telle divulgation dans le public non médical ».

Concernant le contenu de la première consultation d'oncogénétique, il convient peut-être d'établir une distinction entre :

- Une information générale toujours nécessaire (Elias et Annas, 1994) qui porterait sur les points suivants : qu'est-ce qu'un risque génétique ? Quel est le mode de transmission ? Quels sont les liens avec la maladie cancéreuse ?
- Une information plus spécifique liée à la pathologie en cause (Harper, 1993) comme pour le cancer du sein.

ÉVALUATION

Les interventions de prise en charge des sujets estimés à risque héréditaire (prévention, dépistage...) nécessitent la mise en place parallèle de procédures pour en évaluer l'acceptabilité, l'adhésion, l'efficacité et les éventuels effets négatifs. Dans le cadre innovant de cette activité, le groupe génétique et cancer de la FNCLCC et le collectif de l'expertise collective recommandent de participer le plus souvent possible à ces procédures d'évaluation.

Conclusions et perspectives

Au cours de l'élaboration de ce texte, des oppositions sont apparues. Analyisées individuellement, ces approches sont légitimes, mais confrontées les unes aux autres, elles entraînent un certain nombre de contradictions :

- individu/famille,
- protection de l'individu/intérêt de la recherche,
- génétique (compréhension)/cancérologie (action),
- prévention des sujets à risques/risques liés aux actes de la prévention...

Il est proposé que les consultations d'oncogénétique s'organisent autour :

- d'une approche pluridisciplinaire à la fois médicale et non médicale permettant le respect des « normes sociales » dont les « règles juridiques » font partie,

- du souci de transparence,
- de la diffusion de ces réflexions,
- de la nécessité d'une fonction « veille » à la fois scientifique et relative aux pratiques, voire d'une fonction « alarme » en cas de dérive.

BIBLIOGRAPHIE

ASH G. Ad Hoc Committe on Breast and Ovarian Cancer Screening. Statement of The American Society of Human Genetics on Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer Predisposition. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : i-iv

CLARKE A, FIELDING D, KERZIN STORRAR L et al. The genetic testing of children. *J Med Genet* 1994 **31** : 785-797

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE : Application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de populations (problèmes des « banques » d'ADN, des « banques » de cellules et de l'informatisation des données. *M/S* 1991 **7** : 842-6

COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE : Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention. *Dictionnaire permanent bioéthique et biotechnologies*. **2 (n° = 28)** : 9288-90, 1995

EISINGER F, THOUVENIN D et al. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995 **82** : 865-878

ELIAS S and ANNAS GJ. Genetic consent for genetic screening. *N Engl J Med* 1994 **330(22)** : 1611-1613

GERSHON D. Genetic testing under scrutiny in US. *Nature* 1993 **366** : 103

HARPER P. Research samples from families with genetic diseases : a proposed code of conduct. *Br Med J* 1993 **306** : 1391-4

HOERNI B. *L'autonomie en médecine – Nouvelles relations entre les personnes soignées et les personnes soignantes*. Paris, Payot, 1991

Rapport Louisot 1994. Rapport Louisot sur la protection intellectuelle des résultats des recherches sur le génome humain, les banques de cellules et de données de l'ADN. *Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie*. Paris, Editions législatives **12** : 9692-5

THOUVENIN D. Les lois n° 94-548 du 1er juillet 1994, n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994 ou comment construire un droit de la bioéthique. *Actualité législative Dalloz* 1995 **18 cahier** : 149-216

WERTZ D. Ethical and Legal implications of the new genetics : issues for discussion. *Soc Sci Med* 1992 **35** : 495-505

12

Prise en charge des patientes à haut risque génétique de cancer du sein et de l'ovaire : place du secteur libéral

D. SERIN, G. AUCLERC, R. REGAL, G. ERRIAU

Introduction

La prise en charge des patientes à haut risque génétique de cancer du sein et de l'ovaire nécessite une approche multidisciplinaire dans laquelle la place du secteur libéral est importante.

Cette prise en charge consiste en une identification de ces patientes au sein de la communauté féminine, leur information, leur orientation vers les consultations spécialisées en oncogénétique, la réalisation des explorations d'imagerie, enfin d'assurer leur suivi médical et psychologique. Tout ceci ne peut se concevoir vu la rapidité de l'évolution et la masse des connaissances, la complexité des procédures et les implications sociales, éthiques et psychologiques, sans que tous les intervenants ne s'intègrent dans un réseau à compétences multiples centré sur la patiente. Si le secteur libéral ne peut pas être exclu de cette prise en charge, il ne peut pas le faire de façon autonome et la complémentarité privé-public trouvera dans ce domaine une nouvelle expression.

Identification des patientes à haut risque génétique de cancer

L'identification des patientes potentiellement à haut risque de cancer nécessite à la fois une connaissance des critères anamnétiques et épidémiologiques définis par les oncogénéticiens (cf. chapitre 10, de D. Stoppa-Lyonnet) et un respect de la vie privée des individus et des familles bien précisé par les lois récentes concernant la bio-éthique et reposant entre autres sur le principe du volontariat.

Cette identification devrait être fréquemment réalisée par des intervenants du secteur libéral compte tenu de la nature des filières de soins qui sont majoritairement libérales dans notre pays dans le traitement initial des cancers du sein et de l'ovaire. Or la motivation de ce secteur paraît peu importante pour l'instant et nécessitera une information professionnelle plus poussée par le biais de plusieurs vecteurs dont celui de la Formation professionnelle agréée car il faut reconnaître actuellement une insuffisance de formation des médecins de terrain en épidémiologie, dépistage et globalement en cancérologie.

Le développement du secteur radio-sénologique devrait amener aussi les radiologues à rencontrer ce type de patientes et à les sensibiliser au problème, si elles ne le sont déjà.

Si les intervenants médicaux peuvent identifier cliniquement des patientes à risque, cette identification ne peut pas dépasser les frontières de l'information des patientes demandeuses.

Information des patientes

La demande d'informations des patientes peut être spontanée, suscitée par la presse grand public et autres médias ou survenir après un contact avec un praticien. Elle peut être dans un premier temps réalisée sur le terrain mais il faudra rapidement référer ces demandes à un autre niveau d'expertise. La nature de ce sujet rend cette approche nécessairement très prudente. Il ne faut jamais ni brusquer les choses ni aller trop vite. Il faut à chaque étape laisser à la patiente un délai de réflexion pour établir le contact suivant car il faut toujours être très attentif à ne pas entrer dans un processus d'identification et d'information qui peut être destructeur à la fois pour les individus mais aussi pour les fratries et les familles. Le médecin de terrain joue là aussi un rôle capital car lui seul peut connaître l'état psychologique familial.

Orientation vers les consultations spécialisées

Après un premier niveau d'information réalisée par les praticiens de terrain les patientes seront dirigées vers les consultations spécialisées en Oncogénétique qui sont réparties dans toute la France sur la base d'une consultation par région administrative, suivant en cela la répartition des Centres de lutte contre le cancer.

Le fonctionnement de ces consultations fait appel à des spécialistes qui déterminent si la patiente peut être considérée à risque génétique de cancer. En cas de suspicion clinique de risque génétique ces patientes se verront donner éventuellement des conseils concernant les possibilités de suivi. Certaines se verront proposer des explorations biologiques plus poussées et pourront participer, si elles sont éligibles et volontaires, à un protocole prospectif

de suivi en imagerie. Ces informations sont données à la patientes en tenant compte des implications éthiques et psychologiques dont nous avons déjà signifier l'importance et elles seront communiquées au(x) médecin(s) référent(s) choisi(s) par la patiente. En cas d'acceptation de participer à un essai clinique celui-ci, conduit par le groupe génétique de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (responsables : Pr A. Brémond, Pr J. Cuisenier, Dr D. Serin) et régi par la loi Huriet engage tout le réseau médical autour de la patiente dans une assurance et un contrôle de qualité qui sont le gage d'une rigueur méthodologique permanente et évaluée.

Ce partage des données inhérent au travail en équipe nécessite un partage du secret médical et un accord préalable de la Commission nationale informatique et liberté.

Enfin ces consultations faites par des oncogénéticiens n'ont pas encore de codification dans la nomenclature des actes médicaux. Il faudrait les intégrer dans le budget global des établissements publics car le secteur libéral n'a pas vocation à développer de façon autonome ce type de consultations qui pourront s'intégrer parfaitement dans les réseaux de soins. Dans le même ordre d'idées certains réclament une codification spéciale avec paiement d'un acte de consultation de dépistage en médecine générale.

Réalisation des explorations d'imagerie

Si la réalisation des examens de biologie moléculaire et génétique ne peut se concevoir que dans des laboratoires hautement spécialisés et soumis à un contrôle de qualité permanent, il est possible dans notre pays de réaliser les explorations d'imagerie à la fois dans le secteur hospitalier et dans le secteur libéral.

On peut trouver dans l'annuaire édité annuellement (*Annuaire de la cancérologie/radiothérapie et des imageries médicales en France*, 15^e édition – Pr A. Laugier éditeur délégué, Hôpital Tenon – Paris) des statistiques concernant le parc radiologique médical français et son évolution dans le temps.

Mammographes	Année					
	1988	1990	1993	1994	1995	1995/1994
Privé	745	1 103	1 774	1 935	2 070	+ 135
Public	239	248	327	347	361	+ 14
Total	984	1 351	2 101	2 282	2 441	+ 149

L'Office de protection contre les radiations ionisantes (OPRI) vient de publier des chiffres concernant les installations recensées en France en 1995 : secteur libéral : 2167, secteur public et assimilé 364 soit au total 2 531 appareils de mammographies en France (*La Lettre du Radiologue* n° 289, 10 octobre 1996, p. 4).

Ces chiffres témoignent de l'importance prise par le secteur libéral français dans l'exploration du sein et de sa capacité à prendre en charge l'exploration de la pathologie mammaire en coordination avec les autres secteurs. Il n'y a pas encore de chiffres officiels du nombre de mammographies réalisées dans notre pays. Cependant, du fait de la répartition très inégale des mammographes, on peut écrire sans se tromper que la très grande majorité est réalisée en secteur libéral.

Les mammographies de ces patientes à haut risque génétique de cancer du sein sont des examens en principe difficiles à réaliser et à interpréter car les patientes à explorer sont généralement d'âge inférieur à 50 ans parfois beaucoup plus jeunes et l'on connaît les limites de la radiologie dans ces seins. La qualité actuelle des mammographies s'est nettement améliorée ces dernières années en raison des progrès techniques intéressant la chaîne de l'image et rend aujourd'hui accessibles des seins que l'on considérait encore récemment comme difficiles à lire. D'autre part la formation des personnels médicaux et paramédicaux par l'intermédiaire des sociétés savantes comme des organismes de formation professionnelle (AFORSPE et Syndicat national de radiologie) a permis d'améliorer la qualité des actes réalisés et leur interprétation. Grâce aux efforts réalisés par la profession comme par chaque médecin à travers le contrôle de qualité, la double lecture et la formation médicale conventionnelle, le service rendu à la population féminine française en imagerie du sein est reconnue comme de qualité.

Le caractère opérateur-dépendant de l'échographie rend plus difficile la réalisation de la double lecture à laquelle tous les radiologues attachent aujourd'hui une grande importance dans la lecture des mammographies.

Les radiologues du secteur libéral qui s'intégreront dans ces réseaux seront des éléments très motivés pour l'identification des familles et des individus à haut risque génétique de cancer plus motivés. Le développement des réseaux informatiques d'échange et de stockage des images sera très utile pour gérer et exploiter les données recueillies.

Suivi médical et psychologique

Les spécialistes des maladies génétiques insistent sur le suivi médical et psychologique des individus à risque génétique de cancer comme des membres de la même fratrie ou de la même famille qui ont échappé à ce risque. Une telle prise en charge nécessite une référence institutionnelle solide relayée par des

équipes de terrain décentralisées et le médecin généraliste comme le spécialiste libéral gynécologue, cancérologue ou autre paraissent des intervenants utiles et nécessaires. Là encore, la charge émotionnelle, les implications psychologiques, sociales (exclusion) sont si importantes que ce travail ne peut pas se concevoir hors d'une action coordonnée en réseau.

Conclusion

Les récentes ordonnances portant réforme de la sécurité sociale insistent entre autre sur la nécessité de développer l'action médicale dans le cadre de réseaux de soins. Il est clair, comme nous l'avons souligné en introduction, que la complexité du sujet nécessite un travail en équipe basé sur la pluridisciplinarité et l'intradisciplinarité. Le secteur médical français d'exercice libéral peut et doit s'intégrer dans ces réseaux de soins. Sa capacité à prendre en charge les « malades cancéreux » dans le cadre de filières de dépistage, de diagnostic et de soins le rend à même de dépasser ses missions habituelles pour s'orienter vers des actions de santé publique tournées vers les « patient(e)s à haut risque de cancer » et coordonnées par ceux qui en ont reçu la mission par les textes réglementaires et législatifs.

13

Les règles juridiques applicables à l'activité de conseil génétique

D. THOUVENIN

Introduction

Fondée sur l'anticipation, la consultation d'oncogénétique en cherchant à prévoir les types de cancer qui pourraient menacer une personne, soulève de nombreuses questions sociales auxquelles un certain nombre de règles juridiques ont pour fonction d'apporter des solutions. C'est parce qu'on a affaire à des formes familiales de cancers que le diagnostic des sujets à risque dans les familles a pu être envisagé et que se sont développées en France les consultations spécialisées en oncogénétique. Ce type de démarche médicale s'inscrit dans un modèle de gestion du risque conçu comme « symptôme à traiter »¹ : au jour où la personne fait un test, elle ne présente aucun signe pathologique, mais on va chercher à évaluer les menaces qui pèsent sur elle de développer la maladie parce qu'on sait qu'un des membres de sa famille est déjà atteint d'un cancer.

Tout d'abord la personne qui s'adresse à une telle consultation le fait soit à la demande du médecin traitant, soit de sa propre initiative, parce que l'existence de cancers dans cette famille est connue. Dans l'un et l'autre cas, l'identification du gène dans une visée diagnostique implique les membres de la famille. La plus grande difficulté de cette pratique médicale tient au fait que, dans un certain nombre de cas, le diagnostic biologique d'un risque individuel impose la collaboration d'un groupe de sujets ayant certes des liens

1. Selon la formule fort pertinente de P. Lascoumes, *Construction sociale des risques et contrôle du vivant*, Prévenir 1993, n° 24, 23-36 : « à la conception classique du risque en tant que cause de dommage, se substitue aujourd'hui une conception du risque en tant que symptôme à traiter ».

avec cette personne, mais qui n'ont fait aucune demande soit d'un diagnostic, soit de soins (cf. « L'identification dans un but diagnostique du risque pour une personne de développer un cancer »).

Mais, par ailleurs, les cancers à composante héréditaire constituent de bons modèles, non seulement pour une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, mais aussi pour la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse en général. L'étude de la susceptibilité individuelle aux tumeurs a donc également une finalité de recherche et à ce titre constitue soit une recherche dans le domaine de la santé, soit une recherche biomédicale, voire les deux, ce qui implique la prise en considération des règles les organisant (cf. « L'identification génétique dans le cadre d'une recherche »).

C'est pour des raisons de commodité que nous distinguerons ces deux plans – diagnostique et de recherche – tout en attirant l'attention des médecins concernés par les consultations d'oncogénétique sur le fait qu'ils sont constamment intriqués. Il est donc nécessaire qu'ils aient conscience d'une part que la relation qu'ils ont avec une personne qui vient les consulter les dépasse largement l'un et l'autre, puisqu'elle va concerner les membres de la famille au travers du patient, d'autre part que la relation qui s'instaure n'est pas d'ordre thérapeutique, mais peut avoir aussi une finalité de recherche. Ils doivent donc veiller à ce que les informations identifiantes, relatives à la personne venue les consulter, fassent l'objet d'une protection attentive et qu'elles ne soient transmises qu'aux personnes qui sont autorisées à les recevoir et aux conditions fixées par les textes qui organisent et l'identification et la circulation des informations identifiantes.

En outre, la mise en évidence d'une prédisposition héréditaire à un éventuel cancer pose la question de sa possible transmission. Dans la mesure où les règles relatives au diagnostic prénatal et préimplantatoire ainsi que celles relatives à l'assistance médicale à la procréation sont susceptibles de s'appliquer aux hypothèses où les couples choisissent d'éviter la transmission d'une maladie d'une particulière gravité, il est nécessaire de vérifier si le diagnostic d'un risque de développer un cancer d'origine génétique constitue ou non une telle affection, puis d'analyser les conséquences qui peuvent en être tirées (cf. « L'identification du risque de développer un cancer et ses conséquences sur la descendance »).

L'identification dans un but diagnostique du risque pour une personne de développer un cancer

Depuis la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, la prédiction de la maladie est reconnue comme une activité médicale, à condition qu'elle soit effectuée en respectant certaines finalités (cf. « Le principe de la prédiction de la maladie est reconnu par la loi »). Pour autant, elle ne fixe pas les conditions de la

relation du médecin avec la personne qui est venue le consulter (cf. « Les conditions de la relation du médecin avec la personne qui est venue le consulter ») et encore moins celles du médecin avec les membres de la famille du patient reçu en consultation (cf. « Les conditions de la collaboration du médecin avec la famille de la personne reçue en consultation »). Sur ces deux points ce sont donc les règles générales applicables à la circulation des données médicales qui régissent ces relations.

Le principe de la prédiction de la maladie est reconnu par la loi

L'article L 145-15 du *Code de la santé publique* prévoit que « l'examen des caractéristiques génétiques d'une *personne*... ne peut être entrepris qu'à des *fins médicales* ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement ». Ce texte impose une *finalité* à cet examen qui doit être d'ordre médical et une *modalité de réalisation* qui nécessite l'accord de l'intéressé.

UNE FINALITÉ MÉDICALE

C'est délibérément que le législateur a recouru à l'expression de « fins médicales » plutôt qu'à celle de « fins thérapeutiques » ; en effet, le terme « thérapeutique » qualifiant l'ensemble des actions et pratiques destinées à guérir et à soigner les maladies, celui-ci aurait mal convenu à une pratique ayant pour but de détecter des maladies, sans pour autant pouvoir les traiter, voire même les prévenir. En outre, le caractère héréditaire des maladies d'origine génétique, nécessite pour les mettre en évidence la collaboration de la famille, alors même que ses membres ne font pas nécessairement l'objet de soins. C'est également pour cette raison que le texte vise « la personne » et non pas le patient, afin de ne pas limiter l'examen des caractéristiques génétiques à celui qui vient consulter un médecin.

Toutefois, l'adjectif « médical » n'étant pas synonyme de thérapeutique, il apparut rapidement que l'article L145-15 *Code de la santé publique* n'empêchait pas le recours à des tests génétiques dans le cadre de la médecine du travail et de la médecine de conseil d'assurance². Aussi la loi n° 94-116 du 4 février 1995 a-t-elle prévu³ qu'un « décret en Conseil d'Etat fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans *l'intérêt des patients*, la prescription et la réalisation des caractéristiques génétiques à des fins médicales ». ⁴ Ce texte a pour objectif de fermer la rédaction de l'article L 145-1 du *Code de la santé publique* jugée trop large, faisant en sorte de référer la médecine prédictive à la sphère des soins, de telle façon qu'un test génétique ne puisse pas être utilisé à des fins de médecine de contrôle. On relèvera que le

2. Cf. p ex F. Ewald, J.P. Moreau, Génétique médicale, confidentialité et assurance, *Risques*, avr.-juin 1994, n° 18, 111-120.

3. L'article 1^{er} de cette loi a été transcrit sous l'article L 145-15-1 du *Code de la santé publique*.

4. Ce décret est en cours de rédaction.

texte met en avant l'intérêt général, qui est celui *des patients* sans préciser pour autant qu'il faudrait être un patient pour qu'un test génétique soit prescrit. Il faut donc comprendre ce texte ainsi : toute personne — donc y compris celles qui ne cherchent pas nécessairement à connaître leur état biologique, mais dont les échantillons biologiques peuvent être utiles à d'autres personnes — peut se voir proposer un examen des caractéristiques génétiques, sans qu'il présente nécessairement un intérêt pour elle.

UNE PERSONNE DONT LE CONSENTEMENT A ÉTÉ RECUEILLI

Encore faut-il préciser que la loi n'admet cet examen « qu'après avoir recueilli son consentement ». Cette disposition est la réitération dans le *Code de la santé publique* d'un principe général reconnu par la loi n° 94-653 du 24 juillet 1994 et inséré dans le *Code civil* à l'article 16-10 : « l'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique. Le consentement de la personne *doit* être recueilli préalablement à la réalisation de l'étude. » Il s'agit là d'une *condition obligatoire* imposée au médecin qui ne peut effectuer un test génétique qu'après avoir obtenu l'accord de la personne.

Toutefois, « à titre exceptionnel, lorsque cette étude est entreprise à des fins médicales, le consentement de la personne peut ne pas être recueilli, dans son intérêt et dans le respect de sa confiance ». Cette règle est à rattacher à la tradition médicale qui lie l'information à donner au malade, à ce que le médecin pense qu'il est bon de dire ou de ne pas dire à celui-ci.

Dans la mesure où cette exception existe, il est nécessaire que les médecins la connaissent. Cependant, la consultation d'oncogénétique ayant pour objectif de déterminer les facteurs de risque d'une personne, de confirmer ou d'infirmer quand cela est possible un risque génétique, enfin de proposer un suivi médical éventuel, il est difficile d'imaginer que le consentement des personnes qui viennent consulter ou celui des membres de leur famille ne soit pas recueilli. Précisons que le recueil de ce consentement doit se faire par écrit⁵.

Si la médecine prédictive est reconnue en tant que telle par les lois n° 94-653 et 94-654 du 29 juillet 1994, ces textes ne se prononcent pas sur les modalités de la relation entre le médecin et la personne venue en consultation. C'est aux conditions de cette relation que nous nous attachons maintenant.

Les conditions de la relation du médecin avec la personne qui est venue le consulter

Que la personne s'adresse à la consultation d'oncogénétique sur prescription médicale ou de son propre chef, les questions à résoudre ont trait essentiellement à la circulation de l'information produite grâce à la consultation (et

5. Art. L 145-15 al. 2 du *Code de la santé publique* : « lorsque cet examen... est effectué à des fins médicales, le consentement est recueilli par écrit ».

notamment au test génétique) — l'information peut-elle être donnée directement à la personne, peut-elle être transmise à des médecins et si oui, lesquels — ainsi qu'à la protection des prélèvements et des données identifiantes.

LA CIRCULATION DE L'INFORMATION

Celle-ci concerne d'une part les relations de la personne qui fait appel aux services d'une consultation d'oncogénétique et le médecin qui la reçoit et d'autre part les relations du médecin oncogénéticien avec le médecin, voire les médecins traitants, de cette personne. Nous abordons successivement ces deux problèmes.

L'information à donner par l'oncogénéticien à la personne venue le consulter

S'il existe désormais des textes faisant obligation au médecin de recueillir le consentement de la personne⁶, il n'existe en revanche aucune disposition juridique donnant à cette dernière le droit d'obtenir directement du médecin des informations aussi bien sur son état de santé, plus exactement sur la nature de la maladie dont elle est éventuellement atteinte que sur les résultats des investigations médicales⁷ dont elle a pu être l'objet. Le *Code de déontologie*⁸ accorde au médecin la maîtrise de l'information à donner au patient puisqu'il prévoit qu'il « doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état... » mais précise que « toutefois, dans l'intérêt du malade et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic graves... »⁹. Sur le fondement de ce texte, le médecin peut donc adapter l'information à donner au patient en fonction de ce qu'il estime être conforme aux intérêts de ce dernier.

6. Ainsi selon l'article 16-3 du *Code civil* « il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir » ; également article 16-10 du *Code civil* précité, en ce qui concerne l'étude génétique des caractéristiques d'une personne, règle réitérée dans l'article L 145-15 du *Code de la santé publique*. S'agissant de la participation d'une personne à une expérimentation, l'article L 209-9 du *Code de la santé publique* prévoit que « préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli... ».

7. Seule une information est due à la personne à qui on propose de participer à une recherche biomédicale. Il s'agit d'une information préalable portant sur le projet de recherche lui-même, ses contraintes et ses risques ; son objectif est de permettre à la personne d'exercer un choix en toute connaissance de cause. Mais ce n'est en aucun cas une information ayant trait à son état de santé.

8. Article 35 du décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant *Code de déontologie médicale*.

9. C'est cette disposition qui a été transcrite dans l'article L 145-15 al. 3 du *Code de la santé publique*.

Cependant, la personne peut accéder, par l'intermédiaire d'un médecin qu'elle désigne, aux informations médicales contenues dans son dossier médical¹⁰ ; en effet, la loi hospitalière du 31 juillet 1991 a reconnu à la personne accueillie dans un établissement de santé, d'une part le droit à la constitution d'un dossier médical, d'autre part le droit d'accès indirect aux informations y figurant¹¹. La communication du dossier médical intervient sur la demande de la personne par l'intermédiaire d'un praticien qu'elle désigne à cet effet. Cette dernière s'adresse au directeur de l'établissement de santé qui doit s'assurer de l'identité du demandeur et s'informer de la qualité du praticien désigné¹². Le dossier est communiqué à ce dernier¹³ par le praticien responsable de la structure hospitalière ou par tout membre du corps médical désigné par lui à cet effet. Puis le médecin désigné par la personne communique à cette dernière les informations médicales contenues dans son dossier « dans le respect des règles déontologiques ».

Cette formule renvoie à l'article 35 du *Code de déontologie médicale* qui donne la possibilité au médecin d'informer la personne dans les termes qui lui paraissent adéquats, ce qui l'autorise éventuellement à lui masquer la gravité de son état. On constate donc, que dans tous les cas de figure — que l'information soit délivrée directement à la personne par le médecin traitant ou qu'elle lui soit communiquée par l'intermédiaire d'un praticien désigné à cet effet — c'est le médecin qui détermine le contenu des renseignements à donner à la personne sur son état de santé. Par voie de conséquence, il appartient au médecin oncogénéticien d'informer la personne venue le consulter de la manière qui lui paraît la plus pertinente, eu égard aux spécificités de cette pratique. On rappelle pour mémoire que le groupe génétique et cancer de la FNCLCC dans le cadre de ses réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique¹⁴ a proposé à ce sujet un certain nombre de recommandations : ne communiquer que des résultats suffisamment fiables, ne les communiquer que si la personne a confirmé au préalable qu'elle entendait les connaître¹⁵, les faire communiquer par un médecin exercé à la pratique multidisciplinaire, les communiquer de manière individualisée, en assurant

10. Article L 710-2 du *Code de la santé publique*.

11. Les règles relatives à l'établissement du dossier et à l'information des personnes concernées par ce dossier sont fixées par les articles R 710-2-1 à R 710-2-10 du *Code de la santé publique* ; ces règles s'appliquent aussi bien aux établissements publics qu'aux établissements privés de santé.

12. Cette obligation a pour objectif de veiller à ce qu'il n'y ait pas de détournement de la règle au bénéfice d'un médecin contrôleur (par exemple d'assurances).

13. Soit par consultation sur place, soit par l'envoi par l'établissement de la reproduction des documents qui figurent dans le dossier médical.

14. F. Eisinger, D. Thouvenin et al., Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques), *Bull Cancer* (1995) **82** : 865-878.

15. Il va sans dire que, si aucune disposition n'impose au médecin de dire la "vérité" au patient, aucune disposition n'oblige un patient à recevoir une information qu'il ne veut pas connaître.

un soutien psychologique réel et en précisant les risques, les bénéfices et les limites des tests ainsi que les incertitudes sur l'efficacité des interventions de dépistage et de prévention.

L'information à transmettre au médecin traitant

Puisque dans la majorité des cas, la personne est adressée à la consultation d'oncogénétique par un médecin traitant, il paraît souhaitable que l'information sur les risques de cette personne soit transmise à ce dernier. Dans cette hypothèse aucune violation de secret professionnel¹⁶ ne peut être reprochée au médecin oncogénéticien ; en effet, on considère qu'aucune révélation d'une information à caractère secret n'existe dans la mesure où un médecin transmet à un confrère une information relative à un de ses patients, car la connaissance de l'état de santé de ce dernier est utile à la démarche de soins. C'est donc l'intérêt de la personne qui fonde la circulation des informations médicales entre médecins, mais à condition bien entendu qu'il s'agisse de médecins ayant une fonction de soins.

Encore faut-il préciser que, si cette transmission spontanée des données au médecin traitant ne tombe pas sous le coup de la loi pénale, aucun texte général ne précise à quelles conditions elle peut se faire. Seul le *Code de déontologie médicale*¹⁷ prévoit que « le médecin consulté doit, avec l'accord du patient, informer le médecin traitant et lui faire part de ses constatations et décisions. En cas de refus du patient, il doit informer celui-ci des conséquences que peut entraîner son refus. » En revanche, une disposition relative au dossier médical¹⁸ prévoit que le médecin traitant « qui a prescrit l'hospitalisation » peut demander que les informations contenues dans le dossier médical lui soient communiquées. Cette formule est générique et concerne le cas d'une personne reçue en consultation externe. Dans cette hypothèse la communication du dossier médical n'est possible qu'*après l'accord* de la personne concernée ou de son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur ou d'un incapable majeur¹⁹. Cela signifie donc que les informations ne peuvent lui être transmises qu'après avoir obtenu son autorisation. Celle-ci doit être ponctuelle, en ce sens que le médecin doit solliciter son avis lorsque le médecin traitant demande communication du dossier ; elle ne saurait donc résulter d'une simple indication portée dans le dossier selon laquelle le patient ne refuserait pas une telle communication.

LA PROTECTION DES DONNÉES IDENTIFIANTES

La réalisation des tests de biologie moléculaire à partir d'une simple prise de sang permet de percer l'intimité d'une personne ; aussi la protection de la vie

16. Sur cette question, cf. D. Thouvenin, Le secret médical, in J.M. Auby, *Traité de droit médical et hospitalier*, LITEC 1997, fascicules 11 et 12.

17. Article 58 in fine du *Code de déontologie médicale*.

18. Article R 710-2-3 du *Code de la santé publique*.

19. Ou ses ayants droit en cas de décès.

privée ne doit-elle jamais être perdue de vue. Deux règles juridiques majeures s'appliquent ici : d'une part les règles de protection de la vie privée, d'autre part les règles relatives au secret médical. Encore faut-il bien comprendre leurs modalités de fonctionnement. Aux termes de l'article 9 du *Code civil* « chacun a droit au respect de sa vie privée » ; mais si un droit subjectif est une prérogative qui permet à son bénéficiaire d'exiger quelque chose d'autrui, le fait même d'énoncer un droit *au respect* suppose l'abstention d'autrui ; il ne pourra donc être invoqué que lorsque la personne n'aura pu obtenir ce respect. Si les données à caractère personnel relatives à la santé font partie intégrante de la vie privée en raison de leur caractère intime, le droit à la vie privée ne confère à son titulaire aucun pouvoir d'obtenir d'autrui qu'il respecte celle-ci. Autrement dit la personne objet d'un prélèvement identifiant ne dispose pas du droit d'exiger du médecin qu'il respecte sa vie privée ; elle peut seulement, en cas d'irrespect de cette dernière, obtenir réparation du préjudice que lui cause le non respect de ce droit²⁰. En outre, aux termes de l'article 226-13 du *Code pénal* le médecin qui divulguerait ces informations constitutives d'un secret médical²¹ commettrait l'infraction de révélation de secret professionnel et pourrait encourir les sanctions pénales prévues par ce texte²².

En tant que telles ces dispositions civiles et pénales ne protègent pas les personnes qui se sont confiées à un médecin oncogénéticien contre les utilisations abusives qui pourraient être faites des informations issues d'un prélèvement identifiant ; elles ont seulement pour fonction de condamner soit à des sanctions civiles (dommages-intérêts) soit à des sanctions pénales, le médecin qui ne respecterait pas le secret de la vie privée et/ou le secret médical. Toutefois, il existe des règles dont la fonction est d'assurer aux patients un système d'organisation leur garantissant une protection efficace des données glanées sur eux à l'occasion des soins. C'est ainsi que la loi hospitalière du 31 juillet 1991 prévoit que « les établissements sont tenus de *protéger la confidentialité* des informations qu'ils détiennent sur les personnes qu'ils accueillent »²³. Par ailleurs, le *Code de déontologie médicale*²⁴ impose au médecin de « protéger contre toute indiscrétion les documents médicaux concernant

20. C'est pour cette raison qu'un juriste éminent, Pierre Kayser, a pu qualifier ce type de droit subjectif, de « faux droit » : P. Kayser, Les droits de la personnalité, aspects théoriques et pratiques, *Revue trimestrielle de droit civil*, 1971, 445-509.

21. Sur toutes les questions soulevées par le secret médical, cf. D. Thouvenin, *Le secret médical et l'information du malade*, Presses universitaires de Lyon 1982.

22. Soit un an d'emprisonnement et 100 000 F d'amende ; ajoutons qu'une sanction disciplinaire est également possible sur la base de l'article 4 du décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995 portant *Code de déontologie médicale*.

23. Article L 710-2 al. 3 du *Code de la santé publique* ; l'article R 710-2-9 in fine du *Code de la santé publique* précise que « ... le directeur de l'établissement veille à ce que toutes dispositions soient prises pour *assurer la garde et la confidentialité* des dossiers conservés dans l'établissement. »

214 24. Article 73 du *Code de déontologie médicale*.

les personnes qu'il a soignées ou examinées, quels que soient le contenu et le support de ces documents. Il en est de même des informations médicales dont il peut être le détenteur. »

Dans la mesure où la consultation d'oncogénétique se propose d'identifier et de prendre en charge des personnes à très haut risque de développer des pathologies cancéreuses, il apparaît que ce type de médecine prédictive implique que le médecin transmette à la personne toutes les données issues du test génétique avec son plein accord. Cependant, ainsi que nous l'avons montré, les règles actuelles autorisent le médecin à moduler aussi bien l'information préalable au test que celle qui en résulte ; cette situation est confortée par les règles d'accès au dossier médical qui sont calquées sur celles relatives à l'information, le médecin intermédiaire pouvant lui aussi trier les éléments du dossier et ne communiquer à la personne que ceux qui lui semblent adéquats. Enfin, s'agissant des données résultant d'un test génétique, elles sont protégées de manière directe au titre des règles relatives au dossier médical et de manière indirecte par les sanctions d'un éventuel irrespect soit de la vie privée, soit du secret médical. Ces règles de protection concernent toute personne ayant fait l'objet d'un test, qu'il s'agisse de la personne venue consulter ou d'un des membres de sa famille²⁵ ; en revanche, en ce qui concerne ces dernières, des questions délicates se posent sur le point de savoir à quelles conditions leur collaboration est possible.

Les conditions de la collaboration du médecin avec la famille de la personne reçue en consultation

Ainsi que le relève Claudine Esper²⁶ « l'exercice médical est traditionnellement centré sur la personne soignée et se conçoit par rapport à celle-ci. Or la médecine prédictive, issue de la génétique, trouve sa raison d'être lorsque non seulement le principal intéressé, mais aussi sa famille, participent aux examens et sont intégrés dans les diagnostics et les pronostics. » Encore faut-il d'une part s'entendre sur le point de savoir ce qu'est la famille et d'autre part vérifier s'il est possible, et comment, de solliciter une personne qui ne fait ni démarche de soins, ni démarche de diagnostic.

EXISTE-T-IL UNE DÉFINITION DE LA FAMILLE ?

Les oncogénéticiens lorsqu'ils évoquent les formes familiales de cancer se réfèrent, au sein de la population, aux personnes ayant un risque familial élevé, utilisant les termes de « cellule familiale », de « famille » sans jamais la

25. Parce que ce sont des règles qui s'imposent au médecin du point de vue de sa pratique au regard des personnes qu'il reçoit (secret médical) ou des règles qui ont trait à la vie privée de quelque personne que ce soit (intimité de la vie privée).

26. C. Esper, *Problèmes éthiques et juridiques posés par les consultations de génétique*, Eurocancer 1996, John Libbey Eurotext, 1996, 189-192.

définir, comme s'il s'agissait d'une réalité allant de soi. Insensiblement ils passent de l'histoire individuelle en établissant les antécédents familiaux du patient à l'histoire médicale de la famille qu'ils tentent de reconstituer. Il est classique pour un médecin d'interroger un patient sur l'existence éventuelle d'antécédents familiaux, cette démarche ayant pour but de confirmer le diagnostic pour le patient ; en revanche, avec la consultation d'oncogénétique, on passe de l'histoire individuelle à l'histoire médicale d'un groupe de personnes que le médecin tente de reconstituer et qu'il appelle « famille ». Mais d'un point de vue social la famille n'existe pas en tant que groupe constitué, dont les membres seraient définis par leur appartenance à ce groupe. En effet, les règles juridiques décrivent les *relations* d'une personne avec une autre personne, lesquelles sont fondées sur un engagement préalable.

Ainsi le *Code civil* connaît les ascendants, les descendants, les mari et femme, les frères et sœurs, les collatéraux. C'est dans le cadre de la filiation, des oppositions à mariage, de l'autorité parentale et des successions que sont établies les règles les définissant et les concernant. Comme le fait remarquer Françoise Héritier-Augé²⁷ « ce qui compte, c'est la légalité, c'est-à-dire un trait non pas naturel, mais éminemment social ». Au contraire la recherche d'antécédents familiaux de maladies héréditaires construit une famille fondée sur la biologie, ce qui ne manque pas de poser des problèmes difficiles lorsque la relation sociale ne correspond pas à la généalogie biologique ; tel sera le cas par exemple lorsque le père n'est pas le géniteur²⁸. Autrement dit, les liens auxquels les médecins ont à se référer pour suggérer à la personne qui vient les consulter de prendre contact avec leurs parents pour effectuer un test génétique sont des liens socialement construits, qui ne recouvrent pas nécessairement une hérédité biologique.

Cela ne signifie pas que la démarche consistant à s'appuyer sur une collaboration des parents est en soi problématique, mais seulement que les oncogénéticiens doivent toujours avoir à l'esprit qu'une relation de parenté est définie juridiquement et qu'il existe donc toujours un risque potentiel de découvrir des « secrets de famille », ce pour quoi ni le patient ni ses parents ne sont venus les consulter. Aussi par membres de la famille doit-on entendre les

27. F. Héritier, *Famille* in P. Bonte, M. Izard, *Dictionnaire de l'ethnologie et de l'anthropologie*, PUF 1991, 274.

28. Rappelons que le père se définit par le lien de filiation avec l'enfant, lequel est toujours établi à partir de l'expression du consentement ; ainsi le père légitime est le mari de la mère, la légitimité découlant du mariage préalable et créé par un échange de consentement. Le père naturel est celui qui a reconnu l'enfant, la reconnaissance étant la modalité par laquelle s'exprime le consentement. Enfin, le père adoptif l'est après une procédure aux termes de laquelle il exprime sa volonté d'adopter l'enfant.

ascendants²⁹ (parents et grands-parents), les descendants (enfants et petits-enfants), les parents collatéraux³⁰ (frères et sœurs³¹, oncles, tantes, neveux et nièces, cousins germains...) *tels qu'ils sont définis par l'état-civil*. Reste à résoudre une autre épineuse question, celle de savoir comment le médecin de consultation oncogénéticien peut entrer en contact avec eux.

COMMENT EST-IL POSSIBLE DE SOLLICITER UN PARENT ?

Les dispositions juridiques existantes empêchent de recourir à certains procédés ; en revanche il n'en existe pas qui fixeraient les modalités de la collaboration des parents³² du consultant avec le médecin oncogénéticien. Le médecin ne saurait contacter directement les membres de la famille, ni à plus forte raison, les convoquer, voire leur demander d'accepter un prélèvement identifiant alors qu'ils n'ont pas explicitement demandé à rencontrer ce médecin. En effet, d'une part s'il procédait ainsi, il informerait le parent du diagnostic de la maladie dont est atteinte la personne qui l'a consulté ; il se rendrait donc coupable vis-à-vis de cette dernière d'une violation de secret médical³³. D'autre part, il fournirait à un membre de la famille une information que celui-ci n'ayant pas sollicité ne souhaitait pas nécessairement connaître. On imagine aisément le désarroi de celui qui reçoit une lettre d'un médecin l'informant de la maladie d'origine héréditaire dont est atteint l'un des siens et qui, par voie de conséquence, apprend qu'il est peut-être lui-même un sujet à risque.

Dans la mesure où le médecin ne peut pas s'adresser directement aux parents pour les solliciter, il est conduit à demander à la personne venue le consulter de jouer le rôle de relais ; c'est donc cette dernière, si elle l'accepte, qui prendra contact avec les membres de la famille qui à leur tour s'adresseront au médecin. Et, puisqu'un examen des caractéristiques génétiques de cette personne sera envisagé, les règles applicables au consultant et évoquées supra³⁴ le sont également ; on rappelle que cet examen ne peut être effectué qu'après que le médecin ait recueilli par écrit le consentement de la personne³⁵. Ils sont par ailleurs du point de vue des informations à leur donner ou des manières de les obtenir dans la même situation que leur parent qui a le

29. Sachant qu'il faut distinguer les parents de la ligne paternelle et ceux de la ligne maternelle.

30. Le collatéral est défini par le lien de parenté existant entre une personne et une ou plusieurs autres descendant d'un auteur commun, mais ne descendant pas les uns des autres.

31. Il faut distinguer les frères et sœurs utérins qui sont nés de la même mère, mais qui n'ont pas le même père des frères et sœurs consanguins engendrés par le même père, mais nés de mères différentes ; quant aux germains, ils ont les mêmes père et mère.

32. Nous utilisons ce terme dans son sens large de personnes unies par un lien de parenté.

33. Punie par l'article 226-13 du *Code pénal* : « la révélation d'une information à caractère secret par une personne qui en est dépositaire » constitue une divulgation de secret professionnel.

34. Cf. supra, p. 210.

35. Article L 145-15 du *Code de la santé publique*.

premier consulté l'oncogénéticien³⁶. Aussi dans l'hypothèse où une vérification systématique des diagnostics des membres de la famille est nécessaire pour valider le diagnostic de prédisposition familiale et permet d'orienter ou de modifier les examens médicaux (mammographie, coloscopie), ces dernières pourront désigner un médecin pour accéder à leur dossier médical³⁷. En cas de décès d'un de ces derniers, ses ayants-droit disposent du même droit d'accès³⁸.

Tout au long de ces développements, on aura pu constater que la plupart des questions soulevées ont trait à la nature spécifique de l'information obtenue à partir d'un prélèvement identifiant, laquelle se caractérise par deux grands traits : elle n'est pas un diagnostic de maladie mais seulement un pronostic, consistant à évaluer un risque fondé sur la présence d'un gène ; elle concerne à ce titre éventuellement d'autres membres de la famille qui seront amenés à partager cette information sans l'avoir sollicitée. Cette situation est rendue encore plus complexe par le fait que le diagnostic du risque pour une personne de développer un cancer s'inscrit assez souvent dans une démarche de recherche.

L'identification génétique dans le cadre d'une recherche

Au-delà de l'appréciation d'un risque individuel de développer un cancer, l'existence au sein d'une famille de plusieurs cas de tumeurs diagnostiquées permet d'envisager des recherches portant notamment sur les liens existant entre des anomalies génétiques constatées et certains cancers. Des études peuvent être réalisées qui pourront contribuer à déterminer la part respective de l'hérédité, du mode de vie (alimentation, tabac), des hormones et des agents toxiques dans l'apparition des cancers : par exemple, si le cancer du poumon est fortement lié au tabagisme, ce facteur ne semble pas jouer un rôle significatif dans le cancer du sein.

Deux lois régissent actuellement l'activité de recherche dans le domaine médical : d'une part, la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à une recherche³⁹ et la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour

36. Cf. développements supra, p. 211 à 213.

37. Articles R 710-2-1 à R 710-2-10 du *Code de la santé publique*.

38. La CNIL, dans son rapport pour l'année 1995 a estimé qu'il n'était pas fondé d'exiger que l'ensemble des ayants-droit s'accordent pour que l'un d'entre eux puisse exercer son droit d'accès ; chaque ayant-droit dispose du même droit de communication du dossier médical de la personne décédée.

39. Cette loi plusieurs fois modifiée est transcrite sous les articles L 209-1 à L 209-23 du *Code de la santé publique*.

fin la recherche dans le domaine de la santé⁴⁰. La première loi est à rattacher à la protection de l'intégrité physique des personnes, tandis que la seconde entend assurer le respect de la vie privée des personnes sur le compte de qui des données nominatives sont collectées. En outre, s'agissant du prélèvement identifiant lui-même, les deux lois du 29 juillet 1994 s'appliquent. Il est donc nécessaire, avant de décrire les formalités de réalisation des recherches ainsi que les obligations pesant sur les chercheurs, de vérifier le champ d'application des deux lois relatives à la recherche.

La détermination du champ respectif de la recherche biomédicale et de la recherche dans le domaine médical

La recherche biomédicale régie par la loi du 20 décembre 1988 implique l'existence d'un essai ou d'une expérimentation organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques médicales. C'est parce qu'une atteinte éventuelle à l'intégrité physique, constitutive d'une infraction pénale, n'est pas justifiée par un intérêt strictement thérapeutique pour la personne⁴¹ qu'il a été nécessaire de préciser à quelles conditions le médecin pouvait intervenir sur une personne, non pas pour la soigner, mais pour conduire un essai sur elle. C'est pour une raison analogue, mais qui tient à la transmission des données médicales entre médecins que la loi du 1er juillet 1994 a été adoptée. En effet, la recherche de type épidémiologique nécessite éventuellement le transfert des données médicales et personnelles d'un patient par un médecin traitant au responsable de la recherche ; dans ce cas, le partage de l'information médicale entre médecins n'étant pas fondé sur des motifs thérapeutiques liés à l'intérêt personnel du patient⁴², le médecin traitant commet une révélation de secret médical. Aussi l'un des objectifs de cette loi a-t-il été de prévoir une dérogation au secret médical, afin que le transfert des données relatives à une personne ne tombe pas sous le coup de la loi pénale.

Aussi bien dans le cas de la recherche biomédicale que dans celui de la recherche dans le domaine de la santé, des obligations aussi nombreuses que lourdes pèsent sur les médecins ; par voie de conséquence, le fait qu'une pratique relève de l'une de ces lois voire des deux est un enjeu important, et cela d'autant plus qu'un système de renvoi d'un texte à un autre peut rendre malaisé le rattachement de la recherche envisagée à une loi plutôt qu'à une autre. En effet, dans la mesure où les recherches en oncogénétique nécessitent

40. Cette loi a été intégrée dans la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés sous les articles 40-1 à 40-10.

41. Sur ce point cf. notamment notre commentaire de cette loi : D. Thouvenin, La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme, *Actualité législative*, Dalloz 1989, 89-128.

42. Cf. sur ce point, supra, p. 213.

d'effectuer des prélèvements identifiants et de collecter les données en résultant dans des systèmes informatiques, la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 s'applique. Mais par ailleurs la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 s'applique ; or, elle prévoit que « les examens ou identifications à des fins de recherche scientifique sont régis par les dispositions du livre II bis du présent code »⁴³, en l'occurrence celles relatives à la recherche biomédicale.

La formule « sont régis par » pourrait faire croire que la réalisation de prélèvements identifiants est en tant que telle constitutive d'une recherche biomédicale et qu'elle relève ipso facto du champ d'application de la loi de 1988. Mais, en réalité il n'en est rien et cela pour deux raisons :

- ce n'est pas le prélèvement en soi qui permet de déterminer l'application de la loi, mais le contexte dans lequel il est réalisé ;
- ce paragraphe concerne le consentement, recueilli par écrit si le prélèvement est fait à des fins médicales, recueilli selon les exigences de la loi sur la recherche biomédicale⁴⁴ s'il est effectué dans le cadre d'une recherche génétique⁴⁵.

Ce sont les *finalités* des diverses interventions envisagées qui, avant toute autre considération, permettront de qualifier le projet de recherche. Ainsi lorsqu'il aura pour objectif une meilleure connaissance dans le domaine biomédical, s'il est organisé et s'il implique des interventions sur le corps de la personne, telles que côlonoscopies ou mammographies⁴⁶, on a affaire à une recherche biomédicale au sens de la loi du 20 décembre 1988. En outre, si ce projet vise à étudier une maladie dans l'ambition de mieux connaître les liens existant entre les anomalies génétiques et cette maladie, il s'agira également d'une recherche dans le domaine de la santé⁴⁷, laquelle est soumise à la loi du 1^{er} juillet 1994⁴⁸.

En revanche, dans l'hypothèse où l'on recherche des mutations sans aucune expérimentation sur le corps de la personne⁴⁹, il s'agit d'une recherche génétique qui relève uniquement de la loi du 1^{er} juillet 1994 : dans la mesure où il est nécessaire de collecter des données nominatives et identifiantes sur les personnes qui seront l'objet d'un traitement automatisé, ce type de recherche

43. Article L 145-15 al. 2 du *Code de la santé publique*.

44. Les exigences sont fixées dans l'article L 209-9 al. 1^{er} du *Code de la santé publique*.

45. On relèvera avec intérêt que la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 a modifié le titre VI de l'alinéa premier du *Code de la santé publique*, désormais intitulé « Médecine prédictive, identification génétique et recherche génétique ».

46. Un projet de recherche est en cours en ce qui concerne le cancer du côlon, consistant à comparer les résultats obtenus dans deux groupes de personnes, le premier subissant une côlonoscopie tous les deux ans et le second tous les cinq ans.

47. En ce qui concerne le cancer du sein, un essai de faisabilité en cours lie recherche de mutations et mammographies (effectuées une fois par an).

48. Sur la question de la double qualification, pour plus de détails on peut se reporter à D. Thouvenin, Les lois n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994, n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994 ou comment construire un droit de la bioéthique, *Actualité législative*, Dalloz, 1995, 149-216.

49. Tel est le cas des recherches de mutations pour le P53 dans le syndrome de Li-Fraumeni.

soulève des questions du point de vue des libertés publiques (collecte de données, fichage des individus, risque d'utiliser ces données à d'autres fins que celles de la recherche), et non pas en ce qui concerne la protection de leur corps. Certes le recueil de prélèvements biologiques identifiants nécessite une prise de sang, qui à ce titre constitue une atteinte à l'intégrité physique ; toutefois, cette dernière justifiée par la nécessité de l'identification du gène est autorisée par la loi du 1^{er} juillet 1994⁵⁰. En effet, ce n'est pas l'existence d'une éventuelle atteinte liée à la prise de sang qui conduit à qualifier le projet, de recherche biomédicale, mais *l'objectif* de cette atteinte ; par voie de conséquence, une prise de sang pour mesurer des paramètres biologiques dans une visée diagnostique est justifiée par l'intérêt du patient, et, à ce titre, rentre dans l'exercice classique de la pratique médicale ; la même prise de sang effectuée dans un objectif d'expérimentation est justifiée par la recherche biomédicale entreprise. Enfin, elle peut être réalisée à des fins médicales ou à des fins de recherche scientifique : dans le premier cas elle est justifiée, ainsi que nous l'avons précédemment montré, par un objectif de mise en évidence des caractéristiques génétiques pour évaluer une prédisposition à la maladie, qu'il s'agisse de la personne consultante ou d'un membre de sa famille ; dans le deuxième cas, elle est justifiée par un objectif de recherche génétique.

On retiendra donc qu'un projet de recherche dans le domaine de la génétique peut relever soit de la loi du 1^{er} juillet 1994, soit de la loi du 20 décembre 1988, soit cumulativement de ces deux lois. Précisons que les exigences de la loi sur la recherche dans le domaine de la santé ne sont pas moins lourdes que celles existant en matière de recherche biomédicale ; de même les modalités de protection sont tout aussi efficaces que celles prévues pour l'expérimentation sur l'homme.

Les formalités et obligations à respecter par les chercheurs

Dans un souci de protection des personnes, la loi du 20 décembre 1988 comme celle du 1^{er} juillet 1994 ont prévu un système de contrôle a priori des projets de recherche, imposé des obligations aux chercheurs qui concernent avant tout l'information à donner aux personnes et le recueil de leur consentement préalablement à toute intervention. En outre, la loi n° 96-542 du 28 mai 1996 ne permet dorénavant des prélèvements biologiques constitués en collections que si elles sont autorisées.

Nous distinguerons le contrôle de la mise en place des recherches des obligations à respecter pour les conduire.

50. Selon l'article 40-4 de la loi du 6 janvier 1978 (modifié par la loi du 1^{er} juillet 1994) « dans le cas où la recherche nécessite le recueil de prélèvements identifiants, le consentement éclairé et exprès des personnes concernées doit être obtenu préalablement à la mise en œuvre du traitement de données ».

LE CONTRÔLE A PRIORI DES PROJETS DE RECHERCHE

Ne pouvant entrer dans le détail du dispositif mis en place par les deux lois consacrées à la recherche, nous nous contenterons de mettre l'accent sur les points qui nous paraissent mériter une plus grande attention. La différence la plus importante entre ces deux lois réside dans le fait que les projets de recherche biomédicale sont soumis à un avis consultatif préalable, tandis que les projets de recherche dans le domaine de la santé nécessitent une autorisation préalable. Puis nous indiquerons les règles désormais applicables aux collections de prélèvements biologiques.

- Un projet de recherche biomédicale est soumis à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Selon la loi du 20 décembre 1988⁵¹ « avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche. » Le comité de protection « rend son avis *sur les conditions de validité* au regard de la protection des participants, notamment la protection des participants, leur information... et les modalités de recueil de leur consentement..., la pertinence générale du projet... ». Le système qui a été mis en place est donc le suivant : la saisine d'un comité de protection est obligatoire et celui-ci a pour mission de porter une appréciation sur le projet qui lui est soumis, en faisant porter cette dernière sur les exigences fixées par la loi. Celles-ci sont de deux ordres : des dispositions ayant pour but d'assurer la qualité scientifique du projet et des dispositions donnant des garanties aux personnes qui se prêtent à une recherche.

Cet avis⁵², s'il doit être obligatoirement rendu, n'a qu'une portée consultative en ce sens qu'il ne constitue pas une décision, c'est-à-dire que le comité de protection n'a pas le pouvoir d'imposer de quelconques obligations à l'investigateur qui lui a soumis son projet ; de ce fait, un tel avis n'est pas une autorisation. Le promoteur transmet à l'autorité administrative compétente⁵³ un document décrivant les données essentielles de la recherche, accompagné de l'avis du comité consulté. Il s'agit là d'une procédure obligatoire d'information, dans la mesure où la mise en œuvre du projet relève de la responsabilité du promoteur et ne dépend pas d'un examen préalable de l'autorité administrative. Toutefois, si l'avis est défavorable, un délai de deux mois doit être observé avant la réalisation du projet, ce délai ayant pour fonction de permettre au ministre de la santé d'exercer son pouvoir de police et notamment d'interdire un projet qui lui paraîtrait dangereux.

- Un projet de recherche dans le domaine de la santé est soumis à l'avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche

51. Article L 209-12 alinéa 1^{er} du *Code de la santé publique*.

52. Il doit être rendu dans un délai de cinq semaines à dater de la réception du dossier.

53. Selon le type de recherche l'Agence du médicament ou la Direction générale de la santé.

dans le domaine de la santé et la mise en œuvre du traitement de données à l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

C'est le caractère sensible des données collectées puis exploitées, qui est à l'origine du système à double étape mis en place par la loi du 1^{er} juillet 1994. C'est au représentant juridique de l'organisme public ou privé qui met en œuvre le traitement qu'il appartient de saisir pour avis le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé ; ce comité est national et il est rattaché au ministre chargé de la Recherche et composé de personnes compétentes dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistique⁵⁴. Il émet un avis sur la méthodologie de la recherche et sur l'utilisation des traitements informatiques dans cette recherche⁵⁵, mais il ne peut pas examiner la validité scientifique du projet⁵⁶. Le comité dispose d'un délai d'un mois pour transmettre son avis au demandeur ; à défaut l'avis est réputé favorable⁵⁷. C'est un organisme d'aide à la décision ; en effet, une fois l'avis rendu, « la mise en œuvre du traitement de données est ensuite soumise à l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. »

Le dossier produit pour permettre à la CNIL de prendre parti comprend les renseignements déjà communiqués au comité consultatif, l'avis rendu par ce dernier⁵⁸, les caractéristiques du traitement, la finalité du traitement, les rapprochements, interconnexions ou toute autre forme de mise en relation des informations, l'expédition d'informations nominatives entre la France et l'étranger, les dispositions prises pour assurer la sécurité des traitements et des informations, la garantie des secrets protégés par la loi ainsi que la justification de toute demande de dérogation à l'interdiction de conservation des données sous une forme nominative au-delà de la durée de la recherche⁵⁹. Ces deux derniers points seront sans doute l'objet d'une discussion importante entre les chercheurs et la CNIL ; en effet, la loi prévoit que la CNIL peut autoriser une

54. Les membres de ce comité viennent d'être nommés et il sera prochainement opérationnel.

55. Pour ce faire, le dossier qui lui est remis doit comprendre un certain nombre d'informations notamment l'objectif de la recherche, la population concernée, la méthode d'observation ou d'investigation retenue, l'origine et la nature des données recueillies et la justification du recours à celles-ci, ainsi que les avis rendus antérieurement par des instances scientifiques ou éthiques.

56. Il n'est pas indifférent de savoir que le projet de loi prévoyait que ce comité se prononçait non seulement sur la méthodologie suivie mais aussi sur la valeur scientifique du projet. Tel que conçu, il est apparu aux chercheurs comme trop limitatif de leur liberté ; cette fonction lui a donc été retirée. Et pour cantonner son rôle, la loi a précisé qu'il « émet un avis sur la méthodologie de la recherche *au regard des dispositions de la présente loi* ».

57. Si le dossier n'est pas complet, le comité peut adresser à l'organisme concerné une demande d'informations complémentaires ; le point de départ du délai est alors reporté à la date de réception des informations demandées.

58. Ou l'accusé de réception de la demande de l'avis lorsque le comité consultatif a rendu un avis tacitement favorable.

59. Cette formule sous-entend une durée limitée dans le temps ; qu'en sera-t-il alors pour les recherches impliquant un suivi sur le long terme des personnes concernées ?

dérogation à la nécessité du codage des données nominatives « si une particularité de la recherche l'exige. » Les recherches dans le domaine de l'oncogénétique correspondent tout à fait à ce cas de figure, car il est nécessaire de pouvoir relier les membres de la famille les uns aux autres ; de même le transfert des données à l'étranger dans le cadre de projets internationaux qui ne cessent de se développer sera peut être un point d'achoppement puisque, dans ce cas la législation de l'Etat destinataire doit apporter une protection équivalente à celle de la loi française.

C'est sur la base de tous ces éléments que la CNIL donne ou refuse son autorisation. A la différence soit d'un comité de protection, soit du comité consultatif sur le traitement de l'information, elle dispose d'un pouvoir de décision⁶⁰ ; en outre, elle dispose d'un pouvoir de contrôle qui lui permet de prononcer un retrait temporaire ou définitif de l'autorisation délivrée si la mise en œuvre des données se fait en violation des conditions prévues par la loi.

- La déclaration préalable d'une collection d'échantillons biologiques humains.

Les études génétiques familiales dans la mesure où elles nécessitent le recours à des prélèvements biologiques sur chaque membre de la famille entraînent la constitution de collections d'échantillons biologiques. Afin d'éviter un certain nombre de dérives constatées et relatives au respect de la sécurité sanitaire, du secret médical et du recueil du consentement, les chercheurs ne pourront désormais⁶¹ effectuer des prélèvements « ayant pour fin de constituer une collection d'échantillons biologiques humains ni utiliser à cette même fin, des prélèvements déjà réalisés ou leurs dérivés qu'après avoir déclaré⁶² à l'autorité administrative compétente le projet de collection »⁶³. Celle-ci s'assurera que les conditions de constitution, de conservation et d'exploitation de la collection présentent les garanties suffisantes pour assurer le bon usage, la sécurité et la confidentialité des données recueillies. Elle peut s'opposer à la constitution de la collection⁶⁴, et, à tout moment suspendre le développement et interdire l'exploitation des collections qui ne remplissent pas les exigences fixées par la loi.

Le dispositif ainsi mis en place est un dispositif permanent qui porte sur la constitution, la conservation et l'exploitation de la collection à la différence

60. Elle dispose d'un délai de deux mois, renouvelable une seule fois, pour se prononcer ; à défaut de décision dans ce délai, le traitement des données est autorisé.

61. Obligation instaurée par la loi n°96-452 du 28 mai 1996, intégrée sous l'article L 145-16-1 du *Code de la santé publique*.

62. Les collections déjà constituées doivent être déclarées dans un délai de six mois à dater de la publication de la loi du 28 mai 1996.

63. Ce texte a été adopté sur la base d'un amendement proposé par Jean-François Mattei qui a fait part de sa crainte de « dérapages conduisant à utiliser les échantillons dans des domaines qui n'avaient pas été prévus initialement lorsque ces échantillons ont été prélevés... » : J.F. Mattei, *J.O. Ass. nat.* 14 mars 1996.

64. Elle dispose pour cela d'un délai de trois mois.

des collections nécessaires aux projets de recherche dans le domaine de la santé qui font l'objet d'un contrôle ponctuel du comité consultatif sur le traitement de l'information.

Précisons que par collection, la loi entend « la réunion, à des fins de recherche génétique, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements. » Ce sont donc les collections de prélèvements à partir de familles entières et de groupes de familles qui sont visées.

Que les chercheurs doivent solliciter un avis ou une autorisation, on a affaire à un système original de *régulation* dont l'objectif est de donner des pouvoirs à des organismes pour veiller à l'application des règles⁶⁵. Leur fonction porte avant tout sur l'analyse de la pertinence des projets au regard de la nécessaire protection des personnes aussi bien du point de vue de leur intégrité corporelle, que de celui des libertés publiques. Ils ont à vérifier préalablement à la mise en route d'une recherche qu'elle est conforme à un certain nombre d'exigences minimales. Cependant les comités qui rendent un avis et sont de ce fait même consultatifs ne disposent pas, à la différence de la CNIL, de pouvoirs d'injonction, et de sanctions. En bref, ils assurent une fonction de *protection collective*, en ce sens que le rôle qui leur est assigné concerne le groupe des personnes à qui les médecins demandent éventuellement de participer à cette recherche. La protection s'exerce individuellement lorsque, une fois l'avis favorable ou l'autorisation obtenus, le demandeur ne peut faire participer une personne qu'en respectant des obligations dont la fonction est d'assurer à cette dernière un certain nombre de garanties.

LES OBLIGATIONS QUE LES CHERCHEURS DOIVENT RESPECTER DANS LA CONDUITE DE LA RECHERCHE

Elles consistent d'une part en une obligation d'information, d'autre part en une obligation de recueil du consentement. Si les termes de la loi du 20 décembre 1988 et ceux de la loi du 1^{er} juillet 1994 ne sont pas identiques, il n'en demeure pas moins que l'une comme l'autre sont sous-tendues par l'idée commune suivante : comme il ne s'agit pas d'interventions faites dans l'intérêt thérapeutique strict de la personne, il est nécessaire pour le médecin d'obtenir son accord avant de réaliser la recherche ; aussi, pour que ce dernier puisse prendre parti en toute connaissance de cause, il doit être informé préalablement du contenu du projet.

S'agissant de *l'information préalable* à donner à la personne, les solutions retenues par l'une et l'autre loi diffèrent quelque peu. En effet, dans le cadre

65. Il est original en ce qu'il est un processus extérieur au recours à une juridiction dont la fonction est de trancher après coup un conflit entre des personnes ou de sanctionner l'irrespect de règles.

d'une recherche biomédicale, ce sont les conséquences éventuelles sur la santé voire l'intégrité physique de la personne qui sont à craindre d'où l'obligation d'informer cette dernière sur l'objectif et la méthodologie de la recherche et sur les contraintes et les risques prévisibles. En revanche, les craintes qui peuvent naître à propos d'une recherche dans le domaine de la santé concernent la protection des libertés publiques ; aussi le chercheur qui propose de recueillir des données nominatives⁶⁶ doit-il informer chaque personne individuellement de la nature des informations, de la finalité du traitement de données, des personnes physiques ou morales destinataires des données, du droit d'accès et de rectification et du droit d'opposition que la loi lui reconnaît⁶⁷.

Cette information individuelle préalable ne concerne que les personnes vivantes auprès desquelles sont recueillies des données. Dans l'hypothèse où la recherche nécessite d'inclure des membres de la famille décédés, les données peuvent être transmises au médecin chercheur par les médecins qui détiennent des renseignements médicaux⁶⁸ sur ces personnes, « sauf si l'intéressé a, de son vivant, exprimé son refus par écrit »⁶⁹.

Ajoutons que les règles concernant l'information aussi bien pour la recherche biomédicale que pour la recherche dans le domaine de la santé prévoient qu'à titre exceptionnel, le médecin peut limiter les renseignements donnés à la personne. C'est parce que le patient ignore la maladie dont il souffre qu'il peut s'avérer souhaitable de ne pas la lui révéler à l'occasion d'une recherche biomédicale à laquelle l'investigateur lui propose de participer ; ainsi ce dernier peut-il réserver certaines informations liées à ce diagnostic⁷⁰. De même, il est prévu que, pour la recherche dans le domaine de la santé, les informations que doit donner le médecin peuvent ne pas être délivrées « si, pour des raisons légitimes que le médecin traitant apprécie en conscience, le malade est laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave ».

66. Le décret n° 95-682 du 9 mai 1995 pris en application de la loi du 1^{er} juillet 1994 prévoit que « sauf dérogation accordée par la commission, la communication, avant le début du traitement, aux personnes auprès desquelles sont recueillies des données nominatives..., des informations prévues par l'article 40-5 de la loi du 6 janvier 1978..., a lieu dans les conditions suivantes : I - Lorsque les données nominatives sont recueillies directement auprès des personnes concernées par questionnaire écrit, celui-ci ou à défaut la lettre qui l'accompagne porte la mention lisible de ces informations. II - Lorsque les données nominatives sont recueillies oralement, l'enquêteur remet ou fait parvenir aux personnes concernées un document contenant ces informations. III - Dans le cas où les données nominatives ont été initialement recueillies pour un autre objet que le traitement automatisé envisagé, l'établissement ou le professionnel de santé détenteur des données informe par écrit les personnes concernées ».

67. Précisons que la personne peut s'opposer au recueil et au traitement des données la concernant sans qu'elle ait à fournir une quelconque justification.

68. Article 40-3 alinéa 1^{er} de la loi du 6 janvier 1978 : « nonobstant les règles relatives au secret professionnel, les membres des professions de santé peuvent transmettre les données nominatives qu'ils détiennent dans le cadre d'un traitement automatisé de données autorisé en application de l'article 40-1 ».

69. Article 40-4 in fine de la loi du 6 janvier 1978.

70. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Une fois cette information communiquée à la personne, le médecin doit *recueillir le consentement* de cette dernière. Encore faut-il prendre le soin de préciser que si cette affirmation est pertinente pour la recherche biomédicale, elle ne l'est plus tout à fait pour la recherche dans le domaine de la santé : « préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci *doit* être recueilli... »⁷¹ ; le recueil du consentement est un *devoir* qui pèse sur le médecin d'obtenir l'accord de la personne pour pouvoir intervenir sur son corps⁷². En revanche, dans le cadre d'une recherche dans le domaine de la santé, le médecin n'a pas à recueillir le consentement de la personne, il doit, ainsi que nous l'avons expliqué, l'informer de son droit d'opposition. Par hypothèse, si la possibilité est donnée à la personne de refuser le recueil de données la concernant et leur traitement, c'est bien que son point de vue est pris en considération ; toutefois, lorsqu'elle ne s'y oppose pas, le médecin n'est pas tenu de recueillir son consentement, aucune disposition ne le prévoyant.

Cependant, dans le cas où la recherche envisagée « nécessite le recueil de prélèvements biologiques identifiants, le consentement éclairé et exprès des personnes concernées doit être obtenu préalablement à la mise en œuvre du traitement de données »⁷³. Ce prélèvement ayant pour objectif une identification génétique, cette règle doit être interprétée à la lumière des dispositions du *Code de la santé publique* relatives à la médecine prédictive⁷⁴ ; celles-ci prévoient que « le recueil du consentement doit se faire conformément aux dispositions relatives au consentement dans la recherche biomédicale ». Autrement dit, il doit être libre, éclairé, exprès et formalisé par écrit.

Alors que l'on a longtemps pensé que l'hérédité ne jouait aucun rôle dans l'apparition des cancers, la découverte des oncogènes a modifié cette représentation et l'on sait désormais que certaines tumeurs obéissent à une transmission génétique indiscutable. Leur identification dorénavant possible pose la question centrale de son éventuelle transmission à la descendance. Les « actions de prévention concernant l'enfant » ont précisément pour objectif, à partir du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire, de permettre d'éviter la naissance d'un enfant qui serait atteint d'une affection d'une particulière gravité.

71. Article L 209-9 alinéa 1^{er} du *Code de la santé publique* ; le recueil de ce consentement doit se faire par écrit.

72. Sur la différence existant entre échanger des consentements et recueillir un consentement, cf. notre commentaire précité des lois bioéthiques, note 48.

73. Article 40-4 alinéa 2 de la loi du 6 janvier 1978.

74. Cf. supra, pages 208-210.

L'identification du risque de développer un cancer et ses conséquences sur la descendance

La détection chez une personne d'une disposition à un cancer d'origine génétique peut éventuellement lui faire craindre que sa descendance soit à son tour porteuse de la même anomalie génétique. Dans le cadre des « actions de prévention concernant l'enfant »⁷⁵ un diagnostic prénatal voire un diagnostic préimplantatoire sont envisageables (cf. Les actions de prévention concernant le fœtus) sachant qu'un diagnostic péjoratif peut éventuellement conduire à une interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique, voire à une assistance médicale à la procréation. Ces deux possibilités sont considérées comme des modalités de soins consistant dans la prise en charge de la souffrance que le couple éprouve à l'idée d'avoir un enfant porteur d'un risque élevé de maladie grave (cf. Les demandes ouvertes au couple en cas de diagnostic péjoratif pour le fœtus). Et, dans la mesure où un lien est opéré entre les moyens mis à la disposition des couples pour savoir si le fœtus est gravement atteint et les moyens pour leur permettre d'en tirer les conséquences, la question d'une éventuelle mise en jeu de la responsabilité médicale est susceptible de se poser en cas d'erreur de diagnostic (cf. « La responsabilité médicale éventuelle en cas d'erreur de diagnostic »).

Les actions de prévention concernant le fœtus

Le diagnostic prénatal est né en France dans les années 1970 en raison des problèmes liés à la trisomie 21 ; il a été organisé pour cette affection qui est grave, incurable et dont le diagnostic est certain. Puis il s'est étendu progressivement à d'autres maladies chromosomiques, maladies d'origine génétique⁷⁶, ce qui explique le rôle imparté par la loi aux examens de cytogénétique. Il est pratiqué in utero, tandis que le diagnostic préimplantatoire est pratiqué sur l'embryon in vitro. L'un comme l'autre constituent un moyen de *dépistage* puisqu'ils sont rattachés à la suspicion d'anomalies génétiques et visent à une prévention. Toutefois, le diagnostic préimplantatoire ne peut être réalisé qu'à titre exceptionnel. Nous aborderons successivement les règles applicables au diagnostic prénatal, puis celles relatives au diagnostic préimplantatoire, qui sont fixées par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994.

75. Intitulé du chapitre IV du livre II du *Code de la santé publique*, lequel est consacré à l'« action sanitaire et médico-sociale en faveur de la famille, de l'enfance et de la jeunesse ».

76. Il s'agit de diagnostics d'ordre biologique qui s'adressent en priorité aux couples à risques qui ont déjà eu un enfant atteint d'un handicap grave (tel qu'anencéphalie, spina-bifida, trisomie 21, mucoviscidose, myopathie de Duchenne), aux femmes appartenant à un groupe à risque, le cas le plus courant étant l'âge de la mère, enfin aux couples appartenant à une population dans laquelle la fréquence d'un gène délétère est particulièrement élevée (maladie de Tay-Sachs, drépanocytose, thalassémie).

LES CONDITIONS POUR PRATIQUER UN DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Il « s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une *affection d'une particulière gravité*. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique »⁷⁷. L'expression « diagnostic prénatal » englobe pour les médecins l'ensemble des procédés qui permettent d'obtenir des informations sur l'état de santé du fœtus, qu'il s'agisse de techniques habituelles utilisées de manière systématique (essentiellement l'échographie) ou qu'il s'agisse d'examen plus ciblés (amniocentèse, biopsie du trophoblaste, analyse du sang fœtal) cherchant à détecter une anomalie ou une gamme d'anomalies particulières (anomalies chromosomiques, métaboliques...) et en général utilisés quand on a connaissance d'un facteur particulier de risque (âge maternel, antécédents, signes d'appel échographiques...).

Le diagnostic prénatal recouvre donc des pratiques différentes, aussi bien le diagnostic d'anomalies génétiques, que le diagnostic de pathologies fœtales imprévisibles ; les premières sont mises en évidence à la suite d'examen biologiques, tandis que les secondes le sont dans le cadre d'une surveillance obstétricale par voie d'échographie fœtale. Le diagnostic peut donc intervenir à des étapes différentes de la grossesse, être pratiqué dans des circonstances et des conditions diversifiées, les actes qu'il implique relevant à la fois de la génétique et de l'obstétrique. Mais dans la mesure où la loi exige⁷⁸ que le diagnostic prénatal soit précédé d'une consultation de conseil génétique, la loi ne s'applique qu'au *dépistage* prénatal ; en effet, une telle exigence, par hypothèse, ne peut que concerner les personnes qui appartiennent à un groupe à risque et qui le savent. Cela ne signifie pas que la découverte inopinée d'une malformation fœtale par voie d'échographie ne constitue pas un diagnostic prénatal au sens médical, mais seulement que ce type de diagnostic n'est pas soumis à l'exigence légale d'une consultation préalable de conseil génétique⁷⁹.

En revanche, s'agissant d'une femme enceinte qui se sait porteuse d'un gène de susceptibilité au cancer ou dont le compagnon ou le mari est porteur, un diagnostic prénatal chez l'embryon ou le fœtus est envisageable. La consultation médicale de conseil génétique qui devra précéder les analyses de cytogénétique ou de biologie⁸⁰ aura pour objectif d'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, d'informer la

77. Art. L 162-16 al. 1 du *Code de la santé publique*.

78. « Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique » dit l'article L 162-16 al. 1 du *Code de la santé publique*.

79. Cette analyse est confirmée par l'article R 162-16-7 du *Code de la santé publique* aux termes duquel « les analyses de cytogénétique ou de biologie destinés à établir un diagnostic prénatal... » ; cette terminologie exclut l'échographie.

80. Elles sont soumises à des conditions de compétences, de diplômes, d'autorisations aussi diverses que nombreuses, lesquelles ont été fixées par le décret n° 95-559 du 6 mai 1995 (articles R 162-16-2 à R 162-16-9 du *Code de la santé publique*). De ce fait, le diagnostic prénatal ne peut être pratiqué que dans des centres autorisés, les médecins figurant dans l'autorisation étant seuls habilités à signer les comptes rendus d'analyses.

femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse⁸¹. Les éléments pris en compte ont pour objectif la mise en balance de l'appréciation du risque au regard de l'existence ou non d'une thérapeutique⁸².

En effet, une des fonctions essentielles du diagnostic prénatal est l'évaluation du risque⁸³, sachant que la loi prévoit que son « but » est de détecter chez le fœtus « une affection d'une particulière gravité ». Cet énoncé présuppose donc que cette pratique n'est possible que si l'on suspecte déjà un diagnostic péjoratif pour le fœtus, ce qui explique l'exigence légale d'une consultation préalable de conseil génétique. Cette condition a pour objectif de limiter la pratique du diagnostic prénatal à des hypothèses entraînant de graves conséquences, dans la mesure où elle peut déboucher sur une interruption de grossesse pour motif thérapeutique. On remarque que, si la loi utilise le terme d'affection et non pas celui de maladie, c'est parce qu'il a une portée plus large, puisqu'il désigne un processus morbide sans le limiter à une altération organique ou fonctionnelle installée ; elle pose toutefois une condition qui limite le pouvoir d'appréciation des médecins, dans la mesure où cette affection ne doit pas être quelconque. En effet, le recours à l'adjectif *particulier* conforte la gravité de l'affection puisqu'il signifie qui « présente des caractères hors du commun ».

LES CONDITIONS POUR PRATIQUER UN DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Il « n'est autorisé qu'à titre *exceptionnel* »⁸⁴ dans des conditions strictes définies par la loi. A l'instar du diagnostic prénatal, il ne peut être pratiqué que si deux conditions préalables sont remplies : une justification et une attestation. D'une part « l'anomalie ou les anomalies responsables de la maladie »⁸⁵ dont pourrait être atteint le fœtus doivent être identifiées « chez l'un des parents » ; d'autre part un médecin « exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire » doit attester que « le couple, *du fait de sa situation*

81. Article R 162-16-7 du *Code de la santé publique*.

82. Ce même article prévoit également in fine que la patiente est informée « sur les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences ».

83. Ce qui correspond bien à la définition qu'en proposent J.L. Serre et J. Feingold : elle « a pour but de « chiffrer » un risque pour un individu ou un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique particulière. Ce risque est estimé en fonction de la maladie, de son mode héréditaire et des liens de parenté du couple (ou de l'individu) avec le sujet malade (individu lui-même malade, enfant atteint, frère atteint, etc.) » : J.L. Serre, J. Feingold, *Génétique humaine, de la transmission des caractères à l'analyse de l'ADN*, Inserm/Nathan, Dossiers documentaires, 1993, 63.

84. Article L 162-17 alinéa 1^{er} du *Code de la santé publique*.

85. Article L 162-17, alinéa 3 du *Code de la santé publique*.

familiale, a une *forte probabilité* de donner naissance à un enfant atteint d'une *maladie génétique* d'une *particulière gravité*, reconnue comme *incurable* au moment du diagnostic »⁸⁶.

Attester, c'est affirmer l'existence d'un fait et une attestation c'est un écrit qui a valeur de preuve. Le médecin qui effectue le diagnostic préalable concernant le couple demandeur a donc à se prononcer sur l'existence du risque. C'est donc à une *qualification* qu'il doit se livrer, laquelle devra se faire par référence à trois exigences : une *forte probabilité* que l'enfant à naître soit atteint d'une *maladie génétique* d'une *particulière gravité*, *reconnue comme incurable* au moment du diagnostic. La loi met donc en balance deux types d'exigences qui pourraient paraître contradictoires : en effet, comme en matière de diagnostic prénatal, elle met l'accent sur la nécessité d'une maladie aux graves conséquences pour l'enfant, mais par ailleurs un diagnostic certain de pathologie incurable n'est nullement exigé, mais seulement une appréciation sur les *risques* de développer la maladie. C'est donc à une analyse *probabiliste* que doit se livrer le médecin, ce qui n'est nullement étonnant puisque ce type d'activité se rattache à la médecine prédictive.

Le diagnostic prénatal comme le diagnostic préimplantatoire sont des méthodes qui fournissent les moyens de savoir et ensuite se pose le problème des conclusions à tirer, une fois les résultats connus. Jusqu'à la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, un diagnostic péjoratif pour l'enfant à naître autorisait le recours à l'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique ; une autre possibilité est désormais offerte au couple, celle d'une assistance médicale à la procréation. Dans l'un comme dans l'autre cas, il s'agit de pratiques visant à remédier au désarroi qu'éprouverait un couple du fait de la naissance d'un enfant anormal ou gravement handicapé.

Les demandes ouvertes au couple en cas de diagnostic péjoratif pour le fœtus

D'une manière générale, les médecins ont systématiquement lié⁸⁷ le diagnostic prénatal à l'avortement dit thérapeutique, celui-ci étant présenté comme une possibilité offerte aux couples d'interrompre une grossesse lorsque le fœtus est atteint d'anomalies graves ; en effet, si les maladies dont pourrait souffrir le fœtus peuvent être de mieux en mieux diagnostiquées, un certain nombre d'entre elles ne bénéficient d'aucun traitement. L'interruption de grossesse conduisant à empêcher la naissance d'un enfant qui serait malade et que l'on ne sait pas soigner, ne peut se faire qu'à certaines conditions dont l'objectif est son contrôle. Mais, dorénavant, le couple peut bénéficier également de l'assistance médicale à la procréation dans des conditions tout aussi contrôlées.

86. Article L 162-17, alinéa 2 du *Code de la santé publique*.

87. En ce sens notre analyse in A. Dusart, D. Thouvenin, *La détection des anomalies fœtales*, éd. du CTNERHI 1995, tome 2 (Analyse juridique : la régulation des pratiques de diagnostic anténatal par les règles juridiques).

L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE POUR MOTIF THÉRAPEUTIQUE

Jusqu'à la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, malgré le lien fonctionnel établi par les médecins entre diagnostic d'anomalies fœtales graves et avortement thérapeutique, il n'existait pas de lien structurel entre les deux, en ce sens que le recours à l'avortement thérapeutique ne constituait pas un maillon organisé d'une démarche d'ensemble qui serait allée du diagnostic à l'interruption d'une grossesse jugée « problématique ». En revanche, la loi de 1994 a lié ces deux opérations l'une à l'autre : en effet, une fois le diagnostic prénatal établi, l'interruption de grossesse n'est possible que si ce diagnostic est confirmé par deux médecins agréés dont l'un au moins doit exercer son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire⁸⁸.

Mais si le diagnostic prénatal a pour but de détecter in utero chez l'embryon une affection d'une *particulière gravité*, l'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique n'est possible que si « deux médecins attestent qu'il existe une *forte probabilité* que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une *particulière gravité* reconnue comme *incurable au moment du diagnostic* »⁸⁹. Alors que le diagnostic n'est en principe l'objet d'aucun contrôle puisqu'il fait partie de l'activité propre du médecin et entre dans ses compétences, l'obligation de le soumettre à d'autres médecins traduit la volonté d'introduire un regard extérieur pour vérifier a priori que la loi est respectée. Le fait qu'un des deux médecins soit un spécialiste de diagnostic prénatal est dû à la prise en considération croissante des maladies d'origine génétique. En effet, le diagnostic prénatal a d'abord porté sur les maladies chromosomiques (trisomie 21), sur les malformations congénitales (anencéphalie, spina-bifida, hydrocéphalie), puis sur les maladies génétiques dominantes (maladies de Huntington) et récessives (mucoviscidose). Or, la question se pose de savoir, si la prédisposition à une maladie génique constitue une hypothèse où une interruption de grossesse peut être pratiquée, sachant qu'elle n'est possible que si le risque pour le fœtus est élevé de naître atteint d'une maladie que l'on ne sait pas soigner.

On peut se demander si la prédisposition à un cancer d'origine génétique notamment de type familial constitue une probabilité de développer une affection d'une particulière gravité incurable au moment du diagnostic. Dans son ouvrage consacré à la médecine prédictive, le Pr Jacques Ruffié⁹⁰ donne deux exemples de cancers d'origine génétique qui peuvent être dépistés in utero, celui du rétinoblastome et celui du cancer médullaire de la thyroïde. Il s'agit de cancers extrêmement graves qui peuvent être soignés, mais qui impliquent, l'un, une énucléation, l'autre, l'ablation de la thyroïde. Bien qu'il s'agisse de cas restreints, ils posent un même type de questions, celui de la légitimité de l'interruption de grossesse dans des hypothèses où le risque de

88. Article L 162-12 alinéa 2 du *Code de la santé publique*.

89. Article L 162-12 alinéa 1^{er} du *Code de la santé publique*.

232 90. J. Ruffié, *Naissance de la médecine prédictive*, éditions Odile Jacob 1993, 113 et 117.

développer la maladie est quasi certain, où elle est très grave et où les atteintes que ne manqueront pas d'impliquer le traitement sont très handicapantes⁹¹. Les médecins spécialistes d'oncogénétique vont donc devoir s'interroger sur les choix possibles et surtout acceptables dans ce nouveau domaine ; ils auront à se prononcer notamment sur le caractère curable de la maladie. Or, le terme curable peut être entendu de deux façons : qui peut être guéri ou qui peut être soigné. Mais si la guérison⁹² implique que la maladie soit surmontée⁹³, la soigner désigne les moyens utilisés pour aboutir à un tel résultat sans qu'il soit nécessairement atteint. Selon l'acception du mot que l'on retient, le rétinoblastome peut être soigné mais pas guéri, alors que les effets de l'ablation de la thyroïde en cas de cancer médullaire pouvant être compensés par un traitement substitutif, il est possible de considérer que ce type de cancer est guérissable. Toutefois, ils devront prendre parti sur ce point en ne perdant pas de vue qu'ils ont, comme en matière de diagnostic prénatal à évaluer un risque — forte probabilité selon la loi — et non pas à établir l'existence avérée de la maladie.

L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

« Elle peut aussi avoir pour objet d'éviter la *transmission* à l'enfant d'une maladie d'une *particulière gravité*. »⁹⁴ Dans son rapport Noëlle Lenoir⁹⁵ indiquait que « la procréation médicalement assistée peut répondre à une indication médicale lorsqu'un des conjoints présente un *risque élevé de transmission de maladie héréditaire grave* »⁹⁶ et répondant à l'avance aux critiques qui pourraient s'élever à l'encontre d'une telle possibilité, elle ajoutait que « c'est instruire un faux procès que de taxer d'eugénisme dans ce cas le recours à la procréation médicalement assistée », légitimant cette pratique par celle de l'avortement thérapeutique en affirmant que, « d'ailleurs, la constatation de telles maladies ou d'anomalies graves constitue déjà une indication d'interruption de grossesse ». On voit bien le lien qui est établi entre ces deux pratiques : si une telle hypothèse autorise un avortement, alors a fortiori elle

91. Bien qu'on ne puisse pas mettre sur le même plan l'énucléation et l'ablation de la thyroïde car, dans ce dernier cas, il existe un traitement substitutif, tandis que dans le premier on ne sait pas remplacer l'œil.

92. Guérir signifie recouvrer la santé.

93. Selon G. Canguilhem guérir « c'est en principe ramener à la norme une fonction ou un organisme qui s'en sont écartés » ; G. Canguilhem, *Le normal et le pathologique*, PUF, coll. Galien, 3 éd. 1978, 75.

94. Article L 152-2 alinéa 2 du *Code de la santé publique*.

95. N. Lenoir, *Aux frontières de la vie : une éthique biomédicale à la française*, La Documentation française 1991, tome 1, 42.

96. C'est nous qui soulignons.

peut autoriser une procréation, la possibilité de la naissance d'un enfant apparaissant comme nécessairement plus légitime que la suppression d'un fœtus.

Il est donc dorénavant possible à un couple qui appartient à un groupe à risques ci-dessus évoqué de recourir à une procréation médicalement assistée⁹⁷, sachant que la référence à la notion de transmission vise les maladies génétiques. On remarquera avec intérêt la manière dont ce texte est rédigé : il précise que ce qui rend légitime la demande, c'est le risque d'une transmission de la maladie ; et bien qu'il s'agisse d'éviter la naissance d'un enfant, sa présence est invoquée, alors pourtant qu'il n'existera pas. C'est donc à l'enfant éventuel qui immanquablement aurait à souffrir d'une maladie particulièrement grave que s'adresse le texte, sa visée étant de lui épargner un sort aussi fâcheux. L'enfant qui n'existera pas est cependant présent à titre de figure et introduit, pour lui éviter cette maladie, celui qui existera par voie de procréation médicalement assistée.

Tous ces diagnostics présentent une même particularité commune : ils ne permettent de se prononcer que sur le *risque* de développer une maladie ; l'appréciation porte sur un aléa qui se caractérise par son caractère incertain. L'événement, en l'occurrence la maladie, est envisageable, mais peut ne pas se produire. Aussi est-ce pour cette raison qu'ils sont tous limités à la détection de maladies d'une particulière gravité. Cependant malgré l'incertitude qui s'attache à leur établissement, ces diagnostics constituant une variété de prescription médicale reconnue⁹⁸ sont soumis à des contrôles divers ayant pour but d'assurer leur qualité technique⁹⁹, ce qui ne manquera pas d'avoir une influence sur les revendications éventuelles de couples estimant avoir subi un dommage du fait d'un diagnostic erroné.

La responsabilité médicale éventuelle en cas d'erreur de diagnostic

Dans la mesure où l'interruption de grossesse est possible pour un motif thérapeutique, nombreux sont les médecins à la proposer comme une indication médicale¹⁰⁰ dans l'hypothèse d'un diagnostic péjoratif pour le fœtus.

97. Toutes les autres conditions fixées par la loi pour bénéficier d'une assistance médicale à la procréation doivent par ailleurs être remplies : demande parentale d'un couple, entretiens préalables, confirmation de la demande par écrit... (articles L 152-1 à L 152-10 du *Code de la santé publique*).

98. Le diagnostic prénatal a été inscrit à la nomenclature générale de biologie médicale par l'arrêté du 29 octobre 1991.

99. Il suffit pour s'en convaincre de se reporter aux dispositions du décret n° 95-559 du 6 mai 1995 relatif aux analyses de cytogénétique et de biologie pratiquées en vue d'établir un diagnostic in utero.

100. On se reportera avec intérêt à *Le diagnostic prénatal, quels enjeux ?* éd. A. Lacassagne 1991 ; ce livre réunit différentes interventions qui toutes opèrent un lien systématique entre les pratiques de diagnostic prénatal et l'avortement thérapeutique.

C'est parce que cette dernière se présente comme une prévention des handicaps que le diagnostic peut s'appuyer sur elle¹⁰¹ ; mais, par voie de conséquence, la naissance d'un enfant atteint d'une pathologie d'une particulière gravité non diagnostiquée sera susceptible d'être considérée comme un échec de cette prévention et donner lieu à une demande de réparation de la part des parents. Rappelons simplement sans entrer dans les détails que, compte tenu de l'organisation de la santé en France et des règles de responsabilité, les procès faits aux médecins¹⁰² peuvent être examinés soit au regard des règles de la responsabilité civile, soit au regard des règles de la responsabilité administrative¹⁰³. La responsabilité civile relève des tribunaux de l'ordre judiciaire, tandis que la responsabilité administrative relève des juridictions de l'ordre administratif. Dans le premier cas, la victime demande une réparation pécuniaire au médecin pour inexécution du contrat de soins, dans le second sa demande s'adresse à l'hôpital public en raison d'une faute médicale¹⁰⁴ ou d'un mauvais fonctionnement du service public. Dans l'un et l'autre cas, la responsabilité ne peut être engagée que s'il existe une faute, un dommage subi et un lien de causalité entre les deux.

L'analyse des quelques décisions publiées¹⁰⁵ relatives à une erreur de diagnostic ayant empêché tout recours à une interruption de grossesse pour motif thérapeutique permet de mettre en évidence trois points importants : le recours à l'interruption de grossesse n'est pas un droit, la naissance d'un enfant ne peut pas être considérée comme causée par l'erreur de diagnostic, la perte de chance de pratiquer une interruption de grossesse constitue un préjudice indemnisable.

L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE N'EST PAS UN DROIT

Quel que soit le motif — « pratiquée avant la fin de la deuxième semaine » ou « pratiquée pour motif thérapeutique » —, l'interruption de grossesse est

101. Ainsi la circulaire du 12 avril 1988 relative aux examens de diagnostic prénatal chez l'enfant à naître affirmait-elle que le diagnostic « a pour but essentiel de permettre à un couple à risques d'avoir l'enfant sain qu'il désire. Dans le cas où une anomalie grave est décelée, ce qui représente moins de 5 % des examens, une interruption de grossesse est proposée. »

102. Pour une analyse détaillée, cf. D. Thouvenin, *La responsabilité médicale. Analyse des données statistiques disponibles et des arrêts rendus par la Cour de cassation et le Conseil d'Etat de 1984 à 1992*. Flammarion, coll. Sciences, 1995.

103. Nous n'envisageons pas ici la responsabilité pénale car aucune atteinte à l'intégrité physique n'est en jeu dans le cadre étudié, puisqu'il n'y a pas eu d'intervention.

104. Jusqu'à un arrêt récent (Conseil d'Etat, Assemblée, 10 avril 1992, M. et Mme V, *Revue française de droit administratif* 1992, 571, observations H. Légal) le Conseil d'Etat exigeait une faute lourde ; toutefois, bien que ce qualificatif ait été abandonné, on est en droit de se demander si cet abandon aura un effet sur la qualification des fautes médicales à l'hôpital public car « la faute médicale est et ne peut que demeurer une faute spécifique » selon le commissaire du gouvernement Hubert Legal.

105. Pour leur analyse systématique, cf. A. Dusart, D. Thouvenin, tome 2, préc., note 87.

toujours volontaire. Mais, elle n'est pas un droit, seulement une tolérance¹⁰⁶, ce que plusieurs décisions¹⁰⁷ ont rappelé. Ainsi à des parents qui avaient fondé leur demande notamment sur l'irrespect du droit à l'interruption thérapeutique de la grossesse, il fut répondu que « les articles L 161-1 et L 162-12 du *Code de la santé publique* n'instituent pas un tel droit, mais prévoient seulement dans des conditions limitativement énumérées et selon des modalités restrictives, une *faculté* dont la mise en œuvre doit rester conciliable avec le principe constitutionnel du respect de la vie de tout être humain, y compris avant la naissance »¹⁰⁸.

LA NAISSANCE DE L'ENFANT N'EST PAS DUE À L'ERREUR DE DIAGNOSTIC

Le lien de causalité est une pièce essentielle de l'établissement de la responsabilité surtout en matière médicale. Généralement le préjudice est avéré, parfois même la faute est démontrée, mais encore faut-il que l'un procède de l'autre. A ces difficultés classiques, s'en ajoute une spécifique au diagnostic prénatal due au fait que le préjudice invoqué n'est pas un dommage corporel subi, mais réside dans la naissance d'un enfant gravement atteint, ce que précisément le couple voulait éviter.

Or, non seulement il a été jugé tant par le Conseil d'Etat que par la Cour de cassation¹⁰⁹ que la naissance d'un enfant ne constitue pas en soi un préjudice, mais aussi que les malformations ou handicaps de l'enfant ne sont pas dues à l'erreur de diagnostic. Ainsi « la naissance de l'enfant n'est pas la conséquence de la faute du laboratoire, mais celle de la procréation à laquelle le médecin est totalement étranger »¹¹⁰ ; de même « l'erreur de diagnostic invoquée, qui aurait été commise ne peut en aucune façon être à l'origine des dites malformations »¹¹¹. Mais s'il n'existe pas de lien de causalité entre une faute et l'état objectif de l'enfant, la faute commise peut avoir engendré une perte de chance.

106. Sur la construction juridique de la loi du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de grossesse, cf. D. Thouvenin, *L'embryon au regard du droit*, in *L'embryon humain est-il humain ?* PUF, coll. Forum Diderot, 1996, 27-46.

107. Paris, ch. d'accus. 9 juillet 1982, J.C.P. 1983, II, 19969, note B.C. ; T.A. Strasbourg, 17 juillet 1990, Sokal, *Revue trimestrielle de droit sanitaire et social*, 1990, 157, concl. M. Heers ; *Actualité juridique de droit administratif* 1991, 217, note G. Dray.

108. T.A. Strasbourg, 17 juill. 1990, *prec.* ; dans son jugement il vérifie a posteriori si ces conditions auraient été remplies, en tenant compte des malformations de l'enfant, ce qui lui permet de conclure qu'une interruption de grossesse n'aurait pu être pratiquée car l'affection dont souffre l'enfant n'est pas « une affection d'une particulière gravité » au sens des dispositions de l'article L 162-12 du *Code de la santé publique*. Les parents ne pouvaient donc pas prétendre avoir subi un préjudice lié à la perte d'un droit, ce dernier n'existant pas et alors que les conditions pour justifier un avortement n'étaient pas remplies.

109. Conseil d'Etat 27 sept. 1989, Mme Karl, Dalloz 1991, 80, note Verpeaux ; Cour de cassation, civ. 1^o. 25 juin 1991, Dalloz 1991, 566, note Ph. Le Tourneau.

110. Il s'agissait d'un test de grossesse erroné.

111. T.A. Strasbourg, 17 juill. 1990, *prec.*

LA PERTE DE CHANCE DE PRATIQUER UNE INTERRUPTION DE GROSSESSE

L'arrêt de la Cour de cassation¹¹² rendu en ce sens l'a été dans le cadre d'une affaire complexe qui mérite des développements préalables afin de rendre compréhensible la solution retenue. Il s'agissait d'une demande de réparation des malformations graves subies par un enfant dont la mère avait contracté la rubéole pendant qu'elle était enceinte. Le couple avait engagé une demande contre le médecin qu'elle avait consulté dans le cadre de l'examen prénuptial et qui avait omis de lui prescrire l'examen sérologique de rubéole qui est obligatoire, une autre contre le médecin généraliste qui n'avait pas prescrit pour l'établissement d'un certificat de grossesse un test de recherche de la rubéole, enfin une contre le médecin gynécologue qui n'avait pas prescrit un deuxième examen après avoir eu connaissance d'un taux d'anticorps anti-rubéoleux.

En ce qui concerne le premier médecin, la Cour de cassation approuve la Cour d'appel d'avoir « exactement déduit qu'il existait un lien de causalité entre l'abstention fautive de ce médecin et la perte d'une chance pour l'enfant d'éviter de supporter les conséquences de la rubéole contractée par sa mère ». Quant aux deux autres médecins, leur faute a consisté à ne pas avoir prescrit un deuxième test au vu des résultats d'une sérologie de rubéole « qui aurait permis d'informer la mère de la forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'affections graves » ; et, il existe un lien de causalité entre ce défaut d'information et la perte de chance pour la mère de faire une demande d'interruption thérapeutique de grossesse.

Les défaillances successives des médecins ne sont certainement pas à l'origine des malformations de l'enfant puisqu'elles sont dues à la maladie de sa mère. En revanche, d'une part une prévention, par ailleurs obligatoire, aurait pu empêcher cette femme de contracter une maladie néfaste pour le fœtus et d'autre part le diagnostic une fois posé, elle aurait dû en être informée afin de lui permettre de demander à interrompre sa grossesse. Le préjudice consiste donc dans le fait que le couple n'a pas pu « prendre une décision éclairée quant à la possibilité de recourir à une interruption thérapeutique de grossesse ».

Les solutions qui se dégagent de ces décisions constituent une adaptation des règles de la responsabilité médicale à une situation doublement spécifique : d'une part, on n'a pas affaire à un acte médical mal exécuté qui aurait entraîné un préjudice corporel, puisque par hypothèse il n'y a pas eu d'intervention médicale, le couple n'ayant pu prendre de décision faute d'information pertinente ; aussi la revendication ne peut-elle porter que sur la privation pour le couple de la possibilité de demander à recourir à une interruption thérapeutique de grossesse. D'autre part, le refus de considérer l'existence d'un enfant

112. Cass. civ. 1^o, 16 juill. 1991, *Semaine juridique* 1992, II, 21947, note A Dorsner-Dolivet.

handicapé comme constitutif d'un dommage est lié au statut même de l'interruption de grossesse, les textes l'organisant n'offrant qu'une possibilité ouverte à certaines conditions limitatives, ce qui exclut tout droit de mettre fin à une vie. Seule la privation de la possibilité de recourir à une interruption thérapeutique de grossesse est indemnisable car constitutive d'une perte de chance ; or, cette absence de choix est liée à l'inexactitude du diagnostic qui précisément a pour fonction de se prononcer sur le risque du fœtus de développer une maladie d'une particulière gravité.

L'ensemble des solutions examinées concerne des hypothèses où l'erreur de diagnostic a rendu impossible le recours à une interruption de grossesse. Mais une affaire récente a posé la question du lien de causalité éventuel entre l'erreur de diagnostic et la naissance de l'enfant indépendamment de l'avortement thérapeutique. En 1982, un couple a consulté un médecin sur le risque éventuel d'avoir un enfant porteur de troubles neurologiques identiques à ceux du mari ; le diagnostic formulé fut celui de la maladie de Little, non transmissible. En 1987, la femme mit au monde une petite fille atteinte d'un handicap semblable à celui de son père. Une expertise permit d'établir qu'elle était atteinte de la même maladie que ce dernier, en l'occurrence hérédodégénérative¹¹³. Le couple se fondant sur l'erreur de diagnostic demanda réparation au médecin du préjudice subi par leur fille et eux-mêmes. Les juridictions du fond¹¹⁴ leur ont donné raison et admis que le couple avait cherché auprès du médecin « un conseil déterminant et une certitude quant à l'absence de risque » et ont pu « en déduire que l'erreur commise était en relation directe de causalité avec leur décision de conception d'un enfant ». C'est cette solution que contestait le médecin devant la Cour de cassation faisant valoir qu'en « manquant d'éclairer les époux sur les risques éventuels de cette naissance, le médecin aurait seulement pu leur faire perdre une chance d'éviter, par un refus de projet parental, les conséquences préjudiciables de cette naissance ».

L'argument invoqué est donc très classique qui consiste à faire observer que la naissance de l'enfant n'est pas nécessairement la conséquence de la consultation génétique donnée cinq ans auparavant et que le préjudice causé par la faute du médecin n'est pas la naissance de l'enfant, mais la perte de chance d'éviter cette dernière. Cet argument n'a pas été reçu par la Cour de cassation¹¹⁵ non pas parce qu'il n'était pas pertinent, mais parce qu'il était invoqué pour la première fois devant elle, ce qui le rendait irrecevable¹¹⁶. En effet, la Cour de cassation contrôlant la manière dont les juridictions du fond interprètent et appliquent les règles de droit, elle ne peut pas se prononcer sur une

113. La maladie de Strumpell-Lorrain.

114. Notamment C.A. Riom, 25 janvier 1994.

115. C. Cass. civ. 1, 26 mars 1996, *Bull. civ.* n° 155, p. 109 ; D. 1997, 2, 35, note J. Roche-Dahan.

116. Article 619 du *Code de procédure civile* : « les moyens nouveaux ne sont pas recevables devant la Cour de cassation ».

argumentation juridique qui n'a pas été discutée au fond. Toutefois, la Cour de cassation ajoute que « la Cour d'appel a pu considérer que la consultation génétique donnée cinq ans avant la naissance était en relation directe avec celle-ci dès lors qu'il n'était allégué ni que les troubles actuels de l'enfant eussent une autre cause, ni que d'autres conseils médicaux déterminants eussent été donnés ».

En outre, au médecin qui, dans son pourvoi, estimait que « le handicap dont souffre l'enfant est inhérent à sa personne et notamment à son patrimoine génétique » et n'est donc pas nécessairement la conséquence de la consultation génétique, il fut répondu que « les juges du fond ont pu considérer que la faute commise par le praticien en donnant un conseil, qui n'avertissait pas les époux... d'un risque de réapparition dans leur descendance des troubles » dont le mari « était atteint, était en relation directe avec la conception d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire ». Par voie de conséquence, la réparation due par le médecin porte sur les conséquences dommageables définitives des troubles que l'enfant subit.

La fonction du conseil génétique est de donner une information sur le risque d'engendrer un enfant atteint d'une maladie génétique particulière, dans le but de prévenir la naissance de cet enfant ; aussi, puisque la décision de concevoir un enfant est liée à l'appréciation du risque par le médecin, lequel est consulté par le couple précisément pour éviter la naissance d'un enfant atteint, il n'est pas étonnant que les juges du fond aient pu déduire l'existence d'un lien de causalité entre les deux. Mais dans ce cas, la naissance de l'enfant n'a nullement été présentée comme constituant un préjudice ; a été invoqué et réparé le préjudice corporel dont souffre l'enfant. Il serait intéressant de savoir en quoi a consisté la faute du médecin, mais si on l'ignore c'est parce que ce point n'a pas été soumis au contrôle de la Cour de cassation.

Conclusion

Quand on prend en considération l'ensemble des dispositions législatives, on constate qu'on a affaire à un système cohérent qui peut être explicité ainsi : d'abord le recours aux moyens de savoir (médecine prédictive y compris les dispositions relatives aux fichiers ayant pour fin la recherche en santé) puis le diagnostic prénatal appliqué à un cas spécifique, enfin la possibilité d'un avortement thérapeutique en cas de maladie incurable d'une particulière gravité et/ou d'une assistance médicale à la procréation.

Ce système, à la fois modifie substantiellement la conception classique de la thérapeutique, étend la sphère légitime de l'intervention médicale et propose des palliatifs à titre de thérapeutique. En effet, le médecin n'intervient plus

seulement parce qu'un individu se sent malade¹¹⁷, mais tend à poser un diagnostic fondé sur des données biologiques, sans référence à des critères subjectifs. Ainsi, « les sciences biomédicales effectuent avec le gène leur révolution copernicienne : soigner ce n'est plus guérir ou pallier la maladie mais la traquer à la source »¹¹⁸. Mais, le fait de savoir n'impliquant pas corrélativement les moyens de guérir, il en résulte une détresse, laquelle fonde une autre forme d'intervention médicale, qui concerne non plus celui qui risquerait d'être atteint, mais ceux qu'une telle éventualité fait souffrir. In fine, c'est ce risque éventuel qui autorise les médecins à proposer à titre palliatif une procréation médicalement assistée.

Bien évidemment le processus que nous décrivons de manière linéaire avec des mécanismes emboîtés les uns dans les autres ne se présente pas nécessairement ainsi dans toutes les hypothèses. Dans certains cas, la prédiction permettra en dépistant très tôt la maladie de la mieux soigner, dans d'autres les recherches effectuées à partir des groupes familiaux et dans une visée épidémiologique permettront d'acquérir des connaissances plus fines sur certaines maladies ; il sera possible de dépister une maladie très grave et, faute de pouvoir la soigner si elle est incurable, on pourra envisager un avortement thérapeutique et/ou une procréation médicalement assistée. Cependant, bien qu'on ait affaire à des pratiques organisées séparément les unes des autres, il existe un fil conducteur celui d'une médecine enracinée dans la génétique et qui inclinerait vers un idéal de prévention médicale.

Les règles adoptées par les lois bioéthiques constituent un *cadre pour l'action*, en ce sens que sont fixées les conditions de fonctionnement de la médecine prédictive, de la recherche génétique, du diagnostic prénatal, de l'interruption de grossesse pour motif thérapeutique et de l'assistance médicale à la procréation aussi bien pour les médecins qui les pratiquent que pour les personnes qui demandent à en bénéficier. En revanche, elles laissent aux médecins la responsabilité de l'appréciation du risque ; elles leur fournissent les références pour l'évaluer, mais c'est à ceux qu'in fine incombe la *qualification du risque*, de laquelle dépend un certain nombre de décisions particulièrement lourdes de conséquences.

Les médecins spécialistes des cancers d'origine génétique auront donc à s'interroger au sein de leurs disciplines sur les choix diagnostiques et thérapeutiques qui leur semblent aussi bien acceptables que pertinents. Ils devront notamment se mettre d'accord sur le point de savoir quels types de cancers d'origine génétique constituent des maladies d'une particulière gravité autorisant d'une part l'interruption volontaire de grossesse pour motif thérapeutique et d'autre part une procréation médicalement assistée. Ils devront également

117. On fait allusion ici à la dimension subjective de la maladie qui prend en considération les troubles subjectifs du malade, ainsi que l'a fort pertinemment montré G. Canguilhem.

118. C. Sinding, Le gène, la norme et le pathologique, *Après-demain* n° 266, juillet-septembre 1984, 28-31.

se demander dans quels cas l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne peut les dispenser de donner une information à leurs patients et dans quels cas au contraire ils pensent nécessaire et acceptable de la lui donner.

En effet, si l'ensemble de ces dispositions entendent contrôler certaines pratiques médicales parce qu'elles ne correspondent pas à la pratique thérapeutique traditionnelle gouvernée par le principe de la liberté, il n'en demeure pas moins que de très nombreux points de vue, les médecins conservent la maîtrise et de leurs choix et de la relation avec les personnes qui viennent les consulter. Or, s'agissant d'activités médicales pas tout à fait comme les autres, puisqu'elles s'adressent la plupart du temps à des personnes qui n'ont pas encore donné de signes de maladie, il paraît nécessaire que ne soit pas perdu de vue que les exigences imposées tant aux médecins traitants qu'aux médecins chercheurs ont moins pour but de limiter leur liberté que de sauvegarder celle des personnes qui entrent en relation avec eux.

L'appareil de dispositions juridiques dont la médecine prédictive, l'identification génétique et la recherche génétique sont désormais dotées, est sans nul doute, d'une grande complexité. Leur adoption est due au fait que ce type d'activité médicale soulève d'épineuses questions sociales qui tiennent d'une part à ce que la médecine prédictive s'adresse la plupart du temps à des personnes qui n'ont pas encore donné de signe de maladie et d'autre part à ce que, tant l'identité que la recherche génétique, représentent un danger pour les libertés publiques, voire mettent en jeu des constructions sociales avérées¹¹⁹... Notamment, les médecins devront être d'autant plus attentifs qu'ils seront amenés à s'adresser à des personnes qui ne sont pas leurs patients, mais auxquels ils doivent parfois recourir pour conforter le diagnostic de celui qui est venu les consulter.

BIBLIOGRAPHIE

- CANGUILHEM G. *Le normal et le pathologique*, PUF, coll. Galien, 3^e éd. 1978
- DUSART A, THOUVENIN D. *La détection des anomalies fœtales*, Ed. du CTNERHI 1995, tomes 1 et 2 (Analyse sociologique et analyse juridique)
- EISINGER F, THOUVENIN D et al. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques), *Bull Cancer* 1995 82 : 865-878
- ESPER C. *Problèmes éthiques et juridiques posés par les consultations de génétique*, *Eurocancer* 1996, John Libbey Eurotext, 1996, pp. 189-192
- EWALD F, MOREAU JP. Génétique médicale, confidentialité et assurance. *Risques* 1994 18 : 111-120

119. Une analyse attentive mériterait d'être conduite sur le modèle implicite de construction des familles sur lequel s'appuient les médecins, effectuée à partir de l'analyse biologique de la cellule.

FRAYSSINET J. Données nominatives et recherche biomédicale, *Médecine et droit* 1994 8 : 109-113

HERITIER F. Famille In : M Bonte, M Izard. *Dictionnaire de l'ethnologie et de l'anthropologie*, PUF 1991, p. 274

KAYSER P. Les droits de la personnalité, aspects théoriques et pratiques, *Revue trimestrielle du droit civil* 1971, pp. 445-509

LASCOURMES P. Construction sociale des risques et contrôle du vivant, *Prévenir* 1993 24 : 23-36

LENOIR N. *Aux frontières de la vie : une éthique biomédicale à la française*. La Documentation française 1991, tome 1

RUFFIE J. *Naissance de la médecine prédictive*, Ed. Odile Jacob, 1993

SERRE JL et FEINGOLD J. *Génétique humaine, de la transmission des caractères à l'analyse de l'ADN*. INSERM Nathan, Dossiers documentaires, 1993

SINDING C. Le gène, la norme et le pathologique. *Après-demain* n° 266, juillet-septembre 1984, 28-31

THOUVENIN D. *Le secret médical et l'information du malade*. Presses universitaires de Lyon 1982

THOUVENIN D. Le secret médical In : JM Auby. *Traité de droit médical et hospitalier*, LITEC 1997, fascicules 11 et 12

THOUVENIN D. La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme. *Actualité législative Dalloz* 1989, pp. 89-128

THOUVENIN D. Les lois n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994, n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994 ou comment construire un droit de la bioéthique. *Actualité législative Dalloz* 1995, pp. 149-216

THOUVENIN D. L'embryon au regard du droit. In : *L'embryon humain est-il humain ?* PUF, coll. Forum Diderot, 1996, pp. 27-46

THOUVENIN D. *La responsabilité médicale. Analyse des données statistiques disponibles et des arrêts rendus par la Cour de cassation et le Conseil d'Etat de 1984 à 1992*. Flammarion, coll. Sciences, 1995

Bibliographie complémentaire

MATTEI JF. *La vie en question : pour une éthique biomédicale*. La Documentation française 1994

MAZEN NJ. Tests et empreintes génétiques : du plan juridique au pouvoir scientifique. *Petites affiches* (numéro spécial consacré à la bioéthique). 14 déc. 1994 149 : 70-78

SERVERIN E. *Contraception et avortement dans la presse juridique, la loi de 1975 et l'avortement, Stratégies de la presse et du droit.* Presses universitaires de Lyon, 1979

SINDING C. Prévoir pour prévenir ? Les concepts de maladie et de santé dans la médecine prédictive. *Prévenir* 1992 22 : 55-62

VACARIE I. Examens génétiques et médecine prédictive. *Revue de droit sanitaire et social* 1993 pp. 429-439

14

Dimensions psychologiques des consultations d'oncogénétique

N. ALBY

Seigneur éloigne de moi l'idée que je suis tout-puissant
Maimonide

Introduction

Peu de progrès scientifiques ont suscité autant d'interrogations sur leur retentissement psychologique que la découverte des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire.

L'écart est considérable entre les avancées rapides de l'oncogénétique et ses retombées en termes de dépistage et de prévention, la prophylaxie impose des mutilations, la pénétrance est aléatoire et transmissible. Enfin, il s'agit d'informer soit des sujets déjà atteints de cancer qu'ils sont ou non porteurs du gène de prédisposition, soit des sujets indemnes qu'ils sont ou non porteurs du gène. Tous les auteurs insistent sur la différence essentielle entre les consultants qui arrivent avec une histoire familiale de cancers du sein ou de l'ovaire et les autres (Lehmann, 1996). Pour d'autres, l'anomalie devient une pathologie. Le statut de la médecine a changé. Qui est indemne d'un gène potentiellement dangereux ? Qu'est-ce que la santé ?

Le « savoir encombrant » dont parle Lebrun (1993) évoque bien la consultation d'oncogénétique. Il contient un savoir qui pèse à la fois sur le médecin qui informe et sur le consultant. Le généticien sait toujours trop et jamais assez. L'oncogénétique pose la question conflictuelle du faut-il tout dire ? C'est le support d'une relation médicale où le consultant ne vient pas chercher un diagnostic mais une information sur un risque le concernant lui et sa famille, sur l'efficacité relative de la surveillance, et des mesures préventives lourdes de conséquences.

Les consultants, ce ne sont pas tous des patients, sont pour la plupart angoissés par leur histoire familiale. Ils peuvent apprendre qu'ils ne sont pas porteurs du gène et espérer que la surveillance ou la prophylaxie, voire la seule information leur permettent de mieux maîtriser les peurs liées à leur histoire médicale ou familiale. Un petit nombre va découvrir un risque qu'il n'avait jamais imaginé et ce ne sera pas une situation simple à gérer.

Le savoir apporté par l'oncogénétique porte sur l'origine, le destin et la lignée. Il est scientifique, fondé sur la biologie moléculaire, et statistique : il ne peut jamais répondre complètement et précisément pour un individu aux seules questions qui comptent : « *aurai-je un cancer, un autre cancer et quand ? mes enfants seront-ils menacés et quand ?* »

Il s'agit d'évaluer une prédisposition et ensuite de pouvoir ou non proposer des mesures de prévention. Bien plus, l'absence du gène n'exclut pas tout risque, elle renvoie au risque « général » et l'expérience du cancer dans la famille n'est pas effacée par l'information génétique même favorable. King (1996) qui a découvert le gène BRCA1 vient de déclarer : « *nous sommes dans une période de purgatoire, ce n'est pas l'enfer mais pas non plus le paradis.* »

C'est dans ce contexte de l'aléatoire que se situent les consultations d'oncogénétique. Pour les consultantes soulagées de ne pas être porteuses du gène, même si la menace diminue elle ne disparaît pas puisqu'il reste la possibilité du cancer dit « sporadique » (fortuit).

Enfin, il ne faut pas oublier que la violence faite au psychisme de ces sujets, déjà atteints ou non, est celle liée à la peur du cancer accrue par la menace sur la descendance et l'incertitude quant aux décisions médicales. Notre référence psychologique sera la psychologie de crise qui survient à l'annonce d'un diagnostic de cancer même si la spécificité des consultations d'oncogénétique doit être prise en compte. Les premières recherches utilisaient des questionnaires, le plus souvent en situation hypothétique. Des études récentes (Ponder et Green, 1996 ; Chalmers et coll., 1996 ; Chalmers et Thomson, 1996) se fondent sur des entretiens cliniques et révèlent la complexité et la spécificité des consultations d'oncogénétique concernant le sein et l'ovaire.

Etymologie et oncogénétique

Le terme de médecine prédictive doit être discuté. La prédiction s'arroge un droit sur le destin, prédit un risque qui est pour le Littré « un péril dans lequel entre l'idée de hasard ». On ne peut mieux résumer la problématique de l'oncogénétique. La première question à se poser est celle du choix des mots : médecine prédictive ou médecine présomptive ? La présomption est ce qui est supposé vrai jusqu'à preuve du contraire. On laisse sa chance au « prévenu ». Ce terme rappelle la culpabilité que peut susciter le sentiment d'être porteur d'un gène délétère et transmissible. La prédiction comporte l'inscription dans

une fatalité confirmée par le résultat du test, l'introduction du déterminisme dans la vie des consultantes. Certains aspects éthiques du dépistage génétique sont critiqués par Schickle et coll. (1994) qui invente le mot « screeningitis » que l'on peut traduire par « dépistomanie » (Eisinger). La nature du gène conforte ce sentiment d'emprise sur le destin, le Comité consultatif national d'éthique (Avis du Comité consultatif national d'éthique, 1995) l'exprime très bien : « *le mythe du gène, support du programme de la vie, est tel que cela conduit à l'illusion qu'une connaissance parfaite du génome d'un individu donnerait accès à la réalité de la personne* ».

Ajoutons que le gène relie ascendants et descendants pour le meilleur et pour le pire, il devient le support de représentations qui vont bien au-delà de sa portée biologique. Le pouvoir prédictif du gène explique la fascination qu'exerce la génétique. Il s'y ajoute un scientisme moderne qui a remplacé d'autres recours, religieux par exemple, par la croyance que le pouvoir de la science est de prévenir toutes les maladies. Le vieux mythe de l'immortalité est toujours prêt à renaître sous le masque de la toute-puissance de la science : « *la question de la légitimité ou de l'illégitimité d'une demande ne se pose pas puisque la demande existe, la maladie est un manque comblable par la science... il y a alors confusion entre impuissance et impossibilité et, inflation imaginaire qui caractérise la croyance en l'éviction possible de la maladie* ».

Cette citation de Lebrun (1996) résume bien les tentations de l'oncogénétique, celles d'une science qui pourrait « prédire » et permettre de supprimer le cancer.

Les déceptions thérapeutiques expliquent largement l'importance accordée à l'oncogénétique, il faut d'autant plus prévenir qu'il est difficile de guérir. Janin (1995) dit clairement « *il faut se méfier de la tentation de vouloir assimiler les progrès de la science à des progrès de la médecine* ».

On va traiter d'une anomalie, on parle « d'éradication » — mot critiqué par F. Eisinger car il convient aux maladies infectieuses — ici sa connotation eugénique est possible et on en connaît les dérives. Le terme de médecine prédictive devrait laisser la place au terme plus conforme à la réalité de médecine présomptive.

Intrusion du biologique dans la symbolique familiale

Comme le dit Stoppa-Lyonnet (1995a) : « *La consultation est centrée sur la reconstitution de l'histoire médicale de la famille.* »

Cette technique a de multiples conséquences. Annas (1995) écrit « *on divulgue une information personnelle et sur toute la famille, enfants, parents, fratrie, ... qui peut être utilisée pour stigmatiser les individus* ».

Lehmann (1996) insiste sur les remaniements qu'impose l'établissement de l'arbre généalogique sur les représentations familiales.

On peut parler d'indiscrétion nécessaire mais, l'intrusion du biologique dans la symbolique familiale intervient plus profondément. Cette formulation nous a été inspirée par les effets sur les familles et les patients du groupage HLA préalable aux transplantations médullaires. Donneur et receveur doivent être « identiques » pour être « compatibles ». Le groupage HLA découvrait des identités et des compatibilités biologiques qui inspiraient souvent l'étonnement, voire le refus de croire : « *Comment pouvez-vous dire qu'ils sont identiques, ils sont si différents ?* » Le statut familial et l'identité de chacun sont fonction de représentations et de liens affectifs qui tirent leur existence de ce que nous appelons le fonctionnement symbolique. Il fait appel à une logique autre que celle de la biologie : celle de l'inconscient.

Le savoir médical se heurte ici à un autre savoir : l'être humain construit son identité affective, sexuelle, l'image qu'il a de son corps au travers de ses identifications psychiques. Chaque sujet est amené à interpréter ses liens généalogiques à partir de son fonctionnement imaginaire et du statut qu'il occupe dans la lignée, de son besoin de se croire maître de son destin.

Mme X. a un cancer du sein puis de l'ovaire. Sa mère a eu un cancer du sein. Elle a deux filles adolescentes. Elle a toujours été en conflit avec sa mère « *elle ne m'a jamais rien donné de bon alors c'est normal qu'elle m'ait donné son cancer* ». Pour elle, garder la maîtrise sur sa mort, c'est continuer le combat contre sa mère. Ajoutons, elle a lu la littérature oncologique avant la découverte des gènes de prédisposition, qu'elle voudrait que ses filles aient des relations sexuelles précoces et des enfants avant l'âge de 20 ans.

Si on lui avait dit qu'elle n'était pas porteuse d'un gène, elle ne l'aurait pas cru. Après sa mort, ses deux filles se font suivre mais ont refusé un test génétique. Le savoir familial est confronté au savoir scientifique. On retrouve ce que dit Pierret (1996) du rôle dominant des croyances personnelles. L'analogie que nous soulignons avec l'oncogénétique est confirmée par des travaux américains décrivant la grande difficulté de croire que le gène de prédisposition du cancer féminin puisse être transmis par la lignée paternelle. Lerman et coll. (1996) disent qu'après examen de toute une famille à risque de cancer du sein 70 % des femmes et seulement 15 % des hommes ont voulu connaître les résultats des tests. Le statut sexuel masculin semblant avoir un rôle protecteur. Si pour les hommes le risque est moindre, il semble surtout que l'idée d'une « transmission » masculine d'une pathologie portant sur les organes de la féminité soit particulièrement en contradiction avec leur identité sociale et sexuée. Cela peut expliquer leur réticence. Ces relations complexes entre filiation génétique et filiation symbolique sont un des obstacles majeurs à la « compréhension » par les sujets de l'information d'oncogénétique. Elles ne sont pas mentionnées par les travaux anglo-saxons.

Rappelons l'importance du besoin de chacun de se sentir inscrit dans une lignée bienfaisante. La transmission du gène d'une maladie potentiellement

létale est une effraction dans ce système, une altération du patrimoine familial. On retrouve ici la malédiction biblique celle qui s'étend « sur tes fils et les fils de tes fils ». La violence que contiennent ces révélations doit être soulignée.

Obstacles à l'information en oncogénétique

S'agissant des cancers du sein et de l'ovaire la consultante est appelée à comprendre et évaluer un risque puis les limites du dépistage et de la prévention, à choisir ou non des interventions prophylactiques. Enfin il lui faut comprendre et évaluer les risques potentiels concernant sa descendance. Bien entendu, comme nous l'avons dit, les patients déjà atteints eux-mêmes ou familialement ont conscience de ce que l'on peut appeler la malédiction du cancer. A la limite les familles « à haut risque » n'ont que la confirmation biologique d'un danger qu'elles connaissent trop bien avec le poids supplémentaire que peut imposer le sceau du savoir scientifique. Et ceci doit relativiser les premières évaluations des conséquences psychologiques du test car elles portent sur des familles atteintes et déjà incluses dans la recherche en génétique (Lerman, 1994).

Madame X. a un cancer de l'ovaire, ses trois enfants ont une hémopathie maligne. A l'époque la recherche du gène p53 n'existait pas. De sa situation la patiente dit : « *ma seule façon de survivre c'est de ne pas penser* ».

Cette dernière phrase illustre parfaitement l'inhibition psychique massive induite par de telles épreuves. Quel rôle aurait pu jouer la connaissance du gène p53 d'autant qu'il n'existe aucune prévention possible ?

Cette impossibilité de penser explique l'impossibilité de comprendre ce qui angoisse trop. L'inhibition peut certes permettre au sujet de prendre le temps d'élaborer secondairement une information « entendue » mais non intégrée ou de refuser ce qui angoisse trop... (Wilfond et Baker, 1995). Lazar réclame le « droit de ne pas savoir » (1996) et il est important d'admettre que ce droit peut jouer un rôle de défense psychologique indispensable à certains sujets. Dans ces cas, plus on veut informer, moins on est entendu et le mieux devient l'ennemi du bien.

A l'inverse il faut tenir compte de la pulsion épistémologique. Le besoin de savoir fait partie de notre légitime besoin de maîtrise intellectuelle. Dans une situation caractérisée par une telle angoisse, ce besoin de savoir peut amener le sujet à s'exposer à l'information dans une sorte de fuite en avant. Il s'agit alors d'un processus psychique distinct du besoin de comprendre. Le sujet s'expose littéralement à l'information dangereuse comme dans un mouvement conjuratoire. Il faut y penser car les conséquences à long terme de ce trop d'information sont difficiles à prévoir et à gérer. N'oublions pas la boîte de Pandore. L'intensité du besoin de savoir peut ensuite susciter une réaction phobique de refus d'entendre ou une angoisse difficile à maîtriser ou de l'agressivité vis-à-vis de celui qui en a trop dit.

Presque tous les articles anglo-saxons tentent d'apprécier l'angoisse que peut susciter l'information génétique. Evans (1993) dit que bien des femmes n'avaient pas conscience du risque ; s'agit-il de déni face au danger ? L'accent est mis sur la bonne manière d'informer, comment faire pour que les femmes apprécient « bien » le risque et ensuite adoptent une attitude préventive, voire prophylactique adaptée ? Lerman et Croyle (1994) posent la question et en soulignent la difficulté. Il est évident et normal que l'information en oncogénétique suscite l'angoisse ou s'inscrive au moins dans un questionnaire sur soi et sa lignée qui sera interprété en fonction de l'histoire et de la structure du sujet.

Kelly (1983) dit que les consultantes ont tendance à adopter des attitudes qui gênent l'intégration objective de l'information. Elle cherche les moyens leur permettant « *d'adopter une attitude raisonnable face aux actions de santé* ». Elle décrit l'idéalisation du conseiller en génétique et le besoin d'un protecteur infaillible. Sa conclusion est qu'il faut aider les consultantes à prendre « *leur propre décision face au risque* ». Mais elle montre combien les mécanismes de défense psychologique s'opposent à la compréhension des informations génétiques.

