

AVRIL 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

# FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein  
et des annexes et stratégies de réduction  
du risque

## FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes  
et stratégies de réduction du risque

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de la recommandation « Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/ détection précoce et stratégies de réduction du risque du cancer du sein et des annexes » a été réalisée par l'Institut national du cancer, en collaboration avec le Groupe génétique et cancer (UNICANCER), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM) et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM).

Ont également pris part à ce travail notamment dans la constitution du groupe de travail et de relecture, la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, la Société française de chirurgie (SFC), la Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (SoF-CPRE), la Société française de pathologie (SFP), la Société française d'endocrinologie (SFE), la Société française de psycho-oncologie (SFPO), la Société française de médecine prédictive personnalisée (SFMP) et le Collège de médecine générale (CMG).

Ce document s'inscrit dans la mise en œuvre du Plan cancer 2014-2019, action 1.5: Proposer, par le médecin traitant, à chaque personne la modalité de dépistage et de suivi adaptée à son niveau de risque de cancer du sein ou de cancer colorectal, en intégrant les personnes à risque aggravé dans les programmes de dépistages, avec l'appui des structures de gestion et de l'Assurance maladie et action 2.7: Définir et diffuser auprès des professionnels de santé et du public les pratiques cliniques de référence.

L'Institut national du cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations.



Ce document doit être cité comme suit: © Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

---

**FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2**  
/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes  
et stratégies de réduction du risque

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CHIFFRES CLÉS</b> .....	<b>5</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER</b> .....	<b>9</b>
<b>FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN</b> .....	<b>11</b>
<b>AUTRES RECOMMANDATIONS APPROCHES HORMONALES, AUTRES ASPECTS DES SOINS ET ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE</b> .....	<b>13</b>
<b>GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION</b> .....	<b>15</b>

## INTRODUCTION

En France, avec près de 54 000 nouveaux cas estimés en 2015 (incidence projetée), le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme. Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique<sup>1</sup>. Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une altération constitutionnelle de deux gènes intervenant dans certains mécanismes de réparation de l'ADN : le gène BRCA1 (Breast cancer gene 1) et le gène BRCA2 (Breast cancer gene 2).

Il y aurait environ 2 femmes sur 1 000 qui seraient porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 et en France, près de 21 000 personnes porteuses de cette mutation ont été identifiées entre 2003 et 2014 dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique<sup>2</sup>. En comparaison au risque moyen de cancer du sein de la population générale, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 ont un risque plus élevé de développer un premier cancer du sein, surtout à un âge précoce, mais aussi un deuxième cancer du sein (controlatéral ou deuxième événement homolatéral) ou de cancer des annexes.

**L'Institut national du cancer propose des recommandations pour le dépistage et les traitements de réduction du risque du cancer du sein et des annexes des femmes porteuses d'une mutation des gènes de BRCA1 et BRCA2.** Il s'agit d'une actualisation des recommandations de 2009 sur la chirurgie prophylactique des cancers pour les personnes ayant une prédisposition génétique<sup>3</sup>, notamment les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, complétées par des recommandations spécifiques sur la gestion du risque de cancer du sein et des annexes (ovaires et trompes) chez ces femmes<sup>4</sup>.

1. Consulter : e-cancer.fr, rubrique patients et proches, les cancers, cancers du sein, facteurs de risque

2. « Oncogénétique en 2014, consultations, laboratoires et prise en charge », INCa, janvier 2016 (consultable sur e-cancer.fr)

3. « Chirurgie prophylactique, cancers avec prédisposition génétique », rapport complet, INCA, août 2009 (consultable sur e-cancer.fr)

4. « Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 », INCa, avril 2009 (consultable sur e-cancer.fr)

5. Recommandations de santé publique : « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage ». HAS, mars 2014.

## FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

Ce projet s'inscrit en complémentarité des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) publiées en mars 2014<sup>5</sup> sur les modalités d'identification des femmes à haut risque et de dépistage.

Ces recommandations nationales sont destinées aux médecins impliqués dans le suivi et le traitement des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 (notamment oncogénéticiens, radiologues, chirurgiens sénologues, chirurgiens gynécologues, anatomopathologistes, oncologues médicaux, onco-psychologues). Elles contribuent à l'élaboration d'une stratégie de suivi et de traitement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

**Il est rappelé que les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente.**

La participation à des essais cliniques et à des programmes de recherche doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence<sup>6</sup>.

## DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CHIFFRES CLÉS

### CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU DE BRCA2

Chez les femmes indemnes de cancer du sein, mais porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, les données épidémiologiques publiées depuis 2009 permettent de confirmer un risque à la fois plus élevé, mais aussi plus précoce que dans la population générale, tendance encore plus accentuée si la mutation est BRCA1 : âge médian de survenue à 40 ans et risque cumulé à 70 ans de 51 % à 75 % pour BRCA1, versus 43 ans pour un risque estimé de 33 % à 55 % pour BRCA2.

Après un premier cancer du sein, ces mutations aggravent le risque de cancer controlatéral par comparaison aux cancers sporadiques : multiplié par 4, il atteint 20 à 40 %. Ce sur-risque, accru encore si la mutation est de type BRCA1, est à la fois plus précoce et plus

6. Le registre des essais cliniques en cancérologie de l'Institut national du cancer est consultable sur [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr) (rubrique recherche clinique)

## FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes  
et stratégies de réduction du risque

important lorsque le premier cancer est survenu avant 40 ans ou, avant 50 ans si au moins deux apparentées de premier degré ont également eu un cancer du sein. Après traitement conservateur, le risque de deuxième événement (récidive ou cancer homolatéral) est similaire à celui des cancers sporadiques dans les cinq premières années de suivi, mais il est plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 au-delà de cinq ans.

La connaissance des caractéristiques tumorales des cancers du sein sur mutation BRCA1 ou BRCA2 est limitée; elles sont un peu mieux connues pour les femmes avec une mutation de BRCA1. Leurs cancers seraient plutôt de stade I mais de haut grade, avec une activité mitotique élevée et un phénotype « triple négatif ». Les mutations de BRCA1 s'accompagneraient plus souvent d'un phénotype de grade 3 et « triple négatif » que les mutations de BRCA2. L'incidence accrue de cancers *in situ* à un âge plus jeune que dans la population générale ne distingue pas en revanche entre elles ces deux mutations.

Les risques de récurrence et de décès liés au cancer du sein chez les femmes porteuses de ces mutations ne sont pas différents de ceux des femmes de la population générale.

### CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU DE BRCA2

Une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 accroît également le risque de développer un cancer des annexes, plus élevé encore et plus précoce en cas de mutation de BRCA1. Le risque cumulé à 70 ans y atteint 22 % à 59 % pour un âge médian au diagnostic de 52 ans  $\pm$  10 ans; les chiffres de risque cumulé à 70 ans et l'âge médian au diagnostic en cas de mutation de BRCA2 étant respectivement de 4 % à 18 % et de 60 ans  $\pm$  11 ans.

La répartition des types histologiques des cancers des annexes ne distingue pas ces deux mutations entre elles, mais les sépare des cancers sporadiques, avec une prédominance des tumeurs séreuses et des tumeurs de grade 3.

#### À caractéristiques histopronostiques égales :

- En termes de survie globale, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques. Niveau de preuve: B1
- En termes de survie sans progression, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques. Niveau de preuve B2.

# RECOMMANDATIONS DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES ET STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE

Schéma 1 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES  
DE CANCER

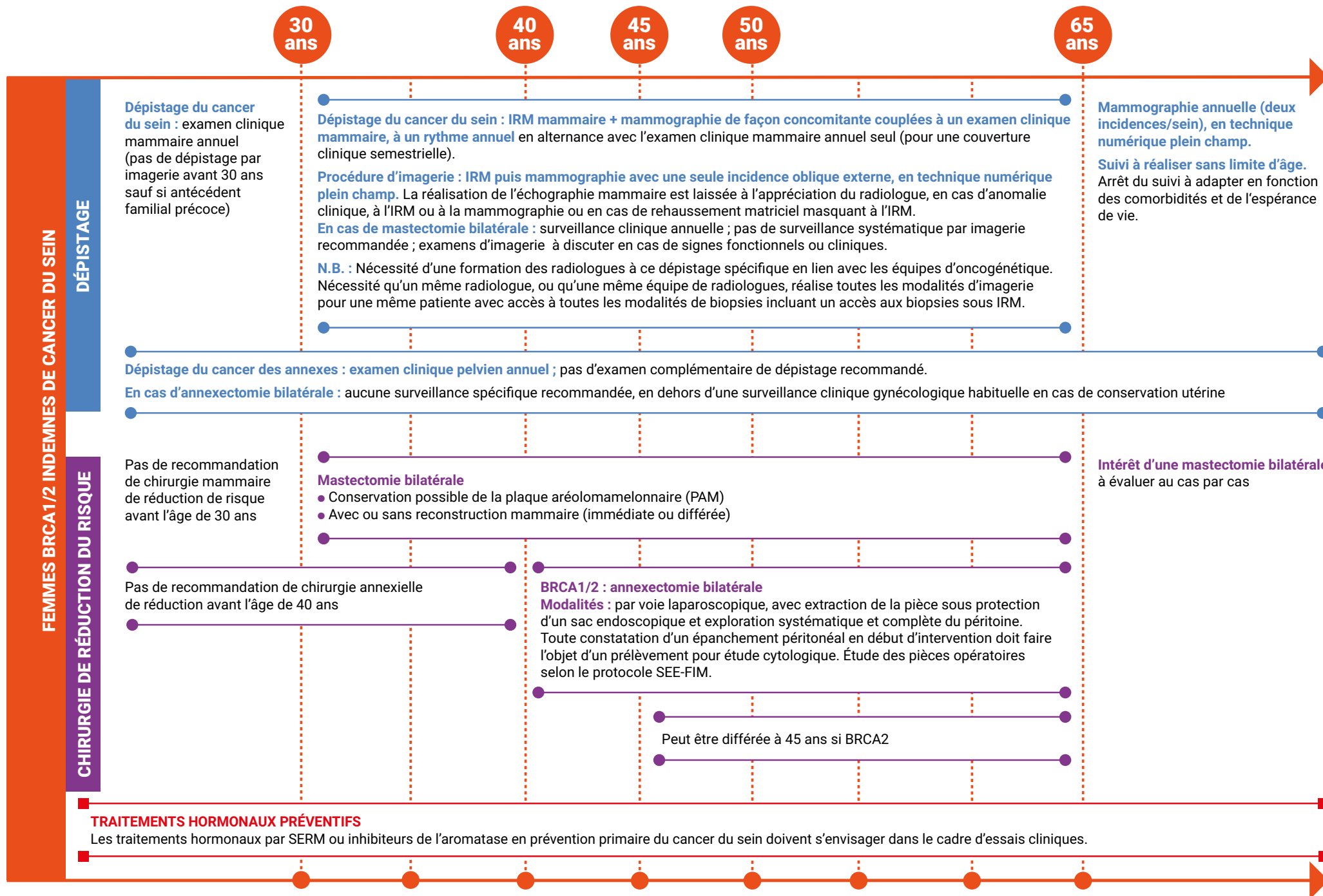
Schéma 2 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES  
D'UN CANCER DU SEIN

---

**FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2**  
/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes  
et stratégies de réduction du risque

