

# Référentiel de surveillance et de prise en charge des femmes à risque très élevé de cancers du sein et/ou des ovaires (Prédisposition génétique ou histoire familiale)

© copyright  
all rights reserved



*Réseau FAR - Femmes À Risque*  
**Version 2024**

*Coordination : Sophie Frank*

*Groupe de travail : Claire Saule, Emmanuelle Fourme, Delphine Wehrer, Olivier Caron, Caroline Malhaire, Adriana Langer, Marion Gauthier-Villars*

*Relecture :*

*Marion Aupomerol, Corinne Balleyguier, Bruno Buecher, Kim Cao, Béatrice Claret, Chrystelle Colas, Paul Cottu, Florence Coussy, Hélène Delhomelle, Antoine De Pauw, Sylvie Dolbeault, Anne Donnadiou, Alain Fourquet, Véronica Goldbarg, Florence Lerebours, Nicolas Leymarie, Amandine Maulard, Eric Mele, Patricia Pautier, Nicolas Pouget, Fabien Reyat, Dominique Stoppa-Lyonnet, Anne Tardivon, Aullène Toussaint, Lucie Véron, Mathilde Warcoin*

*« 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. »*

Indications de consultation en oncogénétique	5
Définition d'une femme à risque très élevé de cancer du sein	7
<b><u>I : Femmes porteuses d'une altération constitutionnelle des gènes BRCA1, BRCA2 ou PALB2</u></b>	<b>8</b>
Risque cumulé de cancer du sein et de l'ovaire en fonction de l'âge	9
Prise en charge du risque mammaire chez une femme indemne - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	10
Surveillance radiologique mammaire : situations particulières - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	11
Prise en charge d'un cancer du sein - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	12
Prise en charge du risque ovarien - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	13
Contraception - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	14
Aide médicale à la procréation - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	15
Place du DPN, de l'IMG et du DPI- BRCA1 ou BRCA2	16
Traitement hormonal de la ménopause - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	17
Surveillance du pancréas - BRCA1, BRCA2 ou PALB2 : à valider en RCP	18
Surveillance mammaire des hommes - BRCA1, BRCA2 ou PALB2	19
<b><u>II : Femmes porteuses d'une autre altération constitutionnelle : TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, NF1, Syndrome de Lynch</u></b>	<b>20</b>
Risque cumulé de cancer du sein et /ou de l'ovaire des autres prédispositions génétiques	21
Prise en charge du risque mammaire - TP53	22
Prise en charge du risque mammaire - CDH1	23
Prise en charge du risque mammaire et gynécologique - PTEN (Syndrome de Cowden)	24
Prise en charge du risque mammaire et gynécologique - RAD51C ou RAD51D	25
Prise en charge du risque mammaire - NF1	26
Prise en charge du risque gynécologique - Syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	

<b><u>III : Femmes à risque très élevé de cancer du sein et/ou des ovaires sans prédisposition génétique identifiée</u></b>	28
Estimation du risque de cancer du sein dans un contexte familial et suivi	29
En résumé : mastectomie bilatérale prophylactique	32
<b><u>IV : Situation particulière : femmes ayant un cancer du sein &lt; 35 ans sans prédisposition génétique identifiée</u></b>	33
Prise en charge du risque mammaire chez une femme atteinte d'une cancer du sein < 35 ans	35
Prise en charge des apparentées au premier degré d'une femme atteinte < 35 ans	36
<b><u>V : Prise en charge mammaire d'une femme ayant un antécédent d'irradiation thoracique</u></b>	37
Prise en charge mammaire en cas d'irradiation thoracique avant l'âge de 30 ans	38
Prise en charge mammaire en cas d'irradiation thoracique après l'âge de 30 ans	39
<b><u>VI : Prise en charge d'une apparentée d'une femme ayant eu un cancer de l'ovaire sans prédisposition génétique identifiée</u></b>	40
Prise en charge des apparentées au premier degré d'une femme ayant eu un cancer de l'ovaire	41
RCP : éléments de discussion pour l'Annexectomie Bilatérale Prophylactique (ABP)	42
<b><u>Annexes</u></b>	43
Modalités du suivi clinique des femmes à très haut risque	44
Modalités du suivi radiologique mammaire annuel	45
Demande de mastectomie bilatérale prophylactique	46
Modalités chirurgicales - Mastectomie bilatérale prophylactique	47
Modalités chirurgicales - Annexectomie bilatérale prophylactique	48
En cas de refus de l'annexectomie bilatérale prophylactique	49
Prise en charge psycho-oncologique	50
Les nouveautés par rapport au référentiel FAR 2019	51
Activité de recours	52

## Indications de consultation en oncogénétique : circuit classique

- 3 sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentés du premier ou second degré si la transmission est paternelle.
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré (ou du deuxième degré si la transmission est paternelle), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45-50 ans
- Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentées du premier degré ou deuxième degré si la transmission est paternelle
- Adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal (hors tumeurs borderline ou germinale) avant 76 ans, ou séreux **de haut grade** quel que soit l'âge et statut BRCA tumoral inconnu ou analyse tumorale impossible
- Cancer du sein avant 41 ans
- Cancer du sein triple négatif avant 61 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
- Cancer du sein bilatéral (première localisation avant 51 ans, ou une atteinte triple négative quel que soit l'âge)
- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (*CDH1*).
- Toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.
- Identification d'une altération tumorale de *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* (ovaire, sein ou autre localisation)

## Indications de consultation de génétique en « urgence » - cancer du sein

Toute situation pouvant guider le traitement du cancer du sein:

### Au stade précoce :

1. **Chirurgie** mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation
2. **Radiothérapie** (une mutation du gène *TP53* apporterait une contre-indication relative à la radiothérapie)
3. **Indication d'inhibiteur de PARP** (circuit tumoral premier possible selon organisation locale)

### Au stade avancé :

**Indication d'inhibiteur de PARP** (circuit tumoral premier possible selon organisation locale)

La perspective d'une mastectomie prophylactique controlatérale n'est pas une indication de circuit urgent

**Pour la HAS (2014)**, les situations dites à « risque très élevé » comprennent :

- les prédispositions liées aux altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou d'autres gènes plus rares dont certains peuvent être syndromiques
- une histoire familiale significative sans altération identifiée
- un antécédent d'irradiation thoracique haute dose ( $\geq 10\text{Gy}$ ) avant l'âge de 30 ans

**Dans le cadre du réseau Femmes à risque (FAR)**

Nous retenons comme « à risque très élevé » toute femme ayant un score, au décours d'une consultation d'oncogénétique :

- **$\geq 40\%$  (Claus modifié, soit le risque d'être porteuse d'un facteur de prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire à transmission autosomique dominante ou PPA)**
- **$\geq 4\%$  de risque de cancer du sein à 5 ans chez une femme indemne\***
- **$\geq 25\%$  de risque cumulé controlatéral sur la vie chez une femme atteinte\***

\* <https://www.canrisk.org/>

# *I : Femmes porteuses d'une altération constitutionnelle des gènes BRCA1, BRCA2 ou PALB2*

---

Risque cumulé	Age (ans)	Population générale	BRCA1		BRCA2		PALB2	
				IC 95%		IC 95%		IC 95%
Cancer du sein	21-30		4	2-7	4	2-9	0,7	0,5-1
	31-40		24	21-29	13	9-19	5	4-7
	41-50		43	39-48	35	29-41	17	13-21
	51-60		56	51-61	53	46-59	31	26-38
	61-70		66	61-72	61	55-68	44	37-52
	71-80	<b>10,5% (à 74 ans)</b>	<b>72%</b>	<b>65-79</b>	<b>69%</b>	<b>61-77</b>	<b>53%</b>	<b>44-63</b>
Cancer de l'ovaire	31-40		2	1-3	0	0-2	0,2	0,1-0,4
	41-50		8	6-12	0	0-2	0,6	0,3-1
	51-60		20	16-26	7	4-11	2	0,8-3
	61-70		41	33-50	15	10-23	3	1-6
	71-80	<b>1,1% (à 74 ans)</b>	<b>44%</b>	<b>36-53</b>	<b>17%</b>	<b>11-25</b>	<b>5%</b>	<b>2-10</b>

