

Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004)

Identification and management of hereditary breast/ovarian cancers (2004 update)

F. Eisinger^(1,2), B. Bressac^(3,4), D. Castaigne⁽⁵⁾, P.H. Cottu⁽⁶⁾, J. Lansac⁽⁷⁾, J.P. Lefranc⁽⁸⁾, A. Lesur⁽⁹⁾, C. Noguès^(10,11), J. Pierret⁽¹²⁾, S. Puy-Pernias⁽¹³⁾, H. Sobol^(2,14), A. Tardivon⁽¹⁵⁾, H. Tristant⁽¹⁶⁾, R. Villet⁽¹⁷⁾

Ce travail, réalisé à la demande du ministère de la Santé, est une mise à jour des recommandations INSERM-FNCLCC publiées en 1998 et 1999 (1, 2). Une version plus longue de cette mise à jour a été publiée dans le *Bulletin du Cancer* (3). Ce texte est reproduit avec l'accord de J. Libbey.

Cette activité médicale n'est encore ni stabilisée ni évaluée selon les niveaux de preuves les plus élevés. Le texte présenté s'appuie sur un travail réalisé pendant 12 mois par un groupe d'experts réunis par la DGS à la demande du ministère de la Santé. Pour ce travail, les experts ont bénéficié d'une formation assurée par l'INSERM, l'Anaes, et le groupe "SOR" de la FNCLCC.

Le problème qui a été abordé dans ce texte est celui des gènes de prédisposition, c'est-à-dire de gènes dont les mutations

constitutionnelles délétères induisent un sur-risque très important de cancers, en termes de risque absolu. Dans ce domaine, plus encore qu'ailleurs, il est fondamental de respecter le choix des individus et de les faire participer aux décisions médicales (4).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Part attribuable, fréquence, risques principaux

Concernant le nombre de ces cancers se développant chez des personnes ayant une prédisposition d'origine génétique, le chiffre de 5 % peut être retenu (5). On estime ainsi qu'annuellement, en France, 2 000 nouveaux cas de cancers du sein et 200 cancers de l'ovaire seraient liés à une prédisposition génétique constitutionnelle. La fréquence des personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) de BRCA1 ou BRCA2 peut être estimée entre 1 personne sur 300 et 1 personne sur 800, soit de l'ordre de 17 000 à 45 000 femmes ayant de 30 à 69 ans.

Les estimations des risques de développer un cancer pour les femmes ayant une altération du gène BRCA1 ou du gène BRCA2 sont très variables selon les études. On peut estimer que les femmes porteuses d'une MCD ont (6-11) :

- de l'ordre de 40 à 85 % de risque de développer un cancer du sein avant 70 ans alors que ce risque est de l'ordre de 10 % dans la population générale ;

- entre 10 et 63 % de risque de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans alors que ce risque est de l'ordre de 1 % dans la population générale.

Ce risque est cependant assez différent selon qu'il s'agisse d'une MCD de BRCA1 ou de BRCA2. Concernant le risque annuel de cancer controlatéral d'une femme atteinte d'un cancer du sein, il peut être estimé (12) entre 3,8 et 6,4 % pour BRCA1 et entre 2,1 et 4,2 % pour BRCA2.

La question d'un pronostic différent des cancers du sein ou de l'ovaire se développant chez des femmes ayant des MCD de BRCA est toujours en débat. Les différences ont été jugées faibles par le groupe d'experts et, à ce jour, sans impact sur les décisions thérapeutiques.

1. Médecin interniste, département d'oncogénétique, institut Paoli-Calmettes, 232, bd Sainte-Marguerite, 13009 Marseille.
2. INSERM E9939, 232, bd Sainte-Marguerite, 13009 Marseille.
3. Génétique moléculaire, service de génétique, institut Gustave-Roussy, 3, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.
4. UPR 2169 CNRS, 3, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.
5. Chirurgien, chirurgie gynécologique, institut Gustave-Roussy, 3, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.
6. Oncologue médical, groupe hospitalier Diaconesses, Croix-Saint-Simon, site Reuilly, 18, rue du Sergent-Bauchat, 75012 Paris.
7. Chirurgien, département de gynécologie obstétrique, CHU Bretonneau, 37034 Tours Cedex.
8. Chirurgien, service de chirurgie gynécologique et mammaire, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.
9. Gynécologue, centre Alexis-Vautrin, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex.
10. Santé publique, département de statistiques, centre René-Huguenin, 35, rue Daily, 92210 Saint-Cloud.
11. INSERM E0017, centre René-Huguenin, 35, rue Daily, 92210 Saint-Cloud.
12. Sociologue, directeur de recherche CNRS, CERMES, site CNRS, 7, rue Guy-Moquet, 94801 Villejuif Cedex.
13. Psychologue clinicienne, institut Sainte-Catherine, chemin du Lavarin, 84082 Avignon Cedex.
14. Généticien, département d'oncogénétique, institut Paoli-Calmettes, 232, bd Sainte-Marguerite, 13009 Marseille.
15. Spécialiste en imagerie médicale, imagerie médicale section médicale de l'institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05.
16. Spécialiste en imagerie médicale, institut de radiologie de Paris, 31, avenue Hoche, 75008 Paris.
17. Chirurgien, groupe hospitalier Diaconesses, Croix-Saint-Simon, site Reuilly, 18, rue du Sergent-Bauchat 75012 Paris.

Spectre d'expression tumorale en dehors du cancer du sein et de l'ovaire (tableau I)

Chez les porteurs de MCD de BRCA, les risques principaux concernent le sein et l'ovaire. Un certain nombre d'études rapportent également des risques accrus pour d'autres cancers (10, 13-15) néanmoins, en particulier pour des raisons de biais méthodologiques, il semble difficile pour l'instant de tenir compte de ces éventuels sur-risques dans la prise en charge. On peut globalement retenir :

- un sur-risque probable de cancer du pancréas, en particulier pour BRCA2 ;
- un sur-risque possible de cancer de la prostate ;
- la non-confirimation du risque de mélanome ;
- le très important sur-risque de cancer des trompes de Fallope ;
- l'absence très probable de sur-risque de cancer colorectal. La position est donc de ne pas tenir compte de l'histoire familiale sein-ovaire ou de MCD de BRCA pour définir les meilleures stratégies de prise en charge préventives du cancer colorectal qui seront donc celles établies par la conférence de consensus (16).

LES CONSULTATIONS

Règles d'organisation et modes d'accès à la première consultation

La distinction porte sur la finalité des examens, il s'agit (selon les termes de la loi) :

- soit de confirmer ou d'infirmier le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes ;
- soit de rechercher, chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou de plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance. Dans ce cas, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Le consentement

de la personne doit être libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée de l'examen. Ce consentement est donné par écrit.

La position des experts de ce groupe est de considérer que l'équipe pluridisciplinaire devrait pouvoir mobiliser les différentes compétences suivantes : cancérologue, généticien, biologiste ayant une formation en génétique moléculaire, chirurgien, radiologiste, gynécologue, psychologue clinicien, le médecin traitant chaque fois que cela est possible et tout autre spécialiste dont la présence pourrait être utile à la discussion d'un cas clinique.

Il est souligné l'importance de la consultation de première ligne (médecins généralistes et spécialistes) permettant une information préalable des personnes. Un algorithme simplifié, sans validation empirique, d'indication des consultations d'oncogénétique est proposé en annexe. Le niveau supposé de risque et la réalité de la demande de la consultante sont deux critères importants, mais c'est le second qui doit, en priorité, être pris en compte. Pour une personne, appartenant à une famille à très haut risque, qui est réticente, la consultation doit être différée, peut-être indéfiniment. Le respect de cette position est un impératif une fois les informations sur les enjeux délivrées par le médecin (notion de refus éclairé proposée par Jacques Simard).

Si l'on se réfère au critère de niveau de risque (tout en respectant les craintes et les réticences des personnes), quelles sont les personnes auxquelles les médecins pourraient proposer une consultation spécialisée ? Deux approches pourraient être proposées :

- Des indications restrictives (probabilité élevée d'appartenir à une famille où existe une MCD). Cette approche est peu "sensible" c'est-à-dire laisse non identifié un nombre important de personnes ayant des mutations, mais en limitant le nombre de consultations, cette approche limite le risque de "saturation" des consultations d'oncogénétique permettant une prise en charge de qualité (longue) et des délais courts. Cette approche permet la prise en charge prioritaire des personnes les plus menacées.
- Des indications plus larges augmenteraient la sensibilité, mais risqueraient de dégrader partiellement la qualité du service.

On peut considérer que pour 1 000 cas incidents de cancer du sein, on pourrait avoir environ 170 indications de consultations d'oncogénétique (60 à 290 selon la littérature) pouvant conduire dans 50 à 60 % des cas à des indications de tests de génétique constitutionnelle (24 à 87 % selon la littérature). Ces chiffres varient dans des conditions très importantes soit vers des valeurs moindres (critères plus stricts, acceptabilité faible), soit vers des valeurs plus importantes (prise en compte des cas prévalents).