**SCHÉMA 1 FEMMES PORTEUSES  
D'UNE MUTATION BRCA1/2  
ET INDEMNES DE CANCER**

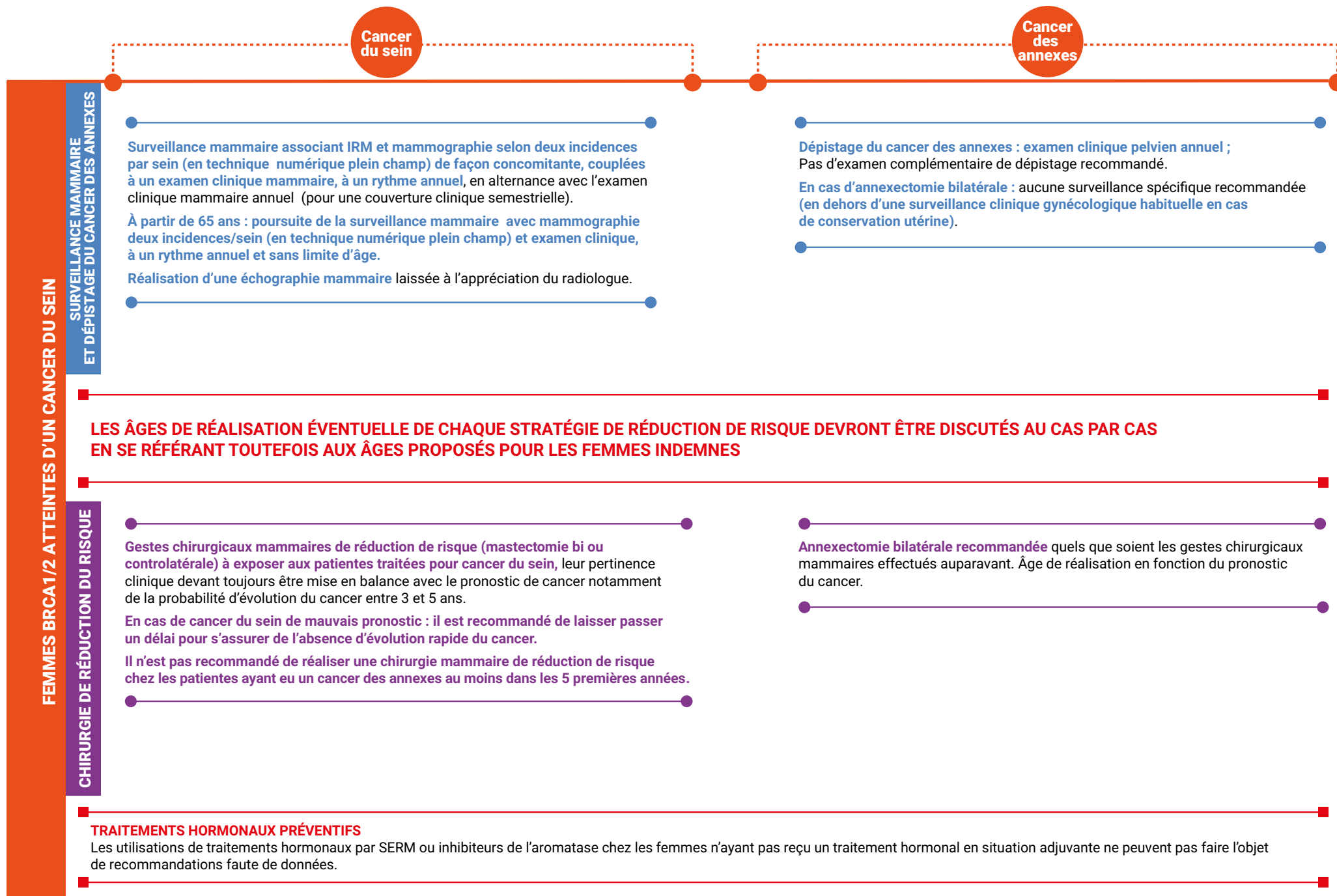




---

**FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2**  
/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes  
et stratégies de réduction du risque

**SCHÉMA 2 FEMMES PORTEUSES  
D'UNE MUTATION DE BRCA1/2  
ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN**



## AUTRES RECOMMANDATIONS APPROCHES HORMONALES, AUTRES ASPECTS DES SOINS ET ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE

### TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)

#### Femmes indemnes de cancer :

- le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques après annexectomie bilatérale, qu'elles aient eu ou non une mastectomie;
- le THM peut se discuter chez les femmes sans symptômes climatiques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans.

**Femmes ayant un antécédent de cancer du sein :** le THM est contre-indiqué.

Les règles de prescription du THM sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

### CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES INDEMNES DE CANCER

L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein.

Les règles de prescription de la contraception sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

### TRAITEMENTS DE L'INFERTILITÉ CHEZ LES FEMMES INDEMNES DE CANCER

Les règles de prise en charge de l'infertilité sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

## FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes  
et stratégies de réduction du risque

### **PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ AVANT CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN**

La greffe du cortex ovarien, après cryoconservation, n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 en raison du principe de précaution.

Les autres techniques de préservation de la fertilité peuvent être proposées en informant des limites des connaissances scientifiques.

