

Référentiel de surveillance et de prise
en charge des femmes prédisposées
aux cancers du sein et de l'ovaire,
porteuses d'une altération des gènes
BRCA1 ou *BRCA2* © copyright
all rights reserved



&



Ont participé à la rédaction de ces référentiels :

Severine Alran, Corinne Balleyguier, Catherine Bélichard, Patrick Benusiglio, Enrica Bentivegna, Anne Brédart, Bruno Buecher, Véronique Byrde, Nasrine Callet, Sandra Canale, Olivier Caron, Pascal Cherel, Delphine Corbeau, Benoît Couturaud, Isabelle Dagousset, Sarah Dauchy, Suzette Delalogue, Séverine Devignevielle, Sylvie Dolbeault, Alfred Fitoussi, Virginie Fourchette, Emmanuelle Fourme, Marion Gauthier-Villars, Sébastien Gouy, Tatiana Kogut-Kubiak, Isabelle Léger, Florence Lerebours, Gilles Marx, Philippe Morice, Thibault de la Motte Rouge, Catherine Noguès, Patricia Pautier, Antoine de Pauw, Françoise Rimareix, Anne de la Rochefordière, Christine Rousset-Jablonski, Claire Senechal, Brigitte Sigal, Dominique Stoppa-Lyonnet, Anne Tardivon, Fabienne Thibault, Pascale This, Catherine Uzan, Delphine Wehrer

« Le présent document est la propriété de l'Institut Curie et de Gustave Roussy. La reprise de tout ou partie de ce document est formellement interdite sans l'autorisation expresse de l'Institut Curie et de Gustave Roussy et la mention des droits d'auteurs de l'Institut Curie et de Gustave Roussy, sous peine de contrevenir à la législation française sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. »

Prise en charge du risque mammaire chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de <i>BRCA1</i>	4
Prise en charge du risque ovarien chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de <i>BRCA1</i>	5
Prise en charge du risque mammaire chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de <i>BRCA2</i>	6
Prise en charge du risque ovarien chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de <i>BRCA2</i>	7
Annexectomie prophylactique	8
Mastectomie prophylactique	9
Surveillance radiologique mammaire : situations particulières	10
Modalités de surveillance radiologique mammaire en cas d'indication à une surveillance précoce (avant 30 ans)	11
Prise en charge psycho-oncologique	12
Contraception	13
Traitement hormonal de la ménopause	14
Aide médicale à la procréation	15
Place du diagnostic prénatal, de l'interruption médicale de grossesse et du diagnostic préimplantatoire	16
Activité de Recours	17

Prise en charge du risque mammaire chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de BRCA1

Un Projet Personnalisé de Suivi remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser.

Examen clinique mammaire tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans		
Surveillance radiologique (recommandation) dès l'âge de 30 ans*, sans limite supérieure d'âge. Réalisation annuelle, sur une période n'excédant pas 2 mois d'une IRM mammaire, une mammographie +/- échographie mammaire	Mastectomie prophylactique (option) Proposée à partir de l'âge de 30 ans	Inclusion dans un essai de chimio-prévention (option)

Concernant la surveillance radiologique annuelle
L'IRM est réalisée en premier (examen le plus sensible), suivie de la mammographie +/- échographie mammaire.
L'IRM doit idéalement être programmée en 1ère partie de cycle (si possible la 2è semaine).
Pour la mammographie annuelle, une seule incidence (oblique) par sein est réalisée avant l'âge de 35 ans chez les indemnes.
<u>Critères à respecter par la structure réalisant le bilan radiologique:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Réaliser si possible l'ensemble des examens (IRM, mammographie +/- échographie) dans une même structure - Possibilité de réaliser au sein de la structure des prélèvements sous échographie au minimum -Circuit de prélèvements sous IRM établi - Un Compte- Rendu de synthèse de l'ensemble des examens d'imagerie avec classification Bi-Rads de l'ACR pour chaque sein doit être réalisé

* En cas d'antécédent familial de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, une surveillance radiologique plus précoce est recommandée.
L'âge du début de la surveillance et ses modalités sont à discuter au cas par cas

Prise en charge du risque ovarien en cas de mutation constitutionnelle délétère de BRCA1

Examen clinique gynécologique annuel, à distance de l'échographie pelvienne			
Surveillance radiologique Echographie pelvienne annuelle à partir de l'âge de 35 ans -Dans l'idéal en début de cycle (juste après les règles) -Par voie sus-pubienne et par voie endovaginale	Annexectomie prophylactique (recommandation)		
	Facteurs modulant l'âge de l'indication	Age de la recommandation	Âge minimum
	Pas de cancer de l'ovaire dans la famille avant 45 ans	À partir de 40 ans	Non recevable avant 35 ans
ATCD de cancer de l'ovaire documenté dans la famille avant 45 ans	Age adapté selon l'âge de survenue du ou des cancer(s) de l'ovaire dans la famille		

Prise en charge du risque mammaire chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de BRCA2

Un projet Personnalisé de Suivi, remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser.