Un Plan Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser

Âge de la patiente	Modalités de la surveillance
Moins de 30 ans	<p><b>Clinique</b> : examen mammaire tous les ans à partir de l'âge de 20 ans</p> <p><b>Imagerie</b> : Pas de surveillance par imagerie avant 30 ans (*)</p> <p>Si l'indication de surveillance radiologique est retenue en RCP (*) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilan annuel par : <u>IRM mammaire +/- échographie mammaire</u></li> <li>- La recevabilité de la mastectomie prophylactique avant 30 ans est à discuter au cas par cas</li> <li>- Pas de mammographie chez les indemnes, sauf si IRM suspecte</li> </ul>
de 30 ans - 65 ans	<p><b>Clinique</b> : examen mammaire tous les 6 mois</p> <p><b>Imagerie annuelle</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM mammaire</li> <li>- Mammographie (limitée à 1 seule incidence oblique externe/sein). La tomosynthèse n'est pas indiquée.</li> <li>- +/- échographie mammaire</li> </ul> <p><b>Option chirurgicale</b> : Mastectomie prophylactique systématiquement proposée et recevable à partir de l'âge de 30 ans.</p>
Après 65 ans	<p><b>Clinique</b> : examen mammaire tous les 6 mois</p> <p><b>Imagerie annuelle</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire</li> </ul> <p>La surveillance par IRM peut être poursuivie en cas de densité mammaire type D</p> <p>La poursuite de la surveillance mammaire est à adapter à l'âge physiologique</p> <p><b>Option chirurgicale</b> : Mastectomie prophylactique à pondérer en fonction de la balance bénéfique/risque</p>

\*En cas d'antécédent familial de cancer du sein précoce, une surveillance radiologique plus précoce est discutée.

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.45)

Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.46-47)

Situation		Recommandation
Grossesse	<b>Projet de grossesse</b>	<p>Avant le début du dépistage par imagerie, il n’y a pas lieu de prescrire un 1<sup>er</sup> bilan d’imagerie de dépistage.</p> <p>Après le début du dépistage par imagerie, un bilan d’imagerie complet peut se discuter si le dernier date de plus de 6 mois.</p> <p>L’ensemble des examens est à programmer en première partie de cycle.</p> <p>En présence d’une anomalie classée ACR3, discuter une biopsie de la lésion.</p>
	<b>Grossesse en cours</b>	<p>Pendant la grossesse, <b>l’examen clinique mammaire doit faire partie du suivi régulier.</b></p> <p>Il n’y a pas lieu de prescrire une imagerie de manière systématique.</p> <p>Si signe d’appel clinique, une échographie mammaire +/- mammographie (éventuellement avec tablier de plomb) sont à prescrire. Pas d’indication à réaliser une IRM mammaire en 1<sup>ère</sup> intention.</p>
	<b>Post-partum</b>	<p>Reprise des modalités de dépistage par imagerie habituelle 3 mois après l’accouchement</p> <p>En cas d’allaitement, l’IRM mammaire associée à la mammographie +/- échographie mammaire peuvent être réalisés durant cette période.</p> <p>Pour l’IRM, reprise de l’allaitement 4h après l’injection du sel de gadolinium (préférer les macrocycliques) (source : Le CRAT).</p>
<b>Bilan avant chirurgie prophylactique</b>		Bilan mammaire complet (IRM, mammographie +/- échographie mammaire) de moins de 6 mois
<b>Surveillance après mastectomie prophylactique</b>	PAM conservée ou non +/- reconstruction	<p>Surveillance par examen clinique annuel ( +/- échographie mammaire annuelle selon l’appréciation du clinicien)</p> <p>Pas d’indication à une surveillance par IRM mammaire</p>
<b>Surveillance après chirurgie pour cancer du sein</b>	<b>ATCD de traitement conservateur uni ou bilatéral</b>	IRM + mammographie bilatérale (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire et axillaire annuelles
	<b>Mastectomie unilatérale (+/- reconstruction)</b>	
	<b>Mastectomie bilatérale Avec ou sans reconstruction</b>	<p>Surveillance par examen clinique tous les 6 mois jusqu’à 5 ans puis annuel. Echographie des parois et axillaires annuelle à l’appréciation du clinicien.</p> <p>Pas d’indication à une surveillance par IRM mammaire systématique</p>

## Prise en charge chirurgicale du sein atteint

**Avant 65 ans** Proposer en première intention une **mastectomie thérapeutique** même si tumorectomie est possible : prendre en compte le risque de récurrence homolatérale.  
A confronter au pronostic ganglionnaire et métastatique, et au risque d'atteinte controlatérale.

**Après 65 ans** Mastectomie thérapeutique vs tumorectomie : discussion cas par cas avec la patiente

Attention : si pose d'expandeur d'intervalle dans le cadre d'une reconstruction mammaire, vérifier la compatibilité avec l'IRM mammaire

## Discussion chirurgie prophylactique mammaire controlatérale

- Le délai entre ces chirurgies (la chirurgie thérapeutique et la chirurgie prophylactique) doit être pondéré en fonction du risque oncologique, et l'âge de la patiente doit être pris en compte.
- La réflexion / décision peut être reportée au-delà du traitement du cancer du sein. Il ne s'agit **jamais d'une décision prise en urgence**
- Importance d'une discussion multidisciplinaire et discussion avec la patiente (différencier risque oncologique et risque d'un nouveau cancer controlatéral). Accompagnement psychologique indispensable.

## **BRCA1 et BRCA2**

**Examen clinique** Gynécologique annuel  
Dépistage du cancer du col de l'utérus selon les mêmes recommandations que la population générale  
**Il n'est pas retenu de surveillance systématique annuelle par échographie pelvienne**

**Annexectomie bilatérale prophylactique**

**Facteurs modulant l'âge de l'indication**

**Âge de la recommandation**

Pas de cancer de l'ovaire dans la famille avant 45 ans

À **40 ans** \*

Pour *BRCA2*, l'âge de l'annexectomie prophylactique **peut être différée à 45 ans**  
**Ce geste prophylactique ne doit pas être réalisé avant l'âge de 35 ans (morbidité)**

ATCD de cancer de l'ovaire documenté dans la famille avant 45 ans

Discussion en RCP pour éventuelle adaptation de l'âge selon l'âge de survenue du/des cancer(s) de l'ovaire dans la famille (validation en RCP)\*

\* accomplissement du projet parental à prendre en compte et discussion au cas par cas d'une préservation de fertilité

## **PALB2**

**Augmentation modérée du risque de cancer de l'ovaire** après 60 ans (risque cumulé de 5% (IC 95% 2-10%) à 80 ans) (*Yang, JCO, 2019*)  
Proposition d'annexectomie bilatérale prophylactique **à la ménopause ou au plus tard à 55 ans si non ménopausée.**

## Éléments devant guider le choix de la contraception

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

Patiente	Type de contraception	Remarques
Indemne de cancer du sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oestroprogestatifs*</b> (orale, patch ou anneau vaginal)</li> <li>• <b>Microprogestatifs, implant à l'étonogestrel</b></li> <li>• <b>DIU au cuivre</b></li> <li>• <b>DIU au Levonorgestrel</b></li> <li>• <b>Contraception locale</b> (préservatifs, spermicides)</li> <li>• <b>Stérilisation tubaire*/Vasectomie chez le conjoint</b></li> </ul>	<p>Mêmes recommandations que la population générale</p> <p><b><u>Aucune contre-indication spécifique en lien avec la prédisposition</u></b></p>
Antécédent personnel de cancer du sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DIU au cuivre</b></li> <li>• <b>Contraception locale (préservatifs, spermicides)</b></li> <li>• <b>Stérilisation tubaire*/Vasectomie chez le conjoint</b></li> </ul>	<p>La contraception hormonale est <b>contre-indiquée</b></p>

\*Avant 20 ans, à prescrire seulement si nécessité d'une contraception (ou pathologie; ex dysménorrhée importante; avec absence d'alternative)

\*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 (en particulier en cas de prise de plus de 10 ans).