### **ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE**

Une information sur la nécessité d'un accompagnement psychologique dans ces situations doit être délivrée par le clinicien à la patiente au cours du suivi lié au risque de cancer.

Cet accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé tout au long du parcours chirurgical (prise de décision chirurgicale, vécu de l'intervention, difficultés psychiques postopératoires) et doit être effectué par un onco-psychologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales.

## GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

### GROUPE DE TRAVAIL

#### Épidémiologie

- **Catherine NOGUES**, oncogénéticien et médecin de santé publique, Hôpital René Huguenin-Institut Curie, Saint-Cloud, puis Institut Paoli Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
- **Pascaline BERTHET**, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
- **Valérie BONADONA**, oncogénéticien et épidémiologiste, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Pascal PUJOL**, oncogénéticien-endocrinologue, CHU de Montpellier

#### Imagerie

- **Isabelle DOUTRIAUX-DUMOULIN**, radiologue, Institut de Cancérologie de l'Ouest-Centre René Gauducheau, Saint Herblain (coordonnateur scientifique)
- **Valérie BONADONA**, oncogénéticien, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Jocelyne CHOPIER**, radiologue, Hôpital Tenon, Paris
- **Catherine COLIN**, radiologue, Hospices Civils de Lyon CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite.
- **Aude MICHEL**, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
- **Nicolas PERROT**, radiologue, Cabinet privé, Paris

#### Chirurgie

- **Sylvia GIARD-LEFEVRE**, chirurgien-sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur scientifique)
- **Pascaline BERTHET**, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
- **Frédéric BODIN**, chirurgien plasticien, CHU, Strasbourg
- **Anne BREDART** psychologue, Institut Curie, Paris
- **Krishna CLOUGH**, chirurgien-sénologue et plasticien, Institut du sein, Paris
- **Aude MICHEL**, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
- **Mojgan DEVOUSSOUX-SHISHEBORAN**, anatomopathologiste, CHU de Lyon
- **Philippe MORICE**, chirurgien gynécologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **Richard VILLET**, chirurgien-sénologue, Groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris

## FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes  
et stratégies de réduction du risque

### Approches hormonales

- **Catherine NOGUES**, oncogénéticien, Institut Paoli Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
- **Anne BREDART**, psychologue, Institut Curie, Paris
- **Nathalie CHABBERT-BUFFET**, endocrinologue, médecin de la reproduction, Hôpital Tenon, Paris
- **Pascal PUJOL**, oncogénéticien-endocrinologue, CHU, Montpellier
- **Christine ROUSSET-JABLONSKI**, gynécologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

Chaque expert du groupe de travail a renseigné une déclaration d'intérêts. L'analyse des liens d'intérêts réalisée par l'Institut national du cancer n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts sont disponibles sur le site internet e-cancer.fr

### INSTITUT NATIONAL DU CANCER

#### Coordination par le département Bonnes Pratiques, Direction des Recommandations et du Médicament

- **Gisèle DO OUTEIRO**, médecin, chef de projet (depuis janvier 2015)
- **Diana KASSAB-CHAHMI**, méthodologiste-chargée de projets (jusqu'à décembre 2014)
- **Camille DE PERETTI**, documentaliste
- **Marianne DUPERRAY**, responsable du département Bonnes Pratiques (depuis juin 2016)
- **Olivier SCEMAMA**, responsable du département Recommandations et Bon Usage du Médicament (jusqu'à décembre 2015)
- **Laetitia VERDONI**, responsable du département Recommandations et Bon Usage du Médicament (jusqu'à mai 2013)
- **Muriel DAHAN**, directrice des Recommandations et du Médicament (depuis octobre 2016)
- **Chantal BELORGEY**, directrice Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise (de janvier 2015 à juin 2016)
- **Valérie MAZEAU-WOYNAR**, directrice Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise (jusqu'à octobre 2014)
- **Sophie NEGELLEN**, responsable du département Médicament

### REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentantes de patientes pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer  
Tous droits réservés - Siren 185 512 777  
Conception : INCa  
Réalisation : INCa  
ISBN: 978-2-37219-314-6  
ISBN net: 978-2-37219-315-3

DEPÔT LÉGAL JUIN 2017



Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**

Institut national du cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

RECOBRCA17

[e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)