Pour Green et coll. (1993) les croyances personnelles sont plus fortes que les informations objectives et elle rejoint ainsi Pierret (1996). Elle pose la question de la légitimité d'un registre des cancers de l'ovaire si on ne peut offrir une prévention efficace. Comme Lerman et Croyle (1994), elle se demande comment communiquer des informations qui comportent autant d'inconnu et d'incertitudes alors qu'on sait qu'elles peuvent générer beaucoup d'angoisse. Dans une étude par téléphone auprès de parentes de patientes atteintes de cancer, les réponses indiquent que 76 % de ces femmes accepteraient un dépistage génétique mais penseraient être angoissées en cas de résultat positif. Plus intéressant encore, 72 % seraient angoissées même en cas de test négatif. Ceci rejoint les constatations de Michie et Marteau (sous presse) qui montrent que les familles atteintes de cancers du côlon ne sont pas rassurées par un test négatif. Ces travaux confortent notre propre conviction que s'approcher du « risque » même pour le relativiser fait entrer dans une problématique de l'incertitude qui va persister. La logique de l'inconscient n'est pas celle de la science. L'expérience clinique confirme que le vécu de la maladie, familial ou personnel, interfère toujours avec l'information médicale et que la connaissance du danger ne s'efface pas simplement ; ceci apparaît clairement dans travaux récents de Chalmers et coll. (1996) et Chalmers et Thomson (1996).

Lerman et coll. (1996) évalue les décisions prises par 279 consultants appartenant à des familles porteuses du gène BRCA1. 43 % ont demandé les résultats du test, 60 % après un entretien préalable. La demande de résultats était plus grande chez les consultants titulaires d'une assurance et ceux qui avaient un plus grand nombre de parents atteints. 18 % des porteuses du gène avaient l'intention de demander une mastectomie prophylactique et 33 % une ovariectomie prophylactique. Cette étude doit être relativisée car les

sujets sont suivis depuis longtemps, de niveau culturel élevé et de familles atteintes et souligne la nécessité d'autres études et d'un soutien psychologique pour ces sujets. Les très nombreux articles médicaux sur les « indications » des mastectomies ou des ovariectomies prophylactiques témoignent de la difficulté de telles décisions sauf dans des cas bien précis.

Même s'il s'agit d'une mutilation moins visible que la mastectomie, le retentissement physiologique, sexuel et psychologique de l'ovariectomie est très important, la castration est une atteinte narcissique majeure. Nous savons que même les femmes proches de la ménopause, qu'elles aient eu ou non des enfants, la tolèrent mal. Des femmes qui n'auraient jamais eu d'enfants ne supporteront pas mieux une intervention vécue comme une mutilation obligée. Indépendamment des conséquences physiologiques de l'ovariectomie, l'absence de « marques » visibles n'en fait pas moins une mutilation et sa valeur symbolique : perte de la féminité et d'une éventuelle maternité, va avoir un retentissement sur tout le fonctionnement psychologique de ces femmes. Cependant, la gravité du cancer de l'ovaire et le peu de fiabilité du dépistage vont conduire à des indications d'ovariectomies ou à des demandes inspirées par l'angoisse. Il s'y ajoute la menace liée à la transmission du gène. Ces questions sont remarquablement étudiées par Lehmann (1997). Les indications antérieures n'étaient pas étayées par le risque génétique qui introduit l'idée de péril lié au hasard et à la menace sur la descendance et les ovariectomies étaient des interventions thérapeutiques, ce qui est totalement différent. L'angoisse est mal maîtrisée par des informations rationnelles surtout quand l'intervention est légitimée par un « risque » même élevé. D'autres interventions vont être exigées même si le risque ne le justifie pas.

De nombreuses études sont consacrées aux moyens d'apprendre aux consultantes à apprécier le risque. Comme si un « apprentissage », voire des documents pouvaient faciliter une attitude objective. Il faut insister encore sur la différence entre des sujets qui ont une expérience familiale prégnante du cancer et conscience du danger et ceux à qui on apprend un « risque » jusque là insoupçonné ou que le déni permettait d'ignorer, expérience rapportée par des oncogénéticiens. Les répercussions sur l'avenir personnel, la vie conjugale, le désir d'enfants sont étudiées par Lerman et coll. (1996) : il ne s'agit pas de sujets en situation réelle mais, d'attitudes imaginées « en cas de » test positif, ce qui est bien différent de ce que va nous apprendre l'observation des consultantes dans la réalité.

Lynch et coll. (1994) ont conduit des entretiens cliniques, leur travail est très intéressant car il montre la diversité des réactions individuelles et les surprises qu'elles peuvent réserver ; ils citent le cas d'une femme refusant une mastectomie prophylactique « *Si on m'enlève les seins je n'aurai pas de cancer et mes filles ne croiront pas à leur propre risque. J'aime mieux avoir un cancer et ainsi pouvoir les protéger.* »

Angoisse et culpabilité face à la transmission du risque sont bien illustrées par ce cas. La « logique » affective de cette femme lui paraît incontournable.

Enfin chacun sait que l'attitude vis-à-vis du risque est rarement déterminée par la seule information objective. Chacun de nous a ses propres mécanismes de gestion du risque.

Aucun article ne fait référence au problème crucial pour nous de la nature de l'information à donner à la descendance et à la famille concernées. Les auteurs se contentent de préciser qu'il appartient au sujet atteint de délivrer ou non cette information à ses proches. Ce silence est très éloquent, il témoigne du malaise face aux conséquences d'une telle information sur le fonctionnement familial. C'est un aspect capital de l'oncogénétique qui nous paraît exiger des recherches entre professionnels, médecins et psychologues, mais aussi avec des patients. On ne peut se limiter à des recommandations éthiques même si elles sont essentielles. S'il est indiscutable que l'information appartient à la consultante, la responsabilité qui lui est « donnée » peut la confronter à d'impossibles choix. Les connaissances oncogénétiques sont très récentes, les études sur de larges échantillons manquent, la prudence semble nécessaire. Ponder et Green (1996) posent le problème éthique du sujet, porteur « obligé » de l'anomalie et qui refuse le test ; il y a bien d'autres situations où la logique médicale s'oppose à des mécanismes de défense psychologiques et soulève des questions éthiques ardues.

Tout se passe, malgré la sensibilité des auteurs, comme s'ils croyaient qu'il pouvait exister des outils d'information et surtout de prise de décision rationnels. Il y a souvent une tentative d'objectivisation des situations. Elle nous semble un mécanisme de défense des généticiens face à des informations qui portent non plus sur une maladie mais sur le retentissement sur la destinée des consultantes de risques pour elles-mêmes ou leur famille dont la pénétrance et la date de survenue sont imprévisibles en termes de destin individuel. La référence au « savoir encombrant » de J.P. Lebrun est ici très utile. Cette formulation résume bien l'envahissement par l'information reçue et son poids sur le fonctionnement psychique.

Il en est de même pour les efforts d'évaluation de l'angoisse des consultantes, peut-on imaginer que de telles informations et leur caractère aléatoire, les incertitudes quant à la surveillance ne soient pas expérimentalement porteuses d'angoisse ? Qui plus est, la majorité des consultantes en oncogénétique arrivent avec une histoire personnelle ou familiale si lourde qu'elle envahit le champ relationnel de la consultation.

Problématique psychologique

Les études récentes publiées sur le retentissement psychologique des consultations d'oncogénétique concernant les cancers du sein et de l'ovaire donnent des résultats acquis par questionnaires. Ces recherches sont faites peu de temps après l'annonce des résultats des tests. Les études qualitatives commencent et apportent beaucoup. On peut se référer aux conséquences psychologiques de l'annonce d'un cancer et à la psychologie de crise qui la suit. Ici

l'angoisse est aggravée par les choix que doivent faire les femmes, qu'il s'agisse de décisions les concernant, elles ou leur famille, savoir ou ne pas savoir devient aussi insoluble que le célèbre « être ou ne pas être » d'Hamlet. Dire ou ne pas dire à la famille redouble les conflits internes.

L'incertitude est plus dure à affronter souvent que le vrai danger. La consultation d'oncogénétique nous semble imposer aux sujets une pluralité d'incertitudes, survenue d'un cancer et quand ? d'un autre cancer si elles ont été malades et quand ? incertitude pire quant à la transmission ou non du gène de prédisposition et de sa pénétrance chez leurs enfants.

Enfin ces femmes rencontrent la difficulté d'adhérer ou non à un programme de surveillance peu efficace, d'accepter des interventions prophylactiques. Quelle que soit la décision, l'incertitude demeure quant à la survenue d'un cancer et à la menace sur la descendance. L'absence de gène de prédisposition ne protège pas du risque mais du « haut risque ». Il faut gérer des risques et le choix qui est laissé aux consultantes, pour éthique qu'il soit, n'en est pas moins écrasant.

L'exemple des familles atteintes de maladie de Fanconi (Alby, 1992) nous a appris que du déni au défi, du refus de toute naissance, même après test prénatal négatif, à la conception successive d'enfants malades, tout peut se voir et pour des motivations où la culpabilité, l'angoisse et le passage à l'acte interviennent autant que les références génétiques. L'atteinte d'organes aussi associés à la féminité, à la sexualité et à la fertilité que le sein et l'ovaire encombre toute information médicale de références personnelles et symboliquement très évocatrices. L'expérience avec les patientes atteintes de cancers féminins apprend que l'image de soi, le statut sexuel et l'identité sont remis en question. Il en est de même des relations de ces patientes avec leur mère. La notion de « transmission » ne va rien faciliter.

Certains comportements s'apparentent à des passages à l'acte immédiats : fuite devant l'information, refus de comprendre ou de savoir, ou ce qui revient au même psychologiquement, demande justifiée ou non d'interventions pour « éliminer » tout danger.

Les tous premiers articles dès 1982, avant la découverte des gènes de prédisposition, font état de mastectomies dont la seule indication était la peur du cancer. L'oncogénétique laisse place au doute.

Lehmann (1996) va dans ce sens quand elle écrit : « *le doute est présent, nous l'avons dit, dès avant la consultation. La situation de doute est envahissante, lancinante. Le doute détruit les repères existants, il fait douter de tout. Il ne permet que des échappatoires toujours provisoires. A ce titre, il est générateur d'une anxiété diffuse et permanente.* »

Lerman (1994) remarque très justement que nous ne savons rien des conséquences psychologiques et des décisions des femmes après les consultations et que toutes les échelles d'anxiété ou de qualité de vie ne comportent pas les

items essentiels tels que peur du cancer, culpabilité d'être porteuse du gène, culpabilité du survivant, etc., et nous ajouterons conséquences psychopathologiques éventuelles. Ces femmes ont été personnellement ou dans leur famille confrontées au cancer du sein ou de l'ovaire, c'est-à-dire à la peur de la souffrance, de la mutilation ou de la mort. Il y a toujours perte du sentiment d'invulnérabilité dont nous avons besoin pour vivre et nous projeter dans l'avenir (Alby, 1995). Le temps n'a plus la même signification, une patiente dit « *ma vie est calculée en termes de survie et pas la vôtre pourquoi* » ? Sa colère illustre bien le sentiment de perte de maîtrise et d'exclusion par la maladie. Le savoir sur la prédisposition ne peut qu'augmenter ce type de réactions du fait de l'inscription génétique, « *scripta manent* ».

La malédiction du cancer prend ici un sens plus précis puisqu'elle s'étend à la lignée et peut favoriser le sentiment de préjudice, le pourquoi moi ? devient en plus pourquoi eux ? et peut susciter des réactions voire des conflits au sein de la famille. L'expérience avec les familles d'enfants atteints de leucémie nous l'a appris. Un père dit à sa femme « *pas étonnant que "ton" fils ait une leucémie, ta sœur a eu un cancer du sein, dans notre famille, il n'y a pas ça* ».

À la réunion de Rouen en 1994, un généticien expose le cas d'une femme qui exige de connaître le statut génétique de son mari qui fait partie d'une famille à risque de cancer de l'ovaire. Elle a l'intention de le quitter s'il est porteur du gène pour ne pas avoir d'enfants atteints. De tels cas seront à connaître et à gérer. Le secret professionnel est certes intangible mais il est des cas où il peut finir par apparaître comme une échappatoire.

On peut multiplier les exemples de situations semblables, elles étaient connues en cancérologie mais quand le cancer est là, à soigner, on pourrait presque dire que la situation est plus claire, l'ennemi est connu. La menace sur la famille étant plus diffuse, elle laissait plus de place à l'incertitude. Les représentations familiales étaient moins attaquées.

Il nous faut à nouveau citer Lehmann (1997) qui dit avec pertinence : « *les réactions familiales sont à la fois mises à plat et ébranlées... le sentiment d'une malédiction sur la famille se trouve réactivé par la représentation d'une atteinte au patrimoine génétique alors que le savoir objectif peut lever ce sentiment* », elle ajoute « *pourrait* »... et continue « *la découverte ou même la suspicion de l'existence d'un gène délétère entraîne le consultant dans une série de malaises et de conflits intérieurs. Par exemple, en tant qu'enfant de ses parents, il se vit comme victime du groupe, à ce titre il leur en veut de ce qu'ils lui ont transmis et s'en veut de leur en vouloir. Dans le même temps, en tant que parent de ses enfants, il s'interroge sur ce qu'il va leur transmettre et se culpabilise.* »

La clinique retrouve ce que nous avons écrit de l'intrusion du biologique dans la symbolique familiale et confirme son caractère déstabilisateur.

Certaines femmes auront si peur, nous l'avons dit, qu'elles peuvent exiger des interventions génétiquement injustifiées.

Comment le vivront-elles dix ans après ? et leurs conjoints ? Et qu'est-ce qu'une mutilation génétiquement injustifiée ? ou une mutilation justifiée ? aux yeux des patientes bien sûr. D'autres voudront nier le risque pour pouvoir vivre et refuseront d'informer leur famille, d'autres enfin pourront donner l'information de façon sauvage. Pour toutes, on peut penser que se poseront des questions essentielles : se marier ou non, avoir ou non des enfants. Comment vont réagir, au sein des familles les sujets ainsi « informés » voire adressés de façon plus ou moins impérative à une consultation ? Bien sûr, chacun peut refuser de savoir mais c'est déjà une décision lourde de conséquences. En tout cas, nul n'est plus le même après la confrontation avec ce type d'information, même si elle est refusée, et de nombreux auteurs insistent sur l'importance de mieux connaître ceux qui la refusent (Patenaude et Schneider, 1996).

Actuellement, on a le sentiment qu'en ce qui concerne le sein et l'ovaire le mieux peut être l'ennemi du bien, sauf dans certains cas précis. La preuve en est l'appel de Mme Visco (*Genetic finding of breast cancer*, 1996) représentante d'une importante association de malades : « nous en sommes au point où en tant qu'activistes du cancer du sein, nous demandons à la communauté médicale de se tenir à nos côtés et de reconnaître le besoin d'en faire moins plutôt que plus. »

Un autre commentaire des recommandations de l'ASCO (1996) dit « les bonnes nouvelles données aux femmes exposées au "risque normal" sont contrebalancées par les choix difficiles auxquels sont affrontées les femmes porteuses du gène ».

Il y a bien sûr des familles où le nombre de cancers et l'angoisse font que la consultation est demandée voire réclamée et va aider à prendre des décisions qui s'imposent presque. La transmission est déjà dans l'histoire familiale et les esprits, avec ou sans test. La consultation d'oncogénétique va apporter des informations rationnelles, permettre une mise en forme et proposer une prise en charge. Elle peut procurer un réel soulagement mais, un suivi médical et psychologique doit être possible. D'autres que nous discuteront des problèmes juridiques et sociaux posés par la discrimination introduite par la découverte d'un gène de prédisposition pour ne pas dire de prédestination au cancer, association qui témoigne bien des menaces contenues dans le mot prédisposition. Les femmes askenases s'orientent vers le refus des tests de prédisposition : la peur d'être stigmatisées semble jouer un rôle décisif dans leur choix ainsi que la lourdeur des « solutions » proposées.

Relation oncogénéticien-consultant

Ici comme ailleurs en médecine, la communication de l'information est un échange et il est important d'étudier les deux partenaires. Les oncogénéticiens sont tous conscients de l'acuité des questions soulevées par leurs consultations. Ils connaissent la nécessaire discrétion de l'arbre généalogique, les

histoires familiales profondément marquées par le cancer, les effets sur les décisions prophylactiques et les choix de vie de l'information délivrée. Les consultants souvent très angoissés demandent des informations parfois difficiles à entendre. Ils cherchent un soutien ou, ce qui n'est pas facile à supporter, sont résignés au pire. Il est aussi évident que l'expérience de l'oncogénéticien et ses propres convictions vont jouer un rôle déterminant. Il lui faudra composer entre ce qu'il juge utile à sa patiente ou à sa consultante et ce que celle-ci demande, si elle parvient elle-même à savoir ce qu'elle souhaite et se rappeler, comme le précisent Ponder et Green (1996), qu'ils correspondent à des systèmes de valeurs et de croyances très différents à respecter. La relation transférentielle entre la consultante et l'oncogénéticien est sûrement facilitée par la nature de l'information donnée et reçue. Elle est peu prise en compte sauf par Kelly (1983). Elle nous semble s'exprimer par les recommandations, fréquentes et inhabituelles, du type « assurer un soutien psychologique aux patientes ». Ce qui signifie probablement autant la reconnaissance de leur angoisse et de leur souffrance psychologique que le sentiment pour l'oncogénéticien de « l'inachevé » de leur relation, même si tous soulignent la durée inhabituelle de ces consultations. Il est important que l'oncogénéticien puisse supporter l'angoisse, la révolte, le déni voire l'agressivité et n'ait pas en tête un consultant modèle surtout dans des situations de choix hasardeux particulièrement déstabilisantes. Nous avons tous notre façon de gérer le risque. Informer sur un risque demande le soutien d'une forme d'assurance. Cette assurance est avant tout celle d'une relation médecin-malade durable, d'une vraie prise en charge de l'angoisse comme du risque de cancer. L'oncogénéticien ne peut la fournir dans le long terme, il nous semble indispensable qu'il s'assure que la consultante puisse la trouver auprès de son généraliste, d'un psychologue, qu'elle existe dans la réalité.

L'intensité des échanges, les thèmes abordés, la difficulté à comprendre en un temps limité, demandent probablement la reprise des informations, la possibilité de les élaborer et de les introduire dans le fonctionnement psychique de la patiente. Ce que nous avons appelé restauration de la continuité psychique après le traumatisme du diagnostic de cancer et dont Lehmann et Janin (1996) disent très justement qu'il s'agit d'entretiens de reformulation.

Enfin rappelons le rôle de l'aléatoire même si le gène n'existe pas, le « risque » de cancer ne peut être éliminé, l'ovariectomie ou la mastectomie ne protègent pas absolument de l'apparition d'un cancer. Chacun sait qu'il y a des « familles à cancer » sans gène et des porteurs de gène qui ne feront pas de cancer. Nous retrouvons ici l'écart entre une science génétique de plus en plus savante et des assurances individuelles impossibles à donner. La confusion qui en résulte rend plus difficile encore la compréhension de l'information, qu'est-ce qu'une transmission ? si tous ne sont pas atteints, qu'est-ce que la pénétrance si la survenue d'un cancer n'est que probable et sans que la date de survenue puisse être précisée ?

C'est une assurance que demandent les consultantes et c'est pourquoi il est si difficile de répondre à leur attente. En revanche, elles apprennent que le risque de cancer est là quelle que soit sa probabilité.

Etudes cliniques récentes

Ces derniers mois ont apporté des travaux fondés sur la clinique. L'article de Ponder et Green (1996) a un titre révélateur : « de la recherche à la consultation ». Il se fonde sur des entretiens et leur expérience clinique. Il discute de situations réelles, par exemple comment parler à une femme jeune atteinte de cancer et qui n'est pas préparée à entendre qu'elle est probablement porteuse du gène BRCA1 ? Ou faut-il révéler à une femme de plus de 70 ans, qu'elle est probablement porteuse du gène alors qu'elle fait partie des 15 % de sujets qui vont échapper au risque ? Quel est le bénéfice pour elle et comment va-t-elle gérer sa culpabilité vis-à-vis de ses descendants ? Comment apporter une information à quelqu'un qui n'en a pas envie et doit-on le faire ? L'auteur souligne aussi l'importance de l'expérience familiale et le fait qu'un résultat négatif peut effrayer des femmes qui penseront qu'elles courent un risque et n'auront pas droit à une surveillance spéciale ni accès à la chirurgie prophylactique (ce travail est anglais et l'accès aux soins est contrôlé). Par contre des consultantes peuvent être trop rassurées par un résultat négatif et idéaliser l'accès à une prise en charge spécialisée.

Personne n'a envisagé, dans les travaux cités, la possibilité de faux négatifs ou positifs. La confiance dans la science est accrue par tout ce que nous avons dit de la puissance imaginaire du gène. Enfin Ponder et Green (1996) insistent sur les problèmes de communication dans la famille. Indépendamment des situations lourdes comme une exclusion de paternité, il peut être très difficile d'informer du risque génétique une personne malade. Les parents peuvent vouloir protéger leurs enfants dans des moments clés de leur vie (mariage etc.) et en miroir, des enfants protéger leurs parents et ne pas leur imposer la culpabilité de la transmission de la maladie. D'autres travaux soulignent combien la maladie cancer bloque la communication intrafamiliale. Des divergences se sont fait jour en Angleterre entre la Commission parlementaire sur l'oncogénétique et le *Nuffield Bio-ethics Group* sur le droit ou non de rompre la confidentialité dans ces situations. Enfin il est demandé qu'avant de passer à l'extension des consultations on en étudie mieux les conséquences positives et négatives.

Dans le même numéro de *Psycho-Oncology*, Patenaude et Schneider (1996) décrivent des relations complexes sinon négatives entre la perception du risque et sa prise en charge. Certaines patientes à très haut risque étant celles qui vont préférer ne rien savoir de plus, elles critiquent la notion d'un moi fort qui serait associé pour certains à la demande de consultation, comme si la compliance dans ce domaine était une bonne note psychologique.

Enfin deux articles (Chalmers et coll., 1996 ; Chalmers et Thomson, 1996) donnent des informations sur les moyens divers et détournés que chacune emploie pour gérer le risque. Elles ont utilisé des entretiens semi-directifs qui témoignent que l'adaptation au risque de cancer, à l'information génétique est un processus lent, où l'expérience du cancer d'une proche, la mère le plus souvent, joue un rôle considérable.

La plupart de ces femmes se sont senties isolées, sans soutien, submergées par leurs émotions, ce qui les empêchait d'évaluer le risque de façon rationnelle. Chalmers insiste sur le rôle nuisible que peut jouer un modèle positif irréaliste. Chacun se croyant obligé de jouer un rôle, la communication était bloquée, la malade interdisant souvent l'accès à l'information sur son cancer. Enfin et surtout Chalmers souligne le fait que ces entretiens témoignent que les décisions prises dépendent beaucoup plus de processus internes que de directives extérieures. Le médecin de famille étant décrit comme le recours le plus important face au désarroi. De plus, en Angleterre, il contrôle l'accès aux soins.

Ces femmes demandent toutes l'accès à l'information mais avec un soutien et en tenant toujours compte de l'impact de la maladie qu'il s'agisse d'elles-mêmes ou de leurs proches. Contrairement à certaines recherches par questionnaires (Julian-Reynier et Eisinger, 1996) qui rendent compte d'un vécu positif des consultations d'oncogénétique, les entretiens permettent d'élaborer sentiments et émotions. Ils témoignent de l'extrême complexité des situations et de problèmes majeurs de communication qu'elles soient intra-familiale ou entre l'oncogénéticien et ses consultantes. La richesse clinique de ces travaux, leur valeur explicative de comportements paradoxaux en apparence, fait souhaiter que le collectif d'experts recommande qu'en France aussi la recherche clinique, faite par des psychologues formés, soit encouragée. Elle a de plus une valeur de soutien car il est évident qu'être entendue, trouver un lieu où exprimer émotions et souffrance psychologique ne constitue pas seulement une contribution à la connaissance des processus psychiques. Il s'agit d'entretiens d'élaboration ou de reformulation nécessaires à tout sujet qui vit ou a vécu une situation traumatique. La découverte du risque génétique constitue un modèle du genre.

Schwab et Lehmann, respectivement à Curie et à Villejuif, ont commencé ce travail et il est indispensable de soutenir ces recherches qualitatives, confiées à des cliniciennes averties. On ne peut en effet séparer recherche et clinique ; ces entretiens demandent une formation spécialisée.

Le psychologue ou le psychiatre travaillant avec l'oncogénéticien ne doit pas être présenté ou situé comme celui qui va, magiquement, soulager l'angoisse, faire disparaître les plaintes, aider aux décisions médicales. Un thérapeute avec une bonne formation clinique peut assurer les entretiens de reformulation nécessaires, permettre aux consultants d'élaborer l'information. Certains patients auront besoin d'une aide plus conséquente et doivent pouvoir la trouver. Enfin, la présence psychologique doit pouvoir faciliter la réflexion

avec les oncogénéticiens sur une pratique encore nouvelle et aux conséquences psychosociales encore mal connues. Il s'agit d'une collaboration au sens fort du mot pour améliorer la prise en charge de sujets à risque dans tous les sens du terme.

On doit souhaiter une sensibilisation des généticiens aux conséquences psycho-sociales de leur activité médicale. Les programmes universitaires devraient être concernés. Les recommandations de l'*American Cancer Society* vont dans le sens d'une formation des oncologues. Il nous semble important que ceux qui informent aient une expérience clinique de la maladie et des problèmes qu'elle pose et aussi une formation aux nouveaux problèmes éthiques, juridiques et psychologiques posés par l'oncogénétique. Des groupes de type Balint pourraient être très utiles.

Enfin, les médecins généralistes et les gynécologues et chirurgiens devraient aussi être informés. Ils sont ceux qui voient les femmes, les adressent aux consultations et les revoient ensuite.

Leurs connaissances et leurs convictions vont jouer un rôle déterminant dans la façon dont va être vécue la consultation d'oncogénétique dans la décision des consultantes. Il est aussi important de savoir qui adresser à une consultation d'oncogénétique. Il s'agit, à nos yeux, d'un réel problème de santé publique. Un programme de formation en génétique est en cours de préparation aux Etats-Unis pour les médecins généralistes. En France, la Ligue contre le cancer et l'Association médecine générale et cancer préparent également un programme de formation pour les généralistes.

Conclusion

Le sujet abordé ici est encore mal connu et conclure sur un thème soulevant autant de questions est assurément difficile. L'important, l'essentiel peut-être, est de se placer en situation de ne pas éluder les questions que posent ces consultations.

Traiter du risque, du destin et du cancer, c'est s'exposer et exposer les patientes à des informations qui peuvent rassurer certaines mais comportent surtout des incertitudes et des sanctions lourdes et irréversibles comme l'ovariectomie ou la mastectomie prophylactiques. L'information à donner aux proches est une forme différente mais réelle de situation traumatisante. Il s'agit d'un savoir sur les origines et le destin qui nous approche volens, nolens du domaine de la transgression.

Celui qui accroît le savoir accroît la douleur. L'Ecclésiaste (1,18)

BIBLIOGRAPHIE

ALBY N. The Child conceived to give life. *Bone Marrow Transplant* 1992a (1 suppl) : 95-96

ALBY N. *The psychic trauma of cancer*. Meeting of the South Western Cancer Soc. of Finland. Mai 1995

American Society of Clinical Oncology (ASCO). Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncology*. 1996 14 : 1730-1736 discussion 1737-1740

ANNAS GJ (Editorial). Genetic prophecy and genetic privacy. Can we prevent the dream from becoming a nightmare. *Am J Public Health* 1995 85 : 1195-1197

Avis du Comité national d'éthique. *Génétique et médecine de la prédiction à la prévention* 30 octobre 1995

BACKLAR P. Genes and Behavior. Will genetic information change the way we see ourselves ? *Community Ment Health J* 1996 32 : 205-209

CHALIKI H et al. Women's receptivity to testing for a genetic susceptibility to breast cancer. *Am J Public Health* 1995 85 : 1133-1135

CHALMERS K, THOMSON K. Coming to terms with the risk of breast cancer perceptions of women with primary relatives with breast cancer. *Qualitative Health Research* 1996 6 : 256-282

CHALMERS K, THOMSON K, DEGNER LF. Information support and communication needs of women with a family history of breast cancer. *Cancer Nurs* 1996 19 : 204-213

EISINGER F, THOUVENIN D et al. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques). *Bull Cancer* 1995 82 : 865-878

EVANS DGR et al. Perception of risk in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1993 67 : 612-614

EVANS DGR et al. The impact of genetic counselling on risk perception in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1994 70 : 934-938

FEINGOLD J. Diffusion des connaissances en génétique : risques et bénéfices. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1994 42 : 381-384

Genetic finding of Breast cancer. *The door is open, researchers say but the landscape remains murky*. *Newsday ND*. 14 mai 1996

GREEN J, MURTON F, STATHAM H. Psychosocial issues raised by a family ovarian cancer registry. *J Med Genet* 1993 30 : 575-579

JANIN N. Prédilections génétiques au cancer. *Rev Med Interne* 1995 16 : 500-517

JULIAN-REYNIER C. Au-delà de l'efficacité clinique, impact psycho-social des dépistages des cancers. In : H. Sancho-Garnier et coll. (eds), *Dépistage des cancers*. Paris, Editions INSERM, 1997, pp. 115-121

- JULIAN-REYNIER C, EISINGER F et al. Attitudes toward cancer predicting and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996 **33** : 731-736
- KELLY PT. Genetic counselling with the cancer patient's family. *Curr probl cancer* 1983 **12** : 15-41
- KING MC. *American Jewish Congress* Washington, May 1996
- LAZAR P. *L'éthique biomédicale en question*. Liana Levi ed, Paris, 1996
- LEBRUN JP. *De la maladie médicale*. De Boeck Wesmael, Bruxelles, 1993
- LEHMANN A. Les problèmes psychologiques posés par les exérèses ovariennes et mammaires et par les reconstructions mammaires (chap. 22, cet ouvrage)
- LEHMANN A, JANIN N. *Ethique et soutien psychologique*. Communication à Eurocancer 1996, John Libbey, Eurotest, Paris, 187
- LERMAN C. DNA testing for heritable breast cancer risks : Lessons from traditional genetic counselling. *Soc Behav Med* 1994
- LERMAN C et al. Cancer risk notification : psychosocial and ethical implications. *J Clin Oncol* 1991 **9** : 1275-1282
- LERMAN C et al. Interest in genetic testing amongst first degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995 **57** : 385-392
- LERMAN C, CROYLE R. Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. *Arch Int Med* 1994 **154** : 609-616
- LERMAN C, NAROD S, SCHULMAN K et al. BRCAI testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patients decision making and outcomes. *JAMA* 1996 **275** : 1885-1892
- LYNCH HT, CONWAY T, LYNCH J. Hereditary ovarian Cancer. Pedigree studies, Part II. *Cancer Genet Cytogenet* 1991 **53** : 161-183
- LYNCH HT, LYNCH J. Genetic counselling for hereditary cancer. *Oncology* 1996 **10** : 27-34
- LYNCH HT, LYNCH J, CONWAY T, SEVERIN M. Psychological aspects of monitoring high risk women for breast cancer. *Cancer* 1994 **74** (3 suppl) : 1184-1192
- MICHIE S, MARTEAU T. Understanding responses to predictive genetic testing : a grounded theory approach. *Psychology and Health* (sous presse)
- OFFIT K. BRCAI : A new marker in the management of breast cancer. *Cancer* 1996 **77** : 599-601
- PATENAUDE AF, SCHNEIDER KA et al. Acceptance of invitations for P53 and BRCAI predisposition testing : factors influencing potential utilisation of cancer genetic testing. *Psycho-Oncology* 1996 **5** : 241-251
- PIERRET J. La question de l'acceptabilité et de l'information. (Chap. 17, cet ouvrage)

- PONDER M, GREEN J. 1. BRCAI testing : Some issues in moving from research to service. *Psycho-Oncology* 1996 **5** : 223-233
- REVEL M. *Rapport préliminaire sur le conseil génétique*. Comité international de bio-éthique 27-29 sept. 1995
- SCHRAUB S, ARVEUX P, MERCIER M. Aspects psychosociologiques du dépistage. *Bull Cancer* 1995 **82** : 607-610
- SHICKLE D, CHADWICK R. The ethics of screening : Is « screeningitis » an incurable disease ? *J Med Ethics* 1994 **20** : 12-18
- STOPPA-LYONNET D. Intérêt de la consultation de génétique dans le cadre des cancers du sein et de l'ovaire. *Lettre du cancérologue* 1995
- STOPPA-LYONNET D et al. *Evaluation du risque du cancer du sein d'origine génétique*. Eurocancer John Libbey, Paris, 1996 : 175
- STRUEWING J, LERMAN C. Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1995 **4** : 169-173
- TAYLOR KM, KELNER MJ. The emerging role of the physician in genetic counselling and testing for heritable breast ovarian and colon cancer. *Can Med Assoc J* 1996 **154** : 1155-1158
- THOUVENIN D. Les présupposés du Comité d'Ethique. *La Recherche* 1996 **286**
- VALDIMARSDOTTIR HD et al. Psychological distress in women with a familial risk of cancer. *Psycho-Oncology* 1995 **4** : 133-141
- WARDLE FJ, COLLINS W et al. Psychological impact of screening for familial ovarian cancer. *J Nat Cancer Inst* 1993 **85** : 653-657
- WILFOND S, BAKER D. Genetic counselling non directiveness and clients values : is what clients say what they mean ? *J Clin Ethics* 1995 **6** : 180-182

15

Information génétique et systèmes d'assurance maladie

F. EISINGER, F. ORSI, J.-P. MOATTI

Résumé

Deux systèmes d'assurance s'opposent : un système, obligatoire basé sur la solidarité avec une cotisation unique indépendante des risques individuels. L'information génétique n'est pas pertinente pour ce système, non concurrentiel, système qui est celui de l'assurance maladie en France. Dans l'autre système, le calcul des primes est effectué a priori sur le niveau de risque. Dans ce cadre il est logique d'anticiper toujours plus de discrimination en vue d'une « meilleure » adéquation risques-prime. Les individus peu menacés réclamant des primes moins importantes et les individus les plus menacés se voyant par un mécanisme de nécessaire équilibre imposer des primes plus élevées. La position des assureurs sur le risque génétique est donc celle d'agents passifs recevant de la part des individus une information qu'ils devront traduire de manière mécanique sur les primes. Trois critiques peuvent être opposées à ce tableau dans le cas particulier du cancer du sein et de l'ovaire génétiquement favorisé :

- Le coût actuel de l'accès à l'information : 4 000 à 10 000 F (Estimation pour 1997).
- Le caractère peu fréquent de la pathologie redoutée : 96 % de la population ne fera ni un cancer du sein, ni un cancer de l'ovaire et plus de 98 % mourront d'une autre cause.
- Le calcul avec des données actuellement retenues sur les incidences du cancer, le coût des traitements et le taux de récurrence donnent comme réduction de prime pour le cancer du sein des chiffres de l'ordre de 1,20 F à 9,60 F par an pour une personne n'ayant pas de mutation lui conférant un sur-risque par rapport au montant d'une prime calculé en situation d'absence d'information.

Il est donc irréaliste d'envisager un déferlement spontané de consommateurs du bien assurance réclamant tests et réduction de prime, même s'il existe une idéologie véhiculant la nécessité de tels comportements.

La démonstration pour le cancer du sein aboutit à la conclusion que la discrimination des individus même dans un système assurantiel libéral n'est pas une nécessité imposée par les consommateurs mais un choix a priori.

Introduction

La gestion du risque génétique dans les maladies multifactorielles fréquentes comme le cancer suscite aujourd'hui d'innombrables débats de société dans des domaines autres que médicaux, notamment dans ceux de l'emploi et de l'assurance (Ewald et Moreau, 1994 ; Hudson, Rothenberg et al., 1995 ; Duby, 1995).

Les problèmes posés par l'assurance vie et ceux posés par *le risque maladie* ne répondent pas aux mêmes mécanismes, et dans ce chapitre ne sera abordé en détail que le cas de *la couverture financière des dépenses occasionnées par une maladie*.

Concernant l'assurance vie, il pourrait être envisagé pour faire face aux dilemmes qui ne manqueront pas de se poser de s'inspirer des choix qui ont été faits dans le cadre du sida où pour une demande de garantie d'une somme inférieure à 1 million de francs¹, *les assureurs se sont engagés à ne pas demander de sérologie*.

Concernant le risque maladie, on peut en préalable distinguer deux types d'organisation :

- un modèle dit « alpin » (Albert, 1991), où les individus sont des affiliés, et le financement obtenu par des cotisations indépendantes des risques de survenue des événements redoutés et un modèle dit « maritime » où l'assurance est un marché, les individus des contractants et le financement obtenu par des primes adaptables au niveau de risque. Dans ce cadre, l'assurance est une opération facultative qui diffère des régimes obligatoires où la contribution est déterminée par le revenu (Roux, 1994).

En France, la sécurité sociale est organisée sur un mode unique et obligatoire² (*les individus sont ainsi assujettis*). D'un point de vue juridique les modalités du

1. Convention sur l'assurabilité des personnes séropositives et sur les règles de confidentialité du traitement des informations médicales par l'assurance. (Convention signée avec l'Etat en septembre 1991)

2. C'est le caractère obligatoire qui rend impossible l'antisélection (Bourguignon et Kessler 1994).

	Principe	Les individus	Financement	Niveau de risque des individus
Modèle alpin Assurance maladie en France	Institution, Solidarité	Des affiliés	Cotisation	Non pertinent
Modèle maritime Assurances « privées »	Le « marché »	Des contractants	Prime	Pertinent si...

financement et les prestations sont soumises au *Code de la sécurité sociale* en particulier les articles L 311-1 et L 321-1. Dans ce cadre, les informations a priori sur le risque des individus sont inutiles car sans conséquence, le niveau des cotisations étant adapté a posteriori sur les événements et les coûts observés et non a priori sur les risques.

Dans ce chapitre, le problème de l'utilisation de l'information génétique sera analysé *dans un cadre contractuel à contribution préalable* au sein d'une communauté circonscrite (Roux, 1994) *qui correspond en France à certaines assurances dites complémentaires et dans d'autres pays au mode dominant de prise en charge du risque maladie*. La première partie situe l'origine des débats actuels concernant le problème de l'utilisation de l'information génétique par les compagnies d'assurance. En particulier, y est décrite la logique mise en avant par les assureurs pour justifier d'une discrimination entre les risques. Cette logique serait celle du consommateur qui, ayant effectué un test se révélant négatif, divulgue volontairement cette information afin de payer une prime moins importante, entraînant ainsi les assureurs par un mécanisme de nécessaire équilibre à imposer des primes plus élevées aux autres membres du groupe assuré. Dans une deuxième partie, cette argumentation générale sera analysée dans le cadre spécifique du cancer du sein.

Couverture du risque maladie dans un cadre contractuel et tests génétiques : la position des assureurs

En situation d'information parfaite, c'est-à-dire si l'assureur possédait toute l'information disponible concernant chaque contractant, il serait possible d'évaluer la contribution individuelle « équitable » de chacun à la couverture des sinistres futurs. Cela signifie que la prime d'assurance maladie devrait être fonction des caractéristiques médicales de chaque individu, c'est-à-dire de ses probabilités a priori d'être victime d'épisodes morbides générateurs de consommation de soins.

Les individus ayant un risque inférieur à la moyenne pourraient objectivement être découragés de s'assurer pour ne plus payer des primes calculées sur des risques moyens et donc surévaluées par rapport à leur risque réel. C'est le phénomène de sélection adverse.

La position des assureurs dans une logique de marché est, dès lors que peut être obtenue à des coûts non prohibitifs une information sur les niveaux de risque individuel, de séparer les classes de risque en catégories les plus homogènes possibles et d'y adapter le niveau des primes (c'est ce que fait, par exemple, l'assureur automobile quand il intègre à la définition du contrat l'expérience antérieure du conducteur). Cette solution est plus difficilement praticable quand les coûts d'obtention par l'assureur privé d'une information fiable sur l'assuré vont être particulièrement élevés.

Dans un cadre évoluant vers la déréglementation et un libéralisme économique plus prégnant, la tendance pourrait être à la personnalisation de plus en plus marquée des cotisations et des primes (Henriet et Rochet, 1991). Ce phénomène existe aux Etats-Unis. En effet, dans ce pays, de plus en plus de compagnies utilisent le procédé dit de *medical underwriting*. Celui-ci consiste en la classification et la sélection des risques en fonction de facteurs tels que l'âge, la consommation d'alcool, de tabac ou autre substance jugée toxique ainsi que l'histoire médicale personnelle ou familiale. Certains risques sont « inassurables » ou assurables à une prime très élevée, renvoyant à la clause de *preexisting conditions*.

Dans de telles conditions, on comprend bien que le développement de l'information génétique suscite déjà des débats importants quant au problème de l'utilisation de cette information par des compagnies d'assurance privées. Pour ces dernières, la situation est claire. L'information génétique comme toute autre information médicale devra, à terme, être utilisée afin d'ajuster au mieux la prime individuelle.

A l'heure actuelle, les compagnies d'assurance ne sont pas en mesure d'utiliser des tests génétiques systématiquement car ceux-ci sont trop chers (4 000 à 10 000 F) et leur valeur prédictive est mal connue. Toutefois, les assureurs ont déjà la possibilité d'intégrer dans la négociation des contrats, le résultat des tests (*The Ad Hoc Committee on Genetic Testing/Insurance Issues* 1995). En d'autres termes, si l'assuré est en possession d'une information génétique le concernant, l'assureur est autorisé à la lui demander. Cette situation n'est pas spécifique aux Etats-Unis. D'un point de vue légal et réglementaire, elle est identique en France. En effet, si les lois du 29 juillet 1994 sur la bioéthique (lois n° 94-653 relative au respect du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal) *précisent* que « l'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique », par contre il n'est pas interdit que la personne en possession de données puisse les fournir à la compagnie d'assurance soit spontanément soit à la suite d'une demande. L'assureur, l'employeur ou toute autre personne n'est donc pas en situation d'exiger ce type d'examen, c'est-à-dire d'être à l'origine directement de la réalisation des tests, » *cependant une personne qui aurait eu un test pour des raisons médicales ou scientifiques se devrait de répondre exactement aux questions posées par l'assureur* » (Article L 113-2 du Code des assurances).

Dans le débat qui s'est développé en France sur ce sujet, les assureurs ont expliqué que, même dans l'hypothèse où eux-mêmes ne souhaiteraient pas recourir à l'information génétique³, rien n'empêcherait les individus à faible risque de se signaler en exhibant leurs tests pour réclamer des primes plus avantageuses. Les assureurs concluront donc que ceux qui ne montreront pas leurs tests seront des individus à risque. L'assureur serait donc en possession de l'information génétique sans même inciter les assurés à la lui révéler. Dans ces conditions, l'assurance serait dans l'obligation de séparer les classes de risque, car dans le cas contraire les individus ayant un test négatif (donc un risque moins élevé que la moyenne) quitteraient l'assurance pour ne pas payer une prime calculée sur un risque moyen supérieur à leur risque réel (Bourguignon et Kessler, 1994).

C'est dans cette perspective que, dès 1991, l'éditorialiste du journal scientifique *Nature* se plaçait dans son plaidoyer pour le projet « Génome humain » : « l'affirmation que les personnes assez infortunées pour être porteuses d'anomalies génétiques identifiables ne doivent pas se voir refuser une assurance doit être analysée dans les mêmes termes que la revendication des personnes, dénuées d'anomalie génétique, de ne pas payer plus que ce qui serait nécessaire ».

Cette argumentation, qui représente le discours dominant dans le milieu assurantiel français d'aujourd'hui (Ewald et Moreau, 1994 ; Bourguignon et Kessler, 1994), peut être confrontée aux données chiffrées que l'on peut raisonnablement anticiper. Notre objectif est d'évaluer la différence entre le montant d'une prime d'assurance calculée sur un risque moyen de maladie et donc ne tenant pas compte de l'information génétique et celui d'une prime d'assurance basée sur l'absence d'anomalie génétique. En effet, seule une différence significative entre les deux primes permettrait de confirmer l'argumentation des assureurs qui repose sur l'hypothèse d'un comportement stratégique du consommateur qui, après avoir effectué un test génétique qui s'est révélé être négatif, divulguerait volontairement cette information afin d'exiger une prime moins importante à défaut de quoi il quitterait le champ de l'assurance où le risque serait de son point de vue trop mutualisé.

A travers l'exemple du cancer du sein, où l'existence d'une prédisposition génétique accroît considérablement le risque de maladie, nous nous proposons de calculer le montant des primes d'assurance dans les deux situations suivantes :

- L'assureur ne possède pas d'information génétique. Le calcul de la prime est basé sur un risque moyen.

3. Les compagnies d'assurance au travers de la Fédération française des sociétés d'assurance (FFSA) ont édité un texte les engageant à ne tenir compte d'aucune information génétique pendant une période de cinq ans (Ewald et Moreau, 1994).

- L'assureur possède une information différenciée sur le niveau de risque génétique. Le montant de la prime sera fonction de l'existence ou de l'absence d'anomalie génétique chez chaque individu.

Modélisation et calcul des primes

Hypothèses retenues en vue de la simplification du modèle :

- Le taux d'incidence du cancer du sein ne tient pas compte des facteurs de risque non génétiques.
- Les données ont été calculées pour le risque induit par une mutation de BRCA1.
- Le coût du traitement qui dépend en réalité de 3 facteurs principaux : la structure de prise en charge, le stade de la maladie et l'âge de la patiente, a été évalué à un niveau moyen.
- Les traitements du cancer du sein génétiquement favorisé et du cancer du sein dit sporadique sont jugés équivalents.
- Le remboursement de la compagnie d'assurance se borne au coût du traitement du cancer du sein. Les actions de prévention ne sont pas prises en considération.

Calcul de la prime d'assurance : modèle retenu

Le *modèle* retenu pour le calcul de la prime d'assurance est donc celui d'une *prime actuarielle* ou équitable qui s'exprime de la manière suivante :

$$\mu = pD$$

où μ représente le montant de la prime actuarielle, p représente la probabilité (ou taux d'incidence annuel) de survenue du cancer du sein et D représente le coût du traitement d'un cancer du sein.

Sera calculée, la prime annuelle correspondant aux deux populations suivantes :

- population à risque moyen ou population générale (PG),
- population des femmes n'ayant pas de mutation de BRCA1 (PBRCA1-).

Données utilisées

Les données que nous avons utilisées sont issues de la littérature scientifique ou calculées à partir de données existantes.

- Les données sur le coût du traitement du cancer du sein sont issues d'une étude française réalisée en 1993 dont l'objectif était de comparer l'évolution du coût moyen du traitement du cancer du sein en comparant deux cohortes de patientes traitées en 1975 et 1985 (Lapeyre-Mestre, Daly-Schweitzer et coll., 1993). En prenant en compte uniquement le coût moyen de traitement

Paramètres	Valeur retenue	Sources
Coût moyen du traitement	30 000 F	(Lapeyre-Mestre, Daly-Schweitzer et al., 1993)
Prévalence des mutations de BRCA1 en population	1/1600	(Ford, Easton et coll., 1995)
Incidence du cancer du sein en population féminine 25-75 ans	0,08	(Benhamou, Laplanche et coll., 1990)
Incidence du cancer du sein si mutation BRCA1 en population féminine 25-75 ans	0,85	(Easton, Ford et coll., 1995)
Récidive (Nombre de cancers du sein) en population	1,1	(Chaudary, Millis et coll., 1984)
Idem si mutation BRCA1	1,6	(Easton 1994 Lancet)
Période de l'assurance	25-75 ans	Arbitraire

du cancer du sein pour les patientes, tous stades confondus, en supposant que l'évolution de ce coût pour la période 1986-1996 serait identique à celle constatée par les auteurs pour la période 1975-1985.

Sous ces hypothèses, le coût moyen du traitement du cancer du sein s'élèverait aujourd'hui à 30 000 F; un second calcul a été réalisé en prenant comme coût 90 000 F.

- La fréquence du gène BRCA1 est estimée à 0,0006 en population (Ford, Easton et coll., 1995) avec un intervalle de confiance de 95 % de {0,0002-0,001}. Le gène BRCA1 étant responsable d'environ 50 % des cancers du sein génétiquement favorisés, la première valeur retenue pour les calculs sera de 0,00125 soit 1 pour 800, puis, étant donné qu'il s'agit d'un paramètre particulièrement sensible pour les conclusions, une étude de sensibilité sera réalisée à partir d'une fréquence de 0,005 soit 1 pour 200 évoqué dans une publication où le risque de cancer du sein, cumulé à l'âge de 85 ans, en population est estimé à 12,6 % (Szabo et King, 1995).

- Les taux d'incidence du cancer du sein qui figurent dans le tableau ci-dessus sont issus des données suivantes :

- Les taux d'incidence de cancer du sein en population générale ont été évalués à partir des données de l'INSERM en France (Benhamou, Laplanche et coll., 1990).

- Les taux d'incidence de cancer du sein en cas de mutation du gène BRCA1 sont issus des travaux d'Easton (Easton, Ford et coll., 1995).

- Les taux d'incidence de cancer du sein en population non porteuse du gène muté BRCA1, ont été obtenus par simple différence pondérée⁴ entre les taux d'incidence du cancer du sein en population générale et en population porteuse de BRCA1.

4. Selon la fréquence du gène BRCA1 retenue.

Résultats et discussion

Réduction de prime annuelle pendant 50 ans pour une personne non porteuse d’une mutation de BRCA1 (par comparaison avec la prime de la population générale).

Paramètres retenus		Prime population PG ⁵	Prime population PBRCA1-	Economie réalisable	
Coût	Prévalence			annuelle	50 ans
30 000 F	1/800	52,80 F	51,84 F	0,96 F	48,0 F
90 000 F	1/800	158,40 F	155,53 F	2,87 F	143,5 F
30 000 F	1/200	52,80 F	48,96 F	3,84 F	192,0 F
90 000 F	1/200	158,40 F	146,89 F	11,51 F	575,5 F

La diminution de la prime pour une personne non porteuse du gène délétère varie selon les valeurs retenues dans le modèle. La diminution de la prime annuelle varie de 0,96 F, dans le cas des valeurs considérées aujourd’hui comme les plus probables, à 11,5 F pour des valeurs anticipant une augmentation considérable des coûts du traitement et la prise en compte d’autres gènes de prédisposition que BRCA1 dans une proportion que l’on pourrait juger aujourd’hui comme « ultra-maximaliste ».

Les faibles variations obtenues sont dues au fait qu’il n’existe pratiquement pas de différence entre les paramètres de la population générale et les paramètres de la population PBRCA — (qui représente environ 99,8 à 99,9 % de la population générale).

Paramètres	Population générale (PG)	PBRCA1-
Taux cumulé du cancer	0,07275	0,07015
Taux de récurrence (Nombre de cancers)	1,1	1,08
Age d’apparition	59 ans	59 ans et 6 mois

Ce que l’on peut conclure, au vu de ces résultats, est que l’argumentation des assureurs quant à la nécessité qui s’imposerait à eux de pratiquer une discrimination des risques, non pas de leur fait, mais pour tenir compte des comportements stratégiques des personnes non à risque, n’a pas de réelle validité empirique.

Il apparaît peu probable, même en faisant l'hypothèse que les tests soient gratuits, ce qui n'est pas le cas actuellement, que la plupart des personnes prennent le risque de se faire tester alors que le bénéfice attendu est minime et que la conséquence d'un test positif serait une surprime considérable. Ces personnes accepteront implicitement que celles à haut risque génétique paient, comme elles, une prime d'assurance calculée sur un risque moyen.

Conclusion

Dans le cas restreint du cancer du sein génétiquement favorisé, la logique d'une discrimination ayant comme « primum movens » les personnes sans anomalie génétique demandant une réduction de prime ne peut pas être validée. Toutefois, comme il est précisé dans la première partie de ce chapitre, la sélection des risques est au cœur même du principe pour ne pas dire de l'idéologie des assurances en système concurrentiel. Par conséquent, dans un moyen ou long terme, on peut s'attendre à ce que les assureurs soient intéressés par l'information génétique qui leur permettra d'ajuster au mieux leur tarification des risques aggravés, il s'agit cependant d'une possibilité (un risque ?) et non pas d'une nécessité.

Remerciements Les auteurs remercient pour leur aide à la rédaction de ce texte ou pour les informations fournies J.J. Duby (UAP Paris) et D. Thouvenin (Professeur de Droit Paris VII).

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERT M. L'avenir de l'assurance : modèle alpin ou modèle maritime. *Risques* 1991 5 : 181-193
- BENHAMOU E, LAPLANCHE A et coll. *Incidence des cancers en France 1978-1982*. Paris, Editions INSERM, 1990
- BOURGUIGNON F et KESSLER D. Dictionnaire de l'économie de l'assurance. Assurance sociale. *Risques* 1994 17 : 19-23
- CHAUDARY M, MILLIS R et coll. Bilateral primary breast cancer : A prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984 71 : 711-4
- DUBY J. Genetic Discrimination. *Science* 1995 270 : 1282
- EASTON DF, FORD D et coll. Breast and Ovarian Cancer Incidence in BRCA1-Mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995 56 : 265-271
- EWALD F et MOREAU J. Génétique médicale, confidentialité et assurance. *Risques* 1994, 111-120

FORD D, EASTON F et coll. Estimates of the Gene Frequency of BRCA1 and Its Contribution to Breast and Ovarian Cancer Incidence. *Am J Hum Genet* 1995 **57** : 1457-1462

FORD D, EASTON DF, BISHOP DT, NAROD SA, GOLDGAR DE and the breast Cancer Linkage Consortium : Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994 **343** : 692-695

HENRIET D et ROCHET J. Microéconomie de l'assurance. *Economica* 1991

HUDSON K, ROTHENBERG K et al. Genetic Discrimination and Health Insurance : An Urgent Need for Reform. *Science* 1995 **270** : 391-393

LAPEYRE-MESTRE M, DALY-SCHVEITZER N et al. Evaluation coût efficacité de la prise en charge du cancer du sein. Analyse comparative 1975-1985 dans un centre de lutte contre le cancer. *Rev Epidém et Santé Publ* 1993 **41** (5) : 397-406

ROUX C. Dictionnaire de l'économie de l'assurance. Assurance. *Risques* 1994 **17** : 15-18

SZABO C, KING M. Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Mol Gen* 1995 **4** : 1811-1817

The Ad Hoc Committee on Genetic Testing/Insurance Issues. Background Statement Genetic Testing and Insurance. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 327-331

16

Risque génétique et prévention des cancers sein-ovaire : impact psycho-social et de santé publique

C. JULIAN-REYNIER, F. EISINGER, H. SOBOL

Contexte

Nous entendrons ici par impact psycho-social, toute conséquence du domaine psychologique ou social, susceptible de concerner les personnes à qui une étude biologique des gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire aura pu être proposée à la suite de la mise en évidence d'un risque épidémiologique défini sur une base clinique. Nous ne considérerons aucun des effets secondaires d'ordre clinique que ce soit au niveau du résultat du test ou au niveau de la prévention. Nous entendrons par impact de Santé Publique les effets attendus concernant la santé de la population en termes de mortalité essentiellement.

L'intervention dont nous parlons ici est composée de plusieurs étapes qui renvoient à des niveaux d'évaluation différents. Ces niveaux se situent au-delà de la sélection clinique dans la population des personnes ayant un risque familial élevé et à qui un dépistage biologique pourra être proposé. L'impact de la première consultation de génétique du cancer (Julian-Reynier et coll., 1996) ne sera pas revu ici. Les étapes suivantes seront abordées dans ce texte (Figure 16-1). La première correspond à l'analyse biologique proprement dite dont l'objectif est d'identifier 2 types de populations : celle ayant une forte prédisposition génétique aux tumeurs du sein et/ou de l'ovaire et celle n'ayant pas de prédisposition génétique mais conservant toutefois le risque de la population générale. La deuxième étape concerne la prise en charge médicale préventive des personnes à l'issue du résultat biologique et de sa communication.

Les connaissances fondamentales dans le domaine de la génétique des cancers concernés sont actuellement en pleine dynamique et évoluent mois après

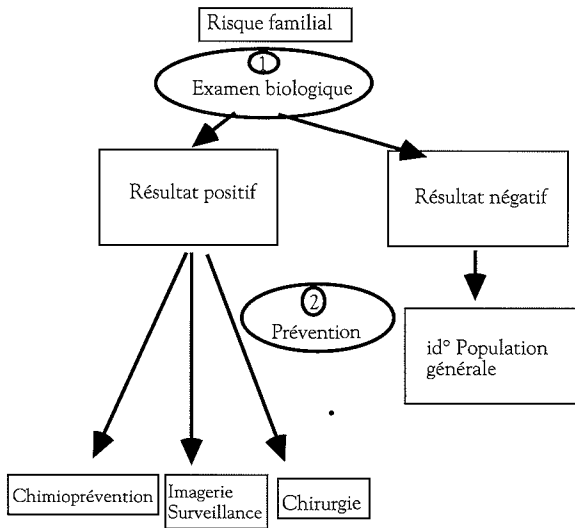


Figure 16-1 Organigramme de l’intervention.

mois au fil des avancées de la recherche. Nous ferons ici deux hypothèses sur lesquelles nous reviendrons par la suite. La première est d’estimer que les résultats des examens biologiques sont fiables et interprétables, de ce point de vue l’exercice effectué est théorique et pourrait concerner d’autres types de cancer à forte prédisposition génétique et détectables similairement à un stade non symptomatique. La deuxième est de considérer que les mesures de prévention pouvant être proposées en aval de la réalisation des tests que ce soit une prévention de type primaire (chimio-prévention ou chirurgie prophylactique) ou secondaire (dépistage par imagerie) sont efficaces.

Par ailleurs nous ne considérerons pas l’impact potentiel de ces examens auprès des personnes ayant déjà développé un cancer, car elles relèvent d’une autre stratégie.

Nous considérerons successivement les conséquences psycho-sociales auprès de sous-groupes que nous définirons selon les résultats des examens biologiques. Ces résultats seront considérés positifs ou négatifs, c’est-à-dire mettant en évidence une mutation pathogène ou son absence. Une fois le résultat du test obtenu, l’incertitude se porte envers la survenue ultérieure ou non de la maladie tumorale. Deux niveaux de conséquences doivent être pris en compte : le premier est celui impliqué par le résultat lui-même, le deuxième est celui impliqué par la prise en charge médicale en aval du résultat.

Prenons comme illustration le gène *BRCA1* et la prédisposition qu’il entraîne pour le cancer du sein, à travers une simplification forcément réductrice et inexacte mais permettant de concrétiser le contexte (Tableau 16-I).

Sur 100 femmes en bonne santé, appartenant à des familles pour lesquelles la mutation pathogène a déjà été identifiée, la fréquence théorique de cette

Tableau 16-1 Association entre les résultats biologiques et la survenue de cancer du sein : illustration théorique à propos de 100 femmes appartenant à des familles où la mutation de BRCA1 a été identifiée.

Mutation	Nombre de femmes		
	développeront un cancer du sein	ne développeront pas un cancer du sein	Total
BRCA1+	42,5	7,5	50
BRCA1-	5	45	50
Total	47,5	52,5	100

mutation est de 50 % ; 50 femmes sur les 100 femmes testées seront donc porteuses de la mutation. Nous prendrons l'hypothèse d'une pénétrance du gène BRCA1 envers la survenue du cancer du sein de l'ordre de 85 % à 70 ans (Ford et coll., 1995 ; Easton et coll., 1995) même si des travaux récents indiquent que certaines mutations de BRCA1 auraient une pénétrance beaucoup plus faible (Struewing et coll. 1997). Parmi les 50 femmes porteuses d'une mutation pathogène, si nous faisons l'hypothèse d'une pénétrance du gène de 85 %, 42,5 femmes devraient donc développer un cancer du sein au cours de leur existence à cause de BRCA1. La fréquence du cancer sporadique étant de 1 sur 10, parmi les 50 femmes n'ayant pas le gène, 5 développeront un cancer du sein sporadique. Au total dans notre population testée, la prévalence ultérieure du cancer du sein sera de l'ordre de 47,5 %. Parmi ces patientes, 42,5 (soit une sensibilité de 89,5 %) pourraient donc être dépistées « à risque » par l'examen biologique. Parmi les 52,5 femmes qui ne développeront pas de cancer, 45 auront été effectivement dépistées comme non à risque par l'examen biologique (soit une spécificité de 85,7 %). Nous reprenons au cours du texte les chiffres concernant le nombre de femmes concernées dans le groupe initial de nos 100 femmes testées.

Conséquences psycho-sociales théoriques du résultat du test

Si l'on se base sur des études antérieures publiées sur l'impact de l'annonce de résultats biologiques génétiques dans le domaine d'autres pathologies (Evers-Kiebooms et coll., 1989 ; Bloch et coll., 1992 ; Michie et coll. 1996), sur les études d'attitudes avant la possibilité d'examen biologiques (Biasecker et coll., 1993 ; Lerman et coll., 1994, 1995 ; Struewing et coll., 1995 ; Richards et coll., 1994 ; Julian-Reynier et coll., 1996) ou encore sur la première étude réalisée dans le domaine du cancer du sein dans le cadre de familles nord-américaines très sélectionnées par un long suivi dans le cadre de recherches

biologiques (Lerman et Croyle, 1994 ; Lynch et coll., 1996) on peut anticiper certaines conséquences. Il est toutefois très difficile actuellement, en raison de l'absence totale de données et du peu de recul par rapport à cette nouvelle pratique médicale, d'essayer de déterminer celles qui auront un impact essentiel ou marginal dans le cadre de la prise en charge médicale.

Pour les personnes ayant un test positif (en reprenant notre exemple : 42,5 femmes sur 100 testées seront de vrais positifs et 7,5 sur 100 seront de faux positifs), les conséquences bénéfiques que l'on peut attendre du résultat « connaissance » sont une diminution de l'incertitude vis-à-vis du risque héréditaire, une meilleure planification de l'avenir, une information et une prévention possible pour la descendance.

Les coûts psycho-sociaux qui peuvent être anticipés sont des symptômes réactionnels (anxiété, dépression, culpabilité), une stigmatisation sociale (cellule familiale, emploi, assurances) mais aussi la création d'un « secret » personnel et familial retrouvé dans le contexte d'autres maladies génétiques (Feissel, 1995). Par ailleurs la prise en charge des coûts directs et indirects de l'examen pour les patients ne doit pas être oublié dans l'inventaire des conséquences sociales, même si elle n'est pas directement liée à notre propos.

Ces conséquences sont anticipées par les personnes susceptibles d'être ainsi testées en France et les consultantes étant venues à des consultations de génétique du cancer ont rapporté leurs attitudes dans le cadre d'une enquête récente (Julian-Reynier et coll., 1996). Si pour les 203 patientes ayant participé, 97 % estiment qu'un test positif aura comme conséquence directe une meilleure prise en charge médicale, cela ne cache pas la perception d'une anxiété liée à ces résultats et des autres effets mentionnés plus haut. Par ailleurs, l'acceptabilité des différentes mesures de prévention est un élément indispensable à prendre en compte. Dans une enquête préliminaire réalisée en 1995 dans un Centre de lutte contre le cancer, l'acceptabilité des stratégies de prise en charge du risque génétique a été testée avant la première consultation de génétique du cancer auprès de tous les consultants. Les résultats ont montré que les attitudes des consultants hommes et femmes étaient comparables et que si le dépistage mammographique bénéficiait d'attitudes très favorables (> 93 %), la chirurgie prophylactique mammaire n'était envisageable que pour moins de 15 % des personnes interrogées (Eisinger et coll., 1997).

Pour les personnes ayant un test négatif (dans notre exemple : 45/100 de vrais négatifs et 5/100 de faux négatifs), le résultat apportera probablement un soulagement, une aide pour planifier l'avenir, mais aussi une information vis-à-vis du risque pour les descendants. Mais même dans le cas de ces tests négatifs, il faudra être vigilant quant aux éventuels effets secondaires tels que ceux observés au sein des familles de patients atteints de maladie de Huntington : rupture de l'homogénéité familiale, ruptures relationnelles, que peuvent entraîner la culpabilité des personnes n'ayant pas la mutation du gène par rapport aux proches qui auront la malchance de l'avoir (Bloch et coll., 1992 ; Lynch et coll., 1997).

Conséquences de la prise en charge médicale préventive

Pour les personnes étant de vrais positifs (42,5/100) : le fait de proposer aux patientes ayant un risque élevé, un choix informé quant aux mesures de prévention disponibles, est une mesure indispensable dans le cadre de la prise en charge préventive. Les conditions de ce choix et ses limites poseront cependant des questionnements fondamentaux dont certains des éléments seront probablement proches de la littérature existant autour de la directivité ou non directivité du conseil génétique dans le cadre de la reproduction et du diagnostic prénatal (Clarke, 1991 ; Marteau et coll., 1994).

Les conséquences bénéfiques seront une diminution de la morbidité/mortalité ainsi qu'une sécurisation liée à la prise en charge médicale. Cependant, même si les mesures de prévention sont estimées efficaces d'un point de vue statistique au niveau des populations, il restera toujours des cas de cancer survenus dans un contexte où cette prévention aura été bien conduite. Ces cas de cancer que l'on pourrait décrire comme étant « passés au travers » des mailles préventives auront des conséquences dont il faudra tenir compte.

Les conséquences négatives seront liées au vécu psycho-social des mesures de prévention en particulier de chirurgie prophylactique si celle-ci était retenue mais aussi celles impliquant une surveillance clinique et mammographique régulière.

Pour les personnes étant de faux positifs (6,75/100) c'est-à-dire celles pour qui la mutation avait été identifiée mais qui ne développeront pas ultérieurement la maladie, si leur prise en charge médicale avait été orientée vers une prévention primaire, elles ne sauront jamais qu'elles n'auraient pas éventuellement développé la maladie. Elles auront ainsi bénéficié de la sécurisation liée à cette prise en charge. Si leur prise en charge médicale était de type prévention secondaire avec ses astreintes de surveillance périodique répétée, cette prise en charge pourra a posteriori être considérée comme « inutile » pouvant entraîner des sentiments de regret.

Pour les personnes ayant un résultat biologique négatif c'est-à-dire considérées comme non porteuses d'une susceptibilité génétique, la majorité ne développera effectivement pas de tumeur (vrais négatifs 45/100) une minorité en développera (faux négatifs : 5/100).

Pour ces personnes, les conséquences bénéfiques du point de vue psycho-social seront un rythme de surveillance moins intense et surtout l'absence d'une éventuelle chirurgie prophylactique. Certaines conséquences négatives liées à un sentiment d'« abandon » dû à la rupture d'une surveillance intensive pourront par conséquent être observées (Michi et coll. ; Julian-Reynier et coll., 1996). Dans la première série étudiée, Lynch note la réalisation d'une ovariectomie préventive chez une femme BRCA négative et ce malgré le résultat rassurant (Lynch et coll., 1997).

Au total

Si l'on fait la synthèse des conséquences théoriques bénéfiques, les résultats seront dans tous les cas associés à une diminution de l'incertitude vis-à-vis du risque génétique. Dans tous les cas il y aura la création d'une nouvelle connaissance et d'une information à transmettre à la descendance que cette information concerne l'absence de risque et soit donc associée à un soulagement ou que ce soit pour la présence d'un risque pouvant être associée à des mesures de prévention. Ces mesures de prévention pourront entraîner une sécurisation liée à une prise en charge médicale spécifique. Pour les patientes n'étant pas à risque l'absence de questionnement vis-à-vis d'une éventuelle chirurgie prophylactique et un rythme moins intense de surveillance sont des éléments positifs. Si l'on considérait que tous les cancers du sein pouvaient être prévenus par une prévention de type primaire on supprimerait la survenue de 42,5 cancers du sein chez les 100 femmes initialement testées (Tableau 16-1). Si l'on considérait que les mesures de dépistage ou de prévention supprimeraient la totalité de la mortalité attribuable au cancer du sein dans cette population, en prenant les références pronostiques de Chung (Chung et coll., 1996), la mise en place de cette intervention permettrait d'éviter 13 décès parmi les 100 femmes testées initialement. Si les hypothèses de pénétrance étaient revues à la baisse pour l'ensemble des mutations des gènes concernées, confirmant les premiers résultats publiés (Struewing et coll., 1997), la mise en place de mesures de prévention aurait un impact encore plus faible au niveau des nombres de cancers et de décès prévenus.

Si l'on fait la synthèse des coûts psycho-sociaux, les résultats communiqués entraîneront dans tous les cas des symptômes réactionnels : anxiété, dépression, culpabilité mais ont aussi un potentiel de stigmatisation plus ou moins important que ce soit à l'intérieur de la cellule familiale, dans le domaine professionnel ou celui des assurances. Certains effets négatifs ont bien été démontrés pour la chorée de Huntington chez les personnes n'étant pas à risque et vivant leur absence de risque comme un élément de rupture des relations avec les personnes « à risque » à l'intérieur de la famille. En ce qui concerne la prévention, la prise de décision vis-à-vis de certaines mesures telles que celles de chirurgie prophylactique si celle-ci est retenue ne seront pas sans poser des problèmes nouveaux aux différents acteurs du système de santé (Julian-Reynier et coll., 1997 ; Houn et coll., 1995 ; Jacobs et Oram, 1989). Elles ne seront pas non plus dénuées d'effets secondaires. Les limites d'efficacité telles que les faux négatifs d'un dépistage ou la survenue de cancer du sein après une prévention primaire ou tel encore un pronostic défavorable malgré un dépistage bien fait, seront des coûts psychosociaux qu'il faudra prendre en compte. Par ailleurs, certaines personnes intégrées depuis longtemps dans des schémas de surveillance très intense auront du mal à les quitter pour un suivi de population générale beaucoup plus espacé.

Conclusion

Nous avons considéré initialement que les résultats biologiques étaient faibles : c'est déjà le cas pour une majorité des mutations de BRCA1 retrouvées à l'intérieur des familles après l'identification de la première observée. Certaines de ces mutations sont cependant très difficiles à identifier malgré leur existence probable ; Serova et coll. (1996) arrivent à identifier 80 % de ces mutations au prix d'un investissement scientifique peu usuel. L'identification dans les nouvelles familles des mutations des 2 gènes de prédisposition identifiés jusqu'à présent est pour l'instant encore un problème de recherche dont nous renvoyons l'expertise aux chapitres 7, 8 et 9 de cet ouvrage.

La diffusion de l'information génétique au-delà de la circulation adéquate dans les familles, au sein des différents réseaux sociaux dépendra essentiellement de l'organisation des différents acteurs du système de santé et des acteurs sociaux en général. Cette diffusion ainsi que la nature des mesures de prévention choisies seront les éléments essentiels de l'impact psychologique, social et de santé publique de cette nouvelle pratique médicale.

BIBLIOGRAPHIE

- BIESECKER BB, BOEHNKE M, CALZONE K et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *J Am Med Ass* 1993 **269** (15) : 1970-1974
- BLOCH M, ADAM S, HUGGINS M, HAYDEN MR. Predictive testing for Huntington disease in Canada : The experience of those receiving an increased risk. *Am J Med Genet* 1992 **42** : 499-507
- CHUNG M, CHANG H, BLAND K, WANEBO H. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996 **77** : 97-103
- CLARKE A. Non directive genetic counselling. *Lancet* 1991 **338** : 1524
- EASTON DF, FORD D, BISHOP T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-Mutation. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271
- EISINGER F, JULIAN-REYNIER C et coll. « Is daily chemoprevention an acceptable alternative faced to hereditary breast risk ? » *J Natl Cancer Inst* 1997 **10** : 731.
- EVERS-KIEBOOMS G, SWERTS A, CASSIMAN JJ, VAN DEN BERGHE H. The motivation of at-risk individuals and their partners in deciding for or against predictive testing for huntington's disease. *Clin Genet* 1989 **35** : 29-40
- FEISSEL A. Entre secret et énigme. In : *Les parents, le pédiatre et le psychanalyste* Ed Pau, pp. 169-177, 1995
- FORD D, EASTON F, PETO J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995 **57** : 1457-1462

- HOUN F, HELZLOUER KJ, FRIEDMAN NB, STEFANEK M. The practice of prophylactic mastectomy : a survey of Maryland surgeons. *Am J Public Health* 1995 **85** (6) : 801-805
- JACOBS I, ORAM D. Prevention of ovarian cancer : a survey of the practice of prophylactic oophorectomy by fellows and members of the Royal College of obstetricians and gynaecologists. *Br J Obstet and Gynaecol* 1989 **96** : 510-515
- JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F et al. Cancer genetic clinics : target population and expectations. *Eur J Cancer* 1996 **32A** (3) : 398-403
- JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, VENNIN P et al. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996 **33** : 731-736
- JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, AURRAN Y et al. Attitudes about breast cancer genetics and preventive strategies : a national survey of French medical and surgical gynaecologists. *Am J Med Genet* (in press)
- LERMAN C, CROYLE R. Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. *Arch Intern Med* 1994 **154** : 609-616
- LERMAN C, DALY M, MASNY A, BALSHEM A. Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1994 **12** (4) : 843-850
- LERMAN C, SEAY J, BALSHEM A, AUDRAIN J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995 **57** (3) : 385-392
- LYNCH T, LEMON SJ, DURHAM A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of tests results. *Cancer* 1997 **79** : 2219-2228
- MARTEAU TM, DRAKE H, REID M et al. Counselling following diagnosis of fetal abnormality : a comparison between German, Portuguese and UK geneticists. *Eur J Hum Genet* 1994 **2** : 96-103
- MICHIE S, MCDONALD V, MARTEAU T. Understanding responses to predictive genetic testing : a grounded theory approach. *Psychology and Health*, 1996 **11** : 455-470
- RICHARDS M, GREEN J, STATHAM H, MURTON F. Understand women's preconceptions. *Br Med J* 1994 **308** : 716
- SEROVA O, MONTAGNA M, TORCHARD D et al. A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1996 **58** : 42-51
- STRUEWING PJ, LERMAN C, KASE RG, GIAMBARRESI TR, TUCKER MA. Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995 **4** : 169-173
- STRUEWING PJ, HARTGE P, WACHOLDER S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1401-1408

17

La question de l'acceptabilité et de l'information

J. PIERRET

Cadre général

Les approches développées en sciences sociales, en particulier en anthropologie et en sociologie, montrent que l'individu n'est pas un récepteur passif de savoirs construits en dehors de lui mais qu'il participe activement à leur élaboration en utilisant les informations dont il dispose et en leur donnant une valeur en fonction du type de contexte dans lequel il se situe. Cela conduit à poser la question de l'acquisition de connaissances différemment et à souligner que les individus ne souffrent pas d'un manque d'information ou d'une information insuffisante mais qu'ils organisent, d'une façon qui leur est propre, les connaissances et les informations disponibles à un moment donné.

L'approche en termes de représentations sociales permet de rendre compte de ces constructions que les individus élaborent pour comprendre, donner du sens et s'orienter dans la société. Dans le registre de la maladie, Claudine Herzlich (1969) a montré, dès le début des années 1970, la façon dont les représentations :

- se structurent autour de l'idée d'une agression externe d'un individu sain par une société pathogène,
- font référence aux notions de terrain et de prédispositions propres à chacun,
- signifient que la maladie est une rupture des équilibres (Augé et Herzlich, 1984 ; Fainzang, 1989).

Les travaux en anthropologie de la maladie mettent en évidence la permanence, à travers les sociétés, de deux grands modèles d'imputation du mal :

– Le mal vient de l'extérieur et est imputé à l'Autre ou aux Autres qui sont considérés comme agresseurs. Quand ils sont identifiés, ils sont rendus responsables. Cette figure du bouc émissaire est centrale à travers l'histoire et dans de nombreuses sociétés. C'est le modèle de la maladie exogène et du malade victime.

– Le mal est interne et c'est l'auto-accusation : la maladie vient des caractéristiques mêmes de l'individu, de sa propre vulnérabilité, de sa moindre résistance et de ses faiblesses. C'est le modèle de la maladie endogène et de l'individu responsable voire coupable de ce qui lui arrive.

Pour Douglas et Calvez (1990), la perception du risque s'effectue selon le principe de « la double enveloppe », corporelle et sociale. L'enveloppe corporelle peut être soit poreuse et vulnérable au risque soit imperméable et protectrice. L'enveloppe sociale correspond à l'entourage et aux groupes qui peuvent être protecteurs.

A travers l'ensemble des travaux de sciences sociales, on retrouve cette idée fondamentale d'un individu ou d'un corps plus ou moins vulnérable qui, par ses propriétés, peut ou non se défendre contre le risque et le mal (Pierret, 1993). Il faut également souligner que les individus utilisent indifféremment les notions de terrain, de prédisposition, d'histoire familiale et d'hérédité avec une certaine tendance à établir une équivalence entre familial et héréditaire. Avec le développement de la génétique, le mal ne viendrait plus d'une faiblesse de l'individu mais celui-ci en serait porteur et par là-même intrinsèquement mauvais, ce qui remet fondamentalement en cause les conceptions existantes.

Plus largement, il s'agit de comprendre comment les individus entendent, reçoivent, traduisent puis intègrent l'information existante à leurs connaissances antérieures, par exemple, en matière de risque génétique et de prédisposition génétique, pour élaborer ce l'on peut appeler un savoir profane (profane par opposition à professionnel). Par exemple, comment peut être comprise et intégrée la notion de gène de prédisposition ? Néanmoins, malgré le caractère partiel, souvent contradictoire mais toujours marqué d'incertitudes, ce savoir n'est pas seulement fonctionnel et utile à l'action mais permet surtout de répondre aux questions plus fondamentales face au mal : pourquoi moi ? Les individus sont toujours à la recherche du sens du mal. Mais dans le cas des maladies génétiques, il s'agit d'une quête de sens qui ne met pas seulement en cause les caractéristiques mêmes de l'individu et son rapport au social mais sa filiation et sa lignée.

A un autre niveau, on peut remarquer que pour l'anthropologue anglaise, Mary Douglas (1968), nous sommes proches de la mentalité de beaucoup de sociétés traditionnelles lorsque nous essayons d'attribuer une cause précise et définie à un événement néfaste. On peut se demander quels seront les effets

gènes et de la mise en évidence de la prédisposition génétique qui en s'inscrivant dans un processus matériel « scientifiquement » descriptible désignent l'individu et sa famille.

Au-delà de ces conceptions fondamentales du corps et du mal, on sait aussi que la perception du risque est socialement sélective et renvoie aux positions, aux pratiques dans les institutions et aux expériences subjectives et sociales des individus (Douglas et Wildarsky, 1983 ; Duclos, 1994). Cela signifie que les risques sont évalués en fonction des décisions dans lesquelles on est engagé et non en fonction d'une rationalité qui évaluerait les aspects négatifs et positifs indépendamment de tout contexte social ou de toute expérience sociale. Enfin, l'appréciation du risque ne se fait pas seulement au nom d'une logique de santé ou de prévention mais prend en compte d'autres logiques, familiales ou économiques, c'est-à-dire que le « souci de soi » n'est pas toujours l'objectif primordial mais qu'il est pris dans un ensemble de contraintes et de contradictions qui contribuent à orienter la décision.

Ces différentes considérations impliquent de considérer l'individu dans l'ensemble de ces interactions et de prendre en compte la diversité des expériences et des confrontations dans lesquelles il se trouve. Marcel Calvez (1995) identifie deux hypothèses dans les travaux existants en sciences sociales :

- une hypothèse de la stabilité : les individus tentent de rendre homogènes leurs expériences dans les différents domaines de la vie sociale et donc de réduire la dissonance en s'en tenant à une même logique ;
- une hypothèse de la mobilité : c'est le contexte dans lequel se trouve interagir l'individu qui est important à prendre en compte dans la mesure où le type et la nature de l'interaction conduisent à adopter telle position plutôt que telle autre. Mais ces deux hypothèses ont leur pertinence et leur importance.

La question de l'acceptabilité et de l'information conduit donc à s'interroger sur la façon dont les connaissances en matière de génétique sont reçues et interprétées par l'ensemble des personnes concernées qu'elles soient ou non professionnelles. En effet, si le contexte dans lequel se discute le test et la nature des interactions sont importants à prendre en compte, cela implique de s'intéresser à la fois au médecin et au patient et à leur relation. Se pose alors la question de l'information scientifique et de la responsabilité des scientifiques dans la diffusion des connaissances mais aussi celle du rôle des médias et des associations. Car l'information est prise dans un système composé d'intervenants divers qui la retraduisent chacun selon leurs objectifs (entourage, médecins, associations, médias...). De plus, l'information est rarement entendue du premier coup et a besoin d'être redite, rediscutée avant d'être intégrée. C'est ainsi qu'il semble rester encore beaucoup d'incompréhension sur ce qu'est un risque et le raisonnement probabiliste, sur le sens du test de dépistage et les rapports entre diagnostic de certitude et diagnostic probabiliste de prédisposition. Il s'agit aussi de prendre en compte les expériences de l'ensemble des

acteurs professionnels et profanes et d'analyser finement les lieux de rencontre, d'interactions et de pratiques comme les consultations oncogénétiques par exemple. On pourrait alors aborder la question de la prise de décision, « la moins mauvaise possible », dans un contexte d'incertitude et d'absence de traitement. Enfin, il faudrait également s'interroger sur le développement de cette « médecine de surveillance », selon l'expression de D. Amstron (1995), qui est de plus en plus anticipatrice et remet fondamentalement en question non seulement les rapports entre normal et pathologique, entre santé et maladie mais aussi l'identité des individus.

Quelques études sont disponibles

Les enquêtes encore peu nombreuses et pour la plupart effectuées aux États-Unis, sont en plein développement. Trois enquêtes ont été réalisées en France dans des consultations d'oncologie. Dans l'ensemble, ces travaux se situent dans une perspective théorique différente de celle exposée précédemment puisqu'il s'agit d'évaluer les attitudes à l'égard du test de dépistage en relation avec les caractéristiques socio-démographiques, les perceptions du risque et d'en apprécier l'impact psychologique. Ils s'appuient sur le modèle du comportement rationnel d'individus mus principalement par le souci et la préservation de leur santé et pour lesquels les informations reçues sont suffisantes pour qu'ils adoptent des comportements (modèle du *Health Belief Model* ou HBM). Les auteurs les présentent comme des études pilotes et exploratoires et concluent prudemment en recommandant une information rigoureuse et un suivi des personnes testées.

Études auprès des personnes concernées

- Les résultats de deux articles (en 1994 sur le cancer de l'ovaire et en 1995 sur le cancer du sein) de l'équipe de C. Lerman, qui utilisent le même mode d'approche, seront présentés ensemble et les différences les plus importantes seront soulignées. 121 femmes d'une famille à risque de cancer de l'ovaire et 105 à risque de cancer du sein ont fait l'objet d'une enquête par téléphone sur leurs attitudes face au cancer et au dépistage génétique ainsi que sur l'évaluation de l'impact psychologique du test. Dans les deux cas, l'intérêt pour le test est élevé (91 % pour le sein et 75 % complètement d'accord et 20 % probablement d'accord pour l'ovaire). Cet intérêt est lié à un niveau d'éducation élevé et au fait de se percevoir comme porteur du gène dans le cas du cancer de l'ovaire et avec un risque élevé dans le cancer du sein.

- Les raisons les plus fréquemment avancées en faveur du test concernent les risques pour la descendance et une meilleure surveillance (augmenter les dépistages et prendre soin de soi). Les raisons de le refuser dans le cas du sein concernent la fiabilité des tests et les réactions émotionnelles ainsi que les conséquences en matière d'assurance pour 15 % des femmes.

– L'impact psychologique envisagé d'un résultat positif n'est pas négligeable :

	Sein	Ovaire
peur de devenir déprimées	80 %	80 %
peur de devenir anxieuses	83 %	77 %
avoir un meilleur contrôle	80 %	68 %

– Les femmes à risque de cancer de l'ovaire envisagent davantage d'effets bénéfiques en cas de test négatif : 83 % seraient moins anxieuses et auraient une meilleure qualité de vie/76 % pour le cancer du sein. Mais surtout, 72 % des femmes testées pour le sein seraient encore inquiètes contre 42 % pour l'ovaire et 32 % se sentiraient coupables contre 25 %.

En conclusion, les auteurs soulignent que dans les deux cas ce sont souvent les femmes les plus fragiles qui sont les plus demandeuses de tests de dépistage. C'est pourquoi ils insistent sur la nécessité de prendre toutes les précautions en particulier de s'entourer de conseil et d'aide psychologique et de ne tester que les femmes à risque.

- Une autre étude américaine (Struewing et coll., 1995), réalisée auprès de 91 femmes et 49 hommes appartenant à 19 familles à risque et impliqués dans un suivi du NCI, trouve également une forte demande de dépistage du BRCA1 (100 % des femmes et 86 % des hommes). Les femmes ont tendance à surestimer leur risque. La raison la plus fréquemment invoquée pour le dépistage concerne les enfants et la descendance. Quant aux femmes, elles le font dans l'éventualité d'une chirurgie prophylactique (1/3 pour la mastectomie). Un tiers des sujets anticipent que les résultats d'un test positif pourraient avoir un effet dépressif et pour plus de la moitié, accroître leur anxiété. Un résultat négatif aurait aussi un coût psychologique : 36 % des femmes ne seraient pas rassurées et 18 % se sentiraient coupables. Les auteurs concluent à la nécessité de développer des protocoles d'éducation et de conseil pour faire face à la demande.

- Une étude réalisée auprès de deux populations de femmes fait état du même type de résultat (Chalicki et coll., 1995). Un questionnaire pour tester l'acceptabilité du dépistage BRCA1 a été proposé à 484 femmes dans un cabinet de radiologie et 498 femmes dans une consultation de gynécologue/obstétricien. Dans les deux groupes et surtout dans le premier, l'acceptabilité est élevée surtout si le test est gratuit. Néanmoins, les deux groupes ont des caractéristiques différentes : le premier est plus âgé et avec des proches concernés. Les raisons invoquées sont un meilleur suivi en particulier des mammographies plus fréquentes. Mais si le résultat du test est négatif 76 % continueront à se faire faire des mammographies. Les conclusions des auteurs sont prudentes et invitent à tester seulement des patientes sélectionnées et soigneusement informées.

- L'équipe de Aine Binchy à Manchester (Binchy et coll., 1994) a effectué un travail auprès de 57 personnes appartenant à des familles à risque de cancer dont 31 femmes (54 %). Les raisons invoquées pour choisir le dépistage sont le désir de certitude et d'information pour le partenaire et les enfants ainsi que la décision de prophylaxie (ovaires). Les raisons du refus du dépistage concernent l'absence de garantie concernant la survenue d'un cancer et le fait que les résultats favorables ne suppriment pas la crainte du cancer. Le fait de ne pas avoir d'enfant est aussi un motif de refus alors qu'avoir des filles accroît la motivation au diagnostic.
- J. Green de Cambridge (1994) met en évidence les difficultés des hommes à envisager qu'ils sont porteurs du gène BRCA1 et qu'ils peuvent le transmettre à leurs filles sans qu'ils développent eux-mêmes un cancer. Elle souligne que les femmes acceptent volontiers les tests sans toutefois en voir toutes les implications.
- L'étude réalisée dans plusieurs centres français (Julian-Reynier et coll., 1996a) auprès de 248 patientes ayant assisté aux consultations d'oncogénétique montre également l'accueil favorable au test. Parmi les 209 répondantes (84,3 %), 124 étaient en bonne santé (59,3 %) et 85 (40,7 %) avaient elles-mêmes une « histoire » de cancer. On note que 13,7 % ont refusé d'emblée de contacter d'autres membres de leur familles, principalement pour des raisons de mésentente familiale. 87,7 % des répondantes souhaiteraient un test s'il était disponible pour améliorer leur surveillance médicale. 95 % des femmes craignent une augmentation de l'anxiété dans la famille. L'étude souligne que ces femmes sont elles-mêmes plus anxieuses ou dépressives.
- Les résultats de la première enquête américaine sur la demande de tests de dépistage et ses conséquences viennent d'être publiés (Lerman et coll., 1996). 279 femmes et hommes adultes (dont 38 avaient déjà eu un cancer) appartenant à 13 familles porteuses du gène BRCA1 ont fait l'objet d'un suivi entre juillet 1994 et novembre 1995. S'agissant d'un protocole de recherche, le test était gratuit et les conditions de réalisation de l'enquête strictement définies (lettre préalable, information, session de formation...). L'enquête, d'une durée de 40 minutes, s'est faite par téléphone, entre les résultats du test et la session d'éducation. Outre les caractéristiques socio-démographiques et l'histoire médicale, les questions ont porté sur la perception des bénéfices, des limites et des risques du test et sur l'état de santé. Les personnes choisissaient d'avoir ou non les résultats du test. 192 personnes (69 %) ont répondu à l'enquête dont 115 (60 % soit 43 % de la population initiale) ont demandé les résultats du test (53 étaient porteurs de la mutation et 62 n'en étaient pas porteurs). L'analyse statistique montre que les femmes, les personnes de haut niveau socio-culturel, celles qui ont une assurance maladie, des proches avec un cancer du sein et qui ont une bonne connaissance du test demandent davantage les résultats du test. Les auteurs ont ensuite comparé les conséquences psychosociales du test pour trois groupes de personnes : les porteurs de la mutation, les non porteurs et les non testés. Le suivi des non porteurs du BRCA1 (1 mois après) montre une plus grande diminution de la dépression et

de la limitation des rôles sociaux que pour les deux autres groupes. En revanche, concernant la déficience sexuelle, ils se distinguent de ceux qui ont refusé le test mais non des porteurs de la mutation. Concernant les décisions, 33 % des porteurs de la mutation (4 sur 12) ont décidé une ovariectomie prophylactique et 17 % (2 sur 12) une mammectomie. Les auteurs soulignent la nécessité de développer des études pour analyser d'autres dimensions et suivre ceux qui sont porteurs du gène de prédisposition pour évaluer les conséquences à long terme du test.

En conclusion, ces études mettent en évidence le grand intérêt des femmes qui ont une histoire familiale, pour le dépistage du BRCA1 et ceci quel que soit leur risque objectif. Elles montrent que les raisons principalement invoquées concernent une meilleure surveillance et la descendance. Elles insistent sur la fragilité psychologique des femmes souvent jeunes qui sont les plus demandeuses. Enfin, elles proposent de réserver le dépistage aux personnes à risque et de l'effectuer dans des conditions d'information et de soutien psychologique parfaitement contrôlées en insistant sur la prise en compte des effets du résultat qu'il soit positif ou négatif.

Etudes auprès des professionnels

- Une étude a été réalisée sur les implications éthiques et sociales de l'offre de tests génétiques auprès de 5 groupes de médecins dans 4 états américains : Caroline du Sud, Californie, Pennsylvanie et Maine (Geller et Holtzman, 1995). 39 médecins des deux sexes et de 5 spécialités sur 216 contactés ont participé soit 18 %. Dans l'ensemble les médecins de l'enquête croient que la non-directivité dans le conseil en matière génétique est impossible en médecine de première intention et n'est même pas souhaitable du fait de la relation de confiance et au long cours qu'ils ont avec leurs patients. Les femmes et les psychiatres semblent plus conscients de l'importance de la communication avec les patients c'est-à-dire de son caractère directif et des biais qui existent. Les autres médecins semblent plus attachés aux problèmes posés par la confidentialité des résultats à un tiers. Les médecins semblent plus directifs avec les patients de niveau socio-économique peu élevé. Mais les auteurs soulignent le caractère limité et encore hypothétique de ces résultats.
- Une équipe américaine (Houn et coll., 1995) a étudié, dans l'état du Maryland, la variabilité des pratiques face à la mastectomie prophylactique en fonction des spécialités médicales : chirurgie générale, chirurgie plastique et gynécologie obstétrique. Il s'agit d'une enquête par questionnaire auprès de 1 433 chirurgiens dont 742 ont répondu (taux de participation de 51,8 %). Bien que l'efficacité de la mastectomie ne fasse pas consensus, elle est relativement recommandée en particulier par les chirurgiens réparateurs qui en réalisent proportionnellement plus que les autres spécialistes. Pour les auteurs, cette différence peut renvoyer au fait qu'ils assurent ensuite la reconstruction

et qu'ils voient les femmes en seconde intention après le gynécologue ou le chirurgien général. Les auteurs proposent un suivi des femmes qui ont eu une mastectomie.

- Un article récent (Taylor et Kelner, 1996) examine les conséquences sur le rôle du médecin, de l'absence de traitements face au développement des tests prédictifs. Le médecin se doit d'adopter une relative neutralité en ce qui concerne l'information fournie aux consultants. Il doit aussi prendre en compte la diversité de leurs motivations et de leurs intérêts pour leur faire comprendre que ces tests ne réduisent pas l'incertitude et enfin s'orienter vers une approche non plus individuelle mais familiale des problèmes.

Etudes sur médecin et patient et leur interaction

- Le Centre de lutte contre le cancer de Lille a réalisé une étude en 1992, auprès de 100 patientes consultant pour la première fois pour un cancer du sein localisé et de 53 médecins (Vennin et coll., 1995). Les médecins remplissaient deux questionnaires : le premier en leur nom propre dans l'hypothèse d'un éventuel cancer, le second devait indiquer les réponses données par les patientes. 75 % des patientes et 81 % des médecins (dont 35 % de femmes) ont répondu. La moyenne d'âge des patientes est 56 ans, 3/4 ne vivent pas seules, 70 % ont un niveau d'études primaire.

Si patientes et médecins souhaitent être informés sur la maladie et les traitements, les médecins sous-estiment (différence significative) les réponses des patientes sur tous les items. Des différences significatives apparaissent concernant l'information de la famille : si 74 % des femmes souhaitent que leur famille soit complètement informée, seulement 26 % des médecins le souhaitent pour eux et ils estiment que 37 % des femmes le souhaiteraient. Dans leur conclusion, les auteurs relèvent la grande convergence des différents points de vue pour souhaiter une information la plus complète possible quand il existe plusieurs traitements possibles afin que les décisions soient discutées et prises ensemble.

Il est intéressant de relever dans cette enquête la tendance générale des médecins à sous-estimer les réponses des patientes et la façon dont patientes et médecins envisagent différemment l'information de leur propre famille.

- L'étude réalisée en 1994 dans six consultations oncogénétiques françaises a porté sur 206 patients d'âge moyen de 43,5 ans, dont 91,3 % de femmes qui ont un niveau socio-culturel significativement plus élevé que celui de la population de référence (Julian-Reynier et coll., 1996b). Les consultants remplissaient un questionnaire fermé de 150 questions (qui les avait adressé au centre, leurs attentes par rapport à la consultation) et, de façon anonyme, l'oncogénéticien après la consultation. 92,2 % des consultants ont un membre de leur famille (1^{er} degré) avec un cancer et 73 % appartiennent à une famille à risque selon l'oncogénéticien. Si 83,5 % de l'échantillon se perçoit dans une famille à risque de cancer, l'oncogénéticien le confirme dans 74,3 % de cas.

On peut remarquer que, si près de 7 personnes sur 10 sont envoyées par un médecin, près de 20 % sont venues de leur propre initiative. Dans ce dernier cas, le risque était significativement moins élevé que dans le cas des personnes adressées par un médecin. 16,3 % des personnes attendent d'être informées uniquement sur le risque, alors que 33,5 % sur la prévention et 44,8 % sur les deux. Les attentes en matière de prévention sont significativement et essentiellement corrélées avec le niveau d'éducation.

Cette enquête montre une certaine tendance des personnes concernées à surestimer leur risque et ce d'autant qu'elles viennent consulter de leur propre initiative. En ce qui concerne l'existence du lien entre éducation et attentes en matière de prévention, il serait important d'analyser ce que les personnes entendent par prévention.

- G. Geller (1995) s'est intéressée à la communication médecins-patients dans le cas des tests prédictifs de maladies génétiques et a avancé la notion de tolérance à l'ambiguïté (elle distingue entre l'ambiguïté qui est l'incertitude non mesurable et le risque qui est l'incertitude mesurable avec une probabilité connue). Elle s'appuie sur une échelle de 7 questions pour évaluer les influences sociales (sexe, CSP, éducation, spécialité médicale) sur la tolérance à l'ambiguïté et étudier les relations entre tolérance à l'ambiguïté et comportements des médecins et des patients. Reprenant un travail sur le diagnostic prénatal réalisé sans perspective comparative au départ, en France et aux Etats-Unis (d'où des précautions méthodologiques nécessaires), elle suggère que les obstétriciens français seraient plus tolérants à l'ambiguïté que leurs collègues américains, ce qui se traduirait par le fait d'adresser le patient à un spécialiste. Néanmoins, remarque-t-elle, les obstétriciens français sont deux fois moins nombreux à adresser leurs patients.

Les résultats d'une étude sur les facteurs de risque du cancer du sein auprès de 8 groupes homogènes de femmes (par niveau de risque et socio-culturel) montrent : une tendance à sous-estimer l'histoire familiale paternelle, une tendance à penser que le cancer du sein survient chez des femmes de moins de 50 ans, une confusion entre tests de susceptibilité génétique et tests diagnostic. Ces idées s'observent chez les femmes de milieu socio-culturel défavorisé, alors que les femmes de milieu socio-culturel élevé sont confiantes dans le test et croient en l'efficacité du traitement. La plupart des femmes apprécie l'honnêteté induite par le fait d'admettre l'incertitude même si celles de milieu socio-culturel élevé expriment un certain inconfort quand leur médecin ne sait pas. Enfin, quel que soit le milieu socio-culturel, elle note une tendance générale à surestimer le risque.

Cette enquête met en évidence une tendance à sous-estimer les risques paternels et l'âge de survenue des cancers et une tendance, déjà notée dans d'autres travaux, à surestimer le risque. Elle montre aussi une relative méconnaissance de la signification du test et le fait que, malgré certaines difficultés, les incertitudes médicales peuvent être abordées dans les consultations.

En conclusion, ces études, encore peu nombreuses, mettent en évidence l'existence d'une forte demande de tests de dépistage chez les femmes avec une histoire familiale de cancer. Mais il y a peu de résultats fiables concernant les décisions qu'elles pourraient prendre après le résultat, en particulier en matière de chirurgie. Quant aux études auprès des médecins, elles montrent qu'ils sont peu au fait des conditions de prescription du test et insuffisamment préparés. Des travaux plus qualitatifs seraient à inciter sur l'histoire et l'expérience des femmes appartenant à des familles à risque de cancer ainsi que sur l'étude des contextes de discussion et de prescription.

BIBLIOGRAPHIE

AMSTRONG D. The rise of surveillance medicine. *Soci Health Illness* 1995 **17** (3) : 393-404

AUGE M et HERZLICH C. *Le sens du mal : anthropologie, histoire, sociologie de la maladie*. Paris, Editions des Archives contemporaines, 1984

BINCHY A, EVANS G, PONDER B et CRAUFURD D. *Factors influencing decisions on whether to proceed with predictive testing for breast/ovarian cancers*. Présentation aux 4^e rencontres. Aspects psychosociaux de la génétique, Heidelberg, septembre 1994

CALVEZ M. *L'analyse culturelle des risques et la question de l'expérience sociale*. Communication au Colloque INSERM « Risque et Santé. Les gestions de l'incertain », Toulouse, novembre 1995

CHALIKI H, LOADER S, LEVENKRON JC, LOGAN-YOUNG W, HALL J, ROWLEY PT. Women's receptivity to testing for a genetic susceptibility to breast cancer. *Am J Public Health*. 1995 **85** (8) : 1133-1135

DOUGLAS M. *De la souillure*. Paris, Maspéro, 1968 (trad. de Purity and Danger, 1966)

DOUGLAS M, WILDARSKY A. *Risk and Culture, an essay on the selection of technical environment dangers*. Berkeley, University of California Press, 1983

DOUGLAS M, CALVEZ M. The self as risk-taker : a cultural theory of contagion in relation to Aids. *Sociol Revi* 1990 **38**, 3, : 445-464

DUCLOS D, DOUGLAS M. L'anthropologie culturelle et le concept de risque. *Risques*. N° 19, juillet-septembre 1994

FAINZANG S. *Pour une anthropologie de la maladie en France*. Paris, Editions de la Maison des Sciences de l'Homme, 1989

GELLER G, HOLTZMAN NA. A qualitative assessment of primary care physicians'. Perceptions about the ethical and social implications of offering genetic testing. *Qualitative Health Research* February 1995 **5** (1) : 97-116

GELLER G. *L'impact de l'incertitude sur la communication médecin-patient : le cas des tests prédictifs de maladies génétiques*. Communication au Colloque INSERM « Risque et Santé. Les gestions de l'incertain », Toulouse, novembre 1995

GREEN J, RICHARDS M, HAILOWELL N, MURTON F, STATHAM H. *Counselling families with possible hereditary breast/ovarian cancer*. Présentation aux 4^e rencontres. Aspects psychosociaux de la génétique, Heidelberg, septembre 1994

HERZLICH C. *Santé et maladie. Analyse d'une représentation sociale*. Paris, EHESS-Mouton, 1969

HOUN F, HELZLOUER KJ, FRIEDMAN NB, STEFANEK E. The practice of prophylactic mastectomy : a survey of maryland surgeons. *Am J Public Health* 1995 **85** (6) : 801-805

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, VENNIN P, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, BIGNON YJ, MACHELARD-ROUMAGNAC M, SERIN D, BLANC B, ORSONI P et SOBOL H. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996a **33** : 1-6

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, VENNIN P, BIGNON Y-J, MACHELARD-ROUMAGNAC M, MAUGARD-LOUBOUTIN C, SERIN D, VERSINI S, MERCURI M, SOBOL H. Cancer Genetic Clinics : Target Population and Consultees'Expectations. *Eur J Cancer* 1996b **32A** (3) : 398-403

LERMAN C, DALY M, MANY A, BALSHEM A. Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *J Clin Oncol* April 1994 **12** (4) : 843-850

LERMAN C, SEAY J, BALSHEM A, AUDRAIN J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995 **57** : 385-392

LERMAN C, NAROD S, SCHULMAN K, HUGHES C, GOMEZ-CAMINERO A, BONNEY G, GOLD K, TROCK B, MAIN D, LYNCH J, FULMORE C, SNYDER C, LEMON S, CONWAY T, TONIN P, LENOIR G, LYNCH H. BRCA1 Testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996 **275** (24) : 1885-1892

PIERRET J. Constructing discourses about health and their social determinants. In : A. Radley (Ed), *Worlds of Illness*, Routledge, London, pp. 9-26, 1993

STRUEWING JP, LERMAN C, KASE RG, GIAMBARRESI TR, TUCKER MA. Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1995 **4** : 169-173

TAYLOR KM, KELNER MJ. The emerging role of the physician in genetic counselling and testing for heritable breast, ovarian and colon cancer. *Can Med Assoc J* 1996 **154** (8) : 1155-1158

VENNIN P, HECQUET B, MARCUZZI I, DEMAILLE MC. Cancer du sein : l'information en question (s). Enquête auprès des patientes et des médecins d'un Centre de lutte contre le cancer. *Bull Cancer* 1995 **82** : 698-704

Synthèse

Aborder, dans leur diversité, les questions soulevées par la prise en charge des cancers à prédisposition génétique, implique une approche pluridisciplinaire, médicale et non médicale. Une réflexion sur le fonctionnement et le mode d'organisation des consultations spécialisées s'est développée et un cadre pour la pratique a été progressivement élaboré. Des règles juridiques formalisent le dispositif actuel et statuent sur les règles à respecter en distinguant activité médicale et recherche. La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 reconnaît la prédiction de la maladie comme une activité médicale. Elle ne permet pourtant pas de répondre à la question principale de la collaboration d'un groupe de sujets ayant des liens avec la personne concernée mais qui n'ont fait aucune demande soit de diagnostic soit de soins. En effet, le Code Civil ne connaît les relations d'une personne avec une autre personne, que lorsqu'elles sont fondées sur un engagement préalable. Deux lois régissent l'activité de recherche dans le domaine médical : la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, relative à la protection des personnes qui se prêtent à une recherche, concerne leur intégrité physique et la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 sur le traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, assure le respect de leur vie privée.

Si la réflexion des professionnels et la formalisation juridique donnent un cadre indispensable à la pratique, elles ne permettent pas de répondre à l'ensemble des questions posées. En particulier, la place, de plus en plus grande, de la science et de la médecine dans la société peut s'accompagner de la croyance que le pouvoir de la science est de prévenir toutes les maladies. De plus, toute anomalie risque de devenir une pathologie et le médecin aura tendance à appréhender le patient comme un homme transparent, un « homme de verre », dans la mesure où comme l'exprime le Comité national d'éthique : « le mythe du gène, support du programme de la vie, est tel que cela conduit à l'illusion qu'une connaissance parfaite du génome d'un individu donnerait accès à la réalité de la personne ». Mais le statut familial et

l'identité de chacun vont au-delà de la seule identification du gène et sont fonction de représentations, de liens symboliques et de relations entre les personnes, d'autant que ces formes familiales de cancer mettent en cause la lignée et conduisent à s'interroger sur ce que l'on transmet à sa descendance comme sur ce que ses ascendants ont transmis.

Ces personnes, qui ont vu des malades dans leur famille et qui connaissent donc la nature du risque, auront une confirmation biologique de l'existence du gène de prédisposition, sans qu'elles aient de certitude quant à la survenue de la maladie mais le savoir scientifique sera intervenu avec tout son poids. Cela conduit à poser la question du « droit de ne pas savoir » d'autant qu'il existe en regard, le devoir d'information des personnes dans le respect de leur autonomie. Si le savoir scientifique s'érige en savoir absolu sur la maladie et son devenir, il dénie au sujet sa position subjective et risque de lui enlever toutes ses possibilités d'élaboration. En effet, une marge d'incertitude et de doute sont indispensables au sujet humain, qu'il soit médecin ou patient, sous peine de voir ce savoir devenir encombrant. On tiendra également compte du fait que ce savoir lié au dépistage du gène de prédisposition, a deux types d'implications pour les personnes : des conséquences liées d'une part, aux résultats et d'autre part, à la prise en charge. Il faudra donc envisager l'éventualité des faux positifs et des faux négatifs et les problèmes qu'ils soulèvent. Quant aux conséquences d'une prise en charge chirurgicale, on soulignera le fait qu'une mutilation, même consentie, à plus forte raison si elle est sexuelle, entraîne inévitablement une remise en cause profonde de l'identité du sujet. En d'autres termes, un sein reconstruit n'est pas un vrai sein.

La prise en charge des risques génétiques en oncologie conduit également à s'interroger sur les conséquences économiques et assurantielles. En ce qui concerne l'assurance maladie, un système comme le système français actuel est par construction à l'abri des tentatives de discriminations basées sur le risque génétique car il s'agit d'un système globalement mutualisé, non concurrentiel obligatoire et qui s'appuie sur la solidarité avec une prise unique (négociée au niveau collectif) quels que soient les risques. En revanche, dans un système libéral concurrentiel, la position des assureurs est d'envisager une « meilleure » adéquation risques-prime, avec le risque de toujours plus de discrimination, les individus peu menacés réclamant des primes moins importantes et les individus les plus menacés se voyant, par un mécanisme d'équilibre, imposer des primes plus élevées. Mais cet argumentaire n'est pas pertinent dans le cas du cancer du sein et du risque génétique, pour trois raisons : le caractère limité de la pathologie redoutée (96 % de la population ne fera ni un cancer du sein, ni un cancer de l'ovaire et plus de 98 % mourront d'une autre cause) ; la disproportion entre le coût du test et la réduction de la prime (calculée en fonction des incidences du cancer du sein chez des personnes n'ayant pas de mutation de BRCA1, du coût des traitements et du taux de récurrence, elle serait de l'ordre de 1,20 F à 9,60 F par an) ; enfin le coût actuel de l'accès à l'information est assez élevé (l'estimation pour 1997 est de 4 à

5 000 F). Le problème des assurances vie est plus complexe et des solutions similaires à celles utilisées pour le risque lié aux HIV (plafonnement des emprunts et des primes) pourraient être envisagées.

A un niveau plus général, on soulignera le fait que l'information est toujours prise dans un système composé d'intervenants divers qui la retraduisent chacun selon leurs objectifs (entourage, médecins, associations, médias...). Elle est rarement entendue du premier coup et a besoin d'être redite, rediscutée avant d'être intégrée. D'autant que les individus ne souffrent pas d'un manque d'information ou d'une information insuffisante mais qu'ils organisent, d'une façon qui leur est propre, les connaissances et les informations disponibles à un moment donné. Pour certains, comme J. Green, les croyances personnelles sont même plus fortes que les informations objectives. Les individus sont toujours à la recherche du sens du mal et, dans le cas des maladies génétiques, il s'agit d'une quête de sens qui ne met pas seulement en cause les caractéristiques mêmes de l'individu et son rapport au social mais sa filiation et sa lignée. En conclusion, les problèmes posés par la mise en évidence de gènes de prédisposition du cancer permettent d'interroger le modèle du comportement rationnel des individus et la tendance à attribuer une cause précise et définie à un événement néfaste. Ces diverses interrogations seront celles de demain avec le développement de cette « médecine de surveillance ».

IV

Prise en charge des personnes

Sommaire

Hormonoprévention	307
18. Cancer héréditaire du sein et de l’ovaire et hormonoprévention	307
INTRODUCTION	307
CANCER DU SEIN ET HORMONO-PRÉVENTION	309
FACTEURS DE RISQUES HORMONAUX DU CANCER DU SEIN	309
Existe-t-il une synergie entre facteurs génétiques et hormonaux	309
Estroprogestatifs et cancer du sein	315
Traitement de la ménopause et risque de cancer du sein	319
MOYENS DE PRÉVENTION HORMONALE DU CANCER DU SEIN	326
La castration	327
Analogues de la LHRH	327
Tamoxifène et prévention du cancer du sein	328
Autres possibilités d’hormonoprévention	333
Les progestatifs	335
CANCER DE L’OVAIRE ET HORMONOPRÉVENTION	342
FACTEURS HORMONAUX ET DE LA VIE REPRODUCTIVE MODIFIANT LE RISQUE DE CANCER DE L’OVAIRE	342
CANCER DE L’OVAIRE ET ŒSTROPROGESTATIFS	343
CANCER DE L’OVAIRE, INFERTILITÉ ET INDUCTEURS DE L’OVULATION	343
MÉCANISMES HORMONAUX INVOQUÉS DANS LA CARCINOGENÈSE OVARIENNE	344
QUE RECOMMANDER AUX FEMMES AYANT UN RISQUE DE CANCER HÉRÉDITAIRE DE L’OVAIRE	345
Pour leur contraception ?	345
Peut-on autoriser les traitements inducteurs de l’ovulation ?	346
CANCER HÉRÉDITAIRE DE L’OVAIRE : EXISTE-T-IL DES MOYENS D’HORMONOPRÉVENTION « ACTIVE » ?	346
Les œstroprogestatifs	347
Les analogues de la LHRH	347
Les progestatifs	348
PERSPECTIVES EN MATIÈRE DE RECHERCHE	348

19. Marqueurs tumoraux dans le cadre du dépistage du cancer de l'ovaire	379
Chirurgie prophylactique	383
20. L'ovariectomie prophylactique dans la prévention du risque génétique de cancer de l'ovaire	383
INTRODUCTION	383
MESURE PRÉVENTIVE ABSOLUE ?	384
RECOMMANDATIONS TECHNIQUES POUR L'OVARIECTOMIE PROPHYLACTIQUE ...	387
COMPLICATIONS ET MORBIDITÉ DE L'OVARIECTOMIE PROPHYLACTIQUE CÉLIOSCOPIQUE	389
ÂGE DE L'OVARIECTOMIE PROPHYLACTIQUE	390
CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DE L'UTÉRUS	391
INDICATIONS DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF	391
INDICATIONS DE L'OVARIECTOMIE PROPHYLACTIQUE	392
21. Mastectomies prophylactiques	401
LES DIFFÉRENTS TYPES DE MASTECTOMIES	401
Comment enlever la glande mammaire ?	401
Avantages et inconvénients.	402
Résultats des études sur les reliquats glandulaires après mastectomie	402
MASTECTOMIES PROPHYLACTIQUES : INDICATIONS PASSÉES ET ACTUELLES ...	403
Historique	403
Synthèse et critique des indications historiques	406
Mutations géniques et mastectomie prophylactique : l'attitude nord-américaine	407
PROPOSITIONS D'INDICATIONS DE LA MASTECTOMIE PROPHYLACTIQUE	408
Éléments de réflexion	408
Conclusions	410
22. Problèmes psychologiques posés par les exérèses ovariennes et mammaires et par les reconstructions mammaires	417
INTRODUCTION	417
MUTILATIONS CURATIVES	417
Diagnostic	417

Incidences psychiques des mutilations	418
Reconstructions mammaires	419
Ovariectomie	421
DES EXÉRÈSES PRÉVENTIVES	423
Annonce d'un risque	423
Spécificité du contexte	425
Quel sens pourrait prendre une exérèse prophylactique ?	426
Quelques recommandations :	427
CONCLUSION	429
23. Reconstruction mammaire par prothèse	433
INTRODUCTION	433
PRINCIPES DE LA RECONSTRUCTION DU SEIN PAR PROTHÈSE	434
Les mastectomies	434
LES PROTHÈSES	436
L'enveloppe	436
Les produits de remplissage	437
Les modes de remplissage	437
COMPLICATIONS GÉNÉRIQUES À CE TYPE DE CHIRURGIE	438
Infection	438
Contracture capsulaire	438
Calcifications péri-prothétiques	439
Douleurs	440
Exposition	440
Déformations	440
COMPLICATIONS PROPRES AUX PROTHÈSES	440
Déformabilité de l'implant	440
Rupture d'enveloppe	441
INTERFÉRENCES HOTE-IMPLANTS	442
Prothèse et cancer	442
ÉVOLUTION À LONG TERME	443
CONCLUSION	444
24. Maladies auto-immunes et prothèses mammaires en silicone	451
INTRODUCTION	451
CONSTITUTION DES SILICONES ET DES IMPLANTS MAMMAIRES EN SILICONE ..	451

OBSERVATIONS DE CONNECTIVITES RAPPORTÉES DANS LA LITTÉRATURE	452
Observations détaillées	452
Observations rapportées de façon préliminaire	455
Observations immunologiques	456
Observations de manifestations neurologiques	458
Enfants allaités par des mères implantées	459
ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	459
Tentatives d'estimations épidémiologiques	459
Etudes épidémiologiques contrôlées	459
Méta-analyses	464
ASPECTS MÉDICO-LÉGAUX ET LÉGISLATION ACTUELLE	464
EFFET ADJUVANT DES SILICONES CHEZ L'ANIMAL	466
HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOGÉNIQUES	466
CONCLUSIONS	468
Dépistage	473
25. La prévention et le dépistage : le cancer du sein	473
INTRODUCTION	473
DÉFINITIONS	473
RAISONS QUI PLAIDENT EN FAVEUR DU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN	474
QUELS BÉNÉFICES ATTENDRE DE LA PRÉVENTION ET DU DÉPISTAGE ?	476
QUELS SONT LES INCONVÉNIENTS DE LA PRÉVENTION ET DU DÉPISTAGE ?	479
QUELS SONT LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES RÉELS DES MESURES DE PRÉVENTION ET DE DÉPISTAGE CHEZ LES SUJETS À HAUT RISQUE FAMILIAL	482
26. Le dépistage génétique du cancer du sein	489
27. Dépistage des cancers de l'ovaire	495
INTRODUCTION	495
DÉPISTAGE ÉCHOGRAPHIQUE DES CANCERS DE L'OVAIRE	496
DÉPISTAGE PAR LE CA 125	497
CONCLUSIONS (PROVISOIRES)	499
28. Gestion des symptômes	503
302 EXAMEN CLINIQUE MÉDICAL DU SEIN (ECM)	503

Facteurs influençant l'efficacité de l'ECM	503
Résultats du dépistage clinique des cancers	504
AUTO-EXAMEN DU SEIN (AES)	506
Facteurs influençant la qualité de l'AES et l'adhésion des patientes	506
Résultats de l'AES	507
Adhésion des femmes à l'AES	508
PERSONNALISATION DU DÉPISTAGE CLINIQUE	509
À QUEL ÂGE COMMENCER LE DÉPISTAGE CLINIQUE ?	509
PÉRIODICITÉ DES EXAMENS	510
29. L'imagerie du sein	517
CONDITIONS À RESPECTER POUR LE DÉPISTAGE MAMMOGRAPHIQUE DU CANCER DU SEIN EN CAS DE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE	517
Effets de l'âge, de la densité mammaire et du contexte familial sur la sensibilité du diagnostic mammographique	517
Optimisation de l'image mammographique des seins denses	519
Influence du nombre d'incidences	519
Intérêt de la double lecture	520
Concordance entre les lecteurs	520
Intérêt de la comparaison des clichés	520
Standardisation du compte-rendu mammographique	521
Quelle périodicité pour le dépistage ?	521
Inadaptation de certains essais randomisés à l'évaluation de l'efficacité réelle du dépistage chez les femmes jeunes, et notamment chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein ?	524
Renseignements fournis par les programmes non randomisés de dépistage mammographique du cancer du sein avant l'âge de 50 ans	527
« Online » sur les controverses concernant le dépistage mammographique chez les femmes jeunes (mai 1997)	528
Problèmes éthiques et pratiques posés par la randomisation du dépistage mammographique chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein	530
Résultats du dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque familial	530
EFFETS DÉLÉTÈRES DU DÉPISTAGE MAMMOGRAPHIQUE	531
Risque carcinogène	531
Faux diagnostics négatifs	533
Faux diagnostics positifs	534
Traitements trop agressifs du cancer mammaire	535
ATTITUDE À ADOPTER ENVERS LES LÉSIONS NON PALPABLES, PROBABLEMENT BÉNIGNES EN MAMMOGRAPHIE	537

Surveillance de certaines anomalies probablement bénignes	537
Cytoponctions et microbiopsies des anomalies probablement bénignes ..	539
Repérage des anomalies non palpables	540
MAMMOGRAPHIE NUMÉRIQUE — AIDE AUTOMATISÉE AU DIAGNOSTIC	541
Numérisation indirecte (ou secondaire)	541
Mammographie sur écran radio-luminescent à mémoire (ERLM)	541
Numérisation directe	542
Aide automatisée au diagnostic	542
ÉCHOGRAPHIE MAMMAIRE	543
Fiabilité et limites de l'échographie	543
Indications de l'échographie chez les femmes à haut risque génétique	544
Nouveautés en échographie mammaire. Perspectives d'avenir	545
IRM MAMMAIRE	546
Sensibilité de l'IRM pour le diagnostic des cancers	547
Spécificité de l'IRM	547
Indications de l'IRM	547
IRM et dépistage du cancer du sein	548
IRM « interventionnelle »	548
MAMMOGRAPHIE OPTIQUE	549
DIAGNOSTIC ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DU CANCER DU SEIN	549
MÉDECINE NUCLÉAIRE	550
Tomographes à émission de positons (PET)	550
Émetteurs de simples photons (SPET)	550
Spectroscopie par résonance magnétique	551
CONCLUSIONS	551
30. Surveillance des seins reconstruits	573
DÉPISTAGE DES CANCERS DANS LES SEINS RECONSTRUITS	573
SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS LOCALES DES PROTHÈSES	574
Détection des complications des prothèses préremplies de silicone	574
Détection des complications locales des autres prothèses	575
QUELLE PÉRIODICITÉ POUR LA SURVEILLANCE ?	575
31. Techniques radiologiques de l'exploration des ovaires : application au dépistage du cancer	579
INTRODUCTION	579

REVUE DE LA LITTÉRATURE	579
Technique	579
Méthode d'analyse des résultats	580
Résultats des examens de dépistage dans la bibliographie	581
DISCUSSION	582
Technique	582
Méthode d'analyse des résultats	582
Résultats des examens de dépistage	583
Rythme de surveillance	585
CONCLUSION	585
Synthèse	595

18

Cancer héréditaire du sein et de l'ovaire et hormonoprévention

F. KUTTENN

Introduction

Il existe peu de données actuellement dans la littérature sur les possibilités de prévention hormonale des cancers héréditaires, ni de consigne particulière sur la conduite à tenir concernant les équilibres hormonaux au cours de cycles menstruels spontanés, lors de la grossesse, sous contraception ou après la ménopause, chez les femmes appartenant à une famille présentant des cancers héréditaires du sein et/ou de l'ovaire.

Alors qu'il existe de nombreuses études biologiques et épidémiologiques documentant respectivement l'hormonodépendance des cancers du sein et les facteurs de risque hormonaux, l'impact exact de ces facteurs hormonaux sur les formes héréditaires de cancer du sein n'est pas connu à ce jour. L'expression des différentes altérations moléculaires identifiées comme possiblement responsables de cancer héréditaire est elle-même variable, des mutations différentes induisant des risques différents. Il s'agit donc d'une situation évolutive en termes d'identification des risques et de leurs cumuls possibles.

Il importe toutefois de souligner des pistes possibles de réflexions, formuler des conseils de prudence immédiate, examiner les stratégies d'hormonoprévention qui ont été proposées pour les cancers non héréditaires, et favoriser des études susceptibles d'aider à répondre aux questions qui restent en suspens.

La question essentielle est : peut-il y avoir une amplification du risque génétique par des facteurs hormonaux ?

L'idée de proposer une hormonoprévention en cas de risque héréditaire de cancer repose sur les 2 hypothèses suivantes, raisonnables mais non encore établies :

- le processus de cancérogenèse reste fondamentalement le même chez les femmes porteuses d'un marqueur identifié d'une forme familiale de cancer par rapport aux femmes non porteuses (cas sporadiques) ;
- la différence entre les deux situations porte sur un passage d'emblée ou au moins plus rapide vers des étapes plus avancées dans le processus de cancérogenèse en cas de cancer héréditaire.

Dans cette logique, il apparaît souhaitable d'éviter des mécanismes d'accélération de ce processus sous l'effet de facteurs promoteurs endogènes ou exogènes favorisant notamment la multiplication cellulaire.

- Parmi les facteurs endogènes, il est bien établi que la croissance et la multiplication cellulaire sont physiologiquement, tant au niveau mammaire qu'au niveau ovarien, sous contrôle hormonal. L'hyperœstrogénie stimule ainsi la prolifération des cellules mammaires, tandis qu'une hypersécrétion d'hormone lutéinisante stimule la croissance et la prolifération des cellules ovariennes.
- L'administration exogène de molécules aux propriétés comparables expose aux mêmes conséquences potentielles : contraception orale ou traitement hormonal substitutif de la ménopause au niveau mammaire, agents inducteurs de l'ovulation source possible d'hyperstimulation au niveau ovarien.

Les stratégies d'homonoprévention « interventionnelle » cherchent, elles, logiquement à freiner la multiplication cellulaire. C'est ainsi qu'a été proposé l'antiœstrogène « tamoxifène », pour la prévention du cancer du sein, en raison de son effet cytostatique, et que certains auteurs ont proposé l'utilisation des estroprogestatifs dans le but de mise au repos de la fonction ovarienne et de prévention du cancer de l'ovaire.

S'il convient de mettre en garde et de conseiller la prudence :

- limitation des doses d'estrogènes administrées, assortie d'une surveillance clinique et biologique afin de détecter tout signe de surdosage, pour ce qui concerne le cancer du sein ;
- limitation du nombre des traitements inducteurs de l'ovulation, pour ce qui concerne le cancer de l'ovaire et,
- vigilance dans le maniement de thérapeutiques pouvant induire une a- ou dys-ovulation (médicaments antigonadotropes partiels ou hyperprolactinémisants...), responsables d'une dysrégulation gonadotrope et d'une possible hyperœstrogénie relative, il importe toutefois de ne pas rendre la vie intolérable à ces femmes par l'exclusion excessive de contraceptions simples et efficaces ou encore la prescription d'hormonothérapies additive ou suppressive lourdes, difficiles à tolérer et parfois hasardeuses en ce qui concerne les effets secondaires sur d'autres organes.

Il convient aussi d'avoir conscience que la recherche de « mise au repos » et de freinage de la multiplication des cellules mammaires et ovariennes peut avoir des effets contradictoires :

- Les estroprogestatifs, s'ils sont suffisamment dosés, ont un effet de mise au repos de la sécrétion des gonadotrophines et de la fonction ovarienne qui paraît à l'origine d'une réduction de 40 % des cancers sporadiques de l'ovaire. Mais, les estroprogestatifs semblent aussi augmenter le risque de cancer du sein lorsqu'ils sont prescrits chez la femme jeune dont les cellules mammaires ne sont pas encore complètement différenciées (< 20 ans, ou avant la première grossesse menée à terme).
- Et si le tamoxifène s'avère cytostatique au niveau mammaire, il est aussi inducteur d'hyperstimulation ovarienne chez les femmes en activité génitale, et à l'origine de kystes ovariens multiples et d'hyperestrogénie.

Nous allons donc examiner les possibilités d'hormonoprévention en tenant compte des facteurs de risque différenciés dans le cancer héréditaire du sein et celui de l'ovaire.

CANCER DU SEIN ET HORMONOPRÉVENTION

Facteurs de risques hormonaux du cancer du sein

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein constitue quantitativement un des facteurs de risque les plus importants de développer un cancer du sein. Des facteurs de risque hormonaux ont été identifiés, que nous rappellerons brièvement. Leur importance peut provenir

- de l'existence, qui reste à démontrer, d'une synergie entre facteurs génétiques et hormonaux ;
- de la possibilité de modifier le climat hormonal afin de réduire le risque lié à cette composante.

S'il n'existe pas actuellement dans la littérature de données directes suffisamment précises permettant de définir une conduite à tenir spécifique adaptée aux femmes appartenant à une famille à risque de cancer héréditaire du sein ou de l'ovaire, nous disposons néanmoins de plusieurs éléments pour répondre à ces questions : des arguments indirects apportés par l'étude de mutations induites dans des modèles animaux ou humains, et les résultats des quelques études épidémiologiques ayant analysé les interactions entre risque génétique et facteurs hormonaux.

Existe-t-il une synergie entre facteurs génétiques et hormonaux

LES MODÈLES ANIMAUX SUGGÈRENT UN RÔLE « PROMOTEUR » DE L'ESTRADIOL
De nombreuses études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence le rôle mitogénique de l'estradiol sur la glande mammaire (Lyons et Mc Ginty

1941 ; Benson et coll., 1957 et 1965 ; Bassler, 1970). Eisen (1942) a montré que l'administration de fortes doses d'estrogène chez le rongeur entraîne successivement d'abord la prolifération du système galactophorique, puis la dilatation des canaux galactophores, enfin la formation de kystes et de fibrose. Dans cette espèce, lors de traitements prolongés par des œstrogènes, des tumeurs se développent avec toutes les étapes entre tumeurs bénignes et malignes. Il est à noter que dans ce modèle, la co-administration de progestérone avec l'estradiol inhibe le développement tumoral.