Objectifs de la première consultation

Le but de la consultation, après avoir vérifié la réalité de la demande, est :

- d'évaluer la probabilité de l'exis-

Tableau I. Risques relatifs de cancer des différents organes (hors sein et ovaire) chez les porteurs de MCD de BRCA selon le gène impliqué et l'histoire familiale. Seuls les cancers dont les risques ont été signalés en excès par au moins une étude sont notés. En raison d'un problème de tests multiples, qui n'a été corrigé dans aucune des études, nous n'avons retenu que les risques significatifs à 1 %.

	BCLC BRCA2 1999 (12)	BCLC BRCA1 2002 (13)	Consultations oncogénétiques BRCA1 (14)	Cas consécutifs de cancers 2001 BRCA1 (9)	Cas consécutifs de cancers 2001 BRCA2 (9)
Pancréas	5,5	2,3	2,8	NS	NS
Prostate	4,6	NS	NS	NS	NS
Vésicule biliaire	5,0	NS	NS	NS	NS
Mélanome	2,6	NS	NS	NS	NS
Côlon	NS	2,0	2,0	NS	2,5
Rectum	NS	0,2	NS	(côlon et rectum)	(côlon et rectum)
Estomac	2,6	NS	6,9	6,2	NS
Foie	NS	4,1	NS	NS	NS
Utérus corps	NS	2,7	NS	NS	NS
Utérus col	NS	3,7	NS	NS	NS
Trompes de Fallope	NS	50	120	NS	NS
Tous cancers femmes	NS	2,3	?	NS	NS

BCLC : Breast Cancer Linkage Consortium. NS : non significatif ou non signalé.

tence d'une MCD (PbBRCA) (17) et de décrire les possibilités d'informer ou de confirmer cette hypothèse (utilité des tests de génétique moléculaire) ;

- d'évaluer les risques de cancer (RC) chez la personne qui consulte ;
- de décrire les différentes stratégies adaptées aux différents niveaux de risque.

La phase initiale de calcul de la probabilité que la consultante ait une anomalie génétique est une étape primordiale car :

- elle conditionne de manière importante les indications de biologie moléculaire ;
- elle permet d'interpréter un résultat négatif lorsqu'il s'agit d'une première analyse dans la famille.

Concernant les recherches d'informations sur la validité des diagnostics rapportés (obtention des comptes-rendus opératoires et d'anatomopathologie), l'arbitrage se fait entre, d'une part, la volonté de ne pas troubler des personnes qui ne souhaitent pas "replonger" dans leur maladie et, d'autre part, une optimisation des indications associées et une fiabilisation des interprétations des tests de génétique constitutionnelle. Il a été considéré que l'obtention des comptes-rendus était :

- indispensable pour la personne testée qui fait une démarche active pour un test biologique à qui l'on peut expliquer l'utilité d'une telle démarche ;
- très souhaitable lorsque le résultat peut modifier de manière significative une décision (tester ou non) ou une interprétation (risque résiduel).

Identification des cas liés à une MCD

Les éléments ayant une valeur prédictive significative pouvant être utilisés pour calculer la probabilité a priori qu'une personne ait une MCD d'un des gènes connus BRCA sont :

Les caractéristiques anatomopathologiques des cancers (tableau II)

Les sarcomes ovariens, les tumeurs embryonnaires et les métastases (ovariennes) de cancers ne sont pas comptabilisés dans l'évaluation du risque (de même que les envahissements ovariens à partir d'autres tumeurs pelviennes). Pour les tumeurs borderline de l'ovaire, la littérature donne des arguments forts, mais peut-être non définitifs pour ne pas les comptabiliser (10). En revanche, les carcinomes péritonéaux sont considérées comme un indicateur de

MCD équivalent à un cancer de l'ovaire.

Pour les cancers du sein in situ, la littérature ne donne pas d'information spécifique pouvant permettre de prendre position. En population, il est classique de considérer depuis les travaux de Fischer et de Page (18) qu'il est probable qu'environ 15 à 50 % des cancers in situ pourraient se transformer en cancer invasif au bout de 20 ans. Une règle qui consisterait à assimiler un cancer in situ comme un équivalent d'un cas invasif apparaissant 10 à 15 ans plus tard serait donc une règle qui augmenterait la sensibilité (sans doute au détriment de la spécificité). Pour les carcinomes lobulaires in situ (CLIS), depuis les travaux de Fischer, ils sont plus considérés comme un marqueur de risque que comme une lésion pouvant évoluer vers un cancer invasif (19). Il apparaît donc rationnel de ne pas tenir compte de cas de CLIS dans le calcul de la probabilité a priori. Pour les cancers du sein, une tumeur de type médullaire quel que soit l'âge et quelle que soit l'histoire familiale a été retenue comme une indication d'analyse génétique constitutionnelle. En revanche les caractéristiques des récepteurs aux estrogènes (RE) négatifs et grade SBR 3 qui ont une valeur prédictive de MCD significative (20) ne peuvent être utilisées seules mais comme un complément à l'âge d'apparition du cancer. Le groupe d'experts estime que cette information est pertinente pour un âge au diagnostic inférieure à 35-40 ans.

La multifocalité et le caractère multicentrique pourraient, à terme, être incorporés dans l'évaluation du risque, mais la quantification de leurs valeurs prédictives est à ce jour non disponible. Le cancer du sein bilatéral a, selon l'expérience de Myriad Genetics, une valeur prédictive équivalente à la situation de deux apparentées au premier degré ayant eu chacune un cancer (Communication personnelle).

Les caractéristiques de la personne

Le sexe masculin, pour un adénocarcinome du sein, possède une forte valeur prédictive. L'âge auquel une personne est atteinte est un facteur prédictif considérable et est un critère suffisant en cas d'adénocarcinome du sein apparu avant 30 ans. Les atteintes multiples chez une seule personne ont été analysées et les configurations suivantes sont suffisantes pour poser une indication (quel que soit l'âge) :

- Un cancer du sein et soit un cancer de l'ovaire (ou des trompes) soit un cancer du pancréas.

- Un cancer du sein et de la prostate.

- Un cancer du sein (ou un cancer de l'ovaire) et deux autres cancers (à l'exclusion de cancers peu ou pas liés à des MCD comme le poumon, la sphère ORL, le col de l'utérus...)

Les caractéristiques de la famille

Il est important d'emblée de rappeler que les MCD des gènes BRCA peuvent avoir été hérités par le biais de la branche paternelle ou maternelle. En conséquence, l'histoire familiale doit analyser ces deux compartiments d'affiliation

Tableau II. Caractéristiques de la tumeur. Résumé des paramètres devant être pris en compte pour renforcer l'hypothèse d'une mutation constitutionnelle délétère.

Caractère/paramètre	Valeur prédictive	Argument (*)	Prise en compte
Ovaire borderline	Faible	Étude spécifique	NON
Ovaire non-adénocarcinome	Faible	Consensus d'experts	NON
Sein non-adénocarcinome	Faible	Consensus d'experts	NON
Sein lobulaire in situ	Faible	Analogie étude pop.	Plutôt NON
Multicentrique	Inconnue	Aucun	Plutôt NON
Sein canalaire in situ	Équivalent invasif 10 ans + tard	Analogie étude pop.	Plutôt OUI
Multifocalité	Intermédiaire	Analogie	Plutôt OUI
RE- Grade 3 (BRCA1)	Significative si avant 35-40 ans		Étude spécifique OUI
Bilatéralité	Équivalent 2 cancers	Étude spécifique	OUI
Sein médullaire (BRCA1)	Significative	Étude spécifique	OUI

* Différentes bases des prises de positions. Études spécifiques portant sur le caractère dans les populations à risque héréditaire. Transposition d'études portant sur le caractère dans une population générale. Position des experts.

différents. Seront pris en compte :

- d'une part, la localisation anatomique des cancers, les tumeurs du spectre en tenant compte de leur valeur prédictive évaluée à partir du risque relatif (**tableau 1**) c'est-à-dire : la trompe, l'ovaire, le sein, voire le pancréas ;
- d'autre part pour chacune de ces tumeurs : l'âge d'apparition (très important pour le sein), le degré de parenté, la branche d'affiliation, le nombre de sujets atteints et non atteints. L'origine ethnogéographique peut avoir une certaine valeur prédictive.

Déroulement et aspects pratiques des consultations

Confidentialité

Les informations sur les anomalies génétiques sont soumises aux règles classiques du secret médical. En France, l'information directe des apparentés par les médecins, même dans leur intérêt, est interdite (21).

Indication des tests

Concernant la réalisation de tests chez une personne indemne en première intention dans une famille, il existe deux étapes : la légitimité d'une analyse et son optimisation.