\*En cas de demande de stérilisation tubaire, la réalisation d'une fimbriectomie pourra être discutée chez une femme porteuse d'une altération délétère de BRCA1 ou BRCA2

## Nécessité d'une prise en charge dans un centre expert

Patiente	AMP	Remarques
Indemne de cancer du sein	Les différentes techniques d'AMP (induction de l'ovulation, avec ou sans insémination, stimulation hormonale avec FIV, avec ou sans ICSI) <b>ne sont pas contre-indiquées</b> Nombre de tentatives limitées dans la mesure du possible	<b>Bilan mammaire par IRM/mammographie +/- échographie de moins de 6 mois avant le début des tentatives (si &gt;30 ans)</b>
Antécédent personnel de cancer du sein	Validation nécessaire en RCP selon les mêmes bonnes pratiques que pour toutes les femmes avec ATCD de cancer du sein	<b>La greffe du cortex ovarien est contre-indiquée</b> chez les patientes porteuses d'une altération constitutionnelle <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> .

Les altérations constitutionnelles de *BRCA1*, *BRCA2* sont classées dans le groupe 3 selon le rapport « DPN, IMG, DPI et formes héréditaires de cancers »\* : « Risques tumoraux élevés, âge parfois tardif (après 40 ans), localisations tumorales relativement restreintes, capacité de dépistage, possibilités de prévention chirurgicale plus ou moins mutilantes ».

**Une demande d'un DPN, d'une IMG ou d'un DPI par un couple dont l'un est porteur d'une altération du groupe 3 est *a priori* non recevable par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).**

**Dans un contexte *BRCA1* ou *BRCA2*, la gravité des atteintes tumorales chez les apparentés proches, et éventuellement personnelle du membre du couple porteur peut conduire le CPDPN à discuter de la recevabilité de la démarche, et à l'accepter.**

En cas de demande, une nouvelle consultation avec l'oncogénéticien permettra alors de faire le point avec le couple. L'oncogénéticien fera le lien avec le CPDPN.

\*Rapport de 2007 « Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers » : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-diagnostic-prenatal-interruption-medecale-de-grossesse-diagnostic-pre-implantatoire-et-formes-hereditaires-de-cancers.pdf>

# Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) après annexectomie prophylactique - BRCA1, BRCA2 ou PALB2

Selon les études disponibles, il n'a pas été montré que le THM entraîne une augmentation supplémentaire du risque de cancer du sein chez ces patientes.

		Syndrome climatérique	Pas de syndrome climatérique
Patientes indemnes	≤ 45 ans	<b>THM proposé systématiquement</b> 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.	<b>THM proposé</b> pour le bénéfice cardio-vasculaire et osseux
	> 45 ans	<b>THM peut se discuter</b>	<b>Pas d'indication</b> à un THM
ATCD de cancer du sein		<b>Le THM est contre-indiqué</b> Prise en charge non hormonale des symptômes	

Précautions et règles de prescription du THM : idem que pour les femmes de la population générale	
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 les symptômes de carence oestrogénique (traitements trophiques locaux, traitements des bouffées de chaleur)
Posologie	Dose minimale efficace pour traiter les symptômes (et prévenir le risque cardiovasculaire et osseux)
Durée	Réévaluation au minimum annuelle de la balance bénéfice-risque
Type de traitement	17-beta-Estradiol percutané + progestérone naturelle En cas d'ATCD d'hystérectomie, 17-beta-Estradiol percutané seul

Le risque de cancer du pancréas est mal estimé dans ce contexte. Ce niveau de risque ne rentre pas dans les indications habituelles de dépistage du cancer du pancréas (sujets ayant un risque théorique cumulé d'adénocarcinome du pancréas > 5% ou risque relatif ≥ 5).

Néanmoins, dans certaines situations, un dépistage peut être discuté.

Chez qui?	Modalités
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si présence d'un <b>cancer du pancréas au 1<sup>er</sup> degré</b> (diagnostic histologique validé)</li> <li>• <b>et porteur du variant délétère</b> : surveillance à <u>proposer</u></li> <li>• Dans les autres situations avec antécédent familial de cancer du pancréas : <u>à discuter en RCP</u></li> <li>• <b>Si absence d'antécédent familial de cancer du pancréas : absence de surveillance pancréatique</b></li> </ul>	<p><b>La correction des autres facteurs de risque est recommandée</b> (tabagisme, obésité, diabète).</p> <p>A partir de <b>50 ans</b>, ou si cas plus précoce dans la famille à adapter en fonction de l'histoire familiale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>suivi dans un centre spécialisé</b></li> <li>- Dépistage annuel du diabète</li> <li>- <b>IRM pancréatique</b> avec séquences pondérées en diffusion, et <b>écho-endoscopie pancréatique</b> dont le rythme est à déterminer en RCP</li> </ul>

### Le bénéfice de ce dépistage n'est pas démontré

La mise en place du dépistage doit prendre en considération ses avantages potentiels, ses risques, et ses conséquences éventuelles (chirurgie pancréatique diagnostique). Il est proposé en fonction de l'espérance de vie théorique, et des comorbidités du patient.

- Pas d'indication à un suivi par imagerie mammaire systématique (hormis ATCD personnel de cancer du sein)
- Information du patient sur les signes d'alerte devant faire consulter : apparition d'un nodule mammaire ou axillaire, rétraction mamelonnaire, écoulement mamelonnaire, modification de la PAM

***II : Femmes porteuses d'une autre altération constitutionnelle : TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, NF1, Syndrome de Lynch***

---

# Risque cumulé de cancer du sein et/ou de l'ovaire des autres prédispositions génétiques

Du fait de la prévalence rare de ces prédispositions, il existe de nombreux biais dans les études estimant les risques tumoraux. Ces données retrouvées ici sont à **prendre avec prudence** (possibles surestimations).

Estimation du risque cumulé de cancer du sein	Estimation du risque cumulé de cancer de l'ovaire
<p><b>Dans la population générale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10,5 % à 74 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération de <i>RAD51C</i>*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 21% [15-29] à 80 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération de <i>RAD51D</i>*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20% [14-28] à 80 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération de <i>TP53</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 54% à 70 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération de <i>CDH1</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 42,9% [33,4-53,9] à 80 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération de <i>PTEN</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre 77% [59-91] à 70 ans et 91% [81-96] à 80 ans</li> </ul>	<p><b>Dans la population générale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,1 % à 74 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération de <i>RAD51C</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11% [6-21] à 80 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération de <i>RAD51D</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13% [7-23] à 80 ans</li> </ul> <p><b>Femme porteuse d'une altération d'un gène MMR</b></p> <p><b><i>MLH1</i> :</b> 10,5% [4,8-15,4] à 75 ans</p> <p><b><i>MSH2</i> :</b> 16,9% [5,7-28] à 75 ans</p> <p><b><i>MSH6</i> :</b> 13,1% [0,0-31,2] à 75 ans (peu d'estimations)</p> <p><b><i>PMS2</i> :</b> non connu et donc <i>a priori</i> faible</p>

\*surreprésentation de cancers du sein triples négatifs, estimations plus élevées si histoire familiale de cancers du sein

Plusieurs gènes: Easton DF, NEJM 2015

*RAD51C/RAD51D* : Yang et al. JNCI 2020 ; BCAC, NEJM, 2021

*TP53* : Bougeard et al, JCO, 2015, Mai PL et al. Cancer 2016

*CDH1* : Hansford S et al, JAMA Oncol 2015 ; Xicola RM et al, J Med Genet, 2019

*PTEN* : Bubien V et al, J Med Genet, 2013 ; Tan MH, Clin Cancer Res, 2012 ; Hendricks LAJ et al, Clinical Genetics, 2021 ; Yehia L et al, JAMA Network Open, 2023

