

Discussion sur les risques liés aux mutations BRCA2

Les mutations germinales de BRCA2 confèrent essentiellement des risques chez les femmes. Cancers du sein et cancers de l'ovaire constituent les principaux risques observés chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2.

Les hommes porteurs d'une mutation BRCA2 présentent également un excès de risque tumoral, mais les risques sont beaucoup plus faibles. Le premier risque touche la prostate, avec un risque cumulé de cancer de la prostate de l'ordre de $\approx 20\%$ au cours de la vie entière. Le second risque touche le sein, avec un risque cumulé de cancer du sein qui atteint $\approx 6-8\%$ au cours de la vie entière.

Chez les hommes et les femmes, un petit excès de risque des cancers suivants a été observé : cancer de l'estomac, cancer du pancréas, mélanome, leucémies et lymphomes. Statistiquement significatifs à l'échelle de la population, ces derniers risques ne signifient pour les individus porteurs d'une mutation BRCA2 qu'un risque cumulé de quelques pourcents au cours de la vie entière chez les individus porteurs d'une mutation BRCA2. Pris isolément, ces cancers n'ont donc qu'un lien très faible avec les mutations BRCA2. La présence d'un ou plusieurs de ces cancers oriente le médecin vers l'hypothèse d'une mutation BRCA2 dans une famille touchée par de nombreux cas de cancers du sein et/ou de l'ovaire.

A. Je vous ai exposé les risques associés aux mutations germinales de BRCA2 (le risque cumulé de cancer du sein atteint $\approx 80\%$ à l'âge de 80 ans et risque cumulé de cancer de l'ovaire $\approx 20\%$) et vous ai présenté les méthodes aujourd'hui envisageables pour faire face à ces risques ainsi que leurs limites. J'insiste sur le fait que je vous donne exprès les pires des estimations et que risque élevé n'est pas du tout synonyme de cancer.

Concernant le risque de cancer du sein, il est bien évident et bien établi que la mastectomie bilatérale prophylactique donne les meilleurs résultats en termes de diminution du risque tumoral, mais cela au prix de lourdes séquelles avec perte irréversible de la sensibilité des mamelons quelle que soit la technique utilisée.

L'alternative à la chirurgie est le dépistage : grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie, une surveillance étroite permet aujourd'hui de diagnostiquer un éventuel cancer du sein à un stade très précoce dans l'immense majorité des cas. Le diagnostic précoce d'un cancer du sein permet de le soigner avec une probabilité de guérison très élevée tout en conservant le sein.

Concernant le risque de cancer de l'ovaire, la salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique sera la seule mesure de prévention envisageable si le test montre que vous êtes porteuse. Si vous étiez testée porteuse de la mutation, je vous recommanderais d'envisager cette chirurgie sans urgence mais sans délai inutile puisque vous êtes tout à fait certaine de ne plus avoir de désir de grossesse. Les raisons d'une telle recommandation sont les suivantes :

- 1) le risque de cancer de l'ovaire atteint 20% au cours de la vie entière chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2 ;
- 2) le risque total de développer un cancer de l'ovaire avant l'âge de 50 ans atteint 3% ;
- 3) le cancer de l'ovaire est un cancer de mauvais pronostic car diagnostiqué dans la majorité des cas à un stade avancé ;
- 4) il est démontré que le dépistage du cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA a un intérêt nul ou presque avec une survie à 10 ans estimée à 36% chez les femmes développant un cancer de

l'ovaire sous surveillance associant échographie annuelle par voie transvaginale et dosage du Ca .125 (Evans et al. *J Med Genet* 2009) ;

- 5) le risque de carcinose péritonéale après ovariectomie bilatérale prophylactique est très faible, de l'ordre de 1% ;
- 6) indépendamment de la mise à l'abri du risque de cancer ovarien, cette intervention a un **autre intérêt majeur** chez les femmes non ménopausées porteuses d'une mutation BRCA1 : elle diminue de moitié le risque de cancer du sein ;
- 7) l'ovariectomie prophylactique est parfaitement envisageable sous coelioscopie avec un risque opératoire minime. La mutation BRCA1 ne constitue pas en soi une indication d'hystérectomie totale, mais ce geste peut bien sûr être discuté dans les cas suivants : pathologie utérine associée, désir de ne plus continuer à s'astreindre à la surveillance utérine nécessaire, désir de mettre en route un traitement hormonal de substitution à base d'oestrogènes seuls ;
- 8) bien que cela puisse indiscutablement paraître étonnant, il est aujourd'hui bien établi qu'un traitement hormonal de substitution (THS) de la ménopause ne serait pas contre-indiqué (il n'abolirait pas le bénéfice de l'ovariectomie sur la diminution du risque mammaire.)