

Quels risques, pour quelles femmes ? Estimation du risque individuel de cancer du sein : quel avenir pour les modèles de calcul de risque en pratique clinique ?

Estimation of individual breast cancer risk: what future for risk estimation models in clinical practice?

Mots-clés : Calcul de risque – Cancer du sein – Modèles prédictifs – *BRCA1* – *BRCA2*.

Keywords: Risk estimation – Breast cancer – Predictive models – *BRCA1* – *BRCA2*.

A. de Pauw*, D. Stoppa-Lyonnet^{*,**}, N. Andrieu^{***}, B. Asselain^{***}

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2005, près de 50 000 nouveaux cas étaient diagnostiqués en France [1]. Le risque de cancer du sein dans la population générale féminine cumulé sur la vie est de l'ordre de 10-12 %. De nombreux facteurs associés au cancer du sein ont été retrouvés, avec des effets sur le risque plus ou moins importants : ils peuvent être environnementaux (mode de vie, obésité, radiations ionisantes, tabagisme), liés à la vie reproductive (âge aux premières règles, âge à la première grossesse, nombre de grossesses, allaitement, âge à la ménopause...), hormonaux (contraceptifs, traitement hormonal de la ménopause), familiaux/génétiques, etc. L'effet le plus important sur le risque de cancer du sein, outre celui d'une forte densité mammaire, est celui d'une histoire familiale de cancer du sein. Une part de cet effet est expliquée par la transmission des gènes de prédisposition découverts en 1994-1995 : *BRCA1* et *BRCA2* [2, 3].

Depuis maintenant une quinzaine d'années, des études moléculaires des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à visée diagnostique sont proposées aux patientes ayant une histoire

* Service de génétique oncologique, institut Curie (hôpital), Paris.

** INSERM U830, institut Curie (centre de recherche), Paris et université René-Descartes, Paris.

*** INSERM U900, institut Curie (centre de recherche), Paris ; Service de biostatistiques, institut Curie (hôpital), Paris ; École des Mines de Paris, Fontainebleau.

personnelle et/ou familiale évocatrice d'une prédisposition génétique majeure (âge jeune au diagnostic, multiplicité des cas de cancer du sein dans la famille...). Ces deux gènes sont impliqués pour une très faible proportion des cancers du sein, probablement moins de 5%. Ces diagnostics moléculaires sont importants, car ils permettent aux apparentés de connaître leur statut vis-à-vis de la mutation identifiée dans la famille et d'adapter ainsi au mieux leur surveillance médicale. Les mutations constitutionnelles délétères de ces gènes augmentent également le risque de cancer de l'ovaire. Les risques de cancer du sein et de l'ovaire à l'âge de 70 ans sont de l'ordre de 65 % et 39 % respectivement en cas de mutation du gène *BRCA1* et de l'ordre de 45 % et 11 % respectivement en cas de mutation du gène *BRCA2* [4]. Les mutations du gène *BRCA2* pourraient, dans une moindre mesure, augmenter le risque de cancer de la prostate, du pancréas, voire de mélanome cutané [5].

D'autres gènes augmentent plus modérément le risque de cancer du sein lorsqu'ils sont altérés : il s'agit par exemple des mutations des gènes *ATM*, *TP53*, *PTEN*, *CHEK2*, *STK11*. Plus récemment, il a été montré que des SNPs pouvaient modifier le risque de cancer du sein de façon extrêmement modérée, augmentant le risque d'un facteur de 1,2 par rapport à celui de la population générale [6]. La connaissance de ces SNPs pourrait venir s'intégrer à terme dans la prise en compte du risque génétique dans des familles avec mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. En effet, compte tenu du risque élevé associé à une mutation sur un de ces gènes, une modification de ce risque, même modeste, implique une modification significative du risque absolu.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses équipes ont proposé des modèles pour estimer le risque individuel de cancer du sein ou de l'ovaire. Ces recherches ont abouti au développement de plusieurs modèles de calcul de risque, dans lesquels l'histoire familiale est un facteur pris en compte de façon constante, mais modélisé différemment. Ces modèles intègrent d'autres facteurs, variables d'un modèle à l'autre, comme des antécédents autres que les cancers du sein et de l'ovaire, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse, l'indice de masse corporelle, les antécédents de tumeurs bénignes du sein, etc. Ces modèles sont également adaptés pour calculer le risque de cancer du sein ou de l'ovaire des femmes pour lesquelles aucune mutation constitutionnelle délétère de *BRCA1* ou *BRCA2* n'a été identifiée, ou pour lesquelles aucune étude génétique n'a été réalisée. Ces calculs de risque peuvent être très utiles pour la pratique clinique, car ils devraient permettre de définir des seuils de risque pour lesquels des stratégies de dépistage et/ou des traitements prophylactiques mammaires ou ovariens seront définis.

