Saisine de la CNDAspe à l'adresse du CPP concernant la pratique de mammographies de dépistage de cancer du sein chez des femmes à haut risque génétique de développer un tel cancer

Motif de la saisine

Suite à un signalement concernant le dépistage du cancer du sein, la CNDAspe a décidé de s'auto-saisir et a demandé au CPP, son comité spécialisé, de dresser un état des données scientifiques sur l'hypothèse d'induction, voire d'agressivité, d'un cancer du sein, liées à son dépistage par mammographies dans la population de femmes à « très haut risque », génétique (BRCA 1 ou 2 mutés), de développer un tel cancer.

Réponse du CPP

Contexte

- ***Personnes présentant une mutation dans les gènes BRCA 1 ou BRCA 2***

Parmi les cancers du sein ou de l'ovaire, 5 à 10% ont une origine génétique.

La population à plus haut risque est représentée par des femmes porteuses d'une mutation dans les gènes BRCA 1 ou BRCA 2 (environ 2 pour 1000), mutations responsables de plus de 80% des formes héréditaires du cancer du sein ou de l'ovaire.

Ces femmes sont à « très haut risque » de développer de tels cancers avant l'âge de 50 ans : moyenne 42,5 ans et 46,8 ans, respectivement pour les mutations de BRCA 1 et BRCA 2 (1). Le risque cumulé à 70 ans est estimé entre 51 et 75 % chez les femmes BRCA 1 et entre 33 et 55% chez les femmes BRCA 2. Pour comparaison avec la population générale, l'âge moyen au moment du diagnostic pour cette population était de 63 ans en 2012.

De plus, ce risque se traduit non seulement par la survenue du cancer à un âge plus précoce mais également par une probabilité accrue d'un second cancer ou de cancer des annexes (ovaires et trompes).

Dans ce contexte et afin d'aider les professionnels de santé impliqués dans la détection, le suivi et la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou BRCA 2, l'INCa a actualisé les recommandations et référentiels de bonnes pratiques. Dans ces nouvelles recommandations, ont été revues les modalités de suivi comme : le nombre de clichés/incidences radiographiques, en fonction de l'âge et des antécédents personnels de cancer du sein, la réalisation de l'IRM qui n'est plus recommandée à partir de 65 ans, le dépistage ovarien par échographie pelvienne qui n'est plus recommandé, etc.

- ***Suivi de la population génétiquement à risque par l'imagerie***

Le diagnostic précoce d'un cancer étant suivi, sur un plan général, d'une meilleure survie, un dépistage, notamment radiographique, est proposé à un âge plus jeune que pour la population générale chez les femmes porteuses d'une mutation sur les gènes BRCA 1 ou 2, à « très haut risque », d'une part de développer un cancer du sein, d'autre part de développer plus jeune un tel cancer. .
Mais depuis l'utilisation des radiations ionisantes dans un but thérapeutique ou diagnostic, la question d'un cancer d'origine iatrogène est posée, suite à l'exposition à ces rayonnements.
Or, les cellules mutées pour BRCA 1 ou 2 sont déficientes dans le mécanisme de recombinaison homologue permettant la réparation des cassures d'ADN consécutives à une irradiation, avec pour conséquences une hypersensibilité donc aux rayonnements ionisants, une instabilité génétique (2) et un risque de carcinogenèse.

Bénéfice/Risque du dépistage du cancer du sein par mammographies dans la population de femmes à très haut risque, génétique, de développer un tel cancer

La question du rapport bénéfice/risque de ce dépistage par mammographies a été posée depuis une dizaine d'années et la réponse actuelle repose sur des analyses de cohortes ou d'études cas/témoins. La littérature est contradictoire à ce sujet, avec, selon les résultats, une absence (3-5) ou à l'inverse une augmentation de risque de cancer du sein (6-9) pour des femmes porteuses de mutations BRCA 1 ou 2. Cependant, la diversité des protocoles de surveillance en termes de fréquence des examens, de nombre d'incidences de mammographies, de seuils de positivité utilisés, etc. rend difficile toute comparaison des études entre elles, au-delà même de leurs limites méthodologiques (confirmation du résultat, histologie en cas de test radiologique positif, etc.), ou de la variabilité de réponse en rapport avec le type de mutation BRCA 1 ou 2.
Une analyse du rapport bénéfice/risque de cancer radio-induit conclut ainsi : d'une part, le risque est augmenté suite à une mammographie annuelle à un âge situé entre 25 et 29 ans, d'autre part, aucun bénéfice d'un tel dépistage n'est observé entre 30 et 34 ans, et un bénéfice net est observé au-delà de 35 ans (10). Le programme national du « dépistage organisé » du cancer du sein en France, c'est-à-dire chez toute femme, quel que soit chez elle le risque de développer un tel cancer, au moyen de l'imagerie, en dehors du dépistage clinique, consiste en une mammographie tous les deux ans de 50 à 74 ans.
Les recommandations de la HAS de février 2015 sont les suivantes, en termes de dépistage de cancer du sein, chez les femmes à « très haut risque » génétique de développer un tel cancer, porteuses d'une mutation de BRCA 1 ou 2 :

- mammographie 1 fois par an, à partir de l'âge de 30 ans + échographie et IRM en cas de seins « denses », le tout sur une période n'excédant pas 2 mois,
- surveillance clinique tous les 6 mois, à partir de l'âge de 20 ans

Existe-t-il des alternatives à l'examen mammographique de dépistage ?

