

Que peut-on dire aux familles des femmes ayant eu un cancer du sein quant au risque génétique ?



Docteur Pierre AZUAR



Gwen Thoele, 1997

Notre dame de la santé perpétuelle



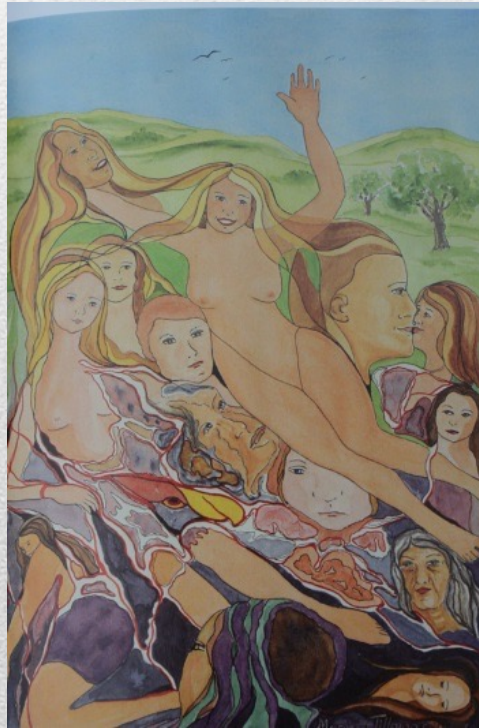
- Ce tableau traite avec humour le désarroi de toutes les femmes qui se croyaient à l'abri du cancer du sein
-

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays occidentaux

- 61000 CANCERS DU SEIN en 2023

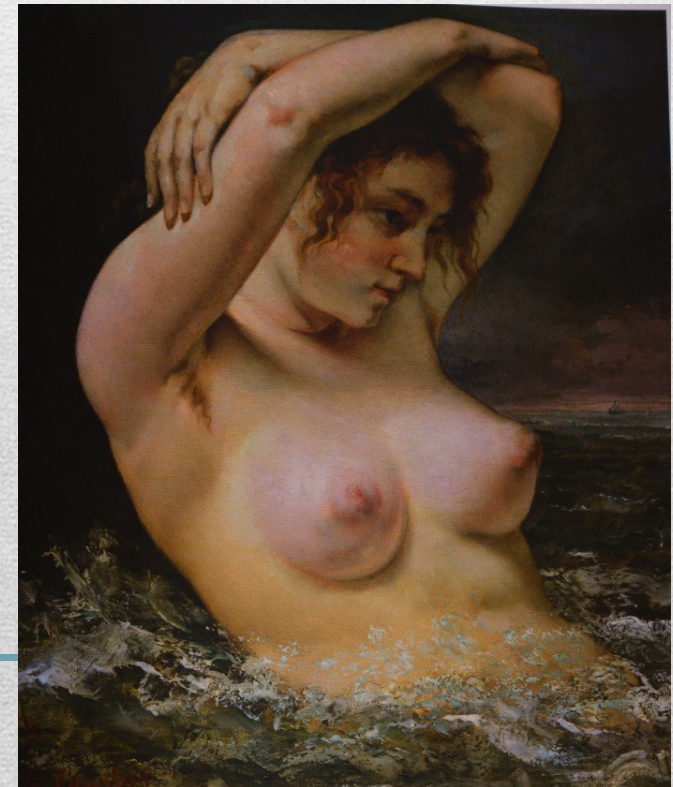
- L'âge médian au moment du diagnostic est de 64 ans
 - 80 % après 50 ans
 - 5% avant 40 ans
-

- En France 61 000 nouveaux cas par an
- 1 femme sur 10 développera un cancer du sein avant 74 ans



- Les facteurs de risque du cancer du sein sont multiples, un petit nombre seulement a été validé par les nombreuses études épidémiologiques
- « ATTENTION aux idées reçues véhiculées par les médias et internet » Jean-Luc Harrousseau (Directeur de l'HAS)

- **Le cancer du sein est plurifactoriel**





Parmi les facteurs de risque reconnus, il faut retenir :

- Le sexe
 - L'âge
 - Femme ayant un antécédent personnel de cancer du sein ou d'in situ
 - Les lésions d'hyperplasie atypique
 - Les antécédents familiaux et l'hérédité (gènes BRCA1 et BRCA2)
prédisposition familiale au cancer du sein et de l'ovaire
-



Le risque de cancer du sein augmente en cas de :

- Premières règles survenant tôt (surtout avant 12 ans)
 - Ménopause tardive (après 55 ans)
 - Nulliparité
 - Première grossesse après 30 ans : risque multiplié par 2 à 5 par rapport aux femmes ayant eu une grossesse avant l'âge de 18-20 ans
 - Le risque multiplie par 2 pour les filles DES exposées in utero
-

Le THM

Ce que l'on sait : étude WHI (USA) Juillet 2002

- Le risque de cancer du sein serait plus important avec l'association œstrogènes par voie orale et progestatifs de synthèse
 - Les cancers du sein sont diagnostiqués à un stade plus précoce et seraient moins invasifs
 - Le THS ne semble pas augmenter la mortalité par cancer du sein
 - Les femmes sous œstrogènes seuls ne présentent pas d'augmentation du risque

 - Octobre 2012 : 2 nouvelles études réhabilitent le THM
 - Etude E3N - Œstrogènes percutanés et progestérone naturelle : pas d'augmentation du risque
-

Facteurs géographiques

- Alors que l'incidence du cancer du sein est faible au Japon, des études de migrants ont montré que les femmes japonaises qui émigrent aux USA ont une incidence superposable à celles de la population américaine

⇒ Les facteurs environnementaux semblent donc plus importants que les facteurs génétiques