Examen clinique		
mammaire tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans		
Surveillance radiologique (recommandation) dès l'âge de 30 ans*, sans limite supérieure d'âge. Réalisation annuelle, sur une période n'excédant pas 2 mois d'une IRM mammaire, une mammographie +/- échographie mammaire	Mastectomie prophylactique (option) Proposée à partir de l'âge de 30 ans	Inclusion dans un essai de chimio-prévention (option)

Concernant la surveillance radiologique annuelle
L'IRM est réalisée en premier (examen le plus sensible), suivie de la mammographie +/- échographie mammaire.
L'IRM doit idéalement être programmée en 1ère partie de cycle (si possible la 2è semaine).
Pour la mammographie annuelle, une seule incidence (oblique) par sein est réalisée avant l'âge de 35 ans chez les indemnes.
<u>Critères à respecter par la structure réalisant le bilan radiologique:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Réaliser si possible l'ensemble des examens (IRM, mammographie +/- échographie) dans une même structure - Possibilité de réaliser au sein de la structure des prélèvements sous échographie au minimum - Circuit de prélèvements sous IRM établi - Un Compte- Rendu de synthèse de l'ensemble des examens d'imagerie avec classification Bi-Rads de l'ACR pour chaque sein doit être réalisé

* En cas d'antécédent familial de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, une surveillance radiologique plus précoce est recommandée.
L'âge du début de la surveillance et ses modalités sont à discuter au cas par cas

Prise en charge du risque ovarien chez les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère de BRCA2

Examen clinique gynécologique annuel, à distance de l'échographie pelvienne			
Surveillance radiologique Echographie pelvienne annuelle à partir de l'âge de 35 ans -Dans l'idéal en début de cycle (juste après les règles) -Par voie sus-pubienne et par voie endovaginale	Annexectomie prophylactique (recommandation)		
	Facteurs modulant l'âge de l'indication	Proposée à partir de 40 ans et recommandée :	Âge minimum
	Pas de cancer de l'ovaire dans la famille	A partir de 50 ans	Non recevable avant 35 ans
ATCD de cancer de l'ovaire documenté dans la famille	A partir de 45 ans, à adapter selon l'âge de survenue du ou des cancer(s) de l'ovaire dans la famille		

Précautions précédant l'annexectomie prophylactique

Indication	Doit être validée en réunion de concertation multidisciplinaire
Information de la patiente	Sur les avantages, inconvénients, limites (risque résiduel de cancer du péritoine) et conséquences hormonales
Consultation auprès d'un psychiatre ou psychologue	Consultation dans l'équipe de psycho-oncologie ou par un psychologue ou psychiatre sensibilisé à l'oncogénétique conseillée chez les femmes non ménopausée, et proposée pour l'ensemble des femmes.
Bilan avant annexectomie	Echo pelvienne normale de moins de 3 mois + dosage de CA125 + frottis cervicovaginal datant de moins de 2 ans

Respect d'un délai de réflexion

Technique chirurgicale

- Annexectomie bilatérale
- Extraction systématiquement réalisée sous la protection d'un sac endoscopique (risque de cancers occultes).
- Cytologie péritonéale systématique.
- Coupes sériées macroscopiques des ovaires et des trompes et analyse histologique exhaustive.
- En cas de découverte d'un cancer de l'ovaire occulte, ré-intervention à programmer dans les 3 semaines suivant la première intervention.

Surveillance après annexectomie prophylactique

Surveillance clinique	Examen gynécologique annuel
Imagerie	Aucune imagerie systématique recommandée

Mastectomie prophylactique

Indications
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proposée si mutation <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> identifiée, à partir de l'âge de 30 ans ▪ Recevable si famille à risque sans mutation identifiée, selon le contexte et le niveau de risque ▪ Avant l'âge de 30 ans : peut être discutée au cas par cas ▪ Après l'âge de 60ans l'option de mastectomie prophylactique est discutable