Dans le cas des modèles de tumeurs mammaires « initiées » par des agents physiques (irradiation) ou chimiques (DMBA, NMU) (Zarbl et coll., 1985), l'estradiol apparaît comme un agent « promoteur » capable d'augmenter le nombre, la taille et l'agressivité des tumeurs et de réduire leur délai d'apparition (revue dans Mauvais-Jarvis et coll., 1987). Cet effet de l'estradiol est prévenu ou diminué par un prétraitement par l'antiœstrogène tamoxifène (Kumar et coll., 1990) ou par la progestérone (Welsch et coll., 1968 ; Segaloff, 1973 ; Kleidrik, 1974 ; Asselin et coll., 1977 ; Gottardis et coll., 1983 et 1985 ; Grubbs et coll., 1985 ; Horwitz et coll., 1985b ; Inoh et coll., 1985 ; Mauvais-Jarvis et coll., 1987).

DONNÉES CHEZ LA FEMME : RÔLE PROMOTEUR DE L'ESTRADIOL

Les données chez l'humain apportent des arguments indirects en faveur de ce rôle spécifique de l'estradiol.

Irradiation, statut hormonal et cancer du sein

Le suivi des survivantes des bombardements de Hiroshima-Nagasaki a permis d'observer une fréquence accrue de cancer du sein touchant particulièrement les femmes irradiées en période péri- ou juste post-pubertaire, période du développement correspondant à une phase de croissance de la glande mammaire en présence d'une sécrétion isolée d'estradiol (Tokunaga et coll., 1979).

La même susceptibilité à l'irradiation lors de cette période de croissance mammaire rapide pubertaire a été observée chez les femmes ayant subi des radioscopies répétées dans le cadre de la surveillance de traitements pour tuberculose pulmonaire (Miller et coll., 1989).

Dans la modélisation proposée par Moolgavkar et coll. (1980), l'estradiol exercerait un rôle de « promoteur » de ces mutations induites sur une cellule mammaire susceptible, cette susceptibilité aux agents initiateurs étant diminuée dans la cellule différenciée mature.

Vie reproductive et cancer du sein

Ces données sont rappelées pour mémoire (cf. texte M. Espié/F. Eisinger). La plupart des études observent une influence des épisodes de la vie génitale et

reproductive sur le risque de cancer du sein. Ce risque est augmenté en cas de : *puberté précoce, ménopause tardive, âge tardif de la première grossesse menée à terme, nulliparité, irrégularités menstruelles, antécédents de mastopathie bénigne* (Trichopoulos et coll., 1972 ; Mac Mahon et coll., 1973 ; Sherman et Korenman, 1974 ; Vorherr et Messer, 1978 ; Korenman, 1980 ; Cowan et coll., 1981 ; Coulan et coll., 1983 ; Ron et coll., 1987 ; Brinton et coll., 1988 ; Kelsey et Berkowitz, 1988 ; Boyle, 1988).

Korenman (1980) a désigné par le terme de « fenêtres œstrogéniques » ces périodes de phases anovulatoires marquant les extrêmes de la vie génitale mais aussi susceptibles de se produire tout au long de la vie génitale en rapport avec des dysrégulations hormonales.

L'allongement de ces phases œstrogéniques créerait des conditions augmentant le risque de survenue d'un cancer du sein.

A l'inverse, la multiparité, le caractère précoce de la première grossesse menée à terme diminuent le risque de cancer du sein. Plusieurs explications ont été avancées :

- la grossesse témoigne d'une fonction ovulatoire fonctionnelle, donc d'un état d'équilibre hormonal physiologique ;
- la grossesse menée à terme correspond à un état de différenciation et de maturation des cellules mammaires sous l'effet synergique des diverses composantes hormonales (œstrogènes puis progestérone et prolactine) ;
- la glande mammaire est le siège d'un processus physiologique d'involution dans le post-partum, diminuant le nombre des cellules mammaires.

En revanche, dans le schéma de Moolgavkar (1980), une première grossesse tardive exposerait au risque d'une stimulation massive de la croissance survenant sur un pool plus important de cellules « intermédiaires », ce qui pourrait expliquer le risque relatif de cancer du sein augmenté en cas de première grossesse tardive (plus de 35 ans).

Interaction des facteurs de la vie génitale et des facteurs familiaux

Ces effets des épisodes de la vie génitale et reproductive sont retrouvés dans les familles avec une histoire de cancer familial (Burns, 1981 ; Brinton, 1982 ; Sattin et coll., 1985 ; Olsson et coll., 1985 ; Anderson et Badzioch, 1989 ; Sellers et coll., 1992). L'allongement de la vie génitale pourrait même majorer l'augmentation du risque parmi les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (Farewell, 1977 ; Bain et coll., 1980 ; Dupont et coll., 1987 ; Byrne et coll., 1991). Et pour Sellers et coll. (1992), l'augmentation du risque en cas d'histoire familiale de cancer du sein est amplifiée par les autres facteurs de risque, tels la faible parité et l'âge tardif de la 1^{re} grossesse menée à terme.

L'augmentation du risque de cancer du sein en cas de puberté précoce, et l'effet protecteur de la parité est retrouvée par Narod et coll. (1995) dans leur étude sur un groupe de familles à risque héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire et présentant des mutations de BRCA1.

En revanche, Colditz et coll. (1996) ne retrouvent pas d'influence notable des épisodes de la vie génitale et reproductive chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer mammaire, hormis la constatation inhabituelle d'une augmentation du risque avec la 1^{re} grossesse quel qu'en soit l'âge, et lors de chacune des grossesses ultérieures. Cette observation pourrait, elle, évoquer un effet « promoteur » du climat hormonal de la grossesse sur des cellules déjà « transformées », en cas de cancer familial.

D'autres auteurs (Parazzini et coll., 1992 ; Andrieu et coll., 1993) n'ont pas non plus observé d'effet exercé par l'âge de la ménarche, l'âge de la ménopause, mais toutefois une augmentation du risque avec les interruptions précoces de grossesse, et pour chacune de ces interruptions (Andrieu et coll., 1995). L'hypothèse est que l'avortement est un facteur catalytique qui exacerbe un risque familial de cancer du sein. Les trois premiers mois de grossesse sont une période où les cellules indifférenciées se multiplient dans le tissu mammaire. Si, à cause de l'avortement, le 1^{er} trimestre n'est pas suivi par la différenciation des cellules mammaires qui a lieu pendant les 2^e et 3^e trimestres, il y a augmentation des cellules « vulnérables » aux agents carcinogènes génotoxiques ou aux mutations spontanées.

Ceci suggère une synergie possible entre l'altération génétique héritée et les facteurs hormonaux, parmi lesquels, principalement, les œstrogènes sont considérés comme pouvant jouer un rôle « promoteur » (Henderson et coll., 1988a).

Des études ultérieures, notamment sur les sujets porteurs de mutations BRCA1 et leurs familles, avec des informations sur l'ensemble des facteurs de reproduction et hormonaux, devraient permettre de mieux comprendre ces phénomènes.

Mastopathies bénignes et facteurs familiaux

L'existence de *lésions prolifératives mammaires bénignes*, caractérisées par une prolifération excessive, mais non encore malignes au niveau de la portion terminale des galactophores (Lillienfield, 1963 ; Gallager et Martin, 1969) est importante à considérer. Ces lésions sont généralement considérées comme précancéreuses sur un ensemble d'arguments :

- c'est dans la même zone de jonction terminale ductulo-alvéolaire (*Terminal Ducto-Lobular Unit* : TDLU des Anglo-saxons) que se développe le plus souvent le cancer ;
- ces proliférations montrent un éventail de lésions, de la morphologie bénigne aux atypies plus sévères, y compris des zones cancéreuses ;
- des foyers de telles lésions prolifératives sont fréquemment trouvés dans les pièces opératoires de mastectomie pour cancer (Wellings et Jensen, 1973).

Plusieurs études de cohorte ont montré que les femmes avec des lésions prolifératives avaient 2 à 5 fois plus de risque de développer un cancer du sein que les femmes sans lésions prolifératives (Black et coll., 1972 ; Vorherr et Messer, 1978 ; Dupont et Page, 1985 ; Carter et coll., 1988).

Une histoire familiale de cancer du sein associée à un antécédent personnel de « lésion proliférative » constitue un facteur supplémentaire d'accroissement du risque de cancer du sein (Dupont et Page, 1985). Skolnick et coll. (1990) ont observé la présence de lésions hyperplasiques mammaires, modérées ou sévères, chez 35 % des femmes présentant une histoire familiale de cancer du sein ($p < 0,02$) par rapport aux témoins.

Plusieurs groupes ont souligné l'importance d'un déséquilibre hormonal avec hyperestrogénie et/ou insuffisance en progestérone dans la survenue de mastopathies bénignes (Ozello et Speer, 1958 ; Sitruk-Ware et coll., 1979 ; Kuttenn et coll., 1981 ; Vorherr, 1986 ; Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994), profil hormonal qui — à long terme — s'inscrit parmi les facteurs de risque hormonaux de cancer du sein. Il est donc important d'identifier un tel déséquilibre hormonal en cas de mastopathies bénignes.

Habitudes de vie pouvant modifier le risque de cancer du sein par des mécanismes hormonaux

L'obésité L'obésité augmente le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Elle est censée opérer à travers des mécanismes hormonaux en augmentant, par aromatisation de l'androgène Δ^4 -androstènedione en estrone dans le tissu adipeux, la source d'hyperproduction non contrôlée d'estrogène (Cauley et coll., 1989 ; Sellers et coll., 1992).

L'alcool La consommation de 15 g ou plus d'alcool par jour (2 à 3 verres) augmente le risque de cancer du sein d'environ 50 % (Willet et coll., 1987 ; Longnecker et coll., 1988). L'une des hypothèses évoquées est l'augmentation de la capacité hépatique d'aromatisation des androgènes circulants en œstrogènes (Lé et coll., 1984 ; Reichman et coll., 1993), en réponse à une stimulation directe de l'enzyme par l'éthanol.

QUELS CONSEILS DE PRUDENCE OU D'ÉQUILIBRATION HORMONALE

Il s'agit essentiellement comme pour les cancers sporadiques d'éviter l'hyperestrogénie (unopposed estrogen effect des Anglo-saxons), qu'elle soit endogène ou exogène.

L'hyperestrogénie d'origine endogène peut se rencontrer dans plusieurs circonstances :

Altération de la fonction gonadotrope

Cycles menstruels irréguliers, anovulatoires ou dysovulatoires, avec sécrétion d'œstradiol conservée ou haute, sécrétion de progestérone absente ou insuffisante, retentissement possible au niveau mammaire d'oedème et hyperplasie cellulaire : mastodynies et possibilité de mastopathies bénignes.

Un tel tableau nécessite d'abord un bilan étiologique à la recherche de la cause de l'altération de la fonction gonadotrope : iatrogène ? variation de poids ? maladies intercurrentes ? dysfonctionnements hypophysaire, ovarien, surrénalien ?

L'identification de la cause devrait permettre de proposer sa correction et de rétablir des cycles normaux et un équilibre hormonal satisfaisant.

En l'absence d'étiologie évidente, la prescription d'un traitement progestatif du 16^e au 25^e jour du cycle (= 10 j) rétablit l'équilibre hormonal, régularise les cycles, et devrait faire céder des signes comme la mastodynie (Vorherr, 1986 ; Plu-Bureau et coll., 1992).

Hypofertilité par anovulation ou dysovulation

Que le tableau soit une « phase lutéale courte » ou un « corps jaune inadéquat », il convient là encore d'abord d'en chercher la cause pour proposer un traitement sur des bases physiopathologiques (par exemple : traitement hypoprolactinémiant, en cas de microadénome à prolactine ; hydrocortisone, en cas d'hyperplasie surrénalienne par bloc enzymatique...).

S'il s'avère que des inducteurs de l'ovulation soient nécessaires, il conviendra de tenter d'éviter et de contrôler le plus possible l'hyperestrogénie déclenchée par de tels traitements (Fishel et Jackson, 1989). Dans le cadre des traitements classiques d'induction d'ovulation, et encore plus dans le cadre de traitement inducteur en vue d'une Fécondation In Vivo (FIV), il conviendra de limiter le nombre des cycles d'induction.

La grossesse

Etant donné le risque qui plane sur ces patientes : cancer du sein, et pour certaines, cancer de l'ovaire, il paraît raisonnable de leur conseiller de « faire leurs grossesses » précocément, lorsque cela est possible. La surveillance mammaire, clinique et mammographique, et les décisions ultérieures à prendre concernant les ovaires en seront facilitées.

Mastopathies bénignes

La survenue d'une lésion mammaire, nodule ou placard, même ayant les caractères cliniques, mammographiques, échographiques de bénignité, doit, sur ce terrain, faire l'objet d'une exérèse et d'une étude anatomopathologique, qui seule permet d'en affirmer le caractère bénin.

La bénignité affirmée, il importera de s'enquérir du terrain hormonal sur lequel la lésion est survenue et de l'existence d'éventuels troubles ovulatoires : irrégularités menstruelles, mastodynie, a- ou dysovulation d'après la courbe ménothermique. Un bilan général et endocrinien sera nécessaire pour préciser l'origine des troubles de l'ovulation (iatrogène ? hyperprolactinémie ? variations pondérales ? ovaires polykystiques ? insuffisance lutéale de préménopause....) afin d'y remédier de façon spécifique lorsque l'étiologie a pu être déterminée, et de toute façon corriger l'hyperestrogénie (Sitruk-Ware et coll., 1979, 1989 ; Kuttann et coll., 1983 ; Mauvais-Jarvis et Kuttann, 1994).

Les progestatifs ont été proposés par certaines équipes qui considèrent qu'en cas de mastopathie bénigne, ce traitement est le seul à s'adresser à la fois à la

cause : l'insuffisance en progestérone et l'hyperestrogénie, et à la *conséquence* : l'hyperplasie épithéliale. Les progestatifs sont prescrits soit 10 jours par mois à titre substitutif, soit s'il s'agit de progestatifs norstéroïdes 16 jours par cycle (10^e-25^e jour) ou 21 jours (5^e-25^e jour du cycle) à titre antigonadotrope et contraceptif (Kuttenn et coll., 1983 ; Vorherr et coll., 1986 ; Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994 ; Plu-Bureau et coll., 1994).

Habitudes de vie pouvant interférer avec la production endogène d'œstrogènes

Obésité En raison du risque augmenté de cancer du sein chez les femmes obèses après la ménopause, probablement dû au pouvoir d'aromatization des androgènes par le tissu adipeux à l'origine d'une production exagérée d'œstrogènes, la réduction de l'obésité post-ménopausique et le contrôle du poids chez les femmes en préménopause devraient être encouragés.

Estroprogestatifs et cancer du sein

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Depuis l'introduction de la pilule, il y a environ 30 ans, plus d'une cinquantaine d'études ont analysé la relation entre la contraception orale et le risque de cancer du sein. Ces études ont fait l'objet de revues récentes (Schlesselman, 1989 ; Malone et coll., 1993 ; La Vecchia et coll., 1996) et de plusieurs méta-analyses permettant d'en dresser une synthèse (Romieu et coll., 1990, Thomas, 1991a et b ; Delgado et coll., 1991). Leurs résultats sont rassurants. Globalement, le risque de cancer du sein des utilisatrices de contraception orale n'apparaît pas différent de celui des femmes qui n'ont jamais utilisé une contraception orale.

Cependant, certains sous-groupes à risque ont pu être mis en évidence grâce aux études épidémiologiques à grande échelle organisées depuis le milieu des années 1980, analysant de manière plus approfondie les femmes de moins de 45 ans (Olsson, 1989 ; Schlesselman, 1990 ; Romieu et coll., 1990 ; Harlap, 1991 ; Thomas, 1991 ; Malone et coll., 1993 ; Brinton et coll., 1995). Thomas (1991) a rapporté un risque relatif de cancer du sein de 1,16 chez les femmes de ≤ 45 ans pour toute utilisation d'œstroprogestatifs à partir de 13 études cas-témoins (Kelsey et coll., 1978 ; Vessey et coll., 1983 ; Janerich et coll., 1983 ; Rosenberg et coll., 1984 ; Paul et coll., 1986 ; Miller et coll., 1986 ; Lee et coll., 1987 ; Ravnihar et coll., 1988 ; Miller et coll., 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Stanford et coll., 1989 ; WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1990 ; Wingo et coll., 1991 et 1993) et un risque relatif de 1,42 pour les utilisations prolongées à partir de 12 études cas-contrôle (Kelsey et coll., 1978 ; Janerich et coll., 1983 ; Miller et coll., 1986 ; Meirik et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; UK National Case-Control Study Group 1989 ; Jick et coll., 1989 ; WHO Collaborative Study

of *Neoplasia and Steroid Contraceptives* 1990 ; Wingo et coll., 1991). Le calcul des risques relatifs de Romieu et coll. (1990) à partir de 8 études cas-témoins est à peu près identique (Pike et coll., 1981 ; Janerich et coll., 1983 ; Miller et coll., 1986 ; Meirik et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Olsson et coll., 1989).

Une augmentation des risques est aussi relevée par Thomas (1991) lors d'utilisation prolongée avant la première grossesse menée à terme à partir de 15 études cas-témoins (Paffenbarger et coll., 1980 ; Pike et coll., 1981 ; Rosenberg et coll., 1984 ; Miller et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; *UK National Case-Control Study Group* 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Olsson et coll., 1989 ; Lund et coll., 1989 ; *WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives* 1990). La méta-analyse de Romieu et coll. (1990) estime cette augmentation à 1,7 (1,4-2,2) pour 4 années d'utilisation avant le premier enfant, par comparaison aux femmes n'ayant jamais utilisé la pilule à partir de 8 études (Pike et coll., 1981 ; Stadel et coll., 1985 ; Meirik et coll., 1986 ; Miller et coll., 1986 ; McPherson et coll., 1987 ; Miller et coll., 1989 ; Jick et coll., 1989 ; Olsson et coll., 1989) chez les femmes de moins de 45 ans.

Les résultats de White et coll. (1994) confirment cet effet des contraceptifs oraux utilisés tôt pendant la vie de reproduction et notamment dans les 5 ans suivant la ménarche (Stoll 1989, White et coll., 1994).

Une méta-analyse récente (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1996a, b) de 54 études réalisées dans 25 pays, a mis en évidence une augmentation transitoire du risque de cancer mammaire au cours de la prise d'estroprogestatifs ou dans les 10 années qui la suivent, ce risque disparaissant ultérieurement. Là encore, c'est l'exposition chez les femmes jeunes qui semble agir par la promotion ou la progression possible de lésions pré-existantes. Cette observation est importante à noter en ce qui concerne les femmes ayant un risque héréditaire de cancer, et qui présentent donc déjà une altération génétique.

L'interprétation de ces résultats est encore largement débattue (Plu-Bureau, 1995, Plu-Bureau et Le, 1997) : existe-t-il une relation causale entre l'utilisation d'une contraception orale et la survenue d'un cancer du sein ? ou bien cette association est-elle le reflet de facteurs de confusion non pris en compte dans ces analyses, par exemple une surveillance médicale plus importante se traduisant par un nombre de mammographies plus élevé chez les utilisatrices de contraception orale (Skegg, 1988) ? A cet égard, les développements les plus récents de la *Nurses' Health Study* (Colditz 1994) sont intéressants, car ils évaluent directement la mortalité en relation avec la contraception orale. Aucune élévation de la mortalité par cancer du sein n'est mise en évidence par ces auteurs même pour les longues durées d'utilisation de contraception orale.

Il semble toutefois que l'utilisation prolongée de la pilule à un jeune âge ou avant la première grossesse menée à terme soit associée à un risque significativement augmenté de cancer du sein. Ces deux périodes sont des phases particulières de susceptibilité mammaire.

Les événements reproductifs et hormonaux survenant tôt dans la vie sont considérés comme de possibles facteurs de risque à long terme de cancer du sein (Hendersson et coll., 1982, Kelsey et coll., 1993). La proportion de cellules épithéliales des canaux mammaires en replication augmente de façon considérable au moment de la puberté pour diminuer ensuite lorsque les cellules deviennent différenciées, notamment lors de la première grossesse (Calaf et coll., 1982, Russo et coll., 1980, 1982, 1987). Ainsi, la période immédiatement après la ménarche ou entre la ménarche et la première grossesse menée à terme semble être une période critique pendant laquelle des altérations génétiques pourraient intervenir au moment de la replication des cellules épithéliales mammaires (Paffenbarger et coll., 1977). Les modèles de rongeurs suggèrent une plus grande susceptibilité aux tumeurs mammaires induites par des carcinogènes chimiques dans ces périodes de prolifération cellulaire active. Il semble donc que la période avant la première grossesse menée à terme puisse être une période de susceptibilité particulière à certains effets des contraceptifs oraux.

Peu d'études ont analysé directement le risque de cancer du sein en fonction du type de pilule (WHO 1986, 1991, Stanford et Thomas, 1993, Chilvers et coll., 1994). Deux points seraient pourtant importants à clarifier : le rôle du contenu en œstrogènes des contraceptifs oraux et celui du climat hormonal, c'est-à-dire de l'équilibre œstrogénostatif (Spira et Plu-Bureau, 1993). On ne dispose que de trois études ayant analysé le risque de cancer du sein en fonction des doses d'œstrogènes contenues dans les différentes spécialités (*UK National Case-Control Study Group* 1989 ; Bernstein et coll., 1990 ; Rookus et Van Leeuwen, 1994). Dans les deux études les plus anciennes, le risque de cancer du sein est moins élevé pour les pilules les plus faiblement dosées (< 50 µg d'éthinyl-oestradiol) comparées aux pilules plus fortement dosées en œstrogènes. Mais la différence de résultats entre ces deux catégories est soit à la limite de la signification (*UK National Case-Control Group* 1989), soit non significative (Bernstein, 1990). Ces études ne disposent que de faibles effectifs pour les longues durées d'utilisation. L'étude néerlandaise (Rookus et Van Leeuwen, 1994), plus récente, ne confirme pas ces résultats ; au contraire, le risque de cancer du sein est significativement plus élevé pour les pilules faiblement dosées en œstrogènes (< 50 µg). Des études complémentaires sont nécessaires afin de clarifier ces résultats contradictoires.

Le risque de cancer du sein en fonction du climat hormonal induit par les différents contraceptifs oraux est encore rarement étudié. Deux études (Pike et coll., 1983 ; White et coll., 1994) ont trouvé une augmentation du risque de cancer du sein avec l'utilisation des pilules dites « à haut potentiel progestatif ». Cependant la classification de ces auteurs est largement discutée, car

elle est fondée uniquement sur les effets endométriaux des différentes pilules et notamment le test de Swyer de valeur très contestée. Les pilules considérées comme fortement dosées en progestatif dans l'étude de Pike et coll. (1983) sont en fait, surtout fortement dosées en œstrogènes. Ces résultats reposent en outre sur de très faibles effectifs, et n'ont pas été confirmés (Stadel, 1985).

Le climat hormonal des différentes contraceptions orales peut être indirectement étudié en analysant l'effet des progestatifs utilisés seuls, largement prescrits en France, sur le risque de cancer du sein. Plu-Bureau et coll. (1994) ont réalisé une étude de cohorte analysant la relation entre l'utilisation de progestatifs et le risque de cancer du sein chez des femmes présentant une mastopathie bénigne. Cette étude ne montre aucune augmentation du risque de cancer du sein liée à l'utilisation des progestatifs. Les résultats suggèrent, au contraire, que les dérivés de la 19-nortestostérone, utilisés à dose antigonadotrope, pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein.

QUELS CONSEILS DE PRUDENCE CONCERNANT LA CONTRACEPTION ?

Nous ne connaissons pas actuellement l'effet du cumul des risques entre facteurs héréditaires et facteurs hormonaux et si ce cumul éventuel devrait conduire à éviter l'usage de la contraception œstroprogestative, contraception qui a le mérite d'être simple, efficace, et aussi protectrice vis-à-vis du cancer de l'ovaire

Le fait que le risque de cancer du sein soit augmenté chez les femmes jeunes de moins de 45 ans, si elles ont utilisé longtemps des estroprogestatifs avant l'âge de 20 ans ou avant la première grossesse menée à terme, et de façon prolongée, c'est-à-dire à un âge où le tissu mammaire semble avoir été le plus susceptible aux œstroprogestatifs, doit toutefois être pris en compte.

Il paraît difficile, sur les bases physiopathologiques actuelles, et en l'absence de données épidémiologiques suffisantes :

- soit de recommander la contraception œstroprogestative, simplement parce qu'elle diminue le risque des cancers non héréditaires de l'ovaire, alors qu'elle semble augmenter le risque du cancer du sein chez les femmes jeunes l'utilisant avant leur première grossesse menée à terme, alors que l'on ne connaît pas encore l'effet des formules œstroprogestatives les plus récentes (Rosenblatt et coll., 1992 ; Hannaford, 1995a et b) ;
- soit de la déconseiller formellement en raison du climat « œstrogénique » et de l'augmentation du risque chez les femmes jeunes, en recommandant plutôt le recours à d'autres moyens contraceptifs dépourvus d'estrogènes : — contraception mécanique, — contraception progestative antigonadotrope (du type norstéroïde 10^e-25^e jour du cycle, soit 16 jours/arrêt 12 jours/et reprise 16 jours), cette contraception pouvant en outre corriger l'hyperestrogénie relative quand elle existe.

En revanche, il convient de garder des règles de prudence non spécifiques, en évitant :

- les pilules œstroprogestatives à climat œstrogénique dominant (Gompel et Kuttenn, 1983a ; Caillouette et Koehler, 1987 ; Van der Vange, 1988 ; Grimes et Hughes, 1989),
- les micropilules progestatives qui, dans 50 % des cas, écrêtent le pic de LH, et induisent anovulation ou dysovulation, kystes fonctionnels de l'ovaire, et un climat d'hyperestrogénie relative (Spellacy et coll., 1980 ; Detœuf et Kuttenn, 1982 ; Gompel et coll., 1983b ; Tayob et coll., 1985),
- la contraception progestative retard (acétate de medroxyprogestérone IM/3mois) dont l'effet antigonadotrope s'estompe avec le temps, et qui peut être responsable d'hyperestrogénie relative dans les dernières semaines d'activité escomptée.

Si l'on a recours au stérilet (classiquement utilisé, de préférence après que les grossesses aient eu lieu, étant donné le risque infectieux), il importe de s'assurer qu'il n'induit pas des troubles du cycle et de l'ovulation.

Dans tous les cas, il faut être vigilant devant des signes d'hyperestrogénie relative, telle une mastodynie (Plu-Bureau et coll., 1992).

Enfin, il faut certainement initier de nouvelles études sur le risque de cancer du sein sans et avec traitement œstroprogestatif dans les familles présentant les mutations BRCA1 ou BRCA2.

Traitement de la ménopause et risque de cancer du sein

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les cancers héréditaires du sein concernent surtout les femmes jeunes, mais ils peuvent aussi survenir plus tardivement. Est-il possible, chez ces patientes à risque, d'envisager un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause ?

Actuellement, il n'existe pas d'étude sur l'effet du THS chez les patientes présentant des mutations de BRCA1 ou BRCA2 (nombre limité des patientes identifiées, recul insuffisant). Seules sont disponibles et peuvent être analysées :

- les études épidémiologiques sur le cancer du sein en général, et plus particulièrement chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein,
- les études expérimentales et physiopathologiques de carcinogenèse mammaire.

En ce qui concerne le traitement de la ménopause, deux points se dégagent des études de cohorte et de méta-analyses, analysant l'association THS et cancer du sein :

- une augmentation du risque de cancer du sein associée aux longues durées d'utilisation (> 12 ans) et,

- une augmentation du risque pour certains groupes considérés « à risque » (femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein, femmes porteuses d'une mastopathie bénigne).

Ces résultats sont établis à partir d'études anglo-saxonnes étudiant principalement les traitements œstrogéniques seuls.

Le tableau 18-I présente une synthèse des principales études cas-témoins dont les résultats sont significatifs. Le tableau 18-II résume les caractéristiques générales de plusieurs études de cohorte : ces études confortent l'hypothèse d'une légère augmentation du risque de survenue d'un cancer du sein liée à une longue durée d'utilisation d'œstrogènes.

Tableau 18-I Caractéristiques générales des études cas-témoins (Plu-Bureau, 1993)

Auteurs	Année	Pays	Cas (nombre)	Témoins (nombre)	Age (ans)	RR (IC 95 %)	Population
Jick	1980	USA	97	139	45-64	3,4 (2,1-5,6)	ménopause naturelle utilisatrice actuelle
Ross	1980	USA	138	276	50-74	1,9 (1,0-3,3) 2,5 (1,2-5,6)	toutes les femmes haute dose d'œstrogènes
Hoover	1981	USA	345	611	57,3 (m)	1,4 (1,0-2,0) 1,8/	conjugués équités Haute dose tendance +
Hulka	1982	USA	199	451 (H) 852 (P)	63,2 (m) 65,2 (m)	1,7 (1,0-2,7) 1,8 (1,2-2,7)	œstrogènes injectables
Hiatt	1984	USA	119	119	37-56	2,1 (1,2-3,6)	haute dose
Brinton	1986	USA	1 960	2 258	35-74	1,5 (0,9-2,3) 3,0 (1,6-5,5)	durée longue mastopathie bénigne
La Vecchia	1986	Italie	649	875	< 75	1,8 (1,3-2,7)	toutes les femmes
Wingo	1987	USA	942	1 117	25-54	1,3 (0,9-1,9) 2,0 (1,2-3,2)	ovariectomie bilatérale 50-54 ans
Ewertz	1988	DK	491	449	< 70	2,3 (1,3-4,1)	durée > 12 ans
Kaufman	1991	USA	1 686	2 077	40-69	0,9 (0,4-2,1)	durée > 15 ans
Palmer	1991	Canada	60	1 214	< 70	1,5 (0,6-3,8)	durée > 15 ans
Yang	1992	Canada	452	481	< 75 ans	1,6 (1,1-2,5)	durée > 10 ans
Stanford	1995	USA	526	480	50-64	0,9 (0,6-1,1)	œstrogènes seuls

m : moyenne ; IC 95 % : intervalle de confiance ; RR : risque relatif estimé en terme de relation entre l'utilisation d'un traitement substitutif et la survenue d'un cancer du sein. Le risque relatif calculé correspond à l'estimation du rapport de la fréquence de cancer du sein chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif sur la fréquence de cancer du sein chez les non utilisatrices de traitement ; H : témoins hospitaliers ; P : témoins de population.

Le tableau 18-III présente les résultats de 5 méta-analyses. Il souligne l'absence d'augmentation de risque pour l'utilisation d'œstrogènes si l'on ne tient pas compte de la durée de prise. Les 3 méta-analyses les plus récentes observent une augmentation de risque pour les très longues durées d'utilisation (> 10 ans).

Par ailleurs, 2 autres éléments se dégagent de ces résultats : une augmentation du risque lorsque la dose quotidienne d'œstrogène reçue est élevée, ou lorsque l'âge augmente (Brinton et Schairer, 1993).

Tableau 18-II Caractéristiques générales des études de cohorte sur la relation entre THS et cancer du sein (Plu-Bureau, 1993)

Auteurs	Année	Pays	Nb de femmes ou PA	Cas (nombre)	Age (ans)	RR (IC 95 %)	Durée suivi (années)
Hoover	1976	USA	1 891	49	45-54	1,3 (1,0-1,7)	12
Bland	1980	USA	206 THS+ 199 THS-	7 18	37-84	NS	11
Gambrell	1983	USA	48 669 PA	69	31-92	141/100 000 TRT+ 342/100 000 TRT-	7
Hunt	1987	UK	3 198	50	45-54	1,6 (1,2-2,1)	5
Bergkvist	1989	SUÈDE	23 244	253	> 35	1,1 (1,0-1,3)	6
Mills	1989	USA	11 468	215	55 (m)	1,7 (1,1-2,6) a	6
Colditz	1995	USA	69 586	1 935	30-55	1,4 (1,2-1,7) a	16

m : moyenne ; PA : personne année ; THS+ : utilisatrice d'un traitement ; THS- : non utilisatrice d'un traitement ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; RR : risque relatif calculé par le rapport de la fréquence de cancer du sein chez les utilisatrices de THS sur la fréquence de cancer du sein chez les non-utilisatrices de THS ; NS : non significatif ; S : significatif ($p < 0,05$) ; a : uniquement chez les femmes en cours de traitement.

Tableau 18-III Synthèse des résultats de 5 méta-analyses sur la relation à risque entre THS et cancer du sein

Auteurs	Année	RR (IC 95 %) Utilisation d'œstrogènes	RR (IC 95 %) Effet de la durée d'utilisation	Antécédents familiaux de cancer du sein	Mastopathie bénigne
Armstrong	1988	1,0 (1,0-1,1)	Pas d'effet durée	1,3 (0,8-1,9)	—
Dupont	1991	1,1 (1,0-1,2)	—	—	1,2 (0,9-1,5)
Steinberg	1991	1,0	1,3 (1,2-1,6) durée > 15 ans	3,4 (2,0-6,0)	1,7 (1,2-2,3)
Sillero-Arenas	1992	1,1 (1,0-1,1)	1,2 (1,1-1,4) durée > 12 ans	—	—
Colditz	1993	1,0 (0,9-1,1)	1,2 (1,1-1,4) durée ≥ 10 ans 1,5 (1,0-2,3) durée ≥ 20 ans	1,1 (0,7-1,6)	1,1 (0,9-1,4)

Certains groupes à risque ont été plus particulièrement analysés :

- Le groupe le plus important à considérer est constitué par les femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein. Sur les 3 méta-analyses ayant étudié ce facteur, une seule, celle de Steinberg et coll. (1991) trouve une augmentation du risque significative : RR 3,4 (2,0-6,0 ; I.C.95 %) (Tableau 18-III) par rapport aux femmes non traitées.
- Les femmes porteuses de mastopathies bénignes, facteur de risque classique de cancer du sein, ont été observées dans l'étude longitudinale de Dupont et Page en 1989. Ces auteurs ont montré que le risque relatif de cancer du sein variait en fonction du type histologique de la mastopathie et qu'il atteignait 11 en cas d'hyperplasie atypique associée à une histoire familiale de cancer du

sein. Sur ces mêmes données, ces auteurs ont montré que la prise d'œstrogènes conjugués à la dose de 0,625 mg ne provoquait pas d'accroissement supplémentaire du risque de cancer du sein. Pour ces auteurs, ce type d'œstrogénothérapie n'est pas contre-indiqué chez les femmes ayant un antécédent de pathologie mammaire bénigne. Par contre, Steinberg et coll. (1991), regroupant les données de la littérature, constatent un risque significativement augmenté pour ce groupe de femmes : RR 1,7 (1,2-2,3 ; I.C. 95 %) (Tableau 18-III et 18-IV). Deux autres méta-analyses ne confirment pas ce résultat (Tableau 18-III).

Tableau 18-IV Effet du traitement substitutif œstrogénique sur le risque relatif de cancer du sein (stratifié par facteurs de risque) (Steinberg et coll., 1991)

Type de stratification		RR (95 % interv. confiance)	p*	Références
Antécédents familiaux de cancer du sein	oui	3,4 (2,0-6,0)	0,003	Wallach 1959 Kaufman 1984 Nomura 1986 Brinton 1986 La Vecchia 1986
	non	1,5 (1,2-1,7)		
Nombre d'enfants	0	1,5 (1,1-2,1)	0,40	Wallach 1959 Kaufman 1984 Nomura 1986 Jick 1980 Hiatt 1984 La Vecchia 1986
	≥ 1	1,3 (1,0-1,7)		
Antécédents de mastopathie bénigne	oui	1,7 (1,2-2,3)	0,50	Wallach 1959 Kaufman 1984 Nomura 1986 Ross 1980 Wingo 1987
	non	1,4 (1,2-1,7)		
Age à la 1 ^{re} grossesse à terme (ans)	< 20	1,1 (0,6-2,0)	0,38	Kaufman 1984 Nomura 1986 Wingo 1987
	20-30	1,1 (0,9-1,5)		
	> 30	1,7 (1,0-3,0)		
				La Vecchia 1986 Kaufman 1984 Wingo 1987 La Vecchia 1986

Les résultats indiqués ci-dessus concernent exclusivement les thérapeutiques œstrogéniques seules (le plus souvent les œstrogènes conjugués équinés *per os*), la majorité des études ayant été réalisée aux États-Unis où la fréquence d'utilisation du traitement hormonal substitutif est plus élevée : 28 % aux États-Unis, 10 % en France.

Les données épidémiologiques concernant les traitements de la ménopause associant œstrogène et progestatif — le plus utilisé en France — et le risque de cancer du sein demeurent limitées, et nécessitent beaucoup de prudence dans leur interprétation en raison de problèmes méthodologiques (Tableau 18-V).

Tableau 18-V Synthèse des études analysant la relation entre cancer du sein et utilisation d'un traitement hormonal substitutif combiné œstroprogestatif

Auteurs	Année	Pays	Type d'étude (durée du suivi)	Nb. de femmes (nb. de cancer)	RR (IC 95 %)
Gambrell	1983	USA	Cohorte (6 ans)	48 669 PA {69}	0,3 (0,1-0,8)
Ewertz	1988	DK	Cas-témoins	834/786	1,36 (0,98-1,87)
Bergkvist	1989	Suède	Cohorte (5,7 ans en moyenne)	23 244 {253}	0,5 (0,2-1,8) durée < 6 mois 0,7 (0,3-1,3) durée 7-36 mois 0,9 (0,3-2,6) durée 37-72 mois 4,4 (0,9-22,4) durée > 72 mois
Kaufman	1991	USA	Cas-témoins	1 686/2 077	1,7 (0,9-3,6)
Palmer	1991	Canada	Cas-témoins	607-1 214	0,6 (0,2-1,9)
Nachtigall	1992	USA	Essai randomisé/suivi (22 ans)	168 {6}	pas de cancer du sein chez femmes traitées
Yang	1992	Canada	Cas-témoins	452/451	1,2 (0,6-2,2)
Colditz	1995	USA	Cohorte (16 ans)	28 946 PA {111}	1,41 (1,15-1,74) femmes en cours d'utilisation de traitement
Stanford	1995	USA	Cas-témoins	526-480	0,9 (0,7-1,3) 0,4 (0,2-1,0) si durée d'utilisation \geq 8 ans
Newcomb	1995	USA	Cas témoins	2 345/2 731	1,01 (0,78-1,31)

P.A. : personnes années.

Deux études ont rapporté une incidence moindre de cancer du sein chez les patientes ayant toujours utilisé des progestatifs associés aux œstrogènes que chez les femmes n'ayant pas reçu de traitement (Gambrell, 1983, Nachtigall et coll., 1992). Cependant l'interprétation de ces deux études doit être prudente en raison de problèmes méthodologiques sérieux et du nombre limité de patientes étudiées.

Cinq études cas-témoins ont montré l'absence d'association entre l'utilisation de THS combiné et le risque de cancer du sein (Ewertz, 1988 ; Kaufman et

coll., 1991 ; Palmer et coll., 1991 ; Yang et coll., 1992 ; Stanford et coll., 1995). Mais, sauf dans l'étude Stanford et coll. (1995), aucune précision n'est donnée sur les traitements antérieurs par les œstrogènes seuls.

Six études de cohorte ont été récemment publiées. Trois ne trouvent pas d'augmentation du risque (Hunt et coll., 1987 ; Rish et How, 1994 ; Schairer et coll., 1994). Colditz et coll. (1995) à partir de la *Nurses' Health Study* trouvent un risque relatif de 1,4 avec les associations estroprogestatives et 1,3 avec les œstrogènes seuls chez les femmes en cours de traitement. Mais la plupart des femmes sous traitement combiné avaient utilisé des œstrogènes seuls dans le passé, tandis que l'augmentation du risque calculé par Bergkvist et coll. (1989) n'est observé qu'après 6 ans d'utilisation et n'est pas significative.

Enfin, les 3 études les plus récentes sont discordantes entre : Colditz et coll. (1995) qui ne trouvent pas de protection assurée par l'association œstroprogestative par rapport aux œstrogènes seuls, Risch et coll. (1994) qui n'observent pas d'augmentation du risque avec les estroprogestatifs (RR 1,2 ; N.S.) et Stanford et coll. (1995) pour qui le risque de cancer du sein est 2 fois moindre chez les femmes recevant l'association (RR : 0,4) que celles recevant les œstrogènes seuls (RR : 0,9) après 8 ans de traitement.

Il convient de souligner les 3 défauts principaux de l'ensemble de ces études concernant les traitements associant œstrogènes et progestatifs :

- Ces études ont été réalisées en majorité aux États-Unis où l'habitude d'associer des progestatifs aux œstrogènes dans le THS est récente ; les durées réelles de traitements combinés sont donc courtes.
- Les patientes recevant ces associations ont, dans un grand nombre de cas, reçu auparavant des œstrogènes seuls.
- Les raisons pour lesquelles les progestatifs ont été associés ne sont jamais précisées (histoire de mastopathie bénigne ? manifestations d'hyperestrogénie ?) soulevant le doute quant à la comparabilité des groupes (Grimes, 1992).

Il n'y a donc pas de réponse à attendre actuellement des études épidémiologiques concernant le risque hormonal avec les associations estro-progestatives. Les partisans de l'association estrogène + progestogène s'appuient sur des données expérimentales, physiopathologiques et thérapeutiques :

- données expérimentales de carcinogénèse chez l'animal en faveur d'un effet promoteur de l'estradiol et protecteur de la progestérone (Revue dans Mauvais-Jarvis et coll., 1987),
- des études *in vitro* et *in vivo* d'hormonodépendance des cellules normales et cancéreuses en faveur d'un effet mitogène de l'estradiol, freiné par la progestérone et ses dérivés, qui en revanche favorisent la différenciation cellulaire (Vogel et coll., 1981 ; Vignon et coll., 1983 ; Horwitz et coll., 1985a et b ; Gompel et coll., 1986 ; Longman et Buehring, 1987 ; Potten et coll., 1988 ; Barrat et coll., 1990 ; Kuttann et coll., 1994 ; Chang et coll., 1995 ; Laidlaw et coll., 1995),

- terrain hormonal d'insuffisance lutéale pour les mastopathies bénignes à court terme (Sitruk-Ware et coll., 1977, 1979 ; Brinton et coll., 1981 ; Kuttenn et coll., 1983 ; Vorherr et coll., 1986), et pour le cancer à plus long terme (Mac Mahon et coll., 1973 ; Vorherr et Meker, 1978 ; Mauvais-Jarvis et coll., 1979 ; Cowan et coll., 1981 ; Kelsey et Berkowitz, 1988), et enfin
- l'effet bénéfique des progestatifs sur le symptôme de mastodynie et les mastopathies bénignes (Greenblatt, 1967, *Royal College of General Practitioners*, 1977 ; Vorherr et coll., 1986 ; Plu-Bureau et coll., 1992 ; Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994), et même sur le risque de cancer du sein chez des femmes atteintes de mastopathies bénignes pour Plu-Bureau et coll. (1994),
- l'effet freinateur observé dans l'évolution de certains cancers du sein, qui fait des progestatifs un traitement adjuvant largement utilisé (Horwitz et coll., 1985b ; Lundgren, 1992).

Certains auteurs plaident pour la possibilité de traitement hormonal substitutif de la ménopause quelle que soit l'existence d'autres facteurs de risque, en raison d'un meilleur pronostic des cancers survenus sous de tels traitements. En fait, il n'existe pas actuellement de consensus. Dans certaines études, le pronostic est meilleur pour les cancers apparus chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées (Hunt et coll., 1987 ; Criqui et coll., 1988 ; Bergkvist et coll., 1989 ; Strickland et coll., 1992 ; Bonnier et coll., 1995 ; Magnusson et coll., 1996 ; Willis et coll., 1996 ; DiSaia, 1996), tandis qu'une étude montre un excès de mortalité sous THS (Colditz et coll., 1995). Il n'est pas possible actuellement de savoir si le meilleur pronostic rapporté par certaines de ces études est dû à une meilleure surveillance des femmes traitées permettant un diagnostic plus précoce du cancer, ou à une caractéristique biologique des cancers apparus sous THS (Schairer, 1994).

QUELS CONSEILS DONNER CONCERNANT LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE

Il est actuellement impossible de préciser l'effet cumulé des facteurs génétiques et hormonaux chez les femmes présentant un risque probable ou certain de cancer héréditaire du sein. Aussi est-il important de prendre en compte les bénéfices du traitement œstrogénique de la ménopause en terme de qualité de vie, de protection de la minéralisation osseuse et probablement aussi en termes de protection cardiovasculaire pour chaque patiente individuellement (Ernster et coll., 1988 ; Henderson et coll., 1988b ; Lufkin, 1988 ; Hulka, 1990 ; Stampfer et coll., 1991 ; Henderson et coll., 1991 ; Goldman et Tosteson, 1991 ; Grady et coll., 1992 ; Daly et coll., 1992 ; *American College of Physicians*, 1992 ; *PEPI Trial*, 1995).

En l'absence actuelle de mise en évidence du rapport bénéfice/risque chez les femmes présentant un risque de cancer héréditaire, il n'est pas possible de déconseiller aux femmes qui le souhaitent d'avoir accès à un traitement

substitutif, même si l'attitude la plus fréquente des médecins est de ne pas prescrire de THS chez les patientes présentant des facteurs de risque de cancer du sein, quels qu'ils soient.

En cas de décision de traitement, parce que la patiente le souhaite et que les bénéfices attendus le justifient, il conviendra d'être extrêmement vigilants. Il faut donc conseiller :

- d'utiliser de petites doses d'œstrogènes
 - il faut éviter tout surdosage en œstrogènes, en choisissant de rester, s'il s'agit de l'œstradiol naturel, à des taux circulants entre 60 et 80 pg/ml, considérés comme suffisants pour la plupart des effets-cibles, et notamment osseux,
 - il est préférable de prescrire un traitement séquentiel discontinu, plus facile à contrôler,
 - il convient d'être extrêmement attentif aux signes d'hyperœstrogénie : cliniques (mastodynie, ménorragies, œdème, prise de poids), biologiques (taux hauts d'œstradiol plasmatique) et histologiques (constitution d'une hyperplasie endométriale) ;
 - enfin, il faut rappeler que, même si une polémique est née à partir d'articles très critiqués sur le plan méthodologique (Ferguson et Anderson 1981 ; Pike et coll., 1983 ; Bergkvist et coll., 1989), l'association de progestérone (ou ses dérivés) au traitement œstrogénique reste, pour la majorité des auteurs plus physiologique et plus adaptée au contrôle souhaité de l'action œstrogénique.
- une surveillance attentive et régulière
 - clinique semestrielle (examen des seins + examen gynécologique)
 - mammographique annuelle (Laya et coll., 1996).
- de suivre la population des patientes présentant un risque héréditaire de cancer du sein pour pouvoir, quelle que soit la solution retenue (abstention ou THS, quel qu'il soit), évaluer l'effet à long terme du traitement par des études de cohorte entrepris dans des centres spécialisés.

Moyens de prévention hormonale du cancer du sein

À côté des facteurs génétiques, les facteurs hormonaux sont les plus souvent cités comme facteurs de risque de cancer du sein, et parmi eux, plus particulièrement l'hyperœstrogénie relative (cf. « Vie reproductive et cancer du sein » p. 310) (Mac Mahon et coll., 1973 ; Sherman et Korenman, 1974 ; Vorherr et Messer, 1978 ; Korenman, 1980 ; Cowan et coll., 1981 ; Kelsey et Berkowitz, 1988 ; Kuttann et coll., 1990 ; Russo, 1993). L'œstradiol, qui a une action mitogène sur les cellules mammaires, pourrait jouer un rôle de « promoteur » dans la carcinogenèse mammaire.

Nous avons vu que, d'après le modèle de Moolgavkar et coll. (1980), la cellule est d'autant plus vulnérable aux facteurs « initiateurs » de carcinogenèse qu'elle est en division. Les facteurs accélérant la multiplication cellulaire

accentuent cette vulnérabilité, tandis que les agents freinant la multiplication cellulaire et favorisant la différenciation devraient pouvoir être protecteurs.

La plupart des stratégies d'hormonoprévention qui ont été évoquées pour le cancer du sein en général, et donc à majorité sporadique, ont pour principal objectif de soustraire la cellule mammaire à l'action mitogène de l'estradiol (Henderson, 1988a ; Lerner et Jordan, 1990 ; Stoll, 1991a et b ; Mauvais-Jarvis et Gompel, 1989).

Différents moyens de prévention hormonale du cancer du sein ont été proposés :

- la castration,
- les analogues de la LHRH,
- les anti-œstrogènes = le tamoxifène,
- les autres anti-œstrogènes,
- les progestatifs.

La castration

La castration par ovariectomie bilatérale ou irradiation ovarienne a été évoquée dans le cadre de la prévention chez les femmes à haut risque de cancer du sein en raison de 2 types d'observation :

- Le ralentissement de la progression tumorale obtenu dans les cancers du sein de la femme jeune par la suppression chirurgicale ou radiothérapique des sécrétions ovariennes (Beatson, 1986 ; Nissen-Meyer 1991).
- La diminution du risque de cancer du sein chez les femmes ovariectomisées à 45 ans (RR = 0,5) par rapport aux femmes ménopausées à 50 ans, et l'augmentation du risque chez les femmes ayant une ménopause tardive (RR = 2 à 55 ans ou plus) ; la diminution encore plus importante du risque chez les femmes ovariectomisées à 35 ans (RR = 0,3) (Mac Mahon et Feinlieb, 1960 ; Hirayama et Wynder, 1962 ; Mac Mahon et coll., 1973 ; Kelsey et Berkowitz, 1988 ; Irwin et coll., 1988).

Il est certain, toutefois, que la castration, si elle est acceptable chez des patientes atteintes d'une lésion ovarienne ou d'un cancer mammaire évolué, ne peut raisonnablement être proposée à des femmes encore indemnes de pathologie mammaire, dans le seul cadre de la prévention.

Analogues de la LHRH

Les agonistes de la LHRH exercent un effet de régulation négative sur les récepteurs de la LHRH et une désensibilisation avec suppression de la sécrétion des gonadotrophines, et donc de la fonction gonadique. Ils réalisent donc une castration chimique, profonde mais potentiellement réversible (Conn et Crowley, 1991 ; Schaison, 1997), et à ce titre sont utilisés dans le traitement adjuvant du cancer de la prostate, et, par certains, dans le traitement du cancer du sein de la femme non ménopausée.

Les effets de la privation œstrogénique sont intenses : bouffées de chaleur, asthénie, céphalées, perte de trophicité cutanéomuqueuse, et déminéralisation osseuse rapide. Là encore, si les effets de la castration peuvent être tolérés dans le cadre d'un traitement adjuvant de cancer du sein, ils ne sont pas acceptables dans un objectif de prévention, chez des femmes simplement considérées « à haut risque ».

Spicer et coll. (1992, 1993), Henderson et coll. (1993) ont donc suggéré d'associer aux analogues de la LHRH un traitement comportant de petites doses d'œstradiol en continu, censées éviter les effets de la « castration », et un progestatif administré de façon séquentielle espacée : tous les 4 mois. Ce traitement est proposé chez des femmes jeunes (25-40 ans) présentant soit des antécédents familiaux, soit des lésions mammaires considérées comme précancéreuses (hyperplasie avec atypies) (Spicer et coll., 1994).

Pour ces auteurs, la suppression, d'une part, des ovulations, d'autre part, de la sécrétion des hormones stéroïdes ovariennes, devrait permettre de diminuer le risque du cancer du sein de 1/3 en 5 ans, et 1/2 en 10 ans en même temps que le risque de cancer de l'ovaire de 2/3, et celui du cancer de l'endomètre de 1/6^e.

Il faut noter le caractère arbitraire de l'option estroprogestative choisie, la lourdeur d'un tel traitement qui, pour être efficace, devrait être débuté tôt dans la vie génitale et poursuivi longtemps, et enfin son coût non négligeable.

Tamoxifène et prévention du cancer du sein

EFFETS ANTICESTROGÈNES DU TAMOXIFÈNE

C'est en raison de son effet inhibiteur de l'action de l'œstradiol au niveau mammaire que l'utilisation d'un antioestrogène, le tamoxifène, a été proposée dans la prévention du cancer du sein (Cuzik et coll., 1986 ; Powles et coll., 1989 ; Fentiman et coll., 1989 ; Fentiman, 1990 ; Jordan et coll., 1991 ; Stoll, 1991 b ; Love, 1995 ; Namer, 1995).

Le tamoxifène est couramment utilisé en complément des autres traitements du cancer du sein (chirurgie, cobaltothérapie, chimiothérapie) en raison de son effet cytostatique, c'est-à-dire de ralentissement de la multiplication des cellules œstrogéno-dépendantes (Lippman et coll., 1976 ; McGuire et Horwitz, 1979 ; Osborne et coll., 1983 ; Briand et Lykkesfeld ; 1984). Il entraîne une diminution du taux des récidives de 25 à 30 % et un allongement de la survie à 5 ans. Il a en outre été constaté que l'apparition d'un second cancer du sein, dans le sein controlatéral, était moins fréquente ou plus tardive chez les femmes recevant du tamoxifène (Fornander et coll., 1989 ; Nayfield et coll., 1991 ; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* 1992) bien que le bénéfice soit moins net chez les femmes ménopausées et qu'un doute existe actuellement sur la persistance du bénéfice après 5 ans d'utilisation (Marshall, 1995 ; Houghton, 1993).

Cet effet cytostatique, constaté sur les cellules mammaires cancéreuses, l'est aussi sur les cellules mammaires normales (Malet et coll., 1988), ce qui rend son utilisation a priori intéressante dans le cadre d'une politique de prévention primaire du cancer du sein.

AUTRES MÉCANISMES D'ACTION DU TAMOXIFÈNE

Un large essai multicentrique a été lancé en Angleterre et aux États-Unis en 1992 (NSABP 1991), et plus tard en Italie. L'essai américain randomisé devait inclure 16 000 femmes présentant plusieurs des facteurs de risque connus, et recevant soit du tamoxifène (20 mg en continu), soit un placebo pendant 5 ans, avec un suivi prolongé. Cet essai a été interrompu aux États-Unis en 1994 et ultérieurement repris. La participation à ce type d'essai a été refusée dans la moitié des centres en Angleterre, et limitée aux femmes hystérectomisées en Italie.

L'utilisation d'un tel traitement chez des femmes « saines » pendant des années, mérite en effet d'être évaluée et les effets secondaires, connus ou possibles, pris en compte (Sasco, 1991 ; Williams, 1992 ; Fugh-Berman et Epstein, 1992a et b ; Touraine et Mauvais-Jarvis, 1992 ; Davidson, 1992 ; Touraine et Kuttann, 1993).

EFFETS PARADOXAUX DU TAMOXIFÈNE

Il convient de rappeler que l'action du tamoxifène n'est pas univoque et qu'il exerce, en fait, trois types d'effets :

- un effet antioestrogénique au niveau mammaire, pour lequel il est utilisé, qui permet de ralentir la multiplication cellulaire mammaire (Malet et coll., 1988 ; Jordan et Murphy, 1990) ;
- un effet antioestrogénique au niveau de l'hypothalamus bloquant le rétrocontrôle œstrogénique, entraînant chez les femmes non ménopausées une stimulation hypophysaire, l'apparition de kystes de l'ovaire (Sushan et coll., 1996 ; Cohen et coll., 1996) et une hypersécrétion des hormones ovariennes avec des taux d'estrogènes circulants pouvant atteindre 20 fois les valeurs normales (Sherman et coll., 1979 ; Ravdin et coll., 1988). Cet effet est bien sûr inopportun lorsque l'on recherche un effet antioestrogénique au niveau du sein : il ne sert en effet à rien de bloquer les récepteurs avec un antioestrogène si cet effet est contrebalancé par des taux excessifs d'estradiol circulant (Ino et coll., 1991). Il n'est donc pas judicieux d'administrer le tamoxifène chez les femmes jeunes, non ménopausées, autrement qu'en association avec un traitement antigonadotrope ;
- enfin, comme pour d'autres antihormones, le tamoxifène peut avoir en plus de ses effets antagonistes, des effets agonistes partiels, par activation du récepteur œstrogénique. Ces effets dépendent des tissus concernés. Ils peuvent être

intempestifs s'il s'agit de l'endomètre avec un risque d'hyperplasie endométriale (Dix et Jordan, 1980 ; Gottardis et coll., 1988 ; Hardell, 1988a et b ; Anzai et coll., 1989 ; Lahti et coll., 1993 ; Sasco et coll., 1995 ; Touraine et coll., 1995), ou bénéfiques s'il s'agit de la stimulation du récepteur de la progestérone au niveau mammaire (Horwitz et coll., 1978 ; Eckert et coll., 1982).

EFFETS BÉNÉFIQUES ATTENDUS DU TAMOXIFÈNE

Des effets bénéfiques de type œstrogénique du tamoxifène, concernant notamment la minéralisation osseuse (Fentiman et coll., 1988) et la protection cardiovasculaire, ont été mis en avant par les partisans d'essais de prévention. Ces effets, qui seraient bienvenus s'ils étaient réels, demandent à être confirmés :

- Alors que le tamoxifène a un effet freinateur sur la déminéralisation osseuse du rat, rien de tel n'a pu être démontré jusqu'à présent chez la femme. La plupart des études se limitent à montrer que la perte osseuse n'est pas significativement différente chez les femmes ménopausées, qu'elles soient traitées par tamoxifène ou non traitées (Fugh-Berman et Epstein 1992b). Certaines études ont semblé montrer une stabilisation au niveau de l'os trabéculaire (rachidien) mais non de l'os cortical qui prédomine au niveau du fémur, l'un des sites des fractures les plus graves.
- Sur le plan cardiovasculaire, l'estradiol a un effet protecteur. Il a donc été espéré que le tamoxifène pourrait, dans ce domaine, avoir un effet de type agoniste et reproduire cet effet bénéfique. Cet effet n'est pour l'instant pas confirmé : en ce qui concerne les paramètres lipidiques, le tamoxifène ne reproduit pas un profil œstrogénique. Certes, le taux de cholestérol total diminue le plus souvent (Love et coll., 1990), mais les modifications du HDL-cholestérol sont très variables selon les études : il peut diminuer, se maintenir ou augmenter, tandis que les triglycérides augmentent ; il ne s'agit donc pas d'un profil « protecteur ».

En Ecosse, Mc Donald et Stewart (1991) et Mc Donald et coll. (1995) ont rapporté une diminution des accidents ischémiques myocardiques chez les patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein. Toutefois, cette observation n'a pas été retrouvée par d'autres auteurs (Rutqvist et coll., 1995). A l'inverse, le risque thromboembolique est augmenté chez les patientes recevant du tamoxifène par rapport à celles sans hormonothérapie adjuvante (Saphner et coll., 1991 ; Love, 1993 ; Mc Donald et coll., 1995). Des modifications des facteurs de la coagulation dans le sens d'une hypercoagulabilité expliquent partiellement ces thromboses veineuses et artérielles.

EFFETS CANCÉROGÈNES DU TAMOXIFÈNE

- Outre ces effets sur les paramètres lipidiques et de la coagulation, le tamoxifène mérite une attention spéciale, car il a clairement un effet œstrogénique

au niveau utérin. Une hyperplasie de l'endomètre a été fréquemment observée (Sasco et coll., 1995) et le risque relatif de cancer de l'endomètre est dans certaines études multiplié par 5 (Fornander et coll., 1989 ; Fisher et coll., 1994). En fait, plus qu'une hyperplasie de l'endomètre, il s'agit d'une « atrophie glandulo-kystique » avec muqueuse amincie, mais oedème et hyperplasie du stroma, dilatation des glandes, et hyperplasie myométriale, qui évoque un effet agoniste œstrogénique partiel du tamoxifène sur les composantes tissulaires stromales et musculaires (Touraine et coll., 1995). On ne sait pas encore si l'augmentation des cancers endométriaux (Magriples et coll., 1993 ; Van Leeuwen et coll., 1994) est due aux conséquences tissulaires de l'effet œstrogénique du tamoxifène, ou s'il s'agit d'un effet *génotoxique*, le tamoxifène induisant la formation de composés d'addition sur l'ADN des tissus concernés, « adduits » dont la signification pathogène est en cours d'évaluation (Pathak et Bodell, 1994). Le pronostic souvent favorable du cancer endométrial rend peut-être ce risque acceptable chez des femmes traitées pour cancer du sein et dûment surveillées, dans la mesure où le tamoxifène a fait la preuve de son efficacité face au risque de récurrence ; il ne l'est plus chez des femmes saines dans le cadre d'un essai de prévention. Dans tous les cas, une surveillance par hystéroscopie s'impose chez les femmes traitées par tamoxifène, tandis que l'association avec un traitement progestatif séquentiel a été proposée pour contrôler l'hyperplasie endométriale.

- Les effets du tamoxifène au niveau du foie sont parmi les plus préoccupants. Le tamoxifène est responsable de tumeurs hépatiques chez le rat dans 11 à 71 % des cas selon les doses (Nayfield et coll., 1991). Récemment, la mise en évidence chez l'animal d'« adduits » (Hard et coll., 1993) semble indiquer qu'il existe un rôle potentiel carcinogène du tamoxifène au niveau hépatique (Han et Liehr, 1992). Chez la femme, les périodes de traitement par le tamoxifène ont rarement atteint 5 ans dans les premières études et il n'a pas été recherché si les atteintes hépatiques observées étaient primitives (effet du tamoxifène) ou secondaires (métastases du cancer du sein). Cependant, les observations cliniques les plus récentes de malades traitées plus de 5 ans mettent en évidence un risque cancérigène du tamoxifène au niveau du foie. Elles montrent aussi une augmentation de l'incidence d'autres cancers, en particulier des carcinomes digestifs (pancréas, intestin) chez des femmes traitées pendant plus de 5 ans par de fortes doses de tamoxifène (Rutqvist et coll., 1995). Le *Committee on Safety of Medicines* a rapporté en Angleterre plusieurs cas de défaillance hépatique fatale, et diverses complications hépato-biliaires (Ching et coll., 1992). Des cas identiques ont été rapportés à la « Food and Drug Administration ». C'est devant ces constatations que le *Medical Research Council* en Angleterre a émis les plus sérieuses réserves et souhaité ne pas participer à l'essai de prévention.

- Une association possible entre l'utilisation thérapeutique du tamoxifène et la survenue d'autres cancers a aussi été rapportée. Rutqvist et coll. (1995) ont signalé une augmentation du risque de tumeurs gastro-intestinales dans une

étude suédoise. Ils retrouvent le même effet dans d'autres essais sur des populations scandinaves et évaluent à 2-3 fois l'augmentation du risque de ces cancers après traitement par le tamoxifène.

En outre, des effets au niveau oculaire ont été signalés par Longstaff et coll. (1989).

SITUATION ACTUELLE DES ESSAIS UTILISANT LE TAMOXIFÈNE EN HORMONOPRÉVENTION DU CANCER DU SEIN

Aux Etats-Unis, l'essai commencé en avril 1992, et qui devait inclure 16 000 femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque (antécédents familiaux, nulliparité, âge tardif du premier enfant, histoire de plusieurs biopsies mammaires, lésion montrant une hyperplasie avec des atypies, cancer lobulaire in situ) a été interrompu en 1994 alors que 11 000 femmes avaient été incluses. Cette interruption était due à l'observation d'un risque accru de cancer de l'endomètre, du doute concernant l'effet carcinogène hépatique chez l'humain, et de la nécessité d'une meilleure évaluation du risque thromboembolique (Marshall, 1994, 1995a et b, Curtis et coll., 1996). Cet essai a été repris depuis avec une modification de la lettre d'information aux patientes concernant notamment la nécessité d'une surveillance endométriale.

Il apparaît donc que ces effets secondaires, peut-être acceptables chez des femmes atteintes de cancer du sein et chez qui se pose un problème de survie, méritent d'être mûrement analysés et pesés lorsqu'il s'agit de soumettre des femmes non malades pendant plusieurs années à un tel traitement, d'autant que l'ensemble des effets à long terme n'a pas été totalement évalué (Sasco, 1991 ; Fugh-Berman et Epstein, 1992a et b ; Touraine et Mauvais-Jarvis, 1992 ; Davidson, 1992 ; Williams, 1992 ; Kuttenn, Saez et Sasco, 1993 ; Bush, et coll., 1993, Kuttenn 1994, Marshall, 1994, Serin 1994, Jordan 1995, Schaffer et coll., 1995, Serin, 1995 ; Simon, 1995 ; Powles et Hickish, 1995).

En pratique, la situation se présente différemment chez les femmes pré- et post-ménopausées :

- Avant la ménopause, tout indique que le traitement par le tamoxifène introduit des perturbations de la fonction ovarienne. On observe une hyperstimulation, avec kystes de l'ovaire, perturbation des cycles et augmentation de la production des œstrogènes endogènes qui : 1) vont s'opposer à l'effet recherché du tamoxifène ; 2) risquent de favoriser la promotion d'un cancer du sein latent. Il a été montré que l'effet optimum du tamoxifène ne pouvait être obtenu que si la quantité d'œstrogènes endogènes était peu importante. Ce n'est plus le cas ici ; la prise en compte de ces effets justifie de ne pas inclure des femmes non ménopausées dans un essai de traitement par le tamoxifène.

- Après la ménopause, la situation est plus simple et le tamoxifène ne risque plus de stimuler l'ovaire et d'entraîner une hypersécrétion œstrogénique. Toutefois, étant donné la durée d'évolution du cancer sur 10 à 15 ans avant sa

détection, et sa fréquence après la ménopause, il faut savoir que l'on risque d'intervenir un peu tard, et d'exercer surtout une « tumoro-suppression », c'est-à-dire freiner un cancer non détecté mais déjà existant, plutôt qu'une véritable « prévention ».

Il restera à évaluer chez les femmes incluses dans ce programme de prévention par le tamoxifène, les risques encourus en ce qui concerne le métabolisme lipidique, les facteurs de la coagulation, le cancer de l'endomètre, la fonction hépatique et le cancer du foie, et vérifier un éventuel effet protecteur cardiovasculaire et osseux qui a été avancé sur des bases encore peu solides.

Il semble essentiel qu'une évaluation réelle des effets secondaires du tamoxifène — dont l'ampleur semble jusqu'à présent avoir été sous-estimée — soit réalisée et qu'elle le soit d'abord dans la population soumise au tamoxifène comme thérapeutique adjuvante du cancer du sein.

Après une large consultation de spécialistes, la Fédération française nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) a pris position sur le problème des essais de prévention médicamenteuse dans le cancer du sein et publié des recommandations concernant les essais de prévention médicamenteuse dans le cancer du sein (FNCLCC 1994) :

(...) Le tamoxifène, médicament très actif dans le cancer du sein (avec un risque acceptable) n'a pas fait la preuve de son efficacité pour la prévention chez les femmes n'ayant pas de facteur de risque histologique. Il n'est ni légitime, ni réglementaire de prescrire du tamoxifène dans ce cadre, hors essai thérapeutique.

- Avant la ménopause : la FNCLCC ne recommande pas l'utilisation du tamoxifène et n'accepterait pas en l'état actuel de la science de se porter promoteur d'un essai de prévention.
- Après la ménopause : la FNCLCC considère que les éléments ne sont pas réunis pour débiter un essai en France qui devrait tenir compte des premiers résultats des essais actuellement en cours. Cependant, il existe, chez une femme pour mille de la population générale, des états précancéreux qui multiplient de façon importante (5 fois au moins) le risque d'avoir un cancer du sein. Pour cette population, il n'y a pas de consensus sur la meilleure attitude thérapeutique, et la FNCLCC indique, qu'en dehors d'un essai thérapeutique, il n'est pas légitime ni réglementaire de prescrire du tamoxifène dans la prévention primaire du cancer du sein.

Par contre, la FNCLCC estime qu'il y a place pour des essais prospectifs dans ce cadre et plus particulièrement pour les carcinomes lobulaires in situ et les hyperplasies épithéliales avec atypies survenus après la ménopause. Si le consentement éclairé permet une pleine information et une adhésion sur le long terme des patientes, la FNCLCC accepterait de se porter promoteur de tels essais qui peuvent et doivent être menés en collaboration avec les institutions nationales et européennes (...).

Autres possibilités d'hormonoprévention

Compte tenu des effets secondaires du tamoxifène :

- effets agonistes sur certains tissus cibles (utérus, foie...),
- blocage exercé sur le rétrocontrôle œstrogénique au niveau hypothalamique chez les femmes jeunes, à l'origine d'une hypersécrétion d'estrogènes,
- pouvoir carcinogène au niveau de l'endomètre, possiblement au niveau du foie, et peut-être d'autres tissus,
- effets sur la coagulation, responsable d'une augmentation du risque thromboembolique,

des recherches de solutions alternatives ont été menées et se sont orientées dans plusieurs directions : antiœstrogènes, analogues de la LHRH et progestatifs.

ADMINISTRATION LOCALE DE 4-HYDROXYTAMOXIFÈNE

Après avoir vérifié que le 4-hydroxytamoxifène, le métabolite actif du tamoxifène, pouvait passer à travers la peau et être concentré au niveau des récepteurs du tissu mammaire, Kuttenn et Mauvais-Jarvis (1985) et Mauvais-Jarvis et coll. (1986) ont proposé son utilisation locale, par voie percutanée au niveau du sein, permettant ainsi :

- d'éviter le cycle entérohépatique, le métabolisme hépatique et la diffusion systémique du produit,
- de diminuer les doses administrées, et obtenir des taux circulants très faibles (100 fois moindre qu'avec le tamoxifène),
- et enfin de réaliser un rapport des concentrations locales/systémiques optimisé (Mauvais-Jarvis et coll., 1988 ; Malet et coll., 1988 ; Kuttenn et coll., 1989).

Il a été montré que l'administration de 4-hydroxytamoxifène par voie percutanée au niveau mammaire, avant des biopsies mammaires, diminuait le nombre des mitoses observées sur des prélèvements réalisés au niveau du tissu mammaire (Pujol et coll., 1995).

Les essais cliniques de détermination de l'effet antiœstrogène du 4-hydroxytamoxifène sur des critères subjectifs (échelle d'intensité de la mastodynie) et objectifs (IRM) sont en cours d'évaluation, ainsi que la détermination des doses efficaces.

RECHERCHE D'AUTRES ANTIOESTROGÈNES

D'autres antiœstrogènes ont été étudiés tels que le droloxifène, le torémifène, le raloxifène...avec l'espoir d'améliorer le rapport bénéfice/risque (Rochefort et Maudelonde, 1989 ; Lerner et Jordan, 1990 ; Stoll, 1991 ; Jordan, 1995).

Ces antiœstrogènes gardent toutefois en commun avec le tamoxifène l'effet agoniste et l'effet *clomid-like* du tamoxifène, mais la production d'*adduits* au niveau hépatique est plus faible (Hard et coll., 1993).

RECHERCHE D'ANTICESTROGÈNES PURS

On recherche ici des antiœstrogènes purs, c'est-à-dire strictement antagonistes, tels le ICI 164 384, et le ICI 182 780. Un des risques est la coupure métabolique de la chaîne latérale aliphatique *in vivo* transformant ces molécules en œstrogènes. Ils ont aussi de toute façon, chez la femme non ménopausée, un effet de stimulation ovarienne identique à celui du citrate de clomiphène (Wakeling 1987, 1991, 1993 ; Rochefort et Maudelonde, 1989 ; Jordan, 1995).

RECHERCHE D'UN ANTIESTROGÈNE PUR ANTIGONADOTROPE

On recherche un antiœstrogène pur qui serait en même temps antigonadotrope, propriétés espérées au début des travaux pour le ICI 182 780.

La suppression à la fois de la sécrétion et de l'effet périphérique, si elle peut être souhaitable chez la femme ayant présenté un cancer, ne peut être imposée à la femme jeune, encore en bonne santé, à seul titre préventif.

La substitution œstrogénique, bénéfique au titre du confort, serait là illogique et compétitive de l'effet bloquant périphérique recherché de l'antiœstrogène.

PROPOSITION D'ANALOGUES DE LA LHRH

La solution offerte par les analogues de la LHRH n'est pas satisfaisante car ils ont un effet antigonadotrope, mais nécessitent l'association avec une substitution stéroïdienne (E2 + P), et n'exercent pas d'effet antiœstrogénique périphérique.

Les progestatifs

C'est dans ce contexte que certains ont proposé l'utilisation des progestatifs, dans le cadre du traitement des mastopathies bénignes d'abord (Mauvais-Jarvis et coll., 1979 ; Vorherr, 1986), et qu'il a ensuite été envisagé d'évaluer leurs effets dans le cadre d'une stratégie de prévention du cancer du sein (Stoll, 1991 ; Plu-Bureau et coll., 1994), étant donné le contrôle que les progestatifs exercent à la fois

- sur la sécrétion d'œstradiol,
- et sur l'action périphérique de l'œstradiol au niveau de ses organes-cibles : sein, utérus, ...

La large utilisation des progestatifs, en France en particulier, repose essentiellement sur des arguments biologiques et expérimentaux. Les données épidémiologiques restent limitées, liées au relatif désintérêt à mener des études propres dans les pays utilisateurs, et proviennent le plus souvent d'analyses en sous-groupes, donc de puissance limitée, sur des études anglo-saxonnes planifiées dans un autre but.

Nous allons examiner les arguments en faveur de l'utilisation des progestatifs, en mentionnant aussi les quelques articles de biologie cellulaire ou d'épidémiologie, qui ont conclu que les progestatifs pouvaient ne pas avoir au niveau mammaire l'effet antioestrogénique qu'ils ont au niveau utérin, et qui sont à l'origine d'une controverse qui dure encore.

DONNÉES DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Dans les espèces animales où le cycle consiste en une phase folliculaire, la glande mammaire est essentiellement constituée d'un système galactophorique. Dans certaines espèces, les œstrogènes peuvent même induire un début de formation alvéolaire, mais des acini bien développés ne sont constatés que dans les espèces présentant une phase lutéale (Bassler, 1970). Dans tous les cas, seule l'action coopérative entre œstrogènes et progestérone aboutit à un développement véritablement harmonieux (Benson et coll., 1957, 1965).

Non seulement les cellules épithéliales sont soumises à la régulation par les hormones stéroïdes, mais l'influence des œstrogènes s'exerce aussi sur la partie mésenchymateuse de la glande qui va être transformée en conjonctif intralobulaire. Les œstrogènes stimulent la production d'oedème, riche en mucopolysaccharides, qui précède la hyalinisation et qui joue un rôle important dans la genèse de dystrophies fibrokystiques (Ozello et Speer, 1958). La progestérone s'oppose à cette action de l'estradiol sur le mésenchyme (Asboe-Hansen, 1958).

Lyons et McGinty (1941) avaient montré que l'administration d'œstrone à des lapins mâles immatures entraînait une croissance galactophorique, sans développement alvéolaire. Eisen observe les mêmes effets chez des souris castrées (1942). La prolifération dépend de la dose et de la durée d'administration. Leur excès entraîne hyperplasie épithéliale de type papillomateux, dilatations des canaux et formation de kystes, modifications comparables à celles des mastopathies fibrokystiques. En revanche, lorsque les animaux sont traités par les mêmes doses d'œstrogènes mais avec des doses croissantes de progestérone, la progestérone s'oppose à la formation de dilatations galactophoriques et favorise le développement lobulo-alvéolaire (Lyons et McGinty, 1941 ; Eisen, 1942). Si l'excès des doses et de la durée d'administration d'œstrogènes entraînent finalement des tumeurs expérimentales (Lacassagne, 1932 ; Eisen, 1942), une administration continue entraîne un taux de tumeur plus élevé que leur administration discontinue, et surtout, la progestérone peut avoir un effet protecteur en empêchant ou en retardant l'apparition de ces tumeurs.

Les études démontrant l'effet protecteur de la progestérone vis-à-vis de tumeurs induites par des agents physiques (irradiation) ou chimiques (DMBA, NMU) chez les rongeurs ont fait l'objet d'une revue par Mauvais-Jarvis et coll. (1987).

ÉTUDES PHYSIOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTALES SUR LE SEIN HUMAIN

Les données d'études « in vivo » d'histologie mammaire

Pendant la période pubertaire A la puberté, le développement du tissu mammaire qui est dépendant de l'estradiol, d'abord sécrété seul, se réalise progressivement sur plusieurs années. Lorsque s'installent les cycles ovulatoires, le sein est soumis à une sécrétion alternée d'estradiol seul, puis d'estradiol et de progestérogène.

Au cours de cycles menstruels spontanés Divers auteurs ont tenté de déterminer l'évolution du nombre des mitoses au sein du tissu mammaire au cours des phases du cycle menstruel. Ces études restent difficiles et posent souvent des problèmes d'interprétation compte tenu des contraintes éthiques limitant la taille des échantillons étudiés, de la difficulté de dater avec précision le moment du cycle par rapport à un marqueur biologique fiable comme la date de l'ovulation et non les dernières règles, de l'hétérogénéité cellulaire au sein des prélèvements biopsiques, ainsi que l'utilisation d'un index mitotique clairement identifié.

Sur des biopsies mammaires réalisées à différentes périodes du cycle, Vogel et coll. (1981) trouvent en phase folliculaire un aspect essentiellement « prolifératif » au niveau des galactophores, avec des mitoses, aspect identique à celui observé par Bässler (1970) en réponse aux œstrogènes exogènes sur les modèles animaux. En phase lutéale, les mitoses sont absentes et un aspect sécrétoire s'installe proche de celui constaté par Benson et coll., (1957, 1965) après administration de progestatifs à des animaux prétraités par des œstrogènes.

En revanche, Ferguson et Anderson (1981) ont dit observer le plus grand nombre de mitoses dans les cellules épithéliales de tissu mammaire aux jours 24 et 25 du cycle menstruel. Ils en ont conclu que la progestérogène pourrait avoir un effet mitogène. Toutefois, il faut noter que les échantillons de tissu mammaire étudiés provenaient de femmes opérées pour mastopathie bénigne, qui présentent souvent une anovulation-dysovulation. Les cycles étaient de 24 à 60 jours ; la survenue d'une ovulation, et la vérification de la réalité d'une phase lutéale, n'avaient été vérifiées ni par l'étude de la courbe de température, ni par des dosages de progestérogène plasmatique. Il n'y avait donc aucune garantie pour que la période du 14^e au 28^e jour soit une phase lutéale réelle. Des femmes sous contraception œstroprogestative avaient été insérées dans le groupe étudié. Il apparaît enfin que l'index mitotique avait été calculé par ces auteurs en additionnant les cellules en mitose et en apoptose.

Potten et coll. (1988) ont, pour leur part, observé le taux le plus important de mitoses au 21^e jour du cycle ; leur taux diminue ensuite. Ce pic au 21^e jour est trop précoce au cours de la phase lutéale pour être attribué à l'effet cumulatif de la progestérogène sécrétée. Il pourrait plutôt refléter l'effet cumulatif de l'estradiol sécrété depuis le début du cycle avant que la progestérogène n'exerce son effet optimal.

Sous traitement œstroprogestatif ou progestatif Dans une autre étude, s'adressant exclusivement à des patientes recevant une contraception œstroprogestative, Anderson et coll. (1989) ont observé une corrélation positive entre le nombre de mitoses du tissu mammaire et le pouvoir œstrogénique (faible, moyen, fort) de ces pilules. Et ils n'ont retrouvé aucune corrélation entre le nombre des mitoses et la dose de progestatif contenue dans ces pilules. Un nombre de mitoses relativement important était observé avec des micropilules progestatives, mais l'on sait que dans ces pilules le taux de progestatif est très faible et que leur utilisation est fréquemment associée avec une hyperestrogénie relative endogène qui peut être importante.

Etant donné la difficulté de « dater » le moment du prélèvement tissulaire par rapport à l'ovulation et la sécrétion de progestérone, Barrat et coll. (1990) et Chang et coll. (1995) ont adopté un protocole particulier leur permettant de savoir avec certitude si les patientes étaient soumises à une imprégnation de progestérone : les patientes ont reçu au cours de la phase folliculaire soit de l'estradiol, soit de la progestérone, ou encore un placebo, localement au niveau mammaire avant intervention pour mastopathie bénigne. Le nombre des mitoses a été compté sur les prélèvements de tissu mammaire normal réalisés lors de l'intervention. Le contrôle des stéroïdes circulants et intra-tissulaires a été réalisé. Après administration d'estradiol, à la fois la concentration d'estradiol dans le tissu mammaire et le nombre des mitoses sont élevés. Après administration de progestérone, le taux de progestérone intra-tissulaire est élevé et le nombre des mitoses faible. Ces auteurs ont conclu que la progestérone exerçait un effet antimitotique, au moins à court terme.

Données issues d'études in vitro

Les lignées mammaires cancéreuses De nombreuses études sur l'hormonodépendance du tissu mammaire ont été réalisées sur des lignées de cellules cancéreuses et ont rapporté l'effet prolifératif de l'estradiol (Lippman et coll., 1976 ; Horwitz et coll., 1978 ; McGuire et Horwitz, 1979 ; Chalbos et coll., 1982 ; Huseby, 1984 ; Briand et Lykkesfeld, 1986). Plusieurs groupes ont montré que les progestatifs R 5020 (Vignon et coll., 1983 ; Horwitz et coll., 1985a et b) et acétate de médroxyprogestérone (Murphy et coll., 1988, 1989) inhibaient clairement la croissance des cellules cancéreuses mammaires T47D hormono-dépendantes. Ces données ont justifié l'utilisation des progestatifs à fortes doses dans l'éventail des moyens d'hormonothérapie des cancers du sein à un stade avancé, avec un effet freinateur de l'évolution observé (rémissions + stabilisations) dans environ 30 % des cas (Horwitz, 1985 ; Buzdar, 1988 ; Stoll, 1991b).

Jeng et coll. (1992) ont observé une action de type œstrogénique avec des progestatifs norstéroïdes dans des cellules cancéreuses MCF 7 et T47D-A18

transfectées avec un gène d'expression pvitERE—TK—CAT¹. Il faut toutefois noter : — qu'il s'agissait de cellules cancéreuses dont on sait qu'elles peuvent présenter des mutations du récepteur de l'estradiol telles qu'il puisse se lier et être activé par des ligands autres que l'estradiol,

- que n'a pas été évalué le pouvoir antioestrogénique de ces molécules sur ces mêmes cellules, et
- qu'enfin, ce système ne peut rendre compte de l'effet antigonadotrope des progestatifs.

Enfin, Sutherland et coll. (1988), Musgrove et coll. (1991) ont montré que le progestatif acétate de medroxyprogestérone (MPA) ralentissait la croissance des lignées cancéreuses mammaires possédant des récepteurs de l'estradiol et de la progestérone, avec toutefois un effet biphasique : le progestatif entraîne une accélération transitoire des cellules qui ont déjà débuté un cycle cellulaire ; il bloque ensuite ces cellules en phase G₀ et empêche leur entrée dans de nouveaux cycles.

Il est clair qu'une extrapolation de résultats obtenus sur des lignées transformées, immortalisées in vitro, ne peut être que très prudente vers des cellules non transformées in vivo.

Les cellules mammaires normales L'effet stimulant de l'estradiol et l'effet inhibiteur de la progestérone sur les mitoses du tissu mammaire humain ont été démontrés par Welsch et coll. (1983) dans des études d'incorporation de thymidine tritiée dans des explants de tissu normal et adénomateux mammaires maintenus en culture de 2 à 8 jours.

Longman et Buehring (1987) ont montré que la progestérone ou les progestatifs, lorsqu'ils étaient ajoutés seuls ne stimulaient pas la croissance cellulaire d'explants de tissu mammaire normal. Ajoutés à l'estradiol ou à l'éthinyl-estradiol, ils ont un effet freinateur. Il est intéressant de noter que l'effet inhibiteur des progestatifs est moins marqué dans les cellules cancéreuses que dans les cellules normales. Il est possible que les cellules cancéreuses échappent aux mécanismes normaux de régulation cellulaire et soient moins sensibles à certaines actions hormonales.

Sur un système de culture de cellules mammaires humaines normales, Gompel et coll. (1986) ont montré que l'estradiol stimulait la multiplication cellulaire, tandis que les progestatifs freinaient cette multiplication et favorisaient la différenciation sécrétoire :

- observée en microscopie électronique (Gompel et coll., 1985 ; Chomette et coll., 1985, 1986),
- au niveau de l'hormono-modulation des récepteurs (Malet et coll., 1991),

1. « ERE » = Élément de Réponse à l'Estradiol du gène de la vitellogenine + « TK » = gène « promoteur » de la thymidine kinase, lié au gène CAT = Chloramphénicol Acetyl Transférase.

– et de l'activité enzymatique de la 17 β -hydroxystéroïde deshydrogénase spécifique des cellules épithéliales (Fournier et coll., 1982, 1986 ; Prud'homme et coll., 1984 ; Gompel et coll., 1986 ; Kuttenn et coll., 1992).

Deux mécanismes participant à la régulation de l'action de l'estradiol par la progestérone ont été observés tant dans les cellules mammaires humaines normales en culture que dans les tissus de fibroadénomes et de cancers mammaires.

- La progestérone et ses dérivés stimulent l'activité de l'enzyme 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, qui convertit l'estradiol en son métabolite moins actif l'estrone (Prudhomme et coll., 1984 ; Gompel et coll., 1986) ;
- La progestérone et ses dérivés diminuent le taux des récepteurs de l'estradiol (Malet et coll., 1991 ; Maudelonde et coll., 1991).

DONNÉES ISSUES D'ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Nous avons vu qu'à côté des facteurs génétiques de risque de cancer du sein, les facteurs hormonaux étaient les plus fréquemment mentionnés, et plus particulièrement le déficit en progestérone ou *unopposed estrogen effect* des Anglo-saxons (cf. « Vie reproductive et cancer du sein » p. 313).

Une insuffisance en progestérone a été rapportée comme un facteur d'hyperplasie épithéliale mammaire, souvent retrouvée chez les patientes atteintes de mastopathie bénigne (Vorherr, 1986 ; Mauvais-Jarvis et coll., 1979, 1989 et 1994) tandis que ces auteurs rapportaient l'effet bénéfique des traitements progestatifs sur les composantes « œdème » et « hyperplasie cellulaire » des mastopathies bénignes. Par ailleurs, le Collège des Praticiens généralistes anglais (1977) et Brinton et coll. (1981) ont rapporté une fréquence de survenue de mastopathies bénignes chez les femmes prenant une contraception estroprogestative d'autant moins importante que pour une même dose d'ethinyl-estradiol, la dose de progestatif était plus forte. Parallèlement, l'existence de lésions d'hyperplasie, surtout en présence d'atypies, augmente le risque de cancer du sein (Dupont et Page, 1985).

L'importance de l'équilibre sécrétoire entre estradiol et progestérone a été également évoquée à propos des modèles humains de cancérogenèse mammaire : chez les femmes qui ont survécu au bombardement atomique d'Hiroshima-Nagasaki en 1945 (Tokunaga et coll., 1979) et chez des patientes soumises pendant l'adolescence à des examens radioscopiques répétés, dans le cadre d'une surveillance d'un traitement antituberculeux (Miller et coll., 1989). Ces observations montrent que les cellules mammaires sont particulièrement susceptibles aux mutations induites par les radiations chez ces femmes jeunes irradiées pendant la période para-pubertaire ou immédiatement post-pubertaire. Cette période est caractérisée par des cycles anovulatoires, une hyperestrogénie relative sans sécrétion de progestérone. La très grande sensibilité du tissu mammaire à l'estradiol induit une prolifération rapide qui

favorise la vulnérabilité aux carcinogènes, tandis que la progestérone, en orientant les cellules vers la maturation, les exclut du pool des cellules vulnérables en division et aurait donc un rôle protecteur.

Il semble dès lors que toute situation caractérisée par un déséquilibre entre l'estradiol et la progestérone, qu'il soit endogène ou exogène, avec pour conséquence une hyperestrogénie relative, devrait être évitée ou corrigée (Ramcharan et coll., 1981).

Parmi les études épidémiologiques analysant le rôle des progestatifs en contraception ou dans le traitement de la ménopause, deux études ont rapporté une augmentation possible du risque qui serait due à la composante progestative. Ces articles ont toutefois fait l'objet de critiques méthodologiques sérieuses :

- Dans un article publié en 1983, Pike et coll. ont suggéré que les contraceptifs oraux contenant les plus fortes doses de progestatifs pouvaient augmenter le risque de cancer mammaire. Toutefois, le test de Swyer utilisé pour évaluer le pouvoir progestatif de ces pilules a été largement critiqué, ce test étant reconnu comme non spécifique. En particulier, les pilules déclarées comme possédant la dose la plus importante de progestatif étaient en fait les plus fortement dosées en estrogène. Enfin, les résultats de cette étude n'ont pas été confirmés (Stadel et coll., 1985).
- L'article de Bergkvist et coll. (1989) a été le plus controversé. Il évaluait le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées recevant des traitements substitutifs. Bien que le risque global soit 1,1, ces auteurs trouvent un risque relatif de 4,4, quand un progestatif est associé aux œstrogènes et est utilisé plus de 6 ans. Cette augmentation du risque ne repose que sur l'analyse de 10 cas de cancer du sein et elle n'est pas significative ; d'après les auteurs eux-mêmes, elle peut être due au hasard et n'a pas été confirmée depuis (Persson et coll., 1992). Mais la grande presse s'est fait l'écho de ces résultats, en oubliant à la fois leur caractère non significatif et le fait que le mode de recueil des données était critiquable.
- En revanche, une revue détaillée des données épidémiologiques disponibles, examinant les relations possibles entre exposition aux progestatifs dans le cadre de la contraception ou des thérapeutiques substitutives de ménopause et le risque de cancer du sein, n'a pas permis de mettre en évidence une association entre utilisation de progestatifs et survenue de cancer du sein (Staffa et coll., 1992 ; Clarke et Sutherland, 1993).
- Plu-Bureau et coll. (1994) ont analysé la survenue de cancer du sein dans une cohorte de femmes présentant des mastopathies bénignes, et traitées ou non par progestatifs pour leur mastopathie. Cette étude a montré une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes traitées. Cette diminution est d'autant plus nette que la période de traitement est prolongée, avec un risque relatif de 0,4 chez les femmes ayant reçu plus de 72 mois un traitement progestatif de type norstéroïde. L'effet protecteur n'est pas significatif pour les autres types de progestatif. Cette étude est actuellement poursuivie pour

analyser l'effet à long terme de ces traitements et l'effet des progestatifs autres que les norstéroïdes. Une étude du même type, mais randomisée, apparaît maintenant hautement nécessaire.

Par leur effet antigonadotrope partiel, leur effet anticestrogénique au niveau des organes cibles, les progestatifs représentent une solution qui permet de contrôler l'oedème et l'hyperplasie du tissu mammaire induits par l'hyperestrogénie, sans entraîner comme les analogues de la LHRH une hypoestrogénie profonde incompatible avec un traitement de longue durée, et sans entraîner comme le tamoxifène une hyperstimulation ovarienne et une hypersécrétion d'estradiol contraires au but poursuivi.

CANCER DE L'OVAIRE ET HORMONOPRÉVENTION

Facteurs hormonaux et de la vie reproductive modifiant le risque de cancer de l'ovaire

Concernant les facteurs hormonaux intervenant dans le risque de cancer de l'ovaire, il existe un consensus dans la littérature pour admettre que la *parité* et l'utilisation d'*œstroprogestatifs* en contraception *diminuent le risque de cancer de l'ovaire* (Byers et coll., 1983 ; Cramer et coll., 1983 ; Risch et coll., 1983 ; Nasca et coll., 1984 ; CASH Study, 1987 ; Gwinn et coll., 1990 ; Negri, 1991 ; Parazzini et coll., 1991 ; Franceschi et coll., 1991 ; Rosenblatt et coll., 1992 ; Whittemore et coll., 1992 ; Risch et coll., 1994 ; Rosenberg et coll., 1994 ; Gross et Schlesselman, 1994 ; Grimes, 1995 ; Hankinson et coll., 1995 ; Purdee, 1995 ; Lund et Cooper, 1995).

La lactation pourrait aussi avoir un effet protecteur (Nasca et coll., 1984 ; CASH Study, 1987 ; Harlow et coll., 1988 ; Hartge et coll., 1989 ; Whittemore, 1992) bien qu'il n'y ait pas de consensus dans la littérature sur ce point (Shoham, 1994). Quant au traitement substitutif de la ménopause, il ne diminue pas le risque de cancer de l'ovaire (Shoham, 1994).

A l'inverse, l'accent a été mis récemment sur une relation possible entre *inducteurs de l'ovulation* et survenue de cancer de l'ovaire par le groupe de Whittemore aux Etats-Unis (1992), à partir de 12 études américaines.

Il faut toutefois signaler que dans le groupe des familles présentant des mutations de BRCA1, étudié par Narod et coll. (1995), le risque de cancer de l'ovaire augmente de façon paradoxale avec la parité, tandis qu'une dernière grossesse tardive aurait un effet protecteur. Il est donc possible que certaines mutations ne confèrent pas une hormonodépendance similaire à celle constatée pour les cancers sporadiques.

Cancer de l'ovaire et œstrogénostatifs

Il est aujourd'hui bien établi que l'utilisation d'une contraception orale combinée diminue le risque de cancer de l'ovaire. De nombreuses études épidémiologiques ont analysé cette relation (22 études cas-contrôles : Thomas, 1991 ; La Vecchia, 1986 ; Cash Study, 1987 ; Newhouse et coll., 1977 ; Casagrande et coll., 1979 ; Annegers et coll., 1979 ; Mc Cowan et coll., 1979 ; Hildreth et coll., 1981 ; Willett et coll., 1981 ; Weiss, 1981 ; Roseberg et coll., 1982 ; Franceschi et coll., 1982 et 1991 ; Cramer et coll., 1982 ; Tzonou et coll., 1984 ; Harlow et coll., 1988 ; Wu et coll., 1988 ; Booth et coll., 1989 ; WHO Collaborative Study, 1989 ; Hartge et coll., 1989 ; Shu et coll., 1989 ; Parazzini et coll., 1991 ; Rish et coll., 1994 ; Purdee et coll., 1995 ; 4 études de cohorte : Beral et coll., 1988 ; Ramcharan et coll., 1981 ; Vessey et coll., 1987 et 1995 ; Hankinson et coll., 1995) et leurs résultats sont convergents (Hankinson et coll., 1992 : méta-analyse sur 20 études ; RR 0,64, 95 % IC 0,57-0,73). Le risque de cancer épithélial de l'ovaire est réduit d'environ 40 % par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de contraception orale. Une importante étude cas-témoins a montré que cette diminution est d'autant plus importante que la durée d'utilisation de la contraception orale est longue (*The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development* 1987). Cet effet persisterait plusieurs années (au moins 15 ans) après l'arrêt de la pilule.

La plupart des études épidémiologiques sont antérieures à 1991. Elles ne tiennent pas compte de l'utilisation de plus en plus importante des pilules plus faiblement dosées dont l'effet sur le risque de cancer de l'ovaire reste à étudier. Toutefois, dans la *WHO Collaborative Study on Neoplasms and Steroid Contraception* (Rosenblatt et coll., 1992), il semble que les formules estroprogestatives les moins dosées soient un peu moins protectrices.

Hartge et coll. (1994) ont repris l'étude de Whittemore et coll. (1992a, b, c et d) à partir des 7 études cas-contrôle qui avaient collecté des données sur les cancers familiaux : chez les femmes ayant une histoire familiale, le risque de cancer de l'ovaire est multiplié par 5 par rapport aux femmes sans antécédent familial, mais l'influence de la parité et de l'utilisation des estroprogestatifs n'a pu être évaluée sur ce groupe.

Cancer de l'ovaire, infertilité et inducteurs de l'ovulation

Le groupe de Whittemore (1992a, b, c et d) a analysé les facteurs de risque de cancer de l'ovaire à partir de 12 études américaines réalisées entre 1956 et 1986 (2 197 cancers de l'ovaire, 8 893 témoins) et attiré l'attention sur une relation possible entre inducteurs de l'ovulation et survenue de cancer de l'ovaire.

Ces auteurs retrouvent l'effet protecteur de la parité et de la contraception estroprogestative, et une augmentation du risque avec la nulliparité (RR : 2,4 si nulliparité après 15 ans d'activité sexuelle sans contraception ; 95 % I.C. : 1,0-5,5), avec l'infécondité par troubles de l'ovulation reconnus (RR : 2,1 ; 0,9-4,7), mais aussi avec les traitements de l'infécondité (RR : 2,8 ; 1,3-6,1 pour l'ensemble des femmes, c'est-à-dire avec réussite ou non du traitement) ; mais 27 (2,3-315,5) pour les seules nulligestes.

Cette étude comporte des inconnues et des biais potentiels (IFFS 1993a et b ; de Mouzon et coll., 1993, Spirtas et coll., 1993) :

- les autres facteurs de risque n'ont souvent pas été contrôlés,
- les mécanismes de l'hypofertilité ne sont pas toujours pris en compte,
- des informations manquent : âge des patientes au moment du diagnostic, type, dose, durée du traitement inducteur, délais d'apparition du cancer.

L'étude de cohorte de Rossing et coll. (1994) retrouve des données similaires : les femmes infertiles présentant des troubles ovulatoires avaient 2 fois plus de risque de cancer de l'ovaire que les femmes infertiles pour d'autres raisons [3,7 (1,4-8,1) versus 1,8 (0,6-4,3)], et 4 fois plus s'il s'agissait d'ovaires polykystiques. L'utilisation d'inducteurs de l'ovulation chez les femmes infertiles augmente le risque de plus de 2 fois, et jusqu'à plus de 7 fois pour les utilisations prolongées (> 12 mois).

- Peut-il s'agir d'un biais diagnostique chez des patientes étroitement surveillées ?
- Peut-il s'agir de la stimulation par les gonadotrophines d'une lésion préexistante ?
- Ou encore, les gonadotrophines peuvent-elles avoir un effet « promoteur », c'est-à-dire qu'en stimulant la multiplication cellulaire (Gompel, 1997) elles favorisent le risque d'erreurs au moment de la replication, ou l'intervention de carcinogènes autres ?

Mécanismes hormonaux invoqués dans la carcinogénèse ovarienne

Il existe 2 théories pour expliquer les facteurs de risque et de protection des cancers de l'ovaire :

- La théorie de « l'ovulation incessante » (Fathalla, 1971, 1972 ; Casagrande et coll., 1979) qui attribue aux microtraumatismes de l'épithélium ovarien survenus lors de l'ovulation et à la prolifération cellulaire des processus de reconstruction post-ovulatoire un potentiel carcinogène. Cette théorie expliquerait le rôle protecteur de la grossesse, l'allaitement, la contraception, qui mettent l'ovaire au repos.

- La stimulation par les gonadotrophines et ses excès, d'origine endogène ou exogène, joueraient un rôle « promoteur » (Wilson, 1958 ; Gardner, 1961 ;

Mc Gowan et Davis, 1970 ; Stadel, 1975 ; Simon et coll., 1983 ; Cramer et Welch, 1983 ; Miller et coll., 1986) comme cela a été démontré lors d'expérimentations animales.

Ceci pourrait expliquer les effets protecteurs des situations entraînant le freinage de la sécrétion hypophysaire (grossesse, estroprogestatifs), et aussi l'augmentation du risque en cas de nulliparité, infertilité, et traitements de l'infertilité, ce d'autant qu'ils auraient été inefficaces...

Il est toutefois essentiel de faire la distinction entre « l'anovulation » de la grossesse et de la contraception, qui correspond à une mise au repos des ovaires, possiblement bénéfique, et l'anovulation des dystrophies ovariennes qui survient dans un contexte de rapport inadéquat (quantitatif et chronologique) de sécrétion des gonadotrophines FSH et LH, et d'hypofertilité.

Quant aux traitements inducteurs de l'ovulation, ils ajoutent au terrain de l'infertilité, l'hyperstimulation par les gonadotrophines, et éventuellement les traumatismes des ovulations multiples et/ou des ponctions à l'aiguille en cas de FIV.

En France, la communauté médicale a été alertée (Lopes, 1993a et b ; IFFS, 1993a et b ; de Mouzon et coll., 1993). Des conseils de modération concernant l'utilisation des inducteurs d'ovulation ont été émis, et le nombre de cycles de FIV remboursés par la sécurité sociale est limité à 4. Il a paru qu'une étude prospective de surveillance des femmes soumises à une induction d'ovulation n'était pas possible : difficulté d'arriver à un nombre suffisant ? importance du coût. En revanche, une étude rétrospective cas-témoin des cancers de l'ovaire, cherchant à déterminer la fréquence et l'imputabilité des traitements inducteurs d'ovulation, a commencé sous l'égide de l'INSERM.

Que recommander aux femmes ayant un risque de cancer héréditaire de l'ovaire

Pour leur contraception ?

Il convient de prendre en compte chez ces patientes l'effet des œstroprogestatifs à la fois *sur le cancer de l'ovaire* et *sur le cancer du sein*, en sachant que les études n'ont jusqu'à présent été réalisées que dans la population générale à risque de cancers de l'ovaire et du sein, et non sur les formes héréditaires de cancer.

- L'utilisation d'œstroprogestatifs entraîne une diminution du risque de cancer de l'ovaire jusqu'à 40 % en cas d'utilisation prolongée, sans que l'on sache si cet effet protecteur est retrouvé chez les femmes portant la mutation BRCA1, et à quel degré.
- En revanche, les œstroprogestatifs, s'il ne paraissent pas augmenter globalement le risque de cancer du sein dans la population générale, semblent

augmenter le risque (RR $\approx 1,4-2$) lors d'utilisation prolongée chez des femmes jeunes, commençant avant 20 ans, et avant la première grossesse menée à terme. Or, l'on sait qu'il s'agit d'une période particulière de susceptibilité mammaire aux agents carcinogènes en raison de la replication active des cellules et de leur caractère incomplètement différencié. Chez les femmes jeunes, dans l'état de nos connaissances, il paraît difficile de conseiller un traitement œstrogénostatif qui pourrait peut-être réduire de 20 à 40 % le risque de cancer de l'ovaire, mais pourrait aussi entraîner un doublement du risque de cancer du sein.

Actuellement :

- Il n'est pas possible de donner de recommandation absolue aux patientes en ce qui concerne leur contraception.
- Des conseils de prudence peuvent toutefois être prodigués :
 - En ce qui concerne le cancer du sein : éviter des pilules à climat clairement œstrogénique dominant (pilules séquentielles), ainsi que des pilules entraînant des signes cliniques ou biologiques d'hyperestrogénie.
 - Pour ce qui concerne le cancer de l'ovaire : utiliser des pilules suffisamment dosées pour exercer un freinage suffisant. Il convient donc d'éviter a) des pilules faiblement dosées (Whittemore, 1992b ; Derricks et coll., 1976 ; Scott et coll., 1978 ; Spellacy et coll., 1980 ; Piper et Kennedy, 1987 ; Van de Carr et coll., 1983), ou b) pouvant exercer un effet de rétrocontrôle partiellement positif (pilules triphasiques) avec lesquelles des kystes fonctionnels de l'ovaire ont été fréquemment observés (Caillouette et coll., 1987 ; Van Der Vange et coll., 1988 ; Grimes 1989).
- Mais surtout, des études doivent être réalisées à partir du suivi des patientes présentant un risque héréditaire de cancer de l'ovaire afin de déterminer si la prise de contraception hormonale (œstrogénostative, progestative...) modifie leur risque de survenue de cancer (Speroff et coll., 1991).

Peut-on autoriser les traitements inducteurs de l'ovulation ?

Le recours à des inducteurs d'ovulation, s'il est absolument nécessaire, ne doit se faire qu'avec la plus extrême prudence, en évitant les hyperstimulations, en limitant leur nombre. La prudence est encore plus nécessaire pour les protocoles de FIV.

Si des traitements d'induction s'avéraient néanmoins nécessaires, les patientes devraient faire l'objet de surveillance rapprochée pendant les mois et années suivantes.

Cancer héréditaire de l'ovaire : existe-t-il des moyens d'hormonoprévention « active » ?

L'ovariectomie prophylactique reste le seul geste véritable de prévention devant le risque héréditaire, important, de cancer de l'ovaire. Encore ce geste

chirurgical ne peut-il être envisagé qu'à partir de 35 ans, chez les femmes ayant pu auparavant avoir le nombre d'enfants souhaité, et doit-il être assorti d'un traitement substitutif qui réponde là encore aux exigences d'équilibre hormonal et puisse prétendre offrir une sécurité en terme de risque de cancer du sein associé (Barber, 1993).

Existe-t-il d'autres moyens ?

Les œstroprogestatifs

Si l'on considère les 2 facteurs principaux de protection vis-à-vis du risque de cancer de l'ovaire sporadique : la parité et la contraception estroprogestative, il est certain que cette dernière serait plus facile à introduire dans un programme de prévention (Grimes et Economy, 1995). Toutefois, un tel choix n'est pas simple :

- Il est préférable, pour espérer obtenir un effet protecteur, de recourir à des pilules dites normodosées, qui empêchent tout début de maturation folliculaire, contrairement aux pilules moins dosées, avec lesquelles les taux d'œstradiol endogène parfois hauts chez certaines patientes témoignent d'une persistance d'activité ovarienne, et surtout aux pilules triphasiques avec lesquelles les kystes fonctionnels ont été rapportés plus fréquents (Caillouette et Koehler, 1987 ; Van der Vange, 1988 ; Grimes et Hughes, 1989).
- Les facteurs hormonaux peuvent avoir un impact différent sur les cancers héréditaires et les cancers sporadiques (Narod et coll., 1995 ; Kerber et Slatery, 1995). Il n'y a pas actuellement de preuve que les estroprogestatifs aient un effet protecteur vis-à-vis du cancer héréditaire (Narod et coll., 1995).
- Enfin, si le risque héréditaire de cancer de l'ovaire est associé à celui de cancer du sein, cette solution de freinage ovarien par les estroprogestatifs ne peut être proposée, étant donné l'augmentation du risque de cancer du sein observée sous estroprogestatifs dans la population des femmes jeunes, qui sont les plus concernées en cas de cancers héréditaires.

Les analogues de la LHRH

Henderson, Ross et Pike (1993) ont proposé une hormonoprévention qui serait possiblement efficace sur 3 cancers : de l'endomètre, de l'ovaire et du sein (voir : « Moyens de prévention hormonale du cancer du sein », p. 326. Cette hormonoprévention serait assurée par un freinage ovarien par les agonistes de la LHRH, et une supplémentation minimale par des doses minimales d'estrogènes en continu, avec une séquence progestative de 12 à 14 jours tous les 4 mois. Pour l'instant, ni l'équilibre hormonal au niveau endométrial et mammaire, ni le retentissement au niveau des autres organes-cibles : os, peau-muqueuses-phanères, système cardio-vasculaire, psychisme, n'ont été validés.

Aucun effet protecteur n'a pour l'instant été démontré. Et il faut souligner le caractère lourd et coûteux d'un tel traitement.

Les progestatifs

Ils n'ont pas été proposés dans la littérature dans le cadre d'une hormonoprévention du cancer de l'ovaire. Ils sont en revanche utilisés dans 3 indications :

- contraception, lorsqu'existe une contre-indication cellulaire ou métabolique aux œstrogènes de synthèse per os (Kuttenn et coll., 1978 ; Conard et coll., 1997),

- tests thérapeutiques de freinage ovarien pendant 2 mois pour distinguer les kystes ovariens fonctionnels (qui disparaissent lors du freinage) des kystes organiques qui persistent et commandent l'exérèse (Tebeka, 1997),
- traitement antigonadotrope et antioestrogénique, en cas de mastopathie bénigne (Vorherr, 1986, Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994).

Les progestatifs — s'ils sont prescrits à dose antigonadotrope — s'inscrivent donc dans les moyens qui peuvent être utilisés en contraception chez les femmes à risque de cancer de l'ovaire.

Il convient de rappeler que, contrairement aux Etats-Unis, où existe seulement l'acétate de médroxyprogestérone (« MPA »), il existe en Europe 3 catégories de progestatifs :

- progestérone naturelle, et rétroprogestérone (pouvoir progestatif, mais pas antigonadotrope),
- progestatifs de synthèse (de type pregnane ou nor-pregnane) avec un pouvoir progestatif efficace, mais antigonadotrope moyen,
- progestatifs de synthèse norstéroïdes, qui sont à la fois de bons progestatifs, et des antigonadotropes puissants.

C'est certainement à cette dernière catégorie qu'il faudrait recourir.

Comment les administrer ? Les freinages les plus complets sont obtenus avec les traitements continus, qui mettent les ovaires totalement au repos, ou encore discontinus 21 jours/28 qui exercent aussi un bon freinage, en laissant la possibilité de menstruations.

Ces formules continues ou presque peuvent, toutefois, entraîner des effets secondaires : prise de poids, problèmes veineux, acné, qui en revanche restent exceptionnels avec la formule discontinue du 10^e au 25^e jour du cycle/arrêt 12 jours/reprise 16 jours, etc. (Kuttenn et coll., 1978 ; Mauvais-Jarvis et Kuttenn, 1994).

Cette formule aurait le mérite de pouvoir être utilisée dans le cadre de la protection vis-à-vis du cancer du sein et du cancer de l'ovaire et devrait alors être évaluée dans cette indication.

LES PERSPECTIVES EN MATIÈRE DE RECHERCHE

- Il est certainement important que les patientes de familles à risque de cancer héréditaire du sein et/ou de l'ovaire puissent être suivies dans des centres par des équipes multidisciplinaires susceptibles de pouvoir :

- répondre aux questions des patientes en offrant la meilleure information possible,
- discuter de façon collégiale les possibilités de traitement ou de prévention,
- assurer le suivi prospectif de ces patientes, puisque toutes les questions sont loin d'être résolues, notamment celles qui concernent l'intensité du risque lié à chacune des mutations, la variabilité de leur expression, et le cumul des facteurs génétiques et des facteurs hormonaux.
- Au cours de ce suivi, les épisodes de la vie génitale et les facteurs hormonaux connus pour modifier le risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire devront être particulièrement relevés :
 - âge de la ménarche
 - âge de la ménopause
 - nombre de grossesses
 - âge de la 1^{re} grossesse menée à terme
 - âge de la dernière grossesse menée à terme
 - nombre de FCS : âge de la patiente, durée de la grossesse
 - nombre d'IVG : âge de la patiente, durée de la grossesse
 - périodes d'allaitement : durée, âge
 - périodes d'infertilité : durée, mécanisme(s), traitement(s), leurs effets secondaires (hyperstimulation ovarienne) et leur efficacité
 - utilisation de contraception hormonale : estroprogestative, progestative microdosée, progestative macrodosée, formules (nom du produit si possible), séquences, durées, âge(s) des patientes, signes cliniques et/ou biologiques d'hyperestrogénie.
- ainsi que
 - des données morphométriques : taille, évolution du poids,
 - les habitudes alimentaires et de vie : matières grasses, alcool, tabac, sport,
 - maladies autres et leurs thérapeutiques.
- Les conseils concernant les situations à éviter ont été détaillés tout au long de ce chapitre et concernent essentiellement :
 - les situations d'hyperestrogénie, qu'elle soit endogène ou exogène, pour le cancer du sein,
 - les hyperstimulations ovariennes, pour le cancer de l'ovaire.
- En ce qui concerne les stratégies possibles d'hormonoprévention active, les moyens restent actuellement limités, soit à cause de leurs effets secondaires possibles (tamoxifène et sein), soit en l'absence actuelle de consensus (progestatifs).

Le tamoxifène

La Fédération française des centres anticancéreux a considéré :

- que les éléments n'étaient pas réunis pour entreprendre en France un essai de prévention du cancer du sein par le tamoxifène,
- qu'il était préférable d'attendre les résultats des essais entrepris dans d'autres pays : États-Unis, Angleterre, Italie, avec l'évaluation d'une part d'un effet protecteur possible, d'autre part de la survenue d'effets secondaires,

- qu'un essai, s'il était envisagé, ne pourrait s'adresser qu'aux femmes ménopausées, étant données les propriétés d'hyperstimulation ovarienne du tamoxifène, et donc d'hypersécrétion d'estrogènes chez les femmes non ménopausées (effet identique à celui du citrate de clomiphène),
- qu'un essai limité à des populations identifiées à très haut risque : existence d'un carcinome lobulaire in situ ou d'hyperplasies épithéliales avec atypies, survenus après la ménopause, pourrait en revanche être envisagé.

Les patientes identifiées comme porteuses d'une mutation responsable d'un risque héréditaire de cancer du sein pourraient représenter des candidats potentiels pour un tel essai (après la ménopause).

A l'issue des dix-huit mois de travail de l'expertise collective INSERM, plusieurs questions demeurent : les cancers survenant chez des sujets présentant la mutation BRCA1 ou BRCA2 sont-ils du même type que les cancers sporadiques ? Notamment en termes d'hormonodépendance ? Et si la teneur en récepteurs est faible, le tamoxifène peut-il exercer un effet préventif par un mécanisme anticœstrogénique ? ou faudrait-il alors « compter » sur les autres mécanismes d'inhibition de la croissance cellulaire mammaire du tamoxifène ?

Des objections au lancement d'un essai d'hormonoprévention subsistent et notamment :

- le caractère tardif, post-ménopausique, d'une telle prévention, alors qu'une politique de prévention hormonale n'a véritablement de chance d'être efficace que lorsqu'elle commence tôt, aux périodes de susceptibilité maximale des cellules mammaires, alors que le cancer héréditaire concerne plus particulièrement les femmes jeunes,
- le faible nombre des patientes concernées (mutations identifiées + ménopause) qui font qu'une telle étude devrait être multinationale.

Devant ces inconnues et ces objections il peut paraître raisonnable :

- d'attendre les résultats (bénéfice ? effets secondaires ?) des essais en cours,
- de mieux préciser l'influence des facteurs hormonaux dans l'expression des cancers héréditaires, et le caractère hormonodépendant des lésions une fois constituées, c'est-à-dire le « phénotype hormonal » de ces cancers héréditaires.

Les progestatifs

Hormis la poursuite de l'étude de Plu-Bureau et coll. (1994) sur la détermination de l'effet protecteur des progestatifs vis-à-vis du cancer du sein, sur une population de femmes considérées comme ayant une augmentation du risque car présentant des mastopathies bénignes, il n'y a pas dans la littérature d'essai envisagé concernant les progestatifs, que ce soit en hormonoprévention du cancer du sein ou du cancer de l'ovaire.

Le caractère extrêmement réduit de l'accès aux progestatifs aux Etats-Unis, qui n'ont longtemps pu disposer que de l'acétate de médroxyprogestérone

(MPA), et n'ont accès que depuis très récemment à la progestérone et à l'acétate de norethistérone, en est une explication. L'émergence d'une polémique plus récente sur l'effet potentiellement mitogène des progestatifs au niveau du tissu mammaire, née à partir d'articles très contestés au plan scientifique, est une autre explication.

Il n'en demeure pas moins que les habitudes sont différentes en Europe où l'on dispose d'une très grande variété de progestatifs, avec au moins 3 grands types de molécules pouvant répondre à un éventail de besoins différents selon la nature et l'intensité des symptômes, et où les progestatifs sont largement utilisés :

- à dose antigonadotrope en contraception lorsqu'existent des contre-indications aux œstrogènes de synthèse,
- dans les tests de freinage des kystes ovariens à visée diagnostique (organiques ? fonctionnels ?) et thérapeutique,
- et enfin, à visée antigonadotrope et antioestrogénique dans le traitement des mastopathies bénignes (dûment authentifiées) lorsqu'elles se sont développées sur un terrain d'a- ou dysovulation avec hyperestrogénie.

On peut souhaiter que des études épidémiologiques s'attachent à déterminer si un tel traitement antigonadotrope, utilisé de façon tout à fait courante chez les femmes jeunes, et qui assurerait leur contraception, ne pourrait en outre avoir un effet protecteur sur la survenue de cancer héréditaire à la fois de l'ovaire et du sein.