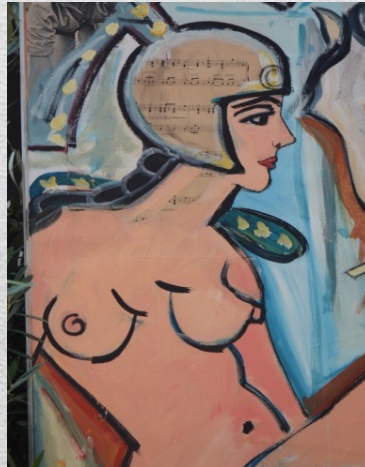
Facteurs alimentaires

- L'augmentation de la ration lipidique semble favoriser la survenue de cancer du sein
- L'étude WINS a montré qu'une réduction de 30% de la consommation en graisse permet de diminuer significativement le risque de récurrence du cancer du sein de 24%
- De nombreuses autres études épidémiologiques ont montré qu'un régime pauvre en graisse et riche en fruits, légumes, fibres et sucres complexes permettait de réduire le risque de cancer du sein

Facteurs socio-économiques

Une étude cas-contrôle récente nord américaine (14 667 patientes) a montré que :

- Les femmes vivant dans un milieu socio-économique aisé ont un risque plus élevé de cancer du sein
- Les femmes vivant en milieu urbain présentent également une augmentation de leur risque par rapport aux femmes vivant en milieu rural



Surpoids et obésité

- Un excès pondéral semble être corrélé avec une augmentation du risque de cancer du sein (principalement chez les femmes ménopausées)
- ⇒ Plusieurs études montrent qu'une femme ménopausée en surpoids ou obèse présenterait un risque de 30 à 50% plus élevé qu'une femme de poids normal
- Paradoxalement, le surpoids et l'obésité sont associés à un moindre risque de développer un cancer du sein durant la pré-ménopause
 - Une accumulation excessive de graisse abdominale (obésité centrale) est associée à un risque X 2
-

Sédentarité et exercice physique

- La sédentarité est un facteur de risque du cancer du sein
 - Les femmes pratiquant une activité physique régulière (entre 3 à 4h/semaine) obtiennent une réduction du risque de 30 à 40% par rapport aux femmes sédentaires
 - Chez les femmes les plus actives, la réduction du risque semble être encore plus importante, allant de 10 à 70%.
-

Facteurs de risque : irradiation, alcool, tabac, organophosphorés

- **L'irradiation** augmente le risque

Les cancers radio-induits : **+20 à 30 ans ++**

irradiation en **période pubertaire – Hodgkin**

- **L'alcool** augmente le risque de cancer du sein

- **Le tabac** : facteur de risque du cancer du sein

- ~~Les xénobiotiques, DDT, PSB ?~~

Perturbateurs endocriniens



- 200 produits chimiques ont des effets cancérogènes mammaires chez l'animal
(Rudel RA 2007, Reynolds 2004, David DL 1998, Safe S 2006, Macon M 2013)
- Peu ont un effet cancérogène mammaire démontré chez l'homme
- **Probablement cancérigènes:**
 - PCB: *composés organochlorés*
 - Dieldrine: *pesticides organochlorés*
- **Le lien reste à établir pour**
 - Dioxine: *composés organochlorés (processus de combustion)*
 - DDT/DDE: *pesticides organochlorés*
 - Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP)
- **Pas d'effet actuellement démontré:**
 - Phtalates,
 - Parabène,
 - Bisphénol A

Cosmétiques, plastiques

Karine HANNEBICQUE

39^e journées de la société française de
sénologie et de pathologie mammaire

Lille 09 novembre 2017

Conclusion



Importance des facteurs environnementaux sur les mécanismes épigénétiques?

OUI

Importance des facteurs environnementaux dans la prévention du cancer du sein?



- La proportion de cancer du sein liée aux expositions professionnelles est actuellement **non connue, en cours d'évaluation**
- **Seul facteur reconnu: radiations ionisantes**

- Effet cancérigène démontré dans études expérimentales
- Relation de causalité difficile à mettre en évidence dans études épidémiologiques

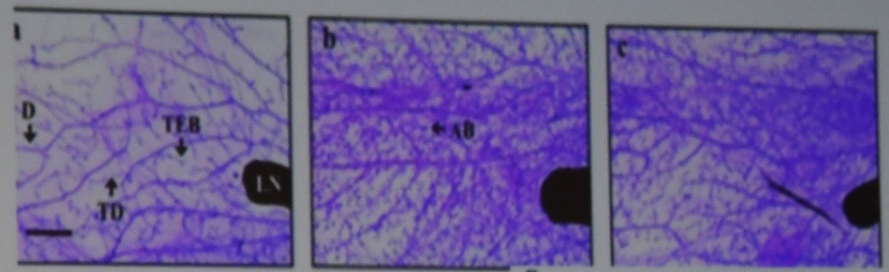
Karine HANNEBICQUE

39^e journées de la société française de sénologie et de
pathologie mammaire

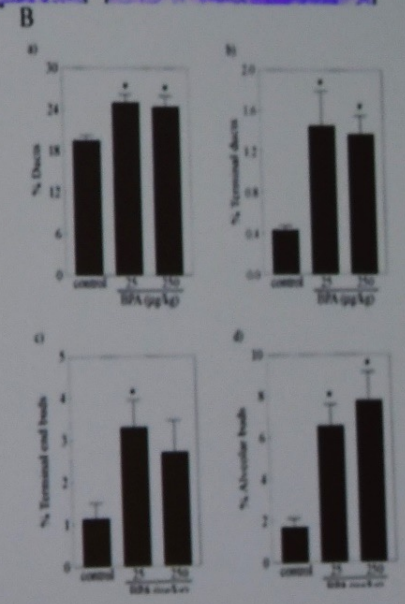
Lille 09 novembre 2017

Bisphenol A et cancer du sein

In utero exposure to Bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland and adult carcinogenesis: Markey et al., Biol Reprod 2001



- Développement ductal pubertaire excessif
- développement anormal des bourgeons terminaux
- Augmentation des bourgeons alvéolaires
- Augmentation des récepteurs à la progestérone
- Réponse majorée aux estrogènes
- Diminution de l'activité apoptotique



tes ces modifications sont associées au processus de carcinogénèse chez l'animal et dans l'espèce humaine

Peut-on faire des recommandations avant et pendant la grossesse ?

Exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux:

Des conseils objectifs :

- Eviter le tabagisme actif ou passif
- Eviter l'alcool
- Eviter tout examen radio ou isotopique
- Eviter tout médicament sans prescription médicale
- Substitution en iode
- Substitution en acide folique
- Dépistage systématique du diabète gestationnel

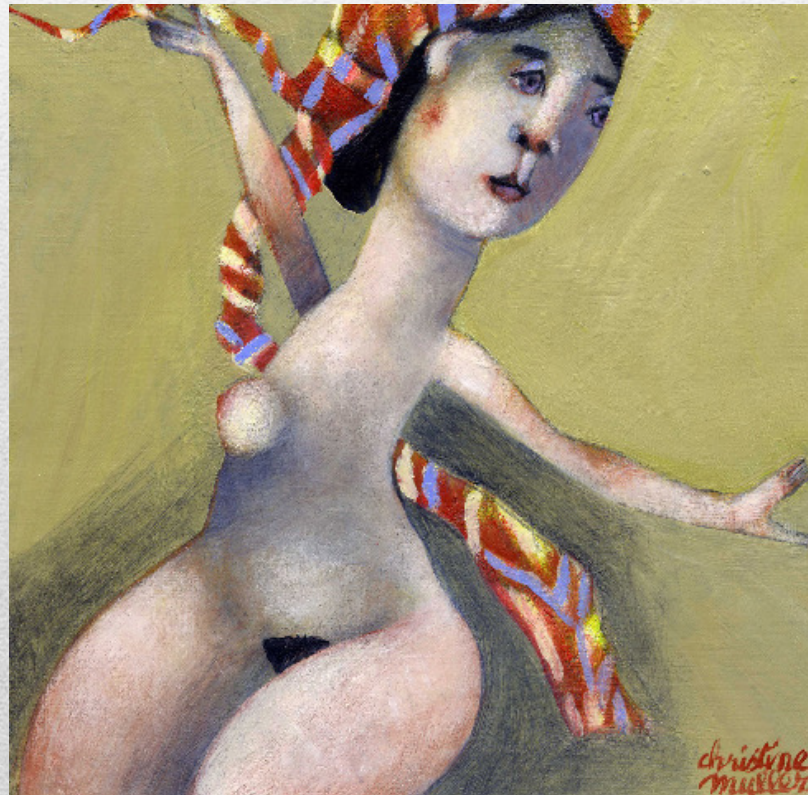
Des conseils possibles :


- Ne pas chauffer au micro-onde dans des contenants en plastique ni recou
- Eviter les boîtes de conserve, les cannettes de boisson
- Boire de l'eau dans des bouteilles en verre
- Manger « bio » si possible
- Vérifier déodorants, shampoing, cosmétiques
- Eviter toute dépose d'alliages dentaires
- Ne pas peindre la chambre de l'enfant dans cette période
- Éviter d'utiliser des herbicides ou insecticides dans le jardin
- Attention à la proximité d'exploitation agricole ou viticole



Est-ce que les tourments de l'âme font le lit du cancer ?

- Choc émotionnel, tristesse, dépression, stress !!!
- Comment quantifier le psychisme ?



 **Conclusion**
Take home message

- ✓ Au total, si les patientes attribuent un lien de causalité entre des facteurs de stress émanant de leur propre biographie et la survenue de leur cancer du sein, les **connaissances scientifiques** actuellement disponibles **sont contradictoires** et ne **permettent pas d'établir un lien de causalité entre stress et** augmentation du risque de **cancer**. (NCI 2012)
- ✓ Si le **stress** n'est pas cause de **cancer**, le **cancer** peut en revanche **générer un stress** chez les patients atteints et chez leurs proches et qu'il faudra pouvoir prendre en compte et gérer!

⇒ **impact certain sur QV et humeur** *Stagi JM et al Cancer 2015*

Karine HANNEBICQUE

39^e journées de la société française de sénologie et de
pathologie mammaire

Lille 09 novembre 2017

Messages

En résumé :

- ✓ Etudes avec une **qualité méthodologique forte** ne retrouvent **pas de lien** entre événements de vie stressants et risque de cancer du sein
- ✓ Etudes avec une **qualité méthodologique faible** retrouvent un **lien** entre événements de vie stressants et risque de cancer du sein
- ✓ Mécanisme d'adaptation de type Coping négatif (passivité) serait associé à une survie moindre *Gerits P Biomed Pharmacother 2000*

Karine HANNEBICQUE

39^e journées de la société française de sénologie et de pathologie mammaire

Lille 09 novembre 2017

Les autres facteurs incriminés dans le cancer du sein :

- Fouillis inextirpable de données anciennes ou récentes changeantes et souvent contradictoires : bronzer seins nus, travail de nuit, soutien gorge à armatures, prothèse mammaire, café, thé, etc...