La légitimité est obtenue par deux critères : la volonté de la personne informée (volonté exprimée par son consentement) et la probabilité a priori d'avoir une mutation constitutionnelle délétère. Les règles habituelles précisent que le test d'une personne mineure ne peut s'envisager que s'il existe un intérêt médical immédiat. Dans le cadre BRCA il n'y a pas lieu de tester des personnes mineures.

Concernant la probabilité d'être porteur d'une MCD, l'expertise collective INSERM avait retenu deux seuils : un au-delà duquel le test était recommandé, un en deçà duquel il était recommandé de ne pas le faire. Le choix de réutiliser cette méthode de deux seuils a été de nouveau retenu au vu : des intervalles de confiance encore significatifs autour des prédictions de risque et de la variabilité des résultats des calculs de probabilité a priori selon les hypothèses retenues. Les niveaux retenus en 1998 étaient respectivement 25 % de probabilité et 5 %.

La position du groupe d'experts est donc de considérer que les tests sont recommandés dès lors que la probabilité d'être porteur d'une MCD d'un gène majeur de prédisposition (BRCA1,2,X) était de 25 % et que ces recherches peuvent être déconseillées pour une probabilité inférieure à 10 %. Ces valeurs de probabilité de trouver une MCD correspondent dans l'état actuel à approximativement des taux attendus de MCD de BRCA1 et 2 de l'ordre de 6 à 15 %.

L'information sur le statut biologique

Il s'agit d'une consultation particulièrement importante et sans doute délicate. Il est peut-être utile de s'inspirer des réflexions déjà construites autour de la consultation d'annonce du diagnostic du cancer (point 7.2., annexe n°4 du Plan cancer).

Le suivi et la prise en charge médicale de ces personnes

Ils doivent bénéficier de l'offre d'un suivi médical, d'un soutien psychologique et d'un contrôle de qualité des procédures.

GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Organisation et régulations

Ces tests doivent être réalisés dans des laboratoires agréés et dans

lesquels exercent des praticiens ayant reçu un agrément à titre individuel. Le compte-rendu des résultats d'analyse doit contenir des éléments assurant une traçabilité tant au niveau de l'identification du sujet que du prélèvement analysé. Le résultat doit être présenté de manière explicite et exploitable par un non-biologiste.

Problème posé par les familles négatives pour la recherche de MCD des gènes BRCA1 et BRCA2, mais conservant une forte probabilité d'être liée à une mutation germinale délétère d'un gène de prédisposition

Trois options peuvent s'envisager :

- Nouvelles analyses avec des techniques plus sensibles qui pourraient permettre de réaliser un gain de sensibilité substantiel (22).
- La recherche de réarrangements de grande taille pose le problème de la variabilité de la part attribuable en fonction de l'origine géographique des familles analysées, allant de 10 % des altérations de BRCA1 à près de 27 % (23, 24). Pour BRCA2, les études sont peu nombreuses, mais les altérations semblent plus rares (25).
- Enfin, du fait de l'existence de cas sporadiques associés, il peut être proposé de tester une autre personne dans la famille.

GÉNÉRALITÉS SUR LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE

Ces dernières sont proposées dans l'état actuel des connaissances (les références les plus pertinentes ayant été listées dans le rapport).

Les stratégies de prise en charge médicale sont donc applicables à deux groupes de personnes :

- Personnes avec une MCD.
- Personnes dont on ne sait pas si elles sont ou non porteuses d'une MCD (sans analyse réalisée ou avec une analyse négative sans MCD identifiée au préalable dans la famille). Ces personnes ont une probabilité évaluable d'avoir une MCD dont on peut déduire le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire (*cf. Objectifs de la consultation*). Pour guider les décisions pour ces personnes, trois sous-groupes sont définis à partir de deux seuils portant sur le risque de développer un cancer :
- Un seuil au-delà duquel ces personnes sont considérées comme proches des personnes ayant une MCD et où donc les procédures sont proposées.
- Un seuil en deçà duquel les personnes sont considérées comme très proches de la population à risque standard et où les interventions sont considérées comme non pertinentes.
- Entre ces deux seuils, il existe une catégorie intermédiaire où les décisions seront individualisées.

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. Compte-tenu des risques absolus, les interventions portent sur deux organes : le sein et l'ovaire (le cas particulier du cancer de la prostate est discuté plus loin). Pour les autres organes, au vu des risques absolus plus faibles et en l'absence de données pragmatiques, à ce jour aucune intervention n'est préconisée.

Les stratégies de dépistage et de prévention ne doivent pas se sub-

stituer à la gestion des symptômes. En particulier les médecins ne doivent pas négliger des signes en raison d'un âge "trop" précoce. Il est important de rappeler qu'en l'absence, à ce jour, de corrélations génotype-phénotype significatives l'âge d'apparition des cancers dans une famille en cas de MCD identifiée ne devrait pas influencer les propositions de prise en charge. La prise en compte de l'âge (souvent le plus jeune observé) pour déterminer ou nuancer l'âge de début des interventions peut néanmoins être légitime en cas d'histoire familiale significative avec tests négatifs.

PERSONNES ASYMPTOMATIQUES : RISQUE DE CANCER DU SEIN

Dépistage (en dehors de l'imagerie)

Auto examen des seins

L'auto examen en population générale ne semble pas efficace (26). La position des experts est de ne pas préconiser cet examen pour les femmes à risque. En cas de souhait de la patiente, il faut en expliquer les limites et favoriser l'inspection dynamique. Possibilité d'évolution de cette position : faible à négligeable.

Examen clinique par un médecin

Les données de la littérature confirment l'efficacité de cette approche y compris en cas d'histoire familiale. Dans le cas particulier des femmes à très haut risque, une étude (27) montre qu'un cancer sur les 35 détectés l'a été par l'examen clinique en l'absence de détection mammographique ou échographique. Cet outil est donc à préconiser. Sont à discuter : l'âge du début (20-25 ans ?), la périodicité (4 ou 6 mois ?). Intervention préconisée pour les personnes ayant une MCD de BRCA ou dont la probabilité d'avoir une MCD est supérieure à 5-15 %. Possibilité d'évolution de cette position : faible.

Dépistage biologique

Le dépistage par des techniques de biologie n'est pas une intervention préconisée. Il n'y a pas encore de validation clinique. Possibilité d'évolution de cette position : significative.

Dépistage par imagerie-dépistage mammographique

Sémiologie radiologique

L'analyse des mammographies de femmes porteuses des MCD de BRCA1 et BRCA2 a démontré qu'elles ont tendance à avoir des seins denses, faiblement contrastés, avec une texture grossière (28, 29).

Arguments en faveur du dépistage mammographique

Le "rendement" de la mammographie est meilleur chez les femmes génétiquement prédisposées (plus forte prévalence) que chez les femmes du même âge sans mutation constitutionnelle délétère. Néanmoins, aucune étude spécifique concernant les femmes à risque n'a mis en évidence de réduction de mortalité cancer du sein dépendante. Seuls des indicateurs intermédiaires, en amont, sont disponibles.

Effets délétères du dépistage mammographique

La radiosensibilité mammaire est très forte de 0 à 20 ans et chute brusquement ensuite (30). Après 30 ans, le risque réel pour les doses utilisées de RX est quasi nul (31). En mammo-

graphie, la dose de rayons X est d'autant plus forte que le sein est plus dense, ce qui est le cas chez la femme jeune (32), plus encore chez les femmes génétiquement prédisposées. Il est possible que la sensibilité aux radiations ionisantes des seins BRCA + soit plus forte que celle de la population générale (33), mais cela n'est pas prouvé.

Innovation en mammographie depuis 1998 :

mammographie numérique plein champ (MNPC)

Concernant la numérisation, les conclusions du rapport de l'Anaes (34) sont les suivantes : "Les études disponibles suggèrent que les dernières techniques de numérisation plein champ en mammographie aient des performances diagnostiques équivalentes à celles des techniques conventionnelles. Ces résultats devraient être confirmés par des études dans un contexte de dépistage..." Depuis cette date (2000), l'efficacité de la MNPC avec lecture sur écran a été observée en dépistage de masse à Oslo chez 4 028 femmes âgées de 50 à 69 ans et 3 083 femmes âgées de 45 à 49 ans. La mammographie argentique (MA) et la MNPC avec lecture sur écran sont des modalités comparables dans un programme de dépistage (Skaane P., RSNA 2002, dimanche 1^{er} décembre, communication n° 131, session : A14). Aux États-Unis, la FDA a approuvé le 18 décembre 2002 l'utilisation de la mammographie numérique plein champ en dépistage du cancer du sein : (<http://www.fda.gov/cdrh/mammography/guidance-rev.html#pghs>). L'étude DMIST (Digital Mammography Imaging Screening Trial : comparaison analogique versus MNPC chez 49 500 femmes) de l'ACRIN apportera des données utiles pour situer la place de la MNPC dans le dépistage.