Remerciements Nous adressons nos plus vifs remerciements au Dr Monique Lê, au Dr Geneviève Plu-Bureau et au Pr Jean-Christophe Thalabard pour la qualité des informations, les critiques constructives et les corrections substantielles qu'ils ont apportées à ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON D, BADZIOCH M. Combined effect of familial history and reproductive factors on breast cancer risk. *Cancer* 1989 **63** : 349-353

ANDERSON TJ, BATTERSBY S, KING RJB, MC PHERSON K, GOING JJ. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 1989 **20** : 1139-44

ANDRIEU N, DUFFY SW, ROHAN TE, Lê MG, LUPORSI E, GERBER M, RENAUD R, ZARIDZE DG, LIFANOVA Y, DAY NE. Familial risk abortion, and their interactive effect on the risk of breast cancer. A combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 **72** : 744-775

ANDRIEU, N, CLAVEL F, AUQUIER A, Le MG, GAIRARD B, PIANA L, BREMOND A, LANSAC J, FLAMANT R et RENAUD R. Variation in the risk of

breast cancer associated with a family history of breast cancer according to age at onset and reproductive factors. *J Clin Epidemiol* 1993 **46** : 973-980

ANNEGERS JF, STROM H, DECKER DG, DOCKERTY MB, O'FALLON WM. Ovarian cancer : incidence and case-control study. *Cancer* 1979 **43** : 723-729

ANZAI Y, HOLINKA CF, KURAMOTO H, GURPIDE E. Stimulatory effects of 4-hydroxytamoxifen on proliferation of human endometrial adenocarcinoma cells (Ishikawa line). *Cancer Res* 1989 **49** : 2362-2365

ARMSTRONG BK. Estrogen therapy after the menopause - boon or bane. *Med J Aust* 1988 **148** : 213-214

ASBOE-HANSEN G. Hormonal effects on connective tissue. *Physiol Rev* 1958 **38** : 446-62

ASSELIN J, KELLY PA, CARON MG, LABRIE F. Control of hormone receptor levels and growth of 7,12-dimethylbenz(G)anthracene induced mammary tumors by estrogens, progesterone and prolactin. *Endocrinology* 1977 **101** : 666-671

BAIN C, SPEIZER FE, ROSNER B, BELANGER C, HENNEKENS CH. Family history of breast cancer as a risk indicator for the disease. *Am J Epidemiol* 1980 **111** : 301-308

BARBER HRK. Prophylaxis in ovarian cancer. *Cancer* 1993 **71** : 1529-1533

BARRAT J, LIGNIERES B de, MARPEAU L, LARUE L, FOURNIER S, NAHOUL K, LINARES G, GIORGI H, CONTESSO G. Effet in vivo de l'administration locale de progestérone sur l'activité mitotique des galactophores humains. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990 **19** : 269-74

BASSLER R. The morphology of hormone induced structural changes in female breast. *Curr Top Pathol* 1970 **53** : 1-89

BEATSON GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1986 **2** : 104-107 et 162-167

BENSON GK, COWIE AT, COX CP, FOLLEY SJ, HOSKING SD. Relative efficiency of hoexestrol and progesterone as oily solution and a crystalline suspensions in inducing mammary growth and lactation in early and late ovariectomized goats. *J Endocr* 1965 **31** : 157-64

BENSON GK, COWIE AT, COX CP, GOLDZVEIG SA. Effects of oestrone and progesterone on mammary development in the Guinea-pig. *J Endocr* 1957 **15** : 126-44

BERAL V, HANNAFORD P, KAY C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Lancet* 1988 **2** : 1331-1335

BERGKVIST L, ADAMI HO, PERSSON I, BERGSTROM R, KRUSEMO UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 221-228

BERGKVIST L, ADAMI M, PERSSON I, HOOVER R, SCHAIRER C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989 **321** : 293-7

BERNSTEIN L, PIKE MC, KRAILO M, HENDERSON BE. Update of the Los Angeles Study and breast cancer : 191 and 1983. In : Mann RD (eds). *Oral contraceptives and breast cancer*. London Parthenon Publishing Group 1990, 169-180

BLACK MM, BARCLAY THC, CUTLER SJ, HANKLEY BF, ASIRE AJ. Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancers. *Cancer* 1972 **29** : 338-343

BLACK WC, FLETCHER SW. Effects of estrogen on screening mammography : another complexity. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 627-628

BONNIER P, ROMAIN S, GIACALONE PL et al. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995 **85** : 11-17

BOOTH M, BERAL V, SMITH P. Risk factors for ovarian cancer : a case-control study. *Br J Cancer* 1989 **60** : 592-598

BOYLE P. Epidemiology of breast cancer. *Bailliere's Clin Oncol* 1988 **2** : 1-57

BRIAND P, LYKKESFELDT AE. Effect of estrogen and antiestrogen on the human breast cancer line MCF-7 adapted to growth at low serum concentration. *Cancer Res* 1984 **44** : 1114-1121

BRIAND P, LYKKESFELDT AE. Long term cultivation of a human breast cancer cell line, MCF-7, in a chemically defined medium. Effect of estradiol. *Anticancer Res* 1986 **6** : 85-90

BRINTON L, HOOVER R, FRAUMENI J. Interaction of familial and hormonal risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982 **69** : 817-822

BRINTON LA, DALING JR, LIFF JM et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 827-835

BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF Jr. Menopausal oestrogens and breast cancer risk : an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986 **54** : 825-832

BRINTON LA, SCHAIRER C. Estrogen replacement therapy and breast cancer risk, *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 66-79

BRINTON LA, SCHAIRER C, HOOVER RN, FRAUMENI JF. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988 **6** : 245-254

BRINTON LA, VESSEY MP, FLAVEL R, YEATES D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1981 **113** : 203

BUSH TL, HELZLSOUER KJ. Tamoxifen for the Primary Prevention of Breast Cancer : a Review and Critique of the Concept and Trial. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 233-243

BUZDAR AU. Progestins in cancer treatment. In : Stoll B.A. ed. *Endocrine Management of Cancer : Contemporary Therapy*, Karger, Basel, 1988, pp. 1-15

BYERS T, MARSCHALL J, GRAHAM S, METTLIN C, SWANSON M. A case-control of dietary and non-dietary factors in ovarian cancer. *JNCI* 1983 681-686

BYRNE C, BRINTON LA, HAILE RW et al. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *J Epidemiol* 1991 2 : 276-284

BYRNE C, BRINTON LA, HAILE RW, SCHAIRER C. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *Epidemiology* 1991 2 : 272-284

CAILLOUETTE JC, KOEHLER AL. Phasic contraceptive pills and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1987 156 : 1538-1542

CALAF G, MARTINEZ F, RUSSO IH et al. Age related variations in growth kinetics of primary human breast cell cultures. *Int Res Commun System Med Sci* 1982 10 : 551-552

CARTER CL, CORLE DK, MICOZZI MS, SCHATZKIN A, TAYLOR P. A prospective study of the development of breast cancer in 16.692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988 128 : 467-477

CASAGRANDE JT, LOUIE EW, PIKE MC, ROY S, ROSS RK, HENSEN BE. « Incessant Ovulation » and ovarian cancer. *Lancet* 1979 2 : 170-173

CASH Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987 316 : 650-655

CAULEY JA, GUTAL JP, KULLER LH, LEDONNE D, POWELL JC. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989 132 : 1120-1131

CHALBOS D, VIGNON F, KEYDAR I, ROCHEFORT H. Estrogens stimulate cell proliferation and induce secretory proteins in a human breast cancer cell line (T47D). *J Clin Endocrinol Metab* 1982 55 : 276-283

CHANG KJ, FOURNIER S, LEE TITY, de LIGNIERES B, LINARES G. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995 63 : 785-791

CHILVERS CED, SMITH SJ, and members of the UK National Case-Control Study Group. The effect of patterns of oral contraceptive use on breast cancer risk in young women. *Br J Cancer* 1994 67 : 922-923

CHING CK, SMITH PG, LONG RG. Tamoxifen-associated hepatocellular damage and agranulocytosis. *Lancet* 1992 339 : 940

CHOMETTE G, AURIOL M, TRANBALOC P, GOMPEL A, MALET C, KUTTENN F. Effect of estradiol and promegestone on human breast cell cultures. An ultrastructural study. *Path Res Pract* 1986 181 : 273-279

CHOMETTE G, GOMPEL A, MALET C, TRANBALOC P, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Les cellules épithéliales du sein humain normal en culture. Aspects ultrastructuraux et leurs variations sous l'effet d'actions hormonales (estradiol, prolactine). *Arch Anat Cytol Path* 1985 33 : 31-38

CLARKE CL, SUTHERLAND RL. Progesterin regulation of cellular proliferation : Update 1993. *Endocr Rev* 1993 1 : 132-5

COHEN I, BEYTH Y, TEPPER R, SHAPIRA J, ZAHEL Y, FIGER A, CORDOBA M, YIGAEL D, ALTARAS MM. Ovarian tumors in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996 60 : 54-58

COLDITZ GA, for the Nurses'Health Study Research Group. Oral contraceptives use and mortality during 12 years of follow-up : The Nurses'Health Study. *Ann Intern Med* 1994 120 : 821-826

COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer : Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 148 : 1473-1480

COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER D, WILLETT WC, MANSON JE, STAMPFER MJ, HENNEKENS Ch, ROSNER B, SPEIZER FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995 332 : 1589-1593

COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 88 : 365-371

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives : Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996 346 : 1713-1727

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast Cancer and hormonal contraceptives : Further results. *Contraception* 1996 54 : 1s-106s

CONARD J, DE LIGNIERES B, BASDEVANT A. La contraception hormonale. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine eds. *Médecine de la reproduction et gynécologie endocrinienne*. Flammarion, Paris, 3^e éd., 1997, pp. 515-527

CONN PM, CROWLEY WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *N Engl J Med* 1991 324 : 93-103

COULAN CB, ANNERGERS JF. Chronic anovulation may increase postmenopausal breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 1983 249 : 445-447

COWAN LD, GORDIS L, TONASCIA JA, JONES GS. Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol* 1981 114 : 209-217

CRAMER DW, HUTCHINSON GB, WELCH WR, SCULLY RE, RYAN KJ. Determinants of ovarian cancer. I. Reproductive experience and family history. *J Natl Cancer Inst* 1983 71 : 711-716

CRAMER DW, HUTCHISON GB, WELCH WR, SCULLY RE, KNAPP RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982 **307** : 1047-1051

CRAMER DW, WELCH WR. Determinants of ovarian cancer risk II Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983 **71** : 717-721

CRIQUI MH, SUAREZ L, BARRETT-CONNOR E, MCPHILLIPS J, WINGARD DL, GARBARD C. Postmenopausal estrogen use and mortality. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 606-614

CURTIS RE, BOICE JD Jr, SHRINER DA, HANKEY BF, FRAUMENI JF Jr. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 832-834

CUZICK J, WANG DY, BULBROOK RD. The prevention of breast cancer. *Lancet* 1986 **i** : 83-86

DALY E, ROCHE M, BARLOW D, GRAY A, MCPHERSON K, VESSEY M. HRT : An analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 1992 **48** : 368-400

DAVIDSON NE. Tamoxifen : Panacea or Pandora's box ? *N Engl J Med* 1992 **326** : 885-886

DE MOUZON J, COHEN J, SPIRA A. Cancer de l'ovaire et traitement de l'infécondité. A propos de l'article de Whittemore et coll. *Contracept Fertil Sex* 1993 **21** : 566-570

DELGADO-RODRIGUEZ, SILLERO-ARENAS M, RODRIGUEZ-CONTRERAS R, LOPEZ-GIGOSOS R, GALVEZ-VARGAS R. Oral contraceptives and breast cancer : A meta-analysis. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1991 **39** : 165-181

DERICKS-TAN JSE, KROG W, AKTORIES K et al. Dose-dependent inhibition by oral contraceptives of the pituitary to release LH and FSH in response to stimulation with LH-RH+. *Contraception* 1976 **14** : 171-181

DETCEUF M, KUTTENN F. Hyperestrogénie sous contraception par micropilule progestative. *Contraception - Fertilité - Stérilité* 1982 **10** : 377-380

DI SAIA Ph J, GROSEN EA, KUROSAKI T, GILDEA M, COWAN B, ANTON-CULVER H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors : A cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 **174** : 1494-1498

DIX CJ, JORDAN VC. Subcellular effects of monohydroxytamoxifen in the rat uterus : steroid receptors and mitosis. *J Endocr* 1980 **85** : 393-404

DUPONT WD, PAGE DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 769-779

DUPONT WD, PAGE DL. Menopause estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 67-72

DUPONT WD, PAGE DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 **312** : 146-51

DUPONT WD, PAGE DL, ROGERS LW, PARL FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989 **63** : 948-957

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992 **339** : 1-15

ECKERT RL, KATZENELLENBOGEN BS. Effects of estrogens and antiestrogens on estrogen receptor dynamics and the induction of progesterone receptor in MCR-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1982 **42** : 139-144

EISEN MJ. The occurrence of benign and malignant mammary lesions in rats treated with crystalline estrogen. *Cancer Res* 1942 **2** : 632-44

ERNSTER VL, BUSH TL, HOGGINS GR et al. Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use. *Prev Med* 1988 **17** : 201-223

ESPIE M. Chimio-prévention des cancers. *Bull Cancer* 1995 **82** : 181s-185s

EWERT M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark, *Int J Cancer* 1988 **42** : 832-838

FAREWELL VI. The combined effect of breast cancer risk factors. *Cancer* 1977 **40** : 931-936

FATHALLA MF. Factors in the causation and incidence of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1972 **27** : 751-768

FATHALLA MF. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia ? (Letter) *Lancet* 1971 **2** : 163

FENTIMAN IS. The endocrine prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989 **60** : 12-14

FENTIMAN IS. Breast cancer prevention with tamoxifen. *Eur J Cancer* 1990 **26** : 655-656

FENTIMAN IS, CALEFFI M, RODIN A et al. Bone mineral content of women receiving tamoxifen for mastalgia. *Br J Cancer* 1988 **60** : 262-264

FERGUSON D.P, ANDERSON TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the resting human breast. *Br J Cancer* 1981 **44** : 177-81

FISHEL S, JACKSON P. Follicular stimulation for high tech pregnancies : are we playing it safe ? *Br Med J* 1989 **299** : 309-311

FISHER B, COSTANTINO JP, REDMOND CK, FISHER ER, WICKERHAM DL, CRONIN WM. Other NSABP Contributors. Endometrial Cancer in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients : Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 527-537

FNLCC : Recommandations concernant les essais de prévention médicamenteuse dans le cancer du sein. *Centres* 1994 **45** : 1-2

FORNANDER T, RUTQVIST LE, CEDERMARK B et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer : occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989 **1** : 117-119

FOURNIER S, BRIHMAT F, DURAND JC, STERKERS N, MARTIN PM, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, a marker of breast cancer hormone dependency. *Cancer Res* 1985 **45** : 2895-99

FOURNIER S, KUTTENN F, DE CICCIO N, BAUDOT N, MALET C, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 **55** : 428-33

FRANCESCHI S, LA VECCHIA C, HELMRICH SP, MANGIONI C, TOGNONI G. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Italy. *Am J Epidemiol* 1982 **115** : 714-719

FRANCESCHI S, PARAZZINI F, NEGRI E. et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer : III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991 **49** : 61-65

FUGH-BERMAN A, EPSTEIN S. Should healthy women take tamoxifen ? *N Engl J Med* 1992 a, **327** : 1596-1597

FUGH-BERMAN A, EPSTEIN S. Tamoxifen : disease prevention or disease substitution ? *Lancet* 1992 b **340** : 1143-1145

GALLAGER HS, MARTIN JE. Early phases in the development of risk cancer. *Cancer* 1969 **24** : 1170-1178

GAMBRELL RD, MAIER RC, SANDERS BI. Decreased incidence of breast cancer in post-menopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983 **62** : 435-443

GANZ PA, DAY R, WARE JE Jr, REDMOND C, RISHER B. Base-line quality-of-life assessment in the national surgical adjuvant breast and bowel project breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1372-1382

GARDNER WU. Tumorigenesis in transplanted irradiated and non-irradiated ovaries. *J Natl Cancer Inst* 1961 **26** : 829-854

GOLDMAN L, TOSTESON A.N.A. Uncertainty about postmenopausal estrogen. *N Engl J Med* 1991 **325** : 800-802

GOMPEL A, CHOMETTE G, MALET C, SPRITZER P, PAVY B, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol-progestin interaction in normal human breast cells in culture. Ultrastructural studies. *Breast Diseases* 1985 **1** : 149-56

GOMPEL A. Inducteurs de l'ovulation. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine eds. *Médecine de la reproduction et gynécologie médicale*. Flammarion, Paris, 3^e éd., 1997, pp. 604-615

GOMPEL A, KUTTENN F, DE KERVASDOUÉ A, SITRUK-WARE R. Rôle de la composition des contraceptifs oraux dans la survenue des mastopathies bénignes. In : R. Renaud et B. Gairard (eds.). *Contraception et Sein*. Masson, Paris, 1983b, pp. 56-62

GOMPEL A, KUTTENN F. Minipilules estroprogestatives et hyperestrogénie. *Gynécologie* 1983a **34** : 21

GOMPEL A, MALET C, SPRITZER P, LALARDRIE JP, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Progesterin effect on cell proliferation and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 **63** : 1174-80

GOTTARDIS M, ERTURK E, ROSE DP. Effects of progesterone administration on N-Nitrosomethyl urea-induced rat mammary carcinogenesis. *Eur J Clin Oncol* 1985 **19** : 1479-84

GOTTARDIS M, ERTURK F, ROSE DP. Effects of progesterone administration on N Nitrosomethyl urea-induced rat mammary carcinogenesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983 **19** : 1479-1484

GOTTARDIS MM, ROBINSON SP, SATYASWAROOP PG, JORDAN VC. Contrasting actions of Tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer Res* 1988, **48** : 812-815

GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB, FOX CS, BLACK D, ETTINGER B, ERNSTER VL, CUMMINGS SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Medicine* 1992 **117** : 1016-1037

GREENBLATT RB. Progestational agents in clinical practice. *Med Sci* 1967 **18** : 37

GRIMES DA. The safety of oral contraceptives : Epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992 **166** : 1950-1954

GRIMES DA, ECONOMY KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1995 **172** : 227-235

GRIMES DA, HUGHES JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989 **73** : 1037-1039

GRIMES DA. Progestins, breast cancer, and the limitations of epidemiology. *Fertil. Steril*, 1992 **57** : 492-494

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994 **83** : 419-424

GRUBBS CJ, FARNELL DR, HILL DL, McDONOUGH KC. Chemo-prevention of N-Nitro-N-methylurea-induced mammary cancers by pretreatment with 17 β -estradiol and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1985 **74** : 927-30

GWINN ML, LEE NC, RHODES PH, LAYDE PM, RUBIN GL. Pregnancy, breast feeding and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 **43** : 559-56892

GWINN ML, LEE NC, RHODES PH, LAYDE PM, RUBIN GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990 **43** : 359-368

HAN XL, LIEHR JG. Induction of covalent DNA adducts in rodents by tamoxifen. *Cancer Res* 1992 **53** : 1360-1363

HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995 **76** : 284-290

HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ, SPENCER T.L, ROSNER B. and STAMPFER MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 708-714

HANNAFORD PC. Combined oral contraceptives : Do we know all of their effects ? *Contraception* 1995b **51** : 325-327

HANNAFORD P.C, GOLDZIEHER JW. Are low-dose oral contraceptives safer and better ? *Am J Obstet Gynecol* 1995a **172** : 1948-1950

HARD GC, IATROPOULOS MJ, JORDANS K, RADI L, KALTENBERG OP, IMONDI AR, WILLIAMS GM. Major difference in the hepatocarcinogenicity and DNA adduct forming ability between toremifene and tamoxifen in female Crl : CD (BR) rats. *Cancer Res* 1993 **53** : 4534-4541

HARDELL L. Pelvic irradiation and tamoxifen as risk factors for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988a **11** : 1432

HARDELL L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988b **2** : 563

HARLAP S Oral contraceptives and breast cancer. Cause and effect ? *J Reprod Med* 1991 **36** : 374-395

HARLOW BL, WEISS NS, ROTH GJ, CHU J, DALING JR. Case-control study of borderline ovarian tumors : reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res* 1988 **48** : 5849-5852

HARTGE P. WHITTEMORE AS, ITNYRE J, MCGOWAN L. CRAMER D, and the Collaborative ovarian cancer group. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet Gynecol* 1994 **84** : 760-764

HARTGE P, SCHIFFMAN MH, HOOVER R, MCGOWAN L, LESHER L, NORRIS HJ. A case control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989 **161** : 10-16

HENDERSON BE, PAGANINI-HILL A, ROSS RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 75-78

HENDERSON BE, ROSS RK, BERNSTEIN L. Estrogens as a cause of human cancer : the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res* 1988 **48** : 246-253

HENDERSON BE, ROSS RK, LOBO RA, PIKE MC, MACK TM. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1988 **49** : 9S-15S

HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993 **259** : 633-638

HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC, CASAGRANDE JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982 **42** : 3232

HIATT RA, BAWOL R, FRIEDMAN GD, HOOVER R. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer* 1984 **4** : 139-144

HILDRETH NG, KELSEY JL, LI VOLSI VA et al. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. *Am J Epidemiol* 1981 **114** : 398-405

HIRAYAMA T, WYNDER EL. Study of epidemiology of cancer of the breast : influence of hysterectomy. *Cancer* 1962 **15** : 28-38

HORWITZ KB, FREIBENBERG GR. Growth inhibition and increase of insulin receptors in antiestrogen-resistant T47Dco human breast cancer cells by progestins = implications for endocrine therapies. *Cancer Res* 1985a **45** : 167-73

HORWITZ KB, KOSEKI Y, MC GUIRE WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer : role of estradiol and antiestrogen. *Endocrinology* 1978 **103** : 1742-1751

HORWITZ KB, WELL I, SEDLACEK SM, D'ARVILLE CN. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer : a review. *Rec Prog Horm Res* 1985b **41** : 249-316

HOUGHTON J, RILEY D, BAUM M. The Nolvadex Adjuvant Trial Organization (NATO) and the Cancer Research Campaign (CRC) trials of adjuvant tamoxifen therapy. In : V.C. Jordan (ed.) *Long-Term Antihormonal Therapy for Breast Cancer*. Madison, WI : University Wisconsin Press, in press

HULKA BS. Hormone-replacement therapy and the risk of breast cancer. *C.A* 1990 **40** : 289-296

HUNT K, VESSEY M, MCPHERSON K, COLEMAN M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 **94** : 620-635

HUSEBY RA, MALONEY TM, MAC GRATH CM. Evidence for direct growth-stimulating effect of estradiol on human MCF-7 cells in vitro. *Cancer Res* 1984 **44** : 2654-2659

IFFS, Fertility drugs and ovarian cancer. *Fertil Steril* 1993a **60** : 406-408

IFFS, Risque de cancer de l'ovaire associé aux traitements de l'infertilité. Analyse critique d'un groupe d'experts réunis à l'initiative de l'IFFS. *Contracept Fertil Sex* 1993b 21 : 713-716

INO Y, WOLF DM, LANGAN-FAHEY SM, JOHNSON DA, RICCHIO M, THOMPSON ME, JORDAN VC. Reversible control of oestradiol stimulated growth of MCF-7 tumours by tamoxifen in the athymic mouse. *Br J Cancer* 1991 64 : 1019-1024

INOH A, KAMIYA K, FUJII Y, YOKORO K. Protective effects of progesterone and tamoxifen in estrogen induced mammary carcinogenesis in ovariectomized W/Fu rats. *Jpn Cancer Res (Gann)* 1985 76 : 699-704

IRWIN KL, LEE NC, PETERSON HB et al. Hysterectomy, tubal sterilization, and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988 127 : 1192

JANERICH DT, POLEDNAK AP, GLEBATIS DM et al. Breast cancer and oral contraceptive use : a case-control study. *J Chron Dis* 1983 36 : 639-646

JENG MH, PARKER CJ, JORDAN VC. Estrogenic potential of progestins in oral contraceptives to stimulate human breast cancer cell proliferation. *Cancer Res* 1992 52 : 6539-6546

JICK H, WALKER AM, WATKINS RN et al. Replacement estrogens and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1980 112 : 586-594

JICK SS, WALKER AM, STERGACHIS A et al. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer* 1989 59 : 618-621

JORDAN CV. Tamoxifen and Tumorigenicity : a Predictable Concern. *J Natl Cancer Inst* 1995 87 : 623-626

JORDAN VC. Alternate antiestrogens and approaches to the prevention of breast cancer. *J Cell Biochem (Suppl)* 1995 22 : 51-57

JORDAN VC, LABABIDI MK, LANGAN-FAHEY S. Suppression of mouse mammary tumorigenesis by long-term tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991 83 : 492-496

JORDAN VC, MURPHY CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as anti-tumor agents. *Endocr Rev* 1990, 11 : 578-601

KAUFMAN DW, MILLER DR, ROSENBERG L et al. Noncontraceptive estrogen use and risk of breast cancer. *JAMA* 1984 252 : 63-67

KAUFMAN DW, PALMER JR, de MOUZON J, ROSENBERG L, STOLLEY PD, WARSHAUER ME, ZAUBER AG, SHAPIRO S. Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer : results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiol* 1991 134 : 1375-1385

KELSEY JL, BERKOWITZ GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988 48 : 5615-5623

KELSEY JL, GAMMON MD, JOHN EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 15 : 36-47

- KELSEY JL, HOLFORD TR, WHITE C et al. Oral contraceptives and breast disease. An epidemiological study. *Am J Epidemiol* 1978 **107** : 236-244
- KERBER RA, SLATTERY ML. The impact of family history on ovarian cancer risk. The Utah population database. *Arch Intern Med* 1995 **155** : 905-912
- KLEDZIK GS, BRADLEY CJ, METTES J. Reduction of carcinogen induced mammary cancer. Incidence in rats by early treatment with hormones or drugs. *Cancer Res* 1974 **34** : 2953-2956
- KORENMAN SG. The endocrinology of breast cancer. *Cancer* 1980 **46** : 874-878
- KUMAR R, SUKUMAR S, BARBACID M. Activation of *ras* oncogenes preceding the onset of neoplasia. *Science* 1990 **248** : 1101-1104
- KUTTENN F, FOURNIER S, DURAND JC, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol and progesterone receptors in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 **52** : 1225-9
- KUTTENN F, FOURNIER S, SITRUK-WARE R, MARTIN P, MAUVAIS-JARVIS P. Progesterone insufficiency in benign breast disease. In : A. Angeli, H.L. Bradlow, L. Dogliotti (eds), *Endocrinology of Cystic Breast Disease*. Raven Press, New York 1983, 231-252
- KUTTENN F, GOMPEL A, MALET C, LEYGUE E, BAUDOT N, PLU G, THALABARD JC, MAUVAIS-JARVIS P. The influence of steroid hormones and antihormones on the growth and differentiation of normal human breast cells in culture. In : J. Li, S. Nandi and S.A. Li (eds), *Hormonal Carcinogenesis* Springer-Verlag Publ, New York, 1992, pp. 145-156
- KUTTENN F, MALET C, GOMPEL A, MAUVAIS-JARVIS P. Antiestrogènes et prolifération cellulaire mammaire normale humaine. In : Y. Bouchet, J. Mouriquand, M. Favier, C. Juvin (eds) *Progrès en Pathologie Mammaire*. X^e Jour. Soc. Franç. Sénologie, Masson, Paris, 1989, pp. 182-190
- KUTTENN F, MALET C, LEYGUE E, GOMPEL A, GOL R, BAUDOT N, LOUIS-SYLVESTRE C, SOQUET L, MAUVAIS-JARVIS P. Antiestrogen action of progestogens on human breast cells. 7th Int. Cong. on the Menopause. Stockholm June 20-24, 1993. In : *The modern management of the menopause. A perspective for the 21th century*. Parthenon Publ, 1994, 419-433
- KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Concentration intratumorale et métabolisme du 4-hydroxytamoxifène après administration percutanée au niveau mammaire. *C R Acad Sci (Paris)* 1985 Série III **300** : 457-462
- KUTTENN F, MOUFFAREGE A, MAUVAIS-JARVIS P. Bases hormonales de la contraception progestative discontinuée. *Nouv Presse Med* 1978 **7** : 3109-3113
- KUTTENN F. Ne pas prescrire le tamoxifène en prévention primaire du cancer du sein. *Prescrire* 1994 **14** : 357-359
- KUTTENN F, SAEZ S, SASCO L. Cancer du sein. Quelle prévention ? *Le Monde* du 16 juin 1993, p. 17 et 19

- KUTTENN F, THALABARD JC, PLU G, MAUVAIS-JARVIS P. Facteurs de risques hormonaux du cancer du sein. *Bull Cancer* 1990 **77** : 31s-38s
- LA VECCHIA C, DECARLI A, PARAZIINI F, GENTILE A, LIBERATI C, FRANCESCHI S. Non contraceptive oestrogens and the risk of breast cancer in women. *Int J Cancer* 1986 **38** : 853-858
- LA VECCHIA C, DECARLI A, FASOLI M et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract : interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 1986 **54** : 311-317
- LACASSAGNE MA. Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle soumise à des injections de folliculine. *CR Acad Sci (Paris)* 1932 **195** : 630
- LAHTI E, BLANCO G, KAUPPILA A, APAJA-SARKKINEN M, TASKINEN PJ, LAATIKAINEN T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993 **81** : 660-664
- LAIDLAW IJ, CLARKE RB, HOWEL A, OWEN AWMC, POTTEN CS, ANDERSON E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1995 **136** : 164-171
- LAYA MB, LARSON EB, TAPLIN SH, WHITE E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 643-649
- LÉ MG, HILL C, KRAMAR A, FLAMANT R. Alcoholic beverage consumption and breast cancer in a french case-control study. *Am J Epidemiol* 1984 **120** : 350-357
- LEE NC, ROSERO-BIXBY L, OBERLE MW et al. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 1987 **79** : 1247-1254
- LERNER LJ, JORDAN VC. Development of antiestrogens and their use in breast cancer : Eight Cain memorial award lecture. *Cancer Res* 1990 **50** : 4177-4189
- LILIENFELD AM. The Epidemiology of Breast Cancer. *Cancer Res* 1963 **23** : 1503-1513
- LIPPMAN ME, BOLAN G, HUFF K. The effects of estrogens and antiestrogens on hormone responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1976 **36** : 4595-4601
- LONGMAN SM, BUEHRING GC. Oral contraceptives and breast cancer. In vitro effect of contraceptive steroids on human mammary cell growth. *Cancer* 1987 **59** : 281-287
- LONGNECKER MP, BERLIN JA, ORZA MJ et al. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988 **260** : 652
- LONGSTAFF S, SIGURDSSON H, O'KEEFFE M, OGSTON S, PREECE P. A controlled study of the ocular effects of tamoxifen in conventional dosage in the treatment of breast carcinoma. *J Cancer Clin Oncol* 1989 **25** : 1805-1808

- LOPES P, MENSIER A, LAURENT FX, LABORDE O, SAGOT P, JEAN M, BARRIERE P. Cancer de l'ovaire et procréation médicalement assistée. *Contracept Fertil Sex* 1993a **21** : 412-415
- LOPES P, MENSIER A. Ovarian cancer and assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993b **51** : 171-173
- LOVE RR. Approaches to the Prevention of Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995 **80** : 1757-1760
- LOVE RR. Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990 **82** : 18-21
- LOVE RR. The national surgical adjuvant breast project (NSABP) breast cancer prevention trial revisited. *J Natl Cancer Inst* 1993 **2** : 403-407
- LOVE RR, NEWCOMB PA, WIEBE DA et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990 **82** : 1327-1332
- LUFKIN EG, CARPENTER PC, ORY SJ, MALKASIAN GD, EDMONSON JH. Estrogen replacement therapy : current recommendations. *Mayo Clin Proc* 1988 **27** : 201-223
- LUND E, COOPER GS. Childbearing and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1995 **345** : 317-318
- LUND E, MEIRIK O, ADAMI HO et al. Oral contraceptive use and premenopausal breast cancer in Sweden and Norway : possible effects of different pattern of use. *Int J Epidemiol* 1989 **18** : 527-532
- LUNDGREN S. Progestins in breast cancer treatment. *Acta Oncol* 1992 **31** : 709-722
- LYONS WR, MCGINTY DR. Effects of estrone and progesterone on male rabbit mammary glands. I Varying doses of progesterone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941 **48** : 83-9
- MAC MAHON B, COLE P, BROWN J. Etiology of human breast cancer. A review. *J Natl Cancer Inst* 1973 **50** : 21-42
- MAC MAHON B, FEINLIEB M. Breast cancer in relation to nursing and menopausal history. *J Natl Cancer Inst* 1960 **24** : 733-753
- MAGNUSSON C, HOLMBERG L, NORDEN T, LINDGREN A, PERSSON I. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res* 1996 **38** : 325-334
- MAGRIPLES U, NAFTOLIN F, SCHWARTZ PE, CARCANGIU ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993 **11** : 485-490
- MALET C, GOMPEL A, SPRITZER P, BRICOUT N, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture. *Cancer Res* 1988 **48** : 7193-7199

MALET C, GOMPEL A, YANEVA H, CREN H, FIDJI N, MOWSZOWICZ I, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Estradiol and progesterone receptors in culture normal human breast epithelial cells and fibroblasts = immunocytochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 **73** : 8-17

MALONE KE, DALING JR, WEISS NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 80-97

MARSHALL E. Tamoxifen : hanging in the balance. *Science* 1994 **264** : 1524

MARSHALL E. Tamoxifen's trials and tribulations. *Science* 1995a **270** : 910

MARSHALL E. Long-term tamoxifen trial halted. *Science* 1995b **270** : 1562

MAUDELONDE T, LAVAUD P, SALAZAR G, LAFFARGUE F, ROCHEFORT H. Progestin treatment depresses estrogen receptor but not cathepsin D levels in needle aspirates of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1991 **19** : 95-102

MAUVAIS-JARVIS P, GOMPEL A. La prévention hormonale du cancer du sein. In : *Hormones et sein : en amont du cancer*. Eds Flammarion, Médecine-Sciences, 1989, pp. 113-148

MAUVAIS-JARVIS P, BAUDOT N, CASTAIGNE D et al. Trans-4-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast. *Cancer Res* 1986 **46** : 1521-1525

MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F. Benign Breast Diseases. In : CV Bardin (ed), *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. Mosby Publ., St-Louis, 1994, pp. 364-370

MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F, GOMPEL A, BENOTMANE A. Action antiestrogène de la progestérone dans le sein. *Path Biol* 1987 **35** : 1081-1086

MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F, GOMPEL A. Estradiol-progesterone interaction in normal and pathological breast cells. In : *Endocrinology of the breast : Basic and Clinical aspects*. *Ann NY Acad Sci* 1986 **464** : 152-67

MAUVAIS-JARVIS P, SITRUK-WARE R, KUTTENN F, STERKERS N. Luteal phase insufficiency : A common pathophysiological factor in development of benign and malignant breast diseases. In : RD Bulbrook and DJ Taylor (eds), *Commentaries on Research in Breast Disease, 1979*, pp. 25-59 (New York, Alan R Liss Inc.)

MC DONALD CC, ALEXANDER FE, WHYTE BW, FORREST AP, STEWART HJ. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomized trial. *Br Med J* 1995 **311** : 977-980

MC DONALD CC, STEWART HJ. Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial. *Br Med J* 1991 **303** : 435-437

MC GUIRE WL, HORWITZ KB. Actions of estrogens and antiestrogens in human breast cancer cells. In : GH Sato, P Ross (eds), *Hormones and Cell Culture*, Cold Spring Harbor Conference on Cell Proliferation. Cold Spring Harbor, NY Book B 1979, pp. 937-947

MCGOWAN L, DAVIS RH. Intrasplenic ovarian grafts in Syrian hamsters and peritoneal fluid cellular distribution. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970 **134** : 507-509

MCGOWAN L, PARENT L, LEDNAR W, NORRIS HJ. The woman at risk for developing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1979 **7** : 325-344

MCPHERSON K, VESSEY MP, NEIL A et al. Early oral contraceptive use and breast cancer : results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987 **56** : 653-660

MEIRIK O, LUND E, ADAMI HO et al. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet* 1986 **2** : 650-654

MILLER AB, HOME GR, SHERMAN GJ, LINDSAY JP, YAFFÉ MJ, DINNER PJ, RISCH HA, PRESTON DL. Mortality from breast cancer after irradiations during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1285-9

MILLER DR, ROSENBERG L, KAUFMAN DW et al. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1986 **68** : 863-868

MILLER DR, ROSENBERG L, KAUFMAN DW et al. Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use : new findings. *Am J Epidemiol* 1989 **129** : 269-280

MOOLGAVKAR SH, DAY NE, STEVENS RC. Two-stage model for carcinogenesis : epidemiology of breast cancer in females. *J Natl Cancer Inst* 1980 **65** : 559-69

MURPHY LC, MURPHY LJ, DUBIK D, BELL GI, SHIU RPC. Epidermal growth factor gene expression in human breast cancer cells : regulation of expression by progestins. *Cancer Res* 1988 **48** : 4555-4560.

MURPHY LJ, DOTZLAW H. Endogenous growth factor expression in T47D human breast cancer cells, associated with reduced sensitivity to antiproliferative effects of progestins and antiprogestins. *Cancer Res* 1989 **49** : 599

MUSGROVE EA, LEE CSL, SUTHERLAND RL. Progestins both stimulate and inhibit breast cancer cell cycle progression while increasing expression of Transforming Growth Factor α_1 , Epidermal Growth Factor receptor, c-fos and c-myc genes. *Mol Cell Biol* 1991 **11** : 5032-43

NACHTIGALL MJ, SMILEN SW, NACHTIGALL RD, NACHTIGALL RH, NACHTIGALL LE. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 827-830

NAMER M, SERIN D, FERRERO JM. La prévention des cancers du sein par le tamoxifène est-elle possible ? *Bull Cancer* 1995 **82** : 155s-167s

NAROD SA, GOLDGAR D, CANNON-ALBRIGHT L, WEBER B, MOSLEHI R, IVES E, LENOIR G, LYNCH H. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995 **64** : 394-398

NASCA PC, GREENWALD P, CHOROST S, RICHART R, CAPUTO T. An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am J Epidemiol* 1984 **119** : 705-713.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). NSABP Protocol P1. *A clinical trial to determine the worth of tamoxifen for preventing breast cancer*. Pittsburgh PA. NSABP Operations Center 1992.

NAYFIELD SG, KARP JE, FORD LG et al. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991 **83** : 1450-1459

NEGRI E, FRANCESCHI S, TZONOU A, BOOTH M, LA VECCHIA C, PARAZZINI F et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies I Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991 **49** : 50-56

NEWHOUSE ML, PEARSON RM, FULLERTON JM, BOESEN EAM, SHANNON HS. A case control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med* 1977 **31** : 148-153

NISSEN-MEYER R. Primary breast cancer : the effect of primary ovarian irradiation. *Ann Oncol* 1991 **2** : 343-6

NOMURA AMY, KOLONEL LN, HIROHATA T, LEE J. The association of replacement estrogens with breast cancer. *Int J Cancer* 1986 **37** : 49-53

OLSSON H. Oral contraceptives and breast cancer : a review. *Acta Oncol* 1989 **28** : 849-863

OLSSON H, MOLLER TR, RANSTAM J. Early oral contraceptive use and breast cancer among premenopausal women : final report from a study in southern Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1989 **81** : 1000-1004

OLSSON H, OLSSON ML, KRISTOFFERSSON U et al. Risk factors of breast cancer in relation to a family history of breast cancer in southern Sweden. In : Muller, Weber (Eds). *Familial Cancer*. Basel, Springer-Verlag, pp. 1985, 34-45

OSBORNE CK, BOLDT DH, CLARK GM, TRENT JM. Effect of tamoxifen in human breast cancer cell kinetics : accumulation of cells in early G1 phase. *Cancer Res* 1983 **43** : 3583-3586

OZELLO L, SPEER FD. The mucopolysaccharides in the normal and diseased breast. Their distribution and significance. *Am J Path* 1958 **34** : 993-1009

PAFFENBARGER RS Jr, FASAL E, SIMMONS ME et al. Cancer risk as related to use of oral contraceptives during fertile years. *Cancer* 1977 **39** : 1887-1891

PAFFENBARGER RS Jr, KAMPERT JB, CHANG HG. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol* 1980 **112** : 258-268

PALMER JR, ROSENBERG L, CLARKE EA, MILLER DR, SHAPIRO S. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy : results from the Toronto breast cancer study. *Am J Epidemiol* 1991 **134** : 1386-1395

- PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E, BOCCIOLONE L, FEDELE L, FRANCESCHI S. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer : an Italian case-control study. *Eur J Cancer* 1991 **27** : 594-598
- PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E, FRANCESCHI S, BOCCIOLONE L. Menstrual and reproductive factors and breast cancer in women with family history of the disease. *Int J Cancer* 1992 **51** : 677-681
- PATHAK DN, BODELL WJ. DNA adduct formation by tamoxifen with rat and human liver microsomal activation systems. *Carcinogenesis* 1994 **15** : 529-532
- PAUL C, SKEGG DC, SPEARS GF et al. Oral contraceptives and breast cancer : a national study. *Br Med J* 1986 **293** : 723-726
- PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995 **273** : 199-208
- PERSSON L, YUEN J, BERGKVIST L et al. Combined oestrogen-progestogen replacement and breast cancer risk. *Lancet* 1992 **340** : 1044
- PIKE MC, HENDERSON BE, CASAGRANDE JT et al. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981 **43** : 72-76
- PIKE MC, HENDERSON BE, KRAILO MD, DUKE A, ROY S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives : possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983 **ii** : 926-930
- PIPER JM, KENNEDY DL. Oral contraceptives in the United States : trends in content and potency. *Int J Epidemiol* 1987 **16** : 215-221
- PLU-BUREAU G. Contraception orale et risque de cancer : aspects épidémiologiques des cancers mammaires et gynécologiques. *Rev Prat* 1995 **45** : 2441-2444
- PLU-BUREAU G, LÊ M, SITRUK-WARE R, THALABARD JC, MAUVAIS-JARVIS P. Progestogen use and risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994 **70** : 270-277
- PLU-BUREAU G, LÊ MG, Contraception orale et risque de cancer du sein. *Contracept Fertil Sex* 1997 **25** : 301-305
- PLU-BUREAU G, THALABARD JC, SITRUK-WARE R, ASSELAIN B, MAUVAIS-JARVIS P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility : results of a case-control study among French women. *Br J Cancer* 1992 **65** : 945-949
- PLU-BUREAU G. Traitement de la ménopause et cancer du sein : Aspects épidémiologiques. *Rev Prat (Paris)* 1993 **43** : 2614-2618
- POTTEN CS, WATSON RJ, WILLIMAS GT, TICKLE S, ROBERTS SA, HARRIS M, HOWELL A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity on the normal human breast. *Br J Cancer* 1988 **258** : 163-70
- POWLES TJ, HARDY JR, ASHLEY SE. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast cancer. *Br J Cancer* 1989 **60** : 126-131

POWLES TJ, HICKISH T. Breast cancer response to hormone replacement therapy withdrawal. *Lancet* 1995 **345** : 1442

PRUDHOMME JF, MALET C, GOMPEL A, LALARDRIE JP, OCHOA C, BOUÉ A, MAUVAIS-JARVIS P, KUTTENN F. 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast epithelial cell and fibroblast cultures. *Endocrinology* 1984 **114** : 1483-9

PUJOL H, GIRAULT J, ROUANET P, FOURNIER S, GRENIER J, SIMONY J, FOURTILLAN JB, PUJOL JL. Phase I study of percutaneous 4-hydroxytamoxifen with analyses of 4-hydroxytamoxifen concentrations in breast cancer and normal breast tissue. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995 **36** : 493-498

PURDIE D, GREEN A, BAIN C et al. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer : An Australian case-control study. *Int J Cancer* 1995 **62** : 678-684

RAMCHARAN S, PELLEGRIN FA, RAY R, HSU JP. *The Walnut Creek contraceptive drug study : a prospective study of the side effects of oral contraceptives*. Bethesda : National Institute of Child Health and Human Development, 1981, III US government printing office, Washington DC

RAVDIN PE, FRITZ NF, TORMEY DC et al. Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. *Cancer Res* 1988 **48** : 1026-1029

RAVNIHAR B, PRIMIC ZAKELJ M, KOSMELJ K et al. A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma* 1988 **35** : 109-121

REICHMAN ME, JUDD JT, LONGCOPE C et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentration in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 722-727

RISCH HA, HOWE GR. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan : a record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994 **139** : 670-683

RISCH HA, MARRETT LD, HOWE GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994 **140** : 585-597

RISCH HA, WEISS NS, LYON JL et al. Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1983 **117** : 128-139

ROCHEFORT H, MAUDELONDE Th. *Les antiestrogènes*. Flammarion, Med/Sci Paris, 1989

ROMIEU I, BERLIN JA, COLDITZ G. Oral contraceptives and breast cancer : review and meta-analysis. *Cancer* 1990 **66** : 2253-2263

RON E, LUNENFELD B, MEUCZER J, BLUMSTEIN T, KATZ L, OELSNER G et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 780-790

- ROOKUS MA, VAN LEEUWEN FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994 **344** : 844-851
- ROSENBERG L, MILLER DR, KAUFMAN DW et al. Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1984 **119** : 167-176
- ROSENBERG L, PALMER JR, ZAUBER AG et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994 **139** : 654-661
- ROSENBERG L, SHAPIRO S, SLONE D et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982 **247** : 3210-3212
- ROSENBLATT KA, THOMAS DB, NOONAN EA. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. High-dose and low dose combined oral contraceptives : protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. *Eur J Cancer* 1992 **28A** : 1872-1876
- ROSS RK, PAGANINI-HILL A, GERKINS VR et al. A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer. *JAMA* 1980 **243** : 1635-1639
- ROSSING MA, DALING JR, WEISS NS, MOORE DE, SELF SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994 **331** : 771-776
- ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. Effect on hypertension and benign breast disease of progestogen component in combined oral contraceptives. *Lancet* 1977 **1** : 624-626
- RUSSO IH, RUSSO J. Physiological basis of breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prevention* 1993 **3 (suppl.)** 101-111
- RUSSO J, CALAF G, ROI L et al. Influence of age and gland topography on cell kinetics of normal human breast tissue. *J Natl Cancer Inst* 1987 **78** : 413-418
- RUSSO J, RUSSO IH. Influence of differentiation and cell kinetics on the susceptibility of the rat mammary gland to carcinogenesis. *Cancer Res* 1980 **40** : 2677-2687
- RUSSO J, TAY LK, RUSSO IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogens. *Breast Cancer Res Treat* 1982 **2** : 5-73
- RUTQVIST LE, JOHANSSON H, SIGNOMKLAO T, JOHANSSON U, FORNANDER T, WILKING N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 645-651
- SAPHNER T, TORMEY DC, GRAY R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991 **9** : 286-294
- SASCO AJ. Tamoxifen : a carcinogen as a preventive agent ? *Cancer* 1991 **4** : 217
- SASCO AJ, AH-SONG R, SAEZ S, KUTTENN F. Effets secondaires médicaux d'une intervention de chimioprévention : l'exemple du tamoxifène. *Bull Cancer* 1995 **82** : 186s-206s

SATTIN RW, RUBIN GL, WEBSTER LA et al. The cancer and steroid hormone study. Family history and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985 **253** : 1908-1913

SCHAFFER P, ALLEMAND H. Problèmes de Santé publique posés par la chimio-prévention des cancers. *Bull Cancer* 1995 **82** : 213s-223s

SCHAIRER C, BYRNE C, KEYL PM, BRINTON LA, STURGEON SR, HOOVER RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1994 **5** : 491-500

SCHAISSON G. Utilisations thérapeutiques de la GnRH et de ses analogues. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine (eds), *Médecine de la reproduction et gynécologie médicale*. Flammarion, Paris, 1997, pp. 528-544

SCHLESSELMAN JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989 **40** : 1-38

SCHLESSELMAN JJ. Oral contraceptives and breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1990 **163** : 1379-1387

SCOTT JZ, KLETZKY OA, BRENNER PF et al. Comparison of the effects of contraceptive steroid formulations containing two doses of estrogen on pituitary function. *Fertil Steril* 1978 **30** : 141-145

SEGALOFF A. Inhibition by progesterone of radiation-estrogen-induced mammary cancer in the rat. *Cancer Res* 1973 **33** : 1136-8

SELLERS AS, KUSHI LH, POTER JD et al. Effect of family history body fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1323-1329

SERIN D. Cancer du sein : prévention primaire du cancer du sein par le tamoxifène, tentative de définition de la population cible, alternatives aux propositions anglaises. *Bull Cancer* 1995 **82** : 168s-171s

SHERMAN BM, CHAPLER FK, CRICKARD K, WYCOFF D. Endocrine consequence of continuous antiestrogen therapy with tamoxifen in premenopausal women. *J Clin Invest* 1979 **64** : 398-404

SHERMAN BM, KORENMAN SG. Inadequate corpus luteum function : a patho-physiological interpretation of human breast cancer epidemiology. *Cancer* 1974 **33** : 1306-1312

SHOHAM Z. Epidemiology, etiology and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma : Where are we to-day ? *Fertil Steril* 1994 **62** : 433-448

SHU XO, BRINTON LA, GAO YT, YUAN JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989 **49** : 3670-3674

SHUSHAN A, PERETZ T, UZIELY B, LEWIN A, MOR-YOSEF S. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen-treated women with breast cancer. *Am J Obst Gynecol* 1996 **174** : 141-144

SILLERO-ARENAS M, DELGADO-RODRIGUEZ M, RODRIGUEZ-CANTERAS R, BUENO-CAVANILLAS A, GALVEZ-VARGAS R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer : a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992 **79** : 286-294

SIMON R. Discovering the truth about tamoxifen : Problems of multiplicity in statistical evaluation of biomedical data. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 627-629

SIMON WE, ALBRECHT M, HANSEL M et al. Cell lines derived from human ovarian carcinomas : growth stimulation by gonadotropic and steroid hormones. *J Natl Cancer Inst* 1983 **70** : 839-845

SITRUK-WARE R, STERKERS N, MAUVAIS-JARVIS P. Benign breast disease : Part 1 hormonal investigation. *Obst Gynecol* 1979 **53** : 457-460

SITRUK-WARE R, STERKERS N, MOWSZOWICZ I, MAUVAIS-JARVIS P. Benign Breast Disease. I. - Hormonal investigation. *Obstet Gynecol* 1979 **53** : 457-460

SITRUK-WARE R, STERKERS N, MOWSZOWICZ I, MAUVAIS-JARVIS P. Inadequate corpus luteal function in women with benign breast disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 **44** : 771-774

SITRUK-WARE R, THALABARD JC, BENOTMANE A, MAUVAIS-JARVIS P. Risk factors for breast fibroadenoma in young women. *Contraception* 1989 **40** : 3 251-268

SKEGG DCG. Potential for bias in case-control studies of oral contraceptives and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988 **127** : 205-212

SKOLNICK MH, CANNON-ALBRIGHT LA, GOLDGAR DE, WARD JH, JAY MARSHALL C, BERRY SCHUMAN G, HOGLE H, MCWHORTER WP, WRIGHT EC, TRAN TD, BISHOP DT, KUSHNER JP, EYRE HJ. Inheritance of proliferative breast disease in breast cancer kindreds. *Science* 1990 **250** : 1715-1720

SPELLACY WN, KALRA PS, BUHI WC et al. Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low-estrogen or a regular type of oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 1980 **137** : 109-115

SPEROFF et al. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy : effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991 **164** : 165-174

SPICER DV, PIKE MC. The prevention of breast cancer through reduced ovarian steroid exposure. *Acta Oncol* 1992 **31** : 167-174

SPICER DV, PIKE MC, PIKE A, RVAE R, SHOUBE D, RICHARDSON J. Pilot trial of a gonadotropin hormone agonist with replacement hormones as a prototype contraceptive to prevent breast cancer. *Contraception* 1993 **47** : 427-444

SPICER DV, URSIN G, PARISKY YR, PEARCE JG, SHOUBE D, PIKE A, PIKE MC. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 431-436

- SPIRA A, PLU-BUREAU G. *Contraceptifs oraux remboursés et non remboursés : Analyse critique*. Paris INSERM, La documentation Française, 1993
- SPIRTAS R, KAUFMAN SC, ALEXANDER NJ. Fertility drugs and ovarian cancer : red alert or red herring ? *Fertil Steril* 1993 **59** : 291-293
- STADEL BV, RUBIN GL, WEBSTER LA et al. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Lancet* 1985 **2** : 970-973
- STADEL BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975 **123** : 772-774
- STAFFA JA, NEWSCHAFER CJ, JONES JK, MILLER V. Progestins and breast cancer : An epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992 **57** : 473-491
- STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC, MANSON JE, ROSNER B, SPEIZER FE, HENNEKENS CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-Year Follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991 **325** : 756-762
- STANFORD JL, BRINTON LA, HOOVER RN. Oral contraceptives and breast cancer : results from an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1989 **60** : 375-381
- STANFORD JL, THOMAS DB. Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 98-107
- STANFORD JL, WEISS NS, VOIGT LF, DALING JR, HABEL LA, ROSSING MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995 **274** : 137-142
- STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH SJ et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991 **265** : 1985-1990
- STOLL BA. Can oral contraceptives reduce breast cancer risk ? In : BA Stoll (ed), *Women at high risk to breast cancer*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Acad. Publ., 1989, pp. 85-94
- STOLL BA. Defining breast cancer prevention. In : BA Stoll (ed), *Approaches to Breast Cancer Prevention*. Kluwer Acad. Publ., Boston-Londres, 1991 a pp. 3-14
- STOLL BA. Protection by progestogens or antiestrogens. In : BA Stoll (ed), *Approaches to Breast Cancer Prevention*. Kluwer Acad. Publ., Boston-Londres, 1991 b, p 149-168
- STRICKLAND DM, GAMBRELL RD Jr, BUTZIN CA, STRICKLAND K. The relationship between breast cancer survival and prior postmenopausal estrogen. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 400-404
- SUTHERLAND RL, HALL RE, PANG GYN, MUSGROVE EA, CLARKE CL. Effect of medroxyprogesterone acetate on proliferation and cell cycle kinetics of human mammary carcinoma cells. *Cancer Res* 1988 **48** : 5084-5091

TAYOB Y, ADAMS J, JACOBS HC, GUILLEBAUD J. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 **92** : 1003-1009

TEBEKA B. Les progestatifs. In : P. Mauvais-Jarvis et Ph. Touraine (eds), *Médecine de la reproduction et gynécologie endocrinienne*. Flammarion, Paris, 3^e ed., 1997, sous presse

THE CANCER AND STEROID HORMONE STUDY OF THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND THE NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987 **316** : 650-655

THOMAS DB. Oral contraceptives and breast cancer : a review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991 **43** : 597-642

THOMAS DB, NOONAN EA and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Risk of breast cancer in relation to use of combined oral contraceptives near the age of menopause. *Cancer Causes Control* 1991 **2** : 389-394

THOMAS DB. The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives : the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception* 1991 **43** : 695-710

TOKUNAGA M, NORMAN JE, AGANO M. Malignant breast tumours among atomic bomb survivors Hiroshima and Nagasaki 1959-1974. *J Natl Cancer Inst* 1979 **62** : 1347

TOURAINÉ P, MAUVAIS-JARVIS P. Prévention hormonale du cancer du sein : sommes-nous dans la bonne direction ? *Lettre du Gynécologue* 1992 **176** : 3-6

TOURAINÉ Ph, DRIGUEZ PA, CARTIER I, YANEVA H, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Lack of induction of endometrial hyperplasia with tamoxifen. *Lancet* 1995 **345** : 254-255

TOURAINÉ Ph, KUTTENN F, MAUVAIS-JARVIS P. Prévention hormonale du cancer du sein : le tamoxifène est-il un bon choix ? *Médecine/Sciences* 1993 **9** : 1386-91

TRICHOPOULOS D, MCMAHON B, COLE P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972 **48** : 605-613

TZONOU A, DAY NE, TRICHOPOULOS D et al. The epidemiology of ovarian cancer in Greece : a case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984 **20** : 1045-1052

UK NATIONAL CASE-CONTROL STUDY GROUP. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989 **1** : 973-982

VAN DE CARR SW, KENNEDY DL, ROSA FW et al. Relationship of oral contraceptive estrogen dose to age. *Am J Epidemiol* 1983 **117** : 153-159

VAN DER VANGE N. Ovarian activity during low-dose oral contraceptive cycles. In : G Chamberlain (ed), *Contemporary obstetrics and gynecology*. London, Butterworth 1988, 315-326

VAN LEEUWEN FE, BENRAADT J, COEBERGH JWW, KIEMENEY LALM, GIMBRERE CHF, OTTER R, SCHOUTEN LJ, DAMHUIS RAM, BONTENBAL M, DIEPENHORST FW, VAN DEN BELT-DUSEBOUT AW, VAN TINTEREN H. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994 **343** : 448-452

VESSEY M, MCPHERSON K, DOLL R et al. Oral contraceptives and breast cancer : final report of an epidemiological study. *Br J Cancer* 1983 **47** : 455-462

VESSEY M, METCALFE A, WELLS C, MCPHERSON K, WESTHOFF C, YEATES D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *BMJ* 1987 **294** : 1518-1520

VESSEY MP, PAINTER R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives - Findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995 **71** : 1340-4342

VIGNON D, BARDON S, CHALBOS D, ROCHEFORT H. Antiestrogenic effect of R5020, a synthetic progestin in human breast cancer cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 **56** : 1124-30

VOGEL PM, GEORGIAD E NG, SETTER BF, VOGEL S, MCCARTY K. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981 **104** : 23-34

VORHERR H. Fibrocystic breast disease : Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986 **154** : 161-79

VORHERR M, MESSER RH. Breast cancer : potentially predisposing and protecting factors. *Am J Obstet Gynecol* 1978 **130** : 335-358

WAKELING AE. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res* 1991 **51** : 3867-3873

WAKELING AE, BOWLER J. Steroidal pure antiestrogens. *J Endocrinol* 1987 **112** : R7-R10

WAKELING AE. The future of new pure antiestrogens in clinical breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993 **25** : 1-9

WALLACH S, HENNEMAN PHH. Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1959 **171** : 1637-1642

WEISS NS, LYON JL, LIFF JM, VOLLMER WM, DALING JR. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981 **28** : 669-671

WELLINGS SR, JENSEN HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst* 1973 **50** : 111-118

WELSCH CH, CLEMENS JA, MEITES J. Effects of multiple pituitary homografts of progesterone on 7,12-dimethylbenzanthracene induced mammary tumors in rats. *J Natl Cancer Inst* 1968 **41** : 465-478

WELSCH CW, MCMANUS MJ, HAVILAND ThJ, DOMBROSKE SE, SWIM EL, SHARPE S, CONLEY E. Hormone regulation of DNA synthesis of normal and hyperplastic human breast tissues in vitro and in vivo. In : A. Angeli (eds), *Endocrinology of cystic breast diseases*. 1983, New York, Raven Press, pp. 47-58

WHITE E, MALONE KE, WEISS NS, DALING JR. Breast cancer in young US women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 505-514

WHITE IN, DE MATTEIS F, DAVIES A, SMITH LL, CROFTON-SLEIGH C, VENITT S et al. Genotoxic potential of tamoxifen and analogues in female Fischer F344/n rats, DBA/2 and C57BL/6 mice and in human MCL-5 cells. *Carcinogenesis* 1992 **13** : 2197-2203

WHITE IN, DE MATTEIS F, GIBBS AH, LIM CK, WOLF CR, HENDERSON C et al. Species differences in the covalent binding of [¹⁴C]-tamoxifen to liver microsomes and the forms of cytochrome-P450 involved. *Biochem Pharmacol* 1995 **49** : 1035-1042

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992b **136** : 1184-1203

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. *Am J Epidemiol* 1992c **136** : 1204-1211

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1992d **136** : 1212-1220

WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE J, HALPERN J. and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. *Am J Epidemiol* 1992a **136** : 1175-1183

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989 **18** : 538-545

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives : results from a multinational study. *Br J Cancer* 1990 **61** : 110-119

- WHO Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Breast cancer and depo-medroxyprogesterone acetate : a multinational study. *Lancet* 1991 **338** : 833-838
- WHO, Depot medroxyprogesterone acetate and cancer. *Bull WHO* 1986 **64** : 375-382
- WILLET WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA et al. Moderate alcohol consumption and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987 **316** : 1174
- WILLETT WC, BAIN C, HENNEKENS CH, ROSNER B, SPEIZER FE. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981 **48** : 1684-1687
- WILLIAMS GM et al. Long-term prophylactic use of tamoxifen : is it safe ? *Eur J Cancer Prev* 1992 **1** : 386-387
- WILLIS DB, CALLE EE, MIRACLE-MCMAHILL HL, HEATH CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes and Control* 1996 **7** : 449-457
- WILSON JE. Adenocarcinomas in hens kept in a constant environment. *Poult Sci* 1958 **37** : 1253-1266
- WINGO PA, LAYDE PM, LEE NC, RUBIN G, ORY HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987 **257** : 209-215
- WINGO PA, LEE NC, ORY HW et al. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1991 **78** : 161-170
- WINGO PA, LEE NC, ORY HW et al. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptives use and breast cancer. *Cancer* 1993 **71** : 1506-1517
- WU ML, WHITTEMORE AS, PAFFENBARGER RS, SARLES DL, KAMPERT JB, GROSSER S, JUNG DL, BALLON S, HENDRICKSON M. and MOHLE-BOETANI J. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1216-1227
- YANG CP, DALING JR, BAND PR, GALLAGHER RP, WHITE E, WEISS N. Non contraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes and Control* 1992 **3** : 475-479
- ZARBL H, SUKUMAR S, ARTHUR AV, MARTIN-ZANCA D, BARBACID M. Direct mutagenesis of Ha-ras-1 oncogenes by N-nitroso-N-methylurea during initiation of mammary carcinogenesis in rats. *Nature* 1985 **315** : 382-385

19

Les marqueurs tumoraux dans le cadre du dépistage du cancer de l'ovaire

M. ESPIÉ

Le cancer de l'ovaire est une maladie relativement rare mais grave et mortelle en raison de son diagnostic le plus souvent tardif. En effet moins de 30 % des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués au stade 1. Il est donc important d'avoir un outil diagnostique précoce permettant probablement ainsi d'améliorer le pronostic. Avec une incidence en Europe du Nord et aux Etats-Unis d'Amérique de 40/100 000 par an il faut être conscient qu'un test de dépistage du cancer de l'ovaire qui aurait 100 % de sensibilité nécessiterait une spécificité de 99,6 % pour obtenir une valeur prédictive positive de 10 % (Jacobs et coll., 1992). Ce qui signifie que cette technique permettrait de découvrir un cancer de l'ovaire toutes les dix interventions chirurgicales. Il est très vraisemblable que ni les patients, ni les cliniciens n'accepteraient un test de dépistage moins performant.

Avec la caractérisation des prédispositions génétiques et la possibilité d'identifier avec davantage de certitudes les sujets à risque, nous avons, au niveau de la prise en charge, soit l'alternative de la chirurgie préventive mais mutilante : ovariectomies, mastectomies, soit la surveillance régulière aussi rapprochée que possible mais avec le risque d'un diagnostic tardif à un stade trop avancé. Un marqueur tumoral idéal serait fondamental dans le cadre du suivi de cette population.

Le CA 125 est actuellement le marqueur le plus utilisé pour le bilan et le suivi du cancer de l'ovaire. Quelle est sa valeur pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes en cas de masse pelvienne ? Di Xia et coll. (1988) ont montré que parmi une population de 153 patientes avec des tumeurs pelviennes le CA 125 était élevé au-dessus de 35 UI dans 82,8 % des cas, au-dessus de 65 UI dans 77,6 % et supérieur ou égal à 194 UI dans 65,5 % des cas. Cette étude suggère donc que la barre de 35 UI n'est pas d'un intérêt clinique majeur car elle s'accompagne de 39,9 % de faux positifs chez les patientes ayant des masses pelviennes bénignes. En mettant le seuil à 65 UI il

existe également un fort taux de faux positifs et Di Xia propose la valeur seuil de 194 UI comme critère discriminant. Mais avec cette valeur la sensibilité du CA 125 n'est plus que de 80 %, la spécificité s'élevant par contre à 94,8 %.

Einhorn et coll. (1992) ont par ailleurs mis en évidence que la spécificité du CA 125 était meilleure chez les femmes ménopausées. Dans son étude de dépistage portant sur 5 550 femmes, il a été noté 155 élévations anormales du CA 125 et six cancers de l'ovaire ont été diagnostiqués chez des femmes toutes âgées de plus de 50 ans. 5 375 femmes avaient des taux normaux de CA 125 et parmi elles six avaient un cancer de l'ovaire. On peut donc espérer améliorer la spécificité de ce marqueur, dans le cadre d'un dépistage, en limitant son emploi pour les femmes de plus de 50 ans. La faible incidence de ce cancer avant cet âge va dans ce sens ; mais ceci n'est pas le cas dans les familles à risque où la survenue du cancer de l'ovaire est souvent plus précoce que pour les cas sporadiques.

Jacobs et coll. (1993) ont étudié l'efficacité du dosage du CA 125 associé à l'échographie dans le cadre d'une étude de dépistage où 22 000 femmes volontaires ont été enrôlées. Le dosage du CA 125 a été effectué pour chacune et s'il était supérieur à 35 UI une échographie était pratiquée. En cas d'anomalie à l'échographie une intervention chirurgicale était proposée. 41 femmes ont eu un dépistage positif et ont été opérées : 11 avaient un cancer de l'ovaire. Parmi les 21 959 dépistages négatifs, 8 cancers de l'ovaire se sont révélés. Les cancers de l'ovaire dépistés l'ont malheureusement été à un stade parfois avancé (3 stades I, 1 stade II et 7 stades III ou IV). Il n'est donc pas du tout certain que ce dépistage permette d'améliorer la survie des patientes.

Bourne et coll. (1994) ont également étudié la valeur du dosage du CA 125 en association avec l'échographie pour dépister le cancer de l'ovaire dans le cadre de familles à risque. Un prélèvement de sérum a été effectué chez 1 502 femmes asymptomatiques ayant dans leurs antécédents au moins un cas proche de cancer de l'ovaire. Toutes les femmes ont bénéficié d'une échographie endovaginale de dépistage. Lorsqu'il existait une anomalie il leur était proposé une intervention chirurgicale. 28 % des femmes avaient soit au moins deux antécédents proches de cancer de l'ovaire et une histoire évoquant une transmission autosomique dominante, soit semblaient appartenir à une famille de type Lynch II. 7 cancers de l'ovaire, 4 infiltrants et 3 à malignité atténuée ont été dépistés. 5 stades Ia, 1 stade IIa et un stade III. Les auteurs ont essayé de jouer sur différents seuils de CA 125 pour apprécier les répercussions qu'un pré-test par le CA 125 aurait eu sur le nombre de femmes auxquelles l'échographie aurait été proposée ainsi que sur le taux de détection et de faux positifs de la procédure globale. Si un seuil de 20 UI avait été choisi, 380 femmes auraient eu une échographie et 5 des 7 cancers auraient été dépistés avec 1,1 % de faux positifs. A un seuil de 30 UI 8,7 % des femmes auraient eu une échographie et le taux de détection n'aurait été que de 43 % et seul 2 des 5 stades I mis en évidence (Tableau 19-I). Pendant le suivi, 6 cancers d'intervalle sont apparus. Au total il a donc été noté 13 cancers de

l'ovaire parmi 1502 femmes. huit étaient des adénocarcinomes séreux et deux des maladies péritonéales. Dix d'entre eux se sont développés chez des femmes semblant plus particulièrement à risque (site spécifique ou Lynch II).

Tableau 19-1 Effet de la variation de la valeur seuil du CA 125 sur le dépistage échographique du cancer de l'ovaire

CA 125 U/ml	% de patientes convoquées pour échographie %	Taux de détection %	Faux positifs %
2	100	100	3,68
10	72,1	86	2,88
15	43,4	71	2,07
20	25,3	71	1,07
25	16,2	57	0,87
30	8,7	43	0,69
35	5,6	43	0,47

Modifié d'après Bourne (1994).

Nous ne savons donc pas quelle est la bonne valeur-seuil pour le CA 125 dans le cadre d'une politique de dépistage chez les familles à risque. Ce dépistage sera peut-être plus efficace si le CA 125 n'est dosé que dans des familles réellement à risque ou une mutation de type BRCA1 a été mise en évidence. Pour être cependant efficace un programme de dépistage doit améliorer la survie des patientes et donc détecter des cancers de l'ovaire à un stade précoce les études publiées à ce jour avec le CA 125 ne semblent malheureusement pas le permettre.

Il sera peut-être utile de doser d'autres marqueurs complémentaires du CA 125. Le CA 15.3 et le TAG 72.3 (Antoine et coll., 1994) semblent parmi les plus prometteurs pour différencier les lésions bénignes des lésions malignes. D'autres marqueurs sont en cours d'étude tel le MCSF, l'inhibine, le CASA et l'OVX1 (Meisel et coll., 1995 ; Ward et coll., 1993 ; Guadagni et coll., 1994 ; Cooke et coll., 1995).

A l'heure actuelle, il est important de stocker les sérums des femmes présentant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire pour pouvoir effectuer des études rétrospectives et prospectives afin de tester de nouveaux marqueurs plus efficaces que le CA 125.

En ce qui concerne le cancer du sein, il n'existe actuellement aucun marqueur pouvant permettre d'effectuer un dépistage y compris en cas de cancer du sein familial. En effet le CA 153 ou le CA 549 qui sont les marqueurs les plus spécifiques et les plus sensibles ne s'élèvent dans la très grande majorité des cas qu'en situation métastatique (Porter-Jordan et Lippman, 1994 ; Hayes, 1994 ; Antoine et coll., 1994).

Il n'y a donc actuellement aucun marqueur sérologique utilisable pour le dépistage des cancers du sein familiaux et tout comme pour le cancer de l'ovaire, il est fondamental de prélever et de conserver des sérums.

BIBLIOGRAPHIE

ANTOINE E, KAYITALIRE L, SPIELMANN M : CA 15.3 et cancer du sein. *Rev Méd Interne* 1994 **15** : 650-662

BOURNE T, CAMPBELL S, REYNOLDS K : The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **52** 379-385

COOKE I, O'BRIEN M, GROOME N. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995 **71** : 1046-1050

DI-XIA C, SCHWARTZ P, XINGUO LI. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988 **72** : 23-27

EINHORN N, SJÖVALL K, KNAPP R. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 14-18

GUADAGNI F, MARTH C, ZEIMET AG. Evaluation of tumor-associated glycoprotein-72 and CA 125 serum markers in patients with gynecologic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1994 **171** : 1183-91

HAYES D. Tumor markers for breast cancer, current utilities and future prospects. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994 **8** (3) : 485-506

JACOBS I, PRYS DAVIES A, BRIDGES J. Prevalence screening for ovarian cancer in post-menopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br Med* 1993 **306** : 1030-1034

JACOBS IJ, ORAM DH, BAST RC. Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15.3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 396-9

MEISEL M, STRAUBE W, WEISE J. A study of serum CASA and CA 125 levels in patients with ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 1995 **256** : 9-15

PORTER-JORDAN K, LIPPMAN M. Overview of the biologic markers of breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994 **8** (1) : 73-100

WARD BG, MCGUCKIN, RAMM LE. The management of ovarian carcinoma is improved by the use of cancer-associated serum antigen and CA 125 assays. *Cancer* 1993 **71** : 430-8

20

L'ovariectomie prophylactique dans la prévention du risque génétique de cancer de l'ovaire

J. DAUPLAT, A. BRÉMOND et J.-P. LEFRANC

Introduction

Le cancer épithélial de l'ovaire se caractérise par sa gravité, plus de 3 000 femmes en décèdent chaque année en France (Hill et coll., 1993). C'est le plus grave des cancers gynécologiques. En outre, la phase terminale de cette maladie est le plus souvent très douloureuse, la carcinose péritonéale interdisant toute alimentation et tout transit intestinal.

Cette gravité est due en grande partie au fait que près de trois fois sur quatre le diagnostic est porté seulement à un stade avancé. Ceci s'explique parce que la symptomatologie d'appel de cette tumeur se développant dans l'abdomen est très variable, peu caractéristique et généralement tardive. De plus nous en connaissons mal la cinétique de croissance et nous ne savons pas s'il existe des états prédisposants. Il est possible que dans certains cas cette croissance soit rapide et, même, que la dissémination péritonéale survienne précocement dans le cours de la maladie.

Pourtant, avec les marqueurs biologiques et surtout l'échographie sus-pubienne et transvaginale, nous disposons de tests diagnostiques sensibles, mais leur spécificité et leur valeur prédictive positive demeurent insuffisantes pour pouvoir envisager de les employer dans le cadre d'un dépistage de masse. Il en résulterait un trop grand nombre d'explorations chirurgicales pour des lésions bénignes. Pour cette raison le dépistage de masse du cancer de l'ovaire ne peut être recommandé (Jacobs, 1994 ; Karlan et Platt, 1994 ; Westhoff, 1994).

Des études se poursuivent pour savoir quel pourrait être l'intérêt de ce dépistage dans des populations à risque, au premier rang desquelles figurent les

femmes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, a fortiori si elles appartiennent à des familles où un facteur de risque génétique a été reconnu.

Rappelons ces syndromes familiaux déjà décrits. Il s'agit :

- des cancers de l'ovaire familiaux spécifiques de site le plus souvent liés à une mutation de BRCA 1 (75 %) pour lesquels la pénétrance à 70 ans est de l'ordre de 80 à 100 %,
- des syndromes associant des cancers du sein et de l'ovaire là encore liés en grande majorité (95 %) à des mutations de BRCA 1, avec une pénétrance pour le cancer de l'ovaire de 40 à 70 % (Lynch et coll., 1974, 1978 ; Ford et coll., 1994),
- et des syndromes de Lynch II (ou *Human non polyposis colorectal cancer*) où des cancers de l'ovaire peuvent être associés à des adénocarcinomes coliques et endométriaux avec une pénétrance moindre mais significative de l'ordre de 10 % (Lynch et coll., 1986).

Le niveau de risque pour les femmes de ces familles qui ont hérité d'une mutation génétique délétère est suffisamment élevé pour une maladie particulièrement grave pour que les experts de la Conférence de consensus réunie en avril 1994 au *National Institute of Health* (NIH) à Bethesda aient recommandé une ovariectomie prophylactique après naissance des enfants désirés ou à partir de l'âge de 35 ans (NIH, 1994).

L'ovariectomie est donc apparue pour ces experts comme une mesure préventive acceptable d'autant plus que la seule autre prévention connue est la contraception orale, mais dont l'efficacité a été mise en évidence par des études épidémiologiques générales difficiles à extrapoler chez une population à haut risque génétique (Gross et Schlesselman, 1994).

Cette ovariectomie prophylactique soulève cependant de nombreuses questions qui vont être évoquées dans ce chapitre :

- Cette intervention procure-t-elle une prévention absolue ?
- Quelle technique chirurgicale faut-il utiliser ?
- A quelles complications cette technique expose-t-elle ?
- A quel âge faut-il proposer l'intervention ?
- Quelle doit être la conduite à tenir vis-à-vis de l'utérus ?
- Faut-il envisager ensuite un traitement hormonal substitutif ?
- Comment et dans quelles circonstances faut-il poser l'indication ?

Nous terminerons ce chapitre en comparant la problématique de la chirurgie préventive des cancers de l'ovaire à celle des cancers du sein pour montrer qu'elles diffèrent en de nombreux points et ne peuvent donc résulter d'une démarche similaire.

Mesure préventive absolue ?

384 Les cliniciens connaissent une entité pathologique particulière se manifestant par une carcinose péritonéale dont l'histologie rappelle un adénocarcinome

papillaire d'origine ovarienne, alors que les ovaires sont normaux ou semblent atteints secondairement par cette maladie dont l'histoire naturelle est par ailleurs tout à fait superposable à celle des cancers avancés de l'ovaire (Bloss et coll., 1993). Parfois même cette carcinose survient alors que la patiente a déjà subi une ovariectomie quelques années auparavant pour une pathologie le plus souvent utérine et bénigne (Weber et coll., 1992). Enfin la littérature comporte quelques observations de carcinose péritonéale survenue après ovariectomie prophylactique pratiquée chez des femmes pour lesquelles le risque génétique avait été reconnu (Tableau 20-I).

Tableau 20-I Carcinose péritonéale après ovariectomie prophylactique

	Références		Nombre de cas
Tobacmann	<i>Lancet</i>	1982	3 cas familiaux
Chen	<i>Obstet Gynecol</i>	1985	1 cas familial
Lynch	<i>Am J Med</i>	1986	1 cas familial
Kemp	<i>Gynecol Oncol</i>	1992	1 cas familial

Compte tenu de la rareté de ces cas le risque est difficilement chiffrable ; cependant Piver et coll. (1993) ont repris à cet effet les données du registre Gilda Radner comportant 931 familles avec 2221 cancers de l'ovaire et 324 femmes ayant eu une ovariectomie prophylactique. Parmi elles 6 (1,85 %) (intervalle de confiance : 0,35 % - 3,35 %) ont développé une carcinose entre 1 et 27 ans après l'ovariectomie (Piver et coll., 1993). Struewing et coll. (1995) ont revu 12 familles de cancers du sein et ovaires du *National Cancer Institute* (NCI) ; 8 cancers de l'ovaire sont survenus chez 346 femmes n'ayant pas eu d'ovariectomie (après 1 600 années-personnes d'observation), ce qui représente un chiffre 24 fois supérieur à celui escompté dans une population standard. D'autre part 2 carcinoses péritonéales ont été observées chez 44 femmes ovariectomisées (après 460 années-personnes d'observation), ce qui représente un chiffre encore 13 fois supérieur à celui des cancers de l'ovaire escompté dans une population standard. Autrement dit, l'ovariectomie semble réduire le risque de carcinose de près de 50 % dans cette population à risque génétique, ce qui ne s'est pas révélé statistiquement significatif dans cette étude qui doit être complétée par une étude multicentrique (Struewing et coll., 1995). Cette étude a été partiellement complétée en ajoutant aux cas du NCI ceux de l'Université Creighton. Les résultats obtenus sont peu différents et figurent sur le tableau 20-II (communication personnelle). La réduction du risque de cancer de l'ovaire est de 56 % ; elle n'est pas significative et le risque de carcinose après ovariectomie reste significativement plus élevé que dans la population générale (RR = 8,4).

Tableau 20-II Incidence du cancer « ovarien » après ovariectomie (NCI & Creighton Univ)

Groupe	Ovariectomie	Nombre de personnes	Années-personnes	Cancers « ovariens » observés ^a	Cas attendus	Cas observés/attendus (95 % CI)
Atteinte de parent(s) du 1 ^{er} degré ^b	non	533 (433)	4 430 (3086)	21 (15)	1,0	20,3 (13 ; 32)
	oui	150 (103)	1 186 (591)	3 (1)	0,36	8,4 (2,9 ; 25)
Atteinte de parent(s) du 2 ^e ou 3 ^e degré	non	1 035 (785)	13 038 (8004)	9 (7)	1,4	6,5 (3,0 ; 12)
	oui	55 (36)	398 (193)	0	0,11	— (0 ; 36)

^a Comprend les cancers ovariens, de la trompe de Fallope et péritonéaux.

^b Comprend les femmes ayant eu un premier diagnostic de cancer du sein.
(les chiffres entre parenthèses proviennent de l'Université Creighton).

C.I. : intervalle de confiance.

L'ovariectomie prophylactique ne protège donc pas complètement ces femmes du risque de développer une maladie péritonéale et plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce fait :

- Il se peut qu'un cancer occulte existe déjà à la surface de l'ovaire au moment de l'ovariectomie et que des cellules néoplasiques aient déjà ensemencé la cavité péritonéale, expliquant le développement ultérieur de la carcinose. Ainsi dans l'observation de Chen et coll. (1985) le cancer a été retrouvé en recoupant a posteriori les blocs d'inclusion en paraffine (Chen et coll., 1985). Dans d'autres observations la tumeur était découverte au moment de l'ovariectomie (Menczer et Ben-Baruch, 1991 ; Rose et Hunter, 1994). Du fait de cette possibilité il est souhaitable de faire systématiquement un prélèvement pour étude de la cytologie péritonéale au moment de l'ovariectomie prophylactique et les ovaires doivent être confiés à l'anatomopathologiste pour un examen soigneux.
- La deuxième hypothèse est celle d'une ovariectomie incomplète laissant en place du tissu ovarien. Il peut s'agir d'une imperfection technique surtout si l'on se contente d'une ovariectomie passant au plus près du parenchyme ovarien dont la forme n'est pas toujours régulière et qui peut se prolonger, en particulier dans le mésovarium et le ligament utéro-ovarien ; on parle alors d'ovaire rémanent et pour prévenir ce risque il est donc préférable de faire une annexectomie complète. Mais il peut aussi exister du tissu ovarien ectopique, véritable ovaire surnuméraire, comme cela a été décrit et qui risque alors d'échapper même à une annexectomie réglée (Cruikshank, 1990).
- Enfin, plusieurs auteurs dont Woodruff (1979) ont émis l'hypothèse que le tissu néoplasique pourrait se développer directement à partir de la séreuse

péritonéale embryologiquement originaire comme épithélium ovarien de l'épithélium coelomique. Le péritoine dans son ensemble serait exposé au risque de transformation maligne, notamment si l'un des facteurs de ce risque est génétique. Dans ce cas l'ovariectomie ne ferait qu'enlever la zone de risque maxima mais bien sûr pas toutes les cellules exposées au risque (Woodruff, 1979 ; Struewing et coll., 1995).

Au total il faut admettre que si l'ovariectomie prophylactique réduit effectivement le risque de développer un cancer de l'ovaire elle ne l'annule pas complètement. Le risque résiduel probablement faible n'est pas encore complètement évalué et les patientes à qui l'on propose une ovariectomie doivent en être informées.

Recommandations techniques pour l'ovariectomie prophylactique

Depuis la fin des années 1980 nous avons vécu l'explosion des techniques de chirurgie endoscopique, ou coelioscopie. Compte tenu des progrès de ces techniques, l'ovariectomie et l'annexectomie sont des interventions simples à réaliser par coelioscopie ; les avantages les plus évidents de la coelioscopie sont l'absence de cicatrice abdominale, la nette diminution des douleurs postopératoires et surtout une récupération et une convalescence considérablement écourtées, permettant une reprise beaucoup plus rapide de l'activité socioprofessionnelle.

Ces avantages sont particulièrement intéressants dans le cadre de la chirurgie prophylactique puisqu'elle s'adresse par définition à des personnes saines que l'on veut immobiliser le moins possible. Il est donc recommandé de réaliser les ovariectomies prophylactiques par coelioscopie (Menczer et coll., 1994 ; Casey et coll., 1995) sauf bien entendu dans les cas où cette technique est contre-indiquée (cf. infra). L'ovariectomie prophylactique par coelioscopie doit cependant se dérouler selon une procédure précise que nous allons détailler.

Après création du pneumopéritoine et introduction d'un trocart de 10 mm dans l'ombilic pour l'optique et deux trocarts de 5 mm dans chaque fosse iliaque, un autre trocart sus-pubien est nécessaire, de 12 mm s'il doit servir à extraire les annexes ou de 5 mm si l'on a décidé de faire en même temps une hystérectomie, les ovaires étant alors extraits avec la pièce par voie vaginale.

L'intervention doit débiter par une exploration soigneuse de toute la cavité abdominale, un peu comme on le ferait pour un cancer de l'ovaire. Le péritoine pelvien, les gouttières pariéto-coliques, les coupoles diaphragmatiques doivent être examinés particulièrement soigneusement ainsi que la surface du foie et des autres viscères abdominaux. L'épiploon doit être exposé et déroulé pour être examiné dans son ensemble.

Le liquide souvent spontanément présent dans le cul-de-sac de Douglas doit être prélevé pour examen cytologique, sinon un lavage doit être fait avec du sérum physiologique et le liquide de lavage servira pour l'examen cytologique. Bien entendu si au cours de cette exploration une végétation, une irrégularité ou une anomalie de la surface péritonéale était constatée elle serait prélevée pour examen histologique. Enfin les ovaires doivent être examinés de près car grâce au pouvoir magnificateur de l'optique on peut déceler à leur surface des anomalies difficiles à voir à l'œil nu. Le but de cette exploration soigneuse est de déceler une éventuelle néoplasie ovarienne qui serait déjà présente, comme cela a été décrit, et mériterait alors un traitement adéquat.

L'annexectomie bilatérale peut alors être réalisée, le pédicule lombo-ovarien étant sectionné à distance de l'ovaire et du pavillon de la trompe.

Le pédicule utéro-ovarien et la trompe doivent être sectionnés au ras de l'utérus, le ligament rond peut être respecté, le péritoine tapissant la face postérieure du ligament large est emporté en respectant l'uretère ; le but est d'enlever largement l'annexe et tout le tissu ovarien pour éviter le phénomène de l'ovaire rémanent.

Dans certains cas, une hystérectomie peut être envisagée soit à cause d'une pathologie utérine associée soit parce que dans le cadre du syndrome génétique l'utérus est également considéré à risque. Si l'utérus n'est pas d'un volume important l'intervention peut être poursuivie par coelioscopie, les techniques d'hystérectomie par coelioscopie ou d'hystérectomie vaginale coelio-préparée étant aujourd'hui bien codifiées.

En cas d'hystérectomie les annexes doivent être laissées solidaires de l'utérus et seront extraites avec lui par la voie vaginale. Sinon les annexes dont le côté doit être repéré sont extraites par voie transpariétale soit en passant à travers le trocart de 12 mm si leur volume est suffisamment faible pour le permettre, soit à travers l'orifice pariétal sus-pubien qui peut être légèrement élargi. Mais il est alors capital que cette extraction se fasse sous la protection d'un sac endoscopique afin d'éviter le contact de la surface de l'ovaire avec la paroi musculaire abdominale. En effet le risque serait d'ensemencer celle-ci en cas de cancer occulte. Les observations de greffes néoplasiques pariétales après des coelioscopies pour lésion ovarienne maligne sont aujourd'hui classiques (Gleeson et coll., 1993 ; Blanc et coll., 1993).

La procédure chirurgicale peut ainsi s'achever ; les orifices de trocart au-dessus de 10 mm, a fortiori s'ils ont été agrandis, doivent faire l'objet d'une fermeture soigneuse pour éviter les hernies ou incarceratedions d'anses ou d'épiploon dans ces incisions (Le Bouedec et coll., 1995).

Si l'utérus est conservé, il peut bénéficier d'une hystéroscopie et de biopsies endométriales pour que son intégrité soit vérifiée.

Les pièces d'annexectomies doivent faire l'objet d'un examen histologique soigneux afin de dépister, comme nous l'avons dit, un éventuel cancer occulte

mais aussi pour rechercher une dysplasie ovarienne. Cette entité a été décrite initialement par Gusberg et Deligdisch (1984) sur des ovariectomies préventives réalisées chez des sœurs jumelles homozygotes, de femmes ayant eu un cancer de l'ovaire. Elle est également parfois retrouvée sur l'épithélium ovarien adjacent à un cancer de l'ovaire précoce et cet aspect est interprété par cet auteur comme un état précancéreux. Sa découverte sur des pièces d'ovariectomie prophylactique pourrait accréditer la théorie de la filiation entre dysplasie et cancer dans un contexte de prédisposition génétique (Gusberg et Deligdisch, 1984 ; Plaxe et coll., 1990).

Enfin, bien que l'ovariectomie prophylactique soit proposée à des femmes qui ont eu les enfants qu'elles désiraient, il pourrait être intéressant de conserver un fragment d'ovaire sain en congélation. En effet si la conservation d'ovocytes est aléatoire, on peut espérer que dans un proche avenir les nouvelles techniques de maturation ovocytaire *in vitro* seront au point et permettront d'obtenir des ovocytes qui seront fécondés *in vitro*. Ce pari sur l'avenir mérite peut-être d'être tenté si l'ovariectomie est réalisée à un jeune âge au cas où ces femmes auraient un regret ultérieur (Pellicer et coll., 1988 ; Toth et coll., 1994).

Le tableau 20-III résume les recommandations pour l'ovariectomie prophylactique.

Tableau 20-III Recommandations pour l'ovariectomie prophylactique

-
1. Indication prise de façon collégiale et pluridisciplinaire
 2. Coelioscopie
 3. Exploration abdominale complète
 4. Cytologie péritonéale
 5. Exérèse complète des ovaires (annexectomie)
 6. Extraction protégée des ovaires (sac endoscopique)
 7. Hystérectomie totale associée selon discussion
 8. Examen histologique soigneux des ovaires
cancer occulte ?
dysplasie ovarienne
 9. Congélation d'un fragment d'ovaire
-

Complications et morbidité de l'ovariectomie prophylactique coelioscopique

Il est évident que si une chirurgie préventive est proposée à des sujets sains elle doit être aussi anodine que possible et les risques de complications aussi réduits que possible.

La coeliochirurgie est aujourd'hui une méthode éprouvée devant répondre à ce critère dans des mains suffisamment expérimentées et en employant un

plateau technique bien adapté. Cette méthode doit être utilisée en dehors des contre-indications d'ordre anesthésique ou technique : le grand âge, la grande obésité, l'insuffisance respiratoire ou cardiaque et, techniquement, des patientes qui auraient déjà subi plusieurs interventions abdominales plus ou moins complexes.

Si ces règles sont respectées la mortalité doit rester tout à fait exceptionnelle : un décès a été noté par Chapron et coll. (1992) dans une enquête multicentrique française ayant porté sur 17 521 coelioscopies gynécologiques. Les complications sont également rares et dépendent de l'importance de l'intervention réalisée. Ces auteurs distinguent ainsi la coeliochirurgie mineure dont l'annexectomie fait partie et la coeliochirurgie majeure comprenant l'hystérectomie.

Dans son enquête multicentrique il a relevé 9 complications nécessitant une laparotomie après 8 443 coeliochirurgies diagnostiques ou mineures (1,1 ‰) et 40 complications suivies de laparotomie après 8 280 coeliochirurgies majeures (4,8 ‰) (Chapron et coll., 1992). La plupart de ces complications surviennent au moment de la mise en place des trocarts ou parce que des règles de sécurité ou des contre-indications simples n'ont pas été respectées. La réparation de ces complications vasculaires, digestives ou urologiques peut nécessiter l'intervention d'un chirurgien spécialisé et il importe de préciser que ces procédures doivent être entreprises dans un environnement comportant un plateau technique permettant cette chirurgie générale.

A ce prix une ovariectomie prophylactique coelioscopique ou avec hystérectomie est une intervention qui dure entre 45 minutes et 2 heures et nécessite une hospitalisation courte de 48 heures à 4 jours, la reprise d'une activité normale étant possible après 8 à 10 jours.

Age de l'ovariectomie prophylactique

Comme pour le cancer du sein, les cancers de l'ovaire se développant sur un terrain de prédisposition génétique ont tendance à se déclarer à un âge plus précoce que dans la population générale. Le cancer épithélial de l'ovaire est généralement une maladie postménopausique survenant à un âge moyen de 59 ans. Lynch et coll. (1991) ont étudié l'âge de survenue des cancers ovariens dans les trois syndromes génétiques prédisposants et dans tous les cas il est significativement abaissé. Il est en moyenne de 52,4 ans dans les syndromes sein et ovaires, de 48,9 ans dans les syndromes de cancers de l'ovaire spécifiques de site et de 44,9 ans dans les syndromes de Lynch II. En cas de prédisposition génétique le risque devient donc significatif plus tôt et il est déjà de l'ordre de 10 % à 40 ans (Ponder et coll., 1990). C'est la raison pour laquelle les experts de la Conférence de Consensus de Bethesda avaient préconisé d'intervenir à partir de 35 ans, bien sûr à condition que les femmes

ne désirent plus d'enfant. En France les opinions paraissent plus partagées entre 35 et 40 ans, mais il est certain que plus on repousse l'intervention, plus le risque de voir survenir le cancer est élevé. Avant l'ovariectomie il est de toutes façons recommandé à ces femmes d'avoir un suivi gynécologique régulier ; Barber (1993) propose un examen clinique et un dosage de CA 125 tous les 6 mois avec une échographie tous les ans. Ce dernier examen complété par un doppler couleur pourrait aisément être renouvelé tous les 6 mois.

Conduite à tenir vis-à-vis de l'utérus

Il n'est pas nécessaire de faire une hystérectomie si l'utérus est sain et s'il n'est pas exposé lui-même à un risque génétique. Dans ce cas il est tout de même préférable de vérifier l'intégrité du col et de la cavité par un frottis cervical et une hystérocopie. Cependant, si la patiente appartient à une famille correspondant au syndrome de Lynch II, on sait qu'il existe dans ce syndrome un risque accru d'adénocarcinome de l'endomètre et Lynch lui-même préconise alors l'hystérectomie (Casey et coll., 1995). Si la patiente appartient à une famille réunissant des cancers du sein et des ovaires, l'utérus n'est pas exposé à un risque génétique particulier, mais ces femmes ont un risque élevé de cancer du sein et la question d'un éventuel traitement par le tamoxifène peut se poser pour elles avec le risque d'un effet paradoxal de ce médicament sur l'endomètre. Actuellement le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène est évalué à 3 ou 4 (Fisher et coll., 1994 ; Rutqvist et coll., 1995) selon les séries ; il nous semble que ceci pourrait justifier l'hystérectomie dans le cadre du syndrome sein et ovaires. Lynch enfin pense que l'hystérectomie permet également de simplifier un éventuel traitement hormonal substitutif en éliminant la nécessité de prendre de la progestérone (Casey et coll., 1995).

Nous avons vu que l'hystérectomie pouvait être réalisée par voie vaginale après préparation coelioscopique. Cette intervention quoique plus complexe est aujourd'hui bien réglée ; elle allonge un peu le temps opératoire et la durée d'hospitalisation. En théorie l'hystérectomie ne doit pas perturber la statique pelvienne ni la vie sexuelle mais il est très important que ses indications soient discutées avec la patiente, celle-ci devant être informée le plus clairement possible afin d'accepter ce geste sans redouter ses conséquences éventuelles y compris psychologiques : perturbation du schéma corporel, impression de ne plus être une femme... Il est évidemment primordial de prendre en compte la discussion psychologique dans ces interventions préventives et un avis spécialisé est souhaitable.

Indications du traitement hormonal substitutif

Une ovariectomie à 35 ans provoque une ménopause précoce et brutale qui va être responsable à court terme d'un syndrome climatérique généralement

exubérant et à moyen et long termes d'effets délétères, atrophiants sur le tractus urogénital, ostéoporotiques et cardio-vasculaires qui peuvent dégrader la qualité de vie de ces patientes et même écourter leur durée de vie.

Le traitement hormonal substitutif (THS) paraît donc éminemment souhaitable ; la question est de savoir si dans ce contexte génétique il ne risque pas d'aggraver le risque de cancer du sein. Il a été montré dans une population standard que l'ovariectomie protège du risque de cancer du sein (Meijer et Van Lindert, 1992). Cette protection persiste même en présence d'une oestrogénothérapie à dose modérée et poursuivie jusqu'à 60 ans (Tableau 20-IV).

Tableau 20-IV Effet de l'ovariectomie et de l'oestrogénothérapie substitutive (OS) sur le risque de cancer du sein

Age de l'ovariectomie	Risque* de cancer du sein	Risque* après ovariectomie et selon durée de l'OS			
		pas de OS (%)	50 ans	60 ans	toute la vie
30	10	2,2	3,1	3,6	4,3
35	10	3,7-	4,8	5,5	6,5
40	9,7	6	7,1	8	9,4
45	9,2	8	8,7	9,8	11,4

* Risque sur la vie en fonction de l'âge de la ménopause ; *adapté* de Averette et Nguyen (1994), Meijer et Van Lindert (1992)

La seule hésitation que certains, et les femmes elles-mêmes, pourraient avoir concerne les femmes appartenant à des familles réunissant des cancers du sein et des ovaires ; cependant Averette et Nguyen (1994) préconisent le THS y compris chez ces femmes à condition qu'il soit modérément dosé et ne soit pas prolongé au-delà de 60 ans. Bien entendu le THS est contre-indiqué si l'ovariectomie est pratiquée chez une femme ayant déjà eu un cancer du sein ; il doit par ailleurs répondre aux règles habituelles de prescription et de surveillance, en particulier par mammographie. Si une hystérectomie a été pratiquée une oestrogénothérapie seule est indiquée.

Indications de l'ovariectomie prophylactique

Il importe avant tout de dire que ces indications doivent impérativement être prises de façon collégiale et pluridisciplinaire. Les personnes qui doivent donner leur avis dans ce collège sont le chirurgien, le gynécologue, le spécialiste en oncologie génétique, le psychologue et bien sûr la femme elle-même qui doit exprimer ses désirs et craintes.

L'objectif de ce collègue est de préciser le mieux possible le niveau de risque pour l'organe en cause, compte tenu de l'histoire personnelle et familiale et des données éventuelles de la biologie moléculaire, et d'apprécier au mieux le niveau de la demande et le profil psychologique de la femme demandeuse.

Il est souhaitable que l'un des membres de ce collègue soit l'interlocuteur privilégié de la femme et soit chargé de lui délivrer une information aussi claire et complète que possible mais aussi de recueillir ses questions et desiderata.

Enfin il peut être important de préciser que ces décisions ne doivent pas être prises dans un climat d'urgence mais qu'au contraire un temps suffisant doit être pris pour que tous les problèmes éventuels soient exprimés et élucidés.

En ce qui concerne la prévention du cancer de l'ovaire par ovariectomie prophylactique le problème est très différent de celui posé par le cancer du sein. En effet il faut rappeler les difficultés de la surveillance des ovaires, du diagnostic précoce de cette maladie et son caractère souvent incurable et particulièrement douloureux. En revanche la mammographie est un moyen simple et fiable pour surveiller les seins et faire le diagnostic précoce d'un cancer du sein, souvent plus facilement curable au début. Le tableau 20-V résume les différences existant entre le cancer du sein et de l'ovaire et aidera au raisonnement.

Tableau 20-V Comparaison des problèmes posés par la chirurgie prophylactique du cancer de l'ovaire et du cancer du sein

	Ovaire	Sein
Dépistage et diagnostic précoce	aléatoire	possible
Efficacité thérapeutique	aléatoire voir faible	bonne au début
Chirurgie prophylactique adaptée	annexectomie coelioscopique	mammectomie bilatérale
Impact psychologique	acceptable	majeur
Invalidation	courte	prolongée
Substitution	possible (THS)	± aléatoire = reconstruction

Les indications prophylactiques peuvent être posées en fonction du niveau du risque évalué par la génétique (clinique et moléculaire) et du fait que la patiente est saine ou déjà atteinte d'un cancer. Plusieurs situations sont possibles ; elles vont être détaillées successivement :

- Le risque individuel de développer un cancer de l'ovaire est basé sur la mise en évidence d'une mutation pathogène (biologie moléculaire).
- Les mutations que l'on peut déceler actuellement sont essentiellement celles de BRCA 1, responsables de 75 % des syndromes des cancers de l'ovaire spécifiques de site et de 95 % des syndromes sein et ovaires. Ces syndromes peuvent aussi être dus à des mutations de BRCA 2 (12 à 13 % des cas).

Il existe probablement des variations du phénotype en fonction du type de mutation, c'est-à-dire que certaines exposent probablement plus au risque ovarien et d'autres davantage au risque mammaire mais ces données sont encore trop préliminaires pour pouvoir en tenir compte en pratique.

LA PATIENTE PEUT DÉJÀ ÊTRE PORTEUSE D'UN CANCER

- Le cas d'une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire d'origine génétique unilatéral peut se poser et devrait être traité par une annexectomie bilatérale et une hystérectomie plus une stadification chirurgicale complète. Peut-on envisager un traitement conservateur, c'est-à-dire une ovariectomie unilatérale dans ce contexte ? La question ne se poserait que chez une patiente jeune n'ayant pas eu d'enfant. Un tel cas ne semble pas avoir été publié dans la littérature ; on peut donc raisonner en théorie. Le risque de cancer controlatéral occulte simultané est probablement non négligeable et de toutes façons le risque de bilatéralisation secondaire est grand. Deux possibilités peuvent donc être offertes à cette patiente :

- la plus prudente et la plus recommandable serait une annexectomie bilatérale avec conservation utérine et éventuellement congélation d'un fragment d'ovaire sain ; ceci donne la possibilité soit d'une fécondation in vitro par maturation ovocytaire si cela est possible dans un proche avenir, soit d'une fécondation in vitro par don d'ovocyte comme cela a été décrit dans la littérature (Navot et coll., 1991) ;

- l'ovariectomie unilatérale ne se concevrait que si la patiente pouvait rapidement avoir ensuite l'enfant qu'elle désire ; après cela l'ovariectomie controlatérale s'imposerait dans les plus brefs délais.

- Une éventualité beaucoup plus fréquente est celle d'une femme porteuse d'une mutation et ayant déjà présenté un cancer du sein ; la question est de savoir s'il faut lui proposer une ovariectomie prophylactique ; Ford et coll. (1994) ont montré que chez ces femmes le risque de développer un cancer ovarien était de 40 à 60 % ; il paraît par conséquent suffisamment élevé pour proposer effectivement l'ovariectomie prophylactique, sauf éventuellement si le pronostic du cancer mammaire paraît trop défavorable à court terme ; la castration dans cette circonstance peut aussi avoir un effet thérapeutique bénéfique sur le cancer du sein s'il est hormonodépendant et, dans ce cas, une hystérectomie paraît indiquée pour permettre la prescription de tamoxifène sans le risque utérin.

- Reste enfin le cas également exceptionnel du *syndrome de Lynch II* où l'annexectomie-hystérectomie paraît souhaitable dans le cas d'un cancer colique révélateur. L'intervention peut être réalisée au moment de la colectomie, comme nous l'avons fait récemment, découvrant d'ailleurs un cancer de l'endomètre occulte (Dauplat et coll, 1996).

PREMIER CAS

Dans le cas d'une femme saine mais appartenant à une famille à risque et chez laquelle une mutation génétique est mise en évidence.

Rappelons que le risque cancer de l'ovaire est constamment élevé : 90 à 100 % dans les cancers de l'ovaire spécifiques de site, 45 à 60 % dans les cancers du sein et de l'ovaire et à un degré moindre dans les syndromes de Lynch II mais l'utérus est lui aussi à risque. Dans ces cas l'ovariectomie prophylactique paraît souhaitable selon les modalités et recommandations que nous avons soulignées.

SECOND CAS

Le risque individuel est fondé sur le risque épidémiologique mais la mutation n'a pu être mise en évidence, soit parce que l'analyse n'a pas été faite, soit parce qu'elle est négative.

Si la patiente est elle-même atteinte d'un cancer de l'ovaire unilatéral la mutation délétère est probable et le raisonnement identique à celui précédemment énoncé.

Si la patiente est atteinte d'un cancer du sein ou d'un cancer digestif, maladies beaucoup plus fréquentes dans la population générale, il est possible qu'il s'agisse de cas sporadiques et l'indication d'ovariectomie, si elle est envisageable, est moins formelle et doit être discutée en tenant compte des autres bénéfices que peut apporter la castration.

Si la femme est indemne, le risque qu'elle soit porteuse d'une mutation est de 50 %, ce qui lui donne aussi 50 % de chances d'avoir un risque identique à celui de la population générale. L'ovariectomie prophylactique est cependant envisageable en fonction du degré d'anxiété de la patiente. Il faut en revanche dans ces cas obtenir si possible la certitude que la femme aura une bonne compliance au THS sinon les effets délétères de la privation hormonale pourraient annuler le bénéfice escompté de l'ovariectomie. Cette attitude est justifiée par le fait que nous ne pouvons pas donner à ces femmes souvent demandeuses la garantie d'être capable de dépister suffisamment tôt un cancer de l'ovaire. En cela l'attitude diffère profondément de celle qu'il faut adopter vis-à-vis du cancer du sein et qui doit être beaucoup plus prudente et attentive.

Les cancers de l'ovaire familiaux ne représentent que 1 à 2 % des cancers de l'ovaire même si Lynch pense qu'ils peuvent représenter jusqu'à 10 %. En revanche, dans 7 % des cas on retrouve chez les femmes qui ont un cancer de l'ovaire un antécédent familial. Et en dehors de tout risque génétique reconnu on sait que l'existence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire fait passer le risque individuel de 5 % (1 antécédent) à 7 % (2 antécédents), ce qui représente un risque relatif de 4,5 (Schildkraut et Thompson, 1988). Pour ces femmes l'ovariectomie prophylactique n'est pas recommandée mais on s'aperçoit qu'elles sont souvent très demandeuses car très impressionnées par les exemples douloureux qu'elles ont vécus dans leur famille. Là encore, du fait des aléas du diagnostic précoce de cette maladie, il s'avère difficile de calmer leur cancérophobie. Dans certains cas et pour des raisons essentiellement

psychologiques il faudra se résoudre à l'intervention mais seulement après avoir acquis une bonne certitude qu'elles auront une bonne compliance au THS alors indispensable (Lynch, 1992).

Cette longue énumération de situations différentes montre à quel point les indications de chirurgie préventive doivent être réfléchies et posées par un collège médical qui doit tenir le plus grand compte de l'avis et de la psychologie des femmes mais aussi des avancées prévisibles dans le domaine de la génétique et des méthodes diagnostiques.

Il peut être sage d'attendre qu'un progrès décisif et peut-être proche vienne éclairer une situation difficile plutôt que d'effectuer avec trop de hâte un geste irréversible.

Remerciements Les auteurs remercient le Professeur Y.J. Bignon (Clermont-Ferrand) pour les conseils qu'il leur a prodigués lors de la rédaction de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

AVERETTE HE, NGUYEN HN. The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol* 1994 55 : S38-S41

BARBER HRK. Prophylaxis in ovarian cancer. *Cancer* 1993 71 : 1529-1533

BLANC B, NICOLOSO E, D'ERCOLE C, CAZENAVE JC, BOUBLI L. Danger du traitement coelioscopique systématique de la pathologie ovarienne. Deux observations. *Presse Med* 1993 22 : 1732-1734

BLOSS JD, LIAO SY, BULLER RE, MANETTA A, BERMAN ML, MCMEEKIN S, BLOOS LP, DISAIA PJ. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma : a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993 50 : 347-351

CASEY MJ, BEWTRA C, GARCIA-PADIAL J, LYNCH HT. Laparoscopic examination and assisted bilateral salpingo-oophorectomy hysterectomy for prophylactic removal of the ovaries and uterus in women at genetic risk for ovarian cancer. *J Gynecol Tech* 1995 1 : 111-114

CHAPRON C, QUERLEU D, MAGE G, MADELENAT P, DUBUISSON JB, AUDEBERT A, ERNY R, BRUHAT MA. Complications de la coelioscopie gynécologique. Etude multicentrique à partir de 7 604 coelioscopies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992 21 : 207-213

CHEN KTK, SCHOOLEY JL, MARSHALL SF. Peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 1985 66 : 93S-94S

CRUIKSHANK S. Supernumerary ovary : embryology. *Int J Gynaecol Obstet* 1990 34 : 175-178

DAUPLAT J, BIGNON YJ, POMEL C, LE BOUEDEC G, BAY JO, KAUFFMANN P, DE LATOUR M. Prise en compte du risque génétique dans les indications chirurgicales en cancérologie. *Presse Méd* 1996 **25** : 1633-1635

FISHER B, COSTANTINO JP, REDMOND CK, FISHER ER, WICKERHAM DL, CRONIN WM, other NSABP contributors. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients : findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 527-537

FORD D, EASTON DF, BISHOP T, NAROD SA, GOLDGAR DE. Risk of cancer in BRCA 1 mutation carriers. *Lancet* 1994 **343** : 692-695

GLEESON NC, NICOSIA SV, MARK JE, HOFFMAN MS, CAVANAGH D. Abdominal wall metastases from ovarian cancer after laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **169** : 522-523

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994 **83** : 419-424

GUSBERG SB, DELIGDISCH L. Ovarian dysplasia. A study of identical twins. *Cancer* 1984 **54** : 1-4

HILL C, KOSCIELNY S, DOYON F, BENHAMOU E. *Evolution de la mortalité par cancer en France 1950-1990. Mise à jour 1986-1990*. Les Editions INSERM, Paris, 1993

JACOBS I. Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S22-S27

KARLAN BY, PLATT LD. The current status of ultrasound and color doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S28-S33

KEMP GM, HSIU JG, ANDREWS MC. Papillary peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy (case report). *Gynecol Oncol* 1992 **47** : 395-397

LE BOUEDEC G, KAUFFMANN P, MILLE P, SCHERRER C, RAIGA J, DAUPLAT J. Les hernies incisionnelles post-coelioscopiques. A propos d'un cas. *J Chir (Paris)* 1995 **13** : 259-263

LYNCH HT, GUIRGIS H, ALBERT S et al. Familial association of carcinoma of the breast and ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1974 **138** : 717-724

LYNCH HT, HARRIS RE, GUIRGIS HA, MALONEY K, CARMODY L, LYNCH JF. Familial association of breast/ovarian cancer. *Cancer* 1978 **41** : 1543-1548

LYNCH HT, BEWTRA C, LYNCH JF. Familial ovarian carcinoma : clinical nuances. *Am J Med* 1986 **81** : 1073-1076

LYNCH HT, WATSON P, BEWTRA C, CONWAY TA, HIPPEE CR, KAUR P, LYNCH JF, PONDER BAJ. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991 **67** : 1460-1466

LYNCH HT. Genetic risk in ovarian cancer (editorial). *Gynecol Oncol* 1992 **46** : 1-3

MEIJER WJ, VAN LINDERT ACM. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 **47** : 59-65

MENCZER J, BEN-BARUCH G. Familial ovarian cancer in Israeli Jewish women. *Obstet Gynecol* 1991 **77** : 276-277

MENCZER J, DAN U, OELSNER G. Laparoscopic prophylactic oophorectomy in women belonging to ovarian cancer-prone families. Advantages and shortcomings. *Eur J Gynaec Oncol* 1994 **XV** : 105-107

National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer : screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S4-S14

NAVOT D, FOX JH, WILLIAMS M, BRODMAN M, FRIEDMAN F, Jr, COHEN CJ. The concept of uterine preservation with ovarian malignancies. *Obstet Gynecol* 1991 **78** : 566-568

PELLICER A, LIGHTMAN A, PARMER TG, BEHRMAN HR, DECHERNEY AH. Morphologic and functional studies of immature rate oocyte cumulus complex after cryopreservation. *Fertil Steril* 1988 **50** : 805-810

PIVER MS, JISHI MF, TSUKADA Y, NAVA G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. *Cancer* 1993 **71** : 2751-2755

PLAXE SC, DELIGDISCH L, DOTTINO PR, COHEN CJ. Ovarian intraepithelial neoplasia demonstrated in patients with stage I ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 **38** : 367-372

PONDER BAJ, EASTON DF, PETO J. Risk of ovarian cancer associated with a family history : preliminary report of the OPCS study. In : F. Sharp (Ed), *Ovarian cancer, biological, and therapeutic challenges*. Chapman and Hall Medical, London, 1990, pp. 3-6

ROSE PG, HUNTER RE. Advanced ovarian cancer in a woman with a family history of ovarian cancer, discovered at referral for prophylactic oophorectomy. A case report. *J Reprod Med* 1994 **39** : 908-910

RUTQVIST LE, JOHANSSON H, SIGNOMKLAO T, JOHANSSON U, FORNANDER T, WILKING N, for the Stockholm Breast Cancer Study Group : Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 645-651

SCHILDKRAUT JM, THOMPSON WD. Familial ovarian cancer : population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 456-466

STRUEWING JP, WATSON P, EASTON DF, PONDER BAJ, LYNCH HT, TUCKER MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families.

TOBACMAN JK, GREENE MH, TUCKER MA, COSTA J, KASE R, FRAUMENI JF Jr. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982 **i** : 795-797

TOTH TL, LANZENDORF BA, SANDOW BA, VEECK LL, HASSEN WA, HANSEN K, HODGEN GD. Cryopreservation of human prophase I oocytes collected from unstimulated cycles follicles. *Fertil Steril* 1994 **61** : 1077-1082

WEBER AM, HEWETT WJ, GAJEWSKI WH, CURRY SL. Serous carcinoma of the peritoneum after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 558-560

WESTHOFF C. Current status of screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S34-S37

WOODRUFF JD. The pathogenesis of ovarian neoplasia. *John's Hopkins Med J* 1979 **144** : 117-120

21

Mastectomies prophylactiques

J.-P. LEFRANC, A. BREMOND, J. DAUPLAT

Les mastectomies prophylactiques se définissent comme l'exérèse de la totalité de la glande mammaire présumée saine dans le but d'éviter la survenue d'un cancer.

Jusqu'au diagnostic de mutations génétiques, l'indication de cette intervention, très controversée, reposait exclusivement sur l'évaluation d'un « haut risque » chez des femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux au premier degré de cancer mammaire, associé à des difficultés de surveillance clinique et radiologique et à des facteurs psychologiques.

La découverte des gènes de susceptibilité BRCA1 et BRCA2 permet une meilleure évaluation du risque et entraîne donc un repositionnement de ces pratiques que nous allons exposer en détail.

Les réflexions suivantes concernent uniquement les interventions chez la femme.

Les différents types de mastectomies

La chirurgie d'ablation de la glande en cas de risque élevé de cancer a été envisagée dès les années 1950. Cependant, jusqu'à ce que la technique des lambeaux musculo-cutanés soit maîtrisée, les résultats esthétiques étaient peu satisfaisants. De plus certaines publications isolées montraient que ces interventions ne mettaient pas ces femmes à risque totalement à l'abri du cancer. Cette étude de la littérature a pour objet d'étudier la radicalité de l'exérèse glandulaire dans les interventions habituellement proposées à titre préventif.

Comment enlever la glande mammaire ?

MASTECTOMIE DITE RADICALE (Hicken, 1940)

La glande se prolonge jusqu'à la moitié du sternum, le bord du muscle grand dorsal, la clavicule en haut et l'aponévrose du grand droit en bas. Toutes ces

zones doivent être soigneusement disséquées dans ces limites. Dans les zones où la peau est laissée en place, la dissection doit se faire au-dessus du fascia superficialis, au contact du derme. La plaque aérolo-mamelonnaire est ôtée. Le curage axillaire permet d'enlever le prolongement axillaire et les glandes accessoires axillaires.

MASTECTOMIE TOTALE

La technique doit être identique mais elle conserve une plus grande surface de peau.

MASTECTOMIE SOUS-CUTANÉE

La plaque aérolo-mamelonnaire est laissée en place.

La dissection passe plus profondément et laisse un matelas adipeux (et donc en partie glandulaire) sous la peau.

Avantages et inconvénients

La mastectomie radicale impose une grande cicatrice, des déformations au niveau de l'aisselle et tous les risques de complications du curage. Cette intervention est inacceptable en prévention.

La mastectomie totale et la mastectomie sous-cutanée exposent au risque de nécrose (7 % environ) cutanée et de la plaque aérolo-mamelonnaire.

Dans la mastectomie sous-cutanée la résection glandulaire est insuffisante, le risque de cancer reste donc plus élevé.

Résultats des études sur les reliquats glandulaires après mastectomie

APRÈS MASTECTOMIE SOUS-CUTANÉE

Cette opération a été décrite par Rice et Strickler (1951) puis Freeman (1962) y ajoute la reconstruction par prothèse.

APRÈS MASTECTOMIE TOTALE ET CONSERVATION DE L'ÉTUI CUTANÉ (Barton, 1991)

Dans cette étude les auteurs ont comparé le taux de glande résiduelle dans deux types d'intervention, la mastectomie radicale (MR, n = 28) prise comme référence et la mastectomie totale (MT, n = 27). Un total de 159 et 161 biopsies ont été faites après mastectomie. Parmi les MR il y a eu 8 biopsies positives (5,0 %) et 8 parmi les 161 biopsies après MT (4,9 %). Dans les deux cas le volume de tissu restant représente environ 0,2 % de la masse glandulaire initiale. Cette technique permet donc une bonne prévention du risque de cancer dans les groupes exposés à un risque très élevé de cancer du sein.

L'étude de Temple et coll. (1991) confirme que la résection doit être très large pour être radicale (voir p. 401)

La mastectomie radicale peut cependant aussi laisser beaucoup de glande si elle n'est pas réalisée dans des conditions techniques excellentes. Cela explique le taux de « rechutes locales » après mastectomie pour cancer, notamment après mastectomie-reconstruction immédiate (Noone et coll., 1994).

QUELLE EST LA MEILLEURE TECHNIQUE ?

Quelle est la meilleure technique utilisable en chirurgie préventive ? (O'Brien et coll., 1993 ; Schnitt et coll., 1993 ; Schoenneg et coll., 1993).

L'incision doit circonscrire la plaque aérolo-mamelonnaire et se poursuivre vers le haut et en dehors pour faciliter la dissection vers la partie supérieure du sein et vers le creux axillaire.

L'exérèse doit concerner toute la glande : en dedans jusqu'à la ligne médio-sternale, en haut jusqu'à la clavicule, en dehors jusqu'au bord du muscle grand dorsal, en bas à un centimètre au-dessous du sillon sous-mammaire. L'exérèse du prolongement axillaire passe par une dissection poussée jusqu'au bord du muscle grand pectoral. En surface, la dissection doit se faire entre le plan glandulaire et le derme profond, au-dessus du plan du fascia superficialis à très peu de distance du derme.

En conclusion, l'exérèse doit intéresser toute la glande mammaire et la plaque aérolo-mamelonnaire. La reconstruction est souhaitable mais doit être de haute qualité.

Mastectomies prophylactiques : indications passées et actuelles

Historique

Leis (1971) a proposé la mastectomie prophylactique sélective.

Se fondant sur l'évaluation faite par Robbins et Berg (1961) de survenue d'un cancer controlatéral chez une femme déjà traitée — 0,7 % à 1 % par an —, cet auteur conseille une biopsie contro-latérale systématique et pour les femmes considérées comme à « haut risque » c'est-à-dire supérieur à 10 % — une mastectomie totale controlatérale, notamment lorsque le pronostic du cancer traité peut être considéré comme favorable, mais également en cas d'antécédents familiaux et chez les femmes de moins de 50 ans. Ainsi sur 91 mastectomies prophylactiques, l'examen histopathologique découvre-t-il 17 % de lésions néoplasiques dont 10 % sont invasives ; le taux de survie à 5 ans de ces

femmes est de 96, 5 % et leur confort physique et psychologique lui paraît amélioré.

Snyderman (1984) développe des arguments pour et contre la mastectomie prophylactique. Il souligne l'inadaptation de la mastectomie sous-cutanée et isole deux groupes de consultantes :

- celles présentant un antécédent de cancer controlatéral traité par mastectomie totale et désirant une reconstruction mammaire qui implique dans la quasi-totalité des cas une symétrisation : pour celles-ci une mastectomie controlatérale avec reconstruction bilatérale lui paraît indiquée ;
- celles sans antécédent de cancer du sein mais considérées comme à haut risque et ayant subi de multiples biopsies mammaires et pour lesquelles la mastectomie prophylactique est à considérer.

Il souligne l'importance des facteurs psychologiques : peurs de la patiente et du médecin, incertitudes quant à la meilleure solution à proposer, et il conclut que la consultante elle-même doit opter ou non pour la mastectomie prophylactique.

Pennisi et Capozzi (1989) colligent 1 500 mastectomies sous-cutanées, expérience de 165 chirurgiens plasticiens américains. 45 % de ces femmes ont moins de 40 ans, 41 % ont des antécédents familiaux de cancer du sein. Le pourcentage de cancers galactophoriques occultes découverts sur la pièce opératoire est de 5,2 % et celui de cancers apparus malgré la mastectomie sous-cutanée de 0,4 % ; 70 % des opérées ayant été suivies en moyenne 9 ans. L'auteur en conclut qu'une telle intervention est un moyen efficace d'éviter chez des femmes à « haut risque » un cancer du sein, et il ajoute que cela est confirmé par les commentaires des femmes qui sont reconnaissantes d'avoir été opérées.

Woods et Meland (1989) rapportent sur une cohorte de 1 500 opérées ayant subi une mastectomie sous-cutanée, un taux de 0,33 % de cancers secondaires.

Wapnir et coll. (1990) réévaluent les indications de mastectomie prophylactique, notent que ce sont les chirurgiens plasticiens qui sont les plus favorables à cette intervention et rappellent le paradoxe de la mastectomie réalisée dans un but prophylactique, alors qu'elle n'est plus systématique dans le traitement des cancers. Les raisons invoquées dans la littérature pour réaliser cette intervention sont les suivantes :

- histoire familiale de cancer du sein essentiellement chez les parents de premier degré et surtout en cas de cancer de la pré-ménopause et bilatéral (Penissi et Capozzi, 1975, 1989 ; Shons et Press, 1983 ; Lynch et coll., 1980) ;
- mastectomie controlatérale au cancer traité, surtout chez des femmes jeunes à pronostic favorable considérées comme des candidates idéales (Leis, 1971 ; Goin et Kern, 1979) ;
- existence de lésions plus ou moins prolifératives ou atypiques prouvées histologiquement (Penissi et Capozzi, 1975, 1989 ; Ariyan 1985) ;
- mastodynies résistantes au traitement médical (Shons et Press, 1983 ; Penissi et Capozzi, 1975, 1989 ; Woods et coll., 1983) ;

– cancérophobie des consultantes et angoisse du médecin.

Ces auteurs concluent que de nombreuses femmes ont été ainsi considérées à tort comme à haut risque de cancer du sein, et que les indications de mastectomie prophylactique étaient fondées sur un risque non établi et souvent sur l'anxiété de la patiente et du médecin.

Staren et coll. (1995) analysent une série personnelle de 64 femmes traitées par mastectomie bilatérale de 1982 à 1990 :

- 22 présentaient un cancer du sein bilatéral prouvé histologiquement avant l'intervention ;
- 29, un cancer unilatéral prouvé histologiquement avant l'intervention ; des lésions néoplasiques et des hyperplasies atypiques, occultes ont été mises en évidence respectivement chez 10 et 5 femmes dans le sein controlatéral ;
- 10 opérées ont subi une mastectomie prophylactique bilatérale alors qu'une biopsie pré-opératoire n'avait mis en évidence que des lésions bénignes : 2 cancers occultes ont été trouvés sur pièce opératoire ;
- 3 opérées ont subi une mastectomie prophylactique bilatérale sans qu'aucun prélèvement histologique n'ait été réalisé auparavant : aucune lésion néoplasique occulte n'a été retrouvée sur pièce opératoire.

Lee et coll. (1995) étudient, à partir d'une série personnelle de cancers lobulaires invasifs, l'indication de mastectomie controlatérale prophylactique de « routine ». Dans cette étude, le risque cumulatif de cancer controlatéral à 10 ans est évalué à 10 %. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'indication à une biopsie à l'aveugle ou à une mastectomie systématique mais qu'il existe une base rationnelle pour la mastectomie controlatérale chez quelques femmes.

Houn et coll. (1995) publient une enquête concernant la pratique des mastectomies prophylactiques dans le Maryland.

A la question : « Avez-vous préconisé dans l'année une mastectomie prophylactique bilatérale à une femme à haut risque ? », le taux de réponse, parmi les 1 403 chirurgiens interrogés (801 gynécologues, 522 chirurgiens généralistes, 80 plasticiens et 30 non précisés), a été globalement de 51,8 %.

84,6 % des plasticiens, 47 % des chirurgiens généralistes et 38,3 % des chirurgiens gynécologues, soit au total 44 % des chirurgiens ont conseillé l'intervention. Les antécédents familiaux sont retenus comme argument par les chirurgiens généralistes seuls, les atypies histologiques par l'ensemble des chirurgiens.

Vogel (1996) établit une synthèse des indications de mastectomie prophylactique.

Les justifications sont les suivantes : éliminer le risque de cancer du sein, extirper les cancers occultes (5 % des pièces de mastectomie prophylactique), améliorer la détresse psychologique liée à l'angoisse de développer un cancer.

Il souligne que :

- la mastectomie prophylactique n'offre pas, sans risque psychologique, une protection complète : le taux de cancer invasif après mastectomie sous-cutanée pouvant atteindre 1 % ;
- il n'y a pas de comparaison entre les femmes traitées par mastectomie prophylactique et celles ayant un risque identique non opérées et surveillées ;
- la mastectomie prophylactique peut augmenter l'anxiété et avoir des conséquences psychologiques inverses de celles recherchées ;
- au plan plastique, après mastectomie prophylactique et reconstruction, 20 % des opérées estiment leurs seins trop petits ou mal placés, 100 % ont une perte de la sensibilité de la plaque aréolo-mamelonnaire, 60 % constatent des changements négatifs dans leur vie.

En conclusion, il conseille de discuter de la possibilité d'une mastectomie prophylactique chez les femmes dont le risque de cancer du sein est augmenté compte tenu :

- de la co-existence d'antécédents : familiaux chez les parents de premier degré ; personnels de cancer du sein et de lésions histologiques d'hyperplasie atypique ou de cancer lobulaire in situ, en rappelant que plus de 50 % de cette population n'aura jamais de cancer du sein ;
- des antécédents de biopsies répétées dans un sein dense difficile à surveiller, de lésions histologiques prolifératives.

Il insiste sur le fait que le médecin ne doit jamais forcer la décision.

Synthèse et critique des indications historiques

Différents arguments ont amené les chirurgiens américains à pratiquer des mastectomies prophylactiques, *en dehors de formes familiales* :

- la découverte sur pièce de mastectomie de foyers cancéreux occultes qui laissent un taux de survie supérieur à 95 % ;
- une évaluation probabiliste d'un risque élevé de survenue d'un cancer du sein, dont le seuil est totalement subjectif et variable d'un praticien à l'autre et qui dépend de différents critères :
 - antécédents familiaux de cancer mammaire, essentiellement chez les parents de premier degré (mère, sœur, fille), qui multiplie par rapport à une population témoin le risque par 2 à 3, jusqu'à 4 à 6 en cas de cancer bilatéral ou survenant en préménopause,
 - antécédents de cancer du sein controlatéral multipliant le risque par 2 à 4, conférant un risque de 15 à 20 % au terme de 20 ans,
 - existence de lésions histologiques qui n'augmentent le risque ultérieur de cancer du sein qu'en cas d'atypies (Dupont et Page, 1985 ; Dupont et coll., 1993 ; London, 1992) (multiplication par 4 à 6) ou en cas de lésions étiquetées « cancer lobulaire in situ » qui multiplie le risque par 7 à 12, soit un risque absolu au moins égal à 30 % au terme de 30 ans (Andersen, 1971 ; Rosen et coll., 1978 ; Haagensen, 1981 ; Bodian, 1996) ; les lésions simplement prolifératives sans atypie n'augmentent pas significativement le risque

(multiplication au maximum par 2) et les discordances diagnostiques entre hyperplasie orthotypique ou atypique et cancer in situ (Rosai, 1991 ; Schnitt et coll., 1992) relativisent la portée de ces évaluations d'augmentation du risque de cancer mammaire,

– l'association d'antécédents familiaux et de lésions histologiques à risque augmentent cependant très significativement le risque, multiplié par 7 à 22 (Dupont et Page, 1985).

- une densité mammaire élevée rendant le dépistage plus aléatoire tout en semblant augmenter le risque de cancer du sein (multiplication par 2 à 4) ;
- des facteurs psychologiques : cancérophobie des consultantes, anxiété du praticien ;
- symptomatologie bénigne à type de mastodynie rebelle aux traitements médicaux.

Ces facteurs, même cumulés, induisent un risque de cancer mammaire à long terme inférieur à 50 %, rendant la notion de « haut risque » discutable. Il faut par ailleurs insister sur le fait que les auteurs des travaux pré-cités favorables à la mastectomie prophylactique ne semblent pas conseiller l'intervention, mais laissent décider les consultantes après les avoir informées des possibilités de la chirurgie. Le rôle du médecin est plus d'informer (risque absolu, relatif...) que de conseiller (Love, 1989).

Mutations géniques et mastectomie prophylactique : l'attitude nord-américaine

La connaissance d'une mutation génique, touchant BRCA1 ou BRCA2 permet une évaluation plus précise du risque de cancer mammaire qui atteint 50 % à l'âge de 50 ans et atteindrait 85 % à 75 ans.

Lynch et coll. (1980) et Lynch et Watson (1992) ont les premiers recommandé une surveillance intensive pour les femmes supposées porteuses de la mutation et certains changements de mode de vie, incluant l'obtention de grossesses avant 35 ans et la pratique d'une ovariectomie prophylactique à partir de cet âge.

Biesecker et coll. (1993) ont isolé deux populations :

- les femmes ayant des mutations supposées mais non prouvées de BRCA1 et n'ayant pas encore développé de cancer mammaire : la pratique de l'auto-examen, l'examen annuel par un spécialiste et la mammographie sont conseillés ;
- les femmes porteuses d'une mutation sont informées des possibilités d'une mastectomie et/ou d'une ovariectomie prophylactiques, ainsi que du risque (< à 1 %) de cancer après mastectomie et de celui (< à 5 %) de carcinose péritonéale après ovariectomie.

King et coll. (1993) soulignent que l'efficacité des solutions envisageables chez les femmes à haut risque : surveillance, mastectomie prophylactique,

castration ovarienne, tamoxifène, n'est pas démontrée. Concernant la mastectomie, elle rappelle que la réduction du risque néoplasique n'est pas nécessairement proportionnelle au volume de glande mammaire retirée, que des cancers sont décrits après mastectomie sous-cutanée (Ziegler et Krolls, 1991) mais qu'il n'existe aucune étude épidémiologique concernant ce problème et que la mastectomie totale serait pour certains préférable (Goodnight et coll., 1984 ; Temple et coll., 1991). Les auteurs suggèrent que trois facteurs doivent être considérés pour décider ou non de la pratique d'une mastectomie prophylactique : le risque personnel de cancer mammaire, les difficultés de surveillance clinique et mammographique, la balance entre le fait de vivre avec un risque extrêmement élevé de cancer et les conséquences de la mastectomie qui présente un risque résiduel de cancer et des incertitudes quant aux implants prothétiques utilisés pour la reconstruction mammaire.

Propositions d'indications de la mastectomie prophylactique

Éléments de réflexion

Ils concernent les points suivants :

- *Le risque* de cancer du sein qui est lui-même fonction :
 - de l'existence ou non d'une mutation génique dont l'affirmation ne doit être entachée d'aucun risque d'erreur,
 - de l'âge de la consultante, premier facteur de risque statistique de cancer du sein dans une population générale,
 - des antécédents familiaux et personnels de cancer du sein,
 - des antécédents personnels de lésions histologiques mammaires, particulièrement hyperplasie atypique.
- L'histoire naturelle des cancers mammaires liés à une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Il semble (Jacquemier et coll., 1996 ; Eisinger et coll., 1996) qu'il s'agisse, en cas de mutation de BRCA1, dans la majorité des cas de tumeur de grade III. Les formes multifocales seraient également plus fréquentes. Les carcinomes in situ paraissent moins fréquents que dans les formes sporadiques (Jacquemier et coll., 1996). Il faut rappeler par ailleurs que pour l'ensemble des cancers du sein, l'âge jeune (< à 35 ans) constitue en soi un facteur de mauvais pronostic indépendant de tout autre paramètre (De la Rochefordière et coll., 1993), que ce soit sur le plan métastatique ou sur le plan local, et ce après traitement conservateur mais également mutilant. L'étude de Marcus et coll. (1996) apporte des précisions supplémentaires : les cancers liés à une mutation de BRCA1 seraient diagnostiqués à des stades moins avancés ($p = 0,003$), présenteraient une aneuploïdie plus fréquente ($p < à 0,0001$) et un indice de prolifération nettement plus élevé ($p = 0,001$) que les autres formes familiales et sporadiques. Malgré ces facteurs pronostiques biologiques

défavorables, ces lésions confèreraient des taux de récidence et de décès liés à la maladie inférieurs ($p = 0,013$) à ceux observés dans les cas sporadiques ayant les mêmes caractéristiques. L'interprétation de ces différences dans l'évolution de la maladie est délicate. Le meilleur pronostic des cancers du sein considérés comme héréditaires sur l'histoire clinique ou liés à une mutation de BRCA1 a déjà été rapportée par Albano et coll. (1982) et Porter et coll. (1993 et 1994). D'autre part, un pourcentage plus important de cancers tubulo-lobulaires ($p = 0,007$) s'observerait parmi les formes héréditaires non liées à BRCA1. Pour Malone et coll. (1996), le meilleur pronostic des formes familiales ne serait attribuable ni à des différences dans le dépistage ni dans le traitement.

- Les possibilités éventuelles de prévention non chirurgicale du cancer du sein, traitées dans un autre chapitre de cet ouvrage, dont certaines sont en cours d'évaluation (Gogas et Sacks, 1996).
- Les possibilités de surveillance et de dépistage, liées à l'adhésion des consultantes, à la sensibilité et à la spécificité des examens cliniques et complémentaires, tant actuels qu'à venir.
- Les progrès thérapeutiques possibles vis-à-vis du cancer du sein que ce soit : au plan de la réduction du risque de métastases, de récurrences loco-régionales, ou des possibilités de traitement conservateur pour des formes volumineuses, voire localement avancées.

Rappelons à ce propos que le traitement recommandé actuellement pour les cancers invasifs unifocaux ne dépassant pas trois centimètres conserve le sein, sauf cas particulier.

Il faut cependant souligner, qu'avec un dépistage ou une prévention primaire rigoureusement suivis, *le risque résiduel de mortalité par cancer du sein dans cette population peut être évalué entre 15 % et 40 %.*

- Les séquelles physiques liées à la mastectomie totale (douleurs pariéto-thoraciques...) et/ou à la reconstruction.
- Les aléas liés à la reconstruction mammaire, notamment compte tenu de la fréquence des ré-interventions, de l'imperfection fréquente du résultat esthétique, de l'implantation d'une prothèse même en l'absence d'utilisation de gel de silicone. Ces problèmes sont traités dans cet ouvrage par A.C. Koeger (chap. 24) et S. Pétoin (chap. 23).
- Les conséquences psycho-sociologiques et sexuelles d'une intervention mutilante malgré la reconstruction mammaire.
- Le risque non nul d'apparition d'un cancer après mastectomie sous-cutanée malgré une réduction importante du risque, *l'efficacité de la mastectomie prophylactique n'ayant jusqu'alors pas été correctement évaluée.* Le risque résiduel de mortalité par cancer du sein ne devrait cependant pas dépasser 1 à 3 % et l'évaluation établie récemment par Schrag et coll. (1997) fait apparaître, chez une femme de 30 ans, un gain en termes d'espérance de vie de 2,9 à 5,3 ans.
- L'espérance de vie qui peut être réduite par l'existence d'une pathologie associée.

- La demande des consultantes, l'évolution de la relation médecin/malade. L'idée d'une mastectomie prophylactique et donc d'une mutilation chez une personne présumée saine apparaît actuellement probablement moins acceptable qu'elle ne le fût. Une information la plus complète et la plus compréhensible possible est indispensable à l'obtention d'un consentement éclairé.

Conclusions

Les incertitudes évoquées ci-dessus justifient la plus grande prudence.

Faute de solution ayant fait la preuve d'une totale efficacité, *sans préjudice* plus que de donner des conseils thérapeutiques, il apparaît que le rôle essentiel des médecins soit d'informer aussi complètement que possible les consultantes *qui le souhaitent* des possibilités de dépistage et de prévention en insistant sur le fait que le risque même très important de cancer du sein lié aux antécédents familiaux voire à une mutation génique ne conduit pas inéluctablement à la maladie. L'objectivité et la rationalité des consultantes vis-à-vis de l'interprétation des informations données ne seront-elles pas cependant illusoire ?

En pratique, la question d'une mastectomie prophylactique, qui reste actuellement le *moyen préventif le mieux connu*, se pose dans différentes circonstances :

- Une mutation génique de BRCA1 ou BRCA2 n'a pas été recherchée ou retrouvée :
 - la consultante a été traitée pour cancer du sein unilatéral : la mastectomie prophylactique controlatérale ne doit pas être conseillée ;
 - la consultante n'a pas été traitée pour cancer du sein : la mastectomie prophylactique bilatérale ne doit pas être conseillée.
- Une mutation génique de BRCA1 ou BRCA2 est formellement affirmée par la biologie moléculaire :
 - les consultantes traitées par mastectomie pour cancer du sein unilatéral constituent la population chez laquelle la mastectomie prophylactique est la moins contestable et ce d'autant que le pronostic du cancer traité serait favorable ;
 - la consultante a été traitée selon un protocole conservateur pour cancer du sein unilatéral, situation probablement moins fréquente que dans une population standard : aucun élément ne permet de donner un avis rationnel ;
 - la consultante est indemne de cancer du sein : la mastectomie prophylactique ne paraît pas devoir être conseillée mais reste envisageable.

La consultante doit cependant être informée des résultats comparés du dépistage et de la mastectomie prophylactique.

Chez les femmes qui formuleraient la demande d'une mastectomie prophylactique — cette dernière devant être non sous-cutanée mais *totale* et complétée d'une reconstruction immédiate de bonne qualité l'éventuelle décision ne devrait être prise qu'après une information la plus complète possible, plusieurs

consultations et un temps de réflexion suffisant (6 mois paraissent raisonnables), par une *équipe multidisciplinaire compétente* réunissant généticien, cancérologue, chirurgien, gynécologue et psychologue.

Ces conclusions énoncées en fonction des données scientifiques actuelles, et susceptibles d'être modifiées, restent à moduler en fonction du niveau de risque, particulièrement de l'âge des consultantes et de survenue des cancers du sein dans la famille.