Nous développons dans cet article les modèles de calcul de risque qui sont les plus utilisés aujourd'hui. Certains de ces modèles permettent non seulement d'estimer le risque de cancer du sein ou de l'ovaire, mais également de calculer la probabilité d'être porteur d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. Cette seconde problématique sera peu abordée ici. Nous illustrerons donc les similarités et les différences de ces modèles pour le calcul des risques de développer un cancer du sein.

Le modèle historique de Gail

Les premiers modèles incluent les antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire de façon qualitative, c'est-à-dire sans prendre en compte la transmission d'un éventuel gène de susceptibilité.

Le modèle de Gail, historiquement le premier modèle proposé en 1989 [7], qui a été établi à partir des données d'une grande étude cas-témoins (Breast Cancer Detection Demonstration Project, BCDDP), inclut le nombre de cancers du sein parmi les apparentées du premier degré en trois classes ($0, 1 \geq 2$). Ce modèle intègre également dans un modèle logistique l'âge à la consultation, l'âge aux premières règles, l'âge à la première grossesse menée à terme, le nombre de biopsies mammaires pratiquées et les antécédents d'hyperplasie atypique.

Ce modèle est d'utilisation très simple et immédiate, mais il ne permet pas de prendre en compte toutes les situations familiales. En effet, les schémas familiaux possibles sont relativement peu nombreux, ne prenant en compte que des éléments très résumés de l'histoire familiale ($0, 1$ ou ≥ 2 apparentés atteints).

Prise en compte du mode de transmission des facteurs familiaux/génétiques

Les modèles développés plus récemment intègrent les connaissances sur la transmission des facteurs génétiques. Cette nouvelle génération de modèles de calcul de risque nécessite, dans un premier temps, d'estimer les paramètres génétiques relatifs à la transmission des gènes, identifiés ou non, et, dans un deuxième temps, de fabriquer, à partir de ces estimations, un outil mathématique capable de calculer un risque. Les paramètres génétiques à définir pour le calcul de risque sont donc le nombre d'allèles, leur mode de transmission (autosomique, dominante, récessive...), leur fréquence et les pénétrances. L'utilisation de ces modèles est plus complexe et plus longue, car ils nécessitent de restituer l'histoire familiale de la personne dont on veut calculer le risque de cancer de la manière la plus complète possible.

Le modèle de Claus

Le premier modèle génétique a été développé au début des années 1990, avant même l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, par l'équipe d'Elisabeth Claus [8]. Une analyse de ségrégation¹ a permis de définir les paramètres du modèle de Claus. L'analyse a été réalisée à partir des mères et des sœurs des cas de l'étude CASH (étude cas-témoins conduite par le Center for Disease Control et composée de 4 730 femmes atteintes de cancer du sein entre 20 et 54 ans non sélectionnées sur leur histoire

1. L'analyse de ségrégation est la première étape nécessaire pour déterminer, à partir de données familiales, le mode de transmission d'un phénotype. Le principe général de cette méthode est de déterminer, par des tests statistiques, le mode de transmission expliquant le mieux les distributions familiales observées du phénotype étudié.

familiale, et 4 688 témoins). L'analyse a montré que le modèle qui explique le mieux la transmission du cancer du sein dans ces familles nucléaires est la transmission d'un gène sous mode autosomique dominant avec forte pénétrance (les individus porteurs des mutations de ce gène ont un risque élevé de cancer) et dont les mutations dans la population générale sont rares ($q = 0,33\%$). Plusieurs logiciels ont été développés pour calculer les risques de cancer selon le modèle de Claus².