Dépistage par imagerie-dépistage échographique

L'étude prospective de Kolb (35) montre que la sensibilité de la mammographie baisse significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. L'échographie complémentaire augmente significativement la détection des petits cancers, particulièrement chez les femmes à risque.

Dépistage par imagerie-place de l'IRM (tableau III)

Le rôle de l'IRM mammaire dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque reste en évaluation (36-39). L'IRM semble être l'examen le plus sensible pour la surveillance de ces patientes jeunes à très haut risque. En raison d'une spécificité moindre, cet examen ne doit être utilisé qu'en cas de forte prévalence correspondant à une population très ciblée. Les différentes études en cours dans le monde doivent être poursuivies pour conclure sur la meilleure stratégie à adopter dans le dépistage et la surveillance des patientes à haut risque génétique. Pour le dépistage du cancer du sein chez les jeunes femmes à haut risque, l'IRM du sein est prometteuse. Les résultats préliminaires des études montrent qu'elle détecte un plus grand nombre de cancers que la mammographie et que l'échographie avec un taux bas de faux positifs. Le nombre de cas étudiés est cependant assez faible et l'on manque encore de recul. De plus, le repérage des anomalies visibles uniquement en IRM est long et complexe et ne permet pas d'envisager actuellement en routine un dépistage annuel par l'IRM pour les femmes à haut risque. Actuellement, il apparaît, dans certaines pra-

Tableau III. Synthèse des comparaisons mammographie, échographie et IRM.

	Effectifs	Durée du suivi	Technique de détection	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Allemagne (Kuhl, 2003)	462 femmes ("Mutation CD" ou Hist. Fam) 51 cancers	5 ans	Clinique Mammographie Échographie IRM	42,8 47 95	94,3 88,4 95,1
Hollande (Kriege, 2003)	1 848 femmes 294 BRCA+ 30 cancers	2 ans	Clinique Mammographie Échographie IRM	16 36 71	97 95 88
Canada (Warner, 2001)	196 femmes 7 cancers	3 ans	Clinique Mammographie Échographie IRM	43 43 86	86 26
Italie (Podo, 2002)	105 patientes 8 cancers	2 ans	Clinique Mammographie Échographie IRM	13 13 100	100 87

tiques, qu'il s'agisse d'un examen de deuxième niveau après les examens de première intention mammographie et /ou échographie.

Résumé portant sur l'utilisation de l'imagerie

La position des experts est de préconiser pour ces femmes à haut risque une prise en charge par une équipe d'imagerie avec un protocole de prise en charge standardisée. Cette équipe doit au minimum avoir répondu aux critères de contrôle de qualité. Une expérience (activité) importante, en particulier pour ces femmes ayant des seins denses, est souhaitable. L'échographie est recommandée en cas de densité mammaire classée 3-4, voire 2.

L'IRM pourrait devenir une option préférentielle, mais l'accès à cette ressource qui doit être pour l'instant simplement possible, pourrait devenir nécessaire.

Prévention et réduction des risques

La contraception orale (CO)

Le débat sur les risques de cancer du sein induit par la prise de CO semble s'orienter vers une position rassurante (40). Néanmoins, un sur-risque portant sur un sous-groupe peu fréquent de femmes est toujours possible en particulier pour celles ayant une histoire familiale de cancer du sein ou une MCD de BRCA1 (41). En regard des risques, il existe peut-être également des bénéfices : la CO diminuerait les risques de cancer de l'ovaire, et ce également chez des femmes ayant une MCD de BRCA (42). La CO ne peut être considérée comme un outil de chimioprévention en soi, ni comme étant contre-indiquée chez les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire (43).

Le traitement hormonal substitutif (THS)

La position des experts est de considérer que les antécédents familiaux jugés non significatifs ne doivent pas être pris en compte dans l'évaluation des risques-bénéfices du THS.

Pour les femmes ayant une MCD de BRCA ou une probabilité significative d'avoir une mutation constitutionnelle délétère, l'augmentation supplémentaire de risque n'est pas démontrée mais probable. Son importance n'est pas connue et ne permet pas un arbitrage objectif entre les risques et les bénéfices. La plupart des experts

souhaitent une prudence particulière concernant la prescription de THS et ce d'autant que la probabilité d'avoir une MCD est élevée (au maximum une MCD identifiée). La tibolone, stéroïde de synthèse parfois proposée, augmenterait le risque de cancer du sein dans des proportions équivalentes aux THS "classiques" (44). Une recherche bibliographique spécifique (SOR, FNCLCC) sur des alternatives telles que la DHEA ou les dérivés du soja ne permet pas de préconiser l'utilisation de ces molécules-produits. Enfin, il existe une réflexion autour de protocoles de recherche sur une association THS plus tamoxifène (45).

Chimioprévention

Il n'existe pas d'étude prospective portant spécifiquement sur des femmes ayant des mutations constitutionnelles délétères BRCA1 ou 2. Les données sont donc issues de trois types d'études :

- Études rétrospectives sur des femmes ayant des MCD (46).
- Études d'intervention portant sur des femmes ayant un sur-risque de développer un cancer du sein, mais regroupant différentes catégories de facteurs de risque (47-49).
- Analyses a posteriori du sous-groupe BRCA+ des études précédentes (50).

Le tamoxifène

Il s'agit, à ce jour, de la seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis (FDA). Il convient de signaler qu'aucun pays européen n'a délivré d'autorisation, aucune demande n'a d'ailleurs été effectuée.

L'efficacité du tamoxifène en prévention du cancer du sein apparaît établie (51). Néanmoins d'autres questions se posent :

- Combien de temps la protection observée persistera-t-elle ?
- La posologie et la durée de prescription ont-elles un impact significatif ?
- Quels sont les risques induits par une telle intervention ?
- Existe-t-il une (des) sous-population(s) ayant des bénéfices ou des risques différents de la valeur moyenne observée (plus ou moins importants) ?

Dans le cas des femmes BRCA+, il est, sur la base d'arguments théoriques cohérents, souhaitable de distinguer les cas BRCA1 (majoritairement ER-), BRCA2 et les formes héréditaires BRCA1-BRCA2-. Cependant, une étude rétrospective de Foulkes (52) retrouve une efficacité du tamoxifène chez des femmes ayant une MCD de BRCA1. Si le débat est ouvert pour les femmes ayant une MCD de BRCA1, en revanche l'efficacité en cas de MCD BRCA2 ou de risque héréditaire de cancer du sein non lié à BRCA1 et 2 est très probable.

Les autres molécules

Contrairement au tamoxifène pour lequel des données existent avec un recul très important, les effets des autres molécules sont sur ce point moins bien documentés.

Résumé portant sur la chimioprévention

Une intervention sur les femmes en postménopause, BRCA2+ et sur les formes BRCA1-BRCA2- apparaît très souhaitable. Il ne peut s'agir, dans la situation actuelle, que de protocoles de recherche. Pour les femmes ayant une MCD de BRCA1 et pour les femmes en préménopause, les arbitrages sont sans doute plus complexes.

Chirurgie prophylactique-mammectomie prophylactique

Il existe trois types de mastectomie :

- La mastectomie totale (Patey modifié).
- la mastectomie totale qui conserve l'étui cutané (Skin Sparing Mastectomy).
- La mastectomie sous-cutanée qui conserve l'étui cutané et la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM).

Quelles que soient les techniques utilisées, il existe un prolongement axillaire de la glande qui est, avec le mamelon, la zone où existe le plus de cancers du sein postmammectomie (53).

Les études récentes confirment l'efficacité de la mastectomie. Il s'agit d'études spécifiques portant sur des personnes ayant des MCD de BRCA (54, 55). L'efficacité de cette intervention ne peut être remise en cause, son niveau peut être, néanmoins, discuté et la position des experts de ce groupe est que le chiffre présenté de 90 % apparaît comme une "estimation raisonnable". Le risque d'échec de la mammectomie prophylactique en termes de cancer du sein dépend de nombreux facteurs dont : le volume et la densité mammaire, le type de mammectomie retenu, la voie d'abord, l'extension de la chirurgie dans le creux axillaire, la technique utilisée (les experts préconisent le bistouri froid et/ou les ciseaux). Le groupe d'experts souhaite que l'expérience du chirurgien réalisant ce geste très particulier et peu fréquent soit d'au moins de 100 interventions mammaires et d'au moins 15 mastectomies (curatives et prophylactiques) par an.

L'importance esthétique, psychologique et symbolique du sein entraîne un impact important sur la qualité de vie qui doit être prise en compte (56, 57). En anticipation, les femmes considèrent, en majorité, que la mammectomie aura un impact négatif sur la qualité de vie (58). Parmi les facteurs pouvant influencer sur la décision, l'on peut noter la spécialité médicale ou chirurgicale (59). Ce dernier point est un argument supplémentaire pour préconiser une dimension pluridisciplinaire.