Recommandations pour éviter le cancer du sein

8 Recommandations

- Ne pas fumer
- Demeurer mince
- Activité physique 30min/24h
- Réduire l'alimentation riche (la mal bouffe)
- Manger fruits, légumes, légumineuses
- Viande rouge 500g/semaine / Supprimer la charcuterie
- 2 verres de vins / jour
- Manger moins salé

**Réduirait le cancer du sein de 19 à 60% World
Cancer Research Fund Journal de Montréal 2016**



- LE HAUT RISQUE
DE CANCER DU
SEIN ET LA
PREDISPOSITION
GENETIQUE

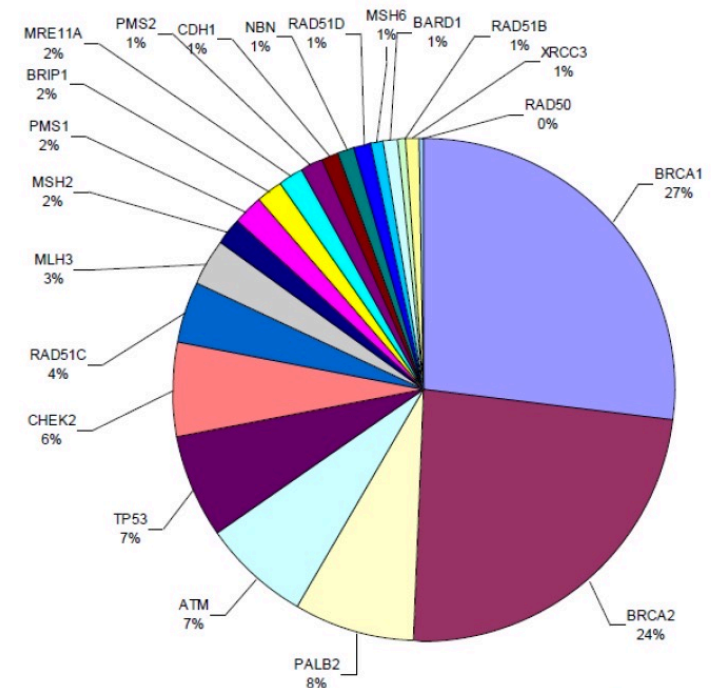
Gènes d'intérêt

- 1994 : identification du gène *BRCA1*
- 1995 : identification du gène *BRCA2*

Fréquence des personnes présentant un variant constitutionnel pathogène des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* estimée à 1/600 et 1/200 respectivement

(S. Jervis *et al.*, *J. Med. Genet.* **52**, 465–475 (2015))

- Depuis 2015 en routine : *PALB2*
- Depuis 2018 en routine : panel 13 gènes HBOC : *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53* (travaux du GGC)



Castéra *et al.*, *EJHG* 2014

SITUATIONS DANS LESQUELLES UNE ENQUETE GENETIQUE PEUT ETRE DEMANDEE

Critères individuels

- T SEIN < 41 ANS
 - T SEIN TRIPLE NEGATIF < 61 ANS
 - T SEIN BILATERAL DONT UN < 51 ANS OU TN
 - T SEIN CHEZ UN HOMME
 - T SEIN + CARCINOME OVAIRE
 - T SEIN + T PANCREAS
 - T OVAIRE < 76 ANS
 - T ENDOMETRE SERIEUX DE HAUT GRADE < 76 ANS
-

CRITERES FAMILIAUX

CAS AU PREMIER OU DEUXIEME DEGRE

- 3 T SEIN au moins 1 < 61 ans
 - 2 T SEIN dont 1 < 41 ans ou TN ou 1 homme
 - 2 T SEIN dont 1 < 51 ans et l'autre < 71 ans
 - 1 T SEIN et 1 T OVAIRE
-

CALCUL DU SCORE D'EISENGER ET CAT

- Mutation BRCA1 2 identifiée dans la famille : 5
- Cancer du sein chez une femme avant 30 ans: 4
- Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans: 3
- Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans: 2
- Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans : 1
- Cancer du sein chez un homme : 4
- Cancer de l'ovaire avant 70 ans :4
- **SI SCORE 3 ou+** CONSULTATION D'ONCO GENETIQUE
- **SI < 3** DEPISTAGE ORGANISE

- La recherche chez la patiente atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire,
- Si POSITIF, la famille a un prélèvement de biologie moléculaire



- En l'absence de mutation décelable, le risque n'est pas totalement exclu
-

- La loi de BIO ETHIQUE 2021
 - TEST POSSIBLE à partir de tissu tumoral de personne DCD

 - SI CANCER TN RECHERCHE DE BRCA TUMORAL ET SI POSITIF RECHERCHE CONSTITUTIONNELLE
-

Si recherche positive

- Proposer prélèvement à la descendance

Mutation BRCA et risque cumulé de cancer

	BRCA 1	BRCA 2
<i>Cancer du sein à 70 ans</i>	56-87%	40-85%
<i>Cancer de l'ovaire à 70 ans</i>	44-63%	10-25%

Surveillance chez les femmes indemnes présentant un variant constitutionnel pathogène du gène *BRCA1* ou *BRCA2*

Risque de cancer du sein :

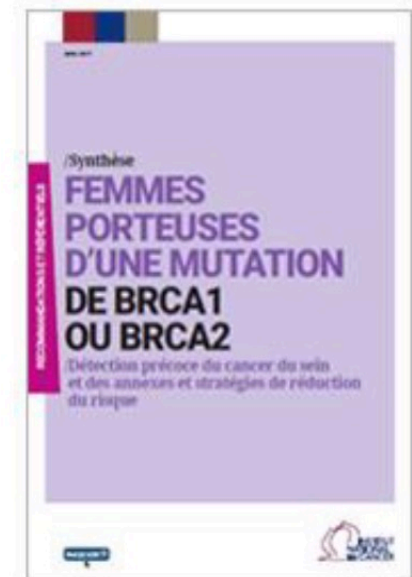
- IRM mammaire annuelle à partir de 30 ans et jusqu'à 65 ans *|
- Mammographie annuelle à partir de 30 ans et sans limite d'âge *
- Examen clinique annuel à réaliser en alternance avec le bilan d'imagerie pour un suivi semestriel
- En alternative : mastectomie bilatérale prophylactique avec, dans la mesure du possible, reconstruction dans le même temps