Précautions précédant la mastectomie prophylactique	
Indication	Validée en réunion de concertation multidisciplinaire
Information de la patiente	Sur les bénéfices, les risques, les séquelles, les résultats esthétiques, les inconvénients, les complications, les alternatives possibles (surveillance, possibilités futures de chimio-prévention).
Consultation auprès d'un psychologue ou psychiatre	Consultation dans l'équipe de psycho-oncologie ou par un psychiatre ou psychologue sensibilisé à l'oncogénétique fortement recommandée chez la patiente, et recommandée chez son conjoint
Délai de réflexion	4 mois
Bilan d'imagerie mammaire	Le dernier bilan mammaire complet (IRM mammaire, mammographie +/- échographie mammaire) doit dater de moins de 4 mois

Technique chirurgicale	
Trois techniques possibles	<ul style="list-style-type: none"> - mastectomie avec résection de peau et de la plaque aréolo-mammelonnaire (PAM) - mastectomie avec conservation de l'étui cutané - mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM
Pas d'indication à réaliser un prélèvement du ganglion sentinelle	
Analyse histologique	Analyse de la pièce opératoire en coupes sériées macroscopiques, avec prélèvements pour l'analyse histologique dans les quatre quadrants et sur le mamelon.
Reconstruction éventuelle	Immédiate ou différée; par prothèse ou par lambeau

Surveillance après mastectomie prophylactique	
Surveillance clinique	Inspection et palpation des sites mammaires et aires ganglionnaires selon un rythme annuel

Situation		Recommandation
Grossesse	Projet de grossesse	Un bilan d'imagerie complet est à organiser rapidement si le dernier date de plus de 4 mois. L'ensemble des examens sont à programmer en première partie de cycle
	Grossesse en cours	En l'absence de signes d'appel clinique, surveillance par échographie à la date prévue de suivi et en option par mammographie (limitée à une seule incidence oblique externe par sein si possible) avec protection. Pas d'IRM (principe de précaution)
	Post-partum	IRM mammaire 3 mois après l'accouchement même en cas d'allaitement
Bilan avant chirurgie prophylactique		Bilan mammaire complet (IRM, mammographie +/- échographie mammaire) de moins de 4 mois
Surveillance après mastectomie prophylactique	(avec conservation ou non de la PAM) (+/- reconstruction)	Surveillance par examen clinique annuel
Surveillance après chirurgie pour cancer du sein	ATCD de traitement conservateur uni ou bilatéral	IRM + mammographie bilatérale +/- échographie mammaire annuelles
	Mastectomie unilatérale (+/- reconstruction)	IRM + mammographie unilatérale +/- échographie mammaire annuelles
	Mastectomie bilatérale Avec ou sans reconstruction	Surveillance par examen clinique seul tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuelle Rem : En cas de reconstruction, une échographie mammaire et des creux axillaires pourra être proposée à la demande du clinicien/chirurgien

Modalités de surveillance radiologique mammaire en cas d'indication à une surveillance précoce (avant 30 ans)

Une surveillance précoce est discutée en cas d'antécédent familial de cancer du sein avant l'âge de 35 ans
L'âge de début de la surveillance et ses modalités sont à valider en RCP

Age de la patiente	Modalités de la surveillance
Moins de 30 ans	Si l'indication de surveillance est retenue : Bilan annuel par : <u>IRM mammaire +/- échographie mammaire</u> Pas de mammographie chez les indemnes, sauf si IRM suspecte
Entre 30 et 35 ans	Bilan annuel par - IRM mammaire - Mammographie (limitée à 1 seule incidence oblique externe chez les indemnes) - +/- échographie mammaire
A partir de 35 ans	Bilan annuel par : -IRM mammaire -Mammographie (2 incidences) - +/- échographie mammaire

Périodes particulières du parcours de soin au cours desquelles doit être envisagée une consultation avec un psychologue ou un psychiatre sensibilisé au domaine de l'oncogénétique	
Au moment de la proposition de réaliser une enquête génétique	Durant la période de réflexion qui suit la première rencontre avec l'équipe d'oncogénétique
Remise du résultat de l'enquête génétique	
Décision d'annexectomie prophylactique	Consultation fortement conseillée chez les femmes non ménopausées A envisager pour l'ensemble des patientes
Décision de mastectomie prophylactique	Consultation fortement recommandée et systématiquement prévue pour toutes les patientes; consultation recommandée pour les conjoints
Au décours d'un geste de chirurgie prophylactique ou à distance de celui-ci	
Remarque: Une consultation de psychologie peut être demandée par la patiente à n'importe quel moment de son suivi et autant de fois qu'elle le demande	