*MMR* : Bonadona V et al, JAMA, 2011 ; Goodenberger MKL et al. Genet Med 2016 ; Moller P et al, Gut 2018

Un Projet Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser  
Le suivi doit être réalisé en centre expert

Âge de la patiente	Modalités de la surveillance
20-30 ans	<p><b>Clinique</b> : examen mammaire tous les 6 mois</p> <p><b>Imagerie annuelle</b> : IRM mammaire +/- échographie mammaire</p> <p><b>Option chirurgicale</b> : Mastectomie prophylactique recevable</p>
À partir de 30 ans	<p><b>Clinique</b> : examen mammaire tous les 6 mois</p> <p><b>Imagerie annuelle</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM mammaire</li> <li>- Mammographie (1 incidence oblique externe/sein chez les indemnes de cancer du sein)</li> <li>- +/- échographie mammaire</li> </ul> <p><b>Option chirurgicale</b> : Mastectomie prophylactique recevable. Après 65 ans: à pondérer en fonction de la balance bénéfique/risque</p>

Autres surveillances : à valider en RCP
<p>Premier examen : IRM corps entier avec séquences pondérées en diffusion, avec injection pour exploration cérébrale.</p> <p>Puis : IRM corps entier avec séquences pondérées en diffusion (sans injection), incluant la tête 1/an. <i>Pas d'indication systématique à une IRM cérébrale injectée</i></p>

### En cas de diagnostic de cancer du sein :

- privilégier un traitement chirurgical radical, éviter au maximum la radiothérapie
- Limiter au maximum les examens irradiants quand il existe des alternatives (ex : échographie plutôt que scintigraphie cardiaque)
- Et bilan mammaire annuel : IRM + mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire

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

Âge de la patiente	Modalités de la surveillance
20-30 ans	<b>Clinique</b> : examen mammaire tous les ans
À partir de 30 ans	<p><b>Clinique</b> : examen mammaire tous les 6 mois</p> <p><b>Imagerie annuelle</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM mammaire</li> <li>- +/- échographie mammaire</li> <li>- ajout de la mammographie (1 incidence oblique externe/sein) <u>à partir de 40 ans</u></li> </ul> <p><b>Option chirurgicale</b> : Mastectomie prophylactique recevable.</p> <p>Après 65 ans: à pondérer en fonction de la balance bénéfique/risque</p>

Les patientes porteuses d'une altération constitutionnelle de *CDH1* présentent un risque augmenté de cancer du sein de type lobulaire, faisant **discuter la poursuite de l'IRM mammaire associée à la mammographie au-delà de 65 ans** ; à moduler en fonction de la densité mammaire.

Surveillance et prise en charge gastrique*
<p><b>Gastroscopie haute définition avec biopsies aléatoires selon le protocole de Cambridge dès l'âge de 18 ans : 1/an</b></p> <p><b>Gastrectomie prophylactique recommandée : âge à adapter en fonction de l'histoire familiale</b></p>

\*recommandations de 2022 issues du réseau PRED-IdF ([www.pred-idf.com](http://www.pred-idf.com))

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.45)  
 Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.46-47)

# Prise en charge du risque mammaire et gynécologique

## - PTEN (Syndrome de Cowden)

Clinique	Surveillance et prise en charge	
Prise en charge mammaire	<b>30 à 65 ans</b>	IRM mammaire, mammographie (1 incidence) +/- échographie mammaire  Mastectomie prophylactique recevable
	<b>&gt; 65 ans</b>	Mammographie annuelle (2 incidences) +/- échographie
Prise en charge endométriale	Echographie pelvienne endovaginale dès 40 ans tous les ans Hystérectomie (avec conservation annexielle si non ménopausée) à partir de 40 ans : recevabilité à discuter en RCP	

Autres surveillances et prises en charge*
<u>Digestive</u> Coloscopie avec gastroscopie haute définition dès 35 ans tous les 3 à 5 ans
<u>Thyroïdienne</u> Surveillance thyroïdienne dès le diagnostic (en milieu spécialisé)
<u>Cutanée</u> Examen dermatologique dès le diagnostic : rythme au cas par cas
<u>Rein</u> Échographie vésico-rénale dès 40 ans tous les 2 ans

\*recommandations de 2022 issues du réseau PRED-IdF ([www.pred-idf.com](http://www.pred-idf.com))

**Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.45)**  
**Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.46-47)**

Un Projet Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille le type de surveillance à réaliser

<b>Prise en charge Ovarienne</b>	Annexectomie bilatérale prophylactique recommandée à 45 ans, pouvant être différée à 50 ans (ou plus précocement en fonction de l'histoire familiale)
----------------------------------	---

<b>Modalités de la surveillance mammaire chez une femme indemne de cancer du sein</b>	
<b>Pas d'histoire familiale de cancer du sein</b>	<p><b>Clinique</b> : examen mammaire tous les ans à partir de l'âge de 20 ans</p> <p><b>Imagerie</b> : (surveillance de type <b>risque élevé</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à partir de l'âge de 40 ans: Mammographie (2 incidences/sein)+/- échographie mammaire annuelle</li> <li>- à 50 ans : rediscuter le passage au dépistage organisée ou non</li> </ul> <p>La mastectomie bilatérale prophylactique n'est pas recevable</p>
<b>Si ATCD familiaux de cancer du sein</b>	<p><b>Le suivi risque élevé ou risque très élevé doit être discuté en RCP</b> : en fonction de l'histoire familiale et du type histologique (triple négatif)</p> <p>Mastectomie prophylactique : à discuter en RCP</p>

**Patiente indemne, test ciblé négatif** : surveillance mammaire radiologique à adapter à l'histoire familiale, pas d'indication d'annexectomie bilatérale prophylactique

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.45)

Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.46-47)

Pour les modalités de la chirurgie pelvienne, se rapporter à l'annexe (p. 48)

## Points clés :

- Risque cumulé de cancer du sein sur la vie : 18%, mais risque cumulé à 50 ans de l'ordre de 10%
- Ce décalage d'âge justifie une surveillance plus précoce que la population générale
- Si critères d'analyse de gènes de prédisposition au cancer du sein présents : analyse du panel de gènes. La surveillance mammaire des apparentés est alors indépendante de leur statut NF1.

Âge	Surveillance
Entre 30 et 50 ans	- Examen clinique mammaire annuel - IRM mammaire, mammographie (1 incidence/sein) +/- échographie mammaire tous les ans
Après 50 ans	- Mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire tous les ans
Si surveillance difficile notamment en raison de neurofibromes intra-mammaires : discussion éventuelle de mastectomie prophylactique en RCP	

## **Surveillance à adapter selon les autres examens d'imagerie éventuels**

### **Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.45)**

Autres suivis spécifiques : cf PNDS 2021 ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/pnds\\_nf1\\_final.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/pnds_nf1_final.pdf))

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

Organe	Surveillance	Autres surveillances*
Pelvis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibiliser les patientes aux métrorragies</li> <li>- Examen clinique pelvien tous les ans</li> <li>- Echographie pelvienne (endovaginale) tous les ans dès 35 ans</li> <li>- Biopsie de l'endomètre (pipelle de Cormier) tous les ans dès 35 ans</li> <li>- Hystéroscopie diagnostique optionnelle lors de la coloscopie</li> <li>- Hystérectomie totale prophylactique avec annexectomie bilatérale recevable à partir de l'âge de 40 ans ou avant en fonction de l'histoire familiale</li> <li>- Option <i>MSH6/PMS2</i> : Chirurgie en 2 temps avec possibilité d'annexectomie entre 45 et 50 ans</li> </ul>	<p><u>Digestive</u> Coloscopie haute définition/2 ans débutée entre 20 et 25 ans Gastroscopie haute définition avec biopsies gastriques étagées au min tous les 4 ans dès 30 ou 40 ans selon gène ou histoire familiale Surveillance de l'intestin grêle selon gène ou histoire familiale</p> <p><u>Urologique</u> Si ATCD familiaux de tumeur urothéliale ou mutation <i>MSH2/EpCAM</i> : ECBU et cytologie urinaire/an dès 40 ans + échographie vésico rénale annuelle Si mutation <i>MLH1/MSH6</i> : ECBU + cytologie urinaire/an dès 40 ans</p>