Les versions récentes du modèle de Claus (disponibles en ligne) permettent d'estimer les risques tumoraux en risques absolu et relatif pour une année sur une période de 10 ans ou plus. Elles prennent en compte le nombre de cas dans la famille, leur répartition dans les deux branches parentales, les âges au diagnostic et les âges des femmes indemnes. Elles ne prennent pas en compte la bilatéralité des cancers du sein, ni les antécédents de cancer de l'ovaire, ni les cancers du sein apparus chez des apparentés masculins³.

Notons que de ce modèle ont également été dérivées des tables de risque de cancer du sein [9] permettant de définir, comme le modèle de Gail, un risque de cancer du sein d'une femme à un âge donné dans des situations familiales très simples. Ces tables sont faciles d'utilisation (simple lecture), mais les situations familiales proposées sont peu nombreuses.

Le modèle BRCAPRO

Lorsque Parmigiani et al. ont développé le modèle BRCAPRO⁴ en 1998 [10], leur objectif était de proposer un modèle capable d'estimer la probabilité pour un individu, avec une histoire familiale donnée, d'être porteur d'une mutation *BRCA1* et *BRCA2*. Les modèles précédents étaient capables de prédire un risque de cancer, mais seules des tables de prévalence étaient disponibles pour estimer la probabilité d'être porteur d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*. L'histoire familiale du premier ou deuxième degré, les individus atteints de cancer du sein ou de l'ovaire, les cancers multiples, les cancers du sein chez l'homme, les âges au diagnostic, mais également les âges aux dernières nouvelles des individus indemnes de cancer sont pris en compte pour l'estimation de ces probabilités. Le modèle génétique sous-jacent correspond à la transmission de deux gènes, *BRCA1* et *BRCA2*, selon un mode autosomique dominant qui expliquerait la totalité des histoires familiales de cancer du sein et de l'ovaire. Tous les cancers du sein ne s'expliquant pas par ces deux gènes sont considérés

2. Le modèle de Claus est à la disposition des utilisateurs via le logiciel Cyrillic 2 (www.cyrillicsoftware.com/products/cy2bcanc.htm). Ce modèle est également disponible sur l'interface Cancer-Gène développée par l'Université du Texas (www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene). Cette interface propose de calculer, entre autres, les risques de cancer du sein selon le modèle de Claus, mais également selon le modèle BRCAPRO.

3. Le modèle de Claus utilisé à l'institut Curie est un modèle modifié qui prend en compte les cancers de l'ovaire et les cancers du sein chez des apparentés de sexe masculin, sans prendre en compte les âges au diagnostic. Il prend en compte, par ailleurs, toute structure familiale.

4. Le logiciel du modèle BRCAPRO est distribué gratuitement par le package Cancer-Gène développé par l'Université du Texas, ainsi que d'autres interfaces comme R. Package Bayes-Mendel, Cyrillic.

comme sporadiques (c'est-à-dire non familiaux). Il s'agit d'une limite importante de ce modèle, car *BRCA1* et *BRCA2* n'expliquent qu'une part des cancers du sein familiaux. La fréquence des individus porteurs des mutations de ces gènes peut être fixée par l'utilisateur. Elle est fonction de l'appartenance à la population de l'individu auquel on s'intéresse. Le modèle utilise des estimations de pénétrance et de prévalence déjà publiées.

Le modèle BRCAPRO permet maintenant d'extrapoler les risques cumulés de cancer du sein à partir des probabilités d'être porteur d'une mutation.

Le modèle BOADICEA

Le modèle BOADICEA⁵ (*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*) a été développé en 2002 [11] par Antoniou dans l'équipe anglaise d'Easton. Il permet notamment de calculer le risque de cancer du sein, mais aussi de l'ovaire. Les paramètres de ce modèle ont, comme pour le modèle de Claus, été dérivés d'analyses de ségrégation effectuées sur différentes études de population de cancer du sein et de l'ovaire (dont l'étude SEARCH, la UK National Case-Control Study, la Manchester Study, les familles de la méta-analyse de 2003 comprenant 22 études de population). L'ensemble des données regroupe 2 785 familles, dont 301 porteuses d'une mutation de *BRCA1* et 236 porteuses de mutation de *BRCA2*.