Il semble difficile de prédire les femmes qui n'auront pas d'impact négatif majeur et celles qui auront une qualité de vie altérée. Il semble néanmoins que la qualité de la prise en charge en amont avec, en particulier, la phase d'information/conseil soit un critère pertinent (60). Dans des études modélisées, les femmes à haut risque génétique ont un gain moyen faible de l'ordre de 2 à 3 ans (avec une forte dispersion peu de femmes gagnant beaucoup) en quantité de vies ajustées sur la qualité (56, 61).

Critères intervenants dans la construction des prises de position

Le risque d'être atteinte d'un cancer du sein dans les 5 ans (ce qui justifie une réticence à réaliser ce geste trop tôt dans la vie

et à nuancer en fonction du gène impliqué BRCA1 ou BRCA2). L'espérance de vie (ce qui justifie une réticence à réaliser ce geste tard dans la vie ou en cas de pathologies associées, dont un premier cancer de mauvais pronostic).

Le statut indemne de toute pathologie rend particulièrement délicat l'acte chirurgical (ce qui justifie un ensemble de conditions d'applicabilité).

Les médecins doivent respecter autant le souhait d'une femme d'éviter une intervention prophylactique que le souhait d'une autre femme de bénéficier du niveau de protection induit par cette chirurgie. Les médecins doivent éviter de porter un jugement de valeur sur ce choix.

Prise de position et options

Le choix de la technique repose sur le souhait d'une exérèse glandulaire la plus complète possible. Elle doit donc intéresser tous les prolongements accessoires, particulièrement axillaire et sous-claviculaire, ainsi que la région rétro-aréolaire. La conservation de celle-ci expose au risque de cancer secondaire en cas d'exérèse incomplète (et de nécrose, si l'exérèse est trop proche du revêtement cutané). Certaines équipes préconisent de retirer le fascia prépectoral (62). Le groupe d'experts est opposé à cette position de principe car il n'existe aucun argument expérimental ou d'observation soutenant cette option technique (il n'en existe pas non plus démontrant son inutilité). Par ailleurs, ce geste expose classiquement à un risque accru d'explantation prothétique.

En 1998, la position française avait été de considérer que la mammectomie prophylactique était envisageable, mais jamais recommandée. Les données actuelles concernant l'efficacité de cette intervention incitent à la recommander sous réserve d'une qualité de vie postintervention compatible avec le niveau de protection attendue. Un certain nombre de critères devraient néanmoins être respectés :

- l'indication doit avoir été validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire où étaient présents : un oncologue, au moins un chirurgien ayant une expérience importante de la chirurgie mammaire et des techniques de reconstruction, un médecin spécialiste de l'évaluation des risques appartenant à une équipe pluridisciplinaire déclarée en oncogénétique. L'avis du psychologue clinicien doit être pris en compte à ce moment ;
- l'espérance de vie de la personne doit être suffisamment importante pour qu'en moyenne le bénéfice attendu soit significatif (avis d'experts : au moins 15-20 ans) ;
- la reconstruction mammaire (immédiate) doit être systématiquement proposée ;
- une information complète sur les avantages, les risques et les alternatives doit avoir été délivrée, en particulier sur les complications en fonction de la nature de la chirurgie et des techniques de reconstruction (62) ;
- la consultation auprès du psychologue clinicien rattaché à une équipe pluridisciplinaire est indispensable et une consultation du conjoint recommandée. À côté de l'indication d'un psychologue clinicien, les médecins participant à l'information préalable de la femme peuvent porter l'indication d'une consultation auprès d'un psychiatre s'ils estiment qu'un trouble mental est susceptible de

perturber le processus décisionnel ;

- le critère du délai entre la décision et la réalisation, retenu en 1998, n'a pas été repris. Les experts ont considéré que le processus aboutissant à la chirurgie prophylactique donne lieu, en pratique à des délais supérieurs à 4 mois et à au moins cinq consultations et qu'ainsi, une période minimale de réflexion est de fait réalisée ;

- la proposition d'un suivi clinique et psychologique est nécessaire ;

- l'âge de réalisation de la mastectomie relève du choix de la patiente. Néanmoins, le groupe d'experts estime qu'une réalisation avant 30 ans ne se justifierait pas au vu des risques faibles de cancer du sein. D'un point de vue médical, l'âge d'apparition du ou des cancers dans la famille ne doit pas intervenir (il intervient sans doute dans le choix de la femme) ;

- la technique de réalisation préconisée est la mastectomie totale avec conservation de l'étui cutané (SSM) et exérèse de la PAM, sous réserve d'une très bonne technique (63).

En cas de découverte d'un cancer du sein (sur pièce), une chirurgie carcinologique (curage axillaire) est indispensable pour le *staging* (malgré la possibilité théorique de surdiagnostic de cancer latent non évolutif).

Cas de femmes n'ayant pas de MCD identifiée (cette position traite indifféremment des histoires familiales avec tests de génétique constitutionnelle négatifs et non réalisés)

C'est le risque de développer un cancer du sein qui est pris en compte pour retenir l'indication. Ce dernier peut être estimé à partir d'une pénétrance moyenne BRCA1&2 et de la probabilité d'avoir une MCD (cf. *Objectifs de la consultation*). En 1998, l'expertise collective avait retenu le niveau de 20% de risque de développer un cancer du sein comme le seuil en deçà duquel la chirurgie prophylactique ne devait pas être réalisée. Ce niveau peut être conservé. En deçà de ce niveau, de très nombreux risques environnementaux seraient susceptibles d'induire ce niveau de risque et la chirurgie prophylactique n'est pas envisagée. Pour l'âge de réalisation, contrairement à la situation où une MCD a été identifiée, l'âge d'atteinte des apparentés peut être pris en compte.

Chirurgie prophylactique-ovariectomie prophylactique

Rebbeck et al. (64) ont observé une réduction importante du risque de cancer du sein induit par l'ovariectomie prophylactique en cas de MCD de BRCA1. Dans cette étude, l'âge moyen de réalisation était de 39,4 ans (avec des extrêmes allant de 22 à 63 ans). La réduction était de l'ordre de 50% pour un suivi de 5 ans et moins et de l'ordre de 70% pour un suivi plus long. La prise d'un THS (ni le type ni la durée n'étant précisés) ne modifie pas ce résultat de manière significative. La même équipe confirme cette réduction de risque et son importance (65) avec 21 cas de cancer du sein en cas d'ovariectomie versus 60 dans le groupe témoin. Dans cette dernière étude, la protection est également observée lorsque la chirurgie a été réalisée après 50 ans (différence importante mais non statistiquement significative). Ces résultats importants portent néanmoins sur des personnes ayant une "MCD" de BRCA1, population où la généralisation de ces résultats est légitime. L'extension aux femmes ayant une MCD de BRCA2 est plus incertaine. Il s'agit là d'un bénéfice important de cette intervention dont le béné-

fice principal est la réduction du risque de cancer de l'ovaire. On peut noter que cette chirurgie est beaucoup mieux acceptée (66) que la mastectomie. Les modalités et les éléments de la prise de décision sont décrits dans le chapitre suivant.

PERSONNES ASYMPTOMATIQUES : RISQUE DE CANCER DE L'OVAIRE

Dépistage clinique

Le dépistage clinique systématique ne peut être présenté comme un outil efficace pour réduire de manière significative la mortalité. Il peut néanmoins être réalisé.

Dépistage par imagerie (parfois associé aux marqueurs "classiques" CA125)

Les séries sont décevantes avec à la fois des faux positifs (interventions inutiles) et des tumeurs de stade très évolué apparaissant entre deux examens (67). En population, le nombre de faux positifs apparaît très important : 324 interventions pour 22 tumeurs (68) et 180 interventions pour 17 cancers (69). D'un point de vue théorique, avec un examen ayant une spécificité de 95 %, il faudrait une incidence annuelle de l'ordre de 0,57 % pour atteindre une valeur prédictive positive de 10 % (soit déjà 9 interventions inutiles pour 1 cancer). Si la spécificité n'est que de 93 %, il faudrait pour atteindre ce seuil une incidence annuelle de plus de 0,8 %. Ces taux d'incidence annuelle ne sont atteints que pour les MCD de BRCA1 à partir de 35-40 ans (11). L'adjonction du doppler pulsé à l'échographie est parfois présentée comme améliorant les valeurs prédictives (70). Malgré les résultats décevants, certains auteurs continuent de préconiser la réalisation d'un dépistage sur la base de l'absence d'alternative plus efficace (71).

Nouveaux marqueurs

L'utilisation de profil protéique sérique (72) est à ce jour controversée (73). L'utilisation d'une recherche de déséquilibre allélique dans le plasma aurait une spécificité élevée (89 à 100 %) (74) qui si elle était confirmée permettrait d'envisager une utilisation clinique.