\*recommandations de 2022 issues du réseau PRED-IdF ([www.pred-idf.com](http://www.pred-idf.com))

Il n'y a actuellement **pas d'association entre le syndrome de Lynch et une augmentation du risque de cancer du sein** : surveillance mammaire dans le cadre du dépistage organisé ou à adapter à l'histoire familiale

### *III : Femmes à risque très élevé de cancer du sein et/ou des ovaires sans prédisposition génétique identifiée*

---

*Après analyse de l'histoire familiale en consultation d'oncogénétique :*

- *Score de Claus  $\geq 40\%$*
- *$\geq 4\%$  de risque de cancer du sein à 5 ans chez une femme indemne\**
- *$\geq 25\%$  de risque cumulé controlatéral sur la vie chez une femme atteinte\**

\* <https://www.canrisk.org/>

- La présence d'ATCD familiaux de cancers du sein dont un au moins au 1<sup>er</sup> degré, augmente le risque de cancer du sein
- Cette augmentation est à pondérer en fonction de l'histoire familiale (le nombre de cas, les âges aux diagnostics), la présence d'apparentées indemnes et leur âge ou branche masculine, le résultat d'une analyse génétique à jour (panel HBOC) chez le meilleur cas index de la famille ou non)
- Les modalités de surveillance sont à discuter selon le contexte personnel :
  - Le risque estimé à 5 ans et au cours de la vie
  - L'âge de la patiente
  - La densité mammaire
  - ATCD personnel de cancer du sein ou de lésion à risque (atypie, CLIS)
  - Le terrain (autres comorbidités)
- La surveillance est proposée au décours d'une consultation d'oncogénétique, et éventuellement en RCP, et à ré-évaluer régulièrement (au plus tard tous les 5-10 ans)

# Estimation du risque de cancer du sein dans un contexte familial et suivi d'une femme indemne

- La catégorie de risque évolue au cours de la vie et doit être ré-évaluée régulièrement
- En cas d'indication de suivi par imagerie avant 35 ans, l'IRM est un examen à privilégier
- La poursuite de l'IRM au-delà de l'âge recommandé peut se discuter, en particulier si densité de type D
- L'âge de début de la surveillance doit être discuté en RCP
- Les catégories de risque sont indicatives, **l'utilisation combinée du risque cumulé et à 5 ans est encouragée**, en prenant en considération les limites des modèles de risque
- Le risque cumulé de cancer du sein sur la vie à partir 20 ans peut être une aide : **on considérera alors le risque de 20-40% comme élevé, et >40% comme très élevé**

		Âge de la consultante (ans)				
Catégorie de risque	Risque de cancer du sein invasif à 5 ans*	30-35	35-50	50-65	65 -74	>74
Modéré	≤1,7 %				Mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie / 2 ans	
Élevé	>1,7 et < 4%	IRM + Mammographie (1 incidence/sein) +/- échographie / an	Mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie / an	-Mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie / 2 ans -Possibilité de poursuivre mammographie/an (en particulier si risque à 5 ans ≥2,5%)		
Très élevé	≥4%	IRM + Mammographie (1 incidence/sein) +/- échographie / an			Mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie / an	

Demande de mastectomie prophylactique : RCP commune Gustave Roussy/Curie systématique ; a priori non recevable si risque cumulé de cancer du sein ≤30-35%

\*selon Canrisk

Définition du risque très élevé selon âge au diagnostic et PPA  $\geq 40\%$  (modèle de Claus) ou risque cumulé controlatéral  $\geq 25\%$  selon Canrisk

## Surveillance radiologique

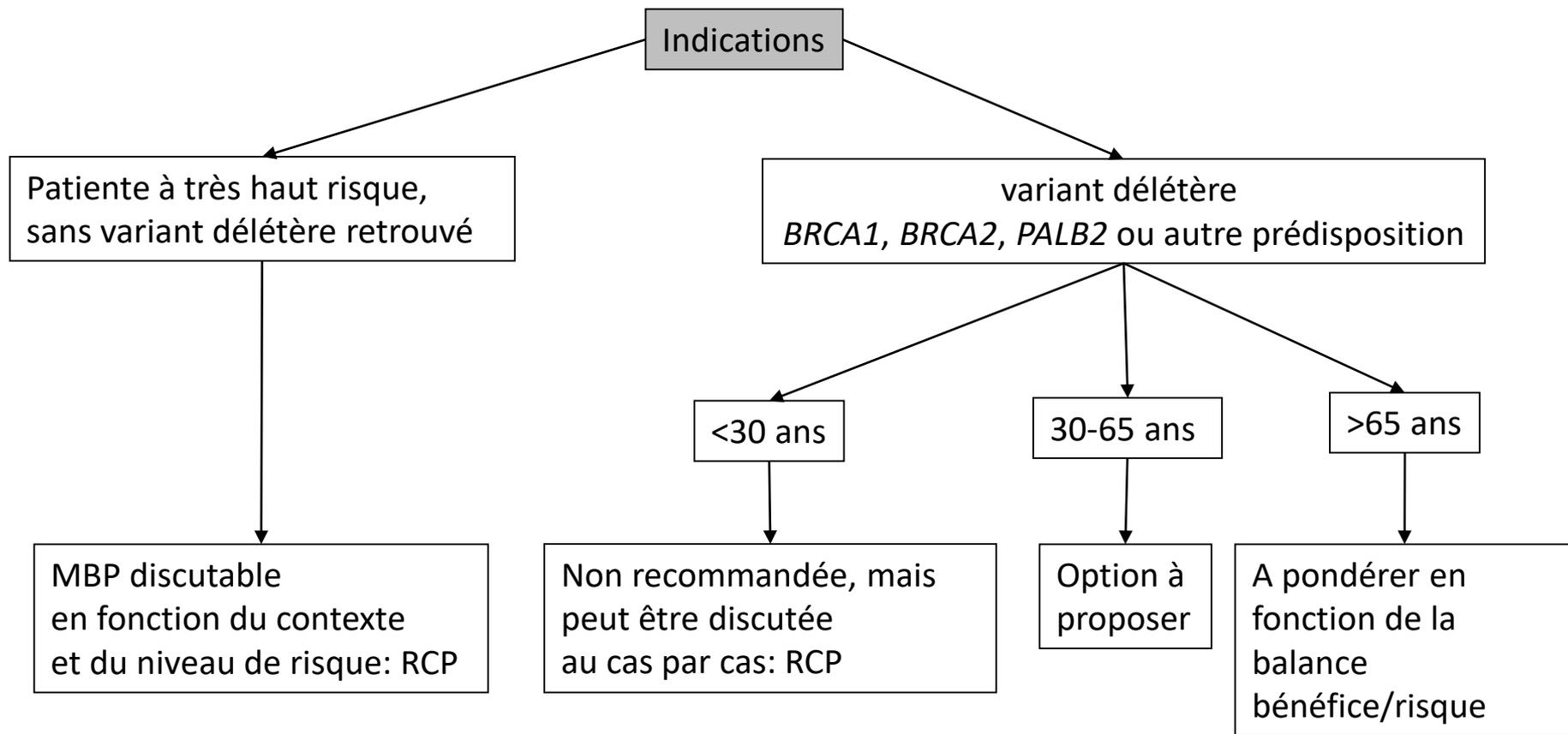
<b>ATCD de cancer du sein</b>	IRM + mammographie bilatérale (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire annuelles Arrêt de l'IRM dès que le risque cumulé $< 25\%$ , généralement après 50 ans  Puis mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire annuelle <i>Poursuite de l'IRM à discuter si densité type D</i>
<b>Mastectomie bilatérale</b> avec ou sans reconstruction	Surveillance par examen clinique seul tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuelle (cf. Senorif 2021-2022) Échographie des parois et creux axillaires annuelle, à l'appréciation du clinicien

## Discussion chirurgie prophylactique mammaire du sein traité (après tumorectomie) et/ou controlatérale recevable

- Le délai entre ces chirurgies (la chirurgie thérapeutique et la chirurgie prophylactique) doit être pondéré en fonction du risque oncologique, et l'âge de la patiente doit être pris en compte.
- Importance d'une discussion multidisciplinaire et discussion avec patiente (différencier risque oncologique et risque d'un nouveau cancer controlatéral). Accompagnement psychologique indispensable.