Le modèle génétique issu de ces analyses inclut les effets de *BRCA1* et *BRCA2* et les effets d'une composante polygénique (c'est-à-dire plusieurs gènes ayant chacun un petit effet additif sur le risque de développer un cancer). Cette composante polygénique rend compte de facteurs génétiques non expliqués par *BRCA1* et *BRCA2*, c'est-à-dire non expliqués par des mutations de *BRCA1* ou *BRCA2*. Ce modèle permet aussi de calculer le risque de cancer du sein dans des familles avec mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* en prenant en compte la sévérité de l'histoire familiale par le nombre d'individus atteints dans la famille, ce qui peut illustrer l'effet de gènes modificateurs ou d'autres facteurs corrélés au sein d'une même famille. Alors que les autres modèles ne calculent que les risques pour des femmes indemnes de pathologie tumorale, ce modèle permet aussi de calculer le risque de second cancer.

Il permet d'estimer les risques tumoraux pour une année, sur une période de 5 ans et jusqu'à l'âge de 80 ans. Il prend en compte le nombre de cas dans la famille, les cancers du sein (unilatéraux ou bilatéraux) chez la femme et chez l'homme, les cancers de l'ovaire, de la prostate, du pancréas, et leur répartition selon les deux branches parentales, les âges au diagnostic, les âges aux dernières nouvelles des femmes indemnes ainsi que l'effet cohorte (le risque pour les femmes nées entre 1920 et 1929 n'est pas le même que pour celles nées après 1950). Il prend en compte les individus indemnes mais pas les facteurs de risque individuels.

5. Le modèle BOADICEA est accessible après enregistrement auprès de l'Université de Cambridge (www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html). La saisie des arbres généalogiques se déroule en ligne et les calculs sont réalisés sur le serveur de l'université.

Le modèle IBIS

Ce modèle⁶ a été développé en 2004 par l'équipe anglaise de Tyrer et Cuzick [12] pour les études d'hormonoprévention, en particulier pour l'étude IBIS (International Breast Intervention Study). Les auteurs utilisent une analyse de ségrégation basée sur le théorème de Bayes pour modéliser l'agrégation de cancers du sein de la population utilisée (cohorte des filles de femmes atteintes de cancer du sein).

Le modèle génétique sous-jacent prend en compte l'effet de deux locus : le premier comprend les gènes *BRCA1* (fréquence des individus porteurs de mutation : 0,11 %) et *BRCA2* (fréquence : 0,12 %) ; le second comprend un troisième gène (qui représenterait les effets de tous les autres gènes putatifs) à transmission autosomique dominante dont les mutations sont fréquentes (11 %) mais peu pénétrantes (24 % à 70 ans). Ce troisième gène expliquerait les agrégations familiales non liées à *BRCA1* et *BRCA2*, pour lesquels les pénétrances de cancer du sein et de l'ovaire utilisées sont celles de Narod [13] et Ford [14]. Pour le troisième gène, un modèle à risque proportionnel est utilisé pour déterminer les risques cumulés à un âge donné.

Ce modèle peut prendre en compte, comme les autres modèles précédemment cités, les données de l'histoire familiale (cancer du sein, cancer de l'ovaire, âge au diagnostic, cancer du sein bilatéral chez les apparentées de premier degré). Il permet également de prendre en compte des facteurs de risque individuels comme l'indice de masse corporelle (taille et poids), l'exposition aux œstrogènes endogènes (âge aux premières règles et âge à la ménopause), les antécédents de tumeur bénigne du sein (hyperplasie atypique, CLIS), la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme.

Le modèle calcule d'abord un risque de cancer pour un génotype donné. Les effets des autres facteurs de risque sont ensuite ajoutés selon un mode multiplicatif. Les risques relatifs utilisés sont ceux publiés dans la littérature (ex. : RR de 3-4 pour une patiente avec une hyperplasie atypique [15]).

Mise en situation