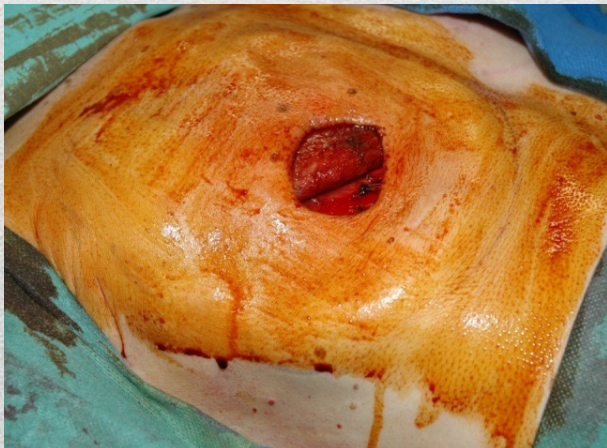
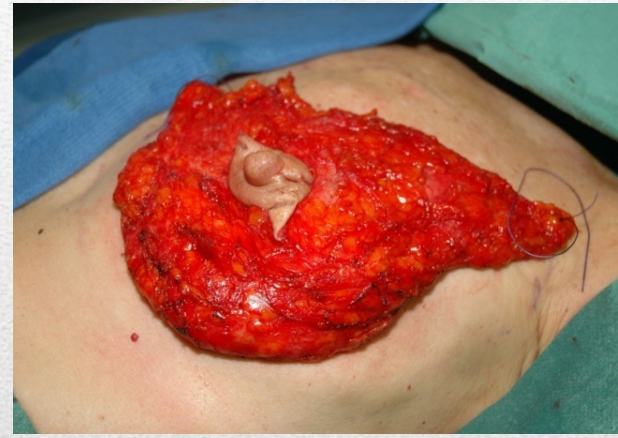
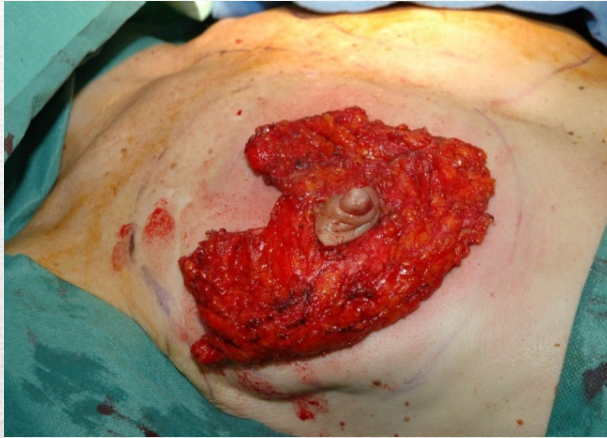
Risque de cancer de l'ovaire :

- Annexectomie prophylactique recommandée à partir de 40 ans (dépistage du cancer des ovaires peu performant)

Pour *BRCA2*, différable à 45 ans si pas de cancer de l'ovaire précoce dans la famille



La seule prévention : Mastectomie bilatérale prophylactique



Chez une femme mutée indemne de cancer

- La mastectomie bilatérale prophylactique «La meilleure et la pire des solutions»

P. Leblanc – Talent

- La proposer
- Ne pas l'imposer
- Bien informer



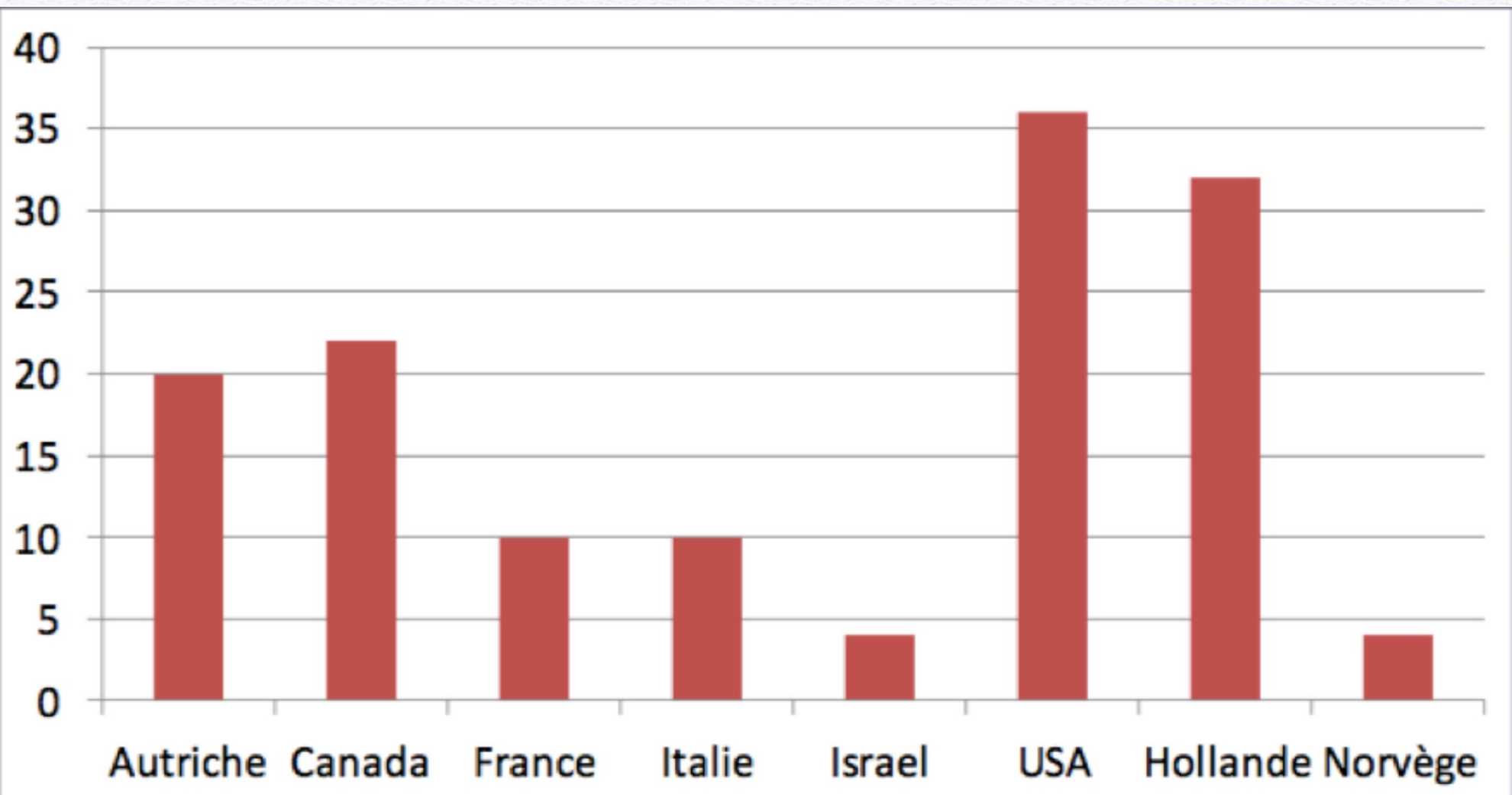
- Diminue le risque de cancer du sein de plus de 95%
-