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.45)

Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.46-47)



**La MBP est une option de prise en charge: a priori pas avant l'âge de 30 ans**

## *IV : Situation particulière: femmes ayant un cancer du sein < 35 ans, sans prédisposition génétique identifiée*

---

- La présence d'ATCD familiaux de cancers du sein dont un au moins au 1<sup>er</sup> degré, augmente le risque de cancer du sein
- **Il n'existe pas de données disponibles sur l'impact du jeune âge au diagnostic sur ce risque (plus élevé si cas jeune?)**
- Il est important de différencier risque relatif et risque absolu
- Les outils d'estimation du risque pour les apparentées sont à interpréter avec prudence (ex : Canrisk)
  
- Les modalités de surveillance sont à discuter selon le contexte personnel :
  - Le risque estimé à 5 ans et au cours de la vie
  - L'âge de la patiente
  - La densité mammaire
  - L'ATCD personnel de lésion à risque (atypie, CLIS)
  - Le terrain (autres comorbidités)
  
- **La sensibilité et la spécificité des examens d'imagerie doivent être intégrées dans le choix de la surveillance, qui ne doit pas être basée uniquement sur le niveau de risque**
- La surveillance est proposée au décours d'une consultation d'oncogénétique, et éventuellement en RCP, et à ré-évaluer régulièrement (au plus tard tous les 10 ans)

## Surveillance radiologique

Pendant 5 ans après le diagnostic et jusqu'à 35 ans

**IRM mammaire** associée à la mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire annuelle

> 5 ans du diagnostic et >35 ans

Mammographie (2 incidences/sein) + échographie mammaire annuelles  
*Poursuite de l'IRM à discuter si densité type D*

## Discussion chirurgie prophylactique mammaire du sein traité (après tumorectomie) et/ou controlatérale

- La chirurgie prophylactique n'est a priori pas une option dans la prise en charge
- Néanmoins, cette demande peut être recevable du fait du très jeune âge au diagnostic de la patiente (**risque cumulé de cancer du sein controlatéral important et non le risque annuel**)
- Importance d'une discussion multidisciplinaire et discussion avec la patiente (différencier risque oncologique, en particulier métastatique, et risque d'un nouveau cancer controlatéral, absence de bénéfice en survie globale démontré), sans urgence. Accompagnement psychologique indispensable.
- Si retenue: le délai entre les chirurgies (la chirurgie thérapeutique et la chirurgie prophylactique) doit être pondéré en fonction du risque oncologique, et l'âge de la patiente doit être pris en compte (cf annexe p.44).

- Le cancer du sein <35 ans est rare : 1124 cas en 2018 soit 0,02% des cas
- Il est important de différencier le risque relatif et le risque absolu
- Par exemple, la sœur âgée de 30 ans d'une femme atteinte d'un cancer du sein à 30 ans avec une analyse génétique négative aura un risque absolu de cancer du sein faible à 5 ans (0,6%) mais un risque relatif par rapport à une femme du même âge multiplié par 3 (0,2% de risque de cancer du sein à 35 ans en population générale)\*

## **Malgré un risque absolu faible, une surveillance radiologique peut se discuter devant :**

- La rareté de la situation
- La performance des outils de dépistage
- Le bénéfice en particulier alors que le sous-type histologique des femmes jeunes est plus souvent proliférant (augmentation proportion de cancers du sein triple négatif, Her2 +++)
- À mettre en balance avec le risque du suivi (faux positifs)
- En cas d'indication de suivi par imagerie avant 35 ans, l'IRM est un examen à privilégier

## **En cas de proposition de surveillance, dans le cadre d'une discussion médical partagée, pour les apparentées au 1<sup>er</sup> degré (sœurs)**

Surveillance radiologique mammaire à débiter autour de l'âge au diagnostic du cas index par

<b>Avant 30 ans</b>	IRM mammaire +/- échographie mammaire annuelle
<b>De 30 à 35 ans</b>	IRM mammaire + mammographie (1 incidence oblique externe/sein) +/- échographie mammaire annuelle
<b>&gt; 35 ans</b>	Mammographie (2 incidences/sein) +/- échographie mammaire annuelle

## **Modalités de surveillance à rediscuter au plus tard tous les 10 ans**

Pour les filles de cette femme atteinte < 35 ans : à réévaluer à l'avenir en fonction de l'évolution de nos connaissances

\*estimation faite avec Canrisk

## *VI : Prise en charge mammaire d'une femme ayant un antécédent d'irradiation thoracique*

---

# Prise en charge mammaire en cas d'irradiation thoracique avant l'âge de 30 ans

L'irradiation thoracique, donc possiblement mammaire, est un facteur de risque de cancer du sein à long terme, dont le niveau est à préciser selon l'âge lors du traitement et le type d'irradiation (technique ; champ/volumes cibles : mantelet, médiastin, autre ; dose). La corrélation entre la dose thoracique/mammaire et le risque de cancer du sein reste néanmoins imprécise.

<p><b>Surveillance clinique</b></p>	<p>Examen annuel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation</li> <li>- au plus tôt à 20 ans</li> </ul>
<p><b>Surveillance radiologique annuelle</b></p>	<p><b>IRM mammaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation</li> <li>- au plus tôt à 25 ans</li> </ul> <p>+ <b>mammographie</b> (une incidence oblique/sein) à partir de 30 ans +/- échographie mammaire</p> <p><b>Sans limite de durée</b></p>
<p><b>Mastectomie prophylactique bilatérale</b></p>	<p><b>Acceptable</b> dans le contexte d'un antécédent d'irradiation à risque très élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En fonction du volume irradié et de la dose (dose moyenne thoracique/mammaire &gt;10 Gy)</li> <li>- En fonction de l'âge lors de la radiothérapie (&lt; 30 ans), et de la durée d'activité ovarienne</li> <li>- À pondérer en fonction de l'âge et des comorbidités notamment cardio-vasculaires</li> </ul>

**Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.45)**

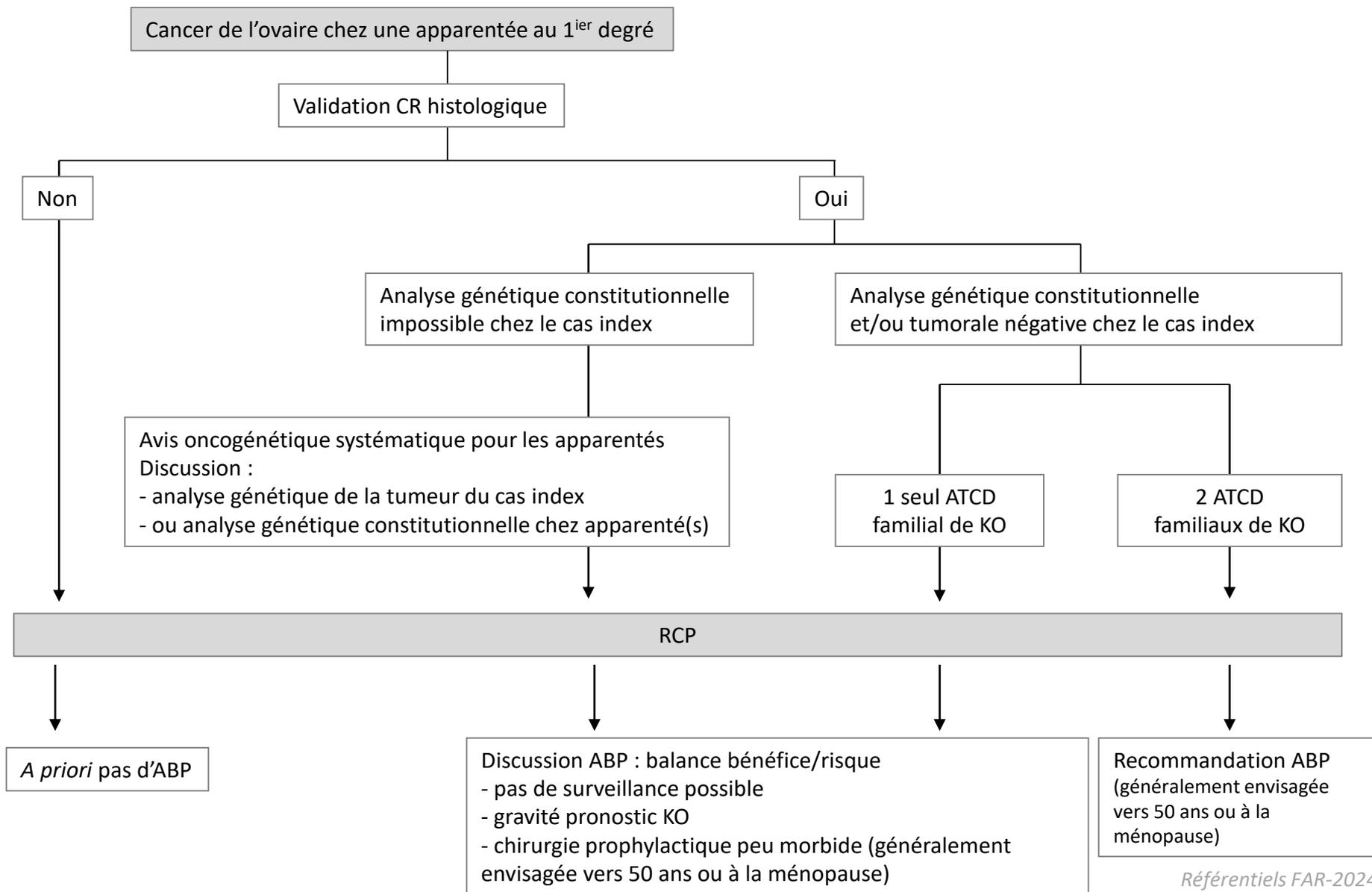
**Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.46-47)**

<b>Si irradiation thoracique haute dose (&gt;10Gy) entre 30 et 40 ans</b>	
<b>Surveillance clinique</b>	Examen annuel dès la fin de l'irradiation
<b>Surveillance radiologique annuelle</b>	<b>Absence d'indication de l'IRM mammaire</b> <b>Mammographie (2 incidences/sein) à partir de 30 ans +/- échographie mammaire</b> <b>Sans limite de durée</b>
<b>Mastectomie prophylactique bilatérale</b>	<b>Non recevable dans ce contexte</b>

***VI : Prise en charge d'une apparentée d'une femme  
ayant eu un cancer de l'ovaire sans prédisposition  
génétique identifiée***

---

# Prise en charge des apparentées au premier degré d'une femme ayant eu un cancer de l'ovaire (KO)



<b>Histoire familiale</b>	<p>Cancer de l'ovaire chez l'apparentée :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- âge au diagnostic</li><li>- type histologique du cancer de l'ovaire (ne concerne que les <b>tumeurs épithéliales de haut grade</b>)</li><li>- disponibilité d'une analyse génétique constitutionnelle et/ou tumorale complète</li><li>- Autres ATCDs familiaux de cancers (ex: cancer du sein : âges au diagnostics, histologie...)</li></ul>
<b>Personne concernée</b>	<p>Âge Statut de la ménopause Comorbidités</p>

## Décision médicale partagée avec la patiente : balance bénéfique/risque

- Peu d'estimations du risque de cancer de l'ovaire pour les apparentées
- Pas de dépistage du cancer de l'ovaire possible et efficace
- Gravité du pronostic d'un cancer de l'ovaire
- Chirurgie de prévention à morbidité faible

## *Annexes*

---

## Modalités du suivi clinique des femmes à très haut risque

<b>Place de l'autopalpation mammaire</b>
<p>En population générale, pas de bénéfice démontré à l'autopalpation sur la mortalité par cancer du sein et augmentation du taux de faux positifs.</p> <p>Pas de données spécifiques pour les femmes à très haut risque.</p>
<p><b>Information sur les symptômes devant alerter</b> (« breast awareness ») : modification de la peau ou du mamelon, palpation d'un nodule, apparition d'une rétraction mamelonnaire.</p>
<p>Recommandation d'examen clinique mammaire tous les ans de 20 à 30 ans puis tous les 6 mois (cf p.10).</p>

## Concernant l'imagerie annuelle\*

Vérifier l'absence de contre-indication à l'IRM (attention aux expandeurs).

En cas de contre-indication à l'IRM, indication de mammographie (2 incidences/sein) + échographie et discuter de l'usage ponctuel de l'angio-mammographie en cas d'anomalies à explorer.

**L'IRM mammaire est réalisée en premier** (examen le plus sensible), suivie de la mammographie +/- échographie mammaire.

L'IRM doit idéalement être programmée en 1<sup>ère</sup> partie de cycle (si possible la 2<sup>ème</sup> semaine).

L'IRM mammaire sera réalisée jusqu'à 65 ans (la poursuite de l'IRM peut se discuter si la densité mammaire est élevée : type D ou dans les cas particuliers détaillés dans les diapos spécifiques ; ex : CDH1)

Pour la mammographie, **une seule incidence (oblique externe)** par sein est réalisée chez les indemnes tant que l'IRM est faite et classée ACR1 (normale) ou ACR2 (bénigne).

**La tomosynthèse n'est pas indiquée dans ce suivi, tant que l'IRM mammaire est faite.**

L'échographie n'apporte pas de valeur ajoutée si IRM normale ou bénigne ; faite à la discrétion du radiologue

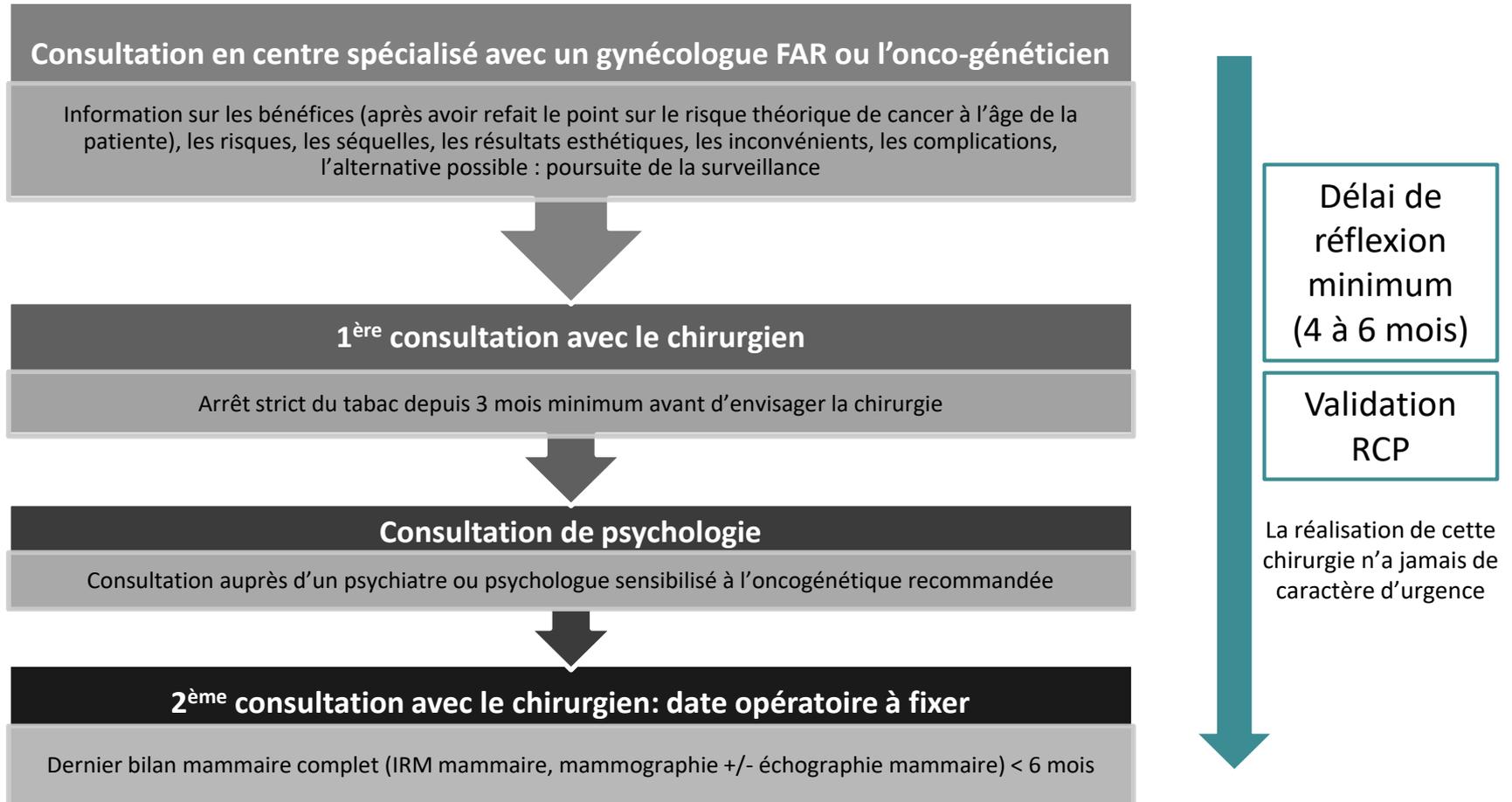
En cas de suivi **sans** IRM, la mammographie par tomosynthèse avec reconstruction 2D synthétique est à privilégier