Chez l'homme, aucune donnée scientifique ne permet actuellement, en cas de mutation de BRCA2, de prendre position.

Tableau de synthèse sur les indications de l'ovariectomie et de la mastectomie prophylactiques en fonction du niveau de risque

Niveau de risque	Indications de l'ovariectomie prophylactique	Indications de la mastectomie prophylactique
<i>Mutation pathogène mise en évidence par biologie moléculaire</i>		
Cancer avéré	OP recommandée*	MP non recommandée
ovaire unilatéral	OP souhaitable ± HT*	MP recommandée selon discussion
sein unilatéral	OP souhaitable + HT	MP non recommandée
côlon		
Femme indemne	OP souhaitable + HT selon le syndrome	MP envisageable selon discussion
<i>Appartenance à une famille à risque épidémiologique mais risque génétique non prouvé par la mise en évidence d'une mutation pathogène</i>		
Cancer avéré	OP recommandée*	MP non recommandée
ovaire unilatéral	OP envisageable + HT	MP non recommandée
sein unilatéral	OP envisageable + HT	MP non recommandée
côlon		
Femme indemne	OP non recommandée*	MP non recommandée
<i>Antécédents familiaux*</i>	OP peu souhaitable	MP non recommandé

OP : ovariectomie prophylactique ; HT : hystérectomie totale ; * voir discussion dans le texte ; MP : mastectomie prophylactique.

BIBLIOGRAPHIE

ALBANO WA, RECAPAREN JA, LYNCH HT, CAMPBELL AS, MAILLIARD JA, ORGAN CH et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer* 1982 50 : 360-363

ANDERSEN JA. Lobular carcinoma in situ of the breast : an approach to rational treatment. *Cancer* 1977 39 : 2597

ARIYAN S. Prophylactic mastectomy for precancerous and high-risk lesions of the breast. *Can J Surg* 1985 28 : 262-266

BARTON FE, ENGLISH JM, KINGSLEY WB, FIETZ M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy a comparison. *Plast Reconstr Surg* 1991 88 : 393-394

BIESEKER BB, BOEHNKE M, CALZONE K, MARKEL DS, GARBER JE, COLLINS FS, WEBER BL. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA* 1993 **269** : 1970-1974

BODIAN CA, PERZIN KH, LATTES R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996 **78** : 1024-1034

DE LA ROCHEFORDIERE A, ASSELAIN B, CAMPANA F, SCHOLL SM, FENTON J, VILCOCQ JR, DURAND JC, POUILLARD P, MAGDELENAT H, FOURQUET A. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993 **341** : 1039-1043

DUPONT WD, PAGE DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 **312** : 146

DUPONT WD, PARL FF, HARTMANN WH et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993 **71** : 1258

EISINGER F, STOPPA LYONNET D, LONGY M, KERANGUEVEN F, NOGUCHI T, BAILLY C, VINCENT-SALOMON A, JACQUEMIER J, BIRNBAUM D, SOBOL H. Germ line mutation at BRCA1 affects the histopronostic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Research* 1996 **56** : 1-4

FREEMAN BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *Plast Reconstr Surg* 1962 **30** : 676-682

GOGAS H, SACKS NPM. Familial breast cancer. Editorial. *Cancer J* 1996 **9** : 115-117

GOIN JM, KERN WH. Multicentric ductal and lobular atypia and occult carcinoma in prophylactic sub-cutaneous mastectomies. A preliminary report. *Ann Plast Surg* 1979 **2** : 121-127

GOLDMAN LD, GOLDWYN RM. Some anatomical considerations of subcutaneous mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1973 **51** : 501-505

GOODNIGHT JE Jr, QUAGLIANA JM, MORTON DL. Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer. *J Surg Oncol* 1984 **26** : 198-201

HAAGENSEN CD, BODIAN C, HAAGENSEN DE. *Lobular neoplasia (lobular carcinoma in situ) breast carcinoma : risk and detection*. Philadelphia, WB Saunders, 1981 p. 238

HICKEN NF. Mastectomy : a clinical pathological study demonstrating why most mastectomies result in incomplete removal of the mammary gland. *Arch Surg* 1940 **40** : 6-13

HOUN F, HELZLSOUER KJ, FRIEDMAN NB, STEFANEK ME. The Practice of Prophylactic Mastectomy : A Survey of Maryland Surgeons. *Am J Public Health* 1995 **85** : 801-805

JACKSON CF, PALQUIST M, SWANSON J, WONG J, MILLER SH, DEMUTH RJ, FLETCHER WS. The effectiveness of prophylactic subcutaneous mastectomy in Sprague-Dawley rats induced with 7, 12-Dimethylbenzanthracene. *Plast Reconstr Surg* 1984 **73** : 249-260

JACQUEMIER J, EISINGER F, BIRNBAUM D, SOBOL H. Histo-pronostic grade in BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1995 **345** : 1503

JACQUEMIER J, EISINGER F, GUINEBRETIERE JM, STOPPA-LYONNET D, SOBOL H. Intraductal component and BRCA1 associated breast cancer. *Lancet* 1996 **348** : 1098

KING MC, ROWELL S, LOVE SM. Inherited breast and ovarian cancer. What are the risks ? What are the choices ? *JAMA* 1993 **269** : 1975-1980

LEIS HP. Selective, Elective, Prophylactic contralateral Mastectomy. *Cancer* 1971 **28** : 956-961

LEE JSY, GRANT CS, DONOHUE JH, CROTTY TB, HARMSSEN WS, ILSTRUP DM. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirect biopsy for invasive lobular breast cancer. *Surgery* 1995 **118** : 640-648

LONDON SJ, CONNELLY JL, SCHNITT SJ et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992 **267** : 941

LOVE SM. Use of risk factors in counseling patients. *Hematol/Oncol Clinics of North-America* 1989 **3, 4** : 599-610

LYNCH HT, ALBANO WA, LYNCH JF. Genetic counseling, familial breast cancer, and the surgeon's responsibility. *Plast Reconstr Surg* 1980 **66** : 303-309

LYNCH HT, WATSON P. Genetic counseling and hereditary breast/ovarian cancer. *Lancet* 1992 **339** : 1181

MALONE KE, DALING JR, WEISS NS, MC KNIGHT B, WHITE E, VOIGHT LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996 **78** : 1417-1425

MARCUS JN, WATSON P, PAGE DL, NAROD SA, LENOIR GM et al. Hereditary breast cancer. Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996 **77** : 697-709

MENDEZ-FERNANDEZ MA, HENLY WS, GEIS RC, SCHOEN FS, HAUSNER RJ. Paget's disease of the breast after subcutaneous mastectomy and reconstruction with a silicon prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1980 **65** : 683-685

NELSON K, MILLER SH, BUCK D, DEMUTH RJ, FLETCHER WS, BUEHLER P. Effectiveness of prophylactic mastectomy in the prevention of breast tumors in C3H mice. *Plast Reconstr Surg* 1989 **83** : 662-669

NOONE RB, FRAZIER TG, NOONE GC, BLANCHET NP, MURPHY JB, ROSE D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction : a 13 year review. *Plast Reconstr Surg Jan* 1994 **93** (1) : 96-106 ; discussion 107-8

O'BRIEN W, HASSELGREN PO, HUMMEL RP, COITH R, KURTZMAN L, NEALE HW. Comparaison of postoperative wound complications and early cancer recurrence between patients undergoing mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *Am J Surg Jul* 1993 **166** (1) : 1-5

PENNISI VR, CAPOZZI A. The incidence of obscure carcinoma in subcutaneous mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1975 **56** : 9-12

PENNISI VR, CAPOZZI A. Subcutaneous mastectomy data : A Final Statistical Analysis of 1500 Patients. *Aesth Plast Surg* 1989 **13** : 15-21

PORTER DE, DIXON M, SMYTH E, STEEL CM. Breast cancer survival in BRCA1 carriers. *Lancet* 1993 **341** : 184-185

PORTER DE, COHEN BB, WALLACE MR, SMYTH E, DIXON M, STEEL CM et al. Breast cancer incidence, penetrance, and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Br J Surg* 1994 **81** : 1512-1515

RICE CO, STRICKLER JH. Adenomamectomy for benign breast lesions. *SGO* 1951 **93** : 759-762

ROBBINS GF, BERG JW. Bilateral primary breast cancer : A prospective clinicopathological study. *Cancer* 1961 **17** : 1501-1527

ROSAI J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991 **15** (3) : 209-221

ROSEN PP, LIEBERMAN PH, BRAUN DW, KOSLOFF C, ADAIR F. Lobular carcinoma in situ of the breast : detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978 **2** : 225-251

SCHNITT SJ, CONNOLY JL, TAVASSOLI FA, FECHNER RE, KEMPSN RL, GELMAN R, PAGE DL. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992 **16** (12) : 1133-1143

SCHNITT SJ, GOLDWYN RM, SLAVIN SA. Mammary ducts in the areola : implications for patients undergoing reconstructive surgery of the breast. *Plast Reconstr Surg Dec* 1993, **92** (7) : 1290-3

SCHOENEGG WD, PETERS U, MINGUILLON C, HADIJUANA J, LICHTENEGGER W. Surgical technique of subcutaneous/skin preserving tumor-adapted mastectomy. Operative Technik der subkutanen/hautsparenden tumoradaptierten Mastektomie. *Zentralbl Gynakol* 1993 **115** (7) : 309-16

SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Decision analysis. Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1465-1471

SHONS AR, PRESS BHJ. Subcutaneous mastectomy. *Arch Surg* 1983 **118** : 844-850

SNYDERMAN RK. Prophylactic mastectomy : pros and cons. *Cancer* 1984 **53** : 803-808

STAREN ED, ROBINSON DA, WITT TR, ECONOMOU SG. Synchronous, bilateral mastectomy. *J Surg Oncol* 1995 **59** : 75-79

TEMPLE WJ, LINDSAY RL, MAGI E, URBANSKI SJ. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *J Surg* 1991 **161** : 413-414

VOGEL VG. Clinical considerations in breast cancer prevention. In : JR Harris, ME Lippman, M Morrow, S Hellman (Eds). *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven, 1996, Philadelphia, New York, pp. 341-354

WAPNIR IL, RABINOWITZ B, GRECO RS. A reappraisal of prophylactic Mastectomy. *SGO* 1990 : 171-184

WOODS JE, ARNOLD PG, FISHER J et al. Subcutaneous mastectomy in the treatment of breast disease. *Am J Surg* 1983 **146** : 683-684

WOODS JE, MELAND NB. Conservative management in full-thickness nipple-aerolar necrosis after subcutaneous mastectomy. *Plast Reconst Surg* 1989 **84** : 258-264

ZIEGLER LD, KROLL SS. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. *Am J Clin Oncol* 1991 **14** : 451-454

22

Problèmes psychologiques posés par les exérèses ovariennes et mammaires et par les reconstructions mammaires

A. LEHMANN

Introduction

Les progrès de la génétique moléculaire conduisent aujourd'hui à envisager parmi les mesures « prophylactiques » des exérèses préventives. La réflexion qui suit a pour but de tenter d'apprécier quels pourraient être les retentissements psychiques de telles interventions. Etant donné le caractère sporadique et récent des données d'expérience, il ne s'agira que de conjectures. Néanmoins, une analyse aussi rigoureuse que possible des éléments déjà connus de la situation devrait fournir des points de repères et déterminer un cadre pour l'investigation et la réflexion.

Nous ne discuterons pas ici de la pertinence de ces pratiques. Leur évaluation est du ressort du corps médical. Nous nous plaçons donc dans le cas où ces interventions paraîtraient fondées tant du point de vue scientifique que du point de vue éthique.

Si notre démarche a cependant des implications éthiques, elles se situent au niveau d'une éventuelle prise en charge de patients auxquels des interventions prophylactiques de ce type seraient proposées.

Pour mener cette réflexion, nous prenons appui sur :

- les connaissances acquises concernant les retentissements psychiques des cancers mammaires et gynécologiques, et de leurs traitements (Rowland et Holland, 1990 ; Lehmann, 1997 ; Vogel, 1996),
- notre expérience de la consultation de génétique, ainsi que la littérature portant sur cette consultation.

Nous rappellerons d'abord quels sont les retentissements psychologiques des mastectomies avec ou sans reconstruction et des ovariectomies curatives, afin

d'examiner quels sont ceux de ces retentissements qui pourraient se retrouver dans le cas d'exérèses à visée préventive. Ceci nous amènera à prendre en compte la spécificité du contexte dans lequel ces interventions seraient proposées, à savoir celui de la consultation de génétique telle qu'elle se pratique actuellement. Ces analyses nous conduiront à suggérer quelques recommandations concernant la prise en charge des patientes à qui des exérèses prophylactiques seraient proposées.

Mutilations curatives

Les traitements mutilants imposés par le cancer entraînent inévitablement des difficultés psychologiques (plus ou moins manifestes), pour les patientes et pour leur entourage.

Ces problèmes surgissent dans un contexte précis, celui de la maladie.

Au moment de la découverte de la maladie et du diagnostic les femmes n'ont pas toujours le sentiment d'être malades, même s'il leur arrive de se sentir « fatiguées », comme elles disent, et même si c'est justement cette sensation de fatigue qui les amène à consulter. La présence d'une « boule », découverte plus ou moins fortuitement, n'entraîne pas forcément de suspicion. Sur le moment, certes, on y pense mais, plus ou moins consciemment, on n'y attache pas d'importance. Et c'est souvent à l'occasion d'un événement extérieur, inattendu, que la femme se décide en fin de compte à consulter.

Dans ce contexte le diagnostic est ressenti comme une effraction, comme une intrusion, un choc, une condamnation. Un mal identifié est bien là, à l'œuvre, depuis quand, on ne le sait pas.

Diagnostic

Pour le patient le diagnostic signifie qu'il est atteint d'une maladie à risque léthal. Même si, en d'autres circonstances, il a déjà été confronté au problème de la mort, ce surgissement-là présente un caractère singulier, car c'est à l'intérieur de son propre corps qu'un processus de destruction est à l'œuvre.

Dans la foulée il lui est annoncé un traitement entraînant des mutilations, des dégradations physiques (il pense aussi à des dégradations mentales et morales), la douleur, la séparation d'avec la vie d'avant : tout bascule, ses repères habituels font défaut, il ne sait plus à quoi se raccrocher.

Les traitements, avec les cohortes de difficultés qu'ils génèrent, viennent conforter et renforcer le sentiment de précarité dans lequel le sujet se trouve brutalement précipité.

Incidences psychiques des mutilations

Les mutilations entraînent des difficultés spécifiques : perte de l'intégrité corporelle, perturbation de l'image de soi, vacillation du sentiment d'identité.

« Suis-je encore une femme à part entière ? » se demandent certaines femmes après une mastectomie. Si s'ajoute à la mastectomie une ovariectomie (« geste sur vos ovaires » terme fréquemment utilisé pour annoncer ce type d'intervention), l'atteinte à l'identité de femme ne peut qu'en être renforcée (Snyderman, 1984).

Ces difficultés ont des répercussions profondes. Dans la mesure où la femme est touchée au plus vif d'elle-même, les problèmes cruciaux de son identité et de son existence (pertes, deuils, séparations, relations plus ou moins conflictuelles) ne peuvent que resurgir. Les questions ayant trait à la vie, la mort et la sexualité viennent au premier plan. C'est ce qui rend la prise en charge de ces femmes délicate, car les femmes tout en étant profondément touchées, n'ont pas forcément envie d'en parler.

L'intrication des difficultés liées au présent (maladie à risque léthal, traitements plus ou moins mutilants), et des difficultés antérieures réactualisées, peut dans certains cas, entraîner des sentiments d'étrangeté et de confusion.

Ces passages difficiles, liés à la maladie, aux traitements, à ce qu'ils suscitent et réveillent sont incontournables. Nous avons à les identifier (ce qui est tenté dans un premier temps), mais aussi à nous dire que de ces moments difficiles la femme et son entourage peuvent émerger. Les malades en sortent plus ou moins rapidement, au prix d'un travail personnel, travail que nous avons appelé travail d'élaboration. A l'issue de ce cheminement la mastectomie, les mutilations sont plus ou moins bien acceptées, tolérées, comme le prix à payer pour l'éradication du cancer, « le prix à payer pour la guérison ». L'anxiété cède. Certes un doute subsiste, il ne disparaîtra jamais complètement. Mais on peut se permettre d'être moins angoissée.

Cette dimension du prix à payer pour la guérison est également présente dans les traitements conservateurs. Dans l'ensemble, les femmes sont satisfaites d'avoir conservé leur sein. Il demeure cependant une sorte de sourde inquiétude qu'elles n'avouent pas aisément : « tout a-t-il bien été enlevé, cela ne risque-t-il pas de revenir ? », comme si elles n'étaient pas certaines d'avoir payé ce qu'il faut pour se débarrasser d'une telle maladie.

Les différents traitements entraînent donc des réactions psychiques sensiblement différentes. Ainsi, les retentissements psychiques des reconstructions mammaires immédiates sont à distinguer de l'effet des reconstructions mammaires différées.

Reconstructions mammaires

Les reconstructions mammaires, qu'elles soient différées ou immédiates, sont proposées aux femmes pour parer aux effets de la mutilation (Shover, Randall et Yetman, 1995).

Si les reconstructions différées sont destinées à « réparer » les effets de la mutilation, les reconstructions immédiates permettent de plus d'éviter aux

femmes la confrontation à l'absence de sein. Ces deux façons différentes de gérer les effets des traitements du cancer entraînent aussi deux manières différentes de se positionner face à la maladie et à ses effets, même si le choix du type de chirurgie utilisé n'est pas entièrement du ressort du patient, même si dans les deux cas la femme a affaire à la perte.

Dans le cas de la reconstruction différée, les effets de la perte sont présents, ils s'imposent à la femme ; elle ne pourra pas faire l'économie de la confrontation à ce qu'elles appellent « un trou ». Maladie et traitement sont donc étroitement noués.

Pour ceux, qui ont à un titre ou à un autre, à accompagner ces patientes, il émane de cette situation quelque chose de lourd, de dramatique, qui évoque la tragédie. Quelque chose qui touche au destin, destin contre lequel on a toutes les raisons de s'insurger, mais dont il faut bien, sous l'influence d'une impérieuse nécessité, déchiffrer l'énigme pour ne pas en rester la victime. D'où le travail d'élaboration qui se met en place, qui entraîne un retour à l'histoire, et aux moments-clefs de l'existence. D'où aussi, dans bien des cas, une nouvelle façon de se positionner dans l'existence, une autre hiérarchisation des valeurs, ou encore une redéfinition des priorités. Ce travail amorcé à l'occasion de la mastectomie, se poursuit à l'occasion de la reconstruction. Parallèlement à la reconstruction physique s'effectue donc une reconstruction psychique.

Dans le cas d'une reconstruction immédiate, en dépit des pansements, cicatrices, et suites opératoires inévitables, il y a quelque chose à la place du sein enlevé : une forme, un volume, une symétrie, même s'il ne s'agit pas du sein d'avant l'intervention. La femme sait qu'elle a subi une mastectomie, mais elle n'est pas directement confrontée à la mutilation. Elle est certes soulagée, mais il y a dans cette situation quelque chose de bizarre, que certaines qualifient d'irréel. Il y a eu un cancer, une mutilation, et en même temps, comme par un tour de passe passe, rien ne manque à sa place. Un temps est comme escamoté ; mais de ce fait même un répit est laissé à la patiente, comme pour lui permettre de se remettre de ce qui lui arrive. La mutilation n'est pas immédiatement visible. Du même coup il y a la possibilité de dénier la réalité, un temps au moins, peut-être le temps nécessaire pour pouvoir affronter cette réalité.

Ne réalisant pas le fait de la mutilation, elles peuvent aussi douter de la réalité de sa cause. Après l'opération, certaines patientes se comportent comme si ce qui avait eu lieu était une chirurgie esthétique. Cependant aucune ne peut maintenir longtemps cette illusion. A un moment ou à un autre elles réalisent qu'elles ont bien eu un cancer.

On voit donc que le travail du temps, d'une part, l'ordre de succession des actes, d'autre part, jouent un rôle important dans les retentissements psychiques.

Telles sont les données dont nous disposons pour décrire les incidences psychologiques des traitements des cancers du sein.

En résumé, la mutilation se situe dans trois contextes différents :

- Comme traitement d'une maladie déclarée et évolutive : mais, une mutilation est-elle vraiment un traitement ? N'est-elle pas en même temps l'acte par lequel on reconnaît l'impossibilité de traiter la partie malade ? Considérée comme perdue et qui plus est susceptible de contaminer l'ensemble, la partie doit être sacrifiée pour préserver l'ensemble. Il n'y aura donc pas de guérison au sens classique d'une restitution de l'état antérieur. D'où la nécessité d'un travail psychique spécifique.
- Comme signe incontestable (et tragique) de la réalité de cette maladie : certaines patientes ne réalisent qu'après l'opération qu'elles ont bien eu un cancer, que le processus de destruction était à l'œuvre. En acceptant le sacrifice de la partie malade, on peut retrouver l'espoir d'arrêter la maladie.
- Comme prix à payer pour l'arrêt du processus destructeur et donc pour une survie qui sera différente de la vie d'avant, et pas seulement sur le plan physique.

Dans tous les cas c'est la progression déjà effective de la maladie qui justifie et fait accepter la mutilation. Ceci rend délicate l'extrapolation de ces conclusions aux « traitements préventifs ».

Quant à la reconstruction, elle n'efface pas la mutilation. Même si ses bénéfices sont reconnus et appréciés par les femmes, il reste comme une blessure, une perte irréparable. Le sein reconstruit n'est pas le sein d'avant, et ce n'est pas non plus un vrai sein.

Ovariectomie

La suppression de la fonction ovarienne est préconisée dans le cas du cancer de l'ovaire comme traitement de première intention, et aussi comme traitement adjuvant dans le cadre de certains cancers du sein (Dauplat, Le Rouedec et Bignon, 1995). Quelle que soit la méthode utilisée (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou hormonothérapie) les retentissements psychiques sont sensiblement identiques.

Chez les femmes jeunes, une ovariectomie induit une rupture précoce et brutale dans leur destin de femme et de mère.

A la différence de la mastectomie, la mutilation ne porte pas sur un attribut visible de la féminité, mais sur l'organe interne qui en commande toutes les fonctions.

Au niveau psychique, cet organe invisible, profondément enfoui à l'intérieur du corps incarne la part mystérieuse de la féminité, celle qui fonctionne d'elle-même et par rapport à laquelle toute investigation est vécue comme intrusive. Lorsque ces fonctions font défaut c'est l'identité féminine elle-même qui apparaît comme déficiente.

Il en résulte un sentiment massif de dépréciation et même d'invalidation : « Je ne suis plus rien », disent les femmes, « je ne vaud plus rien ». Le sentiment de

dépréciation est renforcé par la ménopause précoce et par ses effets de vieillissement prématuré et accéléré. Souvent la maladie interdit tout traitement substitutif. Lorsqu'ils sont accessibles leur mise en place s'avère difficile. De plus, le cancer est souvent découvert alors que les femmes pensent être enceintes, voire durant une grossesse. Pour ces femmes tout se passe comme si la maternité était interdite ou fatale.

Le vieillissement brutal, subit et prématuré entraîne un sentiment d'étrangeté : les femmes ne se reconnaissent plus dans le miroir. Leur image comme leur corps leur inspirent du dégoût. Elles se voient vieilles comme leur mère, avant d'avoir vu grandir leurs enfants.

Leur rapport à leur mère s'en trouve infléchi ; soit dans le sens d'un rapprochement infantilisant, soit dans le sens d'un éloignement radical, voire persécutif, qui renforce la solitude.

Pour les conjoints, la situation est aussi difficile à accepter qu'à gérer. Les femmes sont extrêmement sensibles à leurs attitudes, ce qui rend la communication difficile, chacun cherchant à protéger l'autre de ses propres réactions.

Dans le cas du cancer de l'ovaire, le pronostic est généralement sombre (King, 1993). Les femmes le savent ou le pressentent, de même que leur entourage. Leurs réactions sont le plus souvent dépressives, sauf dans le cas où elles parviennent à se détourner résolument de la maladie.

Chez les femmes proches de la ménopause ou déjà ménopausées l'ovariectomie est mieux tolérée. Cependant, même si elles ont eu autant d'enfants qu'elles désiraient, elles ressentent l'ablation des ovaires comme un redoublement douloureux de la disparition de leur fonction féminine.

Lorsque la suppression ovarienne intervient comme traitement adjuvant du cancer du sein, en plus des perturbations précédemment signalées, et en plus de la destitution de la féminité, elle constitue aux yeux de la femme une preuve de la gravité de la maladie.

Comparées aux suites psychiques de la mastectomie, les ovariectomies rendent plus difficile le travail de reconstruction psychique. En effet, si l'atteinte à la féminité est moins visible, elle n'en n'est que plus radicale. Aucune réparation n'est possible. La perte demeure, et elle est massive car le sacrifice quasi total des supports de l'identité féminine est le prix à payer pour une survie incertaine. Le travail psychique à accomplir est un travail de deuil qui débouchera au mieux sur une réorientation des investissements.

Du fait de la nature et de l'intensité des réactions et aussi, il faut le dire, du fait de la gravité de la maladie, un suivi au long cours peut difficilement être assuré auprès de ces femmes. La pauvreté de la littérature traitant ce sujet en témoigne.

Les femmes ne parlent pas volontiers de leurs difficultés, et bien souvent ne croient pas à la possibilité d'une aide dont elles ne voient pas non plus la

nécessité. Cette discrétion doit être respectée, mais dans la mesure du possible une présence devrait quand même être assurée. Une douleur cachée, n'en n'est pas moins réelle. Les formes et les modalités de cette présence sont à déterminer selon chaque patiente.

Des exérèses préventives

Qu'en serait-il des mêmes gestes, effectués préventivement, avant que la maladie ne se développe effectivement, et sans certitude qu'elle se serait effectivement déclarée ? Les réactions et processus que nous venons de décrire s'appliqueraient-ils dans ce cas, soit globalement, soit en partie ?

Nous ne le savons pas. Pas plus que nous savions d'avance, avant d'en acquérir une expérience clinique et de l'élaborer, quelles étaient les incidences subjectives des cancers du sein ou des ovaires.

Pour éclairer la réflexion on peut tout de même faire quelques remarques différentielles. Elles concernent l'effet d'annonce de l'existence d'un gène délétère, et le contexte dans lequel intervient cette annonce.

Annnonce d'un risque (Feingold, 1994 ; Lerman, Rimer et Engstrom, 1991)

L'effet d'annonce s'apparente vraisemblablement à celui du diagnostic de cancer, bien qu'il soit de l'ordre de la prévision. En fait la réponse donnée est : vous êtes/vous n'êtes pas à risque de cancer, mais si vous ne l'êtes pas, vous l'êtes quand même, pour d'autres raisons tout aussi impondérables. Cette réponse risque d'induire une certaine confusion. On peut donc s'attendre à un effet d'anxiété, comparable au moins partiellement à celui du diagnostic de cancer. « Je suis atteinte » dit, par une sorte de lapsus, une femme apprenant qu'elle est à risque. Cet effet d'anxiété (Lerman, Rimer et Engstrom, 1991 ; Thilaway et Fallowfield, 1993) est inévitable : quelles que soient les précautions prises, le contenu de l'information reste le même.

Une mastectomie préventive, suivie ou non d'une reconstruction mammaire, constitue sans doute une réponse à l'anxiété des femmes et de leur entourage, dans le cas où elles sont porteuses du gène délétère. Quels pourraient en être les effets ?

Rappelons d'abord que la mastectomie et/ou l'ovariectomie prophylactiques ne suppriment pas totalement le risque de cancer. Autrement dit, les raisons objectives de l'anxiété subsistent dans une certaine mesure.

Dans les cancers avérés non plus, la guérison n'est jamais assurée. Un doute subsiste, et revient par intervalle, même si la patiente peut se considérer comme guérie. Ce doute sur la guérison d'un cancer passé peut-il se comparer avec l'anxiété générée par un cancer potentiel ?

Remarquons que les traitements du cancer s'attaquent au mal là où il s'est déclaré. Dans la majorité des cas, aucune explication ne peut être donnée au patient sur l'origine et la cause de la maladie, qui restent indéterminées. On ne peut donc pas affirmer que la cause ait été éradiquée.

Dans le cas des gestes préventifs, au contraire, c'est une cause possible du cancer qui a été identifiée. L'identification d'une cause objective apporte effectivement un relatif soulagement à des personnes qui vivaient le surgissement répété de cancers dans leur famille comme une obscure fatalité. Cependant cette cause subsistera dans l'organisme puisque le « geste préventif » ne supprime pas le ou les gènes incriminés. Ceci valant pour le consultant aussi bien que pour ses ascendants, ses collatéraux et à plus forte raison pour ses descendants. Or le souci pour la descendance est la principale raison invoquée par les consultantes pour expliquer leur présence à la consultation.

Par conséquent :

- d'une part, l'anxiété liée à la présence du gène ne peut pas être levée totalement par un acte qui n'est préventif que dans une certaine mesure, acte qui est par lui-même anxiogène et aura des retentissements psychiques sévères ;
- d'autre part, un tel acte pourrait sans doute apporter un certain soulagement du fait que, tout ce qui pouvait être fait dans l'espoir de prévenir le mal a été accompli. Mais il s'agit là d'une attitude rationnelle et raisonnable qui ne peut au mieux que coexister avec les réactions émotionnelles consécutives à l'effet d'annonce. Or, la mise en corrélation de ces deux registres n'est jamais acquise d'emblée. Elle résulte d'un processus complexe qui ne peut s'opérer que dans la durée : intégration de l'information et réaménagement des positions subjectives. De plus, cette mise en corrélation n'est jamais que partielle. Une certaine dose d'inadéquation entre l'émotionnel et le rationnel subsistera toujours et doit d'ailleurs subsister.

Concernant la mastectomie curative, l'acceptation de la perte du sein est considérée par les patientes comme le prix à payer pour la guérison. Il s'agit d'un sacrifice qui met fin à la période la plus difficile. Il marque une étape, et permet au sujet de repartir, de repartir autrement.

Le cas des ovariectomies est plus complexe, car la perte quasi totale du soubassement biologique de la sexualité porte une atteinte durable à l'identité et fragilise non seulement la vie sexuelle mais aussi la vie relationnelle en général.

Si des exérèses prophylactiques sont réalisées en l'absence d'une maladie repérable, les mutilations qui s'en suivent pourraient prendre une valeur de sacrifice conjuratoire, propitiatoire. Cependant, comme dans la maladie, à un moment ou à un autre, le doute reviendrait.

La notification du risque génétique va donc confronter la consultante à une situation proche de celle qui est induite par un diagnostic de cancer : elle précipite la femme dans le sentiment de sa précarité, et suscite en outre des

inquiétudes et des questions concernant la lignée. Tout en signifiant la gravité du risque, la proposition d'exercice préventive pallie en partie cette précarité.

En partie seulement, parce que :

- le risque personnel n'est pas totalement réduit pour autant ;
- si la consultante accepte la proposition d'exercice, il y aura des retentissements psychiques. En quoi seront-ils comparables ou différents des cas où la maladie était effectivement déclarée ?
- les problèmes de l'attitude par rapport à la famille demeurent.

Spécificité du contexte

En fait, le contexte dans lequel intervient cette annonce est un élément déterminant. Il est essentiel, en effet, de prendre en compte les raisons pour lesquelles les gens se rendent à la consultation (Croyle, Robert et Lerman, 1995 ; Lynch, Lynch et Conway, 1994).

Qu'ils soient atteints ou indemnes, ces raisons ne tiennent pas uniquement à leur état de santé du moment, mais aussi à un doute ou même à une anxiété. « Pourquoi tous ces cancers autour de moi ? y a-t-il une prédisposition héréditaire, un gène morbide dans ma famille ? suis-je moi-même porteur d'un tel gène ? ». Ce doute est donc suscité à la fois par des éléments provenant de la réalité et par des sentiments personnels. Il peut être aussi renforcé par les médias ou par le corps médical lui-même.

Ainsi le risque génétique, en plus des inquiétudes qu'il inspire au sujet pour sa propre santé et pour celle de sa famille, l'amène à s'interroger sur ce que ses ascendants lui ont transmis. Ce qui ne peut que provoquer de l'angoisse et aussi un certain ressentiment, si irrationnel soit-il. Le consultant ne peut pas manquer de s'interroger aussi sur ce qu'il va transmettre à ses enfants (Kash, Holland, Osborne et Miller, 1995), ce qui entraîne un sentiment de culpabilité tout aussi irrationnel. S'ajoute à cela une interrogation sur la lignée marquée par une menace funeste, inapte à la vie ou frappée comme par une malédiction.

L'annonce d'un risque devrait donc avoir des incidences sur les liens familiaux, le rapport du sujet à sa lignée (Kash, Holland, Osborne et Miller, 1995), à ses parents, à ses enfants etc. En particulier, la communication d'un savoir objectif sur le risque va retentir sur les attitudes plus ou moins irrationnelles des consultants. Elle peut avoir un effet rassurant du fait qu'elle assigne un objet précis à l'angoisse. Mais elle peut aussi conforter les attitudes fantasmatiques du sujet par rapport à lui-même et à ses proches, lorsqu'elle est interprétée comme une confirmation du bien-fondé de ses angoisses.

Qu'elle calme ou qu'elle intensifie l'anxiété, l'annonce d'un risque effectif entraîne une déstabilisation des attitudes psychiques antérieures qui ne peut qu'entraîner des réaménagements (Evans, 1993 ; Love, 1989).

Quel sens pourrait prendre une exérèse prophylactique ?

La proposition d'une exérèse prophylactique intervient dans ce temps de déstabilisation. Dans ce contexte une série de questions se posent :

- Qu'est-ce qu'implique pour une femme l'acceptation ou le refus d'une exérèse prophylactique ?
- Que recouvre la demande d'une exérèse préventive pour les femmes qui l'envisagent spontanément ?
- Quels seront dans le temps les retentissements psychiques d'une telle exérèse, ou de son refus ?

Dans le cas des exérèses curatives la femme n'a pour ainsi dire pas le choix d'accepter ou de refuser la mutilation. Elle y est contrainte par la réalité de la maladie et par l'impérieuse nécessité de l'arrêter.

Qu'est-ce qui peut amener une femme à accepter une exérèse préventive ? La clinique a déjà apporté des réponses. Ce qui les décide, bien qu'elles ne puissent être assurées d'échapper par ce moyen à la maladie, c'est le souci de pouvoir élever leurs enfants et de tenir leur place auprès de leurs proches. Elles tiennent à leur éviter le spectacle et l'épreuve d'une dégradation physique et psychique. Elles espèrent aussi s'éviter à elles-mêmes ces dégradations et apprécient de retrouver de cette façon une sorte de prise sur la maladie éventuelle. Blessées dans leur féminité, elles espèrent cependant trouver d'autres façons de la vivre.

Inversement, pour celles qui refusent, une telle mutilation est en soi ressentie comme une dégradation inacceptable (sauf urgence absolue). Si certaines préfèrent ignorer la menace, d'autres, misant sur la possibilité d'une intervention précoce au cas où la maladie apparaîtrait, acceptent la perspective d'une surveillance régulière.

Sur les retentissements psychiques à long terme des exérèses préventives nous n'avons que très peu d'informations et ne disposons d'aucune étude systématique.

Nous ne pouvons donc poser le problème que par référence à ce qui est déjà connu, à savoir les effets de la chirurgie curative et quelques cas d'exérèses préventives prophylactiques déjà opérées pour des raisons de risque familial avéré ou de mastose.

Dans le cas de la chirurgie curative le temps de l'opération vient confirmer la réalité de la maladie. La mutilation (nous l'avons vu) entraîne des perturbations de l'image du corps, de l'image de soi et réactive toutes les pertes antérieures. Elle sera finalement acceptée au nom du prix à payer pour l'éradication du mal.

Dans l'exérèse prophylactique, ce n'est pas le(s) gène(s) délétère(s) qui est supprimé, mais le lieu où le mal pourrait apparaître. La femme aura à affronter la mutilation hors du contexte de la maladie. Seule la clinique pourra dire comment cette perte est vécue, et à quelles conditions elle peut être acceptée.

Dans les quelques cas d'exérèses préventives dont nous avons l'expérience, exérèses qui, répétons-le, n'étaient pas consécutives à une consultation de conseil génétique, avant l'intervention la femme pense que l'ablation va la libérer du risque de cancer. Après l'opération, la tristesse et le choc dus à la mutilation lui font prendre conscience de ce que pourrait représenter un cancer. De plus, elle expérimente les effets d'une maladie qu'elle n'a pas eue. Cette double expérimentation présentifie en quelque sorte la maladie. Le cancer, alors qu'il est absent apparaît comme une réalité actuelle, alors que c'est pour l'éviter que la femme a accepté la mastectomie.

La femme est soulagée d'y avoir échappé tout en subissant les effets. Il lui est difficile de dépasser ce paradoxe.

Nous l'avons vu, les reconstructions mammaires, lorsqu'elles sont réalisables, ne parent que partiellement aux effets des mutilations. Lorsqu'elles sont immédiates, elles en atténuent l'aspect le plus dramatique, tout en favorisant pour un temps au moins une attitude de déni de la maladie. Le déni, rappelons-le, a dans ce cas une fonction précise : il donne à la femme le temps d'affronter la réalité de la maladie.

Dans quelle mesure la reconstruction mammaire immédiate éviterait-elle à la femme la situation paradoxale mentionnée plus haut ? Dans quelle mesure favoriserait-elle le déni, et même une extension de ce déni à la présence des gènes délétères dans son propre code génétique ?

Encore une fois, seule la clinique permettra de répondre à cette question, et seul un suivi de ces femmes pourrait dégager cette clinique.

Une mutilation, même consentie, à plus forte raison si elle est sexuelle, entraîne inévitablement une remise en cause profonde de l'organisation fantasmatique du sujet, autrement dit, de son identité.

Une certaine anxiété est inévitable dès que la vie d'une part, les positions fantasmatiques du sujet d'autre part sont remises en question. Tel est le cas, nous l'avons vu, dans la consultation de génétique, qui remet en cause le rapport du sujet à sa lignée et à sa place dans cette lignée. Si à cela s'ajoutent les effets d'une exérèse, les positions fantasmatiques ne peuvent que resurgir et susciter, si tout se passe bien, un travail d'élaboration. La question est alors de savoir comment le sujet va mener ce travail d'élaboration et retrouver ainsi un équilibre.

Quelques recommandations

Les problèmes psychologiques posés par les exérèses prophylactiques mammaires et ovariennes se situent sur deux plans distincts : le plan de la décision et celui de ses retentissements psychiques. Chacun de ces deux temps demande lui-même du temps, car, ni la signification de la décision à prendre, ni les effets psychiques des suites de cette décision ne sont appréhendables immédiatement.

La décision ne saurait résulter d'un mouvement impulsif ou réactionnel. Elle doit être mûrement réfléchie (Biesecker, 1993 ; Janin, 1995).

Mûrement réfléchie signifie :

- que la femme a clairement compris les raisons objectives de la proposition qui lui est faite, ainsi que ses implications (Kash, Holland, Osborne et Miller, 1995),
- qu'elle a mis en corrélation cette attitude rationnelle avec les données de sa vie personnelle. C'est cette confrontation qui conférera à la décision son poids et sa signification. C'est pourquoi un temps de réflexion est régulièrement ménagé entre la proposition et la décision, quelle que soit la réaction initiale. C'est à la femme que reviennent et la décision et le moment de la décision.

Un dispositif d'aide à la décision devrait être mis en place. Il permettrait aux femmes qui le souhaitent de rencontrer, le nombre de fois nécessaire, le généticien, le chirurgien et aussi le psychologue.

Le temps des suites de la décision est lui aussi à prendre en compte. En effet, qu'il y ait ou non exérèse, la décision aura des retentissements durables ; d'autant plus qu'elle intervient dans le temps de relative déstabilisation inauguré par la consultation elle-même. La nécessité d'un travail d'élaboration n'en sera que plus pressante.

Le travail d'élaboration est un processus normal qui se déclenche spontanément ; mais il peut rencontrer des obstacles, y compris dans son déclenchement même. Il y a blocage lorsque la situation présente d'un sujet le renvoie trop directement à des nœuds de sa problématique personnelle qui n'ont jamais pu être affrontés. La situation présente a alors un effet traumatique. Il en résulte que le sujet reste fixé à des modes de défense et d'évitement répétitifs, coûteux pour lui et son entourage.

L'essentiel, à ce moment-là, est de maintenir une présence sans se laisser gagner par la lassitude. Le sujet n'est pas forcément en état de surmonter tout seul les obstacles qui ne peuvent manquer de se présenter. C'est pourquoi un dispositif permettant de faciliter un travail de réflexion devrait à aussi être mis en place : groupes ou rencontres personnelles avec un psychologue. L'expérience dira lesquels de ces moyens sont les plus appropriés.

En tout état de cause, le choix de ces moyens sera guidé par la singularité de chaque cas (Kash, Holland, Osborne et Miller, 1995).

L'évaluation et le traitement des problèmes psychologiques posés par les exérèses prophylactiques n'est pas l'affaire des seuls psychologues. En effet, ce n'est pas automatiquement la rencontre avec le psychologue qui peut favoriser le travail d'élaboration. Ce peut aussi bien être une rencontre supplémentaire avec un des médecins, ou des échanges avec des personnes connaissant ou ayant connu des situations analogues.

L'évaluation et le traitement des problèmes psychologiques imposent une collaboration étroite du généticien, du psychologue, du chirurgien et de

l'oncologue. Au sein de cette équipe la fonction spécifique du psychologue n'est pas seulement d'évaluer une angoisse que chacun perçoit. Elle ne se borne pas non plus à y parer par des techniques appropriées. L'angoisse est un symptôme qui renvoie à des difficultés objectives et subjectives que le sujet considère comme indépassables. Faire disparaître le symptôme n'est pas résoudre le problème. Si les difficultés rencontrées par le sujet peuvent être élaborées, l'angoisse peut être surmontée, car elle a perdu une bonne partie de sa raison d'être.

Le psychologue aura donc pour fonction essentielle de favoriser l'instauration des conditions qui autorisent le travail d'élaboration. Ceci implique d'évaluer les possibilités d'élaboration de chaque patient, et le cas échéant, les procédures d'aides qui paraissent les plus appropriées (Kash, Holland, Osborne et Miller, 1995).

Conclusion

Le savoir scientifique représente un recours contre l'emprise des fantasmes et peut à ce titre favoriser la maîtrise des réactions émotionnelles, permettant ainsi une meilleure appréciation de la réalité. Toutefois, il ne se substitue pas à la problématique personnelle et ne supprime pas les réactions émotionnelles. Savoir scientifique et réactions émotionnelles peuvent parfaitement coexister dans une même personne sans être articulés l'un à l'autre.

S'agissant d'une donnée aussi essentielle et intime que la présence de gènes délétères dans le code génétique, une telle position de clivage ne peut être maintenue dans le temps. Le sujet ne pourra valablement comprendre et accepter un tel savoir qu'en le confrontant avec ses réactions les plus intimes. Cette confrontation nécessite un espace approprié permettant un travail d'élaboration. Cet espace peut être la consultation elle-même, mais elle n'y suffit pas toujours. Et le consultant ne trouvera pas non plus nécessairement dans son entourage les conditions favorables à l'instauration d'un tel lieu.

C'est au prix d'un travail psychique que le consultant pourra faire sien le savoir qui lui a été communiqué par le généticien, retrouver ainsi un minimum de maîtrise de la situation et une façon d'intervenir dans sa propre destinée. A défaut, l'énoncé du risque tend à se confondre avec l'annonce d'une fatalité. C'est ce qui explique l'intensification de l'angoisse et les réactions paradoxales signalées dans la littérature.

C'est dans la mesure où tout n'est pas fixé à l'avance, que peut se constituer un espace de liberté, donc un lieu pour penser. L'existence d'un tel espace conditionne aussi bien les avancées scientifiques que personnelles.

Mais si le savoir scientifique s'érige en savoir absolu sur la maladie et son devenir, il dénie au sujet sa position subjective et risque de lui enlever toutes ses possibilités d'élaboration.

Une marge d'incertitude et de doute sont indispensables au sujet humain. Ceci vaut pour le médecin comme pour le patient.

Remerciements Je remercie Danièle Lévy, psychanalyste, pour l'aide apportée dans la mise en forme de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

BIESECKER B. Genetic counseling for Family Inherited Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer. *JAMA* 1993 **269** : 1970-1974

CROYLE RT, LERMAN C. Psychological Impact of Genetic Testing. In : RT Croyle (Ed). *Psychosocial Effects of Screening for Disease Prevention and Detection*. New York Oxford, Oxford University, 1995

DAUPLAT J, LE ROUEDEC G, BIGNON JY. *L'ovarectomie prophylactique, Réflexions sur les indications pour prévenir le cancer de l'ovaire*. Jougin, vol. 3, Numéro 4/1995

EVANS G. Perception of risk in women a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1993 **67** : 612-614

FEINGOLD J. Diffusion des connaissances en génétique : risques et bénéfices. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1994 **42**

JANIN N. Prédiposition génétique au Cancer. *Rev Med Int* 1995 **16**

KASH KM, HOLLAND J, OSBORNE MP, MILLER DG. Psychological Counseling Strategies for Women at Risk of Breast Cancer. *J Nat Inst Monographs* 1995 **17**

KASH KM, HOLLAND J, OSBORNE MP, MILLER DG. Psychological Counseling Strategies for Women at Risk of Breast Cancer. *J Nat Inst Monographs* 1995 **17**

KING MC. Inherited Breast and Ovarian Cancer : What are the risks ? What are the choices ? *JAMA* 1993 **269** : 1975-80

LEHMANN A. « Approche psychologique de la douleur chez les patientes présentant un cancer gynécologique ». In : Chapron et coll. *La douleur en gynécologie*. Arnette, sous presse

LEHMANN A. Incidences psychologiques de la chirurgie du sein. In : JY Petit et coll. *Le cancer du sein, chirurgie diagnostique, curative et reconstructrice*. 2^e éd (mise à jour), Arnette, sous presse

LERMAN C, RIMER B, ENGSTROM P. Cancer Risk Notification : Psychosocial and Ethical Implications. *J Clin. Oncol.* 1991 **9** : 1275-82

LOVE SM. Use of risk factors in counseling patients. *Hematol/Oncolo Clinics of North America* 1989 **3, 4** : 599-610

LYNCH H, LYNCH J, CONWAY Th : Psychological Aspect of Monitoring High Risk Women for Breast Cancer. *Cancer* 1994 **74** : 1184-92

MARTEAU Th, McDONALD V, MICHIE S. Understanding responses to predictive testing : a grounded theory approach. *Psychology and Health* 1995 (in press)

ROWLAND JH and HOLLAND JC. *Breast Cancer, Handbook of Psychooncology*. 1990, pp. 188-207

SHOVER LR, RANDALL J, YETMAN, MD. Partial Mastectomy and Breast Reconstruction : A Comparison of Their Effects on Psychosocial Adjustment, Body Image, and Sexuality. *Cancer* 1995 75 : 1

SNYDERMANRK. Prophylactic Mastectomy : Pros and Cons. *Cancer* 1984 53 : 803-808

THIRLAWAY K, FALLOWFIELD L. *The psychological consequences of being at risk of developing breast cancer* 1993 2 : 467-471

VOGEL VG. Clinical Considerations in Breast Cancer Prevention. In : Jr Harris, ME Lippman, M Morrow, S Hellman (eds), *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven 1996, Philadelphia, New-York, pp. 341-354

Autres travaux consultés :

Avis (n° 46) du Comité consultatif national d'éthique, octobre 1995

EISINGER F, THOUVENIN D, BIGNON YJ, CUISENIER J, FEINGOLD J, HOERNI B, LASSET C, LYONNET D, MARANINCHI D, MARTY M, MATTEI JF, SOBOL H, MAUGARD-LOUBOUTIN C, NOGUES C, PUJOL H, PHILIP T. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995 82 : 865-878

STOPPA-LYONNET D. Intérêt de la consultation de génétique dans le cadre des cancers du sein et le l'ovaire. *La Lettre du Cancérologue*. Vol IV, n° 6, nov-déc 1995

23

Reconstruction mammaire par prothèse

S. PÉTOIN

Introduction

L'implantation de prothèses à visée de confort (« esthétique ») a vu le jour au début des années 1960, et, dès cette époque, un certain nombre de chirurgiens utilisèrent une approche identique pour la « reconstruction » mammaire à visée strictement médicale. En effet, la mise en place d'une prothèse reste le seul moyen raisonnable afin de procéder à cette reconstruction, l'apport de tissus autologues sans implant (« lambeaux myo-cutanés ») n'étant pas une alternative recommandable pour une grande majorité de cas. Bien que la reconstruction soit restée de l'ordre du tabou pour les cancérologues dans un certain sens, et pour des raisons assez évidentes, elle est à l'heure actuelle couramment pratiquée dans le cadre de la pathologie cancéreuse, ou « potentiellement » telle, chez des patientes qui présentent un risque très élevé de cancer mammaire bilatéral, lié à un ou des gènes à présent parfaitement identifiés, et chez qui la mastectomie est proposée à titre prophylactique. Toutefois, si mastectomie et, par conséquent, reconstruction immédiate bilatérale, peuvent être expliquées d'une façon compréhensible et donc proposées à des patientes saines appartenant à des familles à haut risque, et chez lesquelles on aurait en plus identifié les mutations spécifiques, il n'en va pas de même dans d'autres cas. En effet, quelle attitude, prophylactique ou conservatrice, doit-on prendre côté sain versus côté atteint chez des patientes présentant un cancer unilatéral en évolution ou déjà traité ? Il est sûr que face à de tels problèmes, on ne peut que conseiller telle ou telle approche, étant entendu qu'il faut impérativement tenir compte des inconvénients majeurs, inhérents à la mastectomie suivie d'une reconstruction.

Principes de la reconstruction du sein par prothèse

Depuis la découverte de certains gènes augmentant grandement le risque de cancer du sein et de l'ovaire, certaines femmes sont identifiables comme présentant un haut risque bilatéral au niveau mammaire.

Dans le cadre de la prise en charge des risques héréditaires du cancer du sein et de l'ovaire, plusieurs situations sont possibles à l'heure actuelle :

- Découverte systématique chez une patiente saine, par l'analyse généalogique d'une famille à haut risque.
- Découverte de novo, chez une patiente présentant un cancer du sein en évolution, si le sein contro-latéral n'est pas atteint, quelle attitude prophylactique peut être proposée vis-à-vis de celui-ci ? Si une mastectomie avec reconstruction immédiate est indiquée du côté non atteint, un traitement conservateur du côté lésé semble illogique.
- Découverte a posteriori chez une patiente déjà traitée pour un cancer du sein. Si celui-ci a été traité de manière conservatrice, et si un geste prophylactique est proposé du côté sain, les risques de récurrence locale doivent être soigneusement pesés, en tenant compte des critères de pronostic locaux qui ne manqueront pas d'évoluer, avec les risques propres d'une chirurgie complémentaire en terrain irradié.

Les mastectomies

MASTECTOMIE SOUS-CUTANÉE

La mastectomie sous-cutanée est une intervention visant à ôter la glande mammaire elle-même en conservant la plaque aréolo-mamelonnaire et donc la terminaison de l'arbre galactophorique. Elle a été proposée à titre prophylactique.

MASTECTOMIE CLASSIQUE

La mastectomie classiquement réalisée de nos jours dérive de l'intervention de Patey et emporte la glande mammaire et son aréole avec sacrifice cutané plus ou moins étendu.

Les lambeaux cutanés recouvrant la glande mammaire sont disséqués, d'une manière plus ou moins drastique en fonction de l'épaisseur du pannicule adipeux et selon l'habitude de chaque chirurgien puis suturés avec moins de tension qu'autrefois, ils resteront toutefois insensibles plusieurs mois. En profondeur le périmysium pectoral est généralement préservé.

Un évidement ganglionnaire plus ou moins étendu est recommandé selon le type et la taille de la lésion, si celle-ci est invasive.

Il n'existe toutefois pas de mastectomie standard comme d'évidement ganglionnaire, tous ces gestes dépendant de la technique de chaque chirurgien comme de la morphologie et de la pathologie de chaque patiente.

D'autres traitements généraux peuvent lui être associés et localement une radiothérapie localisée ou généralisée à la paroi thoracique, aux aires ganglionnaires.

MASTECTOMIE DE RATRAPAGE

La mastectomie peut être réalisée en rattrapage, suite à un échec de traitement conservateur, Le curage ganglionnaire et la radiothérapie du sein ont été réalisés lors du premier traitement.

L'exérèse carcinologiquement satisfaisante peut être identique, surtout en cas d'indication pour très haut risque de récurrence locale et que l'on pourrait qualifier de prophylaxie secondaire ou dans certains cas extrêmement délabrante, pouvant être étendue à une grande surface cutanée, aux muscles sous-jacents (pectoral en particulier) voire à la paroi thoracique, dans certains cas de récurrence.

Dans tous les cas les tissus sont remaniés par la radiothérapie, plus fragiles au point de vue vasculaire, moins souples.

DÉLAI DE RECONSTRUCTION

Nul doute que l'amputation du sein est une mutilation à grand retentissement psychologique mais entraînant également des séquelles cicatricielles voire fonctionnelles qui interféreront avec les procédés de reconstructions eux-mêmes.

Dès 1965, les premières reconstructions ont été réalisées de façon différée, après délai jugé raisonnable de guérison, puis en immédiat en 1970 pour des indications préventives. Cette reconstruction ne semblant pas interférer sur le pronostic du cancer, elles ont été réalisées immédiatement après la chirurgie d'exérèse dès 1985. Toutefois une radiothérapie complémentaire sur reconstruction immédiate n'est pas souhaitable car dégrade nettement le résultat (Evans et coll., 1995).

La reconstruction mammaire secondaire est généralement proposée quelques mois après la mastectomie, sans interférer sur une chimiothérapie éventuelle, ce délai est volontiers porté à un an après fin de radiothérapie (Pétoin, 1992).

Dans le cas d'une indication prophylactique pure, sans lésion identifiable, il s'agit de l'indication d'une mastectomie bilatérale avec double reconstruction immédiate.

On peut en rapprocher les cancers in situ, et même certains cancers invasifs sans atteinte ganglionnaire, dès lors qu'est associé un risque génétique.

En cas de cancer unilatéral, amenant à la découverte du risque génétique, si des traitements complémentaires particulièrement lourds sont nécessaires pour le traitement de cette lésion, il peut paraître plus raisonnable de discuter

de repousser le geste prophylactique sur l'autre sein, à la date de la reconstruction secondaire, voire de différer simplement la double reconstruction après mastectomie bilatérale.

PRINCIPES TECHNIQUES

Dans ce type d'indication, la reconstruction mammaire sera bilatérale. Elle peut se faire par prothèse précédée ou non d'une phase d'expansion cutanée (Radovan, 1982).

Cette reconstruction nécessite deux temps opératoires au minimum, création des volumes, puis reconstructions aréolaires sur prothèses stabilisées.

Cette prothèse doit être protégée par une épaisseur tégumentaire suffisante, c'est pourquoi elle est généralement implantée en rétro-pectoral en cas de reconstruction mammaire.

Lorsque les téguments sont insuffisants en quantité ou en qualité (épaisseur, et/ou séquelles radiques) l'apport d'un lambeau myo-cutané est nécessaire. Deux types d'apport myo-cutané sont réalisables en routine :

- le lambeau myo-cutané de grand droit (Hartrampf et coll., 1982), qui peut être dédoublé pour les deux côtés s'il est prélevé en bi-musculaire dans un même temps opératoire
- ou le lambeau myo-cutané de grand dorsal (Bostwick et coll., 1979 ; Muhlbaier et coll., 1977), toujours homolatéral, mais généralement ce dernier ne permet pas à lui seul de se passer de prothèse pour la reconstruction du volume.

Les prothèses

Toutes les prothèses dites modernes se caractérisent par une enveloppe et un produit de remplissage.

L'enveloppe

Toutes les enveloppes des prothèses mammaires actuelles sont constituées d'élastomère de silicone.

Au cours du temps leur épaisseur a varié avec notamment la vague des enveloppes très fines durant les années 1970-80.

Ces enveloppes sont constituées de plusieurs couches d'élastomères en sandwich, dont certaines peuvent avoir un rôle de barrière (*Low Bleed*). Ces élastomères sont polymérisés à chaud pour les remplissages à base de gels de silicone, on dit vulcanisés ou HTV. Ils sont polymérisés à froid, RTV, pour les prothèses gonflables au sérum physiologique.

Ces enveloppes peuvent être lisses ou traitées en surface pour perturber la réaction fibroblastique de la capsule péri-prothétique et diminuer le risque de coque. Ce traitement de surface peut être réalisé par modification physique de la couche externe de l'enveloppe ou bien par l'adjonction d'un recouvrement complémentaire type polyuréthane (Ashley).

Les produits de remplissage

LES GELS DE SILICONE

Le terme est au pluriel, car il peut s'agir de produits différents dans leur forme chimique ou dans leur réticulation donc leur cohésivité.

Ce type de produit se caractérise par sa consistance visqueuse proche du tissu mammaire, une grande stabilité chimique, une très faible biodistribution.

Il a pour inconvénient d'être radio-opaque, de pouvoir diffuser au travers de l'enveloppe (*Bleeding*) et en cas de rupture, surtout si elle est négligée ou diagnostiquée tardivement, de pouvoir provoquer une réaction à corps étranger non-spécifique par diffusion dans les structures de voisinage (Siliconome). Ce risque de diffusion dépend en grande partie de la cohésivité du gel.

LE SÉRUM PHYSIOLOGIQUE

Il s'agit d'un mélange d'eau distillée additionnée de chlorure de sodium à la concentration de 9 ‰.

L'eau n'ayant qu'une très faible cohésivité migre à la partie inférieure de l'implant en position verticale. Il se produit plus facilement un phénomène de vagues en partie haute, parfois visible. Ce défaut peut être, au moins partiellement, corrigé par un sur-remplissage de l'implant.

LES HYDROGELS

Il s'agit de substances diverses ayant une structure de gel en phase aqueuse.

Il peut s'agir de dérivés celluloseux, de polyvidopirolydone (PVP)...

AUTRES DÉRIVÉS VISQUEUX

Dérivés de l'huile de soja, acide hyaluronique...

Les modes de remplissage

PROTHÈSE PRÉ-REPLIE

Il s'agit d'une prothèse stérile fournie prête à l'emploi, l'enveloppe est scellée, aucune modification de volume n'est possible.

PROTHÈSE GONFLABLE

La prothèse est fournie vide, quel que soit le type de remplissage à utiliser, que celui-ci soit fourni par le fabricant ou non.

L'adjonction d'une substance complémentaire non prévue par la notice du fabricant est de la responsabilité propre du chirurgien.

Ce type de remplissage nécessite un procédé pour le remplissage : valve pour le remplissage durant l'intervention ou site d'injection en cas de remplissage différé, percutané. Ce site d'injection peut être intégré à la prothèse ou à distance, extractible secondairement ou non.

PROTHÈSE MIXTE

Tout dispositif comportant une association des deux procédés précédents est intitulé prothèse mixte. Il s'agit toujours de prothèses pluri-compartmentales.

Complications génériques à ce type de chirurgie

Infection

Du fait de l'association de multiples gestes opératoires lors d'une même intervention, le risque infectieux est plus important que dans l'implantation cosmétique (Courtiss et coll., 1979 ; Handel et coll., 1991 ; Van Heerden et coll., 1987 ; Handel et coll., 1995).

Contracture capsulaire

L'organisme isole le dispositif par une pseudo-membrane fibroblastique qui a comme particularité de pouvoir se contracter pour limiter l'interface hôte-implant. Les prothèses mammaires, ayant pour particularité d'être souples et déformables, cette réaction, lorsqu'elle est importante aboutit à la sphérisation de l'implant (plus petite surface permettant de contenir un volume liquidien déterminé, par définition incompressible). Ce type de réaction est observable, quel que soit le type de prothèse implanté.

L'importance de cette rétraction capsulaire ne peut être qu'estimée puisque ses critères sont subjectifs (Classification de Baker, Baker et coll., 1976). Certains ont tenté de l'adapter pour la reconstruction mammaire (Spear et coll., 1995).

Les facteurs à l'origine de la genèse de cette capsule contractile sont mal connus et vraisemblablement multifactoriels.

L'importance de cette rétraction capsulaire n'est pas liée à l'épaisseur capsulaire (Gayou, 1979).

La contraction capsulaire semble plus importante pour certains auteurs en reconstruction mammaire comme le montrent certaines études comparatives rétrospectives (Cairns et de Villiers, 1980) même si d'autres ne retrouvent pas de différence significative (Hipps et coll., 1978). Une méta-analyse publiée en 1994 (Wixtrom et coll., 1994) regroupant 20 études, 7 en reconstruction et 13 en chirurgie cosmétique retrouve un doublement du risque de contracture Baker II et au-delà.

En reconstruction mammaire la radiothérapie augmente le risque de contraction capsulaire (Handel et coll., 1991 ; Gary-Bobo et Rodrigues, 1989 ; Dickson et Sharpe, 1987), même si ce rôle est discuté par certains (Jacobson et coll., 1986). La radiothérapie semble avoir un effet plus particulièrement net lorsqu'elle est administrée sur la prothèse elle-même (Handel et coll., 1991 ; Halpern et coll., 1990 ; Abbes, 1993).

Le rôle de la nature du produit de remplissage de la prothèse est également très difficile à déterminer. Si l'on compare les résultats des études de reconstruction par prothèses au sérum physiologique (Schuster et Lavine, 1988) en gel de silicone (Lejour et coll., 1988 ; Lemperle et Exner, 1993 ; Thomas et coll., 1993 ; Stark, 1993), ou des deux types (Asplund, 1984), le risque de contracture capsulaire semble plus élevé en cas de prothèse pré-remplie de gel de silicone, mais aucune étude n'est prospective, et ces études analysent des séries d'indications et de prothèses différentes.

Le rôle de l'état de surface de l'enveloppe n'a été étudié en prospectif qu'en augmentation mammaire (Coleman et coll., 1991 ; Hakelius et Ohlsen, 1992 ; Burkhardt et Demas, 1994). En cas de texturation de celle-ci on observe une diminution nette de la contraction capsulaire. La probabilité de coque contractile gênante serait inférieure à 10 % à 4 ans avec ce type d'implant (Nguyen et coll., 1996). Les prothèses texturées représentent l'essentiel de la production actuelle des prothèses mammaires implantables. Il existe cependant différents types de texturation : par adjonction de polyuréthane, modifications de surface positives, ayant un rôle abrasif, négatives avec caractère rétentif sur la capsule.

Calcifications péri-prothétiques

La calcification de la capsule péri-prothétique est un phénomène possible à long terme.

On a longtemps incriminé le rôle de patchs de Dacron fixés au dos des premières prothèses dans la formation de ces calcifications. Beaucoup plus rares, actuellement, elles peuvent toutefois s'observer après de nombreuses années d'évolution (Cocke, 1986 ; Peters et Smith, 1995), sans que l'on puisse déterminer quel type de prothèse, ou quelles patientes y soient plus sujettes.

Douleurs

Elles peuvent être liées à la contraction capsulaire, à la position de l'implant en rétro-musculaire (tension au niveau de l'épaule), accentuées par un syndrome de désafférentation dû à la mauvaise resensibilisation cutanée des lambeaux cutanés après mastectomie, aux troubles sensitifs après curage axillaire (section du deuxième nerf intercostal).

Exposition

L'exposition d'un implant est plus fréquente en reconstruction mammaire qu'en indication cosmétique. Cette complication peut s'observer en cas d'insuffisance de couverture tissulaire, plus particulièrement en terrain irradié, en cas d'infection.

Déformations

Le muscle pectoral ne recouvre toutefois pas la totalité de la prothèse, particulièrement le quadrant inféro-externe. Il peut s'en suivre une certaine tendance à la luxation externe.

Certaines insertions musculaires doivent être détachées du plan costal en interne pour la mise en place de l'implant, si bien que la contraction du grand pectoral peut déformer l'implant en sablier, et la cicatrice de mastectomie qui peut adhérer au plan musculaire après mastectomie.

Une migration secondaire de l'implant peut survenir du fait de la contraction du muscle pectoral (Varquez et coll., 1987).

Une déformation en cupule de l'aréole en cas de mastectomie sous-cutanée est possible du fait de l'absence de tissu cellulaire sous-jacent à ce niveau.

Complications propres aux prothèses

Il convient aussi de rapporter ici les complications génériques liées aux prothèses, toutefois la quantification, ainsi que le degré de sévérité de celles-ci dépend des familles d'implants, et au sein de ces familles des marques elles-mêmes, ce qui est insuffisamment rapporté dans la littérature.

Déformabilité de l'implant

Même parfaitement toléré, un implant ne peut reproduire exactement la déformabilité d'un sein normal.

440 A plat, il conserve une forme hémisphérique plus ou moins anatomique selon les familles de prothèses, en position verticale, le produit de remplissage

présente une tendance à migrer selon la gravité, d'une façon inversement proportionnelle à sa viscosité avec formation de rides ou vagues en partie haute.

En cas de coque contractile, l'enveloppe forme des plis sur elle-même ce qui est un facteur d'usure donc de rupture.

Rupture d'enveloppe

PROTHÈSE GONFLABLE AU SÉRUM PHYSIOLOGIQUE

Ce type d'implant est le plus sensible à cet accident, car le sérum physiologique n'a pas de propriété lubrifiante pour la face interne de l'enveloppe (usure sur un pli) (Worton et coll., 1980), ce plissement, et donc la rupture est favorisée par un sous-remplissage de l'implant (Lantiéri et coll., 1992), par la survenue d'une coque contractile (Worton et coll., 1980 ; Schmidt, 1980 ; Burkhardt, 1988 ; Worség et coll., 1995).

Une rupture d'enveloppe se traduit immédiatement par une fuite du produit de remplissage qui est absorbé par l'organisme très rapidement, le sein reconstruit s'aplatit en quelques heures.

Il existe également un risque de dégonflement par la valve, celui-ci est exceptionnel.

En cas de rupture, la réintervention est nécessaire, doit être réalisée assez rapidement pour être la plus simple possible, à défaut, la capsule se rétracte autour de l'implant vidé obligeant à de nouveaux décollements pour un changement d'implant.

Le taux de rupture, s'il est de l'ordre de 1 %/an sur les dix premières années, peut être considéré comme tolérable.

PROTHÈSE PRÉREMPLE DE GEL DE SILICONE

La rupture d'enveloppe est initialement totalement asymptomatique (Forsythe, 1992 ; Peters et Pugash, 1993).

La diffusion au-delà de la capsule représente le risque de siliconome vrai (Gorczyca et coll., 1994 ; Dowden, 1993), cette diffusion est favorisée par la faible cohésivité de certains gels.

La rupture survient plus facilement sur implant vieilli, plus particulièrement au-delà de la dixième année (De Camara et coll., 1993 ; Van Rappard et coll., 1988). Elle est plus à craindre sur certains types d'implants, conçus avec des enveloppes très fines (Caffee, 1993).

Cette rupture peut être spontanée, par usure sur un pli, même si le gel de silicone possède une action lubrifiante (Harris et coll., 1993), elle semble favorisée par le plissement dû à une coque contractile (Steinbach, 1993).

Une cause importante de rupture est la capsuloclasie externe sur coque (Andersen et coll., 1989 ; Rohrich et Clark, 1993) qui entraîne un siliconome vrai d'emblée en cas de rupture provoquée, car brise la capsule péri-prothétique. Cette capsuloclasie externe est contre-indiquée par la plupart des fabricants.

Cette rupture peut être provoquée par une compression exagérée de l'implant au cours d'une mammographie (De Camara et coll., 1993 ; Andersen et coll., 1989). Le contrôle d'un implant de reconstruction mammaire ne nécessite pas, en principe, de compression.

L'imagerie traditionnelle (mammographie) associée à l'examen clinique permet un diagnostic de rupture assez fiable au stade de diffusion extra-capsulaire du gel de silicone. La mammographie en numérisation directe permet une imagerie de l'intérieur de l'implant et est utile au diagnostic des ruptures au stade initial, c'est-à-dire intra-capsulaire (Tristant et coll., 1991), il s'agit d'une technique récente qui doit être validée. Du fait de l'absence de statistiques publiées, le rapport de l'ANDEM (Nguyen et coll., 1996) n'en fait pas mention.

L'ultrasonographie peut apporter une aide. La résonance magnétique nucléaire et le scanner permettent un diagnostic plus précoce (Gorczyca et coll., 1994 ; Harris et coll., 1993 ; Ahn et coll., 1993 ; Berg et coll., 1995), mais ils ne doivent pas être demandés en première intention (Nguyen et coll., 1996).

Le taux de rupture avec les prothèses actuelles est inconnu. Le taux de rupture avec les prothèses en gel de silicone anciennement commercialisées varierait entre 2 et 14 % cumulés à 10 ans (Nguyen et coll., 1996).

AUTRES PRODUITS DE REMPLISSAGES BIODISTRIBUABLES

L'existence de nouveaux produits ne permet pas à l'heure actuelle de définir quels sont leurs risques propres en cas de rupture. Il faut toutefois avoir à l'esprit quelles sont les interactions possibles d'un produit vieilli diffusant dans l'organisme au bout de 10 à 15 ans en cas de rupture d'enveloppe.

Interférences hôte-implants

Prothèse et cancer

GÉNÉRALE

L'étude de la carcinogenèse d'un biomatériau s'effectue sur cultures cellulaires puis par implantation chez l'animal.

442 Si l'induction de tumeur sarcomateuse par des disques de silicone est connue chez le rat (Oppenheimer et coll., 1955 ; Russell et coll., 1959 ; Hueper, 1961)

ceci n'a jamais été observé en clinique humaine après implantation mammaire (Engel et coll., 1995). Le même type de discussion est en cours sur l'induction de tumeurs plasmocytaires par le gel de silicone sur le rat.

Le polyuréthane utilisé en recouvrement de certains implants a été suspecté de pouvoir induire un risque plus élevé de cancer hépatique (Sinclair et coll., 1993). Ce doute a été officiellement levé par la FDA (*FDA - BMS polyurethane-coated breast implant study shows « negligible » cancer risk*, 1995).

MAMMAIRE

Dans les études rétrospectives de reconstructions mammaires secondaires par prothèse, le pronostic du cancer du sein traité n'est pas aggravé. Que cette reconstruction soit effectuée par prothèse en gel de silicone (Petit et coll., 1993a ; Petit et coll., 1993b ; Johnson et coll., 1989), ou essentiellement par prothèse gonflable (Pétoin et coll., 1995). Aucune étude n'existe sur ce terrain particulier au point de vue génétique.

MALADIE AUTO-IMMUNE

Les premières études suspectant une incidence accrue de maladie auto-immune sur prothèse mammaire succèdent aux publications faites en rapport avec des injections de matériels divers dans les seins, comprenant en outre de la silicone (Yoshida, 1973 ; Kumagai, 1984).

Les très nombreuses publications de cas sporadiques sont inquiétantes, mais ne sont pas reportées à une statistique d'implantation, et utilisent trop souvent des critères de définition de pathologie trop étendus.

Les grandes études rétrospectives d'implantations publiées ont été reprises dans 2 méta-analyses (Hochberg et Perlmutter, 1995 ; Perkins et coll., 1995) sans retrouver d'augmentation quantifiable de risque de maladie auto-immune.

De même dans l'étude bibliographique du *Medical Devices Agency* britannique (Gott et Tinkler, 1994). Une seule étude (Hennekens et coll., 1996) du même type conclut à une augmentation faible de cette maladie rare, conclusion reprise dans le rapport de l'ANDEM en France (Nguyen et coll., 1996).

Le seul moyen irréfutable de quantifier une éventuelle augmentation de risque consisterait à entamer une étude prospective incluant 60 000 patientes implantées, et le double en témoin, population devant être suivie sur 10 ans.

Evolution à long terme

Même parfaitement toléré et souple, l'implant est une structure étrangère, non reconnue par l'organisme et donc isolé de lui par une membrane fibroblastique d'exclusion, la capsule.

Cette entité artificielle possède ses propres qualités physiques qui retentissent sur l'organisme. La prothèse est appuyée sur le plan costal rigide, et ne peut qu'exceptionnellement retentir sur la structure osseuse au point d'y réaliser son empreinte. Il en est tout autrement en superficie où le muscle pectoral recouvrant l'implant s'étire progressivement de même que le tissu cellulaire sous-cutané.

La mise en place d'un implant en soulevant unilatéralement un muscle retentit tant soit peu sur la statique de l'épaule, si bien que la patiente peut ressentir une tension gênante à la longue.

Aucune prothèse mammaire ne peut être considérée comme implantée à vie, des changements itératifs seront nécessaires en cas de signe de mauvaise tolérance ou d'usure.

Un programme de changements d'implants tous les 10 à 15 ans avec les prothèses actuellement disponibles semble réaliste. Il n'est pas possible d'anticiper sur l'amélioration des performances des biomatériaux qui seront mis sur le marché dans les prochaines décennies.

Conclusion

La reconstruction mammaire fait dorénavant partie intégrante du traitement du cancer dès qu'une mastectomie devient nécessaire.

Cette reconstruction peut être effectuée immédiatement après l'exérèse ou secondairement. Cette reconstruction est licite, à la condition de ne pas interférer de manière significative avec les traitements de la maladie elle-même.

La reconstruction mammaire par prothèse, même avec ses inconvénients, apporte un bénéfice moral indéniable aux femmes mutilées.

Les techniques de reconstruction complexes utilisant les tissus autologues sans implant ont leurs indications et complications propres, elles ne doivent pas être d'indication systématique et ne sont pas réalisables chez toutes les patientes. Elles peuvent toutefois devenir un recours, en cas d'échec ou de mauvaise tolérance lors de l'évolution, particulièrement en cas de très grande augmentation pondérale au cours du temps.

La reconstruction mammaire doit être proposée à toute patiente devant subir une telle mutilation. C'est à elle seule de prendre sa décision après information et en fonction des techniques qui peuvent lui être proposées dans son cas.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBES M. Les prothèses mammaires et le cancer du sein. *Ann Chir Plast Esthet* 1993 **38** : 791-800
- AHN CY, SHAW WW, NARAYANAN K, GORCZYCA DP, SINHA S, DEBRUHL ND, BASSET LW. Definitive diagnosis of breast implant rupture using magnetic resonance imaging. *Plast Reconstr Surg* 1993 **92** : 681-691
- ANDERSEN B, HAWTOF E, ALANI H, KAPETANSKI D. The diagnosis of ruptured breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1989 **84** : 903-907
- ASPLUND O. Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants after reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1984 **73** : 270-275
- BAKER JL, BARTELS RJ, DOUGLAS WM. Closed compression technique for rupturing a contracted capsule around a breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1976 **58** : 137-141
- BERG WA, CASKEY CI, HAMPER UM, KUHLMAN JE, ANDERSON ND, CHANG BW, SHETH S, ZERHOUNI EA. Single- and double-lumen breast implant integrity : Prospective evaluation of MR and US criteria. *Radiology* 1995 **197** : 45-52
- BOSTWICK J, NAHAI F, WALLACE JG, VASCIBEZ L. Sixty latissimus dorsi flaps. *Plast Reconstr Surg* 1979 **63** : 31-40
- BURKHARDT BR. Capsular contracture : Hard breast, soft data. *Clin Plast Surg* 1988 **15** : 521-532
- BURKHARDT BR, DEMAS CP. The effect of Siltex[®] texturing and Polyvidone-iodine irrigation on capsular contracture around saline inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1994 **93** : 123-130
- CAFFEE HH. Could tight capsules squeeze - a significant amount of silicone gel out of an implant ? *Plast Reconstr Surg* 1993 **92** : 558
- CAIRNS TS, DE VILLIERS W. Capsular contracture after breast augmentation - a comparison between gel and saline-filled prostheses. *S Afr Med J* 1980 **57** : 951-953
- COCKE WM. Capsule calcification following mammoplasty : a survey. *Ann Plast Surg* 1986 **16** : 541
- COLEMAN DJ, FOO IT, SHARPE DT. Textured or smooth implants for breast augmentation ? A prospective controlled trial. *Br J Plast Surg* 1991 **44** : 444-448
- COURTISS EH, GOLDWYN RM, ANASTASI GW. The fate of breast implants with infections around them. *Plast Reconstr Surg* 1979 **46** : 1-7
- DE CAMARA DL, SERIDAN JM, KAMMER BA. Rupture and aging of silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1993 **91** (5) : 828-836

DICKSON MG, SHARPE DT. The complications of tissue expansion in breast reconstruction : a review of 75 cases. *Br J Plast Surg* 1987 **40** : 629-635

DOWDEN RW. Definition of terms for describing loss of gel from breast implants. *Am J Roentgenol* 1993 **160** : 1360

ENGEL A, LAMM SH, LAI SH. Human breast sarcoma and human breast implantation : a time trend analysis based on seer data (1973-1990). *J Clin Epidemiol* 1995 **48** : 539-544

EVANS GRD, SCHUSTERMAN MA, KROLL SS, MILLER MJ, REECE GP, ROBB GL, AINSIE N, SPEAR SL, MAXWELL GP. Reconstruction and the radiated breast : Is there a role for implants ? *Plast Reconstr Surg* 1995 **96** : 1111-1118

FDA - BMS polyurethane-coated breast implant study shows « negligible » cancer risk. *The Gray Sheet* **21** (27), 3 juillet 1995

FORSYTHE RL. Silicone gel implant failure. *Plast Reconstr Surg* 1992 **90** (4) : 729-730

GARY-BOBO A, RODRIGUES L. Reconstruction mammaire par expansion cutanée après radiothérapie : Limites du procédé. A propos de dix observations. *Ann Chir Plast Esthet* 1989 **34** : 427-431

GAYOU RM. A histological comparison of contracted and non-contracted capsules around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1979 **63** : 700-707

GORCZYCA DP, DEBRUHL ND, AHN CY, HOYT A, SAYRE JW, NUDELL P, MCCOMBS M, SHAW WW, BASSETT LW. Silicone breast implant ruptures in an animal model : comparison of mammography, MR imaging, US, and CT. *Radiology* 1994 **190** : 227-232

GOTT DM, TINKLER JJE. *Silicone implants and connective tissue disease*. MDA (Ed), London GB, 1994

HAKELIUS L, OHLSEN L. A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel-filled silicone mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 1992 **90** : 247-254

HALPERN J, MCNEESE MP, KROLL SS, ELLERBROEK N. Irradiation of prosthetically augmented breasts : a retrospective study on toxicity and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 **18** : 189-191

HANDEL N, JENSEN JA, BLACK Q, WAISMAN JR, SILVERSTEIN MJ. The fate of breast implants : A critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 1995 **96** : 1521-1533

HANDEL N, LEWINSKY B, SILVERSTEIN MJ, GORDON P, ZIERK K. Conservation therapy for breast cancer following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1991 **87** : 873-878

HANDEL N, SILVERSTEIN MJ, JENSEN JA, COLLINS A, ZIERK K. Comparative experience with smooth and polyurethane breast implants using the Kaplan-Meier method of survival analysis. *Plast Reconstr Surg* 1991 **88** : 475-481

- HARRIS KM, GANOTT MA, SHESTAK KC, LOSKEN HW, TOBON H. Silicone implant rupture detection with US. *Radiology* 1993 **187** : 761-768
- HARTRAMPF CR, SCHEFLAN M, BLACK PN. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Reconstr Surg* 1982 **69** : 216-225
- HENNEKENS CH, LEE IM, COOK NR, HEBERT PR, KARLSON EW, LAMOTTE F, MANSON JE, BURING JE. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. *JAMA* 1996 **275** : 616-621
- HIPPS CJ, RAJU R, STRAITH RE. Influence of some operative and post-operative factors on capsular contracture around breast prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1978 **61** : 384-389
- HOCHBERG MC, PERLMUTTER DL. Lack of association of augmentation mammoplasty with connective tissue disease : A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1995 **38** : S 341
- HUEPER WC. Carcinogenic studies on water-insoluble polymers. *Path Microbiol* 1961 **24** : 77-106
- JACOBSON GM, SAUSE WT, THOMSON JW, PLENK HP. Breast irradiation following silicone gel implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986 **12** : 835-838
- JOHNSON CH, VAN HEERDEN JA, DONOHUE JH, MARTIN JK, JACKSON IT, ILSTRUP DM. Oncological aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy. *Arch Surg* 1989 **124** : 819-824
- KUMAGAI Y. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery. *Arthrit Rheumat* 1984 **27** : 1-12
- LANTIERI L, RAULO Y, BARUCH J. Influence de l'insuffisance de remplissage sur le dégonflement des prothèses mammaires gonflables. Etude statistique sur 535 prothèses gonflables. *Ann Chir Plast Esthet* 1992 **37** : 534-540
- LEJOUR M, JOBRI M, DEREMAECKER R. Analysis of long-term results of 326 breast reconstructions. *Clin Plast Surg* 1988 **15** : 689-701
- LEMPERLE G, EXNER K. Effect of cortisone on capsular contracture in double-lumen breast implants - 10 years experience. *Anesth Plast* 1993, **17** : 317-323
- MUHLBAUER W, OLBRICH R. The latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Chir Plast* 1977 **4** : 27
- NGUYEN M, LAIRY G, FLEURETTE F. *Les implants mammaires remplis de gel de silicone*. ANDEM ed, Paris, mai 1996, 97 p.
- OPPENHEIMER BS, OPPENHEIMER ET, DANISHEFSKY I, STOUT AP, EIRICH FR. Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals. *Cancer Res* 1955 **15** : 333-340
- PERKINS LL, CLARK BD, KLEIN PJ, COOK RR. A meta-analysis of breast implants and connective tissue disease. *Ann Plast Surg* 1995 **35** : 561-570

PETERS W, PUGASH R. Ultrasound analysis of 150 patients with silicone gel breast implants. *Ann Plast Surg* 1993 31 : 7-9

PETERS W, SMITH D. Calcification of breast implant capsules : Incidence, diagnosis and contributing factors. *Ann Plast Surg* 1995 34 : 8-11

PETIT JY, LE MG, MOURIESSE M. Breast augmentation and the risk of subsequent breast cancer. *N Engl J Med* 1993a 328 : 661

PETIT JY, RIETJENS M, LE M, MOURIESSE M. Le risque cancérologique des prothèses mammaires en gel de silicone chez les femmes traitées pour cancer du sein. *Ann Chir Plast Esthet* 1993b 38 : 801-803

PETOIN DS. Indications et résultats de la reconstruction mammaire secondaire après traitement radical. In : *Les aspects carcinologiques de la reconstruction du sein*. Rapport du XXXVII Congrès de la SOECPRE - Octobre 1992, Paris, pp. 67-77

PETOIN DS, ZUFFEREY J, BERLIE J. *La reconstruction mammaire influence-t-elle la survie après mastectomie pour cancer du sein ?* Comm. X^{es} journées nationales de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire, Clermont-Ferrand, 1995

RADOVAN C. Breast Reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg* 1982 69 : 195-206

ROHRICH RJ, CLARK CP. Controversy over the silicone gel breast implant : Current status and clinical implications. *Tex Med* 1993 89 : 52-58

RUSSELL FE, SIMMERS MH, HIRST AE, PUDENZ RH. Tumors associated with embedded polymers. *J Nat Cancer Inst* 1959 23 : 305-315

SCHMIDT GH. Mammary implant shell failure. *Ann Plast Surg* 1980 5 : 369-371

SCHUSTER DI, LAVINE DM. Nine-year experience with subpectoral breast reconstruction after subcutaneous mastectomy in 98 patients utilizing saline-inflatable prostheses. *Ann Plast Surg* 1988 21 : 444-451

SINCLAIR TM, KERRIGAN CL, BUNTIC R. Biodegradation of the polyurethane foam covering of breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1993 92 : 1003-1013

SPEAR SL, BAKER JR, CAFFEE HH. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995 96 : 1119-1124

STARK B. Delayed breast reconstruction following mastectomy for breast cancer : Five years follow-up of 338 cases. *Eur J Plast Surg* 1993 16 : 193-197

STEINBACH BG, HARDT NS, ABBITT PL, LANIER L, CAFFEE HH. Breast implants, common complications and current breast disease. *Radiographics* 1993 13 : 95-118

THOMAS PRS, FORD HT, GAZET JC. Use of silicone implants after wide local excision of the breast. *Br J Surg* 1993 80 : 868-870

- TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBSA J, ELBAZ P. Complications des prothèses mammaires : les épanchements tardifs intra et péri-prothétiques. *J Le Sein* 1991 **1** : 9-16
- VAN HEERDEN JA, JACKSON IT, MARTIN JK, FISHER J. Surgical technique and pitfalls of breast reconstruction immediately after mastectomy for carcinoma : Initial experience. *Mayo Clin Proc* 1987 **62** : 185
- VAN RAPPARD JHA, SONNEVELD GJ, VAN TWISK R, BORGHOUTS JMHM. Pressure resistance of breast implants as a function of implantation time. *Ann Plast Surg* 1988 **21** : 6
- VARQUEZ B, GIVEN KS, HOUSTON GC. Breast augmentation : a review of subglandular and submuscular implantation. *Aesth Plast Surg* 1987 **11** : 101-105
- WIXTROM R, PLUNKETT L, CLARKIN C, CABRERA C, FRANKOS V. *Evaluation of the safety of gel-filled and saline-filled breast protheses*. Environ Ed Arlington, Virginia, USA, 15 juin 1994, 223 p
- WORSEG A, KUZBARI R, TAIRYCH G, KORAK K, HOLLE J. Long-term results of inflatable mammary implants. *Br J Plast Surg* 1995 **48** : 183-188
- WORTON EW, SEIFERT LN, SHERWOOD R. Late leakage of inflatable silicone breast protheses. *Plast Reconstr Surg* 1980 **65** : 302-306
- YOSHIDA K. Post-mammoplasty disorder as an adjuvant disease of man. *Shikoku Acta Med* 1973 **29** : 318-332

24

Maladies auto-immunes et prothèses mammaires en silicone

A.-Cl. KOEGER

Introduction

Les implants mammaires en silicone (IMS) peuvent transformer la vie d'une femme, que celle-ci ait subi une mastectomie pour cancer, qu'elle ait une malformation congénitale de Poland, ou qu'elle souhaite modifier sa silhouette pour des raisons esthétiques. Les premiers implants mammaires en silicone ont été posés en 1962. Les premières maladies auto-immunes après injections de silicone ont été décrites en 1964 par Miyoshi, les premières connectivites (CT) après implants mammaires en silicone par Van Nunen en 1982 (Koeger et Bourgeois, 1993). Les connectivites après implants mammaires en silicone sont-elles une réalité ? Depuis 30 ans, la question reste très débattue en raison de la négligence des fabricants, des gouvernements, des chirurgiens et médecins.

Après un rappel sur la constitution des prothèses, nous étudierons les observations de la littérature, les enquêtes épidémiologiques, les aspects médico-légaux, l'effet des silicones chez l'animal et les hypothèses physiopathogéniques.

Constitution des silicones et des implants mammaires en silicone

Les silicones, manufacturées à partir du silicium, sont des polyméthysiloxanes, linéaires ou cycliques, constitués d'un squelette Si-O-Si-O- branché par des méthyls. Une polymérisation des polymères cycliques aboutit aux huiles de silicone, plus ou moins visqueuses selon le degré de polymérisation. Ce sont

des amalgames très hétérogènes faits de polymères de taille et de propriétés physiques variables, de quelques chaînes linéaires et d'impuretés. Une vulcanisation établit des liaisons croisées entre les gros polymères cycliques. Selon le pourcentage de liaisons, on obtient des gels plus ou moins consistants puis des élastomères plus ou moins opaques. Le réseau constitué par les polymères attachés représente, au maximum, 10 % de l'ensemble. Dans les mailles du réseau les autres polymères huileux sont retenus physiquement et non liés chimiquement ; ils ont donc la possibilité de fuir. Les élastomères sont endurcis par adjonction de silice qui peut constituer 30 % de l'élastomère (Spiera et coll., 1994).

Il existe trois types de prothèses. La prothèse pré-remplie contient du gel de silicone dans une enveloppe en élastomère. L'enveloppe neuve est semi-perméable et laisse suinter du gel. In vivo, l'enveloppe s'use, s'amincit, voire se perforé. Les suintements de gel sont alors importants. La fréquence des ruptures, souvent asymptomatiques, va de 6 % à 95 % après 10 ans (Spiera et coll., 1994). Différentes modifications ont tenté d'améliorer l'étanchéité de l'enveloppe. La prothèse gonflable est une poche en élastomère remplie, après sa mise en place, de sérum physiologique. Les résultats esthétiques sont moins performants. Plusieurs années après l'intervention, des particules de silicone provenant de la dégradation de l'enveloppe ont été trouvées à distance de la prothèse. Mais ce fait est bien plus rare que pour les prothèses pré-remplies. Dans la prothèse à double lumière, l'une est préremplie de silicone, l'autre gonflée de sérum physiologique.

Observations de connectivites rapportées dans la littérature

Observations détaillées

Nous ne décrivons pas, en raison de leur rareté, les manifestations systémiques immédiates et potentiellement létales observées après injections directes dans les seins. Elles sont attribuées à une injection intra-vasculaire de silicones au cours d'un exercice illégal de la médecine (Koeger et Bourgeois, 1993).

En 1996, nous avons colligé 252 cas de maladies systémiques après implantation dans l'organisme de silicones ou substances apparentées (Copeland et coll., 1993 ; Houpt et Sontheimer, 1994 ; Jacobs, 1994 ; Koeger et Bourgeois, 1993 ; Spiera et coll., 1994). Treize étaient des implants extra-mammaires dont deux chez des enfants (Jacobs, 1994). Les 239 autres étaient des prothèses mammaires, chez 238 femmes et 1 transsexuel. Le tableau 24-I résume ces 239 observations. Trois prothèses gonflables, réputées anodines, ont été associées à une maladie systémique. La dénomination de maladie humaine à l'adjuvant devrait être abandonnée, d'autant qu'en l'absence de critères validés elle expose au risque de diagnostic par excès. Elle comportait, en association variée, diverses manifestations cliniques et immunologiques de connectivites (Koeger et Bourgeois, 1993). Dans les autres cas, les manifestations

systémiques remplissaient les critères d'une connectivité classique. Pour la plupart des auteurs, elles ne se distinguaient pas des connectivités idiopathiques. Les sclérodermies seraient particulières par la moindre fréquence des syndromes de Raynaud (65 %), des FAN sur Hep2 (58 %), mais la plus grande fréquence en Western-blot des anti-Pm-Scl (18 %) et des anti-centromère (45 %) dans les formes diffuses (Bridges, 1994). Les Sjögren primitifs seraient particuliers par l'importance de l'infiltrat monocytes/macrophages CD 68 dans les glandes salivaires (Freundlich dans Borenstein, 1994). Ces particularités des connectivités associées aux implants mammaires en silicone seraient en faveur d'un lien de causalité (Borenstein, 1994 ; Bridges, 1994).

Tableau 24-1 Caractéristiques des 239 observations

indication n ¹ = 148	cosmétique reconstructrice	85% 15%
nature des prothèses n = 232	injections :23,3% paraffine silicone autres	20% 34% 46%
	pré-remplies : 72,4% autres : 4,3%	
nature des connectivités n = 239	51 MHA (21,3%) 94 Sclérodermies (diffuses, CREST, morphee) (39,3%) 24 PR, 18 LES, 9 DM, 1PM, 4 Sjögren 38 autres (Still, Basedow, Hashimoto...)	
évolution après explantation n = 30	5 guérisons 10 améliorations spectaculaires 2 améliorations partielles 8 effets nuls 5 aggravations.	

¹n : nombre de cas pour lesquels les renseignements sont donnés.

MHA : maladie humaine à l'adjuvant ; PR : polyarthrite rhumatoïde,
LES : lupus érythémateux systémique, DM dermatopolymyosite, PM : polymyosite

Quatre particularités plus générales plaident en faveur de la responsabilité des implants mammaires en silicone :

- Les connectivités semblaient survenir d'autant plus fréquemment et plus rapidement (quelques mois à 5 ans) qu'il y avait eu fissure, traumatisme local de l'implant, fuite de silicone ou réintervention (Koeger et Bourgeois, 1993 ; Press et coll., 1992). Sinon, le délai entre l'implantation et la connectivité était très long, de 8,6 ans en moyenne, pouvant atteindre 26 ans.
- De surcroît, les implants mammaires en silicone associés à des connectivités étaient dans 69 % des cas associées à des signes inflammatoires loco-régionaux : pseudo-mastite, coques, adénopathies axillaires.
- La troisième particularité serait la possibilité de guérison après ablation du matériel étranger. Sous traitement médical, l'évolution était celle des connectivités communes, parfois fatale. Les 15 tentatives d'explantation de matériel

injecté paraissaient vouées à l'échec, en raison de la migration très à distance du matériel ; elles n'ont donné que deux améliorations nettes. Les résultats des 30 explantations de prothèses paraissaient encourageants quoique le suivi fût bref (Tableau 24-II). Ils seraient améliorés par la précocité du geste, dès les premiers signes de connectivite. En l'absence d'une connectivite très évoluée, l'échec de l'explantation serait due à la migration de silicones. Dans un cas, l'ablation des seuls implants mammaires en silicone n'avait eu aucun effet, tandis que l'ablation secondaire des coques, riches en silicones, fut suivie de la guérison (Copeland et coll., 1993). Deux guérisons ont suivi le remplacement d'une prothèse pré-remplie par une prothèse gonflable. On disposait d'examen anatomo-pathologiques dans 25 cas, par biopsie d'adénopathies axillaires ou cervicales, par prélèvement per-opératoire des ganglions et des tissus entourant l'implant, ou à l'autopsie. Tous les résultats étaient superposables : inflammation fibreuse péri-prothétique, granulome à corps étrangers, gouttelettes pseudo-lipidiques ou particules réfringentes, libres ou situées dans des macrophages spumeux, des histiocytes ou des cellules géantes vacuolaires. Gouttelettes et particules étaient trouvées très à distance de l'implant, même en l'absence de rupture ou en cas de prothèse gonflable. Thomsen démontrait une corrélation positive entre la concentration tissulaire de silicone et l'importance de l'inflammation locale (Koeger et Bourgeois, 1993). Les corps étrangers ont été assimilés à des silicones, en raison de la mise en évidence de silicium par la dispersion des rayons X et de silicium organique par la spectrophotométrie à infra-rouge. Les silicones ont été formellement reconnus par la spectrométrie en résonance magnétique nucléaire (Pfleiderer et Garrido, 1995). Dans un cas, des particules biréfringentes, de type silice, étaient également observées (Haupt et Sontheimer, 1994). Silver a identifié chez trois malades, par microsonde électronique, un matériel riche en silicium dans les macrophages du tissu périprothétique et des tissus affectés par la connectivite (peau sclérodermique, poumon, synoviale), alors que la peau saine n'en contenait pas (Silver et coll., 1993).

Tableau 24-II Sur-représentation de la sclérodermie

Séries de connectivites post-implant	Effectifs	Sclérodermies en %
Littérature mondiale	239	39,3
Kumagai 1984 ¹	24	50
Bridges 1994	29	48
Claman 1994	11	54
Press 1992	11	64
Association canadienne du rhumatisme 1992 ²	25	52

¹ dans Koeger et Bourgeois, 1993

² dans Spiera et coll., 1994.

• La dernière particularité est la forte sur-représentation de la sclérodémie. La variété des tableaux cliniques pourrait mettre en doute la responsabilité des silicones. Les PR et lupus, maladies non rares dans la population féminine, pourraient être des coïncidences fortuites. En revanche, la sur-représentation de la sclérodémie constitue un argument de causalité à l'égard des silicones (Tableau 24-III). La sclérodémie représentait 39,3 % de l'ensemble des maladies systémiques et 61,4 % de l'ensemble des 5 principales connectivites (sclérodémie, polyarthrite, lupus, connectivite mixte, dermatopolymyosite) observées après implants mammaires en silicone, alors qu'elle représente moins de 5 % des connectivites « idiopathiques ».

Tableau 24-III Etude des FAN sur cellules HEp2

Auteurs	Effectifs		FAN ³ (%)	anti-nucléole (%)	anti-centromère (%)
Silveira ¹	121 ²		49,5	19	17
Cuéllar	813 ²		57,8	7,8	0,6
Claman	11	connectivite	64		
	82 ²		26		
	38	asymptomatiques	18		
Press	11	connectivites	91		
	13 ²		54		

¹ dans Cuéllar et coll., 1995 ;

² symptômes variés, souvent banals (fibromyalgies)

³ statistiquement supérieur aux témoins.

Observations rapportées de façon préliminaire

Lors des quatre derniers congrès de l'*American College of Rheumatology*, 16, 22, 19 et 26 communications ont respectivement concerné les manifestations systémiques après implants mammaires en silicone.

Le nombre total de manifestations systémiques était porté à 456 par l'addition de 53 « MHA » et 164 CT. Plus de 250 cas ont été publiés après 1990, en raison de la latence de la maladie et/ou d'un effet médiatique. Une maladie lupique, clinique et biologique a guéri chez 2 patientes après explantation. Dans une étude longitudinale de 75 femmes symptomatiques suivies 2,8 ans après l'explantation, la prévalence des FAN chutait significativement de 61,3 % à 28 % (Cuéllar et coll., 1995).

Les journaux ne publient plus les cas isolés ou les petites séries de connectivites après implants mammaires en silicone. Une quinzaine d'observations françaises, plusieurs dizaines d'observations mondiales n'ont pas été publiées. Enfin de nombreuses connectivites sont encore diagnostiquées de nos jours chez des femmes implantées, mais l'implant est méconnu du médecin, ou la relation avec l'implant non évoquée.

Bien à part se situent 1 684 cas de syndromes très bâtards publiés sous forme de séries (Borenstein, 1994), ou, pour la moitié, de résumés : asthénie chronique, fibromyalgies, arthralgies, troubles du sommeil et de la mémoire, sécheresse des muqueuses, avec peu ou pas de signes biologiques, immunologiques ou inflammatoires. Solomon et Borenstein proposaient le terme de « silico-nose » (Borenstein, 1994). L'ablation de l'implant a été effectuée chez 106 femmes dont 60 % ont ressenti une amélioration. Si ce syndrome est fréquent chez les femmes porteuses d'IMS, représentant 45 à 65 % des motifs de consultation, il doit être exclu des maladies autoimmunes associées aux IMS. Le diagnostic avec une fibromyalgie est souvent impossible. Pour certains auteurs américains, il s'agit d'une nouvelle maladie propre aux implants mammaires en silicone (Borenstein, 1994). Notre expérience nous laisse penser que la prévalence des fibromyalgies chez les femmes implantées est augmentée par le biais d'un terrain psychologique sous-jacent.

Cuéllar a donné une photographie de la population des femmes implantées qui consultaient en rhumatologie. Chez 300 patientes les diagnostics étaient : fibromyalgie ou fatigue chronique (54 %), connectivite classique (11 %), connectivites indifférenciée ou « MHA » (10,6 %), divers (24,4 %) ; 46,4 % avaient des FAN avec sur-représentation des anti-nucléoles et anti-centromères (Cuéllar et coll., 1995).

Observations immunologiques

Les femmes implantées symptomatiques avaient une fréquence élevée de FAN, qu'elles aient ou non une connectivite (Bridges, 1994 ; Claman et Robertson, 1994 ; Cuéllar et coll., 1995 ; Koeger et Bourgeois, 1993 ; Press et coll., 1992 ; Tan : communication personnelle 1995) (Tableau 24-III). Les anti-nucléole et anti-centromère étaient fréquents ; ces anticorps sont habituellement observés dans les affections proches de la sclérodermie et ne sont observés respectivement que chez 1,5 % et 0,08 % des femmes normales (Cuéllar et coll., 1995). Les études en Western-blot précisait ces résultats. La plupart des connectivites classiques avaient des FAN en Western-blot, même si elles en étaient dépourvues en immunofluorescence (Bridges, 1994 ; 22, Tan : communication personnelle 1995). Des anti-BB' étaient fréquents dans les sérums de lupus faiblement positifs sur HEp2, et leur détection permettait le diagnostic de « connectivite débutante » chez 10 femmes implantées qui ne remplissaient que 3 critères pour le diagnostic de lupus (Bridges, 1994). Les sérums des connectivites reconnaissaient en général plusieurs bandes connues dans les connectivites idiopathiques. Mais ils reconnaissaient parfois des bandes de spécificité inconnue (Press et coll., 1992). Un fait plus inquiétant est que 60 à 70 % des femmes implantées porteuses de symptômes banals avaient des bandes anormales de nature inconnue en Western-blot (Press et coll., 1992 ; Tan : communication personnelle 1995). Une seule étude, conduite par un chirurgien, a porté sur des femmes implantées asymptomatiques. La fréquence des FAN sur HEp2 était identique à

celles des témoins. Mais, sur les 100 « témoins », 10 avaient des anti-SSA, 3 des anti-Scl-70, et 2 des anti-Sm (20). Nous-mêmes avons étudié en Western-blot le sérum de 85 femmes asymptomatiques porteuses d'implants mammaires en silicone après exérèse d'un cancer (Wrona et coll., 1993). Dans 31 % des cas, les sérums donnaient une bande anormale, superposable sinon identique, à la bande RA33 décrite dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la connectivite mixte.

Rowley et coll. ont étudié les anticorps dirigés contre le collagène I ou II par ELISA, et les anticorps dirigés contre les peptides provenant de la digestion du collagène I par immunoblot. Ils ont comparé 70 femmes porteuses d'implants mammaires en silicone, symptomatiques mais indemnes de connectivites, 82 et 94 femmes atteintes de PR et LES idiopathiques, et 133 témoins. Les anti-collagène avaient une fréquence significativement élevée par rapport aux témoins dans les trois groupes de malades. Mais le sérum des femmes implantées réagissait contre des épitopes spécifiques différents des autres malades. La spécificité étant identique à celle trouvée chez des femmes qui avaient reçu des injections de collagène, les auteurs suggéraient que le collagène I, au contact de l'implant pourrait devenir immunogène (Rowley et coll., 1994).

Les sérums de 116 femmes implantées depuis 15 ans, atteintes de symptômes le plus souvent banals, et ceux de 134 femmes témoins appariées, ont été testés, en aveugle, à l'égard de 20 auto-antigènes. Les femmes implantées avaient une fréquence significativement élevée d'anticorps à l'égard de 15 autoantigènes, en particulier histone H2AH2B, ribosome-phosphate, SSA, SSB, Sm, RNP, Scl-70, collagène I, cardiolipine et ganglioside GM2. Cette multitude d'anticorps suggérerait un effet adjuvant des implants mammaires en silicone (Bar-Meir et coll., 1993).

502 femmes ayant des symptômes banals après implants mammaires en silicone, comparées à 502 témoins, avaient une fréquence significativement élevée d'anticorps anti-protéine basique de la myéline (51 %) et anti-albumine humaine (16 %)(Vojdani et coll., 1994).

Testant en immunoblot plusieurs centaines de sérums, Tenenbaum a trouvé des anticorps anti-polymère (AAP) chez 53 % des patientes symptomatiques après implants mammaires en silicone, qu'elles aient ou non une connectivite. Cette fréquence différait significativement des 5 % observés chez les donneurs de sang, les PR ou LES idiopathiques. L'AAP était positif chez 27 % des sclérodermies idiopathiques. L'AAP est dirigé contre du polyacrylamide partiellement polymérisé possédant des cross-links. La positivité des sérums pourrait refléter une réaction croisée avec la silicone ou le collagène (Tenenbaum et coll., 1996).

Seules des études longitudinales permettront de préciser si la présence, chez des femmes indemnes de connectivite, de FAN, d'anti-collagène, ou d'anticorps de spécificité inconnue sont des marqueurs précoces d'une maladie auto-immune, ou s'il ne s'agit que d'épiphénomènes.

Trois études contrôlées du système HLA suggéraient que les connectivites après implants mammaires en silicone surviendraient dans des populations « à risque » mais elles n'ont pas identifié un haplotype unique (Morse et coll., 1995, Phelan dans Spiera et coll., 1994). Les DPM post-implants mammaires en silicone, mais non les formes idiopathiques, seraient favorisées par l'antigène HLA DQA1*0102. Les 9 sclérodermies étudiées par Morse étaient toutes HLA-DQ5 ou DQ7 (DQB1*0301). Le premier domaine de DQB1 avait chez ces femmes les caractéristiques déjà rapportées dans les sclérodermies idiopathiques (Morse et coll., 1995).

Observations de manifestations neurologiques

Ostermeyer Shoiab et coll. (1994) ont décrit les 100 premières patientes implantées adressées en neurologie pour des symptômes apparus 6 ans après l'implantation. Plus de 50 % avaient eu des réinterventions ou présentaient des signes inflammatoires locaux. Les signes les plus fréquents étaient une fatigabilité musculaire confinant parfois au lit, des myalgies et arthralgies. Un syndrome de Raynaud ou une vascularite cutanée existaient dans la moitié des cas. Après examen clinique, électrique, IRM cérébrale, ponction lombaire et biopsie du nerf sural, une polyneuropathie démyélinisante était diagnostiquée dans 83 cas, un syndrome pseudo-sclérose en plaque (SEP) dans 10 cas dont 8 étaient associés à une neuropathie, une maladie du motoneurone dans 5 cas, mortelle dans 3 cas, une myasthénie dans 2 cas. Deux patients avaient une connectivite associée, 72 une sécheresse des muqueuses. Des FAN étaient présents dans 36 % des cas, des facteurs rhumatoïdes dans 11 %, des anti-MAG (glycoprotéine associée à la myéline) dans 31 %, des anti-GM1 (ganglioside M1) dans 41 % des cas (Ostermeyer Shoiab et coll., 1994). Ostermeyer Shoiab et coll. ont également décrit chez 36 femmes la survenue, en moyenne 5 ans après la pose d'implants mammaires en silicone, d'une pseudo-SEP accompagnée dans 20 cas d'une neuropathie périphérique. Il existait des hypersignaux de la substance blanche en IRM, des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien (LCR), une démyélinisation du nerf sural, des autoanticorps dans 61 % des cas, et des anti-glycolipides dans 46 % des cas. Une rupture massive des implants mammaires en silicone était présente chez 71 % des 24 patientes explantées. L'explantation a été suivie, dans certains cas, d'une amélioration des signes cliniques, biologiques et des lésions en IRM (Ostermeyer Shoiab et Patten, 1995). Ces manifestations, ainsi que leur relation avec les implants mammaires en silicone, observées par une seule équipe de neurologues ont été critiquées en raison de la faiblesse des effectifs, de l'absence de groupe témoin, de l'absence de critères diagnostiques, et d'un biais de recrutement, les patientes ayant été adressées par leurs avocats (Rosenberg, 1996).

Enfants allaités par des mères implantées

Les enfants allaités par un sein implanté pourraient avoir une atteinte fonctionnelle de l'oesophage analogue à celle de l'oesophage sclérodermique. Onze enfants âgés de 1,5 à 9 ans, nés de six mères saines porteuses d'implants mammaires en silicone, ont été explorés pour des douleurs abdominales associées à des vomissements, une dysphagie, ou un amaigrissement. Huit avaient été nourris au sein, les trois autres au biberon. Ils ont été comparés à 17 enfants consultant pour les mêmes symptômes, mais dont les mères n'avaient pas d'implants mammaires en silicone. Six des huit enfants allaités par les mères implantées avaient, à la manométrie oesophagienne, une disparition du péristaltisme des deux tiers inférieurs et une diminution de la pression du sphincter inférieur, anomalies absentes chez les trois enfants nourris au biberon et chez les 20 témoins. Les enfants n'avaient aucun signe clinique ni immunologique de sclérodermie, mais avaient des marqueurs biologiques d'activation macrophagique (Levine et Ilowite, 1994). Deux fillettes âgées de 3 et 9 ans avaient, depuis l'âge de la marche des arthromyalgies inflammatoires et des FAN. Elles avaient été allaitées par des mères elles-mêmes atteintes de polyarthrite et polyarthralgies avec FAN survenues après pose d'implants mammaires en silicone (Teuber et Gershwin, 1994).

Etudes épidémiologiques

Tentatives d'estimations épidémiologiques

Des tentatives d'estimations épidémiologiques ont été effectuées. L'estimation de la prévalence de la sclérodermie parmi l'ensemble des femmes implantées aux Etats-Unis était en faveur, ou non, d'une association selon le taux de prévalence retenue dans la population générale. L'incidence cumulée sur 30 ans était de 17-38/million de femmes implantées, supérieure à l'incidence annuelle de 2,2-9,5/million de femmes dans la population générale (Sanchez-Guerrero et coll., 1995). Kumagai avait montré que la mammoplastie multipliait par 3 l'incidence de la sclérodermie chez la femme japonaise (Haupt et Sontheimer, 1994). Spiera, dans sa clientèle privée, avait une fréquence de 10 % d'implants mammaires en silicone dans sa population sclérodermique, et une prévalence pour la sclérodermie de 11 % chez ses patientes implantées, ce qui suggérait une association (Spiera et coll., 1994).

Etudes épidémiologiques contrôlées

Nous négligerons quelques études non contrôlées présentées sous forme de résumés. Douze études épidémiologiques contrôlées, dont onze rétrospectives, ont été publiées (McLaughlin et coll., 1995 ; Perkins et coll., 1995 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995). Les effectifs et les résultats figurent dans le tableau 24-IV.

Tableau 24-IV Etudes épidémiologiques

Etude Année de publication	Maladies	Effectifs ^a		Risque ^b relatif	Durée de l'IMS (ans)
Cas-témoin		Cas	Témoins		
Dugowson 1992 abstract	PR	300(1)	1456(12)	0,40	?
Englert 1994	Scl.	251(4)	289(5)	0,92	? ^c
Strom 1994	LES	133(1)	100(0) [4754(8)] ^d	non défini [4,5] ^c NS	?
Hochberg 1994 abstract ^e	Scl.	869(12)	2061(23)	1,24	11,5
Sanchez-Guerrero 1995 ^f	CT	516(3)	81471(1180)	0,6	9,9
Cohorte		IMS	sans IMS		
Weisman 1988	Scl.	125(0)	prévalence	0	6,8
	PR	125(0)	générale	0	
	LES	125(0)		0	
Schusterman 1993	CT	250(1)	353(1)	1,08	2,5
Wells 1994	arthrite	209(11)	72(2)	1,94	4
	Scl.	209(0)	72(0)	-	
	LES	209(0)	72(0)	-	
Giltay 1994	CT	235(2)	210(4)	0,44	6,5
Gabriel 1994 ^e	CT	749(5)	1498(10)	1,06	7,8
	PR	749(0)	1498(2)	0	
	Scl.	749(0)	1498(0)	-	
	LES	749(0)	1498(0)	-	
Mc Laughlin 1994 1995	Scl.	824(2)	(n attendu 0,07)	27,7	6,9
	Pr	824(2)	(n attendu 1,4)	1,4	
	Scl.	824(1)	(n attendu 0,07)	NS	
Transversale		IMS	sans IMS		
Goldman 1995	CT	150(12)	4079(709)	0,41	? ^c
	PR	150(9)	4079(383)	0,62	

PR : polyarthrite rhumatoïde ; Scl. : sclérodermie ; LES : lupus érythémateux systémique ; CT : connectivite ; NS : non significatif ; IMS : implant mammaire en silicone

^a : nombre de femmes avec IMS dans les études cas-témoins et de femmes atteintes de la maladie dans les études de cohorte et transversale

^b : risque relatif non ajusté

^c : les maladies apparues avant et après IMS sont confondues

^d : résultats de l'étude CASH

^e : études subventionnées par la Fondation de l'enseignement de chirurgie plastique américaine

^f : étude subventionnée par la *Dow Corning*

• Cinq études cas-témoin ont comparé la fréquence d'un antécédent d'implants mammaires en silicone chez des femmes malades et saines. Chaque étude utilisait en général les dossiers médicaux pour authentifier les cas et un auto-questionnaire pour l'antécédent d'implants mammaires en silicone.

Sanchez-Guerrero a étudié la relation connectivite et implants mammaires en silicone au sein d'une cohorte de 87 501 infirmières de 11 états des Etats-Unis, interrogées sur leur santé tous les deux ans, par questionnaire posté. Les dossiers de celles qui s'étaient plaintes de douleurs rhumatismales entre 1976 et 1990 ont été étudiés. 516 cas de connectivites définies ont été

identifiés. En 1992 un antécédent daté d'implants mammaires en silicone a été cherché par questionnaire, avec perte de 5 514 réponses. Ont été exclus les implants posés après la connectivite, mais aussi les injections directes de silicone et 157 cas d'implants mammaires mal définis. Le risque relatif était le rapport de l'incidence des connectivites chez les patientes implantées et non implantées (Sanchez-Guerrero et coll., 1995).

Deux auteurs ont étudié la relation sclérodemie-implants mammaires en silicone.

Englert a recensé, dans les grands centres publics et privés de Sydney, tous les cas de sclérodemies diagnostiqués avant 1989 et les a comparés à des témoins appariés pris au hasard dans 28 clientèles de généralistes. Un interrogatoire téléphonique des cas vivants et des témoins a cherché une exposition éventuelle aux silicones (dans Perkins et coll., 1995).

Hochberg a identifié toutes les femmes sclérodermiques connues de trois centres universitaires américains. Des témoins locaux appariés ont été sélectionnés au hasard. Un antécédent d'implants mammaires en silicone précédant la maladie a été cherché par auto-questionnaire pour les cas, et par téléphone pour les témoins (dans Perkins et coll., 1995).

Deux auteurs ont étudié la relation implants mammaires en silicone-PR.

Dugowson a contacté 349 femmes atteintes de PR récente et 1 456 témoins appariés recrutés dans une enquête sur le cancer du sein. Les témoins ont été directement interrogés sur une exposition aux silicones, les cas ont été questionnés par courrier. La population finale était de 300 cas et 1 456 témoins (dans Perkins et coll., 1995).

Strom a cherché la précession d'un LES par un implant mammaire en silicone en réinterrogeant en 1992 les sujets qui avaient participé, entre 1985 et 1987, à une enquête menée à Philadelphie sur les facteurs de risque du LES. Les LES avaient été identifiés par la fondation locale du LES et les rhumatologues locaux. Les témoins, appariés étaient tirés au hasard parmi les amis des patients. 148 des 195 patients initiaux, et 111 des 143 témoins initiaux se sont pliés à l'étude, soit respectivement 133 et 100 femmes. Aucune des amies n'ayant eu d'implants mammaires en silicone, le risque relatif était non défini. Afin de le calculer, l'auteur a pris le groupe contrôle d'une autre étude portant sur « cancer et hormones (étude CASH) » ! (dans Perkins et coll., 1995).

- Six études de cohorte ont comparé la fréquence d'une maladie dans deux groupes de femmes implantées et témoins sans implants mammaires en silicone. Les dossiers médicaux servaient à identifier les femmes avec ou sans implants mammaires en silicone ; les méthodes utilisées pour le diagnostic de la maladie étaient variables.

Weisman devait étudier 463 femmes qui avaient eu un implant esthétique entre 1970-1981 dans une clinique privée : 199 seulement ont pu être localisées et ont reçu un questionnaire portant sur l'existence de signes articulaires

ou lupiques, et inapproprié au dépistage de la sclérodermie. Seules 125 patientes (63 %) ont répondu. Les réponses positives ont suscité un interrogatoire téléphonique, et si nécessaire, un examen médical. En l'absence de groupe témoin, l'auteur utilisait les taux de prévalence attendue pour les connectivites dans la population générale. En raison de limites majeures, Weisman concluait qu'il ne pouvait s'agir que de résultats préliminaires (dans Perkins et coll., 1995).

Schusterman a suivi de façon prospective toutes les femmes qui avaient eu entre 1986 et 1992, une reconstruction mammaire soit avec des implants mammaires en silicone soit avec des tissus autologues dans un centre anticancéreux du Texas, en incluant 16 et 36 patientes perdues de vue. Les renseignements sur les affections rhumatologiques ont été collectés par interrogatoire et revue des dossiers. Pour les femmes non revues depuis plus d'un an et dont le nombre n'est pas précisé, des tentatives pour réactualiser leur état ont été faites par téléphone (dans Perkins et coll., 1995).

En 1990-1991, **Wells** a envoyé un courrier à 826 femmes qui avaient été opérées dans une clinique privée de Floride, 516 pour des implants mammaires en silicone esthétiques, 310 pour des actes n'utilisant pas de silicones. Le taux de réponse était de 45 %. Après des exclusions, l'analyse reposait sur 222 femmes implantées et 80 témoins. Les participantes étaient interrogées sur d'éventuels diagnostics d'arthrite, de lupus, de sclérodermie ainsi que sur 23 symptômes de maladies systémiques apparus après la chirurgie (dans Perkins et coll., 1995).

Giltay a étudié 287 femmes sur 374 qui avaient bénéficié entre 1978 et 1990 d'un implant mammaire en silicone à visée esthétique ou, dans 1/3 des cas à visée reconstructrice, dans un hôpital universitaire d'Amsterdam. Elles ont été appariées à 287 femmes qui avaient subi une intervention plastique n'utilisant pas de silicone. Un questionnaire portant sur neuf symptômes, datés par rapport à la chirurgie, leur était adressé. Le « diagnostic » de symptômes banals ou de connectivite éventuelle a été fait par un rhumatologue sur les résultats du questionnaire et après « tentative » de renseignements complémentaires. Le taux de réponse était de 78 % mais 23 % de l'effectif initial des patientes implantées avaient été exclus pour décès, perte de vue ou parce que l'envoi du questionnaire était jugé indésirable (dans Perkins et coll., 1995).

La cinquième étude a été conduite dans la population, et non, comme les précédentes, dans des établissements médicaux. **Gabriel** a recensé toutes les femmes du Minnesota qui avaient reçu des implants mammaires en silicone entre 1964 et 1991. Chaque cas a été apparié à deux femmes de la population qui avaient eu une consultation à la date de l'implant. Les dossiers médicaux des femmes implantées et témoins ont été revus par des infirmières qui notaient les signes nécessaires au diagnostic de différentes connectivites. La

raideur matinale était significativement plus fréquente chez les femmes implantées. Le choix du groupe témoin a été critiqué. Certaines femmes témoins avaient peut-être consulté pour des signes précurseurs de connectivites (Gabriel et coll., 1994).

McLaughlin a étudié 824 femmes danoises enregistrées pour avoir reçu des implants esthétiques. Les hospitalisations ultérieures éventuelles de ces femmes ont été revues et les diagnostics de sortie de PR ou sclérodermie retenus. Deux cas de sclérodermie post-implants mammaires en silicone étaient notés, donnant un risque relatif très élevé par rapport à la population générale. Un an plus tard, un rectificatif précisait que l'un des cas avait eu en réalité une réduction mammaire. Le risque avait perdu toute significativité. L'auteur soulignait les erreurs épidémiologiques dues aux erreurs de codage (McLaughlin et coll., 1995).

- Une étude transversale dans une clientèle rhumatologique privée a été effectuée par **Goldman** sur 4 229 dossiers cliniques ouverts pour des femmes, entre 1982 et 1992. Les dossiers étaient informatisés depuis 1985. L'état clinique (PR ou l'une des connectivites), ainsi que la présence ou non d'implants mammaires en silicone, précisée chez « environ » 4 000 femmes (!) ont été notés. Les dossiers dits rétrospectifs et les dossiers informatisés dits prospectifs étaient mélangés. L'analyse statistique était critiquée malgré l'exclusion de 472 dossiers « en double » et de 56 dossiers jugés trop incomplets (dans Perkins et coll., 1995).

Au total, aucune de ces études ne montre de relation significative entre implants mammaires en silicone et connectivites, que les risques relatifs aient été secondairement ajustés ou non (Perkins et coll., 1995).

Les limites des études épidémiologiques ont été formulées par les auteurs eux-mêmes :

- Rareté des maladies étudiées, faiblesse des effectifs et de la puissance statistique (Gabriel et coll., 1994 ; Hochberg, Dugowson, Strom, Weisman, Schusterman, Wells, Giltay dans Perkins et coll., 1995). Gabriel a la plus large cohorte (749) de femmes implantées revues pour chercher des manifestations rhumatologiques. Mais, d'après le calcul de Gabriel, il faudrait suivre 62 000 femmes implantées et 120 000 femmes non implantées pendant au moins dix ans, pour pouvoir détecter un doublement du risque de sclérodermie chez les femmes implantées (Gabriel et coll., 1994).

- Sous-estimation des implants mammaires en silicone (Sanchez-Guerrero et coll., 1995). L'examen physique direct est nécessaire pour confirmer ou infirmer la présence d'implants. Nombre de nos patientes reconnaissent qu'elles n'ont jamais parlé de leurs implants mammaires en silicone à leurs médecins, voire à leurs maris.

- Sous-estimation des formes débutantes, modérées, ou indifférenciées des connectivites lorsque le diagnostic reposait sur un questionnaire ou une étude

rétrospective de dossiers (Gabriel et coll., 1994 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995 ; Weisman, Schusterman, Wells, Giltay dans Perkins et coll., 1995). C'est particulièrement le cas pour la sclérodermie ou le Sjögren que seul un examen physique attentif peut dépister.

- Durée de suivi insuffisant (Gabriel et coll., 1994 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995 ; Weisman, Schusterman, Giltay dans Perkins et coll., 1995), et pourcentage important des « perdues de vue » (Weisman dans Perkins et coll., 1995) et des exclusions (Sanchez-Guerrero et coll., 1995 ; Giltay dans Perkins et coll., 1995). La durée moyenne d'observation va de 2,5 à 9,9 ans. Le suivi est obtenu pour 27 % des patients de Weisman, 43 % de Wells et 45 % de Schusterman (dans Perkins et coll., 1995). Plusieurs études sont critiquables en raison de la date de début des maladies étudiées (Hochberg, Strom dans Perkins et coll., 1995) ; en effet, la pose d'implants mammaires en silicone était rare dans les années 1970.
- Biais dans le mode de recrutement des témoins (Gabriel et coll., 1994, Dugowson, Strom, Goldman dans Perkins et coll., 1995).
- Différence entre l'interrogatoire ou l'examen des cas et des témoins (Hochberg, Dugowson dans Perkins et coll., 1995).

Dans les études épidémiologiques publiées uniquement sous forme de résumés (Hochberg, Dugowson dans Perkins et coll., 1995) manquent nombre de précisions importantes, concernant notamment le mode de recrutement et les méthodes statistiques. Elles doivent être interprétées avec une grande réserve, d'autant que des précédents ont montré que les chiffres, mais aussi la méthodologie peuvent changer entre le résumé préliminaire et la publication définitive (Gabriel et coll., 1994 ; Sanchez-Guerrero et coll., 1995).

Méta-analyses

Une seule méta-analyse digne de ce nom a été publiée par la *Dow-Corning* (Perkins et coll., 1995). Elle reposait sur les 12 études analysées plus haut et sur une thèse. Elle aboutissait à la même conclusion que les études isolées, avec les mêmes limites.

Au terme de cette revue, s'il est vrai que les études épidémiologiques ont plus de signification que les cas isolés ou les séries, ces études épidémiologiques doivent être dépourvues de biais méthodologiques. Aucune étude ne remplit jusqu'à présent ce critère primordial. Une réponse définitive nécessiterait une étude prospective contrôlée bien conduite multicentrique suivant un large effectif de femmes pendant plus de dix ans. Une telle étude prendra du temps et de l'argent.

Aspects médico-légaux et législation actuelle

L'affaire silicone, et plus précisément les affaires dans l'affaire ont perturbé la recherche scientifique honnête dans ce domaine. La majorité des cas de

« siliconose » publiés étaient adressés aux auteurs par des cabinets d'avocats afin d'obtenir une indemnisation de leurs plaignantes. Les études « subventionnées par la Fondation américaine de l'enseignement de la chirurgie plastique » étaient subventionnées, en réalité, par la Société américaine de chirurgie plastique et reconstructrice et par les trois grands fabricants d'IMS. La presse médicale n'a pas échappé au scandale. Le rédacteur en chef d'*Arthritis and Rheumatism*, sali par cette affaire, a dû démissionner.

L'absence de législation en France s'est calquée sur le néant législatif qui existait, jusqu'en 1992, aux Etats-Unis. En effet, la FDA avait établi, en 1976 une réglementation concernant les nouvelles techniques et prothèses utilisées en chirurgie plastique. Mais tous les implants mammaires en silicone mis sur le marché avant cet amendement échappaient à cette loi et pouvaient être posés sans aucun contrôle de toxicité. En 1992, devant l'accumulation des cas de CT, et le refus des fabricants de fournir des preuves sur l'innocuité des implants mammaires en silicone, la FDA a proclamé un moratoire : les implants mammaires en silicone ne seraient plus disponibles que dans le cadre de protocoles cliniques (Haupt et Sontheimer, 1994 ; Spiera et coll., 1994). Un fonds d'indemnisation a été créé par les fabricants pour les femmes symptomatiques.

Le ministère français de la santé a suspendu, en 1992, l'utilisation des implants mammaires en silicone par un moratoire reconduit en 1993 et 1994. En mai 1995, un arrêté, signé conjointement par les ministères de la consommation et de la santé, a interdit les IMS. Mais l'interdiction pourrait être levée, sous la pression des fabricants. Actuellement ne sont disponibles que les prothèses gonflables.

Un rapport, approuvé par le comité de direction de l'*American College of Rheumatology*, a été lu le 22 octobre 1995 au congrès de l'ACR, par Hochberg lors d'une session consacrée aux IMS. Il a été hué par les participants. L'ACR reconnaissait que de nombreuses femmes porteuses d'implants mammaires en silicone avaient des plaintes musculo-squelettiques qui étaient également fréquentes dans la population générale. L'ACR pensait que les deux études de Gabriel et Sanchez suffisaient pour dire que les implants mammaires en silicone n'étaient pas un facteur de risque de CT.

A ce même congrès, la conclusion, par EM Tan, du groupe d'études sur les implants mammaires en silicone était opposée. « Nous avons observé que les femmes porteuses d'implants mammaires en silicone, qu'elles aient ou non des symptômes réels, ont avec une fréquence supérieure aux témoins, des FAN et des bandes anormales en Western-blot. Ces résultats sont compatibles avec une activation ou une aberration du système immunitaire. Il est prématuré d'affirmer que les implants mammaires en silicone ne provoquent pas de maladie auto-immune. Etant donné que la sclérodermie et le LES sont rares, les études épidémiologiques disponibles sont toutes réfutables. Il est donc dangereux de donner actuellement un avis définitif. »

Chez les femmes implantées, on recommande un examen local annuel associé, si nécessaire, à une mammographie ou une échographie pour dépister fuites ou rupture. On recommande également un examen général et des examens biologiques. Cette surveillance a le grand intérêt de rassurer bon nombre de patientes porteuses d'implants mammaires en silicone et de fibromyalgies, alors qu'elles étaient terrorisées par les informations médiatiques. Mais l'intérêt pronostique de l'échographie ou de l'IRM, plus performante, qui permettent de dépister les migrations de silicone, celui du dosage des anticorps anti-silicone, et surtout de la recherche de divers auto-anticorps, est inconnu. Quant à la prédisposition génétique, si elle existe, rien ne permet encore de l'apprécier.