LA MASTECTOMIE BILATÉRALE PROPHYLACTIQUE DIMINUE LE RISQUE DE CANCER DU SEIN DE PLUS DE 95%

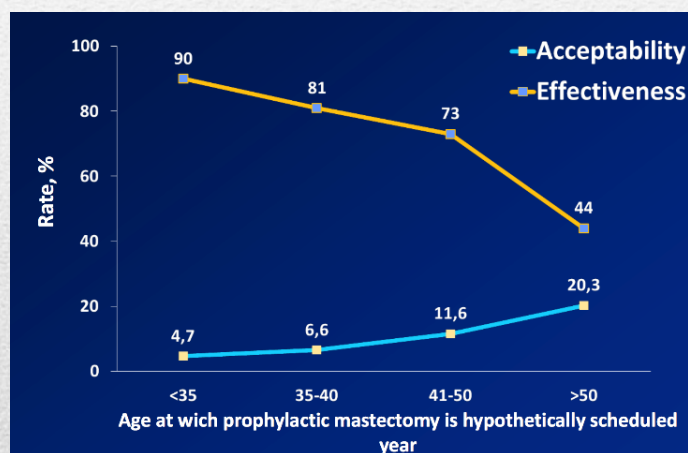
- Risque de cancer après mastectomie 4-5%
- Sans mastectomie, risque 60 à 80%
- Risque de décès 2% contre 20 à 40% à 10 ans

Expertise collection de l'INSERM

LE TAUX DE MASTECTOMIE PROPHYLACTIQUE CHEZ LES FEMMES MUTÉES VARIABLE SELON LES PAYS



Age de la mastectomie prophylactique



Eisinger *JAMA* 2000

Décision éclairée et mûrie

Eviter phase aigue de découverte gène/cancer

Considérer la durée des procédures

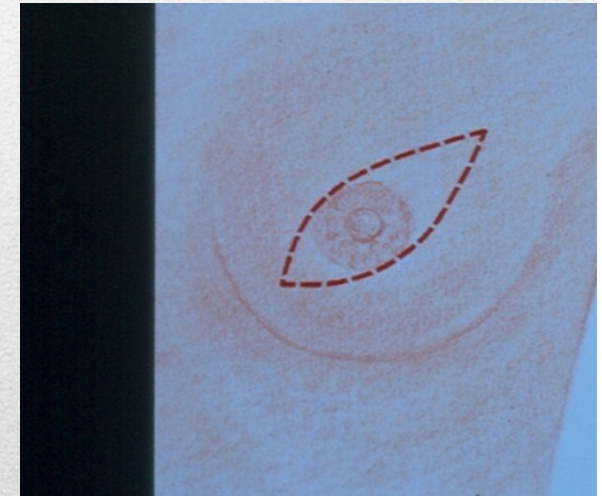
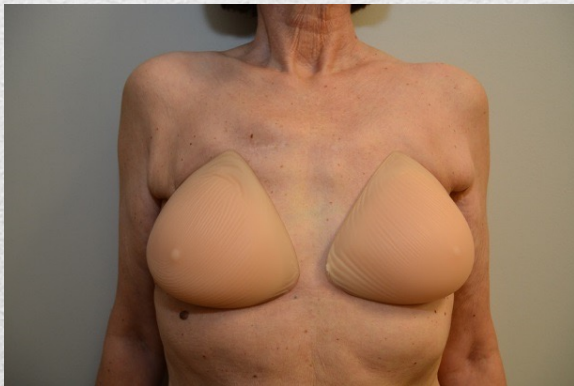
LA MASTECTOMIE BILATÉRALE PROPHYLACTIQUE

- Soit mastectomie totale
- Soit avec conservation de l'étui cutané - *Skin Sparing Mastectomy*
- Soit avec conservation de la PAM – *Nipple Sparing Mastectomy*