Critères à respecter par la structure réalisant le bilan radiologique:

- Réaliser si possible l'ensemble des examens (IRM, mammographie +/- échographie) **dans une même structure**
- Sur une période n'excédant pas 2 mois
- 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 de bilan d'imagerie pendant l'allaitement, recommander une tétée ou de tirer le lait sur les deux seins avant les examens. Reprise de l'allaitement 4h après l'injection du sel de gadolinium (source : Le CRAT).

En cas d'anomalie clinique (ex : nodule palpé) dans l'intervalle des bilans d'imagerie annuels, prescription d'une échographie mammaire en 1<sup>ère</sup> intention



## Technique chirurgicale

- Chirurgien spécialisé en reconstruction, dans un centre expert multidisciplinaire où toutes les techniques de reconstruction peuvent être proposées

Si seins ptosés ou volumineux : favoriser une chirurgie en 2 temps :

- réduction du volume mammaire/cure de ptose
- à distance : mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate (réduction du taux de complications)

- Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM

Evaluation péri-opératoire de la PAM avec un prélèvement rétro-PAM doit être réalisé pour étude histologique définitive  
Pas d'indication à réaliser un prélèvement du ganglion sentinelle

- Reconstruction immédiate ou différée, ou sans reconstruction, en fonction du choix de la patiente
- Techniques de reconstruction mammaire : pose d'implants ou par lambeau, le plus souvent libre avec épargne musculaire afin de limiter les conséquences fonctionnelles (techniques en fonction de la morphologie et des antécédents de la patientes : bénéfique /risque en regard des comorbidités), ou par lambeau pédiculé ou lipofillings.

La patiente doit être informée que la réalisation complète d'une reconstruction nécessitera très souvent plusieurs temps opératoires

Avant l'annexectomie prophylactique	
<b>Indication</b>	Doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'hystérectomie systématique n'est pas recommandée.
<b>Information de la patiente</b>	Sur les avantages, inconvénients, limites (risque résiduel de cancer du péritoine) et conséquences hormonales.
<b>Consultation auprès d'un psychiatre ou psychologue</b>	Conseillée chez les femmes non ménopausées, et proposée pour l'ensemble des femmes.
<b>Bilan avant annexectomie</b>	Échographie pelvienne endo-vaginale normale de moins de 3 mois + dosage de CA125.

Technique chirurgicale	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annexectomie bilatérale par laparoscopie</li> <li>• Extraction systématiquement réalisée sous la protection d'un sac endoscopique (risque de cancers occultes)</li> <li>• Exploration du péritoine systématique et complète, les prélèvements péritonéaux systématiques ne sont pas recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique, toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique.</li> <li>• Pièce opératoire doit faire l'objet d'un protocole d'étude histologique exhaustif (inclusion en totalité des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM)</li> <li>• En cas de découverte d'un cancer de l'ovaire occulte, ré-intervention à programmer rapidement suivant la première intervention.</li> </ul>	

Surveillance après annexectomie prophylactique	
<b>Surveillance clinique</b>	Suivi habituel en cas de conservation utérine
<b>Imagerie</b>	Aucune imagerie systématique recommandée

## En cas de refus de l'ABP

La surveillance par échographie pelvienne et/ou CA125 n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la diminution de la mortalité par cancer de l'ovaire

Elle peut être discutée en expliquant à la patiente les limites de ce suivi

Ce suivi débuterait à partir de l'âge de la recommandation de l'ABP

La discussion doit être renouvelée annuellement, en informant sur le risque annuel de cancer de l'ovaire (par exemple entre 51 et 60 ans : 1,2%/an pour *BRCA1*, et 0,7%/an pour *BRCA2*)

## Place de la fimbriectomie

- Les données sur la place de la fimbriectomie sont encore insuffisantes pour la recommander
- Une étude sur 121 patientes, porteuses d'un variant pathogène de *BRCA1* ou *BRCA2* ou avec une histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire au premier degré, ne retrouve pas de cas de cancer de l'ovaire, après un suivi de médian de 7,3 ans (*Leblanc et al, Cancers, 2023*)
- Encourager la participation à un essai clinique
- En cas de refus d'ABP, cela peut être envisagé hors protocole en concertation avec la patiente à l'âge où l'ABP est recommandée

Périodes particulières du parcours 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 À envisager pour l'ensemble des patientes
<b>Décision de mastectomie prophylactique</b>	<b>Consultation recommandée</b> et systématiquement proposée pour toutes les patientes
Post chirurgie prophylactique	Suivi possible
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. Évaluer l'éventuel décalage entre le risque réel lié à la prédisposition génétique et le risque perçu par la patiente. Évaluer 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.
Accompagnement 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. 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). Et accompagnement post chirurgie prophylactique.

- Proposition d'annexectomie bilatérale prophylactique à la ménopause ou au plus tard à 55 ans si non ménopausée pour les femmes porteuses d'une altération de *PALB2* car identification d'un risque modéré de cancer de l'ovaire après 60 ans.
- Modification des indications de consultations d'oncogénétique en urgence ou dans un délai classique (cf liste des indications, p.5-6)
- Pour les femmes porteuses indemnes d'une altération délétère de *CDH1* : ajout de mammographie annuelle à l'IRM qu'à partir de 40 ans
- Pour les hommes porteurs indemnes d'une altération délétère *BRCA1/BRCA2/PALB2* : pas d'indication à un suivi par imagerie mammaire, information sur les signes d'alerte devant faire consulter
- Les données sur la place de la fimbriectomie sont encore insuffisantes pour la recommander

## ***Pour toutes questions***

### **Une demande d'avis peut être adressée aux équipes d'oncogénétique**

- Institut Curie - 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 [messagerie.far@curie.fr](mailto:messagerie.far@curie.fr)

- Institut Curie - 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 ou [genetique.sc@curie.fr](mailto:genetique.sc@curie.fr)

- Gustave Roussy : Secrétariat d'oncogénétique, Gustave Roussy , 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif

Tel : 01 42 11 51 78. ou 01 42 11 64 34 ou 01 42 11 64 35

Programme Interception : 01 42 11 23 75