Résumé portant sur le dépistage

L'histoire naturelle du cancer de l'ovaire est peu favorable au dépistage. Il n'y a pas d'étude d'efficacité du dépistage sur une population à risque génétique de cancer de l'ovaire. Les études actuelles sont décevantes, ce dépistage aboutissant à une inefficacité, ou correspondant à des chirurgies prophylactiques masquées (interventions inutiles itératives).

De nouveaux outils ou des algorithmes (69) combinant plusieurs outils pourraient modifier cette position.

Prévention

La contraception orale pourrait réduire le risque de cancer de l'ovaire en population avec une MCD de BRCA (42) comme elle le fait en population générale. Néanmoins, les données sont encore insuffisamment établies pour pouvoir servir de base à des recommandations.

Chirurgie prophylactique ovarienne

Si toutes les chirurgies pelviennes réduisent le risque de cancer

de l'ovaire (75), le niveau de protection le plus important est atteint par l'ovariectomie bilatérale. Il est de l'ordre de 85 à 95 % (65, 76, 77). Les réserves classiques concernant un risque de carcinose péritonéale "primitive" doivent être formulées, néanmoins leur fréquence au vu des études disponibles est faible et constitue parfois des métastases de cancer ovarien.

Le taux de découverte d'un cancer ovarien lors de la réalisation de la chirurgie prophylactique est variable, et dépend sans doute de la classification et de l'expertise anatomopathologique de l'âge et des indications. Les études récentes donnent des chiffres de l'ordre de 3 % (65, 76).

Les complications de la coelioscopie pour pathologies bénignes (auxquelles le groupe d'experts assimile la chirurgie prophylactique) sont : une mortalité proche de zéro (moins de 1/5000) et une morbidité de 2,2/1000. Cette chirurgie a été classée de niveau I en ce qui concerne les risques par la Société de chirurgie endoscopique sur une échelle qui contient quatre niveaux. La chirurgie coelioscopique des ovaires n'induit pas plus de complications que la chirurgie traditionnelle : elle est moins douloureuse avec une hospitalisation plus courte.

En raison de son développement embryologique, il existe un risque d'ovaire rémanent. Le cancer des trompes est rare en population, mais le risque relatif en cas de MCD de BRCA (démonstré pour BRCA1 et supposé pour BRCA2) est supérieur à 50. La chirurgie prophylactique doit donc, en conséquence, correspondre à une annexectomie bilatérale. La localisation interstitielle du cancer des trompes est exceptionnelle. Une coelioscopie, qui emporterait la zone interstitielle, serait plus complexe et induirait une iatrogénie plus importante. Elle n'est donc pas retenue par les experts.

Une ménopause précoce chirurgicale induit un sur-risque d'ostéoporose et de progression d'athérosclérose. Un sur-risque de cancer du côlon est également possible. Par ailleurs, les troubles de la ménopause seraient plus importants en cas de chirurgie prophylactique qu'en cas de ménopause non provoquée (78). Le THS corrige totalement ou en partie ces effets, mais possède des inconvénients (augmentation du risque de cancer du sein).

Critères intervenants dans la construction des prises de position

- Le risque d'être atteint(e) d'un cancer de l'ovaire (et des trompes) dans les 5 ans (ce qui justifie une réticence à réaliser ce geste trop tôt dans la vie et à nuancer en fonction du gène impliqué BRCA1 ou BRCA2).
- L'espérance de vie (ce qui justifie une réticence à réaliser ce geste tard dans la vie ou en cas de pathologies associées, dont un premier cancer de mauvais pronostic).
- Le projet parental et sa capacité à évoluer (ce qui justifie l'application d'un critère d'âge en plus de la déclaration par la femme d'un projet parental achevé).

Le statut indemne de toute pathologie rend particulièrement délicat l'acte chirurgical (ce qui justifie un ensemble de conditions d'applicabilité). Les médecins doivent respecter autant le souhait d'une femme d'éviter une intervention prophylactique que le souhait d'une autre femme de bénéficier du niveau de protection induit par cette chirurgie. Les médecins doivent éviter de porter un jugement de valeur sur ce choix.

Position

L'annexectomie (et non la simple ovariectomie), vu son niveau

d'efficacité, est recommandée pour les femmes ayant une MCD de BRCA1 ou 2. Un certain nombre de critères doivent être respectés :

- L'indication doit avoir été validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire où étaient présents au moins : un oncologue, un chirurgien, un médecin spécialiste de l'évaluation des risques appartenant à une équipe pluridisciplinaire déclarée en oncogénétique. L'avis du psychologue clinicien doit être pris en compte à ce moment.
- L'espérance de vie de la personne doit être suffisamment importante pour qu'en moyenne le bénéfice attendu soit significatif (avis d'experts au moins 15 ans).
- Une information complète sur les avantages, les risques et les alternatives doit être délivrée.
- Une consultation auprès du psychologue clinicien rattaché à l'équipe pluridisciplinaire doit avoir été recommandée à la consultante. Le groupe d'experts n'a pas jugé légitime de demander que cette consultation soit obligatoire, mais a souhaité qu'elle soit systématiquement proposée et conseillée. À côté de l'indication d'un psychologue clinicien, les médecins participant à l'information préalable de la femme peuvent porter l'indication d'une consultation auprès d'un psychiatre s'ils estiment qu'un trouble mental est susceptible de perturber le processus décisionnel.
- Le critère du délai entre la décision et la réalisation, retenu en 1998, n'a pas été repris malgré le fait que 11 % des femmes ayant eu une ovariectomie prophylactique conseilleraient aux femmes de prendre le temps de la réflexion (79). Les experts ont considéré que le processus aboutissant à la chirurgie prophylactique donne lieu, en pratique à des délais supérieurs à 4 mois et à au moins quatre consultations et qu'ainsi, une période minimale de réflexion était de fait réalisée.
- Un suivi clinique, psychologique (membre de l'équipe pluridisciplinaire) et gynécologique (membre de l'équipe pluridisciplinaire) doit être offert.

L'âge de réalisation de l'annexectomie relève du choix de la patiente. Néanmoins, le groupe d'experts estime qu'une réalisation avant 35 ans ne se justifie pas vu les risques faibles de cancer de l'ovaire ou des trompes avant cet âge et la fréquence non négligeable de femmes ayant des enfants après cet âge. À partir de 40 ans, cette intervention est recommandée. Elle peut néanmoins être réalisée plus tôt si une hystérectomie devait être réalisée pour une pathologie utérine (80) (les experts soulignent néanmoins que deux indications "limites" ne font pas une bonne indication). Son association à un THS est possible après analyse des cas individuels et ce jusqu'à 50 ans. L'option du raloxifène qui possède une AMM pour prévention de l'ostéoporose a été analysée sans prise de position homogène dans le groupe d'experts dans l'attente des résultats de l'étude Star. Après 50 ans, le ratio risque-bénéfice du traitement de la ménopause n'a pas été jugé de manière homogène par le groupe d'experts, mais ceux-ci considèrent qu'une grande prudence dans la prescription est souhaitable.

L'âge de réalisation doit également tenir compte du nombre d'enfants existants et projetés et peut tenir compte des différences de pénétrance existantes entre BRCA1 et BRCA2. En revanche, il n'existe pas, à ce jour, de corrélation intra-fami-

liale démontrée portant sur le spectre d'expression ni sur l'âge d'apparition des cancers. En conséquence, d'un point de vue "objectif", il n'y a pas lieu de prendre en compte les spécificités de l'histoire familiale (organes atteints, âge au diagnostic) en cas de MCD identifiée pour porter l'indication où décider de l'âge de la réalisation.

La méthode de réalisation préconisée est la cœlioscopie. La présence d'un épanchement dans le Douglas doit être utilisée pour réaliser une cytologie (indispensable pour le *staging*). En cas d'absence, un lavage est indispensable. Le nombre et les localisations ne sont pas fixés, mais le groupe d'experts préconise le Douglas et les gouttières pariétocoliques. En cas de découverte d'un cancer de l'ovaire (extemporanée ou sur pièce) une chirurgie carcinologique est préconisée pour le traitement du cancer et le *staging*.

Concernant une hystérectomie associée, les arguments opposés sont résumés dans le **tableau IV**.

Le groupe d'experts ne retient comme indication d'hystérectomie associée que le cas d'un utérus pathologique (fibrome...).