Les indications de l'explantation sont pour la Société américaine de chirurgie plastique et reconstructrice (Borenstein, 1994) : rupture de l'implant, infection, fuites, siliconome, anxiété de la patiente, symptômes systémiques attribués par la patiente à son implant mammaire en silicone, douleur mammaire, coque douloureuse, malposition de l'implant, et interférence avec le diagnostic de cancer.

Effet adjuvant des silicones chez l'animal

Un adjuvant est une molécule qui augmente la production d'anticorps contre un antigène étranger lorsqu'il est administré avec cet antigène. L'effet adjuvant des silicones sur la production d'anticorps anti-albumine bovine a été démontré par Naim (Naim et Lanzafame, 1993). Six groupes de 10 rats chacun ont reçu une injection intramusculaire d'albumine bovine, mélangée ou émulsifiée avec l'un des six produits suivants : tampon phosphate (groupe témoin) ; huile de silicone ; mélange 1/1 huile/gel de silicone provenant d'une prothèse neuve ; adjuvant complet de Freund (ACF) ; adjuvant incomplet de Freund (AIF) ; mélange 1/1 huile de silicone/AIF. Le mélange huile/gel avait un effet adjuvant supérieur à celui de l'ACF ou de l'AIF. Des résultats identiques avaient été obtenus par Kossovsky chez le rat (Kossovsky et Stassi, 1994). La *Dow Corning Corporation* avait démontré depuis 1974 cet effet adjuvant dans trois études non publiées (Spiera et coll., 1994). Le poids moléculaire des silicones utilisés influencerait l'importance de la réponse.

Une interaction macrophage-lymphocyte a été démontrée par Hegggers : après injection sous-cutanée chez le cobaye d'un gel de silicone, l'étude des ganglions régionaux révélait un transfert de silicone, des macrophages aux lymphocytes, à travers un pont cytoplasmique (dans Koeger et Bourgeois, 1993).

Hypothèses physiopathogéniques

Le mode d'action des silicones en pathologie humaine est pour l'essentiel inconnu. La migration de la silicone libre à distance de l'implant a été

démontrée dans le tissu périprothétique, les ganglions et récemment, chez des patientes implantées depuis au moins trois ans, dans le sang et le foie (Peters et coll., 1994). Les taux sériques et hépatiques, déterminés par spectroscopie en résonance magnétique nucléaire étaient plus élevés en cas de rupture (Peters et coll., 1994). Les silicones ne seraient pas inertes et pourraient être dégradés. La spectroscopie du sang et du foie de patientes implantées depuis 10 ans fait apparaître de nouveaux pics correspondant à des silicones hydrolysés et à du gel de silice (Peters et coll., 1994).

La phagocytose des silicones par les macrophages est certaine. Des inclusions cellulaires de silicone et une réaction polyviscérale à corps étranger ont été décrites chez les femmes après injection de silicones ou rupture de l'implant mammaire en silicone (Spiera et coll., 1994).

Des biopsies de tissu périprothétique et des biopsies témoins ont été comparées. Wells notait une augmentation significative d'acide hyaluronique précurseur de la fibrose, et un riche infiltrat cellulaire de cellules T et surtout de macrophages accumulés autour de dépôts de silicone (Wells et coll., 1994). L'IL2 était présente en abondance, et une multitude de cytokines était exprimée par les macrophages isolés à partir de la fibrose (Mena dans Kossovsky et Stassi, 1994). Le rôle majeur des macrophages dans l'initiation des processus immunitaires est connu. La non spécificité de l'intervention macrophagique serait compatible avec la diversité des manifestations immunes attribuées aux silicones.

Divers modes d'action de la silicone sont, en théorie, possibles :

Adjuvant non spécifique et/ou « porteur » (carrier) La nature polymérique des silicones est une caractéristique fréquente des adjuvants synthétiques. Les silicones pourraient fixer des auto-antigènes et leur faire perdre leur tolérance. Kossovsky a démontré que de nombreuses molécules natives en particulier des protéines du complément, de la coagulation et de la matrice s'adsorbent avidement sur les silicones. Il en résulte une dénaturation conformationnelle des protéines et une production d'anticorps capables de réagir avec les protéines dénaturées mais aussi avec les protéines natives. La mise en évidence, dans le sérum des femmes implantées, mais non celui des témoins ni des connectivites idiopathiques, d'anticorps réagissant avec des protéines adsorbées aux silicones, telles que laminine, fibronectine et fibrinogène conforterait cette hypothèse (Kossovsky et Stassi, 1994).

Epitope L'injection directe de silicone à l'animal suscite une réponse cellulaire et humorale anti-silicone (Smalley et coll., 1995 ; Wells et coll., 1994). Des anticorps anti-silicone ont été démontrés chez 50 à 60 % des femmes porteuses d'implants mammaires en silicone mais leur pathogénicité est douteuse.

Epitope croisé La silicone pourrait induire une réaction immune spécifique donnant une réaction croisée avec des macromolécules contenant du silicium telles que les protéoglycanes.

Rôle de la silice provenant de la constitution des enveloppes ou de la biodégradation des silicones. Les lymphocytes circulants de femmes implantées avaient des index de prolifération en présence de silice 18 fois supérieurs à ceux des témoins alors qu'ils proliféraient normalement en présence des mitogènes habituels (Smalley et coll., 1995). Le rôle de la silice dans l'induction de maladies auto-immunes chez l'homme est connu (Koeger et Bourgeois, 1993 ; Koeger et coll., 1995).

Conclusions

A l'heure actuelle, l'analyse de toutes les publications de manifestations systémiques survenues après mammoplastie, les effets de l'explantation, les résultats anatomo-pathologiques et immunologiques, enfin les propriétés expérimentales des silicones suggèrent que les prothèses mammaires peuvent induire, chez certains individus, des connectivites, en particulier des sclérodermies. Les études épidémiologiques sont méthodologiquement insuffisantes pour permettre de tirer une conclusion et les études prospectives correctes font cruellement défaut. Une réponse formelle concernant la responsabilité des silicones dans le déclenchement de maladies systémiques ne sera obtenue que par des études multicentriques prospectives contrôlées, conduites sur de larges effectifs pendant 10 à 15 ans.

Fibromyalgies et douleurs vagues étant écartées, le risque de maladie auto-immune, s'il existe, est probablement très faible, peut-être lié à un terrain prédisposé.

ADDENDUM

Depuis la rédaction du manuscrit, est parue la première étude rétrospective contrôlée de cohorte suggérant un rôle inducteur possible des implants mammaires en silicone pour les connectivites en général ($R = 1,24$; $p = 0,0015$) et pour la sclérodermie en particulier ($RR = 1,84$; $p = 0,06$). Cette étude a été conduite par Hennekens, épidémiologiste à Harvard, qui a interrogé par courrier sur leur état de santé 395 543 femmes, implantées ou non, dont les réponses étaient a priori fiables puisqu'il s'agissait de femmes médecins ou professionnelles de la santé (Hennekens, 1996).

BIBLIOGRAPHIE

- BAR-MEIR E, TEUBER SS, LIN HC et coll. Multiple autoantibodies in patients with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1993 **6** : 367-377
- BORENSTEIN D. Siliconose : a spectrum of illness. *Semin Arthritis Rheum* 1994 **24 (Suppl 1)** : 1-7
- BRIDGES AJ. Autoantibodies in patients with silicone implants. *Semin Arthritis Rheum* 1994 **24** : 54-60
- CLAMAN HN, ROBERTSON AD. Antinuclear antibodies and breast implants. *West J Med* 1994 **160** : 225-228
- COPELAND M, KRESSEL A, SPIERA H, HERMANN G, BLEIWEISS IJ. Systemic inflammatory disorder related to fibrous breast capsules after silicone implant removal. *Plast Reconstr Surg* 1993 **92** : 1179-1181
- CUÉLLAR ML, SCOPELITIS E, TENENBAUM SA et coll. Serum antinuclear antibodies in women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1995 **22** : 236-240
- GABRIEL SE, O'FALLON WM, KURLAND LT, BEARD CM, WOODS JE, MELTON LJ. Risk of connective tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med* 1994 **330** : 1697-1702
- HENNEKEN S. *JAMA* 1996 **275** : 616-621
- HOUPT K, SONTHEIMER RD. Autoimmune connective tissue disease and connective tissue disease-like illnesses after silicone gel augmentation mammoplasty. *J Am Acad Dermatol* 1994 **31** : 626-642
- JACOBS JC, IMUNDO L. Silicone implants and autoimmune disease. *Lancet* 1994 **343** : 354-5
- KOEGER AC, BOURGEOIS P. Les manifestations systémiques après prothèses mammaires. *Rev Rhum* 1993 **60** : 152-158
- KOEGER AC, LANG T, ALCAIX D et coll. Connective tissue diseases following exposure to silica : a study of twenty-four cases. *Medicine* 1995 **74** : 221-237
- KOSSOVSKY N, STASSI. A pathophysiological examination of the biophysics and bioreactivity of silicone breast implants. *Semin Arthritis Rheum* 1994 **24 (Suppl 1)** : 18-21
- LEVINE JJ, ILOWITE NT. Scleroderma-like esophageal disease in children breast-fed by mothers with silicone breast implants. *JAMA* 1994 **27** : 213-216
- MCLAUGHLIN JK, OLSEN J, MELLEMKJAER L, FRAUMENI JF Jr. Breast implants, cancer, and systemic sclerosis. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1415-1416
- MORSE JH, FOTINO M, ZHANG Y, FLASTER ER, PEEBLES CL, SPIERA H. Position 26 of the first domain of the HLA-DQB1 allele in post-silicone implant scleroderma. *J Rheumatol* 1995 **22** : 1872-1875

NAIM JO, LANZAFAME RJ. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. *Imm Invest* 1993 22 : 151-161

OSTERMEYER SHOIAB B, PATTEN BM. Multiple sclerosis-like syndrome in women with silicone breast implants : a novel neurological disease with rheumatological symptoms. *Arthritis Rheum* 1995 38 (suppl 9) : S264

OSTERMEYER SHOIAB B, PATTEN BM, CALKINS DS. Adjuvant breast disease : an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J Med* 1994 43 : 79-87

PERKINS LL, BRIAN DC, KLEIN PJ, COOK RR. A meta-analysis of breast implants and connective tissue disease. *Ann Plast Surg* 1995 35 : 561-570

PETERS W, KEYSTONE E, SNOW K, RUBIN L, SMITH D. Is there a relationship between autoantibodies and silicone-gel implants ? *Ann Plast Surg* 1994 32 : 1-7

PFLEIDERER B, GARRIDO L. Migration and accumulation of silicone in the liver of women with silicone gel-filled breast implants. *Magn Reson Med* 1995 33 : 8-17

PRESS RI, PEEBLES CL, KUMAGAI Y, OCHS RL, TAN EM. Antinuclear autoantibodies in women with silicone breast implants. *Lancet* 1992 340 : 1304-1307

ROSENBERG. The neuromythology of silicone breast implants. *Neurology* 1996 46 : 308-314

ROWLEY MJ, COOK AD, TEUBER SS, GERSHWIN ME. Antibodies to collagen : Comparative epitope mapping in women with silicone breast implants, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 1994 7 : 775-789

SANCHEZ-GUERRERO J, COLDITZ GA, KARLSON EW, HUNTER DJ, SPEIZER FE, LIANG MH. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases symptoms. *N Engl J Med* 1995 332 : 1666-1670

SILVER RM, SAHN EE, ALLEN JA et coll. Demonstration of silicon in sites of connective-tissue disease in patients with silicone-gel breast implants. *Arch Dermatol* 1993 129 : 63-68

SMALLEY DL, SHANKLIN DR, HALL MF, STEVENS MV, HANISSIAN A. Immunologic stimulation of T lymphocytes by silica after use of silicone mammary implants. *FASEB J* 1995 9 : 424-427

SPIERA RF, GIBOFSKY A, SPIERA H. Silicone gel filled breast implants and connective tissue disease : an overview. *J Rheumatol* 1994 21 : 239-245

TENENBAUM SA, RICE JC, SWAN SH et coll. *Diagnostic and clinical criteria distinguishing silicone related disorders from known rheumatic diseases*. 1996, soumis pour publication

- TEUBER SS, GERSHWIN ME. Autoantibodies and clinical rheumatic complaints in two children of women with silicone gel breast implants. *Int Arch Allergy Immunol* 1994 **103** : 105-108
- VOJDANI A, BRAUTBAR N, CAMPBELL AW. Antibody to silicone and native macromolecules in women with silicone breast implants. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1994 **16** : 497-523
- WELLS AF, DANIELS S, GUNASEKARAN S, WELLS KE. Local increase in hyaluronic acid and interleukin-2 in the capsules surrounding silicone breast implants. *Ann Plast Surg* 1994 **33** : 1-5
- WOLF LE, LAPPÉ M, PETERSON RD, EZRAILSON EG. Human immune response to polydimethylsiloxane (silicone) : screening studies in a breast implant population. *FASEB J* 1993 **7** : 1765-1768
- WRONA N, KOEGER AC, LEFRANC JP et coll. Systemic clinical and immunological manifestations following silicone mammoplasty. *Arthritis Rheum* 1993 (suppl 9) **36** : S144

25

Prévention et dépistage : le cancer du sein

A. BRÉMOND

Introduction

Les patientes et les médecins espèrent que les mesures qu'ils appliquent ou proposent en vue de réduire un risque de maladie seront efficaces. Cependant, il existe de nombreuses confusions, illusions ou croyances, à différents niveaux. Il existe des confusions sur les réalités sous-tendues par les termes de prévention et de dépistage. De plus les patients et parfois les médecins s'illusionnent sur le niveau de l'efficacité de ces deux mesures.

Définitions

(Leclerc et coll., 1990 ; Jenicek et Cléroux, 1982)

La prévention primaire est une méthode qui réduit ou supprime le risque de survenue d'une maladie. Son effet va se traduire par une diminution de l'incidence de l'affection dans le groupe qui applique cette mesure. Parmi les méthodes de préventions primaires, rappelons les vaccinations, l'abstention du tabac, la prise de certains médicaments, etc.

Le dépistage est encore appelé prévention secondaire (tous actes destinés à réduire la durée de la maladie ou en améliorer son évolution). Il en existe deux types principaux.

- Le dépistage peut rechercher des états précurseurs du cancer. Leur détection et leur traitement vont réduire l'incidence du cancer. Le meilleur exemple de ce type de dépistage est le frottis cervical qui en détectant les « dysplasies » permet une diminution de l'incidence du cancer invasif du col utérin et donc la mortalité.

- Dans la plupart des cas, le dépistage vise à détecter le cancer lui-même à un stade le plus précoce possible. Le dépistage va affecter la taille des tumeurs, il sera sans effet direct sur les autres paramètres de pronostic. Les dépistages du cancer du sein et de l'ovaire appartiennent à cette deuxième catégorie. Ils ne modifient pas l'incidence de la maladie (ils l'augmentent même dans les débuts de l'application du dépistage, puisque que l'on rassemble par l'action du dépistage des cas non encore détectés).

Raisons qui plaident en faveur du dépistage du cancer du sein

Dix conditions doivent être examinées avant de décider de mettre en œuvre un dépistage. Elles ont été définies en 1986 par Wilson et Jungner pour l'Organisation mondiale de la santé.

- Le cancer du sein pose un problème de santé publique. Il est le plus fréquent des cancers de la femme avec une incidence de 80 à 90 pour 100 000 et par an et environ 9 700 décès par an. Le taux de survie à 10 ans n'est que de 50 % malgré les quelques progrès thérapeutiques enregistrés ces dernières années.
- L'histoire naturelle du cancer du sein est connue. Le cancer du sein a une phase pré-clinique longue dans la plupart des cas permettant de répéter les examens à une fréquence acceptable. Le risque d'envahissement ganglionnaire et métastatique croît avec l'augmentation de volume de la tumeur. En dessous de 1 cm le risque métastatique concomitant est très faible (Tubiana et Koscielny, 1987 ; 1990).
- Le cancer du sein peut être décelé à un stade précoce par la mammographie (0,5 à 10 mm). Cependant cette aptitude à déceler une petite tumeur dépend des opacités relatives de la glande et de la tumeur (cf. chap. 29 sur l'imagerie). Par contre il est très rare de pouvoir le déceler à moins de 1 cm à 1,5 cm par l'examen clinique (Strax, 1977 ; 1989).
- Le traitement du cancer du sein à un stade plus précoce apporte plus d'avantages que le traitement à un stade plus tardif : meilleure survie et conservation du sein plus fréquente (Anderson et coll., 1988 ; Baines et coll., 1990a et b ; Baines et To, 1990 ; Baines, 1994 ; Frisel et coll., 1986, 1991 ; Holmberg et coll., 1986 ; Hurley et Kaldor, 1992 ; Peeters et coll., 1989 et 1990 ; Rutqvist et coll., 1990 ; Shapiro et coll., 1982, 1988 ; Sigfusson et Hallgrimsson, 1990 ; Stomper et coll., 1988 ; Strax, 1977, 1989 ; Tabar et coll., 1985a et b, 1987, 1989, 1992, 1995).
- La sensibilité de la mammographie chez la femme de 50 ans et plus est d'environ 95 % avec une spécificité de 85 à 90 %. C'est donc un excellent test de dépistage.
- La mammographie est bien acceptée par les femmes. L'examen n'est pas trop pénible et sa durée est brève (Stomper et coll., 1988 ; Nielsen et coll., 1991).

- Grâce aux éléments du bilan sénologique (examen clinique, clichés spéciaux, ponctions et échographie), le diagnostic et le traitement des anomalies détectées sont faciles à mettre en œuvre en évitant le recours trop fréquent à la biopsie chirurgicale (cf. chapitre 29).
- La périodicité des examens ne doit pas être trop grande. Les données de l'essai randomisé suédois permettent de déterminer la meilleure périodicité des examens. Elle dépend de la vitesse de croissance des cancers et de la sensibilité de la mammographie. Les propositions issues de ces études sont de deux à trois ans pour les femmes de 50 ans et plus et d'un an pour celles qui ont de 40 à 49 ans (Tabar et Faberberg (1987)).
- Les avantages du dépistage sont supérieurs aux inconvénients à condition d'une bonne organisation du contrôle et de l'évaluation (Hurley et Kaldor, 1992).
- Le coût du dépistage n'est pas trop élevé si l'examen est réduit à une simple mammographie unique par sein et que les examens complémentaires ne sont pas demandés trop souvent (taux de rappel inférieur à 10 %). Il se situe en bonne place parmi d'autres actions de santé (Tableau 25-1).

Tableau 25-1 Coûts rapportés aux années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (en \$ US 1986). Forrest report. Ces données n'ont probablement pas de valeur absolue compte-tenu de leur ancienneté mais elles gardent une valeur relative indiquant que le dépistage peut être envisagé sous réserve du maintien de son efficacité.

Programme	coût/années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie
Dépistage de la phénylcétonurie	= 0
Anti-D post-partum	= 0
Anti-d ante-partum	1 220
By pass pour oblitération coronaire	3 500
Soins néo-nataux intensifs (1 000-1 400 g)	2 800
Dépistage du cancer du sein	3 000 environ
Dépistage insuffisance thyroïdienne(T4)	3 600
Traitement de l'HTA majeure	4 850
Traitement de l'HTA mineure	9 880
Traitement de la ménopause	18 160
Soins néo-nataux intensifs (500-999 g)	19 600
Intra-dermoréaction à l'école	13 000
Hémodialyse	40 200

Quels bénéfices attendre de la prévention et du dépistage ?

Dans l'inconscient de beaucoup de patientes prévention et dépistage s'accompagnent naturellement de la suppression du risque de cancer. Au mieux, le bénéfice attendu est fortement majoré. Cette opinion est confortée par les messages d'information qui veulent inciter les femmes à participer au dépistage, utilisant parfois des artifices stylistiques à la fois naïfs et erronés. Par exemple, ces deux phrases sont exactes :

- le cancer de moins d'un centimètre guérit dans la plupart des cas ;
- le dépistage permet de diagnostiquer des cancers de moins d'un centimètre.

Leur juxtaposition laisse entendre que tous les cancers dépistés vont mesurer moins d'un centimètre et qu'ainsi la guérison est assurée. La vérité est malheureusement bien différente car ce sont seulement un quart des cancers dépistés qui mesurent moins d'un centimètre.

Les risques de cette information erronée, tronquée ou du type « prendre ces désirs pour des réalités » sont nombreux : frustration lorsqu'un cancer dépisté doit être traité par mastectomie et ou chimiothérapie, colère lorsqu'un événement défavorable survient (métastases, décès) dans une famille bien surveillée, risque médico-légal en cas de cancer de l'intervalle, risque de mauvais choix ou de regret par rapport au rejet d'une solution non proposée comme la chirurgie préventive.

Bénéfices démontrés ?

Ils ont été évalués par huit essais randomisés (Shapiro et coll., 1988 ; Shapiro et coll., 1982 ; Sigfusson et Hallgrimsson, 1990 ; Stomper et coll., 1988 ; Strax, 1977, 1989) ; Tabar et coll. (1985 ; 1985 ; 1987 ; 1989 ; 1992 ; 1995) ; Nystrom et coll. (1993) ; Andersson et coll. (1988) ; Frisell et coll. (1986 ; 1991), Roberts et coll. (1990) ; Miller et coll. (1981 ; 1992 ; 1992).

POUR LES FEMMES DE 50 ANS ET PLUS

Les résultats sont concordants. La réduction de mortalité varie de 25 à 30 % selon les essais comme le montrent les résultats isolés des études ainsi que ceux de la méta-analyse des six grands essais publiés (Figure 25-1).

POUR LES FEMMES DE 40 À 49 ANS

Les résultats sont plus discordants et aucun pris isolément n'est significatif. La méta-analyse donne une réduction de mortalité de 23 % lorsque l'essai canadien n'est pas inclus dans l'analyse (Figure 25-2 et Tableau 25-II). La prise en compte des seuls essais dont l'intervalle entre les examens est inférieur ou égal à 18 mois donne de meilleurs résultats.

Chez les femmes de 40 à 49 ans le taux de cancers de l'intervalle est plus élevé que chez les femmes plus âgées. Ceci peut en partie expliquer l'efficacité moindre du dépistage.

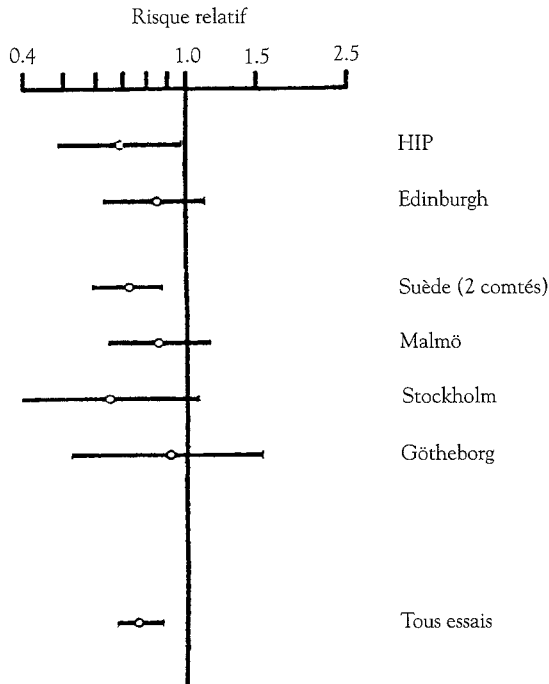


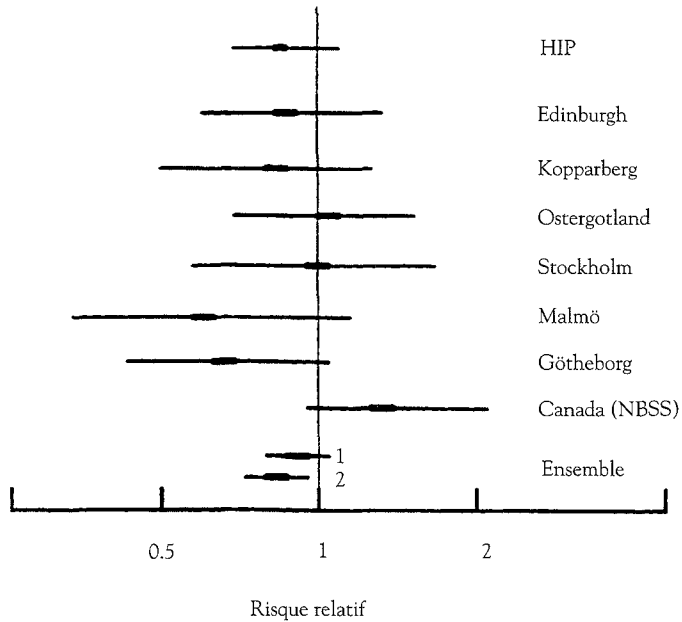
Figure 25-1 Résultats de la méta-analyse chez les femmes de plus de 49 ans (d'après les six grands essais pré-cités).

Tableau 25-II Réduction de mortalité dans les essais suédois chez les femmes de 40 à 49 ans

Ville	Risque Relatif
Malmö	0,5
Kopparberg	0,78
Ostergötland	1,17
Stokholm	1,07
Göteborg	0,73
Ensemble	0,87 [0,63-1,2]

Au total on peut retenir les recommandations de l'*European Group for Breast Cancer Screening* (EGBCS, 1994). Ce groupe réunit tous les pays qui en Europe organisent un dépistage des cancers du sein. Il est multidisciplinaire et comporte des radiologues mais aussi des cliniciens, des chirurgiens, des anatomopathologistes et des épidémiologistes. Il déclare en août 1994 (et rien ne vient contredire aujourd'hui ses conclusions) :

Risques héréditaires de cancers du sein et de l’ovaire : quelle prise en charge ?



Méta-analyse des huit essais incluant des femmes de 40 à 49 ans.
 RR = 0,84 [0,69 - 1,02] (1)
 En excluant le NBSS (problèmes méthodologiques et qualité des mammographies) :
 RR = 0,76 [0,62 - 0,95] (2)

Figure 25-2 Résultats de la méta-analyse chez les femmes de 40 à 49 ans (prenant en compte les essais américains, britanniques, suédois).

Tableau 25-III Incidence des cancers de l'intervalle en fonction de l'âge. Cette incidence est plus élevée chez les femmes jeunes (Göteborg)

	Taux de cancers de l'intervalle (%)	
	40-49 ans	50-59 ans
1 ^{er} examen	0,4	0,2
2 ^e examen	0,9	0,7

- Le dépistage du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans ne démontre toujours pas de bénéfice dans les essais actuels ; il ne doit donc pas être recommandé.

- De nouvelles informations sont nécessaires avant de pouvoir faire des recommandations, mais il faut noter que si une réduction de mortalité est obtenue, le nombre absolu de décès prévenus pourrait être trop faible pour que ce dépistage soit recommandé comme mesure de santé publique bien qu'un bénéfice individuel puisse exister.
- Le groupe soutient la réalisation d'un essai incluant un contrôle de qualité rigoureux comme ceux de l'*Eurotrial* et le *UK-Trial*.
- En attendant la preuve d'un bénéfice, le groupe recommande que chaque mammographie chez des femmes asymptomatiques de 40 à 49 ans soient faites dans des unités où un strict contrôle de qualité est en place, avec un personnel entraîné et ayant fait la preuve de son expertise dans le dépistage. De telles unités devraient faire au moins 5 000 examens par an chez les femmes plus âgées et devraient disposer des moyens nécessaires pour évaluer les patientes qui ont des mammographies anormales.
- Les femmes asymptomatiques qui demandent une mammographie doivent être informées de l'absence de bénéfice prouvé et des risques potentiels liés au dépistage mammographique. Par ailleurs il est impératif d'étudier les effets du dépistage dans un groupe particulier de femmes, celles qui appartiennent à des familles où la prédisposition génétique est établie.

EN DESSOUS DE 40 ANS

Aucune étude ne permet d'évoquer un bénéfice du dépistage.

Un autre bénéfice est l'augmentation des traitements conservateurs en cas de cancer du sein. Dans l'expérience de Stockholm le taux de conservation est de 11 % dans le groupe témoin et de 32 % dans le groupe dépisté (Frisell et coll., 1986).

Quels sont les inconvénients de la prévention et du dépistage ?

La prévention primaire médicamenteuse expose aux effets secondaires de toute substance chimique. Ces effets peuvent être connus. Ils sont souvent incomplètement appréciés du fait d'un faible recul ou de leur application à des populations très différentes, par exemple des sujets atteints d'un cancer.

La prévention primaire par suppression de l'organe à risque comporte des inconvénients qui apparaissent d'emblée évidents aux patientes et aux médecins. Encore ces derniers risquent-ils de passer sous silence ou de minimiser certains d'entre eux, convaincus qu'ils sont de leur « nécessité » pour le patient.

Le dépistage expose aux risques propres des examens initiaux, à ceux des examens complémentaires et à des interventions thérapeutiques inutiles en cas de faux positifs. Les risques sont nombreux mais d'importances quantitatives et qualitatives variables :

Inconfort de l'examen

Le nombre de femmes qui trouvent pénible la mammographie est faible : 1 % environ. Un nombre plus important de femmes le jugent inconfortable (39 à 47 %) (Nielsen et coll, 1991 ; Stomper et coll., 1988).

Risque d'investigations complémentaires inutiles (faux positifs du dépistage)

Il est évalué par la valeur prédictive positive du test. Dans les études elle varie de 1,5 % à 38 % en fonction de l'âge. Plus importante à étudier est la valeur prédictive positive (VPP) de la biopsie. Elle varie de 23 % à 62 % au premier examen. Elle est de 17,8 à 77,8 % au second examen. Rappelons que la VPP représente le nombre de cancers trouvé par examen ou biopsie anormale.

Tableau 25-IV Valeur prédictive positive du dépistage (et des examens complémentaires) en fonction de l'âge : le taux de biopsies chirurgicales inutiles est plus élevé chez les femmes jeunes (Götheborg).

	Valeur prédictive positive du dépistage	
	40-49 ans	50-59 ans
1 ^{er} intervalle	43 %	64 %
2 ^e intervalle	66 %	83 %

Tableau 25-V Taux de reconvoication après dépistage, valeur prédictive positive du test de dépistage et valeur prédictive positive après bilan complet et biopsie. Les études 1 à 3 sont des essais randomisés, les autres correspondent à des études ouvertes. Il s'agit ici des premiers dépistages.

Etude	Taux de rappel %	VPP dépistage %	VPP biopsie %
1 - Deux-Comtés	5	12	50
2 - Malmö	3,4	22	61
3 - Stockholm	5,1	7,7	61,8
4 - Royaume-Uni	8	6,4	32
5 - Canada (NBSS)	6	8,6	14,5
6 - Nimègue < 50 ans	11,3	20,5	29,6
> = 50 ans	14,7	38	51
7 - Utrecht	4,9	14,8	32,3
8 - Florence	21,8*	1,5	23

* Les patientes avec des seins denses ou des signes cliniques ont été reconvoquées.

Tableau 25-VI Mêmes résultats que précédemment mais portant sur le second examen de dépistage. Le taux de rappel et les VPP sont meilleurs.

Etude	Taux de rappel %	VPP dépistage %	VPP biopsie %
1 - Deux-Comtés	2,5	12	75
2 - Malmö	3,8	10,3	33
3 - Stockholm	3,2	9,6	77,8
4 - Royaume-Uni	5	4,3	50
5 - Nimègue < 50 ans	8,3	21,3	34
> = 50 ans	9	49,3	69,4
6 - Utrecht	1,7	30,9	64,7
7 - Florence	8,8*	3,4	45

SURTRAITEMENT D'ANOMALIES MAMMAIRES DÉPISTÉES

Cancers qui n'auraient pas entraîné le décès de la patiente Il peut s'agir de cancers survenus chez des sujets âgés qui sont atteintes par des cancers de faible évolutivité. Parfois même ces cancers lentement évolutifs et découverts au stade infra-clinique n'auraient pas été découverts par la patiente (Peeters et coll., 1989).

Carcinomes in situ qui n'auraient pas progressé vers le cancer invasif L'étude de Page montre que 28 % des carcinomes in situ traités par simple excision donnent dans les 16 ans un cancer invasif et donc que 72 % des patientes ne développeront jamais de cancer du sein. Un traitement appliqué à tous les carcinomes in situ « surtraite » donc 72 % des patientes.

Erreurs de classification anatomopathologique Elle a été étudiée dans le cadre du BCDDP (Beahrs et coll., 1979). Sur 506 cancers de moins d'un centimètre de diamètre et revus par un groupe d'experts, 66 étaient en réalité des tumeurs bénignes et 22 des lésions de bas grade.

RISQUE DE FAUSSE RASSURANCE (FAUX NÉGATIFS)

L'attention de la femme et/ou de son médecin peut être éteinte chez cette patiente qui vient d'avoir une mammographie « normale ». De ce fait la découverte d'une anomalie palpatoire risque d'être plus souvent négligée car la patiente et son médecin sont rassurés par le précédent test normal. Ceci a été suggéré par Andersson (1988) à Malmö.

RISQUE DE CANCER RADIO-INDUIT

Il n'existe que pour un dépistage trop précoce et/ou des installations radiologiques mal contrôlées. Ce risque passe de 10 cancers/million de femmes examinées avec un seul cliché de 50 ans à 69 ans à 150 par million avec deux

clichés annuels à partir de 40 ans avec une mammographie de départ à 35 ans. Ceci est évalué avec une dose de 0,12 rad pour deux vues par sein. La relation entre dose et risque étant linéaire à partir d'un seuil, une dose deux fois plus élevée (0,24 rad) donnerait des risques de cancers induits plus substantiels (voir chap. 29).

Récemment une polémique a porté sur le risque des radiations délivrées par la mammographie chez les patientes porteuses d'une mutation génique. Il s'agit d'un risque hypothétique basé sur un modèle expérimental non validé (Den Otter et coll., 1993 ; 1996). Néanmoins des études ultérieures devront être réalisées pour vérifier si les critiques négatives de cette hypothèse sont fondées.

RISQUE DE MORBIDITÉ PSYCHOLOGIQUE EN CAS DE TEST POSITIF

(Bleiker et coll., 1995 ; Hurley et Kaldor, 1992)

Les évaluations montrent que ce risque est important, mais après que les tests aient rassuré les patientes l'anxiété et la dépression décroissent. Cependant une attitude, fréquente en France et aux Etats-Unis, qui consiste à surveiller à trois, six mois et un an des anomalies a priori bénignes peut prolonger la phase d'anxiété.

On peut dire, que pour les femmes de plus de 49 ans, à condition d'un bon contrôle de qualité et d'une bonne évaluation du dépistage, les bénéfices dépassent les inconvénients.

Pour les femmes plus jeunes une incertitude persiste tant au niveau des bénéfices (faibles) que des risques (plus élevés).

Quels sont les bénéfices et les risques réels des mesures de prévention et de dépistage chez les sujets à haut risque familial

Les données manquent faute d'expériences de dépistage dans ces populations. En se basant sur l'âge de survenue de ces cancers et donc de la précocité de démarrage du dépistage on peut s'attendre à de moins bonnes sensibilité et spécificité. Au contraire la valeur prédictive positive sera plus élevée car la prévalence du cancer sera plus grande. Les données du dépistage avant 50 ans montrent un bénéfice potentiel du dépistage dans des conditions de qualité particulières : peu de lecteurs mais des experts, gestion intégrale par la même équipe du dépistage et des examens complémentaires, contrôle de qualité des installations et évaluation permanente du fonctionnement de l'ensemble des procédures de dépistage.

Plus encore qu'en matière de thérapeutique du sujet malade, la prévention et le dépistage qui s'adressent au sujet sain doivent ils faire l'objet d'une information exacte, simple mais intelligible et complète. La personne, même à haut

risque de cancer, doit pouvoir prendre sa décision en toute connaissance des risques encourus ainsi que des avantages et des inconvénients des mesures qui lui seront proposées face à ce risque.

Les bénéfiques, face à l'abstention, apparaissent moins favorables que ce que la plupart des personnes (patientes et médecins) imaginent et aucune méthode n'est dénuée d'inconvénient (Tableau 25-VII).

Tableau 25-VII Avantages et inconvénients des différentes mesures. Exemple du cancer du sein et des sujets présentant une mutation caractérisée

	Réduction d'incidence	Risque de cancer	Risque cumulé de décès à 20 ans	Inconvénients
Rien	0 %	80 %	40 %	Angoisse face à l'abstention
Tamoxifène	30 %	56 %	28 %	Prise quotidienne d'un médicament Métrorragies, Bouffées de chaleurs Kyste de l'ovaire, Cancer de l'endomètre Rares troubles visuels, Affections vasculaires
Mastectomie avec reconstruction	95 %	4 %	2 %	Intervention chirurgicale lourde Cicatrices Troubles psychologiques
Dépistage	0 %	80 %	28 %* 32 %**	Examens fréquents Probabilité élevée d'avoir au moins une fois un test faux + Risque annuel élevé d'avoir une biopsie chirurgicale Risque des radiations Impact psychologique

* A partir de 40 ans.

** A partir de 30 ans (estimation).

La même analyse peut être faite pour les cancers de l'ovaire bien que le nombre de données soit plus réduit (Tableau 25-VIII).

Devant ces difficultés, ces incertitudes et ces risques, la prévention et le dépistage des sujets à risque familial élevé et plus certainement encore celle des sujets porteurs d'une mutation avérée devraient être réalisés par des équipes spécialisées, pluridisciplinaires et évaluées.

Le petit nombre de sujets à très haut risque devrait justifier la mise en place de structures médicales peu nombreuses qui en outre devraient animer des réseaux. Il est important que ces derniers soient constitués de personnes ayant reçu une formation spécialisée et signent une convention avec le centre animateur du réseau.

C'est à ce prix que la prise en charge des sujets à risque élevé peut être envisagée. Considérer ces patientes de la même façon que la population générale représenterait un risque d'effets délétères supérieurs au bénéfice potentiel tout autant qu'à un amoindrissement de ces bénéfiques.

Tableau 25-VIII Avantages et inconvénients du dépistage du cancer de l'ovaire. Exemple développé chez des sujets présentant une mutation caractérisée

	Réduction de l'incidence	Risque de cancer	Risque cumulé de décès à 20 ans	Inconvénients
Rien	0 %	60 % + 80 % de décès	48 %	Angoisse face à l'abstention
Castration	90 %	6 %	4,8 %	Intervention chirurgicale Ménopause précoce Prise d'un traitement substitutif
Dépistage	0 %	60 %	Probablement au niveau de 24 % avec une réduction de mortalité de 50 %	Suggestion des examens annuels Risque d'explorations complémentaires invasives (coelioscopie) Risque de chirurgie inutile

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSSON I, ASPEGREN K, JANZON L et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer : the Malmo mammographic screening trial. *B M J* 1988 **297** : 943-948

BAINES CJ. The Canadian National Breast Screening Study : a perspective on criticisms. *Ann Int Med* 1994 **120** : 326-334

BAINES CJ, MCFARLANE DV, MILLER AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the national breast screening study. *Invest Radiol* 1990 **25** : 971-6

BAINES CJ, MCFARLANE DV, MILLER AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the national breast screening study. *Invest Radiol* 1990 **25** : 971-6

BAINES CJ, MILLER AB, KOPANS DB, MOSKOWITZ M, SANDERS DE, SICKLES EA, TO T, WALL C. Canadian National Breast Screening Study : assessment of technical quality by external review. *Am J Roentgenol* 1990 **155** : 743-7

BAINES CJ, TO T. Changes in breast self-examination behavior achieved by 89,835 participants in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1990 **66** : 570-6

BEAHR OH, SHAPIRO S, SMART C. Summary report of the working group to review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection demonstration Projects. *J Natl Cancer Inst* 1979 **62** : 641-693

- BLEIKER EM, VAN DER PLOEG HM, ADÈR HJ, VAN DAAL WA, HENDRIKS JH. Personality traits of women with breast cancer : before and after diagnosis. *Psychol Rep* 1995 **76** : 1139-1146
- CHU KC, CONNOR RJ. Analysis of the temporal patterns of benefits in the Health Insurance Plan of Greater New York trial by stage and age. *Am J Epidemiol* 1991 **133** : 1039-49
- CHU KC, SMART CR, TARONE RE. Analysis of breast cancer mortality and stage-distribution by age for the Health Insurance Plan Study : a randomized trial with breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1988 **80** : 1125-1132
- de KONING HJ, BOER R, WARMERDAM PG, BEEMSTERBOER PM, VAN DER MAAS PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials see comments. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1217-1223
- DEN OTTER W, MERCHANT TE, BEIKERINCK D, KOTEN JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Res* 1996 **16** : 3173-3176
- DEN OTTER W, MERCHANT TE, BEIKERINCK D, KOTEN JW. Exclusion from mammographic screening of women genetically predisposed to breast cancer will probably eliminate mammographically induced breast cancer. *Anticancer Res* 1993 **13** : 1113-1116
- DERSHAW DD. Mammographic screening in women 40 to 49 years old. *Ann N Y Acad Sci* 1995 **768** : 53-59
- EGBCS. Consensus statment on screening under 50s. *Lancet* 1994 **344** : 813
- FEIG SA. Follow-up studies of the health insurance plan study and the breast cancer detection demonstration project screening trials in the USA. Recent Results. *Cancer Res* 1990 **119** : 39-52
- FORREST P. *Breast Cancer Screening* by a working group chaired by Sir Patrick Forrest, report to the Health Ministers of England, Whales, Scotland and Northern Ireland
- FRISELL J, EKLUND G, HELLSTROM L et al. Randomized study of mammography screening-preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991 **18** : 49-56
- HOLMBERG L, TABAR L, ADAMI HO, BERGSTROM R. Survival in breast cancer diagnosed between mammographic screening examinations. *Lancet* 1986 **ii** : 27-30
- FRISELL J, GLAS U, HELLSTROM L. Randomized mammographic screening-for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat* 1986 **8** : 45-44 Her Majesty's Stationery Office, London, 1986
- HURLEY SF and KALDOR JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* 1992 **14** : 101-130

JENICEK M, CLÉROUX R. *Epidémiologie*. Edisem, Saint-Hyacinthe, 1982

KOPANS DB. The Canadian screening program : a different perspective. *Am J Radiol* 1990 **155** : 748-749

LECLERC A, PAPOZ L, BRÉART G, LELLOUCH J. *Dictionnaire d'épidémiologie*. Frison Roche Ed., Paris, 1990

MILLER AB, BAINES CJ, TO T et al. Canadian National Breast Screening Study : 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J* 1992 **147** : 1477-1488

MILLER AB, BAINES CJ, TO T et al. Canadian National Breast Screening Study : 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J* 1992 **147** : 1459-1476

MILLER AB, CHAMBERLAIN J, DAY NE, HAKAMA M, PROROK PC. Report on a Workshop of the UICC Project on Evaluation of Screening for Cancer. *Int J Cancer* 1990 **46** : 761-9

MILLER AB, HOWE GR, WALL C. The national study of breast cancer screening : protocol for a Canadian randomized controlled trial of screening for breast cancer in women. *Clin Invest Med* 1981 **4(3/4)** : 227-258

NIELSEN BB, MIASKOWSKI CC, DIBBLE SL. Pain and discomfort associated with film-screen mammography. *J Natl Cancer Inst* 1991 **83** : 1754-1756

NYSTROM L, RUTQVIST LE, WALL S et al. Breast cancer screening with mammography : overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993 **341** : 973-978

PEETERS PH, VERBEEK AL, STRAATMAN H, HOLLAND R, HENDRIKS JHC, MRVUNAC M, ROTHENGATTER C, VAN DIJK-MILATZ A, WERRE JM. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography ; results of the Nijmegen Programme. *Int J Epidem* 1989 **18** : 295-299

PEETERS PH, VERBEEK AL, ZIELHUIS GA, VOOIJS GP, HENDRIKS JH, MRVUNAC M. Breast cancer screening in women over age 50. A critical appraisal. *Acta Radiol* 1990 **31** : 225-31

QUINN M, ALLEN E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. United Kingdom Association of Cancer Registries. *Brit Med J* 1995 **311** : 1391-1395

ROBERTS MM, ALEXANDER FE, ANDERSON TJ, CHETTY U, DONNAN PT, FORREST P, HEPBURN W, HUGGINS A, KIRKPATRICK AE, LAMB J, MUIR BB, PRESCOT RJ. Edinburgh trial of screening for breast cancer : mortality at seven years. *Lancet* 1990 **i** : 241-246

RUTQVIST LE, MILLER AB, ANDERSSON I, HAKAMA M, HAKULINEN T, SIGFUSSON BF, TABAR L. Reduced breast-cancer mortality with mammography screening – an assessment of currently available data. *Int J Cancer Suppl* 1990 **5** : 76-84

SAARINEN WALD NJ, MURPHY P, MAJOR P, PARKES C, TOWNSEND J, FROST C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *Brit Med J* 1995 **311** : 1189-1193

SHAPIRO S, VENET W, STRAX P et al. *Periodic screening for breast cancer - The Health insurance plan project and its sequelae, 1963-1986*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1988

SHAPIRO S, VENET W, STRAX P et al. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982 **69** : 349-355

SIGFUSSON BF, HALLGRIMSSON P. Breast cancer screening in Iceland : preliminary results. *Recent Results Cancer Res* 1990 **119** : 94-9

STOMPER PC, KOPANS DB, SADOWSKI NL. Is mammography painful ? *Arch Intern Med* 1988 **148** : 521-524

STRAX PH. Control of breast cancer through mass screening : from research to action. *Cancer* 1989 **63** : 1881

STRAX PH. Screening of breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1977 **20** : 781-801

TABAR L, FABERBERG et al. What is the optimum interval between mammographic screening examinations ? – an analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987 **55** : 547-551

TABAR L, FABERBERG G, DUFFY SW, DAY NE. The swedish two-county trial of mammographic screening for breast cancer : recent results and calculation of benefit. *J Epid Comm Health* 1989 **43** : 107-114

TABAR L, FAGERBERG CJ, GAD A et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography : randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985 **1** : 829-832

TABAR L, FAGERBERG G, CHEN HH, DUFFY SW, GAD A. Screening for breast cancer in women aged under 50 : mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1995 **2** : 94-98

TABAR L, FAGERBERG G, DUFFY SW et al. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992 **30** : 187-210

TABAR L, GAD A, HOLMBERG L, LUNDGWIST U. Significant reduction in advanced breast cancer results of the first seven years of mammography screening in Kopparberg Sweden. *Diag Imag Clin Med* 1985 **54**

THOMAS B, PRICE J, BOULDER P. The Guilford breast screening project. *Clin Oncol* 1983 **9** : 121-129

TUBIANA M, KOSCIELNY S. Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques. L'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer* 1987 **74** : 43-57

TUBIANA M, KOSCIELNY S. The natural history of breast cancer : implications for a screening strategy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 **19** : 1117-20

WILSON JMG, JUNGNER G. *Principles and practise of screening for disease* World Health Organisation. 1986 WHO Public Health Paper. 34

26

Dépistage génétique du cancer du sein

P. SCHAFFER

La forte médiatisation du dépistage génétique des cancers, en particulier du cancer du sein, à laquelle on assiste depuis 2 ans, a quelque chose de choquant, elle fait fi de toute démarche scientifique et des principes de base de santé publique auxquels doit répondre tout dépistage, elle crée de grands espoirs qui risquent d'être fortement déçus comme on l'a vu pour d'autres dépistages, enfin elle crée de nouveaux besoins sans que l'on essaye d'en prévoir les conséquences.

« Ce n'est pas parce qu'une technique est faisable qu'elle est souhaitable. Ce n'est pas parce qu'une technique est utilisée qu'elle est utile. »

- Il n'y a aucune raison que le dépistage génétique ne suive pas les mêmes procédures d'évaluation que n'importe quel autre dépistage. L'évaluation de son efficacité, de ses inconvénients, des problèmes éthiques et psychologiques ainsi que l'évaluation économique sont des étapes indispensables avant de proposer éventuellement le dépistage à la population. Les nombreuses expériences du dépistage non génétique, comme par exemple le dépistage mammographique, montrent que les effets négatifs et délétères peuvent largement l'emporter sur les faibles bénéfices.

Plus que pour n'importe quel autre dépistage, tous ces aspects doivent être sérieusement explorés, car le dépistage génétique ne concerne qu'une faible fraction des cancers (5 % des cancers du sein par exemple). Ses effets délétères sont plus importants que ceux des cancers sans risque génétique, en effet il y a une connaissance précoce du risque de développer un cancer. Enfin une probabilité non faible de ne pas développer de cancer, ou de le développer à un âge avancé, amplifie encore ce problème.

- L'argument plus récent consistant à dire que le problème du dépistage génétique du cancer ne se pose pas actuellement dans ces termes puisqu'il

n'est pas de masse, mais ne concerne que les femmes qui viennent spontanément aux consultations spécialisées, n'est pas sérieux. En effet :

- cette forte médiatisation a sensibilisé toutes les femmes ;
- un dépistage individuel fortement médiatisé qui touche beaucoup de femmes en raison d'un recrutement par les cancérologues, les médecins traitants, n'est pas autre chose que du dépistage de masse ;
- que le dépistage touche peu de femmes ou toutes ne change rien aux problèmes posés.

L'éthique n'est pas un problème de quantité. Ou bien le dépistage est efficace, et dans ce cas on comprendrait mal qu'il ne soit réservé qu'aux femmes qui ont eu l'information et la chance de pouvoir profiter d'une telle consultation, ou bien il est inefficace et/ou a de nombreux effets délétères et, dans ce cas, il est choquant que des femmes sensibilisées par les médecins et/ou les médias, subissent un dépistage qui ne leur apporte aucun bénéfice mais n'a que des inconvénients.

Peut-on malgré tout le justifier, sous prétexte qu'il permet en partie de rassurer les femmes qui n'ont pas de risque génétique ? Nous ne le pensons pas. Ce n'est pas parce qu'il y a des bénéfices, qu'on ne doit pas se préoccuper des inconvénients. Or en l'absence de toute possibilité de prise en charge efficace des femmes dont le cancer est déterminé génétiquement (puisque la prise en charge se limite à l'ablation des seins ou à un suivi mammographique dont l'efficacité n'a pas été démontrée à ce jour), les inconvénients sont très importants pour toutes ces femmes. Peut-on mettre en balance les bénéfices des femmes qui n'ont pas de risque génétique avec les inconvénients des autres femmes ? Une telle démarche ne serait pas éthique. Elle peut être comparée aux problèmes posés par la chimioprévention par le tamoxifène dans le cancer du sein, qui permettait certes de réduire le risque de cancer du sein, mais augmentait le risque de cancer de l'endomètre. N'était-ce pas là une des raisons qui a justifié d'arrêter l'inclusion de nouveaux cas dans les études devant évaluer l'efficacité de cette chimioprévention ?

- Le dépistage ne peut se justifier que si l'on connaît son efficacité et ses effets négatifs. Continuer de faire profiter les femmes d'un dépistage de risque familial ou génétique de cancer du sein comme cela est pratiqué actuellement, sans en connaître l'efficacité, n'est pas éthique, à moins que l'on fasse l'hypothèse que, devant un risque aussi élevé de développer un cancer, il n'est pas pensable de ne pas agir. Mais ceci suppose que le dépistage, chez les femmes auxquelles on propose une surveillance mammographique très régulière, ait une certaine efficacité et peu d'effets délétères. Or rien ne permet à l'heure actuelle de faire une telle hypothèse. En effet, les études de l'efficacité du dépistage mammographique réalisé dans des conditions optimales, n'obtiennent pas de diminution significative de mortalité et les effets négatifs sont très importants (voir Tableaux 26-I et 26-II).

Si au surplus, le pronostic de cancer du sein chez les femmes ayant un risque familial est plus mauvais que chez les femmes sans risque génétique, les

Tableau 26-I Estimation des bénéfices et des effets adverses lorsqu'on dépiste 1 000 femmes à partir de 50 ans, tous les deux ans, pendant dix ans. (D'après Bouchardy Ch. et Raymond L. M & H 1994, 52, 2381-2385)

Les données	
45 femmes vont développer un cancer du sein 40 seront dépistées, dont : 24 auraient survécu, en l'absence de dépistage 16 seraient décédées, en l'absence de dépistage	
<i>Bénéfices</i>	<i>Effets adverses</i>
5 décès évités	100-250 femmes vont avoir une procédure de diagnostic
955 femmes rassurées à juste titre	40 femmes vont avoir une biopsie chirurgicale inutile
augmentation des chances de chirurgie conservatrice	35 femmes vont avoir un diagnostic 3 ans plus tôt avec une chance augmentée de chirurgie conservatrice, mais sans prolongation de la vie
	0,01 cancer du sein radio-induit
	5 femmes faussement rassurées

Tableau 26-II Estimation des bénéfices et des effets adverses lorsqu'on dépiste 1 000 femmes à partir de 40 ans, tous les deux ans, pendant dix ans. (D'après Bouchardy Ch. et Raymond L., M & H 1994, 52, 2381-5)

Les données	
15 femmes vont développer un cancer du sein 10 seront dépistées, dont : 6 auraient survécu, en l'absence de dépistage 4 seraient décédées, en l'absence de dépistage	
<i>Bénéfices</i>	<i>Effets adverses</i>
1 décès évité	200-400 femmes vont avoir une procédure de diagnostic
985 femmes rassurées à juste titre	50 femmes vont avoir une biopsie chirurgicale inutile
augmentation des chances de chirurgie conservatrice	9 femmes vont avoir un diagnostic 2 ans plus tôt avec une chance augmentée de chirurgie conservatrice, mais sans prolongation de la vie
	1 diagnostic de cancer du sein chez une femme qui ne l'aurait jamais su en l'absence de dépistage
	0,04 cancer du sein radio-induit
	5 femmes faussement rassurées

bénéfices en termes de décès évités ou d'années de vie gagnée seront encore plus faibles. Le rythme de ce dépistage étant annuel avec une sensibilité plus grande, les effets délétères vont forcément augmenter.

- Un autre point particulièrement important est de déterminer au préalable le nombre de femmes qui devront faire l'objet d'une consultation génétique pour identifier une seule qui présente un risque familial ou génétique de cancer du sein. Par la suite, il faudra identifier le nombre de femmes qui

devront faire l'objet d'une consultation pour éviter un décès par cancer du sein. En l'absence de test génétique, cet effectif est directement lié aux critères retenus pour définir un risque familial. Si le seuil est bas (par exemple un antécédent familial de cancer du sein et de cancer de l'endomètre) pour avoir une bonne sensibilité, ce nombre risque d'être extrêmement élevé. Si le seuil choisi est plus élevé (par exemple deux antécédents de cancer du sein), beaucoup de femmes risquent de ne pas être retenues (faux négatifs) pour profiter régulièrement des mammographies de dépistage.

Il faut, dès à présent, et avant toute médiatisation auprès du grand public, c'est-à-dire avant de créer des besoins dans ce domaine, mesurer et évaluer les conséquences d'un tel projet de dépistage génétique sur toutes les femmes de la population cible. Il faut également avoir une réflexion plus globale sur la place et les conséquences du dépistage, mais aussi des dépistages génétiques d'autres cancers et d'autres maladies.

La question importante qui se pose donc à l'heure actuelle est « quelle réponse apporter à une femme qui souhaite savoir », soit parce qu'elle est préoccupée par les antécédents familiaux de cancer du sein, soit parce que son médecin traitant découvre de tels antécédents. Ces femmes ont un droit à l'information, c'est-à-dire que le médecin doit lui communiquer l'ensemble des informations disponibles, en particulier celles concernant les enjeux de l'intervention. En effet, le médecin, défenseur de l'intérêt de la personne, doit faire des choix conformes à ceux que cette personne ferait elle-même si elle était parfaitement informée. Cette asymétrie d'information entre le médecin et son patient, toujours au cœur des débats éthiques, est délicate à gérer en prévention, notamment pour expliquer le choix, de nature probabiliste, des seuils raisonnables d'intervention. En effet, une personne à qui l'on propose une intervention, par exemple un suivi annuel par mammographie, échographie, etc., est confrontée à un choix pour lequel, le plus souvent, elle ne dispose pas suffisamment d'informations. Elle n'a pas de réelle connaissance (les professionnels de santé les ont-ils toujours ?), elle n'a pas une claire compréhension des conséquences de l'acceptation ou du refus de l'action préventive.

Or, à l'heure actuelle, est-on capable d'indiquer à la femme les bénéfices éventuels, mais également les inconvénients liés à cette intervention ? Il est évident que sur le plan individuel les connaissances que l'on peut recueillir n'ont pas beaucoup de sens. Par contre est-on capable actuellement de dire combien de femmes doivent participer à une action de prévention de ce type pour un décès évité et combien de femmes vont avoir les inconvénients liés à la connaissance du facteur de risque auquel elles sont soumises et tous les effets délétères qui y sont associés ? Ainsi les conséquences de l'annonce d'une prédisposition à un cancer sont multiples, retentissements psychologiques personnels sur la qualité de vie qui peuvent eux-mêmes être responsables de modifications substantielles dans la perception des possibilités et des moyens individuels d'une personne. Ceci peut avoir des conséquences non seulement

psychologiques mais également sociales et économiques. Elles peuvent aussi conduire à limiter certaines activités, à modifier la manière de vivre et de s'extérioriser, à créer une surprotection par la famille et les amis. La souffrance psychique peut également retentir sur les possibilités thérapeutiques : l'absence de solution satisfaisante peut confronter une personne à des choix difficiles et retentir sur la compliance au traitement. Enfin, ce retentissement psychologique peut également s'exercer sur l'environnement familial de la personne prédisposée au risque de cancer : culpabilité d'avoir transmis un gène pathogène, peur du cancer... L'intéressé lui-même sera-t-il suffisamment discret sur une éventuelle prédisposition génétique ? Ne se nuira-t-il pas en parlant imprudemment, engageant éventuellement des conséquences sur sa propre progéniture ?

Le devoir éthique des autorités d'évaluer sérieusement les avantages et les inconvénients avant d'initier un programme de prévention a été souligné avec force par le comité d'experts du Conseil de l'Europe qui a révisé la recommandation de 1974 sur le dépistage (Conseil de l'Europe. Comité des Ministres. Recommandation n° R(94)11 du Comité des Ministres aux Etats Membres sur le dépistage comme instrument de médecine préventive). Elle mériterait d'être méditée par tous ceux qui, à quelque titre que ce soit, interviendront dans les décisions à venir concernant le dépistage.

27

Dépistage des cancers de l'ovaire

A. BRÉMOND

Introduction

Du fait de leur gravité particulière, il est légitime d'envisager les méthodes de prévention et de dépistage qui pourraient être appliquées aux cancers de l'ovaire.

La prévention comporte deux aspects principaux. La prévention primaire cherche à prévenir la survenue du cancer lui-même ; elle cherche à réduire l'incidence de la maladie. Elle peut s'exercer par l'administration d'une substance (vaccin, médicament) qui agit sur la survenue de la tumeur, soit en supprimant l'exposition aux éventuels facteurs étiologiques, soit encore en dépistant un « état précancéreux » dont le traitement prévient la survenue du cancer.

La prévention secondaire ou dépistage cherche à détecter la tumeur à un stade très précoce aux moyens de tests spécifiquement évalués dans les conditions précises du dépistage. Des expériences ont été entreprises ; elles seront à la base de nos discussions sur les méthodes et les résultats du dépistage ainsi que sur les populations susceptibles d'en bénéficier.

De nombreuses études ont été actuellement publiées sur ce sujet. Certaines concernent les formes familiales de cancer, d'autres la population générale.

Les méthodes étudiées sont le dosage du CA 125 et l'échographie d'abord trans-abdominale puis plus récemment l'échographie transvaginale.

Dépistage échographique des cancers de l'ovaire

Plusieurs équipes ont étudié le dépistage du cancer de l'ovaire par échographie (voir Tableau 27-V, voir également la contribution de Buy et coll. : Techniques radiologiques de l'exploration des ovaires : application au dépistage du cancer, chap. 31).

Dans les familles à risque Bourne et Campbell (1991, 1992) du King's Collège de Londres ont dépisté par échographie 1 601 patientes âgées de 17 à 79 ans. Le critère d'inclusion était le fait d'avoir un proche atteint de cancer de l'ovaire (premier et deuxième degré). En cas de suspicion le Doppler couleur était utilisé. Le tableau 27-I donne les principaux résultats de cette étude.

Tableau 27-I Résultats de l'étude de Bourne et coll. (1991 et 1993)

Nombre de patientes	1 601
Patientes suivies	909 (57 %)
Patientes opérées d'emblée	61 (3,8 %)
Cancers de l'ovaire	6 (0,37 %)
dont stade I	5 (dont 3 border-line et un stade III)
Tumeurs bénignes opérées	48
Cancers ultérieurs	3 (2 à 4 ans après le test négatif)
	Aucune tumeur dans l'année qui a suivi le test

Les études de Karlan et coll. (1993, 1994, 1995) ont porté sur 597 patientes asymptomatiques à risque familial de cancer de l'ovaire. Plusieurs groupes de risque étaient définis selon des critères classiques (cancer de l'ovaire, du sein, autres cancers). Les examens comportaient échographie endovaginale, Doppler couleur et CA 125. Aucune patiente n'a été opérée en raison d'une élévation isolée du CA 125. Une anomalie échographique a été décelée chez 6,2 % des patientes. Parmi les 19 patientes opérées sept l'ont été en raison des résultats du Doppler (index de pulsatilité < 1 et index de résistance < 0,4) aucune n'avait de cancer de l'ovaire. Trois autres avaient une anomalie échographique avec un cancer de l'ovaire stade IA.

Muto et coll. (1993) ont suivi 386 femmes à risque familial (un antécédent au premier degré ou deux au second degré) par échographie vaginale couplée à un examen Doppler couleur. L'échographie a été anormale dans 23 % des cas, plus souvent en pré- (24 %) qu'en postménopause (18 %). Dans les 15 cas d'anomalies persistantes une intervention a été réalisée. Elle n'a jamais mis en évidence de cancer.

Depriest et coll. (1993) ont évalué 3 220 patientes ménopausées asymptomatiques recrutées dans le cadre d'une expérience de dépistage systématique. Quarante-quatre femmes (1,4 %) avaient des anomalies persistantes après contrôle. Elles ont été opérées. Trois cancers seulement ont été détectés. Deux étaient au stade IA et un au stade IIIB.

L'étude de Parkes et coll. (1994) montre un taux de faux positif de 2,9 % qui passe à 0,5 % après utilisation du Doppler couleur. Un cancer de l'ovaire au stade Ia a été trouvé parmi 2 952 patientes sans risque familial dont 86 avaient une échographie anormale.

De Priest et coll. (1993) et Sassone et coll. (1991) ont développé des scores destinés à homogénéiser les examens échographiques (Tableaux 27-II et 27-III).

Tableau 27-II Index morphologique du dépistage échographique des tumeurs de l'ovaire. (D'après DePriest et coll., 1993)

	0	1	2	3	4
Volume de l'ovaire	< 10 cm ³	10-50	51-200	201-500	> 500
Paroi du kyste	Lisse	lisse	papille	papille	en majorité solide
Épaisseur de la paroi	< 3 mm	< 3 mm	< 3 mm	> = 3 mm	
Cloisons	Pas de cloison	3 mm	< 3-10 mm	zones solides	solide

Tableau 27-III Score de Sassone et coll. (1991)

Score	Paroi interne	Épaisseur de la paroi	Cloisons	Echogénéité
1	Lisse	Fine < = 3 mm	Absente	Anéchogène
2	Irrégularités < = 3 mm	Épaisse > 3 mm	Fines < = 3 mm	Faible
3	Papillaire > 3 mm	Principalement solide	Épaisses > 3 mm	Faible avec échos
4	Principalement solide			Mixte
5				Élevée

Dépistage par le CA 125

Les marqueurs pourraient représenter une méthode élégante pour dépister les cancers de l'ovaire. Leur utilisation suppose que soit résolue l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de la méthode avec pour objectif la découverte des tumeurs à un stade précoce (stade I).

L'étude de Grover et coll. (1992) a permis de connaître les valeurs du CA 125 dans une population de femmes normales pré et post ménopausiques volontaires non sélectionnées. Cette étude montre que de nombreux facteurs peuvent en effet modifier la répartition des valeurs du CA 125 ; ce sont l'état ménopausique, les antécédents d'hystérectomie conservatrice et le traitement hormonal substitutif. Au contraire, les estroprogestatifs contraceptifs ne modifient pas ces valeurs.

Les valeurs moyennes ainsi que les 98 et 99^e percentiles sont donnés dans le tableau 27-IV. Il montre que prendre une valeur seuil de 35 U/ml contribuerait à une spécificité d'environ 98 % pour les femmes ménopausées. Le traitement hormonal substitutif ne ferait qu'améliorer la spécificité puisqu'il réduit

la valeur du CA 125. Il n'en serait pas de même pour les femmes non ménopausées où une valeur seuil plus élevée devrait être retenue. Il faudrait en outre tenir compte des antécédents d'hystérectomie puisque cette dernière diminue la valeur du CA 125.

Tableau 27-IV Valeur moyenne, 98^e et 99^e percentiles de CA 125 en population générale

	Moyenne (U/ml)	98 ^e percentile	99 ^e percentile
Pré-ménopausiques	16,6	50	65
Péri-ménopausiques	13,8		
Post-ménopausiques	10,8	34	48

Tableau 27-V Résultats des expériences de dépistage des cancers de l'ovaire par l'échographie

Auteurs	Dépistées	Test anormal	Opérées	Cancer	Stades Ia	Intervalle
Andolf	801	163 : 20,3 %	30 : 3,7 %	1	1	—
DePriest	3 220	44 : 1,3 %	44 : 1,3 %	3	2	0
Bourne *	1 601	61 : 3,8 %	61 : 3,8 %	6	5	5
Vuento	1 364	164 : 12 %	3 : 0,2 %	1	1	1

* Familles à risque (au moins un antécédent familial).

Einhorn et coll. (1992) ont réalisé un dosage de CA 125 chez 5 500 patientes non sélectionnées de Stockholm âgées de plus de 40 ans. Le taux seuil de CA 125 a été étudié. En le prenant à 30 U/ml 247 femmes avaient un taux positif contre 140 avec un seuil à 35 U/ml. Six patientes avaient un cancer de l'ovaire connu par le registre de Stockholm, trois étaient de stade Ia, deux de stade IIB et quatre de stade III (Tableau 27-VI). Trois de ces cancers, diagnostiqués au stade III, sont survenus chez des patientes dont le taux de CA 125 était inférieur à 30 U/ml.

Tableau 27-VI Résultats des expériences de dépistage des cancers de l'ovaire par le dosage du CA 125

Auteurs	Dépistées	Test anormal	Opérées	Cancers	Stades Ia	Intervalles
Einhorn	5 550	129 : 2,3 %	18 : 0,3 %	6	3	6
Jacobs	1 010	31 : 3,0 %	14 : 0,1 %	1	1	0
Muto *	386	139 : 36 %	15 : 29,7 %	0	—	—
Karlan *	597	115 : 19,2 %	19 : 3,1 %	1	1	—

* Familles à risque (au moins un antécédent familial).

Les faux positifs au nombre de 65 correspondaient souvent à des fibromes (39 cas) ou à de l'endométriase (6 cas). Le choix d'une valeur seuil de 30 U/ml au lieu de 35 améliore la spécificité sans diminuer la sensibilité.

L'étude de Ian Jacobs et coll. (1988) portait sur 1 010 femmes ménopausées. En prenant une valeur seuil à 30 U/ml, on trouve 31 patientes avec un taux anormal. L'examen clinique de l'une d'entre elles montrait une masse anovulaire. Il s'agissait d'un cancer de l'ovaire au stade Ia. Les 30 autres patientes avaient un examen clinique normal mais une échographie anormale dans deux cas. Aucune des patientes n'avait un cancer de l'ovaire. L'auteur pense qu'en combinant ces trois examens il est possible d'obtenir une bonne spécificité du dépistage.

Tableau 27-VII Effet des seuils de CA 125 sur la demande d'échographies, le taux de détection des cancers, le taux de faux positifs et la valeur prédictive positive (PPV) (Bourne et coll., 1994)

Taux	% d'échographies	Taux de détection	Faux+	VPP
2	100	100	3,68	12,7
10	72,1	86	2,88	14,0
15	43,4	71	2,07	16,1
20	25,3	71	1,07	31,3
25	16,2	57	0,87	30,8
30	8,7	43	0,69	30,0
35	5,6	43	0,47	42,9

Bourne et coll. (1991) ont étudié la valeur du CA 125 comme pré-test de sélection des femmes candidates à une échographie. Le tableau 27-VII montre la sensibilité et la spécificité du CA 125. L'utilisation première du dosage permettrait de réduire le nombre d'échographies au prix d'une diminution de la sensibilité.

Conclusions (provisoires)

L'échographie semble être un moyen très sensible. En effet aucune étude n'a rapporté de cancer dans l'année qui a suivi un examen normal. Les cancers de l'intervalle sont tous survenus dans un délai supérieur à un an. Par contre sa spécificité n'est pas excellente encore que le Doppler couleur semble l'améliorer.

Le dosage du CA 125, bien que de réalisation plus facile, n'est pas très sensible et sa spécificité pas excellente.

Certains proposent une évaluation en deux étapes. Un dosage de CA 125 avec un seuil bas et une correction des faux négatifs par une échographie. Pour l'instant les marqueurs ne sont pas assez sensibles pour permettre un tel mode de sélection (cf. chap. 19, M. Espié).

Des essais randomisés portant de préférence sur des sujets à risque familial permettraient de vérifier l'efficacité d'un tel dépistage.

La conférence de consensus (1994) ne propose pas de dépistage systématique en l'absence de preuve de son efficacité. Elle recommande par contre l'ovariectomie prophylactique chez les femmes à risque génétique de cancer de l'ovaire après achèvement du projet familial en matière de grossesse ou au plus tard à 35 ans. Cette conférence ne recommande pas la castration systématique au cours des hystérectomies chez les personnes sans risque familial.

Avec un seuil à 20 U/ml le nombre d'échographies demandées ne serait plus que de 25,3 % mais 29 % des cancers ne seraient pas détectés.

BIBLIOGRAPHIE

ADOLF E. Ultrasound screening in women at risk for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1993 **36** : 423-432

BOURNE TH, CAMPBELL S, REYNOLDS KM, HAMPSON J, BHATT L, CRAYFORD TJB, WHITEHEAD MI, COLLINS WP. The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **52** : 379-385

BOURNE TH, CAMPBELL S, REYNOLDS KM, WHITEHEAD MI, HAMPSON J, ROYSTON J, CRAYFORD TJB, COLLINS WP. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993 **306** : 1025-1029

BOURNE TH, WHITEHEAD MI, CAMPBELL S, ROYSTON P, VIJAY BHAN, COLLINS WP. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 **43** : 92-97

CARTER JR, LAU M, FOWLER JM, CARLSON JW, TWIGGS LB. Blood flow characteristics of ovarian tumors : implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1995 **172** : 901-907

COHEN CJ, JENNINGS TS. Screening for ovarian cancer : the role of noninvasive imaging techniques. *J Obstet Gynecol* 1994 **170** : 1088-1094

DEPRIEST PD, VAN NAGELL JR, GALLION HH, SHENSON D, HUNTER JE, ANDREWS SJ, POWELL DE, PAVLIK EJ. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993 **51** : 205-209

EINHORN N, SJOVALL K, KNAPP RC, HALL P, SCULLY RE, BAST RC, ZURAWSKI VR. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 14-18

FLEISCHER AC, CULLINAN JA, PEERY CV, JONES HW. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996 **174** : 101-106

FRANCHI M, BERETTA P, GHEZZI F, ZANABONI F, GODDI A, SALVATORE S. Diagnosis of pelvic masses with transabdominal color Doppler, CA 125 and ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995 **74** : 734-739

- GROVER S, QUINN MA, WEIDMAN P. Patterns of inheritance of ovarian cancer. An analysis from an ovarian cancer screening program. *Cancer* 1993 **72** : 526-530
- GROVER S, QUINN MA, WEIDMAN P, HOON KOH. Factors influencing serum CA125 levels in normal women. *Obstet Gynecol* 1992 **79** : 511-514
- HARTGE P, WHITTEMORE AS, INTYRE J, MCGOWAN L, CRAMER D. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of US white women. *Obstet Gynecol* 1995 (sous presse)
- HOULSTON R, BOURNE TH, DAVIES A, WHITEHEAD MI, CAMPBELL S, COLLINS WP, SLACK J. Use of family history in a screening clinic for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992 **47** : 247-252
- JACOBS I, BRIDGES J, REYNOLDS C, STABILE I, KEMSLEY P, GRUDZINSKAS J, ORAM D. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988 **1** : 268-272
- KARLAN BY, PLATT LD. Ovarian cancer screening. The role of ultrasound in early detection. *Cancer* 1995 **76** : 2011-2015
- KARLAN BY, PLATT LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S28-33
- KARLAN BY, RAFFEL LJ, CRVENKOVIC G, SMRT C, CHEN MD et al. A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma : rationale, protocol design, and early results. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **169** : 494-501
- MUTO MG, CRAMER DW, BROWN DL, WELCH WR, HARLOW BL, HUIJUAN Xu, BRUCKS JP, SAI-WAH TSAO, BERKOWITZ RS. Screening for ovarian cancer : the preliminary experience of a familial ovarian cancer centre. *Gynecol Oncol* 1993 **51** : 12-20
- National Institute of Health Consensus Development Conference Statment : Ovarian cancer : screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : 4-14
- PARKES CA, SMITH D, WALD NJ, BOURNE TH. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening among the general population. *J Med Screening* 1994 **1** : 209-214
- PAVLIK EJ, VAN NAGELL JR, DEPRIEST PD, WHEELER L, TATMAN JM, BOONE M, SOLLARS S, RAYENS MK, KRYSZCIO RK. Participation in transvaginal ovarian cancer screening : compliance, correlations factors and costs. *Gynecol Oncol* 1995 **57** : 395-400
- PIVER MS, JISHI MF, TSUKADA Y, NAVA G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family of ovarian cancer. *Cancer* 1993 **71** : 2751-2755

SASSONE AM, TIMOR-TRITSCH IE, ARTNER A, WESTHOFF C, WARREN WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease : evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gyneco* 1991 **78** : 70-73

SCHATZ M, LERMAN C, DALY M, MASNY A, GRIFFITH K. Utilization of ovarian cancer screening by women at increased risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995 **4** : 269-273

TABOR A, JENSEN FR, BOCK JE, HOGDALL CK. Feasibility study of a randomised trial of ovarian cancer screening. *J Med Screening* 1994 **1** : 215-219

VUENTO MH, PIRHONEN JP, MAKINEN JL, LAIPPALA PJ, GRONROOS M, SALMI TA. Evaluation of ovarian findings in asymptomatic postmenopausal women with colour Doppler ultrasound. *Cancer* 1995 **76** : 1214-1218

WARDLE FJ, COLLINS W, PERNET AL, WHITEHEAD MI, BOURNE TH, CAMPBELL S. Psychological impact of screening for familial ovarian cancer. *JNCI* 1993 **85** : 653-657

28

Gestion des symptômes

H. TRISTANT

La mastectomie sous-cutanée ou radicale préventive ne peut pas être acceptée par toutes les femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire et le dépistage clinique et paraclinique est la principale alternative à cette chirurgie mutilante. Il faut l'entreprendre tôt, chez des femmes dont les seins sont d'autant plus denses et chez qui la croissance tumorale est a priori d'autant plus rapide qu'elles sont plus jeunes. L'idéal est de faire le diagnostic au stade préclinique de la tumeur, mais cet objectif n'est pas constamment atteint par la mammographie, ce qui laisse une place à l'examen clinique médical (ECM) et éventuellement à l'auto-examen du sein (AES).

Examen clinique médical du sein (ECM)

Facteurs influençant l'efficacité de l'ECM

Plus une tumeur est petite et plus elle est profondément située, moins elle est facile à palper. Quatre-vingts pour cent des cancers de diamètre ≤ 1 cm situés à une profondeur ≥ 5 cm ne sont pas palpables, alors que 70 % de ceux situés à 1 cm ou moins le sont (Feig et coll., AJR 1977). Dans une série de 509 cancers consécutifs, une étude rétrospective a montré qu'aucun cancer mesurant moins de 6 mm n'était palpable, alors que 48 % des tumeurs mesurant 11 à 15 mm et 84 % des tumeurs dépassant 20 mm étaient détectées par l'examen clinique (Reintgen et coll., 1993). L'ECM serait plus efficace que la mammographie pour le diagnostic des lésions rétro-aréolaires dans les seins denses (Feig et coll., AJR 1977).

D'après Fletcher et coll. (1985), la qualité de l'ECM est très inégale. Elle a été testée à propos de la détection de nodules sur des mannequins et dépend de la durée de l'examen. 44 % des nodules ont été détectés avec des variations de 17 à 83 % suivant les examinateurs et leur efficacité pourrait être améliorée par un bon apprentissage.

L'obésité est un facteur défavorable. C'est ainsi que dans un programme de dépistage clinique débuté en 1971, un tiers des cancers de l'intervalle ont été observés chez des femmes pesant plus de 85 kg, alors que 5 % seulement des cancers avaient été dépistés dans ce groupe d'obèses (Gilbertsen et Kjelsberg, 1971). La sensibilité de l'examen clinique est d'autant meilleure que la patiente est plus âgée, que la tumeur est plus volumineuse et que le praticien chargé de son dépistage est plus expérimenté (Ciatto et coll., 1991).

Résultats du dépistage clinique des cancers

En 1971, une étude contrôlée de l'ECM et de l'AES a montré une nette amélioration de la courbe de survie à 15 ans dans le groupe dépisté par rapport à celle de la population générale, 70 % des cancers détectés n'ayant pas d'extension ganglionnaire axillaire (Gilbertsen et Kjelsberg, 1971).

Un essai randomisé japonais réalisé de 1987 à 1989 chez des femmes âgées de moins de 50 ans (Ohuchi et coll., 1995) a montré que, pratiqué seul, l'ECM détectait moins bien et plus tard les cancers que lorsqu'on lui associait le dépistage mammographique (taux de détection respectifs de 0,09 et de 0,28 % examens) (Ohuchi et coll., 1995). Parmi les 50 061 femmes soumises au dépistage purement clinique, 8 cancers de l'intervalle ont été découverts dans l'année suivante. La sensibilité du dépistage a été de 84,6 % au lieu de 97,2 % avec la mammographie. Le taux des cancers in situ mesurant moins de 1 cm, sans atteinte axillaire et donc a priori de bon pronostic, a été de 9,1 % (4/44), au lieu de 25,7 % avec la mammographie.

L'ECM était inclus dans le protocole de dépistage du cancer mammaire du Health Insurance Plan (HIP) de New York (1963). La réduction de mortalité observée, surtout chez les patientes âgées de moins de 50 ans, lui est vraisemblablement en partie attribuable car à cette époque la qualité des mammographies était médiocre (Chu et coll., 1988). Mitra s'appuie sur cet argument pour proposer d'utiliser l'ECM plutôt que la mammographie pour le dépistage du cancer du sein en Inde (Mitra, 1994). Il n'est pourtant pas plus logique de préconiser l'ECM que l'AES avant 50 ans en se fondant sur les résultats du HIP, puisqu'ils ne sont pas significatifs dans cette tranche d'âge en raison du pouvoir statistique insuffisant du programme (Kopans, 1994). Les mêmes remarques s'appliquent au dépistage clinique et mammographique canadien CNBSS.

Dans le *Breast Cancer Demonstration Project* (1973), la sensibilité de l'ECM pour le dépistage du cancer est estimée à 45 %, au lieu de 71 % pour la mammographie et 87 % pour la combinaison des deux, mais le programme n'était pas randomisé. Le taux de 45 % de cancers infiltrants < 1 cm qui auraient été découverts par l'examen clinique est largement supérieur à celui des séries citées plus haut (Fletcher et coll., 1986).

Le *Canadian National Breast Screening Study* (CNBSS) a permis d'évaluer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) de l'ECM. Chez

50 % des 89 835 femmes qui ont participé au dépistage de 1980 à 1985, le dépistage comportait exclusivement l'ECM. Les autres femmes bénéficiaient en outre d'une mammographie. A l'occasion de l'ECM la technique de l'auto-examen mammaire était enseignée aux participantes et on leur recommandait de le pratiquer régulièrement. L'examen, effectué par 77 infirmières des 12 centres de dépistage en dehors de la province du Québec, comportait une inspection visuelle et une palpation des seins et des aires ganglionnaires et durait 5 à 10 minutes selon les cas. Les infirmières avaient reçu un enseignement de l'ECM, de la part des chirurgiens des centres. Quand un test était positif, les participantes étaient adressées à un chirurgien de l'organisme de dépistage pour une évaluation. La référence de base était la preuve histologique d'un cancer. Pour apprécier le taux des faux diagnostics négatifs de cancer, il a été décidé arbitrairement de classer dans cette catégorie tous les cancers de l'intervalle. Une série de 19 965 femmes âgées de 50 à 59 ans a été soumise à 4 à 5 ECM de périodicité annuelle. Pour les dépistages n° 1 à 5, la sensibilité a été de 83, 71, 57, 83 et 77 ; la spécificité a été de 88, 94, 96, 96 et 96 ; la VPP a été de 3, 3, 4, 3 et 4. Pour les 25 620 femmes âgées de 40 à 49 ans, qui ont été enrôlées dans le programme exclusivement clinique, un seul ECM clinique était effectué au début du programme et elles étaient ensuite suivies par courrier. La sensibilité a été de 71, la spécificité de 84 et la VPP de 1,5. Ces résultats montrent que l'ECM est un complément utile du dépistage du cancer du sein, d'autant que la sensibilité de la mammographie est inférieure à 100 % (Baines et coll., 1989).

On sait depuis longtemps que la mammographie a une meilleure sensibilité diagnostique que l'ECM et que le taux de détection des cancers est grandement amélioré par l'association des deux méthodes (Chamberlain et coll., 1975 ; Feig et coll. ; AJR et Radiology, 1977). L'utilisation combinée de l'ECM et de la mammographie chez 16 000 volontaires âgées de 45 à 64 ans aurait réduit d'un tiers la mortalité par cancer du sein, avec un suivi de sept ans (Feig et coll., AJR 1977).

Dans un article publié en novembre 1995 et portant sur 1 096 patientes atteintes d'un cancer du sein, Cody rapporte que, pour les cancers détectés par l'AES ou l'ECM, le type clinique ou histologique, les dimensions et l'extension ganglionnaire des tumeurs, étaient similaires pour tous les âges¹ (Cody, 1995). Plus généralement la sensibilité et la spécificité du dépistage sont optimisées par l'association des trois éléments du « triplet diagnostique » : clinique, mammographie, cytoponction (ou microbiopsie), mais il faut insister sur la nécessité d'une grande compétence de tous les intervenants (Cardona et coll., 1983 ; Ciatto et coll., 1991 ; Hansell et coll., 1988 ; Hermansen

1. Pour les cancers détectés d'abord par la mammographie, 95% des AES et 56% des ECS étaient négatifs, les dimensions tumorales étaient significativement plus faibles ($P < 0,00005$), l'atteinte ganglionnaire était moins fréquente ($P < 0,0002$) et l'histologie était plus fréquemment in situ ou micro infiltrante ($P < 0,00005$), à tous les âges également.

et coll., 1987 ; Martelli et coll., 1990). A la suite du rapport Fletcher, le *National Cancer Institute* (NCI) a modifié ses recommandations sur le dépistage du cancer mammaire. Avant l'âge de 50 ans, il ne recommande que l'examen clinique pour la population générale et ne préconise en plus la mammographie que pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein familial dans leur parenté de premier degré, ce qui a déclenché une très vive polémique (Kopans, 1995). L'*American Cancer Society* (ACS) (Mettlin et Smart, 1994), l'*American Medical Association* (Formica, 1993) et l'*American College of Radiology* (Sickles et Feig, 1993) considèrent que le dépistage clinique est insuffisant et ont, au contraire, réitéré leur soutien déterminé au dépistage mammographique avant 50 ans². Toujours aux Etats-Unis, le groupe de travail d'une conférence commune de l'ACS, du NCI et de l'*International Union Against Cancer* a estimé en avril 1994 que la qualité moyenne de l'ECM était médiocre et que son inclusion dans un programme de dépistage pourrait être responsable de confusions dans l'interprétation de ses résultats (Eyre et coll., 1995). Il considère que le risque majeur engendré par l'association de l'ECM et l'AES à la mammographie est de retarder le diagnostic du cancer. Par ailleurs, pour un même aspect mammographique, la présence ou l'absence chez une patiente de symptômes ou de risques familiaux influence le radiologue en lui faisant demander plus ou moins d'explorations complémentaires, sans pour autant améliorer ses performances diagnostiques ou la qualité de ses recommandations (Elmore et coll., 1997).

Auto-examen du sein (AES)

Facteurs influençant la qualité de l'AES et l'adhésion des patientes

La pratique de l'auto-palpation se heurte à un certain nombre de tabous et de barrières psychologiques. La participation est faible et dépend du milieu social, de l'environnement médical et du niveau d'informations (Roetzheim et coll., 1994 ; Salazar et Carter, 1994 ; Vogel et coll., 1990).

L'apprentissage de l'AES réduit les craintes et les réticences (Sensiba et Stewart, 1995). Certaines femmes sont réticentes à l'enseignement sur leur propre corps et préféreraient un enseignement théorique ou sur un mannequin synthétique où elles pourraient palper des nodules mammaires de consistances diverses (Alcoe et coll., 1994). Cet entraînement, devant être renouvelé à intervalles réguliers avec une périodicité assez courte, on peut se demander s'il ne serait pas plus efficace et moins coûteux de se contenter de l'examen clinique effectué par les médecins chargés de la surveillance clinique. Il est en tous cas important de ne pas décourager les femmes qui sont

attentives à leurs symptômes (Morrison, 1991). Il est toujours possible d'attirer leur attention sur ceux qui nécessitent une consultation médicale : apparition d'une masse mammaire anormale, d'une douleur persistante non cyclique, d'un écoulement mamelonnaire, d'une adénopathie axillaire. On pourrait aussi leur montrer ou leur donner les photographies des signes directs de cancer : méplats et rétractions cutanés, ombilications mamelonnaires.

Différentes modalités d'enseignement de l'AES ont été étudiées dans une série de 614 femmes, en les affectant au hasard dans 3 groupes (Alcoe et coll., 1994). Le premier recevait seulement un enseignement verbal, le second s'entraînait en plus sur un « fantôme » comportant des nodules internes, les femmes du troisième groupe bénéficiaient en outre d'instructions individuelles sur leur AES personnel. La fiabilité et le taux de participation se sont élevés pour les trois groupes et cette amélioration a persisté pour chacune des 4 vagues de dépistage, mais l'analyse des variances a déterminé que pour ces deux critères, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. Dans cette étude et en se fondant sur ces deux variables, la méthode d'enseignement n'a donc eu qu'un faible impact sur la pratique à long terme de l'AES.

A Belfast un essai randomisé a étudié l'effet de l'envoi par le médecin traitant, au départ de l'étude et un an plus tard, d'une brochure recommandant l'AES (Turner et coll., 1984). Cet envoi a eu un certain impact sur les femmes, mais l'expérience a été trop courte et a porté sur trop peu de femmes pour avoir un effet sur la mortalité par cancer mammaire. Enfin, un essai a montré qu'une méthode simple et efficace pour améliorer l'adhésion à l'AES chez les jeunes femmes était de leur rappeler son utilité sur l'emballage de leurs médicaments contraceptifs (Ferris et coll., 1996).

Résultats de l'AES

De même que l'examen clinique médical, l'autodiagnostic est l'une des circonstances de découverte des cancers de l'intervalle chez les femmes soumises à un dépistage mammographique. Leur prévalence étant faible, cette découverte ne permet malheureusement pas d'espérer un bénéfice statistique important.

Les cancers du sein détectés par les patientes sont plus évolués et comportent plus d'atteintes axillaires que ceux découverts par l'examen clinique médical, grâce auquel un plus grand nombre de traitements conservateurs est possible (Schleicher, 1995). Le diagnostic est porté à un stade trop tardif : 40 % seulement des tumeurs détectées ont des dimensions inférieures à 3 cm et 60 % sont accompagnées d'un envahissement ganglionnaire (Dilhuydy, 1988). Bien que la sensibilité et la spécificité de l'AES ne soient pas chiffrées avec précision, elles sont insuffisantes pour qu'on puisse adopter cette technique comme seule méthode de dépistage (Foster et coll., 1992 ; Morrison, 1991).

Un essai contrôlé randomisé effectué à Leningrad a montré que l'AES améliorait la détection des cancers peu évolués, mais qu'il faudrait disposer d'un

recul suffisant pour évaluer ses conséquences sur la mortalité (Semiglazov et Moiseenko, 1987). Les résultats publiés trois ans plus tard par Koroltchouk sont malheureusement compromis par les bouleversements politiques survenus en Russie (Ellman et coll., 1993).

Dans le cadre du programme de dépistage britannique du cancer du sein (*UK Trial of Early Detection of Breast Cancer*), un apprentissage de l'auto-examen par des spécialistes a été proposé dans deux districts britanniques (Notttingham et Huddersfield). Il n'a pas été constaté de réduction de la mortalité globale pendant les dix ans qui ont suivi, mais la mortalité a été plus faible dans l'un des deux centres et plus forte dans l'autre que dans quatre centres de la même région, servant de référence. Comme il ne s'agissait pas d'une étude randomisée et faute d'un protocole thérapeutique commun, des biais ont pu être responsables des différences observées. Il est également possible que l'apprentissage de l'AE, avec un rappel annuel, ait contribué à la baisse de mortalité observée dans l'un des districts, mais l'intérêt de l'AE n'a pas été formellement prouvé (Ellman et coll., 1993).

Une compilation finlandaise détaillée d'articles publiés de 1978 à 1994 a montré des résultats contradictoires pouvant s'expliquer par des biais statistiques similaires à ceux des autres méthodes de dépistage (Auvinen et coll., 1996). En conclusion de son rapport, publié à l'issue de la conférence de consensus de 1993, l'*European Society for Mastology* précise que l'AES n'est pas efficace et ne doit pas être recommandé (Wald et coll., 1993). Quoi qu'il en soit, comme pour la mammographie, l'efficacité de l'AES est d'autant moins bonne que la femme est plus jeune et que le sein est plus riche en tissus fibreux et glandulaires (Morrison, 1991).

Enfin, un essai contrôlé a enrôlé de 1989 à 1991 plus de 250 000 employées des usines textiles de Shanghai, âgées de 30 à 64 ans. Le groupe d'étude (n = 133 375 femmes) recevait un enseignement intensif sur l'AES, l'autre groupe (n = 133 665) n'était pas enseigné. Bien que les femmes qui pratiquaient l'AES aient détecté plus de lésions bénignes que celles qui ne le pratiquaient pas (1 457 au lieu de 623 pendant les 4-5 premières années de l'étude), des nombres similaires de cancers ont été détectés dans les deux groupes (331 et 322 respectivement). De plus la mortalité par cancer du sein dans les deux groupes a été la même (25 dans chaque groupe), mais ceci est habituel dans les 5 premières années du dépistage des cancers du sein (Bradbury, 1997).

Adhésion des femmes à l'AES

En Suède, une étude a montré que l'AES n'était effectué que par 10 % des femmes et que ni l'âge, ni le niveau d'éducation, ni le type d'activité, ni la connaissance des maladies du sein et des possibilités de la médecine, ni le fait de compter parmi leurs amies ou proches une personne atteinte d'un cancer du sein n'affectaient leurs habitudes (Persson et coll., 1995).

Dans le programme britannique de dépistage du cancer du sein TEDBC cité plus haut, 24 % des femmes âgées de 45 à 64 ans effectuaient spontanément un AES mensuel avant la mise en œuvre du programme. Dans les deux districts où elles étaient incitées à le faire, après avoir été invitées à une séance d'apprentissage, les taux d'adhésion respectifs sont passés à 53 % et 31 % et ils sont restés les mêmes dans les groupes témoins. Il n'a pas été prêté une attention particulière à la vérification de la bonne qualité de l'AES et il est possible que les taux de participations aient été biaisés dans le groupe qui l'effectuait, quand les femmes constataient une anomalie mammaire (Ellman et coll., 1993).

Une étude française montre que pour les femmes qui déclarent des antécédents familiaux, la probabilité d'avoir des mammographies est 1,58 fois supérieure, mais leur attitude vis-à-vis de l'AES n'est pas précisée (Eisinger et coll., 1994). Kaplan considère que l'usage de celui-ci et de la mammographie ne diffère pas substantiellement, pour les femmes à haut risque et pour la population générale (Kaplan et coll., 1991). Les femmes à haut risque bénéficient d'un plus grand nombre d'ECM et les protocoles de surveillance qui leur sont proposés varient selon qu'elles consultent un généraliste ou tel ou tel spécialiste, faute d'une formation médicale continue homogène. Beaucoup de praticiens ont tendance à ne pas les inciter particulièrement à la pratique de l'AES et ne leur prescrivent pas plus de mammographies qu'à la population générale (Kaplan et coll., 1991).

Personnalisation du dépistage clinique

Quels que soient les avantages théoriques de la stratégie préventive proposée aux femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire, les préférences et les variations morphologiques et psychologiques individuelles obligent à personnaliser cette prévention. Un retard au diagnostic étant particulièrement à craindre chez les femmes à seins denses, volumineux et hétérogènes, ce sont elles qui doivent bénéficier des moyens cliniques et para-cliniques les plus sophistiqués.

L'une des conséquences les plus perverses de la fausse impression de sécurité conférée par un examen radiologique négatif, est le risque de retard au diagnostic de cancers symptomatiques. On doit en informer les patientes dont les mammographies sont normales, car certaines tumeurs d'évolution rapide, et qui étaient latentes au moment de la mammographie, peuvent devenir palpables six mois plus tard et le rôle de la surveillance clinique est de détecter ces cancers de l'intervalle à un stade où ils sont peut-être encore curables.

A quel âge commencer le dépistage clinique ?

Quand la décision de conserver les seins a été prise, il faut mettre très tôt en œuvre le dépistage car le risque de cancer mammaire avant 50 ans est de

l'ordre de 60 % (Bignon et coll., 1993). Lynch recommande l'apprentissage de l'AES dès l'âge de 20 ans (Lynch et coll., 1990). D'autres se réfèrent à l'âge où le cancer mammaire est apparu chez la parente de premier degré atteinte la plus jeune, et proposent de commencer la surveillance 5 ans plus tôt et de toutes façons au plus tard à 40 ans (Lasset et Cuisenier, 1995).

Lorsqu'une mastectomie sous-cutanée préventive a été effectuée, avec ou sans implantation de prothèses, il convient de continuer à dépister les cancers mammaires par les moyens habituels, car la patiente y reste exposée (Bowers et Radlauer, 1969 ; Eldar et coll., 1984 ; Slade, 1984). Les localisations tumorales sont toujours en avant des prothèses ou à leur périphérie, dans les reliquats glandulaires laissés en place lors de la mastectomie. Leurs localisations principales sont la région rétro-aréolaire et le prolongement axillaire, mais aucun secteur n'est totalement protégé. Les tissus recouvrant la prothèse sont peu épais. Il est donc facile d'y détecter par la palpation des nodules de petites dimensions et de préciser leur nature par les mêmes techniques d'imagerie qu'en l'absence de prothèse (Tristant et coll., 1994).

Périodicité des examens

Le développement tumoral étant d'autant plus rapide que la femme est plus jeune, c'est chez elle que le taux des cancers de l'intervalle est le plus fort pour une périodicité donnée du dépistage (Johnson et Shekhdar, 1995). L'avance au diagnostic obtenue grâce à la mammographie a été estimée de 12 à 24 mois (Fagerberg et coll., 1985 ; Moskowitz, 1986). Avec un dépistage mammographique annuel, chez les femmes de moins de 50 ans, 40 à 50 % des cancers de l'intervalle sont de stade $\leq I$; (Burhenne et coll., 1994 ; Moskowitz, 1994). Ces cancers étant révélés par leurs manifestations cliniques, il est légitime de les rechercher systématiquement par l'ECM.

On peut discuter de l'utilité d'associer l'AES au dépistage mammographique, puisque son efficacité n'a pas été formellement prouvée, en particulier chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire. Quelles que soient les modalités du dépistage et les femmes qui en bénéficient, les cancers de l'intervalle sont détectés soit par l'ECM soit par l'AES. L'évaluation de l'auto-examen chez les femmes à très haut risque est envisageable. Avec un AES mensuel, l'expérience de la patiente s'accroît, ce qui améliore sa sensibilité diagnostique mais il peut en résulter une angoisse permanente et un nombre excessif d'examens, induits par les faux positifs, et un rapport coût-efficacité de plus en plus décevant avec le perfectionnement des techniques de dépistage (Morrison, 1989). Le taux de faux négatifs étant d'autant plus élevé que les seins sont plus denses, il paraît logique de conseiller un AES mensuel ou trimestriel et de proposer un ECM bisannuel aux femmes dont les seins sont les plus difficiles à examiner. Une masse pathologique est d'autant

plus facile à détecter que le sein est plus petit et de consistance plus souple et plus homogène. Lorsque ce n'est pas le cas, la périodicité de l'ECM et de l'AES doit être raccourcie.

BIBLIOGRAPHIE

ALCOE SY, GILBEY VJ, MCDERMOT RS, WALLACE DG. The effects of teaching breast self-examination : reported confidence and frequency of practise over a six-year period. *Patient Educ Couns* 1994 **23** : 13-21

AUVINEN A, ELOVAINIO L, HAKAMA M. Breast self-examination and survival from breast cancer. A prospective follow-up study. *Breast Cancer Res Treat* 1996 **38** : 161-168

BAINES CJ, MILLER AB, BASSETT AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1989 **63** : 1816-1822

BIGNON YL, SOBOL H, RIO P, GIRODET C, BERNARD-GALLON D. Diagnostic génétique du risque du cancer du sein en pratique : relations avec le proposant et sa famille. In : F Suzanne, J Dauplat, A Isnard : *XV^e Journées nationales de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire*, Sauramps Médical, Clermont-Ferrand, 1993, 561-568

BOWERS DG, RADLAUER CB. Breast cancer after prophylactic subcutaneous mastectomies and reconstruction with silastic prostheses. *Plastic Reconstr Surg* 1969 **44** : 541-544

BRADBURY J. Breast self-examination trial fails to show efficacy. *Lancet* 1997 **349** : 779

BURHENNE H, WARREN BURHENNE L, GOLDBERG F, HISLOP T, WORTH A, REBBECK P, KAN L. Interval cancers and screening for breast cancer in British Columbia - Reply. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 1074-1075

CARDONA G, CATALIOTTI L, CIATTO S, ROSSELLI DEL TURCO M. Reasons for failure of physical examination in breast cancer detection (analysis of 232 false-negative cases). *Tumori* 1983 **69** : 531-7

CHAMBERLAIN J, ROGERS P, PRICE JL, GINKS S, NATHAN BE, BURN I. Validity of clinical examination and mammography as screening tests for breast cancer. *Lancet* 1975 **22** : 1026-1030

CHU KC, SMART CR, TARONE RE. Analysis of breast mortality and stage distribution by age for the health insurance plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988 **80** : 1125-1132

CIATTO S, ROSSELLI DEL TURCO M, CATARZI S, CATALIOTTI L, CARDONA G, TEGLIA C, PACINI P, CARIDI G. Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination. *Neoplasma* 1991 **38** : 523-31

CODY H. The impact of mammography in 1906 consecutive patients with breast cancer, 1979-1993. Equal value for patients younger and older than age 50 years. *Cancer* 1995 **76** : 1579-84

DILHUYDY M. Le dépistage de masse du cancer par la mammographie. In : A Le Treut : *Mammographie. Guide d'interprétation*. Vigot, Paris, 1988, pp. 237-244

EISINGER F, MOATTI JP, BEJA V, OBADIA Y, ALIAS F, DRESSEN C. Attitudes de la population féminine française face au dépistage des cancers. *Bull Cancer* 1994 **81** : 683-690

ELDAR S, MEGUID MM, BEATTY JD. Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg* 1984 **148** : 692-3

ELLMAN R, MOSS SM, COLEMAN D, CHAMBERLAIN J. Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer : ten years findings. *Br J Cancer* 1993 **68** : 208-212

ELMORE JG, WELLS CK, HOWARD DH, FEINSTEIN A R. The impact of clinical history on mammographic interpretation. *JAMA* 1997 **277** : 49-51

EYRE H, SONDIK E, SMITH R, KESSLER L. Communication from the American Cancer Society, the National Cancer Institute, and the International Union Against Cancer. Joint meeting on the feasibility of a study of screening premenopausal women (40-49 years) for breast cancer : april 20-21, 1994. *Cancer* 1995 **75** : 1391-1403

FAGERBERG G, BALDETORP L, GRONTOFT O, LUNDSTROM B, MANSON JC, Nordenskjold B. Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92 934 women in a Swedish county. *Acta Radiol [Oncol]* 1985 **24** : 465-73

FEIG SA, SHABER GS, PATCHEFSKY A, SCHWARTZ GF, EDEIKEN J, LIBSHITZ HI, NERLINGER R, CURLEY RF, WALLACE JD. Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumors. *Am J Roentgenol* 1977 **128** : 403-408

FEIG SA, SHABER GS, SCHWARTZ GF, PATCHEFSKY A, LIBSHITZ HI, EDEIKEN J, NERLINGER R, CURLEY RF, WALLACE JD. Thermography, mammography, and clinical examination in breast cancer screening. *Radiology* 1977 **122** : 123-127

FERRIS DG, GOLDEN NH, PETRY LJ, LITAKER MS, NACKENSON M, WOODWARD LD. Effectiveness of breast self-examination prompts on oral contraceptive packaging. *J Fam Pract* 1996 **42** : 43-8

FLETCHER S, BLACK W, HARRIS R, RIMER B, SHAPIRO S. Report of the international workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Instit* 1993 **85** : 1644-1656

FLETCHER SW, O'MALLEY MS. Clinical breast examination. *Hosp Pract* 1986 **21** : 80-89

FLETCHER SW, O'MALLEY MS, BUNCE LA. Physicians' abilities to detect lumps in silicone breast models. *JAMA* 1985 **253** : 2224-28

FORMICA P. AMA support regular mammography for women age 40-49. *AMA News Release* 7/12/1993

FOSTER R Jr, WORDEN JK, COSTANZA MC, SOLOMON LJ. Clinical breast examination and breast self-examination. Past and present effect on breast cancer survival. *Cancer* 1992 **69** : 1992-8

GILBERTSEN V, KJELSBERG M. Detection of breast cancer by periodic utilization of physical diagnosis. *Cancer* 1971 **28** : 1552-1554

HANSELL DM, COOKE JC, PARSONS CA. The accuracy of mammography alone and in combination with clinical examination and cytology in the detection of breast cancer. *Clin Radiol* 1988 **39** : 150-3

HERMANSEN C, SKOVGAARD POULSEN H, JENSEN J, LANGFELDT B, STEENSKOV V, FREDERIKSEN P, JENSEN OM. Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography, and fine-needle puncture (« triple-test ») in breast tumors. A prospective study. *Cancer* 1987 **60** : 1866-71

JOHNSON A, SHEKHDAR J. Interval cancers in the National Health Service breast screening program. *Br J Radiol* 1995 **68** : 862-869

KAPLAN KM, WEINBERG GB, SMALL A, HERNDON JL. Breast cancer screening among relatives of women with breast cancer. *Am J Public Health* 1991 **81** : 1174-9

KOPANS DB. Efficacy of screening mammography for women in their forties [letter. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 1721-2 (discussion 1722-5)

KOPANS DB. Mammography screening and the controversy concerning women aged 40 to 49 years. *Radiol Clinics North Am* 1995 **33** : 1273-1290

KOROLTCHOUK V. The USSR/Germany/WHO BSE study and global strategies for the control of breast cancer. In : AB Miller, J Chamberlain, J Day, M Hakama, PC Prorok : *Project on evaluation of screening for cancer*. Cambridge University Press Cambridge, 1990

LASSET C, CUISENIER J. Le dépistage ciblé du cancer du sein chez les femmes à risque génétique. In : *Eurocancer 95*, John Libbey Eurotext, Paris, 1995, pp. 33-34

LYNCH H, FITZGIBBONS RJ, LYNCH J. Heterogeneity and natural history of hereditary breast cancer : surgical implications. *Surg Cl North Am* 1990 **70** : 753-774

MARTELLI G, PILOTTI S, COOPMANS DE YOLDI G, VIGANOTTI G, FARISELLI G, LEPERA P, MOGLIA D. Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle aspiration cytology (triple-test) in solid breast lumps : an analysis of 1708 consecutive cases. *Tumori* 1990 **76** : 476-9

METTLIN C, SMART CR. Breast cancer detection guidelines for women aged 40 to 49 years : rationale for the American Cancer Society reaffirmation of recommendations. *American Cancer Society. CA Cancer J Clin* 1994 **44** : 248-55

MITTRA I. Breast screening : the case for physical examination without mammography. *Lancet* 1994 **343** : 342-344

MORRISON AS. Review of evidence on the early detection and treatment of breast cancer. *Cancer* 1989 **64** : 2651-6

MORRISON AS. Is self-examination effective in screening for breast cancer ? [editorial. *J Natl Cancer Inst* 1991 **83** : 226-7

MOSKOWITZ M. Breast cancer : age-specific growth and rates and screening strategies. *Radiology* 1986 **161** : 37-41

MOSKOWITZ M. Interval cancers and screening for breast cancer in British Columbia (see Reply). *Am J Roentgenol* (Diagnostic Imaging and Related Sciences) (Reston) 1994 **162** : 1072-1075

OHUCHI N, YOSHIDA K, KIMURA M, OUCHI A, SHIIBA K, OHNUKI K, FUKAO A, ABE R, MATSUNO S, MORI S. Comparison of false negative rates among breast cancer screening modalities with or without mammography : Miyagi trial. *Jpn J Cancer Res* 1995 **86** : 501-6

PERSSON K, JOHANSSON I, EK AC. Breast self-examination among Swedish women : a survey of frequency, knowledge, and attitudes. *J Cancer Educ* 1995 **10** : 163-7

REINTGEN D, BERMAN C, COX C, BAEKEY P, NICOSIA S, GREENBERG H, BUSH C, LYMAN GH, CLARK RA. The anatomy of missed breast cancers. *Surg Oncol* 1993 **2** : 65-75

ROETZHEIM RG, FOX S A, LEAKE B. The effect of risk on changes in breast cancer screening rates in Los Angeles, 1988-1990. *Cancer* 1994 **74** : 625-31

SALAZAR M, CARTER W. A qualitative description of breast self examination beliefs. *Health Educ Res* 1994 **9** : 343-354

SCHLEICHER UM. Entdeckung des Mammakarzinoms-Statistisch-epidemiologische Untersuchung zum derzeitigen Stand. *Fortschr Röntgenstr* 1995 **163** : 469-73

SEMIGLAZOV VF, MOISEENKO VM. Breast self-examination for the early detection of breast cancer : a USSR/WHO controlled trial in Leningrad. *Bull World Health Organ* 1987 **65** : 391-396

SENSIBA ME, STEWART DS. Relationship of perceived barriers to breast self-examination in women of varying ages and levels of education. *Oncol Nurs Forum* 1995 **22** : 1265-8

SICKLES E, FEIG S. American College of Radiology statement on screening mammography for women 40-49. *ACR Bulletin* 1993 **49** : 5

SLADE CL. Subcutaneous mastectomy : acute complications and long term follow-up. *Plastic Reconstr Surg* 1984 **73** : 84-87

TRISTANT H, SERIN D, HAZEBROUCQ V, BOKOBSA J, BENMUSSA M, ELBAZ P. *Imagerie des prothèses et plasties mammaires*. Médecine-Sciences-Flammarion, Paris, 1994, 184 p.

TURNER J, BLANEY R, ROY D, ODLING-SMEE W, IRWIN G, MACKENZIE G. Does a booklet on breast self-examination improve subsequent detection rates ? *Lancet* 1984 **2** : 337-339

VOGEL V, SCHREIBER D, VERNON S, LORD J, WINN R, PETERS G. Mammographic screening of women with increased risk of breast cancer. *Cancer* 1990 **66** : 1613-1620

WALD NJ, CHAMBERLAIN J, HACKSHAW A. Report of the European Society for Mastology breast cancer screening evaluation committee (1993). *The Breast* 1993 **2** : 209-216

29

Imagerie du sein

H. TRISTANT

En l'état actuel des connaissances, la mammographie et l'examen clinique sont les piliers du dépistage du cancer mammaire. L'échographie joue un rôle d'appoint non négligeable. L'IRM et les autres nouvelles techniques d'imagerie semblent promises à un grand avenir, mais leurs indications précises sont encore en évaluation.

Conditions à respecter pour le dépistage mammographique en cas de prédisposition génétique

Chez les femmes qui y sont prédisposées génétiquement, plus de la moitié des cancers du sein surviennent avant 50 ans. Pour être efficace chez ces jeunes femmes ayant souvent des seins denses, le dépistage mammographique doit satisfaire à des critères spécifiques, et à un contrôle de qualité rigoureux.

Effets de l'âge, de la densité mammaire et du contexte familial sur la sensibilité du diagnostic mammographique

Le cap des 50 ans est constamment pris en référence pour le dépistage du cancer du sein et la densité de celui-ci est sensée diminuer fortement à cet âge qui serait marqué par une brusque régression glandulaire. En réalité, lors de la ménopause non traitée, cette involution est progressive et les modifications

du sein les plus rapides et les plus significatives sont une diminution de sa charge hydrique et une surcharge grasseuse radiotransparente, facilitant le dépistage des tumeurs. La densité des seins diminue progressivement (Stomper et coll., 1996), son estimation en fonction de l'âge varie selon les auteurs. Avant l'âge de 50 ans, 60 % des femmes ont des seins denses et 40 % des seins grasseux (Kopans, 1994b). La proportion des seins denses est seulement de 26 % dans la tranche d'âge 40-49 ans (Tabar et Dean, 1982). Quand les femmes ont moins de 35 ans, dans 30 % des cas leur sein en mammographie est surtout grasseux, dans 40 % des cas les deux tiers au moins de sa surface sont denses et dans un peu plus de 60 % des cas une partie au moins du parenchyme est localement remplacée par du tissu grasseux (Bassett et coll., 1991). Parmi les femmes de 25 à 29 ans, 38 % ont des seins à prédominance grasseuse (> 50 %) et 31 % des seins très denses (≥ 90 %) (Stomper et coll., 1996). Un sein de femme maigre peut rester indéfiniment très opaque, mais les mammographies d'une jeune femme très corpulente sont généralement faciles à analyser en raison de l'abondance du tissu grasseux, car le volume et la radiotransparence des seins sont corrélés (Stomper et coll., 1996).

De nombreuses publications récentes confirment celles d'il y a vingt ans (Wolfe, 1976a et b), en montrant qu'une grande densité mammaire est un facteur supplémentaire de risque de cancer (Boyd et coll., 1995a et b ; Byrne et coll., 1995 ; Lee et coll., 1994 ; Saftlas et coll., 1991 ; Thurffjell et coll., 1996). Elle expose également au risque d'un faux diagnostic négatif (Feig et coll., 1977) et se cumule au risque familial : les femmes combinant un type morphologique P2 ou DY de Wolfe (1976b) et un antécédent de cancer du sein dans la parenté de premier degré ont un risque relatif de 5,5 (IC à 95 % : 2,6-11,8), comparé à celui des femmes sans histoire familiale (Saftlas, 1989). Cependant, les types morphologiques mammaires se répartissent de la même façon chez les femmes qui ont ou n'ont pas d'antécédent familial de cancer du sein (Brisson, 1991 ; Kaufman et coll., 1991). La spécificité de la mammographie est similaire à tous les âges (Kerlikowske et coll., 1996b), mais en raison de la plus grande évolutivité des tumeurs, sa sensibilité est plus faible chez la femme jeune à haut risque familial (Kerlikowske et coll., 1996a). Elle serait moins bonne pour la détection des carcinomes infiltrants (CI) que pour celle des carcinomes canaux in situ (CCIS), car ceux-ci comportent plus de microcalcifications qui les rendent détectables, même dans les seins denses. Wazer et coll. (1996) ont étudié 173 cancers du sein occultes à l'examen clinique, chez 694 patientes consécutives âgées de 26 à 83 ans : les femmes atteintes de CCIS avaient en moyenne 50 ans, alors que les femmes qui avaient un CI sans CCIS associé avaient en moyenne 65 ans. L'âge plus jeune ($P = 0,001$) aussi bien que les microcalcifications ($P = 0,0001$) sont fortement corrélés aux CCIS.

Optimisation de l'image mammographique des seins denses

Pour optimiser la qualité de l'image mammographique des seins denses, il est nécessaire de respecter des conditions techniques particulières (Jackson et coll., 1993) :

- utiliser des mammographes de la dernière génération, avec grille antidiffusante¹, générateur haute-tension, tubes à anode molybdène-rhodium ou molybdène-tungstène (Gingold et coll., 1995),
- choisir la meilleure combinaison film-écran,
- légèrement surexposer les clichés (Feig, 1994a ; Young et coll., 1994),
- augmenter le débit des rayons X (mAs) plutôt que le kilovoltage pour ne pas diminuer le contraste (Sickles et Weber, 1986),
- effectuer les incidences localisées, ou agrandies nécessaires,
- adapter l'exposition automatique,
- allonger le temps de développement des films (Tabar et Haus, 1989).

Influence du nombre d'incidences

Parmi les cancers non détectés par la mammographie, un certain nombre échappe au diagnostic car leur image est masquée par d'autres tissus opaques, ou par un corps étranger (prothèse), ou parce qu'elle ne figure pas sur le film en raison de sa localisation particulière (région sous claviculaire interne, périphérie du sein). L'utilisation de deux incidences au lieu d'une seule améliore nettement la sensibilité du dépistage (Tabar et coll., 1993 ; Andersson et coll., 1978 ; Wald et coll., 1995) et le rapport coût-efficacité serait similaire à celui d'une incidence (Wald et coll., 1995). Environ 80 % des cancers non visibles sur l'incidence oblique et visibles sur l'incidence de face s'observent dans des seins denses (Andersson et coll., 1978). La quasi-totalité des auteurs s'accorde à considérer que la combinaison des incidences oblique externe et de face « cranio-caudale » améliore la sensibilité et la spécificité du dépistage, et qu'elle est indispensable pour l'étude des seins denses, mais que l'on peut se dispenser d'une troisième incidence (Bassett et coll., 1983, 1987, 1993 ; Bryan et coll., 1995 ; Kreager et Kornguth, 1994 ; Muir et coll., 1984 ; Sickles et coll., 1986 ; Thurffjell et coll., 1994, 1995). La deuxième incidence peut montrer une asymétrie subtile, une distorsion architecturale signalant un cancer débutant et elle diminue le taux de reconvoctions (Bryan et coll., 1995 ; Wald et coll., 1995). Il est possible d'apprécier la densité mammaire au premier tour du dépistage et de supprimer la deuxième incidence aux tours suivants quand la densité du sein est faible (Thurffjell, 1995 ; Ikeda et Sickles, 1988). Dans l'essai d'Edimbourg, cette suppression était systématique, ce qui est beaucoup moins satisfaisant et l'un des promoteurs reconnaît que cela a

1. La grille antidiffusante est indispensable pour l'étude des seins denses (Feig, 1994 ; Sickles, 1986). Le taux de CCIS est passé de 11 à 39 % quand la grille a été utilisée dans le Koppberg (Tabar, 1993).

permis d'attirer l'attention sur l'altération de la réduction de mortalité résultant d'un mauvais protocole de dépistage (Roberts et coll., 1990).

Intérêt de la double lecture

Un dépistage systématique impliquant 31 230 femmes du comté suédois d'Uppsala, a montré que deux lecteurs disposant d'une seule incidence mammographique détectent 10 % de cancers de plus que n'en détecte un seul lecteur disposant de deux incidences (Thurfjell, 1994). La deuxième lecture augmente de 9 à 15 % le nombre de cancers détectés (Anttinen, 1993 ; Thurfjell et coll., 1994 ; Warren et Duffy, 1995) et contribue de façon très significative à une bonne sensibilité et efficacité du dépistage en diminuant le taux de reconvoctions de 45 % ($p = 0,01$) (Anttinen, 1993). En France, dans le cadre du dépistage systématique des Bouches-du-Rhône, grâce à la double lecture les experts ont détecté 15 % de cancers supplémentaires (62/427). Parmi ces tumeurs, 49 % avaient des dimensions inférieures à 10 mm et 38 % étaient de grade 1 (Séradour et coll., 1996), ce qui contribue à gagner de nombreuses années de survie. La double lecture semble plus efficace pour les femmes de 41 à 54 ans que pour les groupes plus âgés. Cependant, la multiplication des lectures augmente les désaccords sur la conduite à tenir, en particulier pour l'alternative surveillance ou reconvoction immédiate et même, dans 2 à 9 % des cas, sur le site des anomalies à biopsier (Elmore et coll., 1994), mais ces divergences observées dans cette étude s'expliqueraient en partie par le choix des mammographies proposées aux lecteurs (Kopans, 1994a).

Concordance entre les lecteurs

Le niveau d'agrément entre les lecteurs est un bon indicateur de la précision de l'interprétation des mammographies. Plusieurs études de la concordance des doubles lectures ou des lectures successives par un même lecteur montrent d'importantes variations dans les interprétations des mammographies de dépistage (Baines et coll., 1988 et 1990 ; Beam et coll., 1996 ; Ciccone et coll., 1992 ; Vineis et coll., 1988). La valeur du Kappa² est souvent inférieure à 0,60, ce qui est considéré comme un agrément médiocre (Landis et Koch, 1977). Il ressort de ces publications que pour réduire la mortalité du cancer du sein grâce au dépistage, il ne suffit pas de certifier la qualité technique des équipements et des images mammographiques, mais qu'il faut aussi améliorer la précision et la fiabilité des lecteurs.

Intérêt de la comparaison des clichés

Lorsqu'on dispose d'un examen précédent, beaucoup moins de mammographies sont considérées comme anormales et l'on réduit la morbidité et le coût

du dépistage. Les critères annexes du pronostic semblent également plus favorables, car les dimensions et le stade des cancers détectés sont plus petits (Frankel et coll., 1995).

Standardisation du compte-rendu mammographique

Pour homogénéiser la présentation des résultats des mammographies, l'American College of Radiology (ACR) recommande de standardiser les comptes-rendus en cinq catégories. Ce classement est également préconisé par le conseil de l'Ecole Européenne de Cancérologie (ESO) qui propose une classification similaire pour la clinique et la cytologie (Tubiana et coll., 1994).

Catégorie 1 : Négative. Il n'y a rien à signaler Les seins sont symétriques. Il n'y a ni masse, ni distorsion architecturale, ni calcification suspecte.

Catégorie 2 : Anomalies bénignes. Négative La mammographie est également négative mais le lecteur estime nécessaire de signaler les images des fibro-adénomes calcifiés involués, des calcifications sécrétoires multiples, de la graisse contenant des lésions telles que kyste huileux, lipome, galactocèle, et hamartomes de tonalité mixte (ils ont des aspects caractéristiques mais ils doivent être identifiés de façon formelle). Le lecteur doit également décrire les ganglions intramammaires, les prothèses, etc. et conclure qu'il n'y a pas de signe de malignité.

Catégorie 3 : Anomalies probablement bénignes. Un contrôle à court terme est suggéré Une anomalie classée dans cette catégorie doit avoir une haute probabilité de bénignité. On espère que la bénignité se confirmera après un court intervalle de surveillance, mais le radiologiste veut s'assurer de la stabilité. Des statistiques tendent à montrer que cette stratégie est efficace. A l'heure actuelle cette approche reste intuitive et des modifications futures sont probables, quand on aura mieux défini sa validité, l'intervalle requis et quelles sont les anomalies à surveiller.

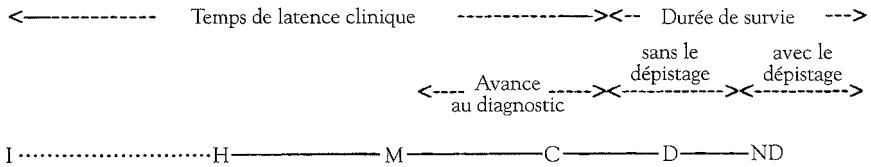
Catégorie 4 : Anomalie suspecte. Une biopsie est à envisager Ce sont des lésions qui n'ont pas les caractères typiques d'un cancer du sein mais qui sont probablement malignes. Le radiologiste a une conviction suffisante pour déclencher une biopsie. Si possible, il est recommandé de chiffrer la probabilité de malignité de l'anomalie décrite.

Catégorie 5 : Aspect malin La lésion est quasi certainement maligne. Les décisions appropriées doivent être prises.

Quelle périodicité pour le dépistage ?

L'histoire naturelle du cancer mammaire conditionne la périodicité de son dépistage. Plusieurs mois ou années s'écoulent avant que les signes de malignité histologiques (seuil de détection H), puis mammographiques (seuil de

détection M) soient décelables (Figure 29-1). La durée de la période où la tumeur est curable est variable. Elle comporte une première phase préclinique où le diagnostic radiologique est possible (avance au diagnostic) et parfois une phase clinique où le cancer est palpable (seuil de détection clinique C).



- I = Temps d'induction des cellules normales en cellules hyperplasiques.
- H = Point où des signes de malignité histologique sont décelables.
- M = Point où la tumeur devient détectable par la mammographie.
- C = Point où la tumeur devient cliniquement détectable.
- D = Date du décès spontané. ND = Date du décès en cas de dépistage et de traitement.

Figure 29-1 Conséquences du dépistage sur l'histoire naturelle du cancer mammaire.

Pour que le dépistage réduise la mortalité par cancer du sein, celui-ci doit être détecté avant qu'il ait atteint son *niveau d'incurabilité* (métastases). Le *seuil de détection* est déterminé par ses dimensions macroscopiques et son type mammographique ou échographique. Plus la vitesse de croissance tumorale est faible, plus l'avance au diagnostic peut être forte et plus les chances de guérir des cancers qui auraient fini par menacer l'existence de la patiente augmentent (Figure 29-2). Une périodicité du dépistage supérieure à 1 an est moins efficace pour le dépistage des tumeurs les plus agressives. Plus la femme est jeune, plus l'allongement de la périodicité du dépistage augmente le taux des cancers de l'intervalle. Ce fait est prouvé non seulement avant 50 ans (Ikeda et coll., 1992 ; Johnson et Shekhdar, 1995 ; Tabar et coll., 1996), mais même en comparant le dépistage de 50 à 59 ans et de 60 à 64 ans (Threlfall et Woodman, 1997). Les analyses récentes indiquent qu'un long recul a été nécessaire pour observer un bénéfice du dépistage dans la tranche d'âge 40-49 ans, car dans la majorité des programmes la périodicité est très longue et ne permet d'obtenir une réduction de mortalité que pour les femmes dont les tumeurs ont un pronostic favorable ou intermédiaire (ACS, 1997 ; Duffy et coll., 1996). Le programme de Malmö a montré que le taux des cancers bien différenciés tubulaires est plus faible dans les cancers de l'intervalle (8 %) que dans l'ensemble des cancers détectés par le dépistage (23 %).

La mammographie biennale comportant une seule incidence est suffisante chez la majorité des femmes âgées de plus de 50 ans, au moins lorsque leurs seins ne sont pas trop denses (Leitch, 1995) , mais cette norme adaptée aux

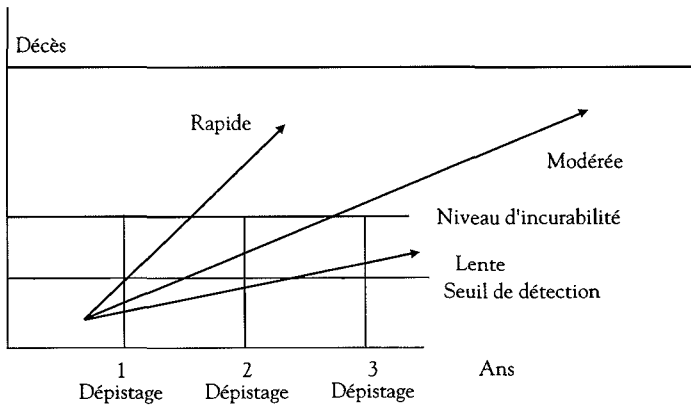


Figure 29-2 Le bénéfice du dépistage dépend du seuil de détection, de la périodicité du dépistage et de la rapidité avec laquelle le cancer devient incurable. D'après Kopans (1995d).

cancers d'évolution lente est peut-être trop optimiste, ce qui explique que les recommandations actuelles des principales sociétés savantes nord-américaines soient loin d'être unanimes et varient de un à trois ans (Jonhson et Shekhdar, 1995, Leitch, 1995).

La comparaison des résultats du dépistage organisé par le National Health Service (NHS) britannique et de ceux des programmes randomisés de Nimègue, de Stockholm et des deux comtés (femmes de 50-64 ans), qui ne comportaient qu'une incidence avec des périodicités respectives de 24, 28 et 33 mois, montre que la périodicité de trois ans après 50 ans est trop longue (Woodman et coll., 1995). Les taux de cancers de l'intervalle pour les 24 premiers mois ont été de 15,8/10 000 pour le NHS, de 15,7 pour le programme de Nimègue, de 19,2 pour le programme de Stockholm et seulement de 9,4 pour le programme des 2 comtés (femmes de 50-69 ans)³. L'incidence naturelle dans des populations témoins était de 17/10 000. Après 24 mois, le taux de cancers de l'intervalle dans le programme NHS rejoint celui des femmes non dépistées. Le taux des vrais cancers de l'intervalle augmentant avec l'allongement de la périodicité du dépistage, une amélioration peut être obtenue en la réduisant à 2 ans (Woodman et coll., 1995).

3. Une explication partielle de la faible incidence des cancers de l'intervalle pendant la troisième année du programme suédois est que la périodicité du dépistage n'est que de 33 mois, alors que dans le NHS la troisième année compte douze mois complets. Il est possible aussi que les radiologistes des 2 comtés aient mieux détectés les petits cancers que ceux du NHS. Leurs résultats sont voisins de ceux de Nimègue et de Stockholm, dont les responsables pensent que s'ils avaient allongé de 24 à 36 mois la périodicité, le taux de cancers de l'intervalle rejoindrait le taux de cancers des femmes non dépistées (Frisell, 1987). Il en est de même pour les auteurs du programme des deux comtés (Tabar, 1992).