Pas de geste axillaire

LA MASTECTOMIE TOTALE BILATERALE

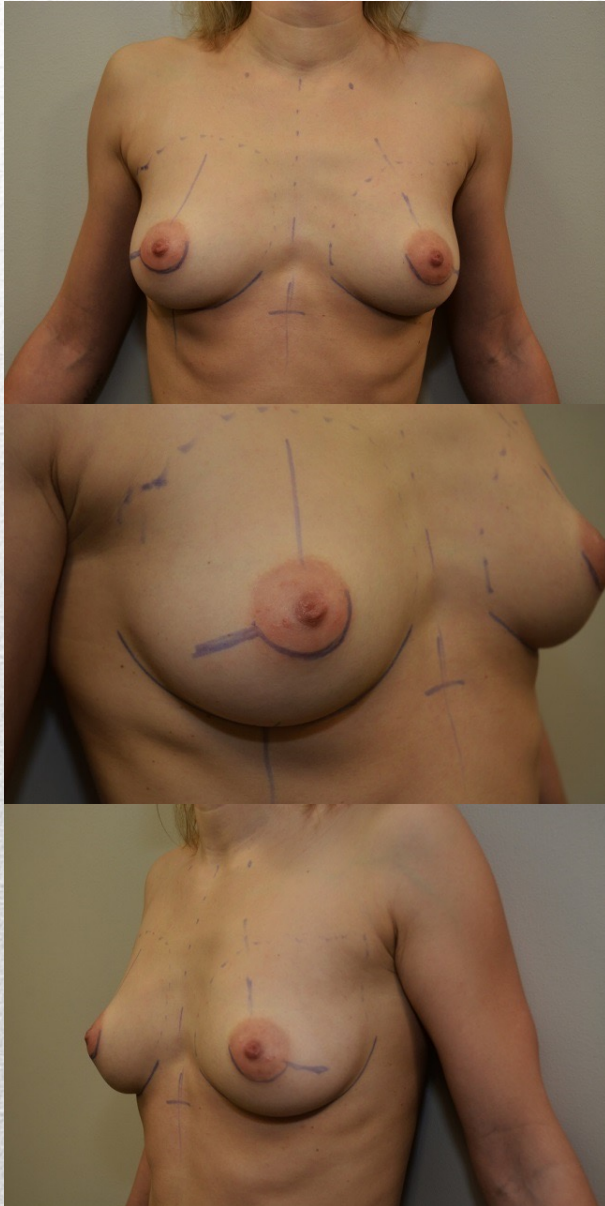
Ellipse cutanée – Oblique remontant vers le creux axillaire
Evite les sous plis cutanés qui génèrent l'appareillage
Pas de RMI ou de RMS
Pour certains : tatouage



LA MASTECTOMIE AVEC CONSERVATION DE LA PAM

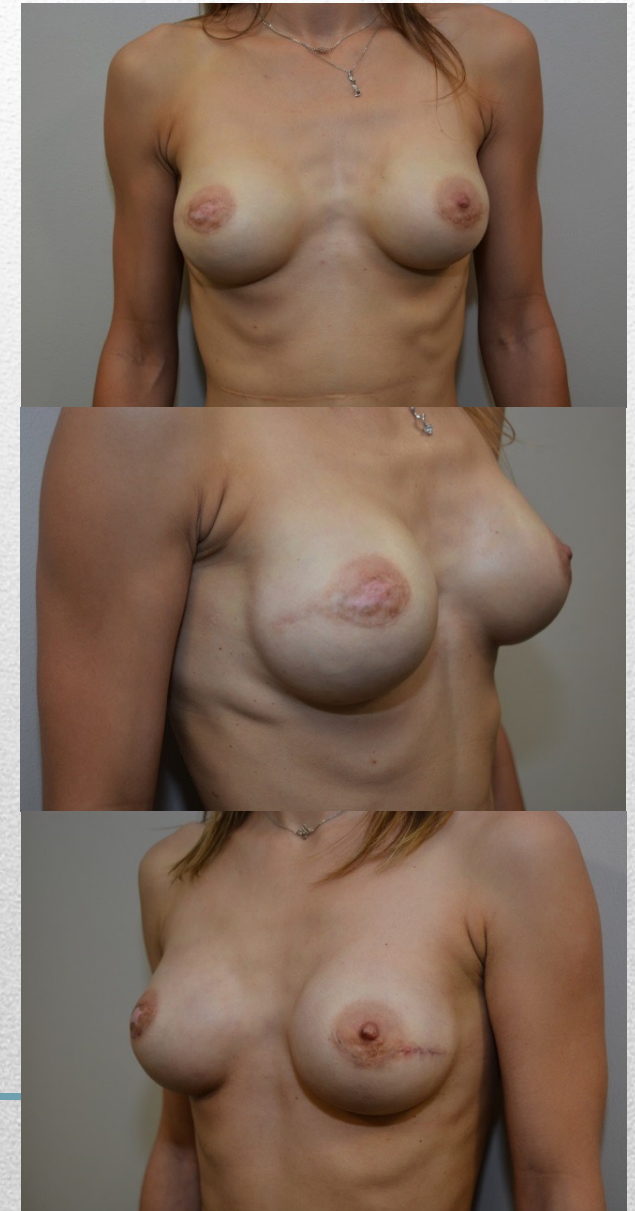
MASTECTOMIE SOUS CUTANEE

SURTOUT PETITS SEINS NON PTOSES



Incision hémi aréolaire
inférieure et refend à 09
heures à droite, à 03
heures à gauche

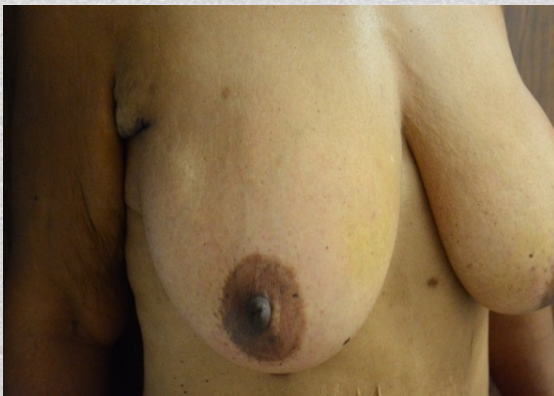
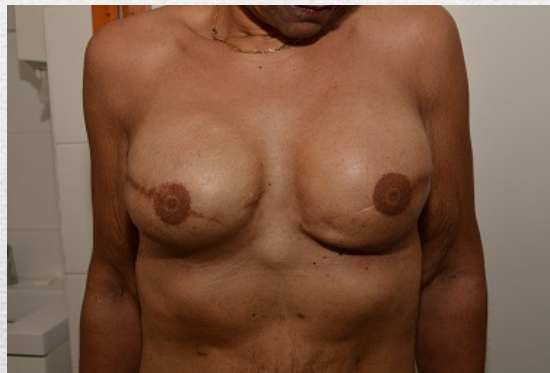
5 mm derrière la PAM –
Prélèvements rétro
PAM