Objectifs de la consultation	
Démarche oncogénétique	Evaluer les motivations et les attentes de la patiente
Remise du résultat	Vérifier que l'information médicale nécessaire à la patiente a été transmise et que celle-ci n'a plus de question. Evaluer l'éventuel décalage entre le risque réel lié à la prédisposition génétique et le risque perçu par la patiente. Evaluer les capacités d'anticipation de la patiente à l'égard des différentes options médico-chirurgicales qui pourront être envisagées
Au cours de la surveillance	Accompagner la patiente dans sa réflexion et pour les prises de décision concernant les modalités de surveillance, de réduction du risque et d'information de ses proches. Explorer l'implication du conjoint et de la famille, et, plus généralement, le support psychosocial ; mais aussi les modalités de transmission de l'information génétique aux proches
Avant chirurgie prophylactique	Envisager la capacité de la patiente à anticiper les diverses conséquences de l'acte chirurgical : conséquences physiques et symptomatiques (immédiates et à terme), conséquences psychologiques, modifications au sein du couple etc ... Envisager l'incidence possible de cette décision sur l'état psychologique actuel et à venir (selon les antécédents psychologiques personnels et les stratégies d'adaptation psychologique habituelles, mais aussi en fonction des symptômes actuels).

Éléments devant guider le choix de la contraception

- Age de la femme
- Fécondité
- Antécédents gynécologiques (notamment infections à répétitions)
- Antécédents et facteurs de risques (notamment métaboliques, vasculaires), tabagisme
- Nécessité d'une contraception ou non, désir de grossesse ultérieur

Type de contraception	Utilisation	Remarques
Oestroprogestatifs (orale, patch ou anneau vaginal)	Non contre-indiqués	-Balance risque/bénéfice (facilité d'utilisation, efficacité) -Respecter les contre-indications classiques -Les contraceptions minidosées à 15, 20 ou 30 µg d'Ethinil-estradiol, ou au Valerate d'estradiol peuvent être utilisées
Microprogestatifs, implant à l'étonogestrel	Non contre-indiqués	
Macroprogestatifs	Non contre-indiqués	Utiles en cas de problèmes médicaux associés (mastose fibro-kystique invalidante, endométriose...), ou en cas de contre-indication aux oestroprogestatifs (vasculaire notamment).
DIU au cuivre	Prescription sans restriction	Respecter les contre-indications classiques de ce mode de contraception
DIU au Levonorgestrel	Non contre-indiqué	Utile chez les femmes aux règles abondantes.
Contraception locale (préservatifs, spermicides)	Prescription sans restriction	Acceptable en cas d'activité sexuelle irrégulière, chez les femmes de la quarantaine, et très compliantes. Sur le plan contraceptif, elle est en pratique insuffisante chez les très jeunes filles
Stérilisation tubaire (voie coelioscopique ou hystéroscopique)	Prescription sans restriction	Possible chez les femmes qui n'ont plus de désir de grossesse. permanente et irréversible

✓ A partir de l'âge de 40 ans : les contraceptions hormonales sont à prescrire avec prudence, et on privilégiera en première intention les contraceptions non hormonales.

Traitement hormonal de la ménopause après annexectomie prophylactique

Peut-on prescrire un THM à une patiente porteuse d'une mutation constitutionnelle délétère de <i>BRCA1/2</i> ou à probabilité significative d'avoir une mutation constitutionnelle délétère ?			
La décision est à pondérer selon la symptomatologie et l'âge de la patiente			
		Symptomatologie liée à la ménopause induite	Pas de syndrome climatérique
Chez les patientes indemnes	Avant l'âge de 50 ans	Un THM peut être proposé aux doses adaptées et sur un temps réduit.* (De plus, il faut tenir compte du fait que la crainte des effets secondaires de la carence hormonale ne doit pas faire reculer l'âge de l'annexectomie prophylactique. L'anticipation de la prescription d'un THM sera parfois un élément clé du processus décisionnel.)	Pas d'indication à un THM
	Après 50 ans	En cas de syndrome climatérique invalidant, un THM peut être discuté au cas par cas, dans le cadre d'un processus décisionnel informé	
En cas d'antécédent de cancer du sein		Le THM est contre-indiqué	

Précautions et règles de prescription du THM	
Information de la patiente	-Bénéfices /risques du THM -Nos connaissances et nos incertitudes sur l'effet d'un THM chez les femmes à haut risque de cancer du sein -Possibilités non hormonales de traiter le syndrome climatérique (traitements trophiques locaux, traitements des bouffées de chaleur)
Posologie	Dose minimale efficace pour traiter les symptômes
Type de traitement	De préférence traitement à base de 17-beta-Estradiol +/- progestérone naturelle
Durée	Durée limitée, avec réévaluation régulière du rapport bénéfices /risques Le traitement sera arrêté si possible avant l'âge de 50 ans.