La sensibilité de l'examen par ultra-sons est semblable ou inférieure à la mammographie, et inférieure à l'IRM (11). L'IRM est une technique d'imagerie assez sensible (77%), mais peu

spécifique (39%), chez des femmes porteuses de mutation BRCA 1 ou 2 (12) ; elle ne peut donc pas remplacer la mammographie. L'IRM ou l'échographie peuvent ainsi conclure à de faux-positifs (13). Par ailleurs si, sur un plan général, la mammographie peut conduire à un sur-diagnostic, eu égard aux conséquences thérapeutiques, pour des tumeurs cancéreuses qui n'auraient pas évolué (14), cette éventualité ne peut raisonnablement pas figurer parmi les hypothèses envisageables pour les femmes porteuses de mutation BRCA 1 ou 2 pour lesquelles le risque évolutif est majeur.

Conclusion

Si la question d'un effet dommageable du dépistage d'un cancer du sein par mammographies dans la population de femmes à très haut risque, génétique (BRCA 1 ou 2 mutés), de développer un tel cancer, est légitime, ce risque reste discuté à la lecture de résultats d'études rigoureuses menées sur de larges populations.
Or les cancers du sein chez des femmes porteuses de gènes BRCA 1 ou 2 mutés, dits « triple-négatifs » (non hormono-dépendants au nombre de deux, ni présentant le récepteur HER-2, de pronostic péjoratif en eux-mêmes) peuvent bénéficier d'une chimiothérapie ciblée qui en améliore le pronostic. Il est donc éminemment souhaitable, pour de tels cancers à haute potentialité évolutive, de bénéficier d'un diagnostic précoce, et par conséquent d'un dépistage aussi efficace que possible, tel que préconisé par la HAS (voir ci-dessus), recommandation reprise par l'INCa en octobre 2017.

Quoiqu'il en soit, ce sujet a déjà été étudié, et reste toujours d'actualité (pour la HAS, l'INCa, le CIRC, etc.) au plan de la recherche, avec les pistes suivantes :

- suivi de cohortes, concernant plus particulièrement la tranche d'âges 30-35 ans,
- amélioration de la spécificité de l'IRM et de l'échographie,
- effets de la nature de la mutation et de l'historique familial, pour mieux évaluer le risque de cancer (15),
- identification d'autres mutations qui peuvent contribuer à l'agressivité tumorale.

Références

1- van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: High cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat, 2010;124:643-51.*

2- Foray N, Randrianarison V, Marot D et al. Radiosensitivity and cancer susceptibility Gamma-rays-induced death of human cells carrying mutations of BRCA1 or BRCA2. *Oncogene, 1999;18(51):7334–42.*

3- Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol, 2006;7:402–6.*

4- Goldfrank D, Chuai S, Bernstein JL et al. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutations in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006;15:2311–3.*

5- John EM, McGuire V, Thomas D et al. Diagnostic chest X-rays and breast cancer risk before age 50 years for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013; 22:1547–56.*

6- Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GE0-HEBON, and IBCCS collaborators' group. *J Clin Oncol, 2006;24:3361–66.*

7- Lecarpentier J, Nogues C, Mouret-Fourme E et al. Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest X-ray history, in the French National BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat, 2011;130:927–38.*

8- Pijpe A, Andrieu N, Easton DF et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ, 2012;6:e5660.*

9- Gronwald J, Pijpe A, Byrski T et al. Early radiation exposure and BRCA1-associated breast cancer in young women from Poland. *Breast Cancer Res Treat, 2008;112:581–4.*

10- Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated Risk of Radiation-Induced Breast Cancer From Mammographic Screening for Young BRCA Mutation Carriers, *J Natl Cancer Inst, 2009;101:205–9.*

11- Lauby-Secretan B., Scoccianti C, Loomis D et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group, *N Engl J Med, 2015;372(24):2353-8.*

12- Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med, 2008;148:671–9.*

13- Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. ACRIN6666 Investigators: Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk, *JAMA, 2012;307:1394–404.*

14- Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine, *Eur J Cancer, 2018;34:e62.*

15- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers, *JAMA, 2017;317:2402-16.*