Avant l'âge de 50 ans et plus généralement chez les femmes à seins denses, la tendance actuelle est de préconiser une mammographie *annuelle*, qui doit être effectuée avec un mammographe moderne et doit comporter *deux incidences*, oblique externe et crânio-caudale (Fagerberg et coll., 1985 ; Feig, 1994b ; Kopans, 1995 ; Leitch, 1995 ; Mettlin et Smart, 1994 ; Moskowitz, 1986 ; Sickles et Kopans, 1993 ; Smart, 1992 ; Tabar et coll., 1995 et 1996). Moskowitz considère que les résultats du BCDDP⁴ et ceux des essais hollandais et suédois récents suggèrent que pour être efficace, le dépistage de 40 à 49 ans doit également comporter un *examen clinique* (Moskowitz, 1986).

Inadaptation de certains essais randomisés à l'évaluation de l'efficacité réelle du dépistage chez les femmes jeunes, et notamment chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein ?

De nombreux auteurs s'appuient sur les résultats des essais randomisés du dépistage mammographique pour contester son efficacité avant l'âge de 50 ans. Aucun des protocoles de ces essais, qui sont tous différents, ne répond pourtant à tous les critères souhaitables pour les femmes jeunes (Tableau 29-1). En 1963, année où le programme HIP a débuté, les mammographies étaient

Tableau 29-1 Essais randomisés de dépistage mammographique avant 50 ans

Programme (année de démarrage)	Méthode	Fréquence et nombre de tours	Participation (premier dépistage)
HIP (1963)	Incidences face et profil ¹ + examen clinique	12 mois × 4	66,7 %
Malmö (1976)	1 ou 2 incidences	18-24 mois × 5	74 %
Kopparberg (1977)	1 incidence ¹	24 mois (40-49 ans) × 4	89,2 %
Östergötland (1978)	2 incidences (1989)	33 mois (50-74 ans) × 4	89,2 %
	1 ou 2 ² incidences	24 mois (40-49 ans) × 4	
Edimbourg (1979)	33 mois (50-74 ans) × 4	24 mois × 4	61 %
	1 ou 2 incidences ¹ + examen clinique		
Stockholm (1981)	1 incidence	28 mois × 2	80,7 %
Gotenbourg (1982)	2 incidences	18 mois × 4	82,7 %
CNBSS-1 (1980) (40 à 49 ans)	Incidences face et profil ³ + examen clinique	12 mois × 5	100 % ⁴

¹ Pas de grille antidiffusante (Fagerberg et coll., 1985 ; Roberts et coll., 1984 ; Shapiro et coll., 1966). Ce point n'est pas toujours précisé dans la description des protocoles.

² Pour les femmes qui signalaient une masse anormale (Fagerberg et coll., 1985).

³ Face et profil, sans grille les premières années (Miller et coll., 1981 ; Yaffe, 1993).

⁴ Ce taux s'explique par la participation volontaire.

L'examen clinique et la mammographie ne sont généralement pas effectués simultanément.

4. Breast Cancer Detection Demonstration Project (1973-1981). 280 000 femmes volontaires, âgées de plus de 35 ans, ont eu chaque année pendant 4 ans un examen clinique et une mammographie avec 2 incidences.

effectuées sans compression mammaire, sans grille, avec une grande distance foyer-film, sur film métallurgique sans écran (Shapiro et coll., 1988). Le HIP et le CNBSS étaient les seuls programmes ayant une périodicité de 12 mois, mais la qualité d'exécution du CNBSS a été très insuffisante pendant ses premières années (Feig, 1994b ; Barnes, 1992 ; Kopans, 1990 ; Warren Burhenne et Burhenne, 1993). Il n'y avait pas de double lecture systématique au début du programme de l'Östergötland (Fagerberg et coll., 1985) ni dans le CNBSS (Baines et coll., 1986). Outre la qualité discutable des mammographies du CNBSS, le principal reproche qui lui est fait est que dans la toute première année de l'étude, 19 cancers au stade le plus agressif ont été décelés dans le groupe dépisté, au lieu de 5 cas similaires dans le groupe témoin. Une si grande disparité à un stade si précoce de l'étude s'expliquerait par l'inclusion dans le groupe dépisté, de la majorité des cancers évolués, incurables, détectés par l'examen clinique initial (Feig, 1994b).

De nombreuses études sont biaisées par le regroupement arbitraire de certaines tranches d'âge, car il accroît artificiellement la différence de fréquence du cancer du sein avant et après 50 ans (Figures 29-3 et 29-4) (Venta et Goodhartz, 1996).

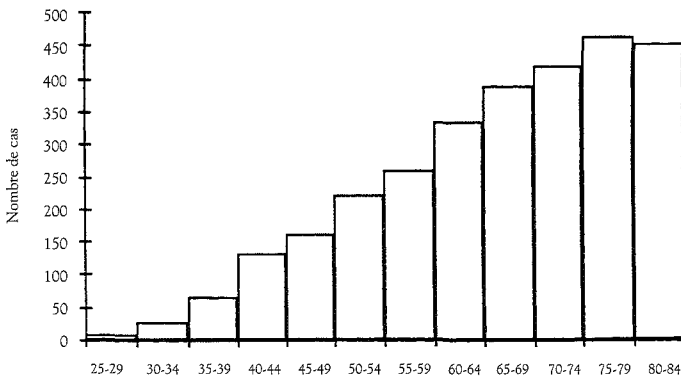


Figure 29-3 Incidence du cancer du sein selon l'âge pour 100 000 années-femmes. Données du programme. Surveillance, Epidemiology and End Results (1984-1988) (SEER, 1991) [1].

Le risque de développer un cancer du sein augmente en fait régulièrement avec l'âge : 1,52 % de 40 à 49 ans ; 2,48 % de 50 à 59 ans ; 3,43 % de 60 à 69 ans (ACS, mars 1997), et la valeur prédictive de la mammographie ne change pas brusquement à l'âge de 50 ans (Kopans et coll., 1996). En se basant sur la fausse assumption de ce brusque changement et en créant arbitrairement un groupe de femmes de moins de 50 ans et un second âgé de 50 ans et plus, on manipule les résultats et l'on en tire de fausses conclusions.

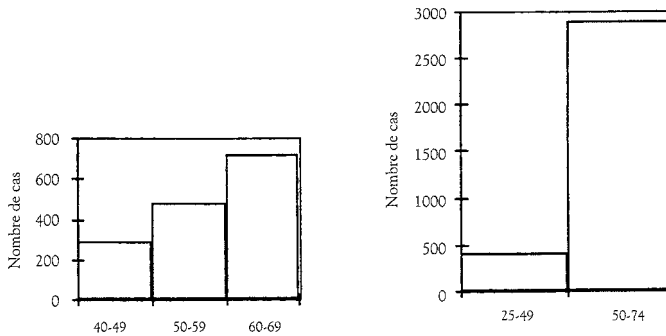


Figure 29-4 Exagération artificielle de la différence de fréquence entre les tranches d'âge, en regroupant arbitrairement les tranches d'âge représentées dans la figure 29-2.

De même que les biais de randomisation, un recul insuffisant pour laisser apparaître la réduction de mortalité⁵ réduit l'efficacité apparente du dépistage chez la femme jeune (Feig, 1994a ; Feig et coll., 1994). Pour qu'une différence apparaisse rapidement, il faut détecter précocement les cancers les plus rapidement évolutifs, ce qui ne peut être réalisé quand la périodicité du dépistage est trop longue. Il faut aussi attendre que les patientes meurent de leurs métastases avant d'observer une différence entre le groupe dépisté et le groupe témoin. De plus, aucun des programmes randomisés n'a un pouvoir statistique suffisant pour que ses résultats puissent être rapidement significatifs pour les femmes les plus jeunes et il en serait d'ailleurs de même pour les femmes plus âgées si on les regroupait par tranches d'âge de cinq ans (Feig et coll., 1996).

Pour le calcul de la baisse de mortalité obtenue grâce à un programme de dépistage mammographique randomisé, il est parfaitement légitime d'inclure les femmes qui y étaient invitées mais n'y ont pas participé et de ne pas se préoccuper du pourcentage de femmes du groupe de contrôle qui ont eu des mammographies par prescription individuelle pendant la durée du programme. Ce mode de calcul n'est pas en revanche approprié pour l'évaluation de l'efficacité de la mammographie dans le diagnostic des cancers. Il convient aussi de souligner que 34 % des années de vie perdues par suite d'un cancer du sein, résulteraient des cancers diagnostiqués avant l'âge de 50 ans (Shapiro et coll., 1988) et que le nombre de femmes atteintes entre 40 et 49 ans est plus élevé que ne le suggèrent les données statistiques, puisqu'en l'absence d'un dépistage dans cette tranche d'âge certains cancers sont détectés plus tard, quand la femme a dépassé l'âge de 50 ans (Kopans, 1995c). En contrepartie, certains estiment qu'une partie du bénéfice apparent du dépistage mammographique chez les

5. La modification de la courbe de la mortalité obtenue grâce au dépistage est plus lente pour les femmes jeunes que pour les plus âgées (Pelikan, 1993).

femmes âgées de 40 à 49 ans est due au diagnostic de cancers détectés quand elles ont dépassé l'âge de 50 ans (De Koning et coll., 1995 ; Flechter, 1997).

Renseignements fournis par les programmes non randomisés de dépistage mammographique du cancer du sein avant l'âge de 50 ans

On peut constater (Tableau 29-II) que les protocoles des dépistages du BCDDP et de l'Université de Californie du nord (UCSF) sont les mieux adaptés aux femmes jeunes. Smart, qui considère que le BCDDP prouve à l'évidence un bénéfice annuel identique pour les femmes âgées de 40-49 et 50-69 ans, insiste sur sa grande sensibilité résultant du très grand nombre de femmes étudiées (93 471 de 40 à 49 ans), de la forte participation (99,4 % au premier dépistage et 86 % au second) et du recul de 14 ans (Smart, 1994). La technique mammographique est bien meilleure que celle du HIP (90 % au lieu de 40 % des cancers détectés étaient visibles radiologiquement). Les taux des cancers de l'intervalle sont pratiquement les mêmes dans les tranches d'âge 40 à 49 ans, 50 à 59 ans et 60 à 69 ans. Le type, les dimensions, le grade des tumeurs ainsi que les taux de mortalité sont également similaires, avec cependant une survie légèrement meilleure pour le groupe le plus jeune. Les résultats plus anciens allaient dans le même sens (Schmitt et Threatt, 1984).

Tableau 29-II Protocoles de quelques programmes de dépistage non randomisés

Programme (année de démarrage)	Méthode	Fréquence	Participation (premier dépistage)
BCDDP (1973) ¹	2 incidences + clinique	12 mois × 4	99,4 %
UCSF (1985) ²	2 incidences + clinique	12 mois × 9	100 %
Uppsala (1988) ³	1 puis 1 ou 2 incidences (pour les seins denses)	18 mois (40-54 ans) 24 mois (> 54 ans)	87 %
Nimègue (1975) ⁴	1 incidence de profil (oblique à partir de 1982)	24 mois × 6	87 % (35-49 ans) 83 % (50-64 ans)

¹ Le taux de participation s'explique par la participation volontaire au dépistage.

² Etude rétrospective de 44.301 mammographies de femmes de 40 à 64 ans (Curpen et coll., 1995).

³ Mammographies effectuées sans grille antidiffusante (Thurjell et Lindgren, 1994).

⁴ D'après Peeters et coll., 1989.

Le dépistage organisé par l'UCSF s'est également montré aussi efficace avant qu'après 50 ans, si l'on compare les dimensions moyennes et le stade évolutif des cancers détectés et le taux des extensions ganglionnaires axillaires et des métastases, les cancers de la femme jeune ayant même en moyenne le pronostic le meilleur (Curpen et coll., 1995).

Le programme d'Uppsala a prouvé la nécessité d'une périodicité courte du dépistage avant 50 ans et l'intérêt de la double incidence mammographique et

de la double lecture. Il a montré comme les deux précédents qu'il n'y a pas de différence substantielle des stades tumoraux avant et après 50 ans. Après 7 ans de recul, le taux de survie cumulatif des patientes atteintes d'un cancer a été de 92 % chez les femmes âgées de moins de 50 ans et de 87 % pour celles ayant plus de 50 ans (Thurfjell et Lindgren, 1996).

Lors du dépistage biennal de Nimègue, le taux des cancers de l'intervalle s'est élevé fortement chez les femmes âgées de moins de 50 ans dans la deuxième année qui a suivi le dépistage (Peeters et coll., 1989), ce qui tend à prouver que sa périodicité était trop longue. Les mauvais résultats de ce programme, en discordance complète avec ceux des autres programmes non randomisés comparables, font douter de la qualité de son protocole (Feig, 1996 ; Kopans, 1994c ; Thurfjell et Lindgren, 1996).

« Online » sur les controverses concernant le dépistage mammographique chez les femmes jeunes (mai 1997)

Malgré la médiocre adaptation des 8 programmes randomisés (y compris l'essai canadien) au dépistage chez les femmes jeunes, leur méta-analyse la plus récente montre une réduction de mortalité significative de 18 % (IC 95 % = 0,71-0,95) pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, et de 26 % (IC 95 % = 0,63-0,88) en regroupant les résultats des 7 programmes randomisés les plus anciens (CNBSS exclus pour les raisons exposées plus haut) (Hendrick et coll., 1997). Les résultats individuels de deux programmes suédois révèlent aussi une réduction significative de la mortalité dans la tranche d'âges 40 à 49 ans. Avec un recul de 11 ans cette réduction est de 44 % (IC 95 % = 0,32-0,98) dans le comté de Gotenburg (Bjurstam et coll., 1997) et de 36 % (IC 95 % = 0,45-0,89) dans le comté de Malmö (Andersson, 1997). Le bénéfice des programmes de dépistage est pourtant calculé sur l'ensemble des femmes à qui il a été proposé et non sur celles qui y ont réellement participé (Kopans, 1994c ; Smart et coll., 1995, conférence de Falun 1996). Qui plus est, d'après l'analyse des cancers de l'intervalle avant et près 50 ans, Feig (1995) considère même que la mortalité aurait dû être semblable dans les 2 tranches d'âge et que, grâce aux améliorations techniques actuelles, la réduction de mortalité pour les femmes âgées de 40 à 49 ans pourrait atteindre 35 %, avec un dépistage annuel par deux incidences (Feig, 1995). En fonction des données actuelles, l'*American Cancer Society* (ACS, 1997) remarque que le dépistage chez les femmes quadragénaires répond aux mêmes critères d'efficacité que ceux qui ont servi de base pour conclure que la mammographie apportait un bénéfice pour les femmes âgées de 50 ans (ACS, 1997).

Un certain nombre d'épidémiologistes et de spécialistes de la médecine préventive continuent cependant à mettre en doute l'efficacité de la mammographie dans la prévention secondaire du cancer du sein avant 50 ans et refusent

a fortiori de prendre en compte les résultats des programmes de dépistage mammographique non randomisés (Fletcher, 1997a,b ; Kelsey et Bernstein, 1996).

Espérant parvenir à un accord international, le *US National Cancer Institute* (NCI) a organisé une conférence de consensus sur le dépistage mammographique pour les femmes de 40 à 49 ans. Elle s'est tenue du 21 au 23 janvier 1997 à Bethesda (Maryland), sous la direction du *National Institute of Health* (NIH), et s'est achevée sur une surprenante conclusion de la part la table ronde chargée d'en tirer les conclusions : « A l'heure présente, les données disponibles ne garantissent pas une recommandation unique s'appliquant à toutes les femmes quadragénaires. Chaque femme doit décider pour elle-même si elle doit avoir une mammographie. » (NIH, 1997). Cette déclaration a été suivie de discussions orageuses (Fletcher, 1997b ; Smith, 1997 ; Taubes, 1997a). Le lendemain, l'ACS a confirmé sa recommandation d'un dépistage mammographique annuel ou biennal à partir de 40 ans, puis a réuni les 8 et 9 mars à Chicago une table ronde d'experts qui a conclu que les femmes quadragénaires devaient avoir des mammographies annuelles. Cette recommandation a été ratifiée le 22 mars. Entre temps, le 5 février 1997, le directeur du NCI, Richard Klausner, avait été convoqué à une audience de la commission du Sénat chargée des affaires juridiques et scientifiques et le Sénat avait demandé au NCI de modifier ses dernières recommandations.

La discussion qui portait sur la capacité du dépistage mammographique à réduire la mortalité par cancer du sein s'est peu à peu déplacée sur le terrain politico-économique et porte maintenant sur des problèmes de coût et d'efficacité et de politique de la santé (Fletcher, 1997a ; Huey, 1997 ; Marwick, 1997).

Les 18 membres du comité consultatif du NCI, le *National Cancer Advisory Board* (NCAB), se sont réunis sur le campus du NIH à Bethesda, sous la présidence de Barbara Rimer, professeur et directrice de la prévention du cancer et du contrôle de la recherche à la Duke University de Durham. Le 27 mars, après un vote à 17 voix contre une, le NCAB a conclu que les preuves étaient suffisantes pour prendre la décision de conseiller de débiter le dépistage à 40 ans (Huey, 1997 ; Taubes, 1997b). A la conférence de presse qui a suivi, le directeur du NCI, Richard Klausner, a déclaré que le NCI acceptait les recommandations du NCAB sur le dépistage mammographique et qu'en conséquence il recommandait le dépistage mammographique tous les ans, ou tous les deux ans, non seulement pour les femmes âgées de plus de 50 ans, mais aussi pour celles de la tranche d'âges de 40 à 49 ans (Christensen ; Huey, *Medscape Women's Health*, mai 1997). Ces directives restent donc légèrement différentes de celles de l'*American College of Radiology* (ACR) et de l'ACS qui recommandent pour la population générale un dépistage annuel, de 40 à 49 ans.

Pour les femmes qui ont un risque de cancer du sein supérieur à la moyenne, et notamment un risque familial, le NCI recommande qu'elles sollicitent l'avis

d'un médecin expert sur la nécessité éventuelle de commencer le dépistage avant 40 ans et sur la fréquence de ce dépistage à partir de 40 ans (Christensen ; Huey, *Medscape Women's Health*, mai 1997). L'indication éventuelle du dépistage mammographique pour les femmes à haut risque génétique n'est donc pas contestée par le NCI.

Problèmes éthiques et pratiques posés par la randomisation du dépistage mammographique chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein

La prise en compte des données des programmes non randomisés devient d'autant plus nécessaire que, chez les femmes âgées de moins de 50 ans, la mise en œuvre d'un nouvel essai randomisé pose des problèmes pratiques et éthiques insurmontables. Elle n'est pratiquement plus envisageable aux États-Unis pour la population générale, selon le rapport de la conférence commune de l'*American Cancer Society*, du *National Cancer Institute* et de l'*International Union Against Cancer* (Eyre et coll., 1995). Une étude menée en Caroline du nord a montré qu'il est quasiment impossible de constituer un groupe témoin cohérent, car 19 % des médecins prescrivent des mammographies entre 30 et 39 ans et 34 % des femmes de cette tranche d'âges ont l'intention d'avoir une mammographie dans l'année en cours (Harris et coll., 1991).

Sans parler des problèmes éthiques qu'elle poserait, la randomisation du dépistage chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein semble encore plus utopique. Une méta-analyse portant sur 50 études a en effet montré que leur perception de leur vulnérabilité au cancer du sein est supérieure à celle de la population générale et que leur recours au dépistage individuel est plus fréquent (McCaul, 1996). Dans ces conditions, on voit mal comment le pouvoir statistique d'une étude serait suffisant pour que l'interprétation de ses résultats soit valable (Eyre et coll., 1995).

Résultats du dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque familial

Si le dépistage mammographique est proposé aux femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein et qui ont un risque relatif de développer très jeunes ce cancer, ce dépistage doit débiter très tôt. Avant l'âge de 35 ans, la mammographie décelest certains cancers non palpables, mêmes non invasifs (Gilles, 1995 ; Jeffries, 1990 ; Sananes, 1996 ; Shaw de Paredes). Dans la population générale, aucune donnée n'existe sur l'efficacité du dépistage mammographique systématique pour les femmes de moins de 40 ans. Leur risque d'être atteintes d'un cancer du sein est encore très faible (De Vathaire et coll., INSERM, 12/2/1997) et ce dépistage ne leur a en conséquence jamais été proposé.

Les premiers résultats d'une étude norvégienne sur le dépistage du cancer du sein chez 537 femmes à haut risque familial, âgées de 20 à 76 ans

(moyenne = 42,5 ans), ont été publiés récemment (Sætersdal et coll., 1996). Le dépistage comportait un examen clinique effectué par un chirurgien expert, une mammographie (avec les incidences complémentaires utiles) et/ou une échographie mammaire et le cas échéant une cytoponction, guidée par les ultrasons ou la stéréo-mammographie pour les lésions non palpables. Au total, huit carcinomes et cinq hyperplasies atypiques ont été détectés, au lieu de 1,6 et 0,3 respectivement attendus dans la population générale. De plus, un carcinome in situ a été découvert. Le nombre de cancers observés a été supérieur aux six cancers attendus en cas de transmission autosomique dominante. L'un des cancers détectés mesurait 2 cm et l'un des 21 ganglions axillaires était métastatique. Tous les autres cancers étaient classés T1-N0-M0. La grande fréquence des hyperplasies atypiques dans la population étudiée suggère aux auteurs qu'il s'agit peut-être de lésions précancéreuses et qu'elles doivent être traitées comme telles.

Effets délétères du dépistage mammographique

Risque carcinogène

En mai 1994, pour l'accréditation des installations de mammographie aux USA, l'*American College of Radiology* a fixé la dose normale pour chaque incidence mammographique à 1,38 mGy, soit 2,8 mGy par sein lors du dépistage standard (Mettler et coll., 1996). Ces valeurs sont dans la moyenne de celles qui sont rapportées dans divers pays (la dose moyenne est comprise entre 0,6 et 4,8 mGy). La relation entre la dose et l'incidence du cancer est probablement linéaire. Cependant les études japonaises sur la mortalité induite par des doses inférieures à 0,5 Gy montrent que l'intervalle de confiance inclut la valeur zéro, bien que le risque théorique de cancer soit significativement plus élevé à tous les âges à partir d'une dose de 0,3 Gy (Mettler et coll., 1996). Gohagan avait évalué le risque carcinogène hypothétique imputable à la mammographie annuelle à partir de 40 ans, avec un examen de base à 35 ans, jusqu'à 150 cancers induits pour 1 million de femmes pour la vie entière (Gohagan et coll., 1986). En 1994 Feig estime que si ce risque existait, il serait de l'ordre de 5 et non 150 cancers (Feig et Hendrick, 1994).

Tous ces chiffres comportent des incertitudes considérables et ils ont été récemment totalement remis en cause (Law, 1995 et 1997). Selon cet auteur, à partir de l'âge de 30 ans et pour des doses d'irradiation de 1 à 2 mGy/film (dose moyenne au milieu d'un sein épais de 4,5 cm), la proportion des femmes pour lesquelles la probabilité d'induire un cancer par la mammographie excéderait la probabilité d'en détecter un par le dépistage triennal est quasiment nulle. Le suivi à long terme des enfants et adolescents dont les seins ont reçu de fortes doses de radiations ionisantes dans leur jeune âge a montré que la radiosensibilité mammaire serait très forte de 0 à 19 ans (Hancock et coll.,

1993 ; Hildreth et coll., 1989 ; Land, 1995 ; Miller et coll., 1989 ; Nash et coll., 1979 ; Tokugana et coll., 1994), puis qu'elle chuterait brusquement de 20 à 29 ans et resterait stable ensuite⁶. Selon Mettler et coll. (1996) qui a calculé le risque et les bénéfices de la mammographie en fonction de l'âge pour des examens annuels de 35 à 75 ans, le bénéfice surpasserait le risque quel que soit l'âge. Il serait 25 fois supérieur au risque pour des examens annuels de 35 à 75 ans et 100 fois supérieurs pour des examens annuels de 50 à 75 ans (Mettler et coll., 1996).

Chez les femmes de 30 à 49 ans héréditairement prédisposées au cancer du sein, le dépistage mammographique systématique annuel poserait cependant un problème si le processus de la carcinogenèse était accéléré par les radiations ionisantes et si les cancers mammaires induits par la mammographie se développaient en majorité parmi elles (Den Otter et coll., 1993 et 1996). Cette hypothèse est particulièrement plausible chez les femmes hétérozygotes pour le gène de l'ataxie-télangiectasie, car leur radiosensibilité cellulaire est accrue (Swift et coll., 1991). Il est également probable que la radio-sensibilité est augmentée dans le syndrome de Li-Fraumeni (gène P53), mais l'hypersensibilité aux rayons X des femmes porteuses des mutations BRCA1 et BRCA2, bien que possible, n'est pas démontrée (Sankaranarayanan et Chakraborty, 1995). Au Japon, le suivi médical des survivantes exposées aux bombardements atomiques avant l'âge de 20 ans, et qui ont fait un cancer du sein avant l'âge de 35 ans, a permis de constater que l'incidence de ce cancer était six fois supérieure à celle observée chez les femmes irradiées plus tardivement, ce qui implique qu'elles pourraient appartenir à un groupe prédisposé génétiquement (Tokugana et coll., 1993). Selon Land (1994), il est possible que dans la même population, un âge plus jeune au moment de la première grossesse ait eu un effet protecteur non seulement contre les cancers spontanés, mais aussi contre ceux où les radiations ionisantes ont un effet inducteur (Land et coll., 1994).

Quoi qu'il en soit, chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer du sein, l'effet bénéfique attendu du dépistage avant 40 ans est nécessairement supérieur à celui qui serait observé dans la population générale, en raison du très fort risque pour ces femmes d'être atteintes très jeunes. Le taux de cancers détectés est en effet beaucoup plus élevé, même en tenant compte des difficultés diagnostiques dans les seins denses. Il n'y a actuellement aucune raison de supposer que le bénéfice obtenu soit insuffisant pour compenser le risque hypothétique, mais probable, de cancers radio-induits dont le dépistage précoce réduirait également la morbidité. Le rapport risque/bénéfice devrait pencher en faveur du bénéfice, si le risque dû aux radiations ionisantes n'est pas élevé de façon disproportionnée (Mettler et coll., 1996).

6. Pour les survivantes, soumises avant l'âge de 20 ans aux explosions atomiques japonaises, le risque relatif de faire un cancer du sein serait treize fois supérieur à celui des femmes non irradiées, au lieu de deux fois plus pour les femmes plus âgées.

L'importance de ce risque reste cependant controversée. Dans une approche théorique et mathématique, Den Otter et coll. (1996) s'autorisent à assimiler la cancérogenèse du sein à celle du rétinoblastome, tout en reconnaissant que leurs calculs sont basés sur des « approximations et des hypothèses » (Den Otter et coll., 1996). Ils émettent entre autres l'hypothèse que la sensibilité du sein pourrait être supérieure, ce qui supposerait que le nombre de mutations nécessaire pour transformer une cellule mammaire serait moins élevé que pour les cellules rétiniennes. Ces affirmations sont contestées par le groupe d'expertise collective de l'INSERM, après consultation d'Ethel Moustaki, spécialiste de radiobiologie, de Dominique Stoppa-Lyonnet, onco-généticienne, de Jean-Marc Cosset, spécialiste du rétinoblastome et de Catherine Bonaiti, spécialiste de la génétique et l'épidémiologie du rétinoblastome. Il n'en reste pas moins que la surveillance mammographique de ces femmes ne doit pas commencer à un trop jeune âge et qu'elle doit être effectuée dans des structures radiologiques offrant les meilleures garanties de qualité dans la détection des cancers, en limitant au minimum le nombre des incidences et la dose de rayons X (Burke et coll., 1997 ; Law, 1997).

Faux diagnostics négatifs

Plusieurs études ont montré que leur taux, qui est voisin de celui des cancers de l'intervalle⁷, est d'autant plus élevé que la femme est plus jeune et que la densité mammaire est plus forte (Feig et coll., 1977 ; Fagerberg et coll., 1985 ; Pelikan et Moscovitch, 1993 ; Reintgen et coll., 1993). Un risque majeur est de rassurer à tort une patiente atteinte d'un cancer et de retarder le traitement de celui-ci. Les faux diagnostics négatifs résultent de la latence radiologique du cancer (cancer invisible), ou d'une erreur de lecture des mammographies (cancer non vu). Ils s'observent plus particulièrement pour les tumeurs d'évolution rapide et de pronostic grave (Ikeda et coll., 1992 ; Johnson et Shekdar, 1995), ce mauvais pronostic étant similaire à tous les âges (Feig, 1995). Le retard au diagnostic peut également être la conséquence d'un diagnostic inexact chez une femme reconvoquée à la suite du dépistage, d'une erreur du pathologiste ou de la récusation par un chirurgien d'une indication opératoire (Burhenne et coll., 1994).

Nous avons vu plus haut comment éviter les erreurs techniques et de lecture du dépistage mammographique et quelles étaient les conditions particulières à respecter en cas de prédisposition génétique au cancer du sein. C'est par leur application rigoureuse qu'il est possible de réduire le nombre des faux diagnostics négatifs, en réduisant celui des cancers « non vus ». Le pronostic des « vrais » cancers de l'intervalle, invisibles radiologiquement au moment du dépistage, semble identique à celui des cancers symptomatiques, diagnostiqués chez les femmes non dépistées (Brekelmans et coll., 1995 ; Burrell et

7. Les cancers de l'intervalle d'évolution rapide, de dimensions inférieures au seuil de visibilité radiologique au moment du dépistage (3 à 4 mm), ne sont pas des faux diagnostics négatifs.

coll., 1996). Pour détecter le plus tôt possible ce type de tumeurs, on ne peut compter, jusqu'à nouvel ordre, que sur la clinique. Il serait peut-être possible d'améliorer la sensibilité du dépistage en le complétant systématiquement ou non par une échographie mammaire ou par une autre méthode d'imagerie, mais cette amélioration reste hypothétique.

Faux diagnostics positifs

Bien qu'on ne puisse mettre sur le même plan l'angoisse d'avoir un compte-rendu mammographique anormal, avec l'anxiété qui en résulte, et l'angoisse de mourir d'un cancer du sein, il est d'autant plus souhaitable d'éviter les faux diagnostics positifs, qu'ils grèvent le coût du dépistage (Lidbrink et coll., 1996). Au premier tour d'un programme de dépistage mammographique systématique, 6 à 7 % des femmes dépistées sont reconvoquées pour un complément d'examen immédiat (Peeters, 1989) et la majorité des problèmes sont réglés avec quelques incidences supplémentaires. Au deuxième tour, la comparaison des clichés successifs réduit par deux le taux des reconvoications (Lidbrink et coll., 1996). La mammographie est responsable d'un plus grand nombre de biopsies avant 50 ans que chez les femmes plus âgées et l'augmentation régulière de sa sensibilité avec l'âge ne fait que refléter celle du taux des cancers (Kopans, 1995b). Les implications médico-légales diminuent la spécificité de la mammographie, particulièrement aux Etats-Unis. Cette spécificité est meilleure dans les pays scandinaves⁸ que dans les pays où le « vagabondage » médical est possible.

Kopans remarque que pour le diagnostic des cancers du sein, la sensibilité de la mammographie est meilleure que celle de l'examen clinique⁹, qu'en se fondant uniquement sur les résultats de ce dernier, le taux de biopsies inutiles serait plus fort et que pour le réduire il serait donc logique de commencer par supprimer l'examen (Kopans, 1995b) ! Parmi les aspects mammographiques interprétés comme nécessitant des explorations complémentaires, une partie seulement correspond à un risque réel. La revue d'un groupe de 26 057 femmes âgées de 30 ans et plus, ayant eu 41 747 mammographies de dépistage d'avril 1985 à septembre 1991, a montré que pour une patiente présentant une anomalie mammographique, la probabilité d'être réellement atteinte d'un cancer dépendait de l'aspect non spécifique, suspect ou typiquement malin de l'anomalie, de l'âge et du contexte familial (Kerlikowske et coll., 1996). La sensibilité de la première mammographie est meilleure que celle des suivantes, car les cancers prévalents sont plus typiques. La spécificité du dépistage s'améliore quand la comparaison avec un examen précédent est

8. 1,5 % des femmes reconvoquées pour une mammographie complète, 0,81 % ayant eu d'autres explorations complémentaires et 0,41 % atteintes d'un cancer du sein dans le programme de Stockholm (Lidbrink, 1996).

9. 25 à 30 % de cancers dans les biopsies demandées d'après l'examen clinique (Moffat, 1990), mais le chiffre varie, comme pour la mammographie, avec « l'agressivité » des lecteurs.

possible, mais elle est similaire à tous les âges. Quand on découvre une anomalie radiologique chez une patiente ayant une parente de premier degré atteinte d'un cancer du sein, la probabilité pour cette patiente d'être atteinte est 2 à 3 fois plus élevée que pour les femmes qui n'ont pas cet antécédent familial. En cas de prédisposition génétique, le risque de faux positif est donc en principe plus réduit pour un examen donné, mais il est plus élevé pour la vie entière en raison de la multiplication des examens.

Une solution pour les radiologistes qui veulent réduire le taux de faux positifs est d'accepter d'augmenter celui des faux négatifs (Feig, 1995). Nous avons vu que la double lecture des mammographies réduisait le nombre des reconvoctions, mais qu'elle pouvait être la source de désaccords sur la conduite à tenir envers les patientes.

Il faut également prendre en compte les faux diagnostics histologiques de malignité. Hurley signale que sur 506 tumeurs de dimensions inférieures à 1 cm classées malignes dans le programme du BCDDP, une étude rétrospective a trouvé 66 lésions bénignes et 22 lésions « frontière » (Hurley et Kaldor, 1992). Cette difficulté très bien connue incite à préconiser la double lecture pour les pathologistes, comme pour les radiologistes.

Traitements trop agressifs du cancer mammaire

Le dépistage mammographique de certains cancers in situ (CIS) ou infiltrants, prouvés histologiquement et qui ne seraient jamais parvenus à un stade clinique tumoral manifeste durant la vie de la patiente, constitue un *biais de sélection des formes de bon pronostic* (*length bias* des Anglo-saxons) (Black et Ling, 1990) (Figure 29-5).

En d'autres termes, la découverte d'un cancer d'évolution lente, chez une patiente qui serait décédée des suites d'une autre affection, n'a pour elle que des conséquences négatives (Rosselli del Turco et Paci, 1993). Le taux de ces « surdiagnostics » est difficile à évaluer. Une étude suédoise citée par Hurley et basée sur des constatations autopsiques a conduit à l'hypothèse que 70 % des cancers du sein restent latents jusqu'au décès. Ce n'est sans doute pas le cas pour les tumeurs rapidement évolutives des femmes porteuses d'un gène de prédisposition. Le fait que tous les CIS évoluent vers l'infiltration est douteux et certains pourraient être biologiquement inactifs (Hurley et Kaldor, 1992). En l'absence de critère permettant de sélectionner ceux qu'on pourrait ne pas traiter, Sananes et coll. (1996) considèrent que la conservation du sein est logique quand l'exérèse est complète, avec un pronostic excellent (Sananes et coll., 1996).

Le dépistage d'un cancer est également dommageable pour une femme qui aurait été guérie par le même traitement si celui-ci avait été effectué plus tard, ce qui est fréquemment le cas pour les CIS. La non-réduction de la mortalité, bien que la durée de survie après le diagnostic soit plus longue constitue un

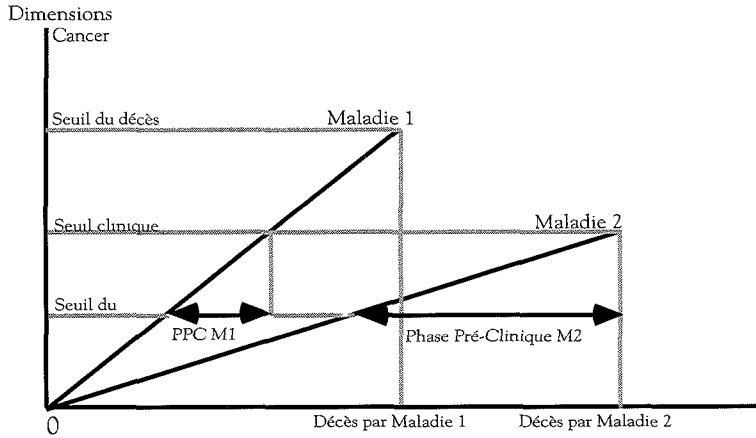


Figure 29-5 Biais de sélection des formes de bon pronostic. Dans les formes lentes (maladie 2), la patiente décède d’une autre affection que le cancer (d’après Black, 1990).

biais *d’avance au diagnostic* (*lead time bias* des Anglo-saxons) (Figure 29-6). La patiente sait plus tôt qu’elle est cancéreuse et en subit plus tôt les inconvénients (Black et Ling, 1990). La fréquence des CIS détectés par la mammographie serait particulièrement élevée chez les femmes jeunes (Peer et coll.,

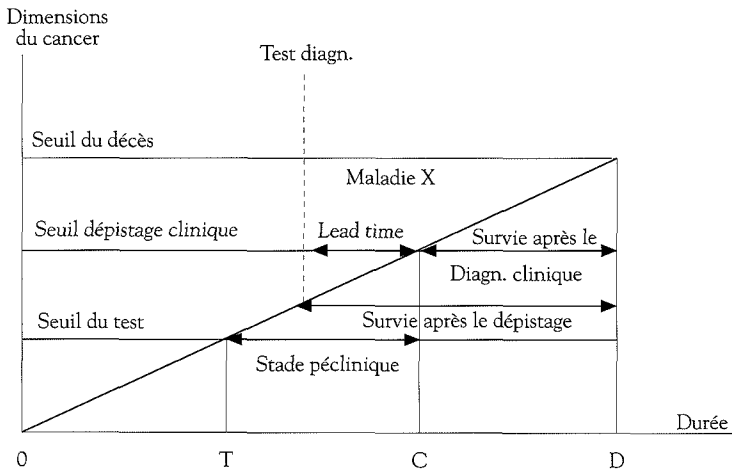


Figure 29-6 Biais d’avance au diagnostic (*lead time bias*). (D’après Black et Ling, 1990).

1996 ; Wazer et coll., 1996), cette affirmation étant cependant contredite par Sananes (1996) pour qui elle est identique à celle de la population générale (Sananes et coll., 1996)¹⁰.

Un rapport du congrès de 1989 de l'*European Organisation for Research on Treatment of Cancer* a noté que dans une population dépistée par la mammographie, la proportion de CIS canalaire est peut-être de 10 à 15 %. Il pourrait même atteindre 59 % (Baker, 1992). Enfin, le traitement des lésions malignes infiltrantes dont l'évolution spontanée aurait menacé la vie de la patiente peut être plus ou moins pénible et mutilant, pour un résultat équivalent sur la survie à long terme.

Attitude à adopter envers les lésions non palpables, probablement bénignes en mammographie

Surveillance de certaines anomalies probablement bénignes

Dans la population générale, parmi les cinq catégories d'anomalies mammographiques définies par l'ACR (1993), seules les anomalies ayant une haute probabilité d'être bénignes (troisième catégorie) peuvent être éventuellement soumises à une simple surveillance périodique. Sickles (1995) en a précisé les caractères :

- groupement de fines calcifications ayant toutes une forme ronde ou ovale, quelle que soit l'incidence ;
- masse solide non palpable, de forme ronde, ovale ou légèrement lobulée, dont l'ensemble du contour est régulier ;
- asymétrie de densité focale, visible sur deux incidences orthogonales, ayant des limites concaves et/ou étant mélangée à de la graisse ;
- diverses anomalies incluant un galactophore unique dilaté (sans écoulement mamelonnaire) et une distorsion tissulaire discrète, sans condensation centrale ;
- multiples lésions (habituellement trois ou plus) *similaires*, soit fines calcifications, soit masses bien limitées, distribuées au hasard dans les deux seins. On peut subdiviser les microcalcifications largement disséminées en deux sous-groupes, selon qu'elles sont dispersées ou regroupées en de multiples foyers ayant tous les mêmes caractères.

La validité de la surveillance de ces anomalies en tant qu'alternative sûre et économiquement efficace au diagnostic tissulaire immédiat (cytoponction, microbiopsie, biopsie chirurgicale) a été établie par plusieurs études prospectives à grande échelle pour la population générale, et plus particulièrement

10. La discordance peut s'expliquer, car il n'y a pas de dépistage mammographique organisé pour les femmes jeunes et leurs CIC sont le plus souvent des découvertes cliniques.

par deux séries comportant chacune plus de 20 000 mammographies, effectuées à l'Université de Californie de San Francisco (UCSF) (Sickles, 1991 et 1994) et à l'hôpital Pereira Rossell de Montevideo (Varas et coll., 1992). Les constatations initiales pour les 33 cancers qui ont été détectés dans ces deux séries par la surveillance des lésions probablement bénignes, ont montré que leur fréquence variait de 0,2 % à 1,4 % suivant le type de l'anomalie (0,7 % en moyenne) (Tableau 29-III).

Tableau 29-III Anomalies mammographiques probablement bénignes et nombre de cancers détectés parmi elles. (D'après Sickles, 1995)

Constatations cliniques	Cas (n = 4 533)	Cancers (n = 33)
Microcalcifications localisées de type bénin	1 338	5 (0,4 %)
Masses solides bien circonscrites	1 692	23 (1,4 %)
Asymétrie locale de densité	502	3 (0,6 %)
Microcalcifications généralisées de type bénin	616	1 (0,2 %)
Masses solides multiples bien circonscrites	329	1 (0,3 %)
Divers	53	0 (0 %)

Bien que ces 33 cancers aient été traités plusieurs mois après leur détection initiale, la surveillance ne semble pas avoir été la cause d'un dommage cliniquement mesurable. Pour les 24 cancers de l'UCSF il n'a pas été observé de récurrence tumorale avec un recul de 7,6 ans. Dans la série de Montevideo, qui avait 23 mois de recul en 1992, un seul des 9 cancers a récidivé de façon évidente, avec des métastases (il s'agissait d'une tumeur T1-N0). Le pourcentage de femmes surveillées a été de 11,2 % à l'UCSF et de 2,6 % à Montevideo et les taux respectifs de cancers dans les biopsies ont été de 38 % et 47 %, sans réduction du taux des cancers de bon pronostic. Le second protocole a une meilleure efficacité apparente, mais, parmi les cancers détectés, 22 % avaient des métastases ganglionnaires axillaires au lieu de 13,3 % chez Sickles.

Chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire, la surveillance des anomalies mammographiques probablement bénignes pose un problème spécifique. Il n'est pas évident que l'on puisse leur appliquer la même stratégie qu'à la population générale, en raison du jeune âge de certaines d'entre elles et de la plus grande évolutivité théorique de leurs lésions malignes. Les microcalcifications sont plus inquiétantes chez les femmes jeunes où la probabilité d'existence d'une dystrophie bénigne est faible (Hermann et coll., 1988). La découverte d'une image ronde, à contour régulier, solide ou latente en échographie doit aussi faire envisager l'éventualité d'un cancer mais, à l'inverse des microcalcifications, la probabilité d'une lésion maligne est d'autant plus faible que la femme est plus jeune (Sickles, 1994).

Une asymétrie tissulaire sans masse palpable n'est qu'exceptionnellement due à un cancer, ce qui peut justifier une simple surveillance (Kopans et coll., 1989). Enfin, le risque qu'un cancer se manifeste par des microcalcifications généralisées de type bénin ou par des nodules solides multiples bien circonscrits est quasiment négligeable (Sickles, 1995).

Cytoponctions et microbiopsies des anomalies probablement bénignes

Une analyse cellulaire ou tissulaire immédiate est toujours préférable à la surveillance si la qualité de celle-ci est incertaine, si la femme est anxieuse, ou si elle désire débiter une grossesse (Sickles et Parker, 1993). En dehors de ces circonstances, la femme porteuse d'un gène de prédisposition au cancer du sein risque quand même de subir un grand nombre de prélèvements mammaires. Le choix entre la surveillance, un prélèvement transcutané ou une biopsie chirurgicale est difficile et n'est pas définitivement évalué, mais la validité de la cytoponction (Fornage et coll., 1992 ; Giuseppetti et coll., 1995) ou de la microbiopsie (Ciatto et coll., 1993 ; Doyle et coll., 1995 ; Liberman et coll., 1995 ; Nguyen et coll., 1996 ; Parker et coll., 1994 ; Rubin et coll., 1995), en tant qu'alternatives à la biopsie chirurgicale a été largement démontrée. A la différence de la cytoponction qui reste un geste simple et bien supporté, la microbiopsie est plus agressive. Elle nécessite une anesthésie locale et une micro-incision, afin d'éviter de souiller le prélèvement par des lambeaux cutanés.

Aux Etats-Unis, les indications du diagnostic tissulaire pré-opératoire sont fortement influencées par des considérations médico-légales locales, car un retard au diagnostic supérieur à 6 mois n'est défendable devant un jury que dans une minorité de cas (Kern, 1994). Il n'est donc pas sûr que ces indications soient directement transposables dans notre système de santé. De plus, les équipes spécialisées nord-américaines utilisent presque toutes des mammographes numériques dédiés aux prélèvements stéréotaxiques, ce qui n'est pas le cas en France où ce type de matériel est encore très peu répandu.

Les microbiopsies sont effectuées, avec des aiguilles de 14 G et un pistolet à longue course, 23 mm. Elles comportent au minimum 4 à 5 prélèvements pour les opacités et plus encore pour les microcalcifications (Brenner et coll., 1996 ; Evans, 1995 ; Gisvold et coll., 1994 ; Liberman et coll., 1995 ; Nguyen et coll., 1996 ; Parker et coll., 1995). Dans une série de 314 microbiopsies, Dershaw et coll. (1996) ont montré que pour optimiser les résultats il avait été nécessaire dans 18 % des cas (56/314), de faire un deuxième prélèvement quand la première microbiopsie avait fait découvrir une atypie canalaire, ou quand il y avait une discordance radio-histologique, un prélèvement insuffisant ou une image de cicatrice radiaire (Dershaw et coll., 1993). Liberman et coll. (1995) considèrent que la découverte d'une hyperplasie canalaire justifie l'indication d'une biopsie chirurgicale (Liberman et coll., 1995). Dans sa série de 21 lésions étiquetées hyperplasies canalaire et opérées secondairement,

l'histologie a en effet décelé 11 carcinomes intracanalaires (52 %) et 3 carcinomes infiltrants (29 %). Enfin, la qualité des résultats dépend beaucoup de l'expérience de l'opérateur (Brenner et coll., 1996 ; Parker et coll., 1994).

MICROBIOPSIES DES MICROCALCIFICATIONS

Parker et coll. (1995) recommandent au moins une dizaine de microbiopsies sur chaque groupement de microcalcifications (Parker et coll., 1995). Un cliché extemporané des carottes prélevées, équivaut à une radiographie de pièce opératoire et permet de confirmer que les calcifications figurent bien dans le prélèvement, ce qui améliore la fiabilité du résultat (Lamarque et coll., 1995 ; Mainiero et coll., 1996). Pour les microcalcifications ambiguës, Contesso et coll. (1995) recommandent la biopsie chirurgicale d'emblée (Contesso et coll., 1995). De même que Liberman et coll. (1995), elle met en effet en doute la fiabilité de l'analyse des lésions frontières sur des prélèvements microbiopsiques, car l'identification de ces lésions est déjà difficile sur une pièce opératoire complète, même pour des pathologistes chevronnés.

CYTOPONCTIONS ET MICROBIOPSIES DES OPACITÉS BIEN CIRCONSCRITES

Pour les opacités bien circonscrites probablement bénignes, la cytoponction ou la microbiopsie peuvent être envisagées avec une meilleure sécurité. Parker a rassemblé les résultats de 20 établissements ayant effectué 6 152 microbiopsies percutanées (Parker et coll., 1994). Parmi les 4 955 lésions considérées comme bénignes après la microbiopsie, 253 ont été opérées dans les six mois sur décision chirurgicale, ce qui a fait découvrir 10 cancers et 27 autres ont été opérées parce que l'anomalie avait augmenté de volume, ce qui a fait découvrir 5 cancers. Le risque de faux diagnostic négatif est 3,15 fois moins élevé pour les nodules bien circonscrits que pour les microcalcifications et est donc globalement assez faible.

Repérage des anomalies non palpables

Le repérage des microcalcifications s'effectue obligatoirement par les techniques radiologiques stéréotaxiques. Les masses non palpables latentes radiologiquement peuvent être directement ponctionnées sous contrôle échographique (Gordon, 1995). Pour les anomalies détectées à la fois par la mammographie et par l'échographie, le choix du meilleur protocole dépend beaucoup des compétences et des habitudes locales. Grâce à la microbiopsie, on économise une intervention chirurgicale chez les patientes qui ont un résultat bénin, mais chez celles qui ont un cancer on aurait évité la microbiopsie en décidant d'emblée d'une exérèse.

Velanovich a effectué une analyse décisionnelle prenant en compte les conséquences des biopsies et de la surveillance sur la durée et la qualité de vie des

patientes et destinée à faciliter l'indication raisonnée de la biopsie immédiate ou de la surveillance à 6 mois des anomalies mammographiques. Cette analyse a montré que pour les femmes jeunes ou ayant des antécédents familiaux majeurs, chez lesquelles un temps de doublement tumoral court est probable, une anomalie ayant 15 % de chances d'être maligne doit être biopsiée immédiatement et que les lésions considérées comme étant à plus faible risque peuvent être soumises à une surveillance à 6 mois, en adaptant la décision aux particularités de la qualité de vie des patientes (Velanovich, 1995).

Il ressort de tous ces éléments que de très nombreux facteurs entrent en jeu dans le choix de la surveillance ou des prélèvements cellulaires et tissulaires des lésions probablement bénignes chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire. La meilleure décision ne peut être prise que dans un cadre très spécialisé et de préférence collégial.

Mammographie numérique - aide automatisée au diagnostic

L'imagerie moderne évolue inéluctablement vers la numérisation. Il en va de même pour la mammographie, avec la numérisation secondaire, la fluorographie numérisée, les plaques photostimulables du type ERLM et les capteurs numériques CCD. La numérisation permet l'acquisition, l'analyse et le transfert à distance des images pour une télé expertise et leur archivage avec les comptes-rendus sur disque optique collectif ou personnel ou sur carte laser. Des logiciels d'aide automatisée au diagnostic sont déjà opérationnels.

Numérisation indirecte (ou secondaire)

La mammographie est lue par une caméra vidéo ou par le faisceau laser d'un scanner, puis le signal est transmis à un convertisseur analogique-numérique. Les possibilités de cette numérisation secondaire sont modestes car elle ne peut rien montrer de plus que ce qui est déjà visible sur le film lui-même (Eyre et coll., 1995). Elles sont limitées par la granularité, le contraste et les propriétés dynamiques du film (D'Orsi et Karellas, 1995).

Mammographie sur écran radio-luminescent à mémoire (ERLM)

Le film mammographique est remplacé par l'ERLM. L'énergie des rayons X est conservée par cet écran « phosphore » sous forme de piège à électrons. La lecture s'effectue par un spot laser qui transforme l'énergie électrique en émission lumineuse. La sensibilité des plaques est identique à celle des films low-dose argentiques classiques, mais leur gamme dynamique beaucoup plus large donne la possibilité de traitements secondaires de l'image, pouvant faire apparaître des calcifications faiblement contrastées dans les seins denses

(Adler et Wahl, 1995 ; Heywang-Köbrunner, 1992), ou au travers des prothèses (Tristant et coll., 1994b). Des ERLM de haute résolution spatiale sont à l'essai au Japon. La résolution des écrans actuels (0,1 mm) est inférieure à celle du film argentique, mais elle convient bien pour les agrandissements radiologiques directs (Adler et Wahl, 1995 ; Tristant et coll., 1994a).

Numérisation directe

L'image se forme en temps réel sur un support photo-luminescent couplé à une caméra CCD. En 1996, on en est encore à un stade expérimental, en raison de la complexité de la réalisation et du prix de revient prohibitif des matériels et du nombre considérable d'informations à traiter puis à stocker. Aucun appareil commercialisé ne couvre un champ suffisant pour montrer le sein en totalité et la résolution spatiale est limitée, mais la gamme de contraste est très supérieure à celle du film argentique. L'image est directement visible sur un écran radioscopique, ce qui facilite la stéréotaxie, la réalisation des microbiopsies ou des cytoponctions dirigées et la mise en place préopératoire des crochets métalliques de repérage. Le temps nécessaire au repérage des anomalies à ponctionner ou à biopsier est bref mais 17 % des images suspectes ne peuvent pas être repérées, en raison de leur localisation inaccessible (Dershaw et coll., 1993).

Aide automatisée au diagnostic

L'aide automatisée au diagnostic offre de très grandes perspectives pour la détection et la caractérisation des microcalcifications, voire des masses anormales. Elle devrait améliorer les performances des radiologistes en réduisant le nombre de faux diagnostics négatifs, car dans environ deux tiers des cas, le cancer qui n'a pas été vu est évident rétrospectivement (Andersson, 1984). Il est possible d'égaliser automatiquement l'exposition de chaque secteur mammaire, quelle que soit sa densité, en balayant le sein par un petit faisceau de rayons X (environ 4 cm²) et la dose d'exposition ne serait pas majorée par le système qui améliorerait la détection des microcalcifications par un facteur 8 et celle des détails architecturaux par un facteur 4 (Plewes et coll., 1995).

- Pour le diagnostic des microcalcifications, le taux de faux positifs peut être réduit en théorie de 50 % par un logiciel informatique qui indique par une flèche le siège des principaux groupes de calcifications ou les entoure dans un cercle et est en théorie capable de différencier les calcifications rondes, présumées bénignes, de celles qui sont allongées, en bâtonnets, a priori suspectes (Doi et coll., 1993 ; Sickles, 1986). La sensibilité de la détection est de 82 à 87 % avec 1 à 4 faux positifs par image, pour des microcalcifications à la limite de la visibilité (Chan et coll., 1988 et 1990 ; Nishikawa et coll., 1995).

- La détection automatique des masses anormales est basée sur leur densité optique, leur forme géométrique et sur les asymétries mammaires. La sensibilité pour l'identification des aspects stellaires serait de 100 % et la spécificité

de 82 % (Kegelmeyer et coll., 1994). Il est également assez facile de détecter les opacités bien circonscrites, mais le diagnostic des densifications tissulaires anormales est encore peu fiable.

- L'analyse automatique des densités mammaires a été proposée pour faciliter le diagnostic des cancers mais son rôle le plus utile est de sélectionner les seins les plus denses, à plus haut risque, pour que ces mammographies soient interprétées par des radiologues experts (Byng, 1996 ; Tahoces et coll., 1995). Pour les femmes prédisposées génétiquement au cancer, il est souhaitable que la première ou la deuxième lecture des mammographies soit faite systématiquement par un expert, quelle que soit la densité du sein, en raison des difficultés diagnostiques, en particulier chez les femmes les plus jeunes.

Echographie mammaire

L'échographie mammaire est une méthode d'imagerie bien adaptée à la femme jeune, puisqu'il s'agit d'une technique non ionisante. Elle est également très utile pour l'analyse des seins denses ou très hétérogènes, en particulier quand l'examen clinique est imprécis. Ses rôles principaux sont d'une part d'établir si une masse découverte par l'examen clinique ou par la mammographie est solide ou liquide, d'autre part de permettre le repérage de certaines masses non palpables et de guider les cytoponctions et les microbiopsies.

Fiabilité et limites de l'échographie

La fiabilité des résultats est très dépendante de la qualité du matériel et de la compétence de l'opérateur. La double lecture n'est pas possible, puisque les documents enregistrés ne représentent qu'une faible partie de ce qui a été vu à l'écran et l'échographie ne peut donc pas être utilisée comme seule méthode de dépistage.

Des critères différentiels malin/bénin ont été testés avec plus ou moins de succès depuis plus de 10 ans (Heywang et coll., 1984 ; Richter et coll., 1995b ; Stavros et coll., 1995). Ils ont une valeur d'orientation mais leur fiabilité est relative. Selon Ciatto, la sensibilité de l'échographie n'est pas affectée par l'âge des patientes, mais elle l'est fortement par les dimensions tumorales et par l'histologie¹¹. Les cancers détectés grâce à la découverte en mammographie de microcalcifications isolées sont en grande majorité latents en échographie¹², mais celle-ci est déterminante pour le diagnostic de nombreux cancers non palpables et latents radiologiquement. Elle est directement responsable

11. 76,1 % des T1 et 87,1 % des T2 et 7,4 % des CCIS au lieu de 83,4 % des CCI-CLI ont une traduction échographique plus ou moins caractéristique.

12. Une étude rétrospective portant sur 79 « petits » cancers a montré que 48/79 (61 %) étaient visibles en échographie, dont un seul des 26 cancers révélés par des microcalcifications isolées.

de quelques cytoponctions, microbiopsies ou biopsies chirurgicales inutiles, mais elle évite celles d'un grand nombre de lésions suspectes cliniquement et radiologiquement (Ciatto et coll., 1994). Chez les femmes à haut risque génétique, une cytoponction ou une microbiopsie dirigées semblent préférables à une simple surveillance, même quand l'aspect échographique d'une masse est très en faveur d'une lésion bénigne.

Les chiffres publiés doivent être interprétés avec prudence. Un grand nombre d'études comparent en effet les résultats de l'échographie à ceux de mammographies de qualité insuffisante, ou sont faites sans comparaison.

Indications de l'échographie chez les femmes à haut risque génétique

Il est assez communément admis que l'échographie devrait être la méthode diagnostique de choix chez les femmes symptomatiques âgées de moins de 30 ans, car elle permet des diagnostics plus précis que la mammographie (Harper et coll., 1981 ; Jackson, 1990 ; Williams et coll., 1986). Les femmes fortement prédisposées génétiquement dès leur jeune âge au cancer du sein ne sont pas dispensées pour autant de la mammographie, bien que sa fiabilité soit insuffisante en raison de la forte densité mammaire de la majorité des patientes non ménopausées. Il est donc justifié de préconiser le dépistage clinique et mammographique, et de le compléter par une échographie chaque fois que ces examens semblent insuffisants pour rassurer temporairement la patiente.

Gordon et Goldenberg (1995) a étudié rétrospectivement les enregistrements des échographies mammaires de 12 706 femmes, dont l'examen avait été demandé après la découverte d'une masse palpable ou après la détection mammographique d'une masse non palpable. Ses résultats montrent que l'échographie peut détecter des cancers occultes en mammographie dans des seins radiologiquement denses et peut faire modifier le protocole thérapeutique quand une deuxième localisation est découverte dans un sein pour lequel on prévoyait un traitement conservateur ou dans le sein controlatéral¹³. L'auteur considère que ce complément d'examen est sans doute à préconiser pour le dépistage chez les femmes à haut risque familial ayant des seins denses. Il recommande également que toute lésion solide détectée incidemment par

Parmi les autres types de cancers, 47/53 (88,7 %) ont été détectés par les ultrasons. Les cancers visibles étaient tous figurés par des masses hypoéchogènes, dont les trois quarts avec atténuation postérieure (Potterton, 1994).

13. Toutes les lésions ont été classées selon qu'elles étaient ou non palpables et visibles ou latentes en mammographie. Certaines masses solides ont été analysées par une cytoponction à l'aiguille fine échoguidée, ou par une biopsie chirurgicale. L'échographie a détecté 1 575 masses solides non palpables et invisibles radiologiquement, ce qui a conduit à effectuer 279 cytoponctions et à découvrir 44 cancers chez 30 patientes (2,8 % des 1 575 masses solides), dont 16 lésions multifocales. Ces 30 patientes avaient toutes des seins denses, 10 avaient une masse d'aspect malin cliniquement et 5 des signes radiologiques de cancer. Les quinze autres patientes avaient des anomalies d'aspect bénin, dont 9 palpables et 6 visibles en mammographie (kystes, FA, condensations tissulaires bénignes).

les ultrasons soit explorée par une cytoponction échoguidée, ou soit attentivement surveillée par des coupes séquentielles (Gordon et Goldenberg, 1995). Chez les femmes ayant des seins très radiotransparents la mammographie est fiable et on peut se dispenser de l'échographie.

Nouveautés en échographie mammaire. Perspectives d'avenir

MÉTHODE DE RICHTER

Une nouvelle méthode échographique de différenciation des nodules bénins et malins bien circonscrits a été récemment décrite en 1995 par Richter et coll. Le sein est comprimé comme par un mammographe, entre une plaque de Plexiglas, perméable aux ultrasons et une plaque d'acier. Le système analyse les modifications des échos et l'augmentation de la vitesse du faisceau ultrasonore à la traversée de la lésion, ainsi que le rehaussement de l'image de la plaque d'acier. La technique a été critiquée car la mesure est sujette à erreur, ce qui nécessite une évaluation prospective avant de la valider cliniquement (Kimme-Smith, 1995). Certains fabricants préparent d'autres appareils où le balayage échographique s'effectue automatiquement sur un mammographe. La compression mammaire est maintenue pendant l'enregistrement des images radiologiques et échographiques sous la même incidence, et l'imagerie est éventuellement complétée par des prélèvements guidés.

SONDES DE HAUTE FRÉQUENCE

La meilleure résolution spatiale des sondes de haute fréquence facilite la différenciation des nodules solides et liquides ainsi que la détection des cancers infracliniques pouvant mesurer moins de 1 cm de diamètre. Les sondes multifréquences à large bande se généralisent. La fréquence centrale est de 5 MHz. En la faisant varier de 3 à 10 MHz, on couvre en grande partie les indications habituelles de l'imagerie bidimensionnelle et du Doppler. Les sondes de très haute fréquence (15 à 20 MHz) produisent les meilleures images des tissus très superficiels (Casier et Ghomary, 1996). Avec des fréquences de 13 MHz, 80 % des seins peuvent être explorés, l'unique limite de la méthode étant la détection des lésions profondes dans les seins volumineux (Maestro et coll., 1995).

ECHOGRAPHIE DOPPLER COULEUR

Les tumeurs sécrètent des facteurs angiogéniques qui favorisent l'apparition de néovaisseaux, de shunts artério-veineux, de lacs veineux et d'une hypervascularisation périphérique (Cosgrove et coll., 1990 ; Dock, 1993 ; Watt et coll., 1986). Pour mettre ces phénomènes en évidence, plusieurs équipes ont testé successivement le Doppler continu (Burns et coll., 1982), le Doppler

pulsé (Jackson, 1988 ; Piccoli, 1992) et le Doppler couleur (DC) (Balumaestro, 1994 ; Bergonzi et coll., 1990 ; Cosgrove et coll., 1993 ; Dixon et coll., 1992 ; Fournier et coll., 1992). Les études histologiques révèlent que les signaux Doppler détectés par l'échographie Doppler couleur sont corrélés avec la néovascularisation anarchique pénétrant la lésion depuis sa périphérie et faite de vaisseaux sanguins à paroi amincie et de larges shunts artérioveineux (Lee et coll., 1996), mais l'ensemble de l'angiogenèse tumorale constatée par les pathologistes ne peut pas être mise en évidence, en raison du très faible calibre de cette néovascularisation.

Actuellement, le DC ne semble pas intervenir de façon significative dans la différenciation des tumeurs malignes et bénignes et dans les décisions thérapeutiques¹⁴. Chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer, de même que dans la population générale, la présence d'un signal DC dans les cancers du sein au stade T1, en suggérant une dissémination précoce du cancer, peut avoir une importante signification clinique en détectant ceux de petites dimensions, apparemment récents, mais agressifs (Lee et coll., 1996). Le DC peut aussi être utile pour localiser les cancers occultes révélés par une métastase axillaire (Lee et coll., 1996), pour détecter les tumeurs intra et parakystiques (Bokobsa et coll., 1994), et pour l'analyse des nodules apparus sur les prothèses (Tristant et coll., 1994b). L'existence d'un signal DC dans un carcinome canalaire invasif serait un élément pronostique défavorable (Sterns et coll., 1996). La valeur prédictive serait intéressante au cours de la surveillance des cancers mammaires sous chimiothérapie, car elle devancerait de 4 semaines la régression clinique et échographique (Maestro et coll., 1995). Enfin, l'imagerie tridimensionnelle apparaît en DC, ce qui fait envisager de l'utiliser en écho-angiographie (Casier et Ghomary, 1996).

ECHOGRAPHIE SOUS PRODUIT DE CONTRASTE

Le développement des examens sous produit de contraste permettrait de diminuer les bruits de paroi au cours des examens réalisés par le mode « Doppler énergie » et de visualiser les flux lents dans les vaisseaux de faible calibre, ce qui améliorerait la détection et l'étude de la vascularisation des tumeurs (Casier et Ghomary, 1996). Le délai de mise en service de ces systèmes est incertain, notamment en raison de leur coût, mais ils sont très prometteurs et pourraient concurrencer l'IRM.

IRM mammaire

Les performances de l'IRM mammaire, à l'origine très décevantes, ont été totalement transformées en 1985 par l'utilisation conjointe d'une antenne de

14. Pour le diagnostic des cancers, la sensibilité du DC est chiffrée, selon les séries publiées, de 68 à 98 % et sa spécificité de 43 à 97 %, les discordances s'expliquant par les variations dans les matériels et la technique des opérateurs (Maestro, 1995).

surface et d'une substance paramagnétique (gadolinium). De même que pour le Doppler couleur, cette technique est fondée sur la propriété qu'ont les tumeurs de sécréter des facteurs angiogéniques qui stimulent la néovascularisation. Il en résulte une prise de contraste et un rehaussement de l'image paraissant presque constant, à l'origine pour les tumeurs malignes (Heywang et coll., 1986).

Sensibilité de l'IRM pour le diagnostic des cancers

En 1992, Kaiser fait état de résultats extraordinaires de l'IRM dans le diagnostic et la différenciation des lésions mammaires¹⁵ (Kaiser, 1992). A la même époque, Harms chiffre la sensibilité de la mammographie à 55 % et celle de l'IRM à 94 % (Harms et coll., 1993). D'autres travaux récents confirment qu'elle est excellente, ce qui permet de détecter des cancers non palpables (Gilles et coll., 1994), ou latents en imagerie conventionnelle, et d'évaluer les groupes de microcalcifications découverts par la mammographie (Gilles et coll., 1996). Les faux négatifs ne sont pas toujours explicables. Certains sont attribués à des artefacts, aux défauts d'exploration de certains secteurs (gaps), et aux erreurs d'interprétation (Heywang-Köbrunner et coll., 1994). Leur taux réel est de l'ordre de 5 % (Weinreb et Newstead, 1995).

Spécificité de l'IRM

Dans les publications récentes, la spécificité de l'IRM varie selon les auteurs de 40 à 70 % (Gilles et coll., 1995 ; Harms et coll., 1993 ; Heywang-Köbrunner, 1994). Ce résultat assez moyen n'est pas surprenant, car l'angiogénèse, qui prédomine à la périphérie des tumeurs malignes, existe également dans certaines tumeurs bénignes (Heywang et coll., 1987). En principe, les cancers sont rehaussés rapidement par le gadolinium (2 mn) alors que les lésions bénignes le sont plus lentement (8 mn), mais certaines tumeurs malignes ont un rehaussement lent. De nombreux cancers ont été décrits comme ayant un rehaussement localisé et irrégulier ou le long d'un canal mais le rehaussement diffus peut s'observer dans les lésions malignes et bénignes (Adler et Wahl, 1995). Pour que l'IRM soit efficace, il faut des images de haute résolution en trois dimensions et un temps d'acquisition rapide. Les méthodes supprimant la graisse de l'image sont utiles.

Indications de l'IRM

La technique est très prometteuse mais est encore adolescente et l'IRM ne peut être choisie comme seule méthode d'imagerie mammaire. C'est un examen de troisième intention, dont les indications actuelles, encore en évaluation, sont les problèmes difficiles. Les protocoles d'études ne sont pas harmonisés. Il n'y a pas de contrôle de qualité et l'interprétation des images est à

15. Sensibilité = 97,3 %, VPP = 83,7 %, VPB = 99,7 %, Spécificité = 96,1 %.

améliorer (Weinreb et Newstead, 1994). Des problèmes se posent en raison de la multiplicité des techniques spécifiques d'un modèle ou d'une marque de machine, du manque de consensus sur les techniques optimales et les principes de l'interprétation.

Malgré ces réserves, l'IRM a le mérite de différencier les récidives des cicatrices radiaires et des masses palpables d'origine indéterminée (Gilles et coll., 1993). Elle semble plus fiable que la mammographie et l'échographie mammaire pour la mise en évidence des localisations multiples et de l'extension réelle des tumeurs (Boetes et coll., 1995). Elle est utile pour l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie dans les grosses tumeurs du sein (Gilles et coll., 1994b) et pour le diagnostic des lésions infracliniques (Adler et Wahl, 1995 ; Gilles et coll., 1994a et 1995 ; Heywang-Köbrunner et coll., 1994).

IRM et dépistage du cancer du sein

Pour le groupe de travail sur l'IRM de la Conférence commune de l'ACS, du NCI et de l'*International Union Against Cancer* sur la faisabilité d'une étude du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans (20-21 avril 1994), « il n'est pas évident que l'IRM puisse jouer un rôle dans le dépistage au cours de la prochaine décennie et il ne serait pas judicieux de l'inclure dans un programme d'étude, car elle pourrait donner de faux espoirs ». Des questions majeures se posent à propos de son taux élevé de faux diagnostics positifs l'IRM. En raison de la nécessité d'injecter du gadolinium par voie intraveineuse, mammaire est coûteuse et probablement mal acceptable pour le public (Eyre et coll., 1995).

Weinreb considère également qu'on ne peut pas sérieusement prétendre que l'IRM est capable de remplacer maintenant ou dans un futur proche la mammographie pour le dépistage du cancer du sein dans la population générale, mais qu'une de ses indications potentielles est la surveillance des femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein, son utilisation dans ce contexte restant purement spéculative et nécessitant une étude coût-efficacité attentive (Weinreb et Newstead, 1994). En raison de sa grande sensibilité, qui semble être peu influencée par les dimensions tumorales, l'IRM permet quasiment d'éliminer l'éventualité d'une lésion maligne quand il n'y a pas de rehaussement par le gadolinium, tout en explorant la totalité du parenchyme mammaire. On peut donc espérer l'utiliser pour réduire le nombre des actes opératoires, ce qui peut s'avérer très utile chez les femmes à haut risque.

IRM « interventionnelle »

Bien qu'il soit possible d'effectuer des prélèvements guidés par l'IRM (Fischer et coll., 1994 ; Gorczyca et coll., 1995 ; Sittek et coll., 1996), il n'est pas aisé

d'affirmer qu'une anomalie décelée a bien été biopsiée, ce qui a une importance cruciale au cours du dépistage. Selon Muller¹⁶, pour effectuer une cytoponction ou une microbiopsie d'une anomalie suspecte au cours d'une IRM, il faut que la lésion mesure au moins 10 mm et qu'elle ne soit pas située trop près du gril costal (Muller, 1996). De plus, la technique peut être mise en échec par des artefacts dus au matériel de ponction ou à la mobilité de la patiente.

Mammographie optique

Les prototypes des mammographes optiques modernes reprennent les principes de l'ancienne transillumination (Leggett, 1996). Le sein est traversé par un faisceau lumineux émis par des diodes laser de faible puissance, détecté du côté opposé par une photodiode. Le système qui tient compte de l'épaisseur et l'hétérogénéité du sein, amplifierait le contraste des tissus cancéreux en raison de l'augmentation des flux sanguins résultant de l'angiogenèse tumorale. L'interprétation des images est faite automatiquement, d'après les données numériques, ce qui évite toute subjectivité.

Diagnostic électrophysiologique du cancer du sein

La mesure de la bio-impédance électrique des tissus mammaires a été proposée pour la détection et le diagnostic différentiel des tumeurs (Morimoto et coll., 1990 ; Piperno et coll., 1990 ; Surowiec et coll., 1988). On les détecte en mesurant à la peau des différences de potentiel, car elles modifient l'hydratation des tissus mammaires et la perméabilité de la membrane cellulaire, ce qui produit des variations significatives de l'impédance électrique. Dans les deux systèmes qui sont actuellement expérimentés en France, les appareils fonctionnent comme un électrocardiogramme, avec des électrodes réceptrices à la peau.

Le système Biofield®, dont les résultats ne sont pas encore publiés, est testé dans une étude multicentrique européenne prospective en double aveugle, dans 5 pays et 8 centres, dont l'Institut Gustave Roussy. La taille des lésions n'est pas un facteur limitant, le gradient étant plus marqué autour d'un petit cancer que d'un gros. La méthode, qui est indolore et non toxique, donne un index rattaché à une rapidité de prolifération cellulaire et les résultats peuvent être interprétés sans aucune connaissance particulière, le but étant de donner une réponse binaire par oui ou par non. La sensibilité pour le diagnostic des cancers serait bonne, avec une médiocre spécificité. Il semble donc s'agir d'une nouvelle technique aussi simple qu'efficace, qui pourrait transformer complètement la façon d'étudier les cancers du sein.

16. Communication orale au Congrès.

Le T-Scan®, de conception assez voisine de celle du système Biofield, mesure avec une électrode à la surface du sein les courants électriques de faible intensité et produit en temps réel une image basée sur les variations locales de l'impédance électrique. Son objectif est de servir au dépistage des cancers latents, mais les résultats ne sont pas définitivement validés par des études multicentriques.

Si la sensibilité du diagnostic électrophysiologique des cancers du sein était confirmée, cette méthode n'utilisant pas les radiations ionisantes serait très utile pour les jeunes femmes à haut risque, mais son intégration aux protocoles de dépistage n'est pas encore à l'ordre du jour.

Médecine nucléaire

Le mérite principal de la médecine nucléaire, dont la place en imagerie mammaire reste encore à définir, est de prendre en compte des phénomènes biologiques qui échappent aux autres méthodes d'imagerie.

Tomographes à émission de positons (PET)

Le PET forme une image à partir des rayons gamma émis par des radio-pharmaceutiques marqués au C^{11} ou à l' O^{15} , administrés par voie intraveineuse. La méthode sert à évaluer le flux sanguin ou l'utilisation et l'extraction d'oxygène par la tumeur (Beaney et coll., 1984). Il est possible de détecter de petits cancers hormono-dépendants, d'apprécier les récepteurs hormonaux et de prédire si un cancer va répondre au traitement en utilisant comme traceur le 18F-fluoro-17- β -estradiol, ce dont l'imagerie traditionnelle n'est pas capable (Dehdashti et coll., 1991 ; McGuire et coll., 1991), mais la spécificité est imparfaite car des récepteurs stéroïdiens sont aussi présents dans de nombreuses pathologies bénignes (dysplasies proliférantes) (Heywang-Köbrunner, 1992).

On peut aussi utiliser des marqueurs tels que le GLUT1 (*Glucose Transport Molecule*), le Fluoro 18 -désoxy-glucose (FDG) et le C^{11} -méthionine, en comparant leur métabolisme dans les cancers primitifs du sein et dans les tissus normaux (Wahl et coll., 1991). En raison de l'élimination par voie urinaire du marqueur radioactif, l'organe critique pour le FDG est la vessie, ce qui limite son utilisation aux femmes âgées (Kopans, 1995a).

L'inconvénient majeur du PET est la complexité et le coût élevé des examens, la faible période des traceurs radioactifs et le faible nombre d'appareils disponibles. Les patientes sont exposées à une irradiation corps entier, ce qui limite ses applications qui restent expérimentales en pathologie mammaire car leur efficacité clinique n'est pas prouvée (Kopans, 1995a).

Emetteurs de simples photons (SPET)

Des anticorps monoclonaux marqués au Tl^{201} ou au Tc^{99m} sestamibi, réactifs vis-à-vis des cancers mammaires, ont permis de localiser et de fournir des

images de nombreux cancers primitifs et de foyers métastatiques (Ryan, 1988). Leur sensibilité semble bonne (Campeau et coll., 1992 ; Khalkhali, 1994 ; Stuntz et coll., 1995). La précision de la lymphoscintigraphie mammaire au Tc^{99m} sestamibi pour la détection des métastases ganglionnaires axillaires est voisine de celle des ultrasons (Lam et coll., 1996). Après avoir injecté quelques μCi du marqueur au voisinage du site tumoral, il est possible de détecter la radioactivité dans le ganglion « sentinelle » axillaire, vers lequel s'effectue préférentiellement le drainage lymphatique et où apparaissent les premières métastases (Kopans, 1995a ; Reintgen et coll., 1995), mais la méthode revient assez cher, ce qui limite son usage.

Spectroscopie par résonance magnétique

Des expériences menées in vivo avec le P^{31} ont montré que la spectroscopie par résonance magnétique est capable de déceler des modifications du métabolisme phosphorique dans certains cancers de grandes dimensions, mais les séries étudiées sont limitées et les résultats sont discutés par certains auteurs. A condition de résoudre les problèmes techniques qu'elles posent, les spectroscopies au C^{13} ou protonique, dont la définition serait meilleure, pourraient aussi devenir intéressantes (Heywang-Köbrunner, 1992).

Conclusions

En l'état actuel des techniques de dépistage, la surveillance clinique et paraclinique des femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire ne permet de réduire qu'en partie la mortalité due à cette affection. Elle constitue cependant une alternative raisonnable à la prévention chirurgicale, dont les inconvénients majeurs sont l'irréversibilité, la morbidité et l'importance du préjudice esthétique, la femme n'étant pas pour autant à l'abri d'un cancer mammaire (Eldar et coll., 1984 ; Hyland, 1985 ; Pennisi et coll., 1977). Le choix de la surveillance est une option à long terme. On peut espérer voir apparaître dans les décennies à venir des améliorations décisives des méthodes diagnostiques et thérapeutiques, voire de la prévention du cancer du sein.

Les modalités de la surveillance doivent être choisies en tenant compte de l'âge et de la morphologie. Pour dépister les cancers au stade où ils sont définitivement curables, plusieurs conditions sont indispensables :

- la surveillance clinique et paraclinique doit débuter tôt : 5 ans avant l'âge où un cancer du sein a été découvert chez la parente du premier degré atteinte la plus jeune, ou de toutes façons vers l'âge de 30 ans ;
- si l'on préconisait l'auto-examen du sein, celui-ci devrait être enseigné très tôt (vers l'âge de 20 ans) et être effectué au moins tous les trois mois. Il permettrait peut-être de déceler quelques cancers de l'intervalle encore curables, mais le bénéfice en terme de mortalité reste hypothétique ;

- les mammographies doivent être annuelles pour les femmes non ménopausées ou ayant des seins denses. Il n'est pas évident qu'on puisse réduire cette périodicité à deux ans chez la femme ménopausée, malgré le ralentissement théorique de la vitesse de croissance tumorale ;
- dans tous les cas des critères précis sont à respecter pour le dépistage mammographique :
 - conditions techniques et contrôle de qualité rigoureux,
 - deux incidences (face et oblique externe) au premier examen, éventuellement une seule incidence oblique externe pour les examens suivants, à condition que le sein soit radiotransparent et qu'on puisse comparer les mammographies successives, ce qui est de toutes façons toujours utile,
 - contrôle de l'état clinique par le radiologiste qui interprète la mammographie,
 - première lecture immédiate, puis double lecture systématique des films (à moyen terme, l'aide automatisée au diagnostic devrait réaliser cette double lecture avec une fiabilité satisfaisante),
 - comparaison systématique avec les examens précédents.

A l'issue de l'examen clinique et mammographique, pour accélérer la prise des décisions, il semble logique que le radiologiste effectue d'emblée les incidences mammographiques complémentaires et l'échographie mammaire lorsqu'il les juge nécessaires. En résolvant immédiatement les cas les plus simples et notamment en différenciant les kystes des nodules solides, on évite en effet aux patientes des frayeurs inutiles (Fentiman, 1988).

En cas de découverte d'une anomalie mammographique, selon que la bénignité ou la malignité est probable (catégories 3 à 5 de la classification de l'ACR), la décision de surveiller la patiente ou de procéder à des investigations complémentaires doit reposer sur un accord collégial.

- Le dépistage radiologique est systématiquement complété par un examen clinique médical semestriel, dont le rôle est de détecter si possible les cancers de l'intervalle.
- L'échographie mammaire est indiquée lorsque la fiabilité de l'examen clinique et mammographique semble insuffisante, ou chez les très jeunes femmes pour préciser la nature solide ou liquide d'un nodule découvert avant qu'elles n'aient atteint l'âge du dépistage mammographique systématique. Il est également logique de l'associer systématiquement à la mammographie chez les femmes ayant des seins denses, cette particularité morphologique constituant un risque supplémentaire de développer un cancer.
- L'IRM ne peut pas être choisie comme seule méthode d'imagerie, car elle ne détecte pas les microcalcifications et son coût actuel est très élevé. En raison de sa grande sensibilité, on peut y avoir recours pour réduire le nombre des biopsies ou pour rechercher les cancers multifocaux.
- Les autres techniques sont plus ou moins prometteuses. La plus séduisante, encore en évaluation, est l'échographie Doppler couleur sous produit de

contraste. De même que l'IRM ou certaines techniques de médecine nucléaire, elle visualiserait en effet les flux lents dans les vaisseaux de faible calibre résultant de l'angiogenèse tumorale. Le prix de revient de cette échographie est compétitif et les prélèvements guidés sont faciles. Le diagnostic électrophysiologique semble ouvrir des perspectives intéressantes, mais son efficacité reste à confirmer.

BIBLIOGRAPHIE

SEER Cancer Statistics Review. 1973-1991. Tables and Graphs, National Cancer Institute. *NIH Publ* 1991 **91-2789** : Table II-40

American College of Radiology. *Breast Imaging Reporting and Data System*, Reston, VA : American College of Radiology, 1993

American Cancer Society. *Workshop on guidelines for breast cancer detection*. Chicago, march 7-9, 1997. In : Internet : 1997

Breast cancer screening for women ages 40-49. NIH consensus Statement Online 1997 January 21-23 [cited year, month, day]. 1997 **15(1)** : in press

ADLER DD, WAHL RL. New methods for imaging the breast : techniques, findings, and potential. *Am J Roentgenol* 1995 **164** : 19-30

ANDERSSON I. What can we learn from interval carcinomas ? In : S Brüner, B Langfeldt, P Andersen : *Early detection of breast cancer*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, Tokyo, 1984, 161-163

ANDERSSON I. Results from the Malmö breast screening trial. In : *Program and abstracts. NIH Consensus development conference : breast cancer screening for women ages 40-49*. National Institute of Health, Bethesda, Washington, D.C., 1997

ANDERSSON I, HILDELL J, MÜHLOW A, PETERSSON H. Number of projections in mammography : influence on detection of breast disease. *Am J Roentgenol* 1978 **130** : 349-351

ANTTINEN I, PAMILO M, SOIVA M, ROIHA M. Double reading of mammography screening films--one radiologist or two ? *Clin Radiol* 1993 **48** : 414-21

BAINES CJ, MCFARLANE DV, MILLER AB. Sensitivity and specificity of first screen mammography in 15 NBSS centres. *Can Assoc Radiol J* 1988 **39** : 273-6

BAINES CJ, MCFARLANE DV, MILLER AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the National Breast Screening Study. *Invest Radiol* 1990 **25** : 971-976

BAINES CJ, MCFARLANE DV, WALL C. Audit procedures in the National Breast Screening Study : mammography interpretation [published erratum appears in *J Can Assoc Radiol* 1987 Mar ; 38(1) : 59]. *Can Assoc Radiol J* 1986 **37** : 256-60

BAKER LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project : five year summary report. *Cancer* 1982 **32** : 194-225

BALU-MAESTRO C. Place actuelle de l'échographie Doppler en mastologie. *J Le Sein* 1994 **4** : 188-191

BARNES D. Mammographers blast cancer screening study. *Diagn Im Int* 1992 **8** : 43-48

BASSETT LW, BUNNELL DH, JAHANSHAHI R, GOLD RH, ARNDT RD, LINSMAN J. Breast cancer detection : one versus two views. *Radiology* 1987 **165** : 95-97

BASSETT LW, GOLD RH. Breast radiography using the oblique projection. *Radiology* 1983 **149** : 585-587

BASSETT LW, HIRBAWI IA, DEBRUHL N, HAYES MK. Mammographic positioning : evaluation from the view box. *Radiology* 1993 **188** : 803-806

BASSETT LW, YSRAEL M, GOLD RH, YSRAEL C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology* 1991 **180** : 831-5

BEAM CA, LAYDE PM, SULLIVAN DC. Variability in the interpretation of screening mammograms by US radiologists. Finding from a national sample. *Arch Intern Med* 1996 **156** : 209-213

BEANEY R, LAMMERTSMA A, JONES T, MCKENZIE C, HALNAN K. Positron emission tomography for in vivo measurement of regional blood flow, oxygen utilization, and blood volume in patients with breast carcinoma. *Lancet* 1984 **8369** : 131-134

BERGONZI LW, CALLIADA F, PASSAMONTI C, CAMPANI R, BOTTINELLI O, GENOVESE E, BOZZETTI E, CORSI G, LEONI P, BOZZINI A. Il contributo del color Doppler nella valutazione echografica dei noduli mammari. *Radiol Med (Torino)* 1990 **79** : 178-181

BJURSTAM N, BJORNEL L, DUFY SW. The Gothenburg breast cancer screening trial : results from 11 years follow-up. In : *Program and abstracts. NIH Consensus development conference : breast cancer screening for women ages 40-49*, National Institute of Health, Bethesda, Washington, D.C., 1997

BLACK WC, LING A. Is earlier diagnosis really better ? The misleading effects of lead time and length biases. *Am J Roentgenol* 1990 **155** : 625-30

BOETES C, MUS RD, HOLLAND R, BARENTSZ JO, STRIJK SP, WOBBS T, HENDRIKS JH, RUYS SH. Breast tumors : comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995 **197** : 743-7

BOKOBSA J, ELBAZ J, BENMUSSA M, TRISTANT H. Evaluation de l'échographie Doppler couleur dans les tumeurs intra et parakystiques du sein (à propos de 12 cas). *Gynécologie* 1994 **2** : 2-6

- BOYD NF, BYNG JW, JONG RA, FISHELL EK, LITTLE LE, MILLER AB, LOCKWOOD GA, TRITCHLER DL, YAFFE MJ. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995a **87** : 670-675
- BOYD NF, FISHELL E, JONG R, MACDONALD JC, SPARROW RK, SIMOR IS, KRIUKOV V, LOCKWOOD G, TRITCHLER D. Mammographic densities as a criterion for entry to a clinical trial of breast cancer prevention. *Br J Cancer* 1995b **72** : 476-479
- BREKELMANS CT, PEETERS PH, DEURENBERG JJ, COLLETTE HJ. Survival in interval breast cancer in the DOM screening programme. *Eur J Cancer* 1995 **31** : 1830-1835
- BRENNER RJ, FAJARDO L, FISHER PR, DERSHAW DD, EVANS WP, BASSETT L, FEIG S, MENDELSON E, JACKSON V, MARGOLIN FR. Percutaneous core biopsy of the breast : effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 1996 **166** : 341-6
- BRISSEON J. Family history of breast cancer, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Epidemiology* 1991 **2** : 440-444
- BRYAN S, BROWN J, WARREN R. Mammography screening : an incremental cost effectiveness analysis of two view versus one view procedures in London. *J Epidemiol Community Health* 1995 **49** : 70-8
- BURHENNE HJ, WARREN BURHENNE L, GOLDBERG F, HISLOP TG, WORTH AJ, REBBECK PM, KAN L. Interval breast cancers in the Screening Mammography Program of British Columbia : analysis and classification. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 1067-71
- BURKE W, DALY M, GARBER J, BOTKIN J, KAHN JO, LYNCH P, MCTIERNAN A, OFFIT K, PERLMAN J, PETERSEN G, THOMSON E, VARICCHIO C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997 **26** : 997-1003
- BURNS PN, HALLIWELL M, WELLS PNT. Ultrasonic Doppler studies of the breast. *Ultrasound Med Biol* 1982 **8** : 127-143
- BURRELL HC, SIBBERING DM, WILSON ARM, PINDER SE, EVANS AJ, YEOMAN LJ, ELSTON CW, ELLIS IO, BLAMEY RW, ROBERTSON JFR. Screening interval breast cancers : mammographic features and prognostic factors. *Radiology* 1996 **199** : 811-817
- BYNG JW, BOYD NF, FISHELL E, JONG RA, YAFFE MJ. Automated analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol* 1996 : 909-923
- BYRNE C, SCHAIRER C, WOLFE J, PAREK N, SALANE M, BRINTON L, HOOVER R, HAILE R. Mammographic features and breast cancer risk : effects with time, age and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1622-29
- CAMPEAU R, KRONEMER K, SUTHERLAND C. Concordant uptake of ^{99m}Tc-sestamibi and Tl-201 in unsuspected breast tumor. *Clin Nucl Med* 1992 **17** : 936-937

- CASIER P, GHOMARI M. L'échographie. *J Radiol* 1996 **77** : 46-50
- CHAN HP, DOI K, VYBORNY CJ, LAM KL, SCHMIDT RA. Computer-aided detection of microcalcifications in mammograms. Methodology and preliminary clinical study. *Invest Radiol* 1988 **23** : 664-71
- CHAN HP, DOI K, VYBORNY CJ, SCHMIDT RA, METZ CE, LAM KL, OGURA T, WU YZ, MAC MAHON H. Improvement in radiologist's detection of clustered microcalcifications on mammograms : the potential of computer-aided diagnosis. *Invest Radiol* 1990 **25** : 1102-1110
- CHRISTENSEN D. NCI changes mammogram policy for women in their 40. Medscape Women's Health. Internet : <http://www.medscape.com>. 1997 **4(5)**
- CIATTO S, CATARZI S, MORRONE D, ROSSELLI-DEL-TURCO MR. Fine-needle aspiration cytology of non palpable breast lesions : US versus stereotaxic guidance. *Radiology* 1993 **188** : 195-198
- CIATTO S, ROSSELLI DEL TURCO M, CATARZI S, MORRONE D. The contribution of ultrasonography to the differential diagnosis of breast cancer. *Neoplasma (Czech Republic)* 1994 **41** : 341-345
- CICCONE G, VINEIS P, FRIGERIO A, SEGNAN N. Inter-observer and intra-observer variability of mammogram interpretation : a field study. *Eur J Cancer* 1992 **28A** : 1054-1058
- CONTESSO G, BARNEON G, TRANBALOC P. « Du bon usage de la cytologie et de la microbiopsie à l'aiguille dans le diagnostic et le suivi des maladies du sein ». Interprétation des biopsies à l'aiguille. *J Le Sein* 1995 **5** : 89-92
- COSGROVE DO, BAMBER JC, DAVEY JB, MCKINNA JA, SINNETT HD. Color Doppler signals from breast tumors. Work in progress. *Radiology* 1990 **176** : 175-80
- COSGROVE DO, KEDAR RP, BAMBER JC, AL-MURPHY B, DAVEY JBN. Breast diseases : Color Doppler US in differential diagnosis. *Radiology* 1993 **189** : 99-104
- CURPEN B, SICKLES E, SOLLITO R, OMINSKY S, GALVIN H, FRANKEL S. The comparative value of mammographic screening for women 40-49 years old versus women 50-64 years old. *Am J Roentgen* 1995 **164** : 1099-1103
- D'ORSI C, KARELLAS A. On line for digital mammography. *Lancet* 1995 **346** : 263-64
- DE KONING H, BOER R, WARMERDAM P, BEEMSTERBOER P, VAN DER MAAS P. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish Breast Cancer-Screening Trials. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 1217-23
- DEHDASHTI F, MCGUIRE AH, VAN BROCKLIN HF, SIEGEL BA, ANDRIOLE DP, GRIFFETH LK, POMPER MG, KALZENELLENBOGEN JA, WELCH MJ. Assessment of 21-(18F)fluoro-16alpha-ethyl-19-norprogesterone as a positron-emitting radiopharmaceutical for the detection of progesterin receptors in human breast carcinomas. *J Nucl Med* 1991 **32** : 1532-1537

DEN OTTER W, MERCHANT T, BEIJERINCK D, KOTEN JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Research* 1996 **16** : 3173-76

DEN OTTER W, MERCHANT TE, BEIJERINCK D, KOTEN JW. Exclusion from mammographic screening of women genetically predisposed to breast cancer will probably eliminate mammographically induced breast cancer. *Anticancer Research* 1993 **13** : 1113-1116

DERSHAW DD, FLEISCHMAN RC, LIBERMAN L, DEUTCH B, ABRAMSON AF, HANN L. Use of digital mammography in needle localization procedures. *Am J Roentgenol* 1993 **161** : 559-562

DERSHAW DD, MORRIS EA, LIBERMAN L, ABRAMSON AF. Nondiagnostic stereotaxic core breast biopsy : results of rebiopsy. *Radiology* 1996 **198** : 323-5

DIXON JM, WALSH J, PATERSON D, CHETTY U. Colour Doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. *Br J Surg* 1992 **79** : 259-260

DOCK W. Duplex sonography of mammary tumors : a prospective study of 75 patients. *J Ultrasound Med* 1993 **12** : 79-82

DOI K, GIGER ML, NISHIKAWA RM, HOFFMANN KR, MACMAHON H, SCHMIDT RA, CHUA KG. Digital radiography. A useful clinical tool for computer-aided diagnosis by quantitative analysis of radiographic images. *Acta Radiologica* 1993 **34** : 426-439

DOYLE AJ, MURRAY KA, NELSON EW, BRAGG DG. Selective use of image-guided large-core needle biopsy of the breast : accuracy and cost-effectiveness. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 281-284

DUFFY SW, CHEN HH, TABAR L, FAGERBERG G, PACI E. Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women aged 40-49. *Internat J Epidemiol* 1996 **25** : 1139-45

ELDAR S, MEGUID MM, BEATTY JD. Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg* 1984 **148** : 692-3

ELMORE JG, WELLS CK, LEE CH, HOWARD DH, FEINSTEIN AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Eng Med* 1994 **331** : 1493-1499

EVANS PE. Stereotaxic fine-needle aspiration and core biopsy. *RSNA Categorical Course in Breast Imaging*. 1995 : 151-160

EYRE H, SONDIK E, SMITH R, KESSLER L. Communication from the American Cancer Society, the National Cancer Institute, and the International Union Against Cancer. Joint meeting on the feasibility of a study of screening premenopausal women (40-49 years) for breast cancer : april 20-21, 1994. *Cancer* 1995 **75** : 1391-1403

- FAGERBERG G, BALDETORP L, GRONTOFT O, LUNDSTROM B, MANSON JC, NORDENSKJOLD B. Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92 934 women in a Swedish county. *Acta Radiol [Oncol]* 1985 **24** : 465-73
- FEIG SA. Determination of mammographic screening intervals with surrogate measures for women aged 40-49 years (editorial ; comment). *Radiology* 1994a **193** : 311-4
- FEIG SA. Mammographic screening of women aged 40 to 49 years. Is it justified ? *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994b **21** : 587-606
- FEIG SA. Estimation of currently attainable benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Cancer* 1995 **75** : 2412-9
- FEIG SA. Methods to identify benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Radiology* 1996 **201** : 309-316
- FEIG SA, HENDRICK RE. *Risk, benefit, and controversies in mammographic screening. RSNA Categorical Course in Physics* 1994 : 121-137
- FEIG SA, SHABER GS, PATCHEFKY A, SCHWARTZ GF, EDEIKEN J, LIBSHITZ HI, NERLINGER R, CURLEY RF, WALLACE JD. Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumors. *Am J Roentgenol* 1977 **128** : 403-408
- FENTIMAN S. Pensive women, painful vigils : consequences of delay in assessment of mammographic abnormalities. *Lancet* 1988 **i** : 1041-1042
- FISCHER U, VOSSHENRICH R, BRUHN H, KEATING D, RAAB BW, OESTMANN JW. MR-guided localization of suspected breast lesions detected exclusively by postcontrast MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995 **19** : 63-6
- FLETCHER S. Breast cancer screening in women aged under 50. Slower and smaller benefits, and more frequent adverse effects. *Br Med J* 1997a **314** : 764-65
- FLETCHER S. Wither scientific deliberation in health policy recommendations. Alice in the wonderland of breast cancer screening. *N Engl J Med* 1997b **336** : 1180-1183
- FORNAGE BD, COAN JD, DAVID CL. Ultrasound guided needle biopsy of the breast and other interventional procedures. *Radiol Clinics North Am* 1992 **30** : 167-185
- FOURNIER D, DREYER JL, HESSLER C, SCHNYDER P. Echographie Doppler couleur en sénologie : réalité du flux tumoral. *Revue Imag Méd* 1992 **10** : S193-194
- FRANKEL SD, SICKLES EA, CURPEN BN, SOLLITTO RA, OMINSKY SH, GALVIN HB. Initial versus subsequent screening mammography : comparison of findings and their prognostic significance. *Am J Roentgenol* 1995 **164** : 1107-1109

FRISELL J, EKLUND G, HELLSTROM L, SOMELL A. Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat* 1987 **9** : 219-25

GILLES R, GALLAY X, TARDIVON A, ROCHARD F, GUINEBRETIERE J, ROULEAU P, MASSELOT J, ARRIAGADA R, VANEL D. Breast cancer in women 35 years old or younger : clinical and mammographic features. *Eur Radiol* 1995 **5** : 630-632

GILLES R, GUINEBRETIERE J-M, LUCIDARME O, CLUZEL P, JANAUD G, FINET J-F, TARDIVON A, MASSELOT J, VANEL D. Non palpable breast tumors : diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994a **191** : 625-631

GILLES R, GUINEBRETIERE J-M, TOUSSAINT C, SPIELMAN M, RIETJENS M, PETIT J-Y, CONTESSO G, MASSELOT J, VANEL D. Locally advanced breast cancer : contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994b **191** : 633-638

GILLES R, GUINEBRETIERE J-M, SHAPEERO LG, LESNIK A, CONTESSO G, SARRAZIN D, MASSELOT J, VANEL D. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging : preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993 **188** : 473-478

GILLES R, MEUNIER M, BOYER B, LUCIDARME O, TARDIVON A, CHEREL P, HAGAY C. Imagerie par résonance magnétique du sein : techniques et indications actuelles. *J Le Sein* 1995 **5** : 212-220

GILLES R, MEUNIER M, LUCIDARME O, ZAFRANI B, GUINEBRETIERE JM, TARDIVON AA, LE GAL M, VANEL D, NEUENSCHWANDER S, ARRIAGADA R. Clustered breast microcalcifications : evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996 **20** : 9-14

GINGOLD EL, WU X, BARNES GT. Contrast and dose with Mo-Mo, Mo-Rh and Rh-Rh target-filter combinations in mammography. *Radiology* 1995 **195** : 639-644

GISVOLD JJ, GOELLNER JR, GRANT CS, DONOHUE JH, SYKES MW, KARSELL PR, COFFEY SL, JUNG S. Breast biopsy : a comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 815-820

GIUSEPPETTI GM, BALDASSARRE S, LUCARELLI F. Lesioni non palpabili della mammella. Possibilità diagnostiche dei radiogrammi di centratura stereotassica. *Radiol Med (Torino)* 1995 **90** : 714-8

GOHAGAN JK, DARBY WP, SPITZNAGAL EL, MONSEES DS, TOME AE. Radiogenic breast cancer effect of mammography screening. *J Natl Cancer Inst* 1986 **77** : 71-76

GORCZYCA DP, DEBRUHL ND, SULLENBERGER PC, FARRIA D, SINHA S, BASSETT LW. Wire localization of breast lesions before biopsy : use an MR-compatible device in phantoms and cadavers. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 835-838

GORDON PB, GOLDENBERG SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 1995 **76** : 626-630

HANCOCK SL, TUCKER MA, HOPPE RT. Breast Cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 25-31

HARMS SE, FLAMIG DP, HESLEY KL, MEICHES MD, JENSEN RA, EVANS WP, SAVINO DA, WELLS RV. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance : clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993 **187** : 493-501

HARPER A, KELLY-FRY E, NOE J. Ultrasound breast imaging : the method of choice for examining the young patient. *Ultrasound Med Biol* 1981 **7** : 231-237

HARRIS RP, FLETCHER SW, GONZALEZ JJ, LANNIN DR, DEGNAN D, EARP JA, CLARK R. Mammography and age : are we targeting the wrong women ? A community survey of women and physicians. *Cancer* 1991 **67** : 2010-4

HENDRICK RE, SMITH RA, RUTLEDGE JH, SMART CR. Benefit of screening mammography in women ages 40-49 : a meta-analysis of new randomized controlled trial results. In : *Program and abstracts. NIH Consensus development conference : breast cancer screening for women ages 40-49*, National Institute of Health, Bethesda, Washington, D.C., 1997

HERMANN GH, JANUS C, SCHWARTZ IS, PAPATESTAS A, HERMANN DG, RABINOWITZ JG. Occult malignant breast lesions in 114 patients : relationship to age and presence of microcalcifications. *Radiology* 1988 **169** : 321-324

HEYWANG SH, BASSERMANN R, FENZL G, NATHRATH W, HAHN D, BECK R, KRISCHKE I, EIERMANN W. MRI of the breast-histopathologic correlation. *Eur J Radiol* 1987 **7** : 175-82

HEYWANG SH, HAHN D, SCHMIDT H, KRISCHKE I, EIERMANN W, BASSERMANN R, LISSNER J. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986 **10** : 199-204

HEYWANG SH, LIPSIT ER, GLASSMAN LM, THOMAS MA. Specificity of ultrasonography in the diagnosis of benign breast masses. *J Ultrasound Med* 1984 **3** : 453-61

HEYWANG-KOBRUNNER SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 1994 **29** : 94-104

HEYWANG-KÖBRUNNER SH. Nonmammographic breast imaging techniques. *Curr Opin Radiol* 1992 **4** : 146-54

HEYWANG-KOBRUNNER SH, HAUSTEIN J, POHL C, BECK R, LOMMATZSCH B, UNTCH M, NATHRATH WB. Contrast-enhanced MR imaging of the breast : comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994 **191** : 639-46

HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1281-84

HUEY FL. NIH consensus statement on breast cancer screening for women in their 40s : how will it affect patient care ? Medscape Women's Health. *Internet* : <http://www.medscape.com>. 1997 **2(3)**

HURLEY SF, KALDOR JM. The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. *Epidemiol Rev* 1992 **14** : 101-129

HYLAND WT. Subcutaneous mastectomy. Promises and pitfalls. *Surgical Clinics of North Am* 1985 **65** : 373-381

IKEDA DM, ANDERSSON I, WATTSGARD C, JANZON L, LINELL F. Interval carcinomas in the Malmo Mammographic Screening Trial : radiographic appearance and prognostic considerations. *Am J Roentgenol* 1992 **159** : 287-94

IKEDA DM, SICKLES EA. Second-screening mammography : one versus two views per breast. *Radiology* 1988 **168** : 651-6

JACKSON VP. Duplex sonography of the breast. *Ultrasound Med Biol* 1988 **14**, **sup1** : 131-7

JACKSON VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990 **177** : 305-11

JACKSON VP, HENDRICK RE, FEIG SA, KOPANS DB. Imaging of the radiographically dense breast. *Radiology* 1993 **188** : 297-301

JEFFRIES D, ADLER D. Mammographic detection of breast cancer in women under the age of 35. *Invest Radiol* 1990 **25** : 67-71

JOHNSON A, SHEKHDAR J. Interval cancers in the National Health Service breast screening program. *Br J Radiol* 1995 **68** : 862-869

KAISER WA. MRM promises earlier breast cancer diagnosis. *Diagn Imag Intern* 1992 : 44-50

KAUFMAN Z, GARTIN IH, HAYES R, MICHELL MJ, BAUM M. The mammographic parenchymal patterns of nulliparous women and women with a family history of breast cancer. *Clin Radiol* 1991 **43** : 385-88

KEGELMEYER WP Jr, PRUNEDA JM, BOURLAND PD, HILLIS A, RIGGS MW, NIPPER ML. Computer-aided mammographic screening for spiculated lesions. *Radiology* 1994 **191** : 331-7

KELSEY JL, BERNSTEIN L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996 **17** : 47-67

KERLIKOWSKE K, GRADY D, BARCLAY J, SICKLES EA, ERNSTER V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996a **276** : 33-38

KERLIKOWSKE K, GRADY D, BARCLAY J, SICKLES EA, ERNSTER V. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA* 1996b **276** : 39-43

KERN KA. Medicolegal analysis of the delayed diagnosis of cancer in 338 cases in the United States. *Arch Surg* 1994 **129** : 397-404

KHALKHALI I, MENA I, JOUANNE E, DIGGLES L, VENEGAS R, BLOCK J, ALLE K, KLEIN S. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994 **178** : 491-7

KIMME-SMITH C. Can quantitative ultrasound measurements help avoid breast biopsy ? [comment]. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 832-3

KOPANS DB. The Canadian screening program : a different perspective. *Am J Roentgenol* 1990 **155** : 748-749

KOPANS DB. The accuracy of mammographic interpretation [editorial ; comment]. *N Engl J Med* 1994a **331** : 1521-2

KOPANS DB. Conventional wisdom : observation, experience, anecdote, and science in breast imaging. *Am J Roentgenol* 1994b **162** : 299-303

KOPANS DB. Efficacy of screening mammography for women in their forties [letter]. *J Natl Cancer Inst* 1994c **86** : 1721-2 (discussion 1722-5)

KOPANS DB. Other breast imaging techniques. In : DB Kopans, EB Mendelson : *Syllabus : a categorical course in breast imaging*, RSNA Publications, 1995a : 209-215

KOPANS DB. Re : Interval breast cancer in the screening mammography program of British Columbia : analysis and classification (Reply). *Am J Roentgenol* 1995b **164** : 1298-99

KOPANS DB. Screening mammography and the controversy concerning women aged 40-49 years. *RSNA Categorical Course in Breast Imaging*. 1995c : 39-49

KOPANS D. Screening mammography and public health policy : the need for perspective. Wright CJ, Mueller CB. *Lancet* 1995 **346** : 29-32 (reply). *Lancet* 1995d **346** : 437-438

KOPANS DB, MOORE RH, MCCARTHY KA, HALL DA, HULKA CA, WHITMAN GJ, SLANETZ PJ, HALPERN EF. Positive predictive value of breast biopsy performed as a result of mammography : there is no abrupt change at age 50 years. *Radiology* 1996 **200** : 357-360

KOPANS DB, SWANN CA, WHITE G, MCCARTHY KA, HALL DB, BELMONTE SJ, GALLAGHER W. Asymmetric breast tissue. *Radiology* 1989 **171** : 639-643

KREAGER JA, KORNGUTH PJ. Mammography for screening high-risk patients for cancer : value of including a lateral projection. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 295-7

LAM WWM, YANG WT, CHAN YL, STEWART IET, METREVELI C, KING W. Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99 sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. *Eur J Nucl Med* 1996 **23** : 498-503

LAMARQUE JL, LAURENT JC, PUJOL J, GUERRIN B, EL'MRINI K, BOULET P, MOUROU MY, BINET A. Du bon usage de la cytologie et de la microbiopsie stéréoguidée en pratique médicale courante. *J Le Sein* 1995 5 : 143-154

LAND C. Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors. *JAMA* 1995 274 : 402-407

LAND C, HAYAKAWA N, MACHADO S, YAMADA Y. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose. *Cancer Causes Control* 1994 5 : 167-176

LANDIS JR, KOCH GG. The measurements of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 33 : 159-174

LAW J. Risk and benefit associated with radiation dose in breast cancer screening programmes- an update. *Br J Radiol* 1995 68 : 870-876

LAW J. Cancers detected and induced in mammographic screening : new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 1997 70 : 62-69

LEE M, PETRAKIS N, WRENSCH M, KING E, MIIKE R, SICKLES E. Association of abnormal nipple aspirate cytology and mammographic pattern and density. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1994 3 : 33-36

LEE WJ, CHU JW, HUANG CS, CHANG MF, CHANG KJ, CHEN KM. Breast cancer vascularity : Doppler sonography and histopathology study. *Breast Cancer Res Treat* 1996 37 : 291-298

LEGGETT K. Optical mammography offers promise as alternative to X-ray detection. *Biophotonics International* 1996 : 56-57

LEITCH AM. Controversies in breast cancer screening. *Cancer* 1995 76 : 2064-2069

LIBERMAN L, COHEN MA, DERSHAW DD, ABRAMSON AF, HANN AF, ROSEN PP. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions. *Am J Roentgenol* 1995 164 : 1111-1113

LIBERMAN L, DERSHAW DD, ROSEN PP, ABRAMSON AF, DEUTCH BM, HANN LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy : how many core biopsy specimens are needed ? *Radiology* 1994 192 : 793-795

LIBERMAN L, FAHS MC, DERSHAW DD, BONACCIO E, ABRAMSON AF, COHEN MA, HANN LE. Impact of stereotaxic core breast biopsy on cost of diagnosis. *Radiology* 1995 195 : 633-637

LIDBRINK E, ELFVING J, FRISSELL J, JONSSON E. Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening : analysis of false positive cases from the Stockholm trial. *BMJ* 1996 312 : 273-6

MAESTRO C, CHAUVEL C, MELIA P, GASPERONI A, BAQUE MC. Nouveautés en échographie mammaire. In : ATD Vanel, J Masselot : *Imagerie du sein - Enseignement post-universitaire*, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, 1995 pp. 201-208

MAINIERO MB, PHILPOTTS LE, LEE CH, LANGE RC, CARTER D, TOCINO I. Stereotaxic core needle biopsy of breast microcalcifications : correlation of target accuracy and diagnosis with lesion size. *Radiology* 1996 **198** : 665-9

MARWICK C. Other voices weigh in on mammography decision. *JAMA* 1997 **277** : 1027-28

MCCAUL KD, BRANSTETTER AD, SCHROEDER DM, GLASGOW RE. What is the relationship between breast cancer risk and mammography screening ? A meta-analytic review. *Health Psychology* 1996 **15** : 423-429

MCGUIRE A, DEHDASHTI F, SIEGEL B, LYSS A, BRODACK J, MATHIAS C, KALZENELLENBAGEN J, WELCH M. Positron tomographic assessment of 16alpha-18F-fluoro-17beta-estradiol uptake in metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1991 **32** : 1526-1531

METTLER FA, UPTON AC, KELSEY CA, ASHBY RN, ROSENBERG RD, LINVER MN. Benefits versus risks from mammography : a critical reassessment. *Cancer* 1996 **77** : 903-9

METTLIN C, SMART CR. Breast cancer detection guidelines for women aged 40 to 49 years : rationale for the American Cancer Society reaffirmation of recommendations. American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 1994 **44** : 248-55

MILLER A, HOWE G, WALL C. The national study of breast cancer screening. *Clin Invest Med* 1981 **4** : 227-258

MILLER AB, HOWE GR, SHERMAN GJ, LINDSAY JP, YAFFE MJ, DINNER PJ, RISCH HA, PRESTON DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1285-89

MOFFAT L, KETCHAM A. Has mammography led to too many breast biopsies. *J Surg Oncol* 1990 **45** : 1-3

MORIMOTO T, KINOUCI Y, IRITANI T, KIMURA S, KONISHI Y, MITSUYAMA N, KOMAKI K, MONDEN Y. Measurement of the electrical bio-impedance of breast tumors. *Eur Surg Res* 1990 : 86-92

MOSKOWITZ M. Breast cancer : age-specific growth and rates and screening strategies. *Radiology* 1986 **161** : 37-41

MUIR B, KIRKPATRIK A, ROBERTS M, DUFFY S. Oblique-view mammography : adequacy for screening. *Radiology* 1984 **151** : 39-41

MULLER DG. IRM interventionnelle du sein. Expérience clinique. In : Société française de mastologie et de pathologie mammaire. *Du bon usage de l'IRM*, Monaco, 20-21 juin 1996

NASH C, GREGG EC, BROWN RH, PILLAI K. Risks of exposure to X-Rays in patients undergoing long-term treatment for scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1979 **61-A** : 371-74

NGUYEN M, MCCOMBS MM, GHANDEHARI S, KIM A, WANG H, BARSKY SH, LOVE S, BASSETT LW. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. *Cancer* 1996 **78** : 2340

NISHIKAWA RM, GIGER ML, DOI K, VYBORNY CJ, SCHMIDT RA. Computer-aided detection of clustered microcalcifications on digital mammograms. *Med Biol Eng Comput* 1995 **33** : 174-8

PARKER SH, BURBANK F, JACKMAN RJ, AUCREMAN CJ, CARDENOSA G, CINK TM, COSCIA JL Jr., EKLUND GW, EVANS WPR, GARVER PR et al. Percutaneous large-core breast biopsy : a multi-institutional study. *Radiology* 1994 **193** : 359-64

PARKER SH, STAVROS T, DENNIS MA. Needle biopsy techniques. *Radiol Clinics North Am* 1995 **33** : 1171-1186

PEER PG, VERBEEK AL, STRAATMAN H, HENDRIKS JH, HOLLAND R. Age-specific sensitivities of mammography screening for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996 **38** : 153-160

PEETERS PHM, VERBEEK ALM, HENDRIKS JHCL, VAN BON MJH. Screening for breast cancer in Nijmegen. Report of 6 screening rounds, 1975-1986. *Int J Cancer* 1989 **43** : 226-230

PELIKAN S, MOSKOWITZ M. Effects of lead time, length bias, and false-negative assurance on screening for breast cancer. *Cancer* 1993 **71** : 1998-2005

PENNISI VR, CAPOZZI A, PERE FM. Subcutaneous Mastectomy data. A preliminary report. *Plastic Reconstr Surg* (Baltimore). 1977 **59** : 53-56

PICCOLI W. Current utilization and future techniques of breast ultrasound. *Curr Opin Radiol* 1992 **4** : 139-145

PIPERNO G, FREI EH, MOSHITZKY M. Breast cancer screening by impedance measurements. *Frontiers Med Biol Engng* 1990 **2** : 111-117

PLEWES D, SABOL J, SOUTAR I, CHEVRIER A, SHUMAK R. Role of equalisation mammography of dense breasts. *Med Biol Eng Comp* 1995 **33** : 167-173

POTTERTON AJ, PEAKMAN DJ, YOUNG JR. Ultrasound demonstration of small breast cancers detected by mammographic screening. *Clin Radiol* 1994 **49** : 808-13

REINTGEN D, BERMAN C, COX C, BAEKEY P, NICOSIA S, GREENBERG H, BUSH C, LYMAN GH, CLARK RA. The anatomy of missed breast cancers. *Surg Oncol* 1993 **2** : 65-75

REINTGEN K, ALBERTINI J, BERMAN C, CRUSE CW, FENSKE N, GLASS F, PULEO C, WANG X, WELLS K, RAPAPORT D, DECONTI R, MESSINA J, HELLER R. Accurate nodal staging of malignant melanoma. *Cancer Control* 1995 : 405-414

RICHTER K. Clinical amplitude/velocity reconstructive imaging (CARI) - A new sonographic method for detecting breast lesions. *Br J Radiol* 1995a **68** : 375-384

RICHTER K, HEYWANG-KÖBRUNNER S. Quantitative parameters measured by a new sonographic method for differentiation of benign and malignant breast disease. *Invest Radiol* 1995b **30** : 401-411

RICHTER K, HEYWANG-KÖBRUNNER S. Sonographic differentiation of benign from malignant breast lesions : value of ultrasound velocity. *Am J Roentgenol* 1995 **165** : 825-831

ROBERTS M, ALEXANDER F, ANDERSON T, CHETTY U, DONNAN P, FORREST P, HEPBURN W, HUGGINS A, KIRKPATRICK A, LAMB J, MUIR B, PRESCOTT R. Edinburgh trial of screening for breast cancer : mortality at seven years. *Lancet* 1990 **335** : 241-246

ROBERTS M, ALEXANDER F, ANDERSON T, FORREST A, HEPBURN W, HUGGINS A, KIRKPATRICK A, LAMB J, LUTZ W, MUIR B. The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer : description of methods. *Br J Cancer* 1984 **47** : 1-6

ROSSELLI DEL TURCO M, PACI E. Mammography and overdiagnosis. *An Oncol* 1993 **4** : 9-10

RUBIN E, DEMPSEY PJ, PILE NS, BERNREUTER WK, URIST MM, SHUMATE CR, MADDOX WA. Needle-localization biopsy of the breast : impact of a selective core needle biopsy program on yield. *Radiology* 1995 **195** : 627-631

RYAN K, DILLMAN R, DENARDO S, DENARDO G, BEAUREGARD B, HAGAN P, AMOX DG, CLUTTER ML, BURNETT KG, RULOT CM, SOBOL RE, ABRAMSON I, BARTHOLOMEW R, FRINCKE J, BIRDWELL CR, CARLO DJ, O'GRADY LF, HALPERN S. Breast cancer imaging with in-111 human IgM monoclonal antibodies : preliminary studies. *Radiology* 1988 **167** : 71-75

SAETERSDAL A, DORUM A, HEIMDAL K, HELGERUD P, SAGER EM, BOHLER P, TRETLI S, KVINNSLAND S, MOLLER P. Inherited predisposition to breast carcinoma. Results of first round examination of 537 women at risk. *Anticancer Res* 1996 **16** : 1989-92

SAFTLAS AF, HOOVER RN, BRINTON LA, SZKLO M, OLSON DR, SALANE M, WOLFE JN. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer* 1991 **67** : 2833-2838

SAFTLAS AF, WOLFE JN, HOOVER RN, BRINTON LA, SCHAIRER C, SALANE M, SZKLO M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989 **129** : 518-526

SANANES S, CLOUGH KB, ZAFRANI B, FOURQUET A, DURAND JC. Cancer intracanalair du sein chez la femme de moins de 35 ans. *Bull Cancer* 1996 **83** : 395-399

SANKARANARAYANAN K, CHAKRABORTY R. Cancer predisposition, radio-sensitivity and the risk of radiation-induced cancers. I. Background. *Radiat Res* 1995 **143** : 121-43

SCHMITT E, THREATT B. Characteristics of breast cancer in an incident cancer population. *Am J Roentgenol* 1984 **143** : 403-406

SRADOUR B, WAIT S, JACQUEMIER J, DUBUC M. Dual reading in a non-specialized breast cancer screening programme. *The Breast* 1996 **5** : 398-403

SHAPIRO S, STRAX P, VENET L. Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. *JAMA* 1966 **195** : 731-738

SHAPIRO S, VENET W, STRAX P, VENET L. *Periodic screening for breast cancer : the Health Insurance Plan project and its sequelae, 1963-1986*. Baltimore, Md : Johns Hopkins University Press, 1988

SHAW DE PAREDES E, MARSTELLER L, EDEN B. Breast cancers in women 35 years of age and younger : mammographic findings. *Radiology* 1990 **177** : 117-119

SICKLES EA. Mammographic features of 300 consecutive non palpable breast cancers. *Am J Roentgenol* 1986 **146** : 661-663

SICKLES EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions : results in 3,184 consecutive cases [see comments]. *Radiology* 1991 **179** : 463-468

SICKLES EA. Non palpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses : likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology* 1994 **192** : 439-442

SICKLES EA. Management of probably benign breast lesions. In A Haus, M Yaffe : *Syllabus : a categorical course in breast imaging* (CD-ROM), RSNA Publications, 1995,

SICKLES EA, KOPANS DB. Deficiencies in the analysis of breast cancer screening data. *J Natl Canc Inst* 1993 **85** : 1621-1624

SICKLES EA, PARKER SH. Appropriate role of core breast biopsy in the management of probably benign lesions. *Radiology* 1993 **188** : 315

SICKLES EA, WEBER WN. High contrast mammography with a moving grid : assessment of clinical utility. *Am J Roentgenol* 1986 **146** : 1137-1139

SICKLES EA, WEBER WN, GALVIN SH, SOLLITTO RA. Baseline screening mammography : one vs two views per breast. *Am J Roentgenol* 1986 **147** : 1149-1153

SITTEK H, KESSLER M, MÜLLER-LISSE U, UNTCH M, BOHMERT H, REISER M. Techniken der präoperativen Markierung nicht-palpabler Mammaläsionen in der MRT. *Rofu Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996 **165** : 84-7

SMART C. Mammographic screening : efficacy and guidelines. *Curr Op radiol* 1992 4 : 108-117

SMART C. Highlights of the evidence of benefit for women aged 40-49 years from the 14 years follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994 74 : 296-300

SMART C, HENDRICK R, RUTLEGE III J, SMITH R. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years : current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995 75 : 1619-1626

SMITH O. Dissension greets breast cancer panel consensus. *Nature Medicine* 1997 3 : 255

STAVROS AT, THICKMAN D, RAPP CL, DENNIS MA, PARKER SH, SISNEY GA. Solid breast nodules : use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995 196 : 123-34

STERNS EE, SENGUPTA S, SAUNDERS F, ZEE B. Vascularity demonstrated by doppler ultrasound and immunohistochemistry in invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1996 40 : 197-203

STOMPER PC, D'SOUZA DJ, DINITTO PA, ARREDONTO MA. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *Am J Roentgenol* 1996 167 : 1261-1265

STUNTZ ME, KHALKHALI I, MOSS JF, KLEIN SR. Breast imaging techniques and their application in breast disease. *The Breast J* 1995 1 : 284-294

SUROWIEC AJ, STUCHLY S, BARR JR, SWARUP A. Dielectric properties of breast carcinoma surrounding tissues. *IEEE Trans Biom Engng* 1988 35 : 257-263

SWIFT M, MORRELL D, MASSEY RB, CHASE CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N England J Med* 1991 325 : 1831-1836

TABAR L, DEAN P. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancers ? *JAMA* 1982 247 : 185-189

TABAR L, DUFFY SW, BURHENNE LW. New Swedish breast cancer detection results for women aged 40-49. *Cancer* 1993 72 : 1437-1448

TABAR L, FAGERBERG G, CHEN H, DUFFY S, SMART C, GAD A, SMITH R. Efficacy of breast cancer screening by age - New results from the swedish two-county trial. *Cancer* 1995 75 : 2507-2517

TABAR L, FAGERBERG G, DUFFY SW, DAY NE, GAD A, GRONTOFT O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clinics North Am* 1992 30 : 187-210

TABAR L, HAUS AG. Processing of mammographic films : technical and clinical considerations. *Radiology* 1989 173 : 65-9

TABAR L, LARSSON LG, ANDERSSON I, DUFFY SW, NYSTRÖM L, RUTQVIST LE. Breast cancer screening with mammography in women 40-49 years. Report of the organizing committee and collaborators, Falun Meeting, Falun, Sweden (21 and 22 march, 1996). *Int J Cancer* 1996 **68** : 693-699

TAHOCES PG, CORREA J, SOUTO M, GOMEZ L, VIDAL JJ. Computer-assisted diagnosis : the classification of mammographic breast parenchymal patterns. *Phys Med Biol* 1995 **40** : 103-17

TAUBES G. The breast-screening brawl. The controversy over whether regular mammograms should be recommended to women in their forties has been stoked by uncertain evidence, opposing world views, and plenty of invective. *Science* 1997a **275** : 1056-59

TAUBES G. NCI reverses one expert panel, sides with another. *Science* 1997b **276** : 27-28

THRELFALL A, WOODMAN CBJ. Breast screening programme : should the interval between tests depend on age ? *Lancet* 1997 **349** : 472

THURFJELL E. Mammography screening. One versus two views and independent double reading. *Acta Radiol* 1994 **35** : 345-50

THURFJELL E. Mammography screening methods and diagnostic results. *Acta Radiol Suppl* 1995 **395** : 1-22

THURFJELL E, HSIEH CC, LIPWORTH L, EKBOM A, ADAMI HO, TRICHOPOULOS D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1996 **5** : 37-41

THURFJELL EL, LERNEVALL KA, TAUBE AAS. Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program. *Radiology* 1994 **191** : 241-244

THURFJELL EL, LINDGREN JAA. Population-based mammography screening in Swedish clinical practice : prevalence and incidence screening in Uppsala County (see comments). *Radiology* 1994 **193** : 351-357

THURFJELL EL, LINDGREN JAA. Breast cancer survival rates with mammographic screening : similar favorable rates for women younger and those older than 50 years. *Radiology* 1996 **201** : 421-426

TOKUNAGA M, LAND CE, AOKI Y, YAMAMOTO T, ASANO M, SATO E, TOKUOKA S, SAKAMOTO G, PAGE DL. Proliferative and nonproliferative breast disease in atomic bomb survivors. Results of a histopathologic review of autopsy breast tissue. *Cancer* 1993 **72** : 1657-65

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S, NISHIMORI I, SODA M, AKIBA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 1994 **138** : 209-223

TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBSA J, ELBAZ P. Numérisation directe en mammographie. Les écrans radio-luminescents à mémoire. *Gynécologie* 1994a **2** : 7-13

- TRISTANT H, SERIN D, HAZEBROUCQ V, BOKOBSA J, BENMUSSA M, ELBAZ P. *Imagerie des prothèses et plasties mammaires*. Médecine-Sciences-Flammarion, Paris, 1994b, 184 p
- TUBIANA M, HOLLAND R, KOPANS DB, KURTZ JM, PETIT JY, RILKE F, SACCHINI V, TORNBORG S. Commission of the European Communities "Europe Against Cancer" programme. European School of Oncology Advisory Report. Management of non-palpable and small lesions found in mass breast screening. *Eur J Cancer* 1994 **30A** : 538-547
- VATHAIRE DE F, KOSCIELNY S, REZVANI A, LAPLANCHE A, ESTÈVE J, FERLAY J. *Estimation de l'incidence des cancers en France 1983-1987*. Paris, Éditions INSERM, 1997
- VARAS X, LEBORGNE F, LEBORGNE J. Non palpable, probably benign lesions : role of follow-up mammography. *Radiology* 1992 **184** : 409-414
- VELANOVICH V. Immediate biopsy versus observations for abnormal findings on mammograms : an analysis of potential outcomes and costs. *Am J Surg* 1995 **170** : 327-332
- VENTA LU, GOODHARTZ LA. Age and interval for screening mammography : whom do you believe ? *Sem Surg Oncol* 1996 **12** : 281-289
- VINEIS P, SINISTRERO G, TEMPORELLI A, AZZONI L, BIGO A, BURKE P, CICCONE G, FASCIANO F, FERRARIS R, FRIGERIO A, GENOVESE MG, LUPARIA E, PTOENZONI F, SEGNAN N. Inter-observer variability in the interpretation of mammograms. *Tumori* 1988 **74** : 275-9
- WAHL R, CODY R, HUTCHINS G, MUDGETT E. Primary and metastatic breast carcinoma : initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analog 2-[F-18]-fluoro-deoxy-2-D-glucose (FDG). *Radiology* 1991 **179** : 765-770
- WALD NJ, MURPHY P, MAJOR P, PARKES C, TOWNSEND J, FROST C. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *Br Med J* 1995 **311** : 1189-1193
- WARREN BURHENNE LJ, BURHENNE HJ. The canadian national breast screening study : a canadian critique. *Am J Roentgenol* 1993 **161** : 761-763
- WARREN R, DUFFY S. Comparison of single reading with double reading of mammograms, and change in effectiveness with experience. *Br J Radiol* 1995 **68** : 958-962
- WATT AC, ACKERMAN LV, WINDHAM JP, SHETTY PC, BURKE MW, FLYNN MJ, GRODINSK C, FINE G, WILDERMAN SJ. Breast lesions : Differential diagnosis using digital subtraction angiography. *Radiology* 1986 **159** : 39-42
- WAZER DE, GAGE I, HOMER MJ, KROSNICK SH, SCHMID C. Age-related differences in patients with nonpalpable breast carcinomas. *Cancer* 1996 **78** : 1432-7

WEINREB JC, NEWSTEAD G. Controversies in breast MRI. *Magn Reson Q* 1994 **10** : 67-83

WEINREB JC, NEWSTEAD G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995 **196** : 593-610

WILLIAMS S, KAPLAN P, PETERSEN JC, LIEBERMAN R. Mammography in women under age 30 : is there a clinical benefit ? *Radiology* 1986 **161** : 49-51

WOLFE J. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976a **37** : 2486-2492

WOLFE JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976b **126** : 1130-1139

WOODMAN CBJ, THRELFALL AG, BOGGIS CRM, PRIOR P. Is the three year breast screening interval too long ? Occurrence of interval cancers in NHS breast screening programme's north western region. *Br Med J* 1995 **310** : 224-226

YAFFE MJ. Correction : Canada study (letter). *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 435

YOUNG K, WALLIS M, RAMSDALE M. Mammographic film density and detection of small breast cancers. *Clin Radiol* 1994 **49** : 461-465

30

Surveillance des seins reconstruits

H. TRISTANT

Les mastectomies prophylactiques sous-cutanées ou radicales ne protègent pas définitivement les patientes du risque d'être atteintes d'un cancer du sein (Bowers et coll., 1969 ; Humphrey, 1983 ; Slade, 1984). Quand l'exérèse a laissé en place du tissu glandulaire dans la région axillaire ou sur le fascia du pectoral, le taux de cancers infiltrants post-opératoires est de l'ordre de 1 % (Vogel, 1996). La reconstruction est par ailleurs susceptible d'induire des complications locales, en particulier lorsqu'elle a nécessité l'implantation d'une prothèse. La surveillance du sein reconstruit a pour objectif de détecter ces lésions et complications.