Cas de femmes n'ayant pas de MCD identifiée (histoires familiales avec tests de génétique constitutionnelle négatifs ou non réalisés)

C'est le risque de développer un cancer de l'ovaire qui est pris en compte. Ce dernier peut être estimé à partir d'une pénétrance moyenne BRCA1 et 2 et de la probabilité d'avoir une MCD (cf. *Objectifs de la consultation*). En 1998, l'expertise collective avait retenu le niveau de 5 % de risque de développer un cancer de l'ovaire comme le seuil en deçà duquel la chirurgie prophylactique ne devait pas être réalisée. En raison d'une part croissante de l'autonomie de décision des patientes et de l'efficacité de l'annexectomie à la fois sur le risque de cancer de l'ovaire et du sein, ce seuil de risque résiduel en deçà duquel la chirurgie prophylactique ne devrait pas être réalisée a été modifié et un seuil de l'ordre de 2 à 3 % de risque de cancer de l'ovaire a été retenu (probabilité résiduelle d'avoir une MCD après test négatif de l'ordre de 5 à 10%). Au-delà, des risques environnementaux seraient susceptibles d'induire ce niveau de risque et la chirurgie prophylactique n'est pas envisagée. De plus, le risque de complications immédiates (embolie pulmonaire, infection...) quoique faible prend une importance significative par rapport au bénéfice différé très limité.

Cette position n'est pas consensuelle. En effet l'hypothèse d'une absence de sur-risque ovarien en cas de MCD de BRCA3 peut être défendue (8). Ainsi en cas d'histoire familiale sans cancer de l'ovaire, testée en biologie moléculaire avec les plus hauts standards et sans MCD identifiée, l'indication d'une ovariectomie prophylactique peut être discutable (81).

CONCLUSION

Les positions du groupe d'experts sont proches des positions prises dans la revue générale parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2003 (77), qui proposait dans un ordre décroissant :

- Une forte recommandation concernant la chirurgie prophylactique ovarienne dès que le projet parental serait "complet" (en soulignant l'inefficacité des stratégies de dépistage du cancer de l'ovaire) avec la même position que notre groupe d'experts, une recommandation pour une prise de THS jusqu'à 50 ans,
- Une recommandation pour un choix entre un dépistage mammo-

Tableau IV. Arguments pour et contre l'hystérectomie associée à une ovariectomie prophylactique.

Favorables à la réalisation	Défavorables à la réalisation
Élimine complètement la trompe y compris la portion interstitielle	Complicque la procédure et augmente la morbidité et les délais d'hospitalisation
Permet un THS fondé uniquement sur une estrogénothérapie	Il n'existe pas de risque héréditaire significatif lié aux gènes BRCA1&2
Gère le sur-risque de cancer de l'endomètre induit par un traitement par le tamoxifène	Possibilité d'impact psychologique plus important
	Vu le niveau de risque très faible, des prises en charge pour des risques équivalents pourraient être multipliées.

graphique annuel (en soulignant le risque de cancer de l'intervalle) et une mastectomie prophylactique.

- Une possibilité de participation à des études évaluatives en particulier concernant l'IRM mammaire.
- Une incertitude concernant la prise de tamoxifène qui est néanmoins proposée à partir de 50 ans (ce traitement possède une AMM en prévention aux États-Unis).

Du fait des limites méthodologiques, d'effectifs parfois insuffisants observés dans les études consultées et, enfin, du manque de recul, certaines positions prises ne peuvent prétendre à une stabilité suffisante.

Le contexte très évolutif de ce domaine médical fait de ce travail une étape et non une fin. En particulier, l'évolution des positions prises dans ce rapport (avec peut-être une plus grande précision, fiabilité et/ou légitimité) sera favorisée par la réalisation d'études scientifiques.

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré par les experts.

Indication de consultation d'oncogénétique

Calcul simplifié d'un score familial pouvant permettre de proposer une consultation d'oncogénétique. Il s'agit d'une simplification volontaire des critères afin de les rendre le plus opérationnels possibles. Ces indications ne sont pas toutes de bonnes indications et certaines bonnes indications ne seront pas retenues par cette méthode.

1. Identification des familles pouvant justifier une consultation

Additionner les poids respectifs dans un seul compartiment d'affiliation (branche paternelle ou maternelle). Il convient de comptabiliser uniquement des personnes ayant des gènes en commun (on ne peut comptabiliser dans un seul "score" une tante paternelle et une tante maternelle).

Une personne atteinte de plusieurs cancers indépendants (en excluant donc les rechutes) est comptabilisée en ajoutant les "scores" de chaque cancer (en tenant compte s'il y a lieu des âges différents). Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé.

- 5 et plus : excellente indication.
- 3 et 4 : indication possible.
- 2 et moins : Utilité médicale faible.

On peut nuancer ce "score" en fonction de la fiabilité des diagnostics, des degrés de parentés, du nombre de personnes indemnes de cancer...

2 Identification de la personne à laquelle est proposée la consultation dans la famille

Situation	Poids
MCD de BRCA identifiée dans la famille.	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Arrêt des recherches bibliographiques systématiques le 30 septembre 2003.
Financement : le ministère de la Santé, la Ligue nationale contre le cancer, la FNCLCC, l'INSERM et grâce au travail des experts.
Les positions concernant le texte *Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire* (mise à jour 2004) engagent la responsabilité des seuls cosignataires. Nous remercions, pour leur participation à des séances thématiques ou pour l'aide à la rédaction de chapitres, les personnes suivantes : Nadine Andrieu, Valérie Bonadonna, Catherine Bonaiti, Agnès Chompret, Marc Espié, Emmanuelle Fourme, Claire Julian-Reynier, Pascale Leblanc-Talent, Fabrice Lecuru, Rosette Lidereau, Monique Pons-Escabasse, Olga Serova, Mario Tosi ; et pour la lecture critique : Yves-Jean Bignon, Alain Bremond, André-Robert Grivegnée, Sylviane Olschwang, Jacques Simard, Dominique Stoppa-Lyonnet.
Avec la participation, le soutien ou l'aide des sociétés savantes, organismes et des fédérations suivants : Fédération nationale de cancérologie des CHRU, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Groupe génétique et cancer de la FNCLCC, INSERM, Ligue nationale contre le cancer, Société française de cancérologie privée, Société française de génétique humaine, Société française d'oncologie gynécologique, Société française de psycho-oncologie, Société française de radiologie, Société française de sénologie et de pathologie mammaire.

Il n'est pas nécessaire dans un premier temps que plusieurs membres d'une famille se rendent à la consultation. La personne à adresser est, pour simplifier, une personne ayant eu un cancer du sein ou de l'ovaire (sous réserve de son accord). Le cas le plus précoce est en général la personne qui a le plus fort risque d'être porteuse d'une anomalie génétique constitutionnelle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- INSERM-FNCLCC. Risques Héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelles prises en charge? Paris: INSERM 1998.
- Eisinger F, Alby N, Bremond A, Dauplat J et al. Expertise collective INSERM-FNCLCC. Recommandations sur la prise en charge des femmes ayant un risque d'origine génétique de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. *Bull Cancer* 1999;86:307-13.
- Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004) [Identification and management of hereditary breast/ovarian cancers (2004 update)]. *Bull Cancer* 2004;91:219-37.
- Hoerni B. Participation des patients à la décision en cancérologie. *Bull Cancer* 2002;89(10):904-7.
- Peto J, Collins N, Barfoot R et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(11):943-9.
- 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;56:265-71.
- Struwing JP, 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;336:1401-8.
- Ford D, Easton D, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62: 676-89.
- Hopper JL, Southey MC, Dite GS et al. Population-based estimate of the average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):741-7.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68(3):700-10.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117-30.
- Chappuis P, Stoppa-Lyonnet D, Asselain B, Foulkes W. The natural history of hereditary breast cancer. In: Morrison P, Hodgson S, Naites N, editors. *Familial breast and Ovarian cancer: Genetics, screening and management*. Cambridge Press 2002.
- The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
- Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1358-65.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1365-72.
- Seitz JF, Faivre J. La conférence française de consensus sur les cancers du côlon : des recommandations simples et précises. [The French consensus conference on cancer of the colon: simple and precise recommendations (editorial)]. *Bull Cancer* 1998;85(4):293-4.
- Domchek SM, Eisen A, Calzone K et al. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 2003;21(4):593-601.
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995;76(7):1197-200.
- Frykberg ER. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J* 1999;5(5):296-303.
- Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000;60(5):1206-10.
- Eisinger F, Thouvenin D, Bignon YJ 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.
- Wagner T, Stoppa-Lyonnet D, Fleischmann E et al. Denaturing high-performance liquid chromatography detects reliably BRCA1 and BRCA2 mutations. *Genomics* 1999;62(3):369-76.
- Gad S, Aurias A, Puget N et al. Color bar coding the BRCA1 gene on combed DNA: a useful strategy for detecting large gene rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31(1):75-84.
- Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ et al. Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res* 2003;63(7):1449-53.
- Peelen T, van Vliet M, Bosch A et al. Screening for BRCA2 mutations in 81 Dutch breast-ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2000;82(1):151-6.
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1445-57.
- Brekelnans CT, Seynaeve C, Bartels CC et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19(4):924-30.
- Huo Z, Giger ML, Olopade OI et al. Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Radiology* 2002;225(2):519-26.
- Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic Breast Density and Family History of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(7):556-558.
- Tristan H. Imagerie du sein. In: INSERM/FNCLCC, editor. *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge?* Paris: INSERM; 1998:517-1.
- Law J. Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 1997;70:62-9.
- Young KC. Radiation doses in the UK trial of breast screening in women aged 40-48 years. *Br J Radiol* 2002;75(892):362-70.
- Abbott DW, Thompson ME, Robinson-Benion C et al. BRCA1 expression restores radiation resistance in BRCA1-defective cancer cells through enhancement of transcription-coupled DNA repair. *J Biol Chem* 1999;274(26):18808-12.
- ANAES. Évaluation clinique de la numérisation en mammographie pour le diagnostic et le dépistage du cancer du sein. In: ANAES 2000.
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225(1):165-75.
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC et al. Surveillance of "high risk" women with proven or suspected familial (hereditary) breast cancer: First mid-term results of a multi-modality clinical screening trial. *J Clin Oncol* 2003;21(23 Suppl):238.
- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. MRI screening for breast cancer in women with high familial and genetic risk: First results of the Dutch MRI screening study (MRISC). *J Clin Oncol* 2003;21(23 Suppl):238.
- Wamer E, Plewes DB, Shumak RS et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3524-31.
- Podo F, Sardanelli F, Canese R et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21(3 Suppl):115-24.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025-32.
- de Bock GH, Tollenaar RA, Papelard H et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(13):1011-2; author reply 1012-3.
- Narod SA, Risch H, Moslehi R et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *New Engl J Med* 1998;339(7):424-8.
- Burke W. Oral contraceptives and breast cancer: A note of caution for high-risk women. *Jama* 2000;284(14):1837-8.
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
- Decensi A, Galli A, Veronesi U. HRT opposed to low-dose tamoxifen (HOT study): rationale and design. *Recent Results Cancer Res* 2003;163:104-11; discussion 264-6.
- Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000;356(9245):1876-81.

47. Fisher B, Costantino J, Wickerham D et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
48. Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352(9122):98-101.
49. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352:93-7.
50. King MC, Wiestand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama* 2001;286(18):2251-6.
51. Cuzick J. A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:123-33.
52. Foulkes WD, Goffin J, Brunet J-S et al. Tamoxifen may be an effective adjuvant treatment for BRCA1-related breast cancer irrespective of estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1504-6.
53. Willemsen HW, Kaas R, Peterse JH, Rutgers EJ. Breast carcinoma in residual breast tissue after prophylactic bilateral subcutaneous mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1998;24(4):331-2.
54. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345(3):159-64.
55. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(21):1633-7.
56. Grann VR, Jacobson JS, Whang W et al. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000;6(1):13-20.
57. van Rosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF et al. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2092-100.
58. Wagner TM, Moslinger R, Langbauer G et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. *Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. Br J Cancer* 2000;82(7):1249-53.
59. 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.
60. Stefanek ME, Helzlsouer KJ, Wilcox PM, Houn F. Predictors of and satisfaction with bilateral prophylactic mastectomy. *Preventive Medicine* 1995;24(4):412-9.
61. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *Jama* 2000;283(5):617-24.
62. Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C et al. Clinical experience of prophylactic

- lactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(6):627-32.
63. Barton FE Jr, English JM, Kingsley WB, Fietz M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy: a comparison. *Plast Reconstr Surg* 1991;88(3):389-92; discussion 393-4.
64. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast Cancer Risk After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-9.
65. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616-22.
66. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C et al. Comparison of physicians' and cancer prone women's attitudes about breast/ovarian prophylactic surgery. Results from two national surveys. *Fam Cancer* 2001;1(3-4):157-62.
67. Taylor KJ, Schwartz PE. Cancer screening in a high risk population: a clinical trial. *Ultrasound Med Biol* 2001;27(4):461-6.
68. Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T et al. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer* 2000;89(3):582-8.
69. DePriest PD, DeSimone CP. Ultrasound screening for the early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):194-9.
70. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77(3):350-6.
71. Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J et al. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(1):86-91.
72. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359(9306):572-7.
73. Diamandis EP. Proteomic patterns in serum and identification of ovarian cancer. *Lancet* 2002;360(9327):170; author reply 170-1.
74. Chang HW, Lee SM, Goodman SN et al. Assessment of plasma DNA levels, allelic imbalance, and CA 125 as diagnostic tests for cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(22):1697-703.
75. Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(14):1072-8.
76. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609-15.
77. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(23):2339-47.
78. Elit L, Esplen MJ, Butler K, Narod S. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. *Fam Cancer* 2001;1(3-4):149-56.
79. Elit L, Rosen B, Goel V et al. Prophylactic oophorectomy in Ontario. *Fam Cancer* 2001;1(3-4):143-8.
80. Zalel Y, Lurie S, Beyth Y et al. Is it necessary to perform a prophylactic oophorec-

Agenda

Congrès-Réunions

16-18 septembre 2004 – Périgueux – Centre européen de formation pratique à la chirurgie endoscopique.

Renseignements : CEFPC, 7, chemin de Halage, 24000 Périgueux. Tél. : 05 53 06 83 30. Fax : 05 53 06 83 31. E-mail : hourcabie.chir.endo@wanadoo.fr.

16-18 septembre 2004 – Maison de la Chimie, Paris – 39^e congrès FGOLF sur le thème : La gynécologie obstétrique et la mondialisation.

16-17 septembre 2004 – Maison de la Chimie, Paris – VII^e journées de l'hôpital Saint-Louis sur le thème : Les événements de l'année en sénologie clinique.

Renseignements : CFEE, Jean-Claude Lefranc, 12, rue du Quatre-Septembre, 75002 Paris. Tél. : 01 42 86 55 78. Fax : 01 42 60 45 35. E-mail : congres@eska.fr.

18 septembre 2004 – hôpital Saint-Vincent-de-Paul – Journée de la Société de gynécologie et obstétrique psychosomatique sur le thème : Les

aménorrhées. Prochaine journée le 29 janvier 2005.

Renseignements : 01 46 42 11 30.

1-2 octobre 2004 – Tarbes – 18^e Journées pyrénéennes de gynécologie.

Renseignements : Dr Michel Dagues-Bié. Tél. : 05 62 51 91 51. Fax : 05 62 51 90 30. E-mail : gepu@infogyn.com.

4 novembre 2004 – Salle des congrès de la faculté de médecine de Lille, pôle recherche – XXIV^e Journée annuelle du Groupe lillois de recherche en médecine de la reproduction sur le thème : L'induction de l'ovulation hors FIV.

Renseignements : secrétariat : Bénédicte Penning-Pamart, service de gynécologie et médecine de la reproduction, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, 2, avenue Oscar-Lambert 59037 Lille Cedex. Tél. : 03 20 44 63 09. Fax : 03 20 44 64 07. E-mail : b-pamart@chru-lille.fr.

28-29 janvier 2005 – Espace Tête d'Or – Lyon-Villeurbanne – La femme et ses hormones de 7 à 77 ans.

Renseignements : Evelyne Drapier-Faure, Gynécologie, hôpital E. Herriot, 69437 Lyon Cedex 03. Tél. : 04 72 11 03 24 et 04 72 11 77 71.

15-16 avril 2005 – Bâle (Suisse) – IV^e Congrès de la Société francophone de contraception sur le

thème : Contraception et santé reproductive et sexuelle dans les pays francophones.

Renseignements : J. Bitzer et D. Serfaty, 9, rue de Villersexel, 75007 Paris. Tél. : 01 45 48 31 32. Fax : 01 42 84 10 36. E-mail : drserfaty@ncgm@aol.com.

DU de pathologie mammaire 2004-2005 – Cet enseignement est destiné aux docteurs en médecine et médecins spécialistes en anatomie et cytologie pathologiques, chirurgie, médecine interne, oncologie médicale, radiodiagnostic et imagerie médicale, radiothérapie, et aux étudiants en médecine (DES, DIS-DESC, DISC) dans ces spécialités. Pré-inscriptions à partir du 1^{er} juillet. **Renseignements :** Centre René Huguénin, 35, rue Dailly, 92210 Saint-Cloud, secrétariat : Alexia Sitbon. Tél. : 01 47 11 15 15 poste 3014. Fax : 01 47 11 18 20. E-mail : a.sitbon@stcloud-huguenin.org.

DIU inter-universitaire de sexualité humaine – Pôle universitaire Paris 13, Bobigny, Paris 6, Pitié-Salpêtrière, Paris 11, Bicêtre UFR santé, médecine, biologie humaine. **Renseignements et secrétariat :** Nadia Ouarti-Saighi. Tél. : 01 48 38 76 11. Fax : 01 48 38 77 62. E-mail : sexualite-universiteparis13.com.