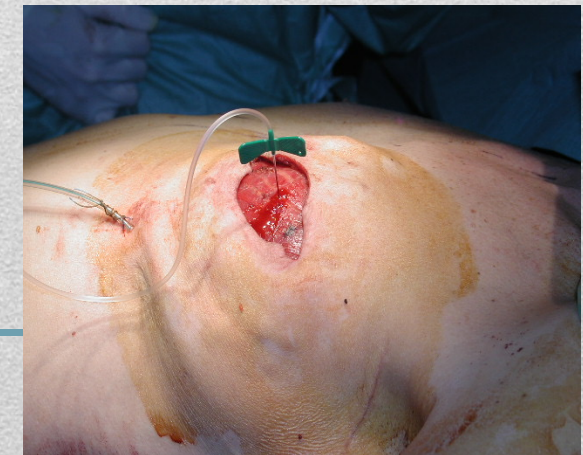
LA MASTECTOMIE AVEC CONSERVATION DE L'ETUI CUTANE

- Incision elliptique péri PAM ou incision en T inversé (schéma mammoplastie) pour adapter l'étui cutané au volume que l'on souhaite reconstruire si sein ptosé et PAM basse



LA RECONSTRUCTION MAMMAIRE IMMEDIATE BILATERALE

- Autologue exceptionnel
- LGD plutôt que TRAM et DIEP
- Prothèses (Expander – Définitive)
- Dans plus de 90% des cas
- 1 à 3 temps opératoires - Lipofilling





Quelles complications

Complications psychosociales

Complications chirurgicales

Complications chirurgicales

- + RMI
- Complications précoces : 10 % (nécroses, hématomes, sepsis)
- Complications tardives : 20% (10% dépose prothèse, mauvais résultats 36%, réinterventions dans +50% des cas à 6 ans)
- Plusieurs temps opératoires attendus ou non

780 RMI

6% de complications immédiates

Nécrose cutanée – Hématomes – Sepsis – Exposition de prothèse

Complications tardives 35%

Coques – Vagues – Dégonflage – Douleurs

Réinterventions 37% à 5 ans

Facteurs de risque : Tabac – Obésité – Volume mammaire

RMI PAR PROTHESE CURIE 1990-2002



Conséquences psychosociales

- Satisfaction esthétique : (20-30%)
- Impact sur l'image corporelle, sur « l'estime de soi » et sexualité (20-30%)
- Satisfaites de leur décision (60%)

Boughey et al . Ann Surg Oncol 2016
Metcalf et al. 2004 Frost et al, JAMA, 2000

Hoopwood et al. 2000
Brandberg et al. 2008

- **La mastectomie de réduction de risque** diminue le risque de CANCER DU SEIN - diminue la crainte liée au CANCER DU SEIN mais IMPACT NEGATIF sur l'image corporelle et la vie sexuelle

Am j obst gyneco 2023

La mastectomie bilatérale prophylactique diminue le risque de cancer du sein de plus de 95%

- Efficacité relative mais pas absolue
- Risque de cancer après mastectomie 4-5%
- Sans mastectomie, risque 60 à 80%
- Risque de décès 2% contre 20 à 40% à 10 ans

Pour les BRCA positifs

- Annexectomie bilatérale
 - BRCA1 40 ans
 - BRCA2 45 ans
-

Annexectomie bilatérale prophylactique

- Après réalisation du projet familial après 35 ou 40 ans,
 - Diminue de 95% le risque de cancer de l'ovaire,
 - Diminue de 50% le risque de cancer du sein,
 - Peut-on proposer un THM?
-

Si BRCA négatif mais haut risque (Eisenger >3)

- Examen clinique à partir de 25 ans
 - Mammographie – 1 cliché oblique externe par sein et IRM annuelle à partir de 30 ans
-

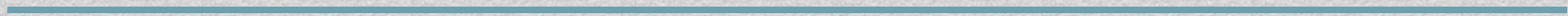
Si Eisenger < 3 :

Pas d'indication de recherche de BRCA

- Surveillance mammographique
 - Idem dépistage de masse
 - Mais commence à 45 ans tous les 2 ans et après 74 ans
-

- Patiente **ONCOPLASTIE D** à 38 ans
 - **BRCA 1** diagnostic après mastectomie partielle
 - **MASTECTOMIE de réduction de risque GAUCHE**
 - Doit on proposer une **MASTECTOMIE TOTALE DROITE???**
-

DALICH ELOD 8 19





DALICH ELOD

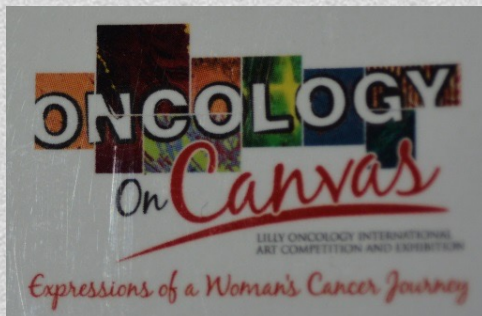
- ABSTRACT DEC 2023 SAN ANTONIO
- MASTECTOMIE BILATERALE BRCA1 2 et SURVIE
- COHORTE 2482 patientes 26 centres 11 pays

- Risque de **CANCER CONTROLATERAL** BRCA1 BRCA2
- SI TUMORECTOMIE 11%
- SI MASTECTOMIE 11%
- SI MASTECTOMIE BILATERALE 0,8%

**PAS D'IMPACT SUR LA
SURVIE**

En conclusion

- Il y a des familles à haut risque de cancer du sein et on peut prévenir le cancer du sein chez ces familles
- « L'absence de prévention n'empêche pas de se surveiller et de consulter »
- « L'absence de prédiction n'empêche ni de se soigner, ni de guérir si la maladie survient » Dr Dominique Gros



MERCI
DE VOTRE ATTENTION