* Il n'a pas été montré que le THM entraîne une augmentation supplémentaire du risque de cancer du sein chez ces patientes.

D'après une étude de cohorte prospective, la prescription d'un THM post-annexectomie de courte durée ne modifierait pas la réduction de risque de cancer du sein induite par l'annexectomie.

Les différentes techniques d'AMP (induction de l'ovulation, avec ou sans insémination, FIV, avec ou sans ICSI) ne sont pas contre-indiquées chez les femmes prédisposées indemnes de cancer du sein.*

** Concernant le risque de cancer du sein chez les femmes porteuse d'une mutation de BRCA1/2 traitées en AMP :*

Les données de la littérature sont limitées (une étude cas-témoin, de faible effectif : dans cette étude, les femmes ayant bénéficié d'une AMP n'avaient pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein (OR = 1.21 (0.81-1.82)), de même que les femmes ayant eu une prise en charge par FIV (OR = 0,98(0,39-2,45)). (Kotsopoulos J et al, Cancer causes control 2008)

Concernant le risque de cancer de l'ovaire :

Dans la population générale : les données de la littérature sont contradictoires, et il n'existe pas de données suffisantes suggérant de sur-risque de cancer de l'ovaire associé à l'AMP.

Il n'existe actuellement aucune donnée concernant le risque de cancer de l'ovaire lié à l'AMP chez les patientes porteuses de mutation de BRCA1/2.

Précautions à respecter	
Information des patientes	Connaissances et incertitudes concernant l'AMP et les risques de cancer du sein et de l'ovaire.
Nombre de tentatives	Limité dans la mesure du possible
Bilan mammaire et pelvien	Datant de moins de quatre mois avant le début des tentatives, et à renouveler en post-partum

Place du diagnostic prénatal (DPN), de l'interruption médicale de grossesse (IMG) et du diagnostic préimplantatoire (DPI)

Que répondre aux patientes qui posent la question d'un diagnostic préimplantatoire ou prénatal ?

Une demande de diagnostic préimplantatoire ou prénatal n'est à priori pas recevable en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2.

Cependant dans certains cas, la gravité de la situation familiale peut rendre acceptable une telle demande par un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Seuls les CPDPN sont habilités à valider une demande de diagnostic préimplantatoire ou prénatal.

Une nouvelle consultation avec l'oncogénéticien permettra alors de faire le point avec la patiente. L'oncogénéticien fera le lien avec un CPDPN.

Activité de recours :

En cas de question concernant

- la programmation ou les modalités de suivi
- la recevabilité d'une demande de chirurgie prophylactique
- la réalisation des chirurgies prophylactiques mammaires et ovariennes
- la contraception, le traitement hormonal de la ménopause, l'aide médicale à la procréation
- autre question ne concernant pas l'interprétation d'imagerie

Une demande d'avis peut être adressées aux équipes d'oncogénétique

- Site Paris : Secrétariat de Génétique, Suivi clinique « Femmes à risque », Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 PARIS CEDEX 05
Tel : 01.44.32.41.17 ou 01.44.32.46.94, ou severine.devigneville@curie.net
- Site Saint Cloud : Secrétariat de Génétique, Institut Curie, Hôpital René Huguenin, 35 rue Dailly, 92210 Saint-Cloud
Tel : 01.47.11.18.67 ou 01.47.11.15.58
- Gustave Roussy : Secrétariat d'oncogénétique, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif
Tel : 01.42.11.51.78.

En cas de question concernant l'imagerie

La demande d'avis peut être adressée aux équipes d'oncogénétique et sera transmise aux services de radiologie.

- Site Paris : Secrétariat de Génétique, Suivi clinique « Femmes à risque », Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 PARIS CEDEX 05
Tel : 01.44.32.41.17 ou 01.44.32.46.94
- Site Saint Cloud : Secrétariat de Génétique, Institut Curie, Hôpital René Huguenin, 35 rue Dailly, 92210 Saint-Cloud
Tel : 01.47.11.18.67 ou 01.47.11.15.58
- Gustave Roussy : Secrétariat d'oncogénétique, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif
Tel : 01.42.11.51.78.

L'ensemble du bilan radiologique de la patiente (IRM mammaire sous forme de CD-Rom, clichés de mammographie et d'échographie mammaire) ainsi que le bilan précédent le cas échéant devront être joint à un courrier précisant la question posée et le contexte clinique. Les patientes pourront être convoquées selon le contexte en consultation avec un radiologue ou un clinicien pour la remise du résultat, ou l'éventuelle réalisation d'examens complémentaires ou de prélèvements.