Dépistage des cancers dans les seins reconstruits

Les prothèses mammaires n'accroissent pas le risque de cancer du sein et n'aggravent pas son évolution naturelle (Berkel et coll., 1992 ; Deapen et Brody, 1992 ; Petit et coll., 1994). Elles ne sont donc en principe pas contre-indiquées, même à titre purement esthétique, chez les femmes prédisposées génétiquement au cancer mammaire. Leur implantation habituelle après une mastectomie sous-cutanée est rétromusculaire. Dans les plasties d'augmentation, les prothèses peuvent aussi être en situation prépectorale, rétroglandulaire. Les cancers primitifs ou les mastopathies bénignes ne sont jamais situés derrière l'implant. L'épaisseur des tissus recouvrant celui-ci est faible et les nodules de petites dimensions sont en principe aisément palpables. Chez les patientes bénéficiant d'une surveillance attentive, la détection clinique des lésions mammaires devrait être faite à un stade précoce de leur évolution. La sémiologie mammographique et échographique est la même qu'en l'absence de prothèse. Celle-ci pouvant masquer 22 à 83 % du parenchyme sur chaque incidence mammographique (Hayes et coll., 1988), il est parfois nécessaire d'avoir recours à des incidences spéciales et plus particulièrement à la technique d'Eklund (en comprimant le sein après avoir refoulé la prothèse vers

l'arrière). L'examen par les ultrasons est très utile quand une anomalie clinique est latente en mammographie. L'échographie Doppler couleur peut montrer de très beaux signaux dans les tumeurs malignes (Tristant et coll., 1994), mais sa fiabilité est encore en évaluation. L'IRM est un examen de seconde intention, dont l'avantage est de bien montrer, grâce à l'angiogenèse, l'extension tumorale (Harms et coll., 1994). Bien que moins denses que les prothèses remplies de silicone, les prothèses salines sont trop opaques pour qu'il soit possible de détecter au travers d'elles les petites anomalies mammaires, même en mammographie numérique. Elles sont donc à surveiller par les mêmes moyens que les prothèses plus opaques.

L'association d'un lambeau de grand dorsal à l'implantation de la prothèse ne modifie pas le protocole de la surveillance. Le risque de développer un cancer dans un sein reconstruit par un lambeau musculo-cutané abdominal ne peut pas être totalement exclu, mais la probabilité est très faible. Le secteur à surveiller est le prolongement axillaire, où des îlots glandulaires ectopiques peuvent s'observer.

Surveillance des complications locales des prothèses

Détection des complications des prothèses préremplies de silicone

Un arrêté interministériel a prorogé jusqu'au 14 mai 1997 l'interdiction d'implanter des prothèses mammaires dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique, mais des autorisations d'implantations dérogatoires sont délivrées par le ministre, sur demande justifiée. Les avantages des prothèses préremplies de gel de silicone sur les prothèses salines sont leur consistance plus naturelle et l'absence de dégonflement brutal en cas de détérioration de leur enveloppe. Bien qu'elles puissent être responsables de diverses complications locales, leur morbidité est très inférieure à celle des reconstructions effectuées sans prothèse, à l'aide de lambeaux autologues.

La complication la plus redoutée des prothèses préremplies de silicone est la rupture. Elle est dite intracapsulaire quand le gel reste enfermé dans la cavité où la prothèse a été implantée. Cette éventualité qui est la plus fréquente, s'observe quand l'enveloppe de la prothèse s'est détériorée en raison d'une usure ou d'une malfaçon. Elle ne présente aucune gravité mais elle nécessite en principe un changement d'implant, afin de ne pas faire courir à la patiente le risque d'une effraction du gel. Celle-ci n'a d'ailleurs qu'une gravité relative quand la migration de silicone s'effectue derrière le sein où vers la région axillaire, ce qui est le cas habituel. Après une mastectomie sous-cutanée, le risque de développer un cancer du sein est très faible et celui que ce cancer soit masqué par une effraction intramammaire du gel semble tout à fait négligeable.

La surveillance des prothèses préremplies de silicone n'est pas correctement assurée par la mammographie traditionnelle, sur film argentique. La façon la plus simple de surveiller à la fois la prothèse et le reste du contenu mammaire est d'enregistrer certaines incidences mammographiques sur les écrans radio-luminescents à mémoire (Tristant, 1995 ; Tristant et coll., 1995). Il est ainsi possible de mettre en évidence les ruptures des prothèses préremplies de silicone au stade intracapsulaire. Ces ruptures le plus souvent latentes cliniquement, se manifestent parfois par une modification de la forme du sein et de la consistance de la prothèse qui devient légèrement pâteuse. L'échographie a un intérêt d'appoint indiscutable, aussi bien pour le diagnostic des ruptures (DeBruhl et coll., 1993) que pour l'identification des tumeurs.

L'IRM est également très efficace pour le diagnostic des ruptures des prothèses (Berg et coll., 1993 et 1994 ; Brem et coll., 1992 ; Gorczyca, 1994), mais elle ne dispense pas de la mammographie pour le dépistage des cancers, car elle ne détecte pas les microcalcifications mammaires. Certaines publications lui accordent une meilleure efficacité que celle des autres méthodes d'imagerie pour le diagnostic des ruptures intracapsulaires (Berg et coll., 1993 ; Everson et coll., 1994 ; Gorczyca et coll., 1994), mais les auteurs comparent des mammographies classiques, non numériques et des images d'IRM faites avec les appareils les plus modernes et les plus perfectionnés. Bien qu'efficaces, ces derniers ne sont d'ailleurs pas infaillibles (Berg et coll., 1994). Quelle que soit la technique d'imagerie, il n'est pas possible de détecter les ruptures intracapsulaires quand la prothèse est enserrée dans une épaisse coque fibreuse ou calcaire et que l'enveloppe déchirée reste au contact de la face interne de cette coque. Heureusement, dans ces conditions, la capsule périprothétique est solide, ce qui réduit le risque d'effraction extracapsulaire du gel.

Détection des complications locales des autres prothèses

Quelle que soit leur substance de remplissage, les prothèses mammaires internes peuvent se compliquer de coques périprothétiques dont le diagnostic repose sur l'examen clinique. L'autre complication fréquente est le dégonflement. Quand la substance de remplissage est totalement biorésorbable, le dégonflement n'entraîne qu'un préjudice esthétique. Le diagnostic est évident cliniquement.

Quelle périodicité pour la surveillance ?

Logiquement, il n'y a pas de raison de modifier le rythme de la surveillance clinique quand une patiente prédisposée génétiquement au cancer mammaire a été traitée préventivement par une mastectomie sous-cutanée avec implantation de prothèses, puisqu'un cancer peut se développer dans le tissu glandulaire résiduel. Le choix de la technique d'imagerie et la périodicité des examens prête plus à discussion. Les prothèses salines ne nécessitent pas de

surveillance paraclinique. Un contrôle biennal de l'état des prothèses préremplies de silicone est suffisant. La mammographie numérique peut dépister à cette occasion les anomalies tissulaires éventuelles. Pour éviter de multiplier les examens radiologiques chez des femmes jeunes chez qui la probabilité d'être atteinte d'un cancer du sein a été fortement réduite par l'exérèse subtotale de la glande, une échographie mammaire peut être effectuée en alternance avec la mammographie, également sur un rythme biennal. Cet allègement de la surveillance semble psychologiquement souhaitable pour des femmes qui ont accepté de subir une intervention chirurgicale relativement mutilante, d'autant qu'il est possible de justifier le suivi médical par la nécessité de contrôler régulièrement l'état des prothèses.

BIBLIOGRAPHIE

BERG WA, ANDERSON ND, ZERHOUNI EA, CHANG BW, KUHLMAN JE. MR imaging of the breast in patients with silicone breast implants : normal postoperative variants and diagnostic pitfalls. *Am J Roentgenol* 1994 **163** : 575-8

BERG WA, CASKEY CI, HAMPER UM, ANDERSON ND, CHANG BW, SHETH S, ZERHOUNI EA, KUHLMAN JE. Diagnosing breast implant rupture with MR imaging, US, and mammography. *Radiographics* 1993 **13** : 1323-1336

BERKEL H, BIRDELL DC, JENKINS H. Breast augmentation : a risk factor for breast cancer ? *N Engl J Med* 1992 **326** : 1649-53

BOWERS DG, RADLAUER CB. Breast cancer after prophylactic subcutaneous mastectomies and reconstruction with silastic prostheses. *Plast Reconstr Surg* (Baltimore) 1969 **44** : 541-544

BREM RF, TEMPANY CM, ZERHOUNI EA. MR detection of breast implant rupture. *J Comput Assist Tomogr* 1992 **16** : 157-159

DEAPEN DD, BRODY GS. Augmentation mammoplasty and breast cancer : A 5 year update of the Los Angeles study. *Plast Reconstr Surg* 1992 **89** : 660-665

DEBRUHL ND, GORCZYCA DP, AHN CY, SHAW WW, BASSET LW. Silicone breast implants : US evaluation. *Radiology* 1993 **189** : 95-98

EVERSON LI, PARANTAINEN H, DETLIE T, STILLMAN AE, OLSON PN, LANDIS G, FOSHAGER MC, CUNNINGHAM B, GRIFFITHS HJ. Diagnosis of breast implant rupture : imaging findings and relative efficacies of imaging techniques. *Am J Roentgenol* 1994 **163** : 57-60

GORCZYCA DP. MR imaging of breast implants. *Radiol Clin North Am* 1994 **2** : 659-672

GORCZYCA DP, SCHNEIDER E, DE BRUHL ND, FOO TK, AHN CY, SAYRE JW, SHAW WW, BASSETT LW. Silicone breast implant rupture : comparison between three-point Dixon and fast spin-echo MR imaging. *Am J Roentgenol* 1994 **162** : 305-10

HARMS SE, FLAMIG DP, EVANS WP, HARRIES SA, BROWN S. MR imaging of the breast : current status and future potential. *Am J Roentgenol* 1994 **163** : 1039-47

HAYES H Jr, VANDERGRIFT J, DINER WC. Mammography and breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1988 **82** : 1-8

HUMPHREY LJ. Subcutaneous mastectomy is not a prophylaxis against carcinoma of the breast : opinion or knowledge ? [editorial]. *Am J Surg* 1983 **145** : 311-312

PETIT JY, LE MG, MOURIESSE H, RIETJENS M, GILL P, CONTESSO G, LEHMANN A. Can breast reconstruction with gel-filled silicone implants increase the risk of death and second primary cancer in patients treated by mastectomy for breast cancer ? *Plast Reconstr Surg* 1994 **94** : 115-119

SLADE CL. Subcutaneous mastectomy : acute complications and long term follow-up. *Plast Reconstr Surg* (Baltimore) 1984 **73** : 84-87

TRISTANT H. Possibilités et limites de l'imagerie pour l'appréciation des implants mammaires. *Arch Gynecol Obstet* 1995 **256 (suppl)** : S135-S147

TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBSA J, ELBAZ P. Imagerie des prothèses et plasties mammaires. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris). 1995 *Gynécologie*. 810-G-60

TRISTANT H, SERIN D, HAZEBROUCQ V, BOKOBSA J, BENMUSSA M, ELBAZ P. *Imagerie des prothèses et plasties mammaires*. Médecine-Sciences-Flammarion, Paris, 1994, 184 p

VOGEL V. Clinical considerations in breast prevention. In : JR Harris, ME Lippmann, M Morrow, S Hellman (Eds), *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1996, pp. 341-354

31

Techniques radiologiques de l'exploration des ovaires : application au dépistage du cancer

J.-N. BUY, M. GHOSAIN, H. TRISTANT, D. VADROT

Introduction

Dans le *NIH Consensus Statment 1994*, portant sur le cancer de l'ovaire : screening, traitement et surveillance, la conférence conclut : il n'y a encore aucune preuve que le CA125 et l'échographie endovaginale puissent être effectivement utilisés pour le dépistage, afin de réduire la mortalité et la morbidité du cancer de l'ovaire.

En réalité, le dépistage radiologique du cancer de l'ovaire, en supposant que l'on se limite aux tumeurs épithéliales malignes ou de type *borderline* de loin les plus fréquentes, soulève trois questions :

- La sélection de la population et le rythme de surveillance, en particulier chez des femmes ayant une histoire familiale de cancer ou présentant une prédisposition génétique. A ce propos, il faut noter que les cancers de l'ovaire qui surviennent chez des femmes présentant une mutation du BRCA1 ont certaines particularités et notamment se traduisent par une prédominance des formes séreuses (Rubin et coll.,1996).
- Le type d'examen radiologique à effectuer, échographie Doppler seule ou associée à un autre examen.
- Pour chacune de ces techniques, la méthode d'examen et la méthode d'analyse des résultats.

Revue de la littérature

Technique

Limitée au début à l'échographie par voie sus-pubienne, les différents auteurs utilisent à l'heure actuelle la voie endovaginale.

Certains auteurs ont associé à cet examen une étude en Doppler couleur, en utilisant les renseignements fournis par l'analyse spectrale, c'est-à-dire essentiellement les valeurs des index de résistance et de pulsatilité des vaisseaux contenus dans la tumeur.

Méthode d'analyse des résultats

ÉCHOGRAPHIE CONVENTIONNELLE

Ces méthodes concernant les études de dépistage sont très variables d'un auteur à l'autre et pour un même auteur d'une série à l'autre (Bourne et coll., 1991, 1993).

Les anomalies utilisées dans la bibliographie pour définir un screening positif ou négatif sont :

L'absence de visualisation de l'ovaire Elle n'est pas exceptionnelle chez une femme ménopausée. Dans une série de 230 femmes ménopausées considérées a priori normales, un seul ovaire a été vu dans 30 % des cas, aucun ovaire n'a été vu dans 20 % des cas (Gollub et coll., 1993). Andolf (1993), estime que l'absence de masse visible peut suffire à éliminer un cancer de l'ovaire même si les ovaires ne sont pas visualisés.

L'augmentation du volume de l'ovaire Chez la femme en période d'activité génitale, le grand axe de l'ovaire normal est défini comme $<$ ou $=$ 4 cm, chez la femme ménopausée $<$ ou $=$ 3 cm. Des valeurs seuils de volume ont été proposées, le volume moyen de l'ovaire chez la femme ménopausée étant de $3,1 \text{ cm}^3$ (SD $2,9 \text{ cm}^3$) (Gollub et coll., 1993).

Schapira et coll. (1993) considèrent que l'ovaire dont le volume est $> 8 \text{ cm}^3$ chez la femme ménopausée, et $> 18 \text{ cm}^3$ chez la femme non ménopausée est pathologique, sans pouvoir préciser la nature de l'anomalie.

Cependant, Bourne (1991, 1993) estime qu'un gros ovaire sans anomalie morphologique doit être considéré comme normal.

La visualisation d'une masse La présence d'un kyste, de modifications de l'échogénicité, de calcifications, et à l'intérieur d'une structure partiellement liquidienne, de végétations, de portions solides, le caractère régulier ou irrégulier, fin ou épais de la paroi de la masse et de ses éventuelles cloisons sont systématiquement évalués.

A partir de cette analyse morphologique, deux types de méthodes sont utilisées :

- La méthode des scores : DePriest et coll. (1994) tiennent compte essentiellement du degré de complexité de la paroi, des cloisons associées à l'importance du volume de l'ovaire. Sassone et coll. (1991) introduisent, en plus des anomalies morphologiques, le degré d'échogénicité.

L'index morphologique attribué dans ces méthodes est proportionnel au degré de complexité de l'échostructure.

- A l'opposé, certains auteurs se basent pour le diagnostic bénin-malin uniquement sur la présence d'anomalies morphologiques isolées ou associées notamment la présence de végétations ou d'une portion tissulaire à limite irrégulière, ces critères étant le plus souvent mal définis.

DOPPLER

Certains auteurs considèrent qu'un index de résistance $<$ ou $= 0,40$ (Kurjak et coll., 1991, 1992 ; Hata et coll., 1992) ou un index de pulsatilité inférieur à 1 (Bourne et coll., 1989 ; Kawai et coll., 1992) sont des critères de malignité.

D'AUTRES MÉTHODES

Elles associent des renseignements fournis par l'analyse morphologique et par l'analyse spectrale du Doppler (Bourne et coll., 1993).

Résultats des examens de dépistage dans la bibliographie

Référence	Examen	Analyse des résultats	Nombre de malades explorés	Nombre de malades ayant un test+	Nombre de malades opérés	Normal	Lésions bénignes	Cancer
Campbell et coll. (1989)	SP	Morphologie mal précisée	5 500					5
van Nagell et coll. (1991)	EV	Vol ovaire sup à 8 cm^3	1 300	33	27		14 cystadénomes	2
Bourne et coll. (1991)	EV	N'importe quelle anomalie morphologique hyper ou hypoéchogénicité	776		39	3	33	3
Bourne et coll. (1993)	EV Doppler	score sup ou égal à 5 $PI < 1$	1 601	61	61	7	48	6
Karlan et Platt (1995)	EV Doppler	NP	1 079	34	71 (37 consultations)	NP	NP	2
DePriest et coll. (1993)	EV	Score	3 220	44			41	3
van Nagell et coll. (1995)	EV Doppler	Augmentation de : Vol ovaire $> 20 \text{ cm}^3$ (non ménopausée), > 10 (ménopausée) ou anomalie morphologique méthode Doppler non précisée	8 500	121	121		113	8
Weiner et coll. (1993)	EV Doppler	Vol sup à 20 cc Kyste ovarien ou masse $PI < 1$	600	64	12		8	4

Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?

Stade	Suivi évolutif	Sélection de la population
I : 5	3 tumeurs à 16, 18 et 22 mois	Asymptomatique
I : 2	NP	1 ménopausée asymptomatique
I : 3	NP	Toutes avaient 1 parent du 1 ^{er} degré du cancer de l'ovaire ou au 2 ^e degré
I : 5	Dans les 22 à 44 mois : 3 cancers de l'ovaire stade 3, 2 cancers péritonéaux	Ménopausée et non ménopausée histoire familiale de cancer
I : 2	Dans les 4 mois : 1 cancer primitif péritonéal	Histoire familiale de cancer de l'ovaire
I : 2	NP	
I : 6	NP	Femme ménopausée femme non ménopausée ayant une histoire familiale de cancer de l'ovaire
I : 1	NP	Antécédent de cancer du sein

Abréviations : * SP : Sus-pubien, * EV : Endovaginale, * NP : Non précisé

Discussion

Technique

L'échographie par voie endovaginale associée au Doppler couleur apparaît à l'heure actuelle comme la seule méthode radiologique pour effectuer le dépistage.

En cas de test négatif, cet examen est suffisant.

En cas de positivité du test, contrairement à toutes les études de dépistage publiées et avant intervention, le recours à une autre méthode radiologique scanner ou résonance magnétique nucléaire, sans et avec injection de produit de contraste paraît justifié, notamment dans les cas où les caractères de la tumeur en échographie ne permettent pas de la classer définitivement comme bénigne ou maligne.

Méthode d'analyse des résultats

Bien que les valeurs d'index de résistance (Kurjak et coll., 1991, 1992 ; Hata et coll., 1992), de pulsativité (Bourne et coll., 1989 ; Kawai et coll., 1992) et de vitesse systolique maximum (Fleischer et coll., 1992) aient été présentées comme des critères diagnostiques fiables du cancer, différentes valeurs seuils pour ces différents paramètres ont été proposées, et un chevauchement important de ces valeurs dans les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes a été retrouvé (Fleischer et coll., 1991, 1992, 1993 ; Hamper et coll., 1993 ; Tekay et Joupila, 1992 ; Salem et coll., 1994). Certains auteurs ont essayé de créer des sous-groupes. Ainsi Fleischer (1996) différencie les tumeurs essentiellement kystiques où les index de pulsativité sont plus élevés dans les tumeurs bénignes que dans les tumeurs malignes alors qu'il existe un chevauchement de ces index dans les tumeurs essentiellement solides.

Des études récentes (Buy et coll., 1996) ont conclu que l'analyse spectrale au Doppler n'apportait pas d'information diagnostique significative par rapport à l'étude morphologique effectuée en échographie conventionnelle (or la plupart des études de dépistage sont fondées sur ces critères).

Bien que ces études aient souligné l'importance de l'analyse morphologique dans la différenciation des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes, Laing (1994) a insisté sur les difficultés rencontrées en utilisant une approche morphologique ou anatomique. Les kystes dermoïdes ou les kystes hémorragiques, par exemple, contiennent des éléments échogènes qui peuvent simuler une tumeur maligne (Laing, 1994). Ces éléments échogènes expliquent également les raisons d'une grande quantité de faux positifs effectuée par les méthodes basées sur des scores (Sassone et coll., 1991 ; Timor-Tritsch et coll., 1993).

Notre étude sur la caractérisation des masses annexielles (Buy et coll., 1996) a démontré l'apport du Doppler couleur associé à l'analyse morphologique. La présence de flux couleur dans une portion échogène caractérisée comme maligne en échographie conventionnelle indique la nature solide hypervascularisée de cette portion et la masse est considérée maligne. L'absence de flux couleur dans la portion échogène de la masse caractérisée comme maligne à l'échographie indique le caractère kystique ou hypovasculaire de cette portion et la masse est considérée bénigne.

Quand la masse est considérée indéterminée en échographie conventionnelle, la présence de flux dans la portion échogène indique le caractère en partie solide et la masse est classée maligne. A l'opposé, l'absence de flux couleur dans la portion échogène indique que la masse est entièrement kystique et qu'elle est bénigne (comme un kyste hémorragique ou un kyste dermoïde par exemple).

Quand la masse est classée bénigne en échographie conventionnelle, la présence de flux dans une paroi ou une cloison régulière, ou dans une portion échogène à limites régulières n'est pas considérée comme un signe de malignité. En l'absence de flux, la tumeur est considérée comme bénigne.

En utilisant cette méthode d'analyse des résultats, l'association du Doppler couleur à l'étude morphologique a permis de diagnostiquer le cancer avec une sensibilité de 88 %, et une spécificité de 97 %, alors que par échographie conventionnelle, la sensibilité est de 88 %, la spécificité de 82 %, et par l'analyse spectrale utilisée par un grand nombre d'auteurs dans le dépistage en utilisant un index de résistance $< \text{ou} = 0,40$, la sensibilité est de 18 %, la spécificité de 98 %.

Résultats des examens de dépistage

COMMENTAIRE GÉNÉRAL

Il existe de grandes différences dans les méthodes d'analyse des résultats d'un auteur à l'autre et pour un même auteur d'une série à l'autre (Bourne et coll., 1991, 1993).

Trois points méritent d'être soulignés :

- la faible prévalence des cancers dans les populations étudiées même dans des populations à risques,
- la faible proportion du cancer par rapport aux tumeurs et aux lésions non tumorales bénignes opérées,
- le point positif est que parmi les cancers opérés, il existe une forte proportion de stade I.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Sensibilité

L'estimation de la sensibilité est complexe.

- Pour évaluer les faux négatifs, il serait nécessaire d'analyser les ovaires des femmes ayant une échographie négative avec d'autres méthodes. Selon Andolf (1993), la seule façon d'exclure avec certitude la présence d'une tumeur serait d'effectuer une laparoscopie ou une laparotomie au moment de l'échographie. Comme ceci est impossible, on doit évaluer la sensibilité en appréciant la détection ultérieure éventuelle de la tumeur.

Dans une étude effectuée par Campbell et coll. (1989), 3 tumeurs ont été mises en évidence après la première échographie effectuée par voie trans-abdominale à 16, 18 et 22 mois. Si ces tumeurs ont été réellement manquées au cours du premier examen, la sensibilité de l'échographie n'aurait été que de 40 % alors que si le développement de la tumeur ne s'était fait qu'après la première échographie, la sensibilité aurait été beaucoup plus élevée. Ainsi, la véritable sensibilité de l'échographie dans la détection du cancer est inconnue.

- Une étude rétrospective anatomopathologique portant sur 14 malades (Bell et Scully, 1994) ayant eu une ovariectomie au cours d'une intervention pelvienne pour lésion bénigne a mis en évidence un cancer précoce dans tous les cas. L'ovaire mesurait de 1,1 à 4,5 cm et a été considéré macroscopiquement comme normal par le chirurgien et l'anatomopathologiste. Ce n'est que l'examen microscopique qui a permis de détecter le cancer mesurant de 1 à 7 mm (moyenne 3,5 mm).

Cette étude souligne la difficulté, même à l'examen macroscopique de détecter un cancer de taille \leq ou $=$ à 7 mm de diamètre. Il existe donc bien entendu une valeur seuil de diamètre du cancer pour être visualisé à l'échographie. Cependant, aucune des études radiologiques de dépistage ne mentionne la taille des cancers observés au stade I.

Spécificité

- Définition d'un vrai négatif : selon Jacobs et coll. (1988), un vrai négatif est défini comme l'absence de cancer 1 an après le test.

- Problèmes des faux positifs :

- Chez une femme asymptomatique, les lésions ovariennes sont mises en évidence dans 2 à 3 % des cas (Andolf, 1993). Parmi celles-ci, 1 sur 50 était maligne (Campbell et coll., 1989). La prévalence des lésions dans un groupe à risques est plus élevée mais le rapport entre cancer et tumeur bénigne est encore plus élevé (Bourne et coll., 1993). Dans la mesure où le risque d'opérer des femmes âgées n'est pas négligeable, il est nécessaire de recourir à d'autres méthodes pour améliorer la spécificité.

- Dans une étude portant sur la caractérisation des masses annexielles (Buy et coll., 1996), le Doppler couleur associé à l'analyse morphologique a nettement amélioré la spécificité, qui est de 97 % alors que dans cette même série elle n'est que de 80 % en analysant les résultats par la méthode basée sur l'analyse morphologique seule.

- Dans les cas indéterminés, où l'échographie associée au Doppler couleur ne peut conclure, il paraît justifié d'avoir recours systématiquement aux autres méthodes radiologiques, scanner ou résonance magnétique nucléaire, pour caractériser la tumeur, étant donné la performance de ces examens, non seulement dans le diagnostic de nature d'une tumeur épithéliale (Buy et coll., 1991 ; Ghossain et coll., 1991) mais également dans la caractérisation des tumeurs bénignes à cellules germinales (Buy et coll., 1989), des cordons sexuels et du stroma (Bazot et coll., 1993) dans l'endométriome (Nishimura et coll., 1987).

Rythme de surveillance

En accord avec Andolf (1993), la surveillance par échographie au moins une fois par an, si possible en association avec le dosage du CA 125, semble raisonnable.

Conclusion

Sur le plan radiologique, aujourd'hui, l'utilité d'un dépistage est difficile à évaluer.

Sur le plan diagnostique, la méthode d'analyse des résultats de la plupart des auteurs fait appel soit sur le plan morphologique à la méthode par scores dont le nombre de faux positifs est trop important, soit à l'analyse spectrale du Doppler couleur où le nombre de faux négatifs est élevé (sensibilité 18 % dans notre série).

Notre étude, portant sur la caractérisation des masses annexielles souligne la valeur de la méthode combinée, morphologique et Doppler couleur, comparée à l'analyse morphologique seule (Buy et coll., 1996) et à l'analyse spectrale seule, en réduisant de façon significative le nombre de faux positifs. Il apparaît

souhaitable dans les cas où une lésion détectée ne peut être caractérisée d'effectuer un autre examen radiologique scanner ou résonance magnétique nucléaire.

BIBLIOGRAPHIE

ANDOLF E. Ultrasound screening in women at risk for ovarian cancer [Review]. *Clin Obstet Gynecol* 1993 **36** : 423-432

BAZOT M, GHOSSAIN MA, BUY JN et al. Fibrothecomas of the ovary : CT and US findings. *J Comput Assist Tomogr* 1993 **17** : 754-759

BELL DA, SCULLY RE. Early de novo ovarian carcinoma : a study of fourteen cases. *Cancer* 1994 **73** : 1859-1864

BOURNE T, CAMPBELL S, STEER C, WHITEHEAD MI, COLLINS WP. Transvaginal colour flow imaging : a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989 **299** : 1367-1370

BOURNE TH, CAMPBELL S, REYNOLDS KM et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993 **306** : 1025-1029

BOURNE TH, WHITEHEAD MI, CAMPBELL S, ROYSTON P, BHAN V, COLLINS WP. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 **43** : 92-97

BUY JN, GHOSSAIN MA, HUGOL D et al. Characterization of adnexal masses : combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone. *Am J Roentgenol* 1996 **166** : 385-393

BUY JN, GHOSSAIN MA, MOSS AA et al. Cystic teratoma of the ovary : CT detection. *Radiology* 1989 **171** : 697-701

BUY JN, GHOSSAIN MA, SCIOT C et al. Epithelial tumors of the ovary : CT findings and correlation with US. *Radiology* 1991 **178** : 811-818

CAMPBELL S, BHAN V, ROYSTON P, WHITEHEAD MI, COLLINS WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *Br Med J* 1989 **299** : 1363-1367

DEPRIEST PD, VAN NAGELL JR Jr, GALLION HH et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993 **51** : 205-209

DEPRIEST PD, VARNER E, POWELL J et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer : a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : 174-178

FLEISCHER AC, CULLINAN JA, JONES HW III, PAGE DL. Correlation of histomorphology of ovarian masses with color Doppler sonography. *Ultrasound Med Biol* 1996 **22** : 555-559

- FLEISCHER AC, RODGERS WH, KEPPLER DM, WILLIAMS LL, JONES HW III, GROSS PR. Color Doppler sonography of benign and malignant ovarian masses. *Radiographics* 1992 **12** : 879-885
- FLEISCHER AC, RODGERS WH, KEPPLER DM, WILLIAMS LL, JONES HW III. Color Doppler sonography of ovarian masses : a multiparameter analysis. *J Ultrasound Med* 1993 **12** : 41-48
- FLEISCHER AC, RODGERS WH, RAO BK et al. Assessment of ovarian tumors vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1991 **10** : 563-568
- GHOSSAIN MA, BUY JN, LIGNIERES C et al. Epithelial tumors of the ovary : comparison of MR and CT findings. *Radiology* 1991 **181** : 863-870
- GOLLUB EL, WESTHOFF C, TIMOR-TRITSCH IE. Detection of ovaries by transvaginal sonography in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993 **3** : 422-425
- HAMPER UM, SHETH S, ABBAS FM, ROSENSHEIN NB, ARONSON D, KURMAN RJ. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses : differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol* 1993 **160** : 1225-1228
- HATA K, HATA T, MANABE A, KITAO M. Ovarian tumors of low malignant potential : transvaginal Doppler ultrasound features. *Gynecol Oncol* 1992 **45** : 259-264
- JACOBS I, BRIDGES J, REYNOLDS C et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988 **2** : 268-271
- KARLAN BY, PLATT LD. Ovarian cancer screening : the role of ultrasound in early detection. *Cancer* 1995 **76** : 2011-2015
- KAWAI M, KANO T, KIKKAWA F, MAEDA O, OGUCHI H, TOMODA Y. Transvaginal Doppler ultrasound with color flow imaging in the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992 **79** : 163-167
- KURJAK A, SCHULMAN H, SOSIC A, ZALUD I, SHALAN H. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 917-921
- KURJAK A, ZALUD I, ALFIREVIC Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991 **10** : 295-297
- LAING FC. US analysis of adnexal masses : the art of making the correct diagnosis. *Radiology* 1994 **191** : 21-22
- NISHIMURA K, TOGASHI K, ITOK K et al : Endometrial cysts of the ovary : MR imaging. *Radiology* 1987 **162** : 315-318
- Ovarian cancer : screening, treatment, and followup [Review]. *NIH Consensus Statement* 1994 **12** : 1-30

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

SALEM S, WHITE LM, LAI J. Doppler sonography of adnexal masses : the predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease. *Am J Roentgenol* 1994 **163** : 1147-1150

SASSONE AM, TIMOR-TRITSCH IE, ARTNER A, WESTHOFF C, WARREN WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease : evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991 **78** : 70-75

SCHAPIRA MM, MATCHAR DB, YOUNG MJ. The effectiveness of ovarian cancer screening : a decision analysis model. *Ann Intern Med* 1993 **118** : 838-843

TEKAY A, JOUPPIA P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992 **2** : 338-344

TIMOR-TRITSCH IE, LERNER JP, MONTEAGUDO A, SANTOS R. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **168** : 909-913

VAN NAGELL JR Jr, DEPRIEST PD, PULS LE et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991 **68** : 458-462

VAN NAGELL JR Jr, GALLION HH, PAVLIK EJ, DEPRIEST PD. Ovarian cancer screening. *Cancer* 1995 **76** : 2086-2091

WEINER Z, BECK D, SHTEINER M et al. Screening for ovarian cancer in women with breast cancer with transvaginal sonography and color flow imaging. *J Ultrasound Med* 1993 **12** : 387-393

Synthèse

Gestion des symptômes

Le dépistage clinique, mammographique et/ou échographique du cancer mammaire est l'alternative à la chirurgie mutilante. Quand la lésion n'a pas été détectée par l'imagerie à un stade infraclinique, le diagnostic des cancers de l'intervalle repose sur le dépistage clinique.

- L'examen clinique médical (ECM), bien qu'assez peu efficace, réduit la mortalité par cancer du sein. Certains cancers palpables sont latents radiologiquement, mais les cancers mesurant moins de 6 mm ne sont quasiment jamais palpables.
- L'auto-examen du sein (AES) est l'une des circonstances de découverte des cancers de l'intervalle chez les femmes soumises à un dépistage mammographique, ce qui lui confère un intérêt théorique. Il est possible que son apprentissage, avec un enseignement annuel, puisse contribuer à réduire la mortalité mais cela n'a jamais été prouvé formellement. En cas de prédisposition génétique, des ECM sont en principe effectués très régulièrement et il n'est pas sûr que le bénéfice hypothétique de l'AES surpasse ses inconvénients (anxiété provoquée par la découverte de masses non tumorales).

Les femmes génétiquement prédisposées ayant les seins denses ou volumineux sont les plus exposées aux faux diagnostics mammographiques négatifs et doivent être informées de ce risque. Leur surveillance clinique joue un rôle très important. Le dépistage par l'ECM doit être entrepris très tôt en raison de la précocité d'apparition des cancers. Il peut débuter vers l'âge de 20 ans sur un rythme bisannuel ou trisannuel.

Imagerie du sein

En cas de prédisposition génétique, plus de la moitié des cancers du sein surviennent avant l'âge de 50 ans. La surveillance doit donc débuter tôt, c'est-à-dire à l'âge de 30 ans, voire 5 ans avant l'âge de survenue du cancer familial le plus précoce. L'objectif de l'imagerie est de détecter des cancers cliniquement latents chez des femmes dont 60 % environ ont des seins denses et dont les tumeurs évoluent plus vite qu'après la ménopause.

- Dans la population générale et pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, l'indication du dépistage mammographique est controversée, bien que les résultats de la méta-analyse des programmes randomisés incluant cette tranche d'âge, mis à jour lors de la conférence de Falun en mars 1996, aient montré une mortalité relative de 0,76 (IC à 95 % = 0,62-0,93) chez les femmes dépistées¹. Cette diminution significative de 24 % a pu être obtenue malgré les imperfections techniques et le pouvoir statistique insuffisant de ces programmes randomisés.

Les données récentes sur les programmes de dépistage non randomisés du cancer mammaire ont montré que les dimensions et le grade tumoral, le taux des cancers de l'intervalle et de la mortalité étaient similaires pour les femmes de 40-49 ans et pour celles qui avaient dépassé cet âge. Beaucoup de programmes modernes de dépistage avant 50 ans ne sont pas randomisés et la randomisation pose des problèmes éthiques et pratiques insurmontables aux États-Unis, selon le rapport de la conférence de 1994 de l'*American Cancer Society* (ACS), du *National Cancer Institute* (NCI) et de l'*International Union Against Cancer*.

La conférence de consensus sur le dépistage chez les femmes de 40-49 ans, réunie en janvier 1997 à Bethesda par le *National Institute of Health* à l'initiative du NCI, n'a pas abouti à un accord, bien qu'avec un recul plus long, l'efficacité des 8 programmes randomisés soit devenue significative. Les arguments des opposants au dépistage ont été plutôt d'ordre économique que médical (rapport coût-efficacité). A l'issue de la conférence, l'ACS a recommandé le dépistage mammographique annuel par deux incidences, de même que l'ACR. Depuis, le NCI s'est aligné sur ces recommandations, notamment chez les femmes à risque familial.

Chez les femmes âgées de moins de 40 ans, l'efficacité du dépistage mammographique n'a jamais été évaluée, en raison de leur très faible risque relatif de développer un cancer mammaire, mais de nombreuses études ont montré qu'avant 35 ans la mammographie détectait certains cancers non palpables, et notamment des carcinomes canalaire in situ.

1. En excluant de la méta-analyse le programme *Canadian National Breast Screening Study*, considéré comme inacceptable par la communauté scientifique en raison de sa mauvaise réalisation pendant ses premières années.

Quelles que soient les polémiques pour la population générale, il n'y a pas d'opposant au dépistage mammographique chez les femmes de moins de 50 ans à haut risque familial. Ce dépistage poserait cependant un problème si le processus de la carcinogenèse était accéléré par les rayons X et si les cancers mammaires induits par la mammographie se développaient en majorité parmi elles. Il n'y a actuellement aucune raison de supposer que l'excès du risque chez les femmes génétiquement prédisposées soit plus fort pour les cancers radio-induits que pour le cancer du sein en général et que le rapport risque/bénéfice soit nécessairement très différent. Ce rapport devrait pencher en faveur du bénéfique, si le risque dû aux radiations ionisantes n'était pas élevé de façon disproportionnée.

Le suivi à long terme des enfants et adolescents dont les seins ont reçu de fortes doses de radiations ionisantes dans leur jeune âge a montré que la radiosensibilité mammaire serait très forte de 0 à 19 ans, puis qu'elle chuterait brusquement de 20 à 29 ans et resterait stable ensuite. Il est donc logique de ne commencer le dépistage qu'à partir de l'âge de 30 ans et de l'effectuer dans des structures radiologiques offrant les meilleures garanties de qualité dans la détection des cancers, en limitant au minimum le nombre des incidences et la dose de rayons X.

Pour que le dépistage mammographique ait son efficacité optimale, les conditions techniques à respecter impérativement chez la femme jeune sont très strictes, en raison de leur plus grande densité mammaire et de l'évolution plus rapide de leurs cancers :

- périodicité annuelle systématique ;
- contraintes techniques : mammographes de la dernière génération ; utilisation d'une grille antidiffusante ; couple film-écran adapté ; légère surexposition et développement lent des clichés ; contrôle permanent de la qualité du matériel et des images ;
- deux incidences mammographiques : face et oblique externe ;
- vérification par le radiologiste de la bonne réalisation des incidences et recherche des anomalies radiologiquement latentes sur les incidences standard, ce qui implique une première lecture immédiate des mammographies, en comparant si possible les examens successifs ;
- à l'issue de cet examen clinique et mammographique, pour accélérer la prise des décisions, réalisation d'emblée des incidences mammographiques complémentaires et, éventuellement, de l'échographie mammaire ;
- double lecture des mammographies par un « expert » (à moyen terme, la numérisation des images mammographiques et l'aide automatisée au diagnostic devraient obtenir une qualité de l'interprétation équivalente à celle de la double lecture) ;
- en cas de découverte d'une anomalie mammographique, selon que la bénignité ou la malignité est probable (catégories 3 à 5 de la classification de l'ACR), la décision de surveiller la patiente ou de procéder à des prélèvements guidés ou à une biopsie chirurgicale doit reposer sur un accord collégial.

- L'échographie mammaire est indiquée lorsque la fiabilité de l'examen clinique et mammographique semble insuffisante, ou chez les très jeunes femmes pour préciser la nature solide ou liquide d'un nodule découvert avant qu'elles n'aient atteint l'âge du dépistage mammographique systématique. Il est également logique de l'associer systématiquement à la mammographie chez les femmes ayant des seins denses, cette particularité morphologique constituant un risque supplémentaire de développer un cancer.
- L'IRM ne peut pas être choisie comme seule méthode d'imagerie, car elle ne détecte pas les microcalcifications et son coût actuel est très élevé. En raison de sa grande sensibilité, on peut y avoir recours pour réduire le nombre des biopsies ou pour rechercher les cancers multifocaux.
- Les autres techniques sont plus ou moins prometteuses et encore en évaluation. De même que l'IRM ou certaines techniques de médecine nucléaire, l'échographie Doppler couleur sous produit de contraste visualiserait les flux lents dans les vaisseaux de faible calibre résultant de l'angiogenèse tumorale. Le prix de revient de cette écho-angiographie serait compétitif et les prélèvements écho-guidés sont faciles à réaliser. Le diagnostic électrophysiologique semble également ouvrir des perspectives intéressantes, mais son efficacité reste à confirmer.

Surveillance des seins reconstruits

Après une mastectomie radicale, l'éventualité d'un cancer mammaire n'est pas totalement écartée (9 %) et la reconstruction est susceptible d'induire des complications locales. La surveillance du sein reconstruit a pour objectif de détecter ces lésions et complications.

De même que pour les seins non opérés, la détection des cancers primitifs ou des récurrences tumorales dans les seins reconstruits repose sur la clinique, la sémiologie radiologique et échographique et sur les analyses tissulaires. Quand une prothèse a été utilisée pour la reconstruction, la faible épaisseur des tissus de recouvrement facilite la palpation et l'analyse échographique des nodules de petites dimensions. La réalisation de la mammographie est en revanche plus difficile qu'en l'absence de prothèse. Certaines masses anormales sont latentes ou inaccessibles radiologiquement. Après une reconstruction par un lambeau, sans prothèse, les atteintes tumorales ne peuvent s'observer qu'à la périphérie du lambeau. Elles posent parfois un problème diagnostique avec les cyto-stéato-nécroses. L'IRM avec injection de gadolinium peut être utile, car sa sensibilité pour le diagnostic de la malignité et pour la reconnaissance de la multifocalité est excellente.

La recherche des complications des prothèses est assurée par l'imagerie. Les prothèses préremplies de silicone restent préconisées par de nombreux spécialistes en chirurgie reconstructrice, en raison de leur consistance plus naturelle que celle des prothèses salines. Leur surveillance s'effectue efficacement par la

mammographie numérique et par l'échographie. L'IRM est également fiable pour le diagnostic des ruptures intracapsulaires mais le coût des examens est beaucoup plus élevé.

Une périodicité biennale de la surveillance semble suffisante, en raison de la diminution du risque tumoral obtenue grâce à la mastectomie.

Dépistage des cancers de l'ovaire

L'analyse morphologique des ovaires par l'échographie endovaginale incluant le Doppler couleur, apparaît comme étant la seule méthode radiologique de dépistage des cancers. Quand la masse est considérée indéterminée en échographie conventionnelle, la présence de flux dans la portion échogène indique le caractère en partie solide et la masse est classée maligne. A l'opposé, l'absence de flux couleur dans la portion échogène indique que la masse est entièrement kystique et qu'elle est bénigne. Quand la masse est classée bénigne en échographie conventionnelle, la présence de flux dans une paroi ou une cloison régulière, ou dans une portion à limites régulières n'est pas considérée comme un signe de malignité. En l'absence de flux, la tumeur est considérée comme bénigne.

Chez les femmes prédisposées génétiquement aux cancers du sein et de l'ovaire, ce dépistage échographique doit être annuel, à partir de l'âge de 35 ans².

Un test négatif ne signifie pas qu'il n'y a pas de cancer.

En cas de positivité du test, il paraît justifié de recourir à la tomодensitométrie ou à la résonance magnétique nucléaire, sans et avec injection de produit de contraste, notamment dans les cas où les caractères échographiques de la tumeur ne permettent pas de la classer d'emblée bénigne ou maligne.

2. Le cancer de l'ovaire est en effet rarissime avant cet âge.

Synthèse

Recommandations

Les recommandations présentées s'appuient sur le travail réalisé pendant 18 mois par un groupe d'experts réunis par l'INSERM à la demande de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Le groupe a travaillé selon la méthodologie de l'Expertise Collective INSERM, à partir d'une documentation internationale large relative à la génétique des cancers du sein et de l'ovaire, leur prise en charge et les modalités d'organisation de cette dernière.

L'ensemble des experts et les commanditaires de l'expertise ont d'emblée été conscients de la difficulté à obtenir un consensus portant sur tous les aspects de la prise en charge dès lors que l'on a affaire à une pratique médicale qui n'est pas encore évaluée. En effet, il s'agit d'un domaine encore trop neuf pour que des standards aient pu d'ores et déjà être établis. Toutefois, le travail de réflexion et d'analyse des références disponibles et la rédaction de recommandations sont apparus comme nécessaires dans le but d'éviter des pratiques médicales non homogènes, mal évaluées et sans références communes.

Ce texte est destiné essentiellement à la communauté médicale amenée à prendre en charge les personnes ayant un risque accru, d'origine génétique, de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. De ce fait même, le présent document prend avant tout en considération les données médicales mais entend attirer l'attention des médecins sur le fait que cette pratique qui n'est pas encore bien définie se heurte à un certain nombre d'incertitudes et de difficultés.

Celles-ci concernent tout d'abord les femmes venues consulter un oncogénéticien : si l'information pour celles d'entre elles qui ne sont pas porteuses de l'anomalie génétique incriminée peut être rassurante, tel n'est pas le cas pour celles qui ont hérité de l'anomalie. Pour ces dernières se pose la question des possibilités qui leur sont offertes de la prise en charge non pas d'une maladie avérée, mais d'un risque de la développer.

En outre, la confirmation, voire l'établissement du diagnostic, nécessitent parfois la collaboration des membres de la famille ; ceux-ci vont être impliqués dans un processus médical sans en avoir eu l'initiative. Une telle collaboration ne va pas de soi dans la mesure où ils ne sont pas à l'origine de la demande. A la différence de la médecine traditionnelle centrée sur la personne soignée et/ou prise en charge, ce type de médecine, mobilisant des tiers étrangers à la relation initiale, est susceptible de mettre en jeu des intérêts contradictoires. Les médecins défendant l'intérêt de leurs patients ne peuvent pas résoudre seuls ce type de contradiction.

A ces difficultés s'ajoute le fait que les prises en charge proposées ne peuvent actuellement plus être considérées comme des activités de pure recherche, sans toutefois constituer une pratique médicale établie. Aussi les médecins doivent-ils tenir compte pour cette pratique à la fois des règles qui régissent la recherche et de celles qui concernent les soins.

Enfin les effets psychologiques d'une telle démarche doivent être pris en considération avec la plus grande attention tant en ce qui concerne les consultantes que les membres de la famille qui peuvent être sollicités par la suite.

Les auteurs, membres du groupe d'expertise dans leur diversité de compétences, de formations et d'expérience se sont efforcés de prendre en compte les particularités des problèmes posés par la prise en charge des risques d'origine héréditaire participant à la genèse de pathologies mettant en jeu le pronostic vital.

Au sein de ce groupe les membres ont été amenés à défendre des priorités différentes, et même parfois opposées, à titre d'exemples :

- assurer une prévention/éviter les complications de la prise en charge,
- agir immédiatement sans certitude/attendre parfois longtemps des certitudes,
- défendre l'intérêt de la personne qui consulte/respecter et ne pas nuire aux membres de la famille...

La résolution de ces oppositions n'a pas été toujours possible et demandera du recul sur ces pratiques.

Les recommandations qui sont issues de ce texte entendent constituer des points de repère définissant ce qui, selon ce groupe d'experts, est aujourd'hui acceptable.

Les auteurs de ce rapport d'expertise collective INSERM-FNCLCC souhaitent que tous les intervenants impliqués dans l'oncogénétique soient conscients qu'il est fondamental de respecter le choix des individus. Pour cela, il faut insister sur le rôle central qu'occupent les processus d'information des personnes concernées. Les médecins doivent s'assurer de la compréhension des informations qu'ils délivrent et tenir compte de leur retentissement psychologique au niveau personnel, familial et social.

L'incertitude sur l'efficacité des interventions médicales étant majeure, ce document n'a que partiellement répondu aux questions sur ce qu'il faut faire mais a voulu fortement détailler les critères permettant de proposer des interventions et les conditions de réalisation de ces dernières lorsqu'elles sont acceptées.

Trois points seront successivement abordés :

- La situation du point de vue épidémiologique, clinique et génétique.
- La consultation d'oncogénétique.
- La prise en charge de deux situations radicalement différentes : celle des femmes déjà atteintes de cancer et celle des femmes indemnes.

Situation sur les plans épidémiologique, clinique et génétique

Les études d'épidémiologie génétique ont montré qu'environ 5 % des cas de cancer du sein et de l'ovaire sont dus à une prédisposition génétique transmise selon le mode autosomique dominant. Deux gènes ont été identifiés, BRCA1 et BRCA2 permettant ainsi une identification individuelle. Un troisième gène BRCA3 serait sur le chromosome 8. D'autres gènes pourraient également être impliqués. Des variants à faible pénétrance ont été décrits et des interactions significatives avec d'autres gènes ou/et des facteurs environnementaux sont très probables.

L'activité d'oncogénétique doit faire face à des incertitudes de nature différente et une attention particulière doit être portée à la transmission et la compréhension par les personnes des informations délivrées.

Ces incertitudes sont liées

- soit à la génétique et à l'étude familiale :
 - description imprécise de l'histoire familiale entraînant une incertitude du diagnostic en raison d'une difficulté à obtenir des informations fiables sur les membres d'une famille, exemple : on ignore de quoi exactement la personne a été opérée (utérus ou ovaires ?) ;
 - incertitude probabiliste liée aux lois de l'hérédité, exemple : la fille d'un parent porteur d'une mutation a 50 % de risque d'être elle-même porteuse ;
 - incertitude, à titre individuel, sur la pénétrance du caractère ;
- soit à la prise en charge :
 - par manque de données actuelles, exemple : quelle est l'utilité des mammographies pour les femmes à risque ? Quel est le retentissement psychologique des informations délivrées et des options thérapeutiques proposées ?
 - en raison de la variabilité de chaque cas clinique, exemple : les cancers diagnostiqués tôt ont en général un meilleur pronostic, mais il arrive parfois que, même diagnostiqués tôt, la guérison ne soit pas possible.

Epidémiologie

D’un point de vue global, en France, le cancer du sein est responsable chaque année de 10 000 à 11 000 morts (environ 26 000 cas incidents) et le cancer de l’ovaire d’environ 3 000 morts (environ 4 000 cas incidents). Ces données correspondent à l’ensemble des cancers qu’ils soient liés, ou non, à une prédisposition génétique.

Concernant le nombre de cancers se développant chez des personnes ayant une prédisposition d’origine génétique, les chiffres de 5 à 10 % étant habituellement proposés, on peut estimer entre 1 300 et 2 600 le nombre de cancers du sein et entre 200 et 400 le nombre de cancers de l’ovaire liés chaque année à une prédisposition génétique (Tableau I).

Tableau I Estimation pour la France de l’incidence et de la mortalité annuelle pour les cancers du sein et de l’ovaire et pour les formes liées à une prédisposition génétique

	Incidence annuelle	Mortalité annuelle	Incidence annuelle liée à une prédisposition	Estimation de la mortalité annuelle liée à une prédisposition
Cancer du sein	26 000	10 000 à 11 000	1 300 à 2 600	500 à 1 100
Cancer de l’ovaire	4 000	2 800 à 3 200	200 à 400	150 à 300

Au niveau individuel, les femmes ayant une altération du gène *BRCA1* ont (Tableau II) :

- environ 80 %¹ de risque de développer un cancer du sein avant l’âge de 80 ans (le risque cumulé de cancer du sein est de 8 % pour les femmes non porteuses du gène muté), la mortalité du cancer du sein étant de 40 %, 30 % des femmes ayant une mutation de *BRCA1* risquent de mourir² d’un cancer du sein (pour les femmes sans prédisposition génétique la probabilité de mourir d’un cancer du sein est de 3 %) ;
- 40 %³ de risque de développer un cancer de l’ovaire (le risque cumulé de cancer de l’ovaire est de 0,9 % pour les femmes non porteuses du gène muté), la mortalité du cancer de l’ovaire étant de l’ordre de 75 %, 30 %⁴ des femmes ayant une mutation de *BRCA1* risquent de mourir d’un cancer de l’ovaire (0,7 % pour une femme sans risque génétique).

1. Entre 56 % et 87 % selon les publications.

2. Sous réserve d’une mortalité équivalente dans les formes dites sporadiques et dans les formes associées à une mutation constitutionnelle. Sans tenir compte de la mortalité liée à un second cancer du sein.

3. Entre 16 % et 84 % selon les publications.

4. Une publication récente semble indiquer une mortalité moindre des cancers de l’ovaire se développant chez des femmes ayant une mutation *BRCA1*. Le chiffre de 30 % ici évalué pourrait être moindre 25 ou 20 % mais reste considérablement plus élevé que le 0,6 % de la population générale.

Tableau II Evaluation des risques dans la population tout venant et dans celle des porteurs de mutations délétères. Hypothèses : mortalité indépendante de l'existence ou non de la mutation. Espérance de vie de l'ordre de 80 ans

	Probabilité de développer un cancer du sein	Probabilité de mourir d'un cancer du sein	Probabilité de développer un cancer de l'ovaire	Probabilité de mourir d'un cancer de l'ovaire
Population « générale »	8 %	3 %	0,9 %	0,7 %
Mutation BRCA1	80 %	30 %	40 %	30 %

Les données de pénétrance (80 % et 40 %) sont issues de l'analyse de population très sélectionnées et pourraient entraîner de ce fait même une surestimation. Par ailleurs s'il n'est pas encore possible pour l'instant de définir par mutation un profil de risque, il est possible qu'existe des mutations à plus faible pénétrance. Les indications des différentes prises en charge médicales doivent tenir compte de ces données.

On peut évaluer à une femme sur 500 le nombre de femmes ayant ce niveau de risque conféré par une mutation de BRCA1⁵ prédisposant au cancer du sein/ovaire, soit environ 57 000 femmes dont 32 000 entre 25 et 70 ans.

Une analyse portant sur le « nombre d'années de vie perdues » pourrait être faite en formulant de nombreuses hypothèses, en particulier, sur un profil de mortalité équivalent (taux et délai entre diagnostic et décès). L'âge au moment du diagnostic des formes liées à une prédisposition est de 17 ans environ plus précoce que celui des formes sporadiques (43 ans versus 60 ans).

Un cancer du sein diminue donc l'espérance de vie d'environ 10 ans en contexte sporadique (à 60 ans âge moyen d'incidence, l'espérance de vie moyenne est de plus de 20 ans) et de 18 ans en contexte génétique (à 43 ans âge moyen d'incidence, l'espérance vie moyenne est de l'ordre de 36 ans).

Malgré des progrès significatifs et réguliers dans la prise en charge médicale des patientes atteintes de cancer du sein, la mortalité est toujours préoccupante et aucune amélioration spectaculaire n'est prévisible dans un délai rapproché.

L'ensemble de ces données justifie une réflexion sur la prise en charge des femmes à haut risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire.

Les données épidémiologiques sur les facteurs de risque associés sont parcellaires et sans doute à ce jour peu fiables.

En attendant le résultat d'études plus spécifiques et plus précises il peut être utile (mais discutable) de considérer que les facteurs de risque reconnus en

5. Et à environ une femme sur 250 le nombre de femmes ayant une mutation d'un gène dominant de prédisposition.

contexte non héréditaire (population générale) auraient une action équivalente chez les personnes ayant une anomalie constitutionnelle les prédisposant aux cancers du sein ou de l'ovaire. Cette hypothèse doit être faite avec prudence et ne pas entraîner de décisions médicales majeures.

Formes cliniques

D'un point de vue sémiologique, il est rappelé qu'une même présentation clinique individuelle peut correspondre à

- des altérations constitutionnelles de gènes différents⁶ (qu'ils soient identifiés, localisés ou évoqués)
- une absence d'altération génétique constitutionnelle⁷.

Il n'existe aucun critère pathognomonique permettant à partir d'une présentation clinique d'évoquer avec certitude l'implication d'un gène donné, cependant il existe des arguments d'orientation

- sur le caractère de prédisposition génétique constitutionnelle : diagnostic à un âge inhabituellement jeune, à un degré moindre la bilatéralité, voire certaines caractéristiques morphologiques ou biologiques des cellules tumorales,
- sur un gène plus particulièrement incriminé (cancer du sein chez l'homme et *BRCA2*).

L'histoire naturelle des cancers liés à une prédisposition semble différente de celle des cancers dits sporadiques (âge d'apparition, tumeur proliférative, indifférenciée). Paradoxalement malgré ces éléments, il semble que le pronostic de ces cancers ne soit pas plus défavorable en termes d'espérance de vie ; selon certaines publications récentes, il pourrait même être meilleur.

Le spectre d'expression tumorale est mal connu en dehors du sein (et de l'ovaire essentiellement pour *BRCA1*). Les liens génotypes-phénotypes pour l'atteinte ovarienne sont mal connus. Un risque relatif de 4 a été décrit pour le côlon. Si ce niveau de risque était confirmé, il serait sans doute proche du risque accru observé pour les apparentés au premier degré de personnes ayant développé un cancer du côlon avant 50 ans, situation où les pratiques sont en faveur d'une politique de dépistage basée sur l'endoscopie. Concernant le risque accru de cancer de la prostate dans les familles où existe un risque génétique de cancer du sein, les données sont encore insuffisantes pour modifier les standards de dépistage du cancer de la prostate.

Les liens entre les anomalies génétiques et l'expression clinique (corrélations génotypes-phénotypes) semblent concerner à la fois le spectre d'expression tumorale et des paramètres à valeur pronostique potentielle. Des avancées dans ce domaine seront peut-être à même de nuancer les prises en charge médicales.

6. Hétérogénéité génétique.

7. Phénocopies.

Biologie moléculaire

Malgré l'existence de mutations fréquentes et récurrentes, il existe une grande diversité de mutations observées limitant pour l'instant la mise en place de recherche des mutations par une approche de type séquençage orienté. Le taux de néo-mutations semble faible.

Il n'existe pas actuellement de technique d'analyse en biologie moléculaire simple et fiable à 100 %. Des améliorations sont attendues dans ce domaine.

Le taux de mutations détectées par les stratégies existantes (par rapport à un standard optimal associant critères cliniques épidémiologiques et analyse de liaison) est de l'ordre de 10 % à 80 % selon la sélection des familles et les moyens mis en œuvre par les laboratoires.

La spécificité est de l'ordre de 99,5/100 pour *BRCA1* et de 95/100 pour *BRCA2* en ne prenant comme mutation que des mutations tronquantes déjà répertoriées ou des substitutions de cystéine dans le motif « doigt de zinc ».

La consultation

La recherche de mutation *BRCA1* n'apparaît pas justifiée sur une grande échelle et a fortiori en population générale pour les raisons suivantes :

- L'impact médical et psychologique des tests en eux-mêmes est encore peu évalué.
- La prise en charge médicale n'a pas fait la preuve de son efficacité réelle et se situe à mi-chemin de la recherche et des soins.

Lorsqu'elle est proposée, elle constitue un acte médical nécessitant impérativement au moins deux consultations spécialisées, une avant la réalisation du test et une au moment de la communication des résultats.

Les consultations d'oncogénétique posent des problèmes particuliers :

- Si plus de la moitié des consultants sont déjà atteints de cancer⁸, d'autres sont des personnes indemnes de toute pathologie tumorale. Pour ces dernières on est cependant parfois amené à confirmer une prédisposition et l'éventualité de la transmission d'une anomalie génétique à leurs descendants.
- Le recueil initial de l'information passe par la reconstitution de l'arbre généalogique (histoire familiale). Cette étape est à la fois délicate car elle fait intervenir des tiers à la consultation, et douloureuse pour les consultantes car pratiquement toutes, même celles pour lesquelles le risque génétique ne sera pas retenu, ont une histoire familiale où coexistent plusieurs cancers.
- La prise en charge des personnes à risques va s'effectuer sur une longue période (des dizaines d'années).

8. Ce chiffre correspond aux pratiques actuelles, dans les centres français ayant organisé et évalué des consultations d'oncogénétique.

- Parmi les possibilités d'interventions, certaines comme la chirurgie prophylactique sont mutilantes et irréversibles.
- La consultation a un retentissement psychologique au niveau personnel, familial et des conséquences sociales.
- Il y a un décalage persistant entre les progrès scientifiques, les applications thérapeutiques et les attentes du public.
- Enfin il existe, pour les personnes ayant une mutation délétère, un risque considérable de survenue de pathologies graves, redoutées et encore fréquemment mortelles.

Pour ces raisons il est très important de rappeler l'importance du respect de certaines règles relatives aux interventions médicales :

- Il faut que l'action envisagée pour la personne lui procure un bénéfice. Pour respecter cet objectif majeur, les médecins doivent affronter une double difficulté :
 - celle de la nature du bénéfice attendu : espérance de vie, qualité de vie, dignité, conséquences psychologiques et sociales,
 - celle de la mesure : les interventions proposées (simples consultations, suivi par imagerie, chirurgie prophylactique, hormono-interventions) présentent toutes des inconvénients potentiels. Le bénéfice attendu est donc un rapport entre les risques et les avantages.

La possibilité de sauver des vies ne peut cependant servir à elle seule à justifier tous les types d'interventions et elle doit être mise en balance avec les échecs, les insuffisances et leur acceptabilité.

- Il faut examiner la réalité de la demande des personnes consultantes et leur laisser le libre choix des décisions (principe désigné par la suite sous le terme d'autonomie).

Il convient d'éviter toutes pressions à finalités médicales ou scientifiques et de chercher à limiter les pressions familiales afin que les personnes accèdent librement et volontairement aux consultations. Grâce aux informations et aux conseils qui leur seront délivrés, les personnes doivent avoir la maîtrise des choix et des décisions.

La première consultation d'oncogénétique et ses indications

Toutes les femmes qui le souhaitent doivent pouvoir bénéficier de ce type de consultation sous réserve de l'examen de la réalité de la demande et du caractère personnel de cette dernière. Celle-ci doit s'exprimer en dehors de pressions de nature scientifique, médicale ou familiale.

Il est souhaitable que la personne ne vienne pas consulter de son propre chef mais après en avoir discuté avec son médecin traitant qui pourra l'orienter et l'informer. Cette orientation vers la consultation devrait être faite en fonction du contexte familial, mais actuellement il faut reconnaître son extrême difficulté car les médecins connaissent mal les problèmes posés par les formes de cancer héréditaire.

Le niveau supposé de risque et la réalité de la demande de la consultante sont deux critères importants. C'est le second qui doit, en priorité, être pris en compte. En effet, une femme à faible niveau de risque mais très inquiète et souhaitant cette consultation peut légitimement y être adressée, alors que pour une femme, appartenant à une famille à très haut risque, qui est réticente, la consultation doit être différée, peut-être indéfiniment.

Le but de la consultation, après avoir vérifié la réalité de la demande, est d'évaluer le risque de cancer héréditaire chez la femme qui consulte. Parfois le risque est relativement facile à évaluer, par exemple,

- trois cas de cancers du sein déclarés chez des personnes unies par des liens de parenté au premier degré dans la même branche parentale,
- deux cas peuvent suffire, si un cancer du sein est diagnostiqué avant 40 ans, si un cas est un cancer du sein chez un homme ou s'il existe au moins un cancer de l'ovaire.

D'autres situations peuvent correspondre à un niveau de probabilité a priori élevé mais l'analyse doit tenir compte :

- du nombre de cas,
- de leur distribution dans l'arbre familial,
- voire de particularités cliniques comme la bilatéralité, ou l'existence de cancers multiples chez une même personne...

Le médecin oncogénéticien nuancera le tableau initial en tenant compte, entre autres,

- du nombre de cas observés/nombre de cas observables,
- de la fiabilité des diagnostics rapportés.

Au terme de la première consultation et selon le contexte familial et le niveau de risque, on peut proposer un diagnostic moléculaire de susceptibilité héréditaire.

Le diagnostic moléculaire et ses indications

Concernant les indications d'analyse de biologie moléculaire, deux facteurs doivent être pris en compte :

- L'acceptation de cette analyse par les personnes après que les informations nécessaires leur aient été délivrées. Celle-ci doit s'exprimer strictement en dehors de toutes pressions de nature scientifique, familiale ou de « curiosité médicale ».

Les informations doivent préciser les limites des tests, les conséquences médicales et non médicales attendues ou prévisibles d'un test positif et celles d'un test négatif. Le délai d'attente des résultats doit être indiqué, la réalisation des tests chez des mineurs doit être limitée aux pathologies susceptibles d'être prises en charge avant l'âge de 18 ans, ce qui exclut donc le cas étudié du risque de cancer du sein et de l'ovaire.

- La probabilité a priori de trouver une mutation. Sont actuellement considérées comme légitimes les propositions d'analyses pour des personnes chez

qui la probabilité a priori de trouver une mutation est supérieure à 25 % et comme non légitimes les analyses lorsque le risque a priori est inférieur à 5 %.

Lorsque les capacités de laboratoires sont insuffisantes, les analyses doivent être réservées en priorité aux familles ayant le niveau de probabilité le plus élevé et/ou aux individus pour lesquels des décisions médicales doivent être prises.

Là encore, l'acceptabilité et la compréhension du sens et des conséquences des analyses de biologie moléculaire sont les critères majeurs. Si une femme à très forte probabilité d'appartenir à une famille à risque est réticente, les analyses ne doivent pas être réalisées. Concernant le cas inverse il sera difficile aux médecins d'empêcher la multiplication des analyses portant sur des sujets à faible risque si ces derniers en expriment la demande.

Il est souhaitable dans un objectif de progrès des connaissances que les prélèvements (sérothèque, tumorothèque, DNAthèque) des personnes identifiées comme ayant un risque accru (sur des arguments épidémiologiques ou biologiques) soit conservés pendant une période au moins égale à 50 ans (deux générations). Ceci doit être réalisé dans le respect des règles légales sur la confidentialité et celles relatives à l'étude génétique des caractéristiques des personnes.

Suivi de la consultation

Le suivi de ces personnes à haut risque (établi sur des arguments familiaux ou de génétique moléculaire) se fera en collaboration avec l'équipe pluridisciplinaire dans le cadre d'un réseau compétent.

Le suivi et la prise en charge médicale de ces femmes doit bénéficier :

- de l'assurance d'un soutien psychologique pour les femmes particulièrement angoissées, qu'elles soient ou non à risque accru, angoissées par l'absence de réponse définitive ou malgré un test négatif ; cela suppose une grande disponibilité de tous les intervenants ;
- d'une évaluation, qui nécessite une communication des informations entre les différents acteurs de la prise en charge avec l'accord des femmes⁹ ;
- d'un contrôle de qualité des procédures (par exemple mammographie, chirurgie et histologie).

Ces objectifs seront d'autant mieux atteints que seront mis en œuvre des protocoles évaluatifs.

9. L'inscription sur le carnet de santé des différentes consultations est laissée à la discrétion des personnes qui viennent consulter. Le collectif est très réservé quant à l'inscription dans ce carnet des résultats de biologie moléculaire.

Règles d'organisation

Les règles applicables aux consultations d'oncogénétique ont été rappelées dans plusieurs documents. La prise en considération de ces règles est nécessaire.

Concernant l'organisation de la consultation deux possibilités existent :

- soit, elle est assurée par un médecin ayant une expérience et une formation dans les deux domaines (oncologie et génétique),
- soit, deux consultations sont réalisées par deux médecins différents.

Les décisions relatives à la prise en charge médicale, s'inscrivant dans un objectif défini par rapport aux consultants, doivent se prendre au sein d'une équipe pluridisciplinaire pouvant mobiliser les différentes compétences suivantes :

- oncologue
- généticien
- spécialiste en biologie moléculaire
- chirurgien
- spécialiste de l'imagerie médicale
- endocrinologue et/ou gynécologue
- psychologue clinicien
- spécialiste de l'évaluation.

L'ensemble de ces acteurs doit avoir bénéficié d'une formation ou d'une expérience spécifique à la prise en charge du risque génétique en cancérologie, doit participer à des réunions régulières et structurées (au moins deux fois par an).

Dans un domaine où plus qu'ailleurs les connaissances évoluent rapidement, la formation continue est une absolue nécessité. Il serait souhaitable, en raison de la dimension sociale particulièrement importante de cette activité, que les médecins soient sensibilisés aux sciences humaines.

La prise en charge, pour les personnes qui le souhaitent, doit se faire dans des structures d'un accès facile, sous réserve du respect de l'impératif de la pluridisciplinarité définie plus haut. Le suivi serait réalisé de manière optimale grâce à un réseau articulant les médecins au centre responsable de la première consultation, centre pluridisciplinaire ayant une activité dépassant un seuil minimum.

Ces critères devraient faire l'objet à l'avenir d'une formalisation et d'une quantification par les structures ayant en charge les politiques d'accréditation.

Dans le cadre d'une prise en charge dans un réseau à compétences multiples l'accent doit être mis sur la formation de tous les acteurs de santé susceptibles d'être en relation avec les consultants, formations non uniquement médicales mais portant sur la psychologie, le droit, la sociologie, l'économie et l'éthique médicale.

Principes généraux

Dans le contexte d'incertitude majeure dans lequel se prennent les décisions, il convient de mettre l'accent sur :

- la prudence nécessaire qui doit accompagner toutes les communications auprès des médias non médicaux,
- l'information des personnes susceptibles d'être impliquées dans la prise en charge du risque génétique et ce, à tous les stades (avant la consultation, avant la prise de sang, avant la transmission des résultats et lors des choix de prise en charge),
- la formation de tous les acteurs¹⁰ susceptibles d'être impliqués dans la prise en charge des personnes potentiellement à risque accru (sur des arguments épidémiologiques ou biologiques).

La distinction majeure porte sur l'état de la personne qui consulte : atteinte ou non atteinte de pathologie tumorale. Dans la mesure où les médecins sont peu formés à une relation de soins qui ne serait que préventive, il est souhaitable qu'ils intègrent les spécificités de cette relation centrée sur :

- l'identification d'un risque plus que le diagnostic d'une pathologie,
- une gestion à long, voire à très long terme,
- l'information et le choix éclairé de la personne,
- et dans le cadre de la génétique la mobilisation indirecte de personnes non présentes lors de la consultation (enfants, parents au sens large...).

Une distinction doit également être faite entre une approche de santé publique valorisant l'analyse de l'efficacité globale et une pratique de médecine individuelle dans laquelle la prise en charge de la personne joue un rôle primordial. Dans le cadre de cette expertise, les questions les plus aiguës relèvent de la pratique individuelle.

Recommandations sur la prise en charge

Ces dernières sont proposées dans l'état actuel des connaissances. Un comité de suivi sera chargé d'actualiser annuellement ces recommandations.

Sauf précision particulière, ces recommandations concernent les femmes dont le risque génétique a été identifié au niveau individuel par des analyses de biologie moléculaire. Pour guider la décision, trois catégories sont définies à partir de deux seuils : un seuil au-delà duquel la procédure est envisagée (avec parfois un sous-groupe où l'intervention est recommandée¹¹), un seuil en deçà duquel l'intervention est rejetée, la troisième catégorie est une catégorie intermédiaire où les décisions seront individualisées. Ces trois groupes permettent d'éviter les effets frontières trop abrupts.

10. Gynécologues, chirurgiens, psychologues, médecins généralistes...

11. On pourra noter par la suite que si la mastectomie prophylactique est envisagée, elle n'est jamais recommandée.

Quelles que soient les positions ici décrites, c'est la personne intéressée qui joue le rôle le plus important dans le choix des différentes stratégies de prise en charge. Les médecins ont un devoir d'information et de conseil en s'aidant des recommandations ici présentées.

Pour les femmes indemnes de pathologie cancéreuse

L'utilisation d'une contraception orale, dans l'état actuel des connaissances, n'est pas contre-indiquée en raison de l'existence d'un risque génétique, de même que le traitement hormonal substitutif. Une attention particulière doit être cependant apportée concernant les informations sur les avantages et les inconvénients de telles médications. Comme pour les cancers sporadiques, il est sans doute préférable d'éviter de provoquer une hyperœstrogénie et donc de choisir à la fois la contraception orale et le traitement hormonal substitutif en tenant compte de la composition, des dosages et du type de molécules.

Il est aussi sans doute préférable de limiter le nombre des stimulations ovariennes, notamment pour la fécondation médicalement assistée, en cas de risque génétique établi de cancer de l'ovaire.

STRATÉGIES DE PRÉVENTION PRIMAIRE DU CANCER DU SEIN¹²

- La prévention portant sur le mode de vie apparaît à ce jour à la fois illégitime (par exemple conseiller une grossesse précoce...) et sans fondement scientifique suffisant (par exemple conseiller un régime particulier...). Cependant, des informations sur les possibilités de chirurgie prophylactique ovarienne après 40 ans doivent être données aux femmes afin qu'elles puissent décider au mieux de leur projet parental avec leur conjoint ou compagnon.
- L'utilisation du tamoxifène en préménopause n'est pas retenue comme outil de prévention primaire. La raison principale est la stimulation ovarienne secondaire à la prise de cette molécule en situation préménopausique. L'utilisation du tamoxifène pourrait être envisagée après la ménopause mais cette option, n'est pas recommandée à ce jour en raison :
 - du nombre déjà important de femmes, ayant une mutation, atteintes de cancer avant 50 ans (plus de 50 %)
 - du risque non évalué de cancer iatrogénique de l'endomètre dans cette population
 - de l'existence d'essais internationaux en cours dont les résultats devraient être disponibles dans un avenir proche.
- La prévention hormonale par d'autres agents de chimioprévention n'est pas recommandée en essai clinique car les bases scientifiques actuelles n'apparaissent pas suffisantes ou sont controversées. Une recherche préclinique est souhaitable.

12. La chirurgie prophylactique pourrait être assimilée à une stratégie de prévention primaire, cependant cette possibilité a été analysée dans un chapitre autonome pour bien marquer le caractère différent de cette approche (cf. Partie IV : Prise en charge des personnes, chap. 18 à 24).

STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN (EN DEHORS DE L'IMAGERIE)

- L'autopalpation n'est pas recommandée à titre systématique en raison à la fois de son efficacité non démontrée et du report sur les femmes suivies d'une part de responsabilité dans leur prise en charge. En revanche, les femmes qui souhaitent assurer une autopalpation doivent bénéficier d'un apprentissage guidé.
- Un examen clinique des seins par un médecin devrait être pratiqué 2 ou 3 fois par an dès l'âge de 20 ans. Un examen clinique des seins très attentif doit également être réalisé systématiquement dès la première visite de grossesse, au cours des suivantes et en post-partum.
- Les médecins devraient encourager les femmes à ne pas négliger certains symptômes (nodules, déformations...), cette attitude est également valable pour les femmes dont le risque héréditaire n'a pu être confirmé ou infirmé par une analyse de biologie moléculaire.
- Aucun marqueur sérique ne doit être proposé à ce jour en dehors d'un protocole d'évaluation.

STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN PAR IMAGERIE

Concernant la prescription de dépistage mammographique systématique, aucune donnée n'existe sur une éventuelle efficacité d'une telle stratégie pour les femmes ayant un risque génétique, cependant cette option paraît justifiée (malgré les hypothèses parfois avancées de risque de cancers radio-induit) avec une préférence pour les règles suivantes :

Planification

- Age de début, 30 ans, et éventuellement plus tôt selon l'histoire familiale (cas très précoce) ou individuelle (anomalie clinique).
- Une mammographie pourrait être pratiquée avant une grossesse si cette dernière était prévue et dans les 6 mois du post-partum.
- Mammographie annuelle couplée à un examen clinique.
- Cette surveillance doit être poursuivie tant que le gain espéré n'est pas compromis par l'espérance de vie limitée des femmes suivies (pathologie ou vieillissement).

Organisation et techniques utilisées

- Comparaison des clichés antérieurement réalisés.
- Deux incidences par sein¹³ (face et oblique externe).
- Première lecture immédiate permettant de décider d'une incidence supplémentaire ou d'une échographie. L'échographie doit être systématique si la

13. Cette radiographie s'apparente à un acte diagnostique qui ne peut être assimilé aux techniques du dépistage de masse.

mammographie est jugée insuffisante ou chez une femme qui n'a pas atteint l'âge du dépistage mammographique, pour évaluer une anomalie clinique.

- Deuxième lecture systématique.
- L'IRM ne peut être utilisée seule et doit faire l'objet de protocoles évaluatifs.
- Les examens doivent être pratiqués dans des centres ayant une expérience et une pratique suffisante des examens sénologiques et ayant adhéré à un centre assurant le contrôle de qualité.
- En cas d'anomalie douteuse (Catégorie 3 à 5 de l'*American College of Radiology*) la décision d'effectuer une biopsie ou de surveiller doit être prise de manière collégiale.

Indications

- Les femmes ayant une anomalie constatée par des analyses de biologie moléculaire.
- En ce qui concerne les femmes pour lesquelles il n'est pas possible d'obtenir cette information, il est utile de proposer une surveillance de cette nature à celles qui ont plus de 25 % de risque d'avoir un gène de prédisposition. Il n'est pas justifié de la proposer aux femmes qui ont moins de 1 à 5 % de risque d'avoir une anomalie génétique constitutionnelle. Ces dernières doivent se voir proposer les stratégies « standard » de prise en charge.

Procédure

Les femmes auxquelles cette stratégie est proposée doivent être informées :

- que malgré l'absence de certitude concernant son efficacité, cette procédure est jugée capable de réduire la mortalité due au cancer du sein,
- que le dépistage doit être régulier pour être efficace,
- qu'une anomalie clinique perçue même quelque temps après un examen de dépistage normal est une raison suffisante pour consulter un médecin qui jugera de l'opportunité de réaliser ou non à nouveau un examen d'imagerie,
- que certaines équipes craignent une augmentation des cancers radio-induits.

STRATÉGIES DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE POUR LE CANCER DU SEIN

Il est rappelé qu'il s'agit d'une mutilation (un sein reconstruit ne sera jamais un vrai sein) et que cette intervention n'est justifiée que si elle présente un intérêt thérapeutique¹⁴. La détermination de ce dernier relève de l'appréciation du médecin et donc de sa responsabilité propre. La demande d'une patiente de procéder à une telle intervention est en soi insuffisante pour la légitimer. En revanche, les médecins doivent recueillir, préalablement à l'intervention, le consentement de la femme.

14. Article 16-3 du *Code civil*.

La protection apportée par la chirurgie prophylactique mammaire n'est pas absolue. Cette information, ainsi que la fréquence et la nature des conséquences doivent être précisées aux femmes chez qui ce geste chirurgical est envisagé.

Le groupe d'experts est opposé à cette pratique dans toutes les conditions suivantes :

– femme de moins de 30 ans,

ou

– probabilité inférieure à 25 %¹⁵ d'avoir un gène de prédisposition.

Cependant la chirurgie prophylactique peut être réalisée (mais n'est jamais préconisée) uniquement chez des femmes ayant une mutation pathogène identifiée.

En effet en l'absence de protocole de chimioprévention aujourd'hui disponible, accepter uniquement une stratégie de dépistage c'est accepter :

– qu'environ 80 % des femmes suivies auront un cancer,

– et que, dans l'hypothèse d'une réduction de mortalité (hypothétique) de l'ordre de 30 à 50 %¹⁶ obtenue par un dépistage, tel que décrit ici, environ 20 % des femmes seraient amenées à mourir d'un cancer du sein.

Si un geste chirurgical est envisagé, il est indispensable de satisfaire aux critères suivants :

- que la décision soit prise de façon collégiale pluridisciplinaire,
- qu'aucune pathologie grave associée ne réduise l'espérance de vie de la personne,
- qu'une information soit faite auprès de la personne sur les alternatives possibles, leur efficacité et les inconvénients attendus,
- qu'une consultation auprès d'un psychologue clinicien intégré dans l'équipe pluridisciplinaire soit proposée, étant donné les difficultés psychologiques liées à ce geste¹⁷, et ce d'autant plus que le risque d'avoir une mutation est faible,
- qu'un délai de réflexion d'au moins 6 mois soit respecté,
- que soient respectées les procédures techniques : mastectomie totale bilatérale avec proposition de reconstruction de bonne qualité immédiate,

15. *Exemple* Dans une famille où le tableau clinique est typique (plus de 3 cas de cancer du sein précoces), ou aucune mutation n'a pu être recherchée (personnes décédées) et où la personne qui consulte est apparentée à une femme atteinte (sa tante par exemple) par l'intermédiaire d'un homme (son père). Dans ce cas la personne de plus de 30 ans qui consulte a moins de 25 % de probabilité d'être porteuse d'une anomalie génétique.

16. 50 % est une valeur très optimiste faisant l'hypothèse d'une efficacité optimisée par la fréquence annuelle, l'utilisation systématique de la double incidence et de la double lecture. Cette évaluation sans doute non réelle n'est utilisée que pour la suite du calcul et mettre ainsi en évidence que même avec des hypothèses très favorables au dépistage, la mortalité attendue est encore très élevée.

17. Même suivie d'une reconstruction, la mastectomie est un geste entraînant des répercussions psychiques sérieuses tant pour la patiente que pour son entourage.

- que soient respectées les recommandations de l'ANDEM concernant les implantations de prothèses mammaires,
- qu'un suivi psychologique et d'évaluation soit proposé à la patiente.

STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DE L'OVAIRE

A partir de l'âge de 35 ans :

- un examen pelvien clinique bi-annuel est préconisé,
- une échographie endovaginale, incluant la technique de Doppler pulsé, peut être réalisée de manière annuelle (de préférence dans un cadre évaluatif), en début de cycle pour les femmes non ménopausées,
- l'utilisation des marqueurs sériques comme le CA 125 n'est pas préconisée en dehors d'un protocole de recherche.

STRATÉGIES DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE POUR LE CANCER DE L'OVAIRE

Il est rappelé qu'il s'agit d'une mutilation et que cette intervention n'est justifiée que si elle présente un intérêt thérapeutique. La détermination de ce dernier relève de l'appréciation du médecin et donc de sa responsabilité propre. La demande d'une patiente de procéder à une telle intervention est en soi insuffisante pour la légitimer. En revanche les médecins doivent recueillir, préalablement à l'intervention, le consentement de la femme.

La protection apportée par la chirurgie prophylactique ovarienne n'est pas absolue. Cette information, ainsi que la fréquence et la nature des conséquences doivent être précisées aux femmes chez qui ce geste chirurgical est envisagé.

Le groupe d'experts est opposé à cette pratique dans toutes les conditions suivantes :

- femme de moins de 35 ans,
- ou
- femme de moins de 40 ans sans enfant,
- ou
- probabilité d'avoir un gène de prédisposition inférieure ou égale à 12,5 %¹⁸.

La chirurgie prophylactique ovarienne est recommandée dans la situation suivantes :

- personne ayant une mutation considérée comme pathogène,

18. *Exemple* Dans une famille où le tableau clinique est typique (plusieurs cas de cancer du sein et au moins un cas de cancer de l'ovaire), où aucune mutation n'a pu être recherchée (personnes décédées) et où la personne qui consulte est apparentée à une femme atteinte (la sœur de son grand-père par exemple) par l'intermédiaire de deux hommes (son père et son grand-père). Dans ce cas la personne de plus de 35 ans qui consulte a moins de 12,5 % de probabilité d'être porteuse d'une anomalie génétique.

et

- femme ayant eu le nombre d'enfants qu'elle souhaitait avoir,

et

- existence d'arguments cliniques ou génétiques évoquant la possibilité d'un syndrome sein-ovaire.

Il est envisageable de réaliser ce geste dans la situation suivante :

- femmes ayant 50 % ou plus de probabilité d'avoir le gène de prédisposition,

et

- femme ayant eu le nombre d'enfants qu'elle souhaitait avoir,

et

- existence d'arguments cliniques ou génétiques évoquant la possibilité d'un syndrome sein-ovaire.

Quand un geste chirurgical est envisagé, il est indispensable de demander l'accord explicite de la personne concernée dans le respect de son autonomie et il est nécessaire que soient respectés tous les critères suivants :

- que la décision soit prise dans un cadre pluridisciplinaire,
- qu'aucune pathologie grave associée ne réduise l'espérance de vie de la personne,
- qu'une information soit faite auprès de la personne sur les alternatives, leurs efficacités et les inconvénients attendus,
- qu'une consultation auprès d'un psychologue clinicien intégré dans l'équipe pluridisciplinaire soit proposée, étant donné les difficultés psychologiques liées à ce geste, et ce d'autant plus que le risque d'avoir une mutation est faible,
- que soit respecté un délai de réflexion d'au moins 3 mois,
- que soient respectées les procédures techniques suivantes : cœlioscopie sauf contre-indication. L'intervention doit débiter par une exploration soigneuse de toute la cavité abdominale : l'épiploon doit être exploré dans son ensemble. Le liquide souvent spontanément présent dans le cul-de-sac de Douglas doit être prélevé pour examen cytologique. Les ovaires doivent être examinés de près grâce au pouvoir grossissant de l'endoscope. L'objectif de la chirurgie est d'enlever largement l'annexe pour éviter le phénomène de l'ovaire rémanent. L'extraction doit se faire sous la protection d'un sac endoscopique afin d'éviter le contact de la surface de l'ovaire avec la paroi abdominale. Dans certains cas, une hystérectomie peut être envisagée en raison d'une pathologie utérine associée ;
- qu'un suivi psychologique et une procédure d'évaluation soient proposés à la patiente.

Par ailleurs un traitement hormonal substitutif est préconisé en respectant les précautions décrites plus haut.

POSITION DE PRINCIPE

Malgré l'absence d'argument scientifique définitif sur l'efficacité des prises en charge médicales, la position du groupe est que l'absence de prise en charge spécifique des femmes à haut risque n'est pas acceptable.

Le niveau minimum doit comporter : un suivi médical fréquent, une possibilité de soutien psychologique et un suivi mammographique différent de celui des femmes sans risque génétique. Le niveau souhaitable est celui de procédures définies par un protocole écrit et bénéficiant de procédures d'évaluation régulières.

Pour les femmes atteintes de cancer du sein, recommandations sur la prise en charge initiale

CHIRURGIE

- Concernant les indications respectives de mastectomie et de chirurgie conservatrice, il n'existe pas assez d'informations pour orienter les pratiques mais en tout état de cause les indications de mastectomie seront sans doute plus fréquentes dans cette situation que dans les cas sporadiques.
- L'ovariectomie prophylactique est recommandée selon les procédures précédemment décrites dans les situations suivantes :
 - Le cancer du sein n'a pas un mauvais pronostic.
 - Il s'agit d'un syndrome familial sein-ovaire ou d'une mutation particulière dans un syndrome clinique sein seul.

TRAITEMENT ADJUVANT

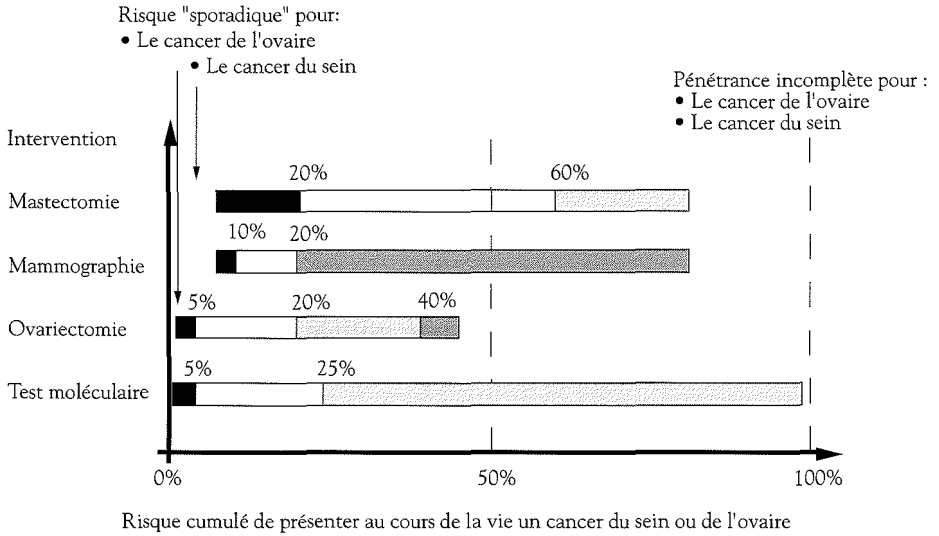
Aucune modification n'a été envisagée concernant les indications de thérapie adjuvante, ni pour la chimiothérapie ni pour l'hormonothérapie.

PRISE EN CHARGE SECONDAIRE

On peut considérer que les indications de dépistage pour le sein controlatéral sont proches de celles retenues pour une femme à risque génétique indemne de cancer. Une mastectomie controlatérale ne peut être envisagée, à titre préventif, que si le traitement de la tumeur a été une mastectomie totale.

Pour les femmes atteintes de cancer de l'ovaire, recommandations sur la prise en charge initiale

Aucune modification des pratiques existantes n'a été retenue pour ce groupe de patientes.



Recommandations : principales stratégies préventives selon le risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire.

■ Exclu □ Pas de position ▨ Proposé ▩ Recommandé

Les recommandations présentées ci-dessus concluent le travail d'Expertise Collective INSERM et s'appuient sur la littérature internationale publiée jusqu'en mai 1997. Ce travail a été réalisé par le groupe d'experts suivants :

N. ALBY, psychologue, Ligue nationale contre le cancer, Paris

A. BREMOND, chirurgien et organisateur des campagnes de dépistage, professeur des universités Centre Léon-Bérard, Lyon

J. DAUPLAT, chirurgien, professeur des universités, CAC Clermont-Jean-Perrin, Clermont-Ferrand

F. EISINGER, interniste, praticien hospitalier, *Rapporteur du groupe d'expertise*, Institut Paoli-Calmette Marseille

M. ESPIÉ, oncologue médical, maître de conférence des universités, hôpital Saint-Louis, Paris

J. FEINGOLD, pédiatre et généticien, directeur de recherche INSERM U155, *Président du groupe d'expertise*, Paris

F. KUTTENN, endocrinologue, professeur des universités, hôpital Necker, Paris

M. LEBRUN, psychanalyste, psychiatre, professeur des universités, Louvain, Belgique

J.P. LEFRANC, chirurgien, professeur des universités, hôpital de la Salpêtrière, Paris

J. PIERRET, sociologue, directeur de recherche CNRS, CNRS-INSERM U304, Paris

H. SOBOL, généticien, praticien hospitalier, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

D. STOPPA-LYONNET, généticienne, praticien hospitalier, Institut Curie, Paris

D. THOUVENIN, professeur des universités, directeur du Centre d'études du vivant, université Paris-VII (Denis Diderot), Paris

H. TRISTANT, radiologue, activité libérale, Paris

et avec la collaboration de

C. BONAÏTI, généticienne, directeur de recherche INSERM U351, IGR, Villejuif

J.-N. BUY, gynécologue, professeur des universités, Hôtel-Dieu, Paris

F. DEMENAIIS, généticienne, directeur de recherche INSERM U358, hôpital St-Louis, Paris

P. DOSTATNI, ingénieur de recherche INSERM, SC 12, Centre de documentation sur la bioéthique, Paris

J.-J. DUBY, directeur scientifique, UAP, Paris

C. JULIAN-REYNIER, épidémiologiste, chargée de recherche INSERM U379, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

A.-C. KOEGER, rhumatologue, praticien hospitalier, hôpital de la Salpêtrière, Paris

C. LEHMANN, psychanalyste, activité libérale, IGR, Paris

J.-P. MOATTI, économiste, directeur de recherche INSERM U379, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

J.-Y. PETIT, chirurgien, *European Institut of Oncology*, Milan, Italie

S. PETOIN, chirurgien-plasticien, praticien hospitalier, Paris

H. PUJOL, chirurgien, président de la FNCLCC, clinique Val-d'Aurelle, Montpellier

H. SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, professeur des universités, CRLC Val-d'Aurelle, Montpellier

D. SERIN, oncologue, activité libérale, clinique St-Catherine, Avignon

P. SCHAFFER, santé publique, professeur des universités, faculté de médecine, Strasbourg

M. TOSI, biologiste moléculaire, chef de laboratoire, INSERM U276, Institut Pasteur, Paris.

La coordination scientifique a été réalisée par PAUL JANIAUD (Directeur du SC 15), assisté de SONIA GABRSCEK et CATHERINE CHENU, avec la contribution d'un ingénieur de l'information, MYRIAM CACHELOU (DIC-DOC), et de PHILIPPE GUILLAUMET (SC 02).

Etudes souhaitables selon le collectif de l'expertise dans le cadre d'une prédisposition génétique

L'analyse effectuée dans le cadre de l'expertise collective a fait ressortir que des données vraisemblablement utiles n'existaient pas encore dans la littérature. Ces dernières pourraient être obtenues par des études dont une liste est proposée ici.

Ces travaux devront être réalisés dans le respect des dispositions législatives et réglementaires. Le collectif de l'expertise insiste une fois encore sur la qualité de l'information qui doit être donnée aux personnes susceptibles de participer à ces recherches (tant du côté des chercheurs que des personnes sollicitées).

Les études proposées dans ce texte sont définies par leurs objectifs, la méthodologie, volontairement, n'a pas été décrite. Le choix des études « prioritaires » s'est fait en fonction de leur intérêt pour les patients et de leur faisabilité tels qu'ils ont pu être estimés par le collectif de l'expertise.

Les études suivantes apparaissent souhaitables :

- analyse des interactions facteurs de risque génétique - facteurs de risque non génétique en particulier les épisodes de la vie génitale et les médications hormonales exogènes (contraception et traitement hormonal substitutif de la ménopause),
- analyse en population de la prévalence des formes héréditaires ou familiales,
- analyse comparée de la mortalité des formes génétiques et sporadiques,
- détermination des paramètres génétiques : mutation de novo, hétérogénéité génétique, pénétrance, expressivité...,
- études mécanistiques sur le mode d'action des protéines codées par les gènes de prédisposition,

- recherche d'autres gènes de prédisposition,
- recherche de mutations à faible pénétrance,
- études sur la manière dont les informations sont données au consultants, et sur la manière dont ils se les approprient,
- études sur l'influence sur les représentations des problèmes sociaux des médecins français, des normes culturelles nord-américaines véhiculé par les revues scientifiques,
- études de l'impact psychologique des consultations ou des tests de biologie moléculaire,
- analyses anthropologiques et sociologiques,
- rôle, place et impact de la presse grand public,
- analyse de coûts,
- recherche sur des molécules permettant d'envisager une chimio-prévention,
- analyse de l'apport de l'autopalpation dans ces populations,
- études comparatives mammographie et échographie versus mammographie, échographie et IRM,
- analyse de l'apport des marqueurs tumoraux dans le dépistage du cancer de l'ovaire.

Les études suivantes apparaissent très importantes :

- corrélation génotype-phénotype,
- recherches sur l'optimisation des techniques de déterminations des altérations génétiques,
- études quantitatives et qualitatives sur les aspects psychologiques à tous les stades de la prise en charge (initiale jusqu'au suivi à long terme),
- analyse du fonctionnement des réseaux de prise en charge (études éventuellement comparatives ?),
- études de révélation de préférences des femmes dont la prise en charge est assurée.

Les deux études qui apparaissent prioritaires au collectif de l'expertise sont :

- la mise en place d'une cohorte suivie de manière prospective de personnes ayant une mutation identifiée, le suivi médical et psychologique serait assuré à la fois pour les personnes indemnes et pour les personnes atteintes d'un cancer,
- la mise en place d'un registre de chirurgie prophylactique.

Annexe

Analyse des positions institutionnelles

Analyse de positions institutionnelles sur le dépistage

Principalement à partir de l'article d'Hayward (Hayward, Steinberg et coll. 1991) US Preventive Service Task Force (USPSTF) et des travaux suivants : Conseil de l'Europe (Griffiths and Ruitenber, 1987), Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CTF), American College of Physicians (ACP), National Cancer Institut (NCI), American Medical Association (AMA), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), American Women's Medical Association (AWMA) et Cancer Genetics Studies Consortium (CGSC, Burke, Daly et coll. 1997)

POSITIONS VIS-À-VIS DE L'AUTOPALPATION

Origine et date	Population générale	Population à haut risque
Conseil de l'Europe 1987	Pas de recommandations	Non analysé séparément
CTF 1989	Pas de recommandations	Non analysé séparément
USPSTF 1991	Pas de recommandations	Non analysé séparément
CGSC 1997		Recommandé
Expertise collective 1997		Défavorable au caractère systématique

POSITION VIS-À-VIS DES EXAMENS CLINIQUES DES SEINS

	Population générale		Population avec un risque génétique		
	Début	Fréquence	Définition	Début	Fréquence
ACP 1981	40 ans	1/an	« Antécédents familiaux »	18 ans	1/an
CTF 1989	50 ans	1/an		35 ans	1/an
USPSTF 1991	50 ans	1/an		35 ans	1/an
NCI 1992	40 ans	1/an			
CGSC 1997			Mutation ou risque substantiel	25-35 ans	1 à 2/an
Expertise collective 1997			(cf. texte)	20 ans	3/an

Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?

POSITION VIS-À-VIS DES MAMMOGRAPHIES

	Population générale		Population avec un risque génétique		
	Début	Fréquence	Définition	Début	Fréquence
ACP 1981	50 ans	1/an	« Antécédents familiaux »	40 ans	1/an
Europe 1987	50 ans				
CTF 1989	50 ans	1/an	1° préménopausé	35 ans	1/an
USPSTF 1991	50 ans	1-2/an	1° préménopausé	35 ans	1/an
NCI 1992 (2)	40 ans	1/an			
NCI 1994 (2)	50 ans	1/an	Non défini (1)		Non retenu (1)
AMA (2)	40 ans	1/an			
ACR (2)	40 ans	1/an			
ACOG (2)	40 ans				
AWMA (2)	40 ans				
NCI 1997	40 ans	1-2/an	mutation ou risque substantiel	avant 40 ans	discrétion médecin consultant
CGSC 1997		Suggéré	Mutation ou risque substantiel	25-35 ans	1/an
Expertise collective 1997		Recommandé	cf. texte	30 ans	1/an

1 : « Known risk factors for breast cancer are important but do not provide the basis for selective screening with age groups » (Fletcher, Black et coll. 1993).

2 : Prise de position ne portant que sur le dépistage du cancer du sein.

POSITION VIS-À-VIS DE L'EXAMEN CLINIQUE PELVIEN POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DE L'OVAIRE

	Population générale		Population avec un risque génétique		
	Début	Fréquence	Définition	Début	Fréquence
ACP 1981	Non abordé				
Europe 1987	Non abordé				
CTF 1989	Non abordé				
USPSTF 1991	Contre				
ACP 1994	Peu utile si isolé				
CGSC 1997				Non abordé	
Expertise collective 1997			(cf. texte)	35 ans	2/an

POSITION VIS-À-VIS DU DOSAGE DU CA125 POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DE L'OVAIRE (*American College of Physicians, 1994*)

	Population générale		Population avec un risque génétique	
	Début	Fréquence	Définition	Début
ACP 1994	Contre		Héréditaire « Syndrome typique »	Contre mais discussion ouverte Avis d'un spécialiste
CGSC 1997			Analysée, pas de prise de position	
Expertise collective 1997			(cf. texte)	Contre, mais favorable à un essai

POSITION VIS-À-VIS DE L'ÉCHOGRAPHIE POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DE L'OVAIRE (*American College of Physicians, 1994*)

	Population générale		Population avec un risque génétique		
	Début	Fréquence	Définition	Début	Fréquence
ACP 1994	Contre		Héréditaire « Syndrome typique »	Contre mais discussion ouverte Avis d'un spécialiste	
CGSC 1997			Mutation ou risque substantiel	25-35 ans	1 à 2/an
Expertise collective 1997			(cf. texte)	35 ans	1/an

BIBLIOGRAPHIE

American College of Physicians. Screening for ovarian cancer : recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 1994 **121** : 141-2

BURKE W, DALY M, et al. Recommendations for Follow-up Care of Individuals With inherited Predisposition to Cancer II. *BRCA1* and *BRCA2*. *JAMA* 1997 **277** : 997-1003

FLETCHER S, BLACK W et al. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 1644-1656

GRIFFITHS DAT, RUITENBERG EJ. *Dépistage préventif chez les adultes. Evaluation des méthodes et des programmes*. Paris, Maisonneuve, 1987

HAYWARD RSA, STEINBERG EP et al. Preventive Care Guidelines : 1991. *Ann Intern Med* 1991 **114** : 758-783

MARWICK CH. Final mammography recommendation ? *JAMA* 1997 **277** : 1181

Glossaire

Allèle d'un gène : voir Gène-1.

Annexectomie : Intervention chirurgicale qui enlève l'ovaire et la trompe.

CA 125 : Protéine antigénique que l'on peut doser dans le sang et dont le taux est anormalement élevé en cas de cancer de l'ovaire. Il s'agit donc d'un marqueur biologique de cette maladie. Il n'est cependant pas suffisamment spécifique pour pouvoir l'utiliser pour le diagnostic ou le dépistage. Il est plus utile pour la surveillance des malades pendant et après le traitement.

Cancer de l'intervalle : Cancers qui surviennent chez des patientes qui avaient bénéficié d'un dépistage considéré comme négatif. Ce cancer est dépisté à l'occasion de la découverte de symptômes avant la séance suivante de dépistage.

Carcinose péritonéale : Maladie cancéreuse atteignant toute la cavité péritonéale. Dans la grande majorité des cas, elle débute au niveau des ovaires et les tumeurs ovariennes provoquent des métastases péritonéales. Dans de rares cas, les ovaires sont indemnes et dans des cas encore plus rares, cette maladie survient même après l'ablation des ovaires.

Castration : Terme synonyme de l'ovariectomie mais qui exprime plutôt la cessation des fonctions ovariennes. Il existe d'autres méthodes que la chirurgie pour provoquer cette castration : la radiothérapie et certains médicaments tels les agonistes de la LH RH (castration chimique).

Coque périprothétique : Il s'agit d'une réaction fibreuse qui se produit quelquefois autour des implants en rétractant les tissus. Le sein reconstruit devient plus rond, plus dur, plus tendu et parfois douloureux.

Curage axillaire : L'ablation des ganglions lymphatiques satellites de la glande mammaire et situés dans le creux de l'aisselle sous la veine axillaire.

Dépistage : Manœuvre appliquée systématiquement à une sous-population définie à l'avance et destinée à sélectionner des sujets qui peuvent être atteints de la maladie. Chez les sujets ainsi sélectionnés, des méthodes de diagnostic spécifiques doivent être appliquées avant toute intervention thérapeutique. Il existe deux sortes de dépistage. L'un cherchera à détecter le cancer lui-même, comme pour le cancer du sein. L'autre s'attache à détecter des éléments cellulaires et tissulaires, précurseurs du cancer comme le fait le frottis cervical.

Diagnostic précoce : Recherche d'une maladie à un stade précoce chez des patientes qui se présentent à leur médecin pour une autre cause.

Diploïde : Se dit d'une cellule ou d'un organisme dont les cellules contiennent un double jeu de chromosomes. Chacune des paires de chromosomes est disjointe à la méiose et les cellules sexuelles ne renferment donc qu'un seul jeu de chromosomes : les gamètes sont dits haploïdes. La fécondation, par l'union de deux gamètes, mâle et femelle, reconstitue alors une cellule diploïde par la réunion d'un chromosome paternel et d'un chromosome maternel pour chacune des paires.

Dominant/Récessif : Quand on croise deux souches pures différant pour un couple de caractères phénotypiques, on appelle dominant le caractère présent chez l'hybride F_1 de première génération, et récessif, le caractère qui en est absent, mais qui apparaît chez les hybrides F_2 de deuxième génération. Par abus de langage et simplicité, on étend le concept de dominance/récessivité au couple d'allèles gouvernant la différence phénotypique observée. On définit alors un allèle dominant et un allèle récessif ; le caractère récessif n'est exprimé que chez les organismes possédant deux copies de l'allèle dit récessif et le caractère dominant est exprimé aussi bien chez les homozygotes pour l'allèle dominant que chez les hétérozygotes porteurs d'un allèle dominant et d'un allèle récessif.

Dysplasie ovarienne : Modifications histologiques du revêtement ovarien qui ont été décrites par certains auteurs et pourraient constituer un état précancéreux. On les a retrouvées chez certaines femmes ayant subi une ovariectomie prophylactique pour des formes familiales.

Echographie-écho Doppler couleur : Exploration de l'utérus et des ovaires par les ultrasons. La sonde est placée au niveau de l'abdomen (écho sus-pubienne) ou du vagin (écho transvaginale). L'utilisation de l'effet Doppler permet d'en améliorer les performances en explorant la vascularisation des organes ou des anomalies.

Efficacité :

Efficacité théorique Efficacité observée lors d'études pilotes dans les conditions optimales (*Efficacy*)

Efficacité observée Efficacité observée dans les conditions réelles du système de soins (*Effectiveness*)

Efficience Efficacité qui sous-tend un rapport, par exemple, efficacité observée par rapport aux moyens mobilisés (*Efficiency*)

Epreuve de deuil : Terme employé par les psychologues pour exprimer l'ensemble des réactions psychologiques d'une femme qui a subi une amputation du sein.

Etude cas-témoins : Etude dans laquelle on compare des sujets malades et des sujets non malades (les témoins). L'étude porte sur des caractéristiques de risque. La comparaison des pourcentages de sujets ayant le risque chez les sujets malades et chez les sujets sains permet de calculer un « odds-ratio » ou

risque relatif. L'avantage de la méthode est la rapidité de réponse à la question, le faible coût des études. Son inconvénient majeur est le risque de biais lié à la sélection des cas et des témoins.

Etude de cohortes : Dans cette étude on va suivre des groupes de sujets exposés ou non au facteur de risque étudié. La mesure finale consistera à évaluer dans le même intervalle de temps la survenue d'une maladie. La comparaison des nombres de malades dans le groupe exposé au risque (ou dans des groupes exposés à des niveaux différents de risque) avec un groupe non exposé donne la mesure du risque relatif. Son intérêt est dans la plus grande précision de l'évaluation des risques. Ses inconvénients concernent les coûts élevés, la longue durée des études et le risque de biais de surveillance différente des sujets exposés et non exposés.

Facteur de risque : Caractéristique physiologique, pathologique, culturelle ou liée à l'environnement entraînant pour l'individu chez lequel on le détecte une probabilité plus élevée de survenue d'une maladie. Cependant, il n'y a pas toujours de relation démontrée de cause à effet en présence du facteur de risque et survenue de la maladie.

Gène-1 (définition factorielle) : Facteur héréditaire responsable du déterminisme et des modalités de transmission d'un caractère observable, appelé phénotype. La génétique formelle consiste à définir et interpréter, en termes de combinaisons de facteurs déterministes, les modalités de transmission héréditaires de ce phénotype. L'existence d'un gène responsable d'un caractère particulier ne peut être perçue que dans la mesure où il existe plusieurs formes différentes de ce gène (appelées formes alléliques ou plus simplement allèle du gène), responsables, quant à elles, selon leurs combinaisons génotypiques (voir génotype en un locus), des différentes formes observables du caractère étudié.

Gène-2 (définition fonctionnelle) : La définition fonctionnelle du gène est fondée sur le principe (toujours globalement valable) « un gène/une chaîne peptidique ». Le gène est alors expérimentalement défini comme un ensemble de mutations ne complétant pas entre elles, preuve qu'elles affectent le même gène, le croisement de deux souches pures pour chacune de ces mutations donne un hybride de phénotype mutant (il n'y a pas de complémentarité) ; inversement, quand deux mutations récessives, induisant un même phénotype mutant ne sont pas alléliques et affectent deux gènes différents, alors l'hybride est de phénotype sauvage (il y a complémentarité : pour chacun des deux gènes, l'hybride possède un exemplaire muté récessif et un exemplaire normal dominant).

Le test de complémentarité ainsi défini est un test d'allélisme et permet de classer en groupes dits de complémentarité les allèles d'un même gène (il serait plus judicieux d'utiliser le terme de groupes de non-complémentarité !).

Gène-3 (définition biochimique) : Séquence nucléotidique située sur l'ADN d'un chromosome et formant un élément unitaire d'information génétique. Le gène ne se réduit pas à sa seule séquence codante.

La séquence codante du gène (linéaire) spécifie un produit (linéaire), un ARN ou une protéine, qui se replie spontanément en une conformation tridimensionnelle spécifique. Le produit d'un gène assure une fonction métabolique précise dans la cellule et l'organisme.

L'expression d'un gène comporte au moins deux étapes, la transcription nucléotidique du gène en une copie mono-brin appelée ARN messager et la traduction, dans le cytoplasme, de l'ARN messager en chaîne peptidique.

La séquence codante d'un gène est souvent fragmentée, dans les génomes des eucaryotes supérieurs, par des séquences intercalaires, appelées introns ; ceux-ci sont transcrits puis excisés lors de la maturation de l'ARN transcrit primaire en messager.

Le gène est constitué d'autres séquences non transcrites (comme l'opérateur, le promoteur, ou certaines séquences « aval ») et de séquences transcrites mais non traduites.

Gène « suppresseur de tumeur » : Gène normalement présent à deux copies, agissant généralement de manière récessive, dont l'absence (ou la non-activité) supprime l'action (ou la réduit) d'un système de contrôle. Dans certains cas, ce gène a une action anti-oncogène, dans d'autres cas, il peut entraîner la levée d'une action inhibitrice. La mutation de l'allèle unique favorise la probabilité de la perte de la fonction de contrôle.

Génome : Ensemble des informations génétiques constituant le patrimoine génétique de l'espèce. Selon les cas on spécifie génome haploïde ou génome diploïde. En biologie moléculaire, le génome inclut la totalité des séquences nucléotidiques contenues dans le stock chromosomique, codantes et non codantes, géniques et intergéniques, uniques ou répétées.

Génotype (en un locus) : Combinaison des deux exemplaires du gène (voir Gène) présents dans le génome d'une cellule ou d'un organisme diploïde. Si les deux exemplaires du gène sont identiques (de la même forme allélique), le génotype est dit homozygote ; si les deux allèles sont différents, le génotype est dit hétérozygote.

Les deux allèles d'un génotype ségrègent à la méiose : chacun se trouve physiquement séparé de l'autre et présent en un exemplaire unique au sein de chacun des gamètes issus de la méiose.

Haplotype : Des gènes localisés sur un même chromosome sont dits en cis sur ce chromosome ; les différents allèles de ces différents gènes forment alors toutes sortes de combinaisons en cis appelées haplotypes. Les différents allèles d'un haplotype ont d'autant plus tendance à coségréger, à la méiose, que les locus des différents gènes sont physiquement proches sur ce chromosome, c'est-à-dire, génétiquement liés.

Hypothèses multiples : Risque encouru par des chercheurs qui transgressent la loi : « une hypothèse = une étude » et vont « à la pêche à la ligne ». En faisant 100 hypothèses dans une même étude, on prend le risque que 5 d'entre elles soient vérifiées alors que l'association est due au hasard.

Hystérectomie : Ablation chirurgicale de l'utérus. Elle peut être subtotale, totale ou élargie.

Hystérectomie subtotale On laisse en place le col de l'utérus.

Hystérectomie totale On enlève le col de l'utérus mais le vagin n'est ni raccourci ni rétréci. C'est l'intervention la plus souvent réalisée pour des lésions bénignes.

Hystérectomie dite « élargie » Réservée aux lésions cancéreuses. On enlève les tissus adjacents à l'utérus (paramètres) et en général quelques centimètres de vagin.

Incidence : Nombre de nouveaux cas d'une maladie qui survient dans un intervalle de temps donné rapporté à un nombre de sujets. En cancérologie elle est exprimée en général en nombre de nouveaux cas de cancer par an et pour 100 000 sujets.

Lambeau musculo-cutané : Technique de chirurgie plastique utile dans certains cas pour reconstruire le sein. Lorsque l'implant est insuffisant ou que le tissu cutané n'a pas une ampleur suffisante, il faut transférer de la peau d'une autre région dans la région du sein. Ce lambeau cutané doit être prélevé avec un muscle sous-jacent qui lui fournit sa circulation sanguine artérielle et veineuse.

Ce transfert se fait généralement par rotation autour d'une extrémité musculaire qui est conservée. Il persistera bien sûr une cicatrice à l'endroit où la peau a été prélevée.

Pour le sein, les deux lambeaux musculo-cutanés qui sont le plus souvent utilisés sont :

- Le lambeau de grand dorsal pour lesquels la peau est prélevée dans le dos avec le muscle grand dorsal. Il laisse donc une cicatrice dans le dos. Le volume obtenu est en général insuffisant. Il est donc souvent nécessaire de placer un implant en arrière du muscle.
- Le lambeau de grand droit abdominal (TRAM : *Trans Rectus Abdominalis Myocutaneus*) est prélevé au niveau de l'abdomen sous l'ombilic, avec un des muscles grands droits de l'abdomen. Il laisse donc une cicatrice abdominale. Il améliore parfois la silhouette abdominale et le volume du lambeau est suffisant pour qu'un implant prothétique ne soit pas nécessaire. Il peut être utilisé pour reconstruire les deux seins en même temps.

Lymphœdème : Œdème du membre supérieur dû à la perturbation de la circulation de la lymphe à cause du curage axillaire. Il peut apparaître quelques semaines ou plusieurs années après l'intervention. Il est en général

modéré et peu gênant (+ 1 à 2 cm dans 30 % des cas). Plus rarement (< 5 % des cas), il est plus volumineux, gênant et aboutit au « gros bras » qui peut devenir une véritable infirmité.

Maladie génétique : Le terme de maladie génétique peut-il être défini de manière précise ?

- Définit-on, par analogie avec les maladies « infectieuses », les maladies génétiques comme des maladies dont le seul mécanisme causal¹ est génétique (condition nécessaire et suffisante) ? Dans ce cas les pathologies où existent des « phénocopies » ne sont pas des maladies génétiques. Dans ce cadre, si la polypose colique familiale est une maladie génétique ainsi définie, les cancers coliques ne le sont pas.
- Définit-on les maladies génétiques comme des maladies où des gènes interviennent partiellement dans le mécanisme causal supposé (condition suffisante) ?
- Définit-on des maladies où des gènes modifient l'histoire naturelle ? (incidence comme précédemment mais aussi pronostic, réponse thérapeutique, voire capacité diagnostique) (condition minimaliste, conception maximaliste).

Mammectomie-mastectomie : Ablation de toute la glande mammaire y compris l'aréole et le mamelon.

Technique de Halsted Opération la plus radicale pour cancer. Elle enlève le sein, les muscles pectoraux et tous les ganglions du creux de l'aisselle. Aujourd'hui, elle n'est pratiquée que de façon exceptionnelle.

Technique de Patey Cette intervention enlève le sein mais conserve les muscles pectoraux. Un curage des ganglions est également pratiqué. Elle est habituellement réalisée aujourd'hui quand une mastectomie pour cancer est nécessaire.

Mastectomie simple Ablation du sein sans curage ganglionnaire.

Mammectomie sous-cutanée Cette intervention consiste à enlever le tissu glandulaire du sein en passant dans un plan sous-cutané tout en conservant la peau, la plaque aréolo-mamelonnaire et si possible la graisse.

Mortalité : Nombre de décès observés pendant un temps donné et rapporté à un effectif de sujets. On l'exprime en général en nombre pour 100 000 et par an.

Mutation d'un gène : Modification de l'information génétique d'un gène. La mutation crée un nouvel allèle du gène. Du point de vue moléculaire elle correspond à une modification chimique de la séquence nucléotidique du gène ; il en résulte le plus souvent une modification de l'information codée par celui-ci. Il peut s'agir d'une mutation ponctuelle, sans modification de la

longueur de la séquence (ex. : changement d'une paire de bases en une autre paire) ou d'une modification de la longueur du gène (délétion ou insertion d'une ou plusieurs paires de bases).

Ovariectomie : Exérèse chirurgicale d'un ou des deux ovaires.

Pénétrance d'un trait : Un trait, un caractère, une maladie ont une pénétrance incomplète si leur probabilité de survenue est inférieure à 1, alors que le génotype responsable est présent. Cette probabilité est appelée taux de pénétrance. Le génotype responsable est alors une cause nécessaire mais non suffisante de la manifestation du trait. D'autres facteurs, génétiques ou non, sont nécessaires pour que celui-ci survienne. A la limite, la pénétrance incomplète est un cas particulier de l'expressivité variable pour laquelle existerait une classe d'expressivité nulle.

Phénotypie : Phénotype réversible d'une cellule obtenu sous certaines conditions de milieu, mimant l'expression phénotypique d'une modification du génotype.

Epidémiologie humaine : cas de maladie survenant chez un individu non porteur du gène de susceptibilité (on parle aussi de cas sporadique).

Phénotype : Ensemble des caractères visibles résultant de l'expression du génotype dans un environnement donné.

Plaqué aréolo-mamelonnaire : Elle est toujours reconstruite secondairement quelques mois après la reconstruction du sein lui-même.

– Pour le mamelon, on utilise une plastie cutanée locale ou on greffe la moitié du mamelon controlatéral.

– Pour l'aréole, on utilise une greffe de peau mince ou plus simplement on fait un tatouage.

Polymorphisme : Dans une population d'une espèce donnée, présence régulière et simultanée à des fréquences supérieures à celles des mutations spontanées, de plusieurs formes différentes d'un caractère génétique, dépendant de plusieurs allèles à un même locus.

Epidémiologie humaine : caractère monogénique qui se transmet suivant le mode mendélien et qui est présent sous au moins deux formes dont la fréquence n'est pas rare. Conventionnellement, on parle de polymorphisme pour une forme dont la fréquence est supérieure à 1 %, et de variant dans le cas contraire.

Prévalence : Dans une population donnée, nombre de sujets atteints de la maladie à un instant donné ou dans une période donnée. Elle augmente avec l'incidence mais aussi avec la durée de la maladie.

Prévention en médecine : Manœuvre destinée à empêcher la survenue d'une maladie ou à en réduire les effets. On distingue la prévention primaire qui cherche à empêcher la survenue de la maladie, le meilleur exemple en est le vaccin, et la prévention secondaire qui est destinée à prévenir les conséquences et les séquelles de la maladie.

Prothèse-implant mammaire : Le terme d'implant est préférable à celui de prothèse qui peut aussi correspondre à celle que les femmes amputées du sein doivent mettre dans leur soutien-gorge. Les implants sont utilisés en chirurgie esthétique et reconstructive. Ils sont placés dans ce cas généralement en arrière du muscle pectoral. Leur but est de restaurer le volume mammaire.

Reconstruction mammaire : Techniques de chirurgie plastique qui permettent de reconstruire le sein après mammectomie.

– Reconstruction différée si elle est réalisée secondairement (quelque temps après la mastectomie). On admet généralement qu'un délai d'un an après l'arrêt des traitements anticancéreux est nécessaire avant de l'entreprendre.

– Reconstruction immédiate : la chirurgie plastique est réalisée en même temps que la mastectomie. Cette attitude est possible selon des indications précises et dans des protocoles thérapeutiques adaptés.

Risque : Il se définit soit comme un équivalent de l'incertitude, ex. : un cancer risque de survenir, soit comme un indicateur de l'état de danger ayant deux dimensions, c'est-à-dire une probabilité d'occurrence (incidence) et un indice de la gravité de l'événement (grippe ou cancer).

Risque attribuable : Part prise par un facteur de risque dans la survenue d'une maladie. Il y a en effet souvent plusieurs facteurs de risque dont la part explicative est différente.

Risque cumulé : Le risque cumulé est obtenu en faisant le produit du risque à un moment donné par la probabilité de survenue de l'événement chez les sujets jusque-là indemnes de la maladie dans l'intervalle de temps suivant.

Risque relatif : Mesure de l'association entre une caractéristique, une exposition et une maladie. Il est mesuré dans des études cohortes ou extrapolé à partir des études cas-témoins.

Sensibilité d'un test : Nombre de sujets malades ayant un test positif rapporté au nombre de sujets malades examinés.

Spécificité d'un test : Nombre de sujets ayant un test négatif rapporté au nombre de sujets sains examinés.

Tamoxifène : Molécule dont l'action est anti-œstrogénique. Il est utilisé comme traitement adjuvant dans les cancers du sein, il serait capable de réduire le risque d'apparition d'un cancer du sein controlatéral.

Traitement conservateur : Cette intervention chirurgicale pour cancer du sein consiste à enlever la tumeur avec une marge de tissu normal tout en conservant le sein (tumorectomie). On y associe un curage des ganglions axillaires et le reste du sein est traité par radiothérapie. Elle est réalisée pour 80 % des cancers du sein aujourd'hui. Des récidives locales sont possibles dans le sein (5 % des cas environ).

Traitement hormonal substitutif (THS) : Traitement hormonal prescrit après la ménopause ou après une castration pour prévenir certains symptômes

tels que les bouffées de chaleur, la sécheresse des muqueuses génitales, le risque d'ostéoporose à long terme et celui d'accidents vasculaires. Le TSH comporte toujours des œstrogènes (naturels, conjugués ou synthétiques) auxquels on associe ou non de la progestérone.

Valeur prédictive négative (VPN) : Nombre de sujets sains parmi ceux qui ont un test négatif (vrais négatifs). Plus la maladie est rare (prévalence basse), meilleure est la VPN.

Valeur prédictive positive (VPP) : Nombre de sujets malades parmi ceux qui ont un test positif (vrais positifs). Plus la prévalence² augmente, plus la VPP augmente, même si le test donne des résultats identiques en sensibilité et en spécificité.

2. Voir Prévalence.

Imprimé par JOUVE, 18, rue Saint-denis, 75001 Paris

N)249463T - Dépôt légal : février 1998

Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire

Quelle prise en charge ?

L'expertise collective, initiée à la demande de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), a été menée par l'INSERM en partenariat avec la FNCLCC et avec le soutien de la Ligue nationale contre le cancer et de certains de ses comités : comité départemental de la Ligue des Bouches-du-Rhône, comité départemental de la Ligue du Vaucluse, comité départemental de la Ligue de Seine-et-Marne.

Cette expertise collective, réalisée par le SC 15 « Médecine moléculaire - impact en santé », s'est déroulée sur deux années. Elle a fait appel à un groupe d'experts composé d'épidémiologistes, de biologistes moléculaires, de généticiens, de cliniciens, de radiologues, de chirurgiens, de plasticiens, de juristes, de psychologues, de sociologues et de spécialistes du système d'assurance maladie, et s'appuie sur l'analyse de plus de 3 500 publications scientifiques reflétant l'état des connaissances et des pratiques médicales en mai 1997.

Dès 1994, la découverte du gène BRCA1 (BREast CANcer 1), suivie de celle de BRCA2, deux gènes impliqués dans le risque héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire, va profondément modifier l'attitude du monde médical. En effet, la prise en charge de ces personnes asymptomatiques ayant un risque accru de développer un cancer du sein ou de l'ovaire soulève de nombreuses questions.

Dans cet ouvrage, le risque héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire est abordé sous tous ces aspects :

- l'analyse de la notion de risque génétique et de l'incidence des cancers du sein et de l'ovaire à susceptibilité génétique,
- l'analyse des mécanismes moléculaires impliquant les gènes de prédisposition (BRCA1, BRCA2, ...) dans la cancérogenèse, caractérisation des mutations et analyse des méthodes de détection de ces mutations,
- l'organisation des consultations d'oncogénétique, les règles juridiques liées à l'activité de conseil génétique et l'impact psychologique de ces consultations (quand et comment faut-il proposer un diagnostic ?),
- l'analyse des facteurs susceptibles de moduler le risque et l'évolution du cancer (alimentation, hormones),
- la place de la chirurgie dans la « prévention » et le traitement des cancers, la chirurgie reconstructrice, la gestion de l'équilibre hormonal et l'impact psychologique de ces interventions,
- l'analyse des différentes techniques d'imagerie dans le dépistage et le suivi des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire,
- une synthèse et des recommandations s'adressant principalement à la communauté médicale amenée à prendre en charge les personnes ayant un risque accru d'origine génétique de développer un cancer du sein ou de l'ovaire.

Au-delà de la prise en charge médicale, cet ouvrage examine l'ensemble des problèmes posés aux personnes, à leur famille, aux médecins et, plus généralement, à la société lorsque la présence d'un gène de susceptibilité est détectée chez une personne : il apporte une réflexion susceptible d'intéresser un large public.

ISBN 2-85598-695-8

ISSN 1264-1782

360 F



9 782855 986951



LES EDITIONS
INSERM

Édité avec le soutien de



LA LIGUE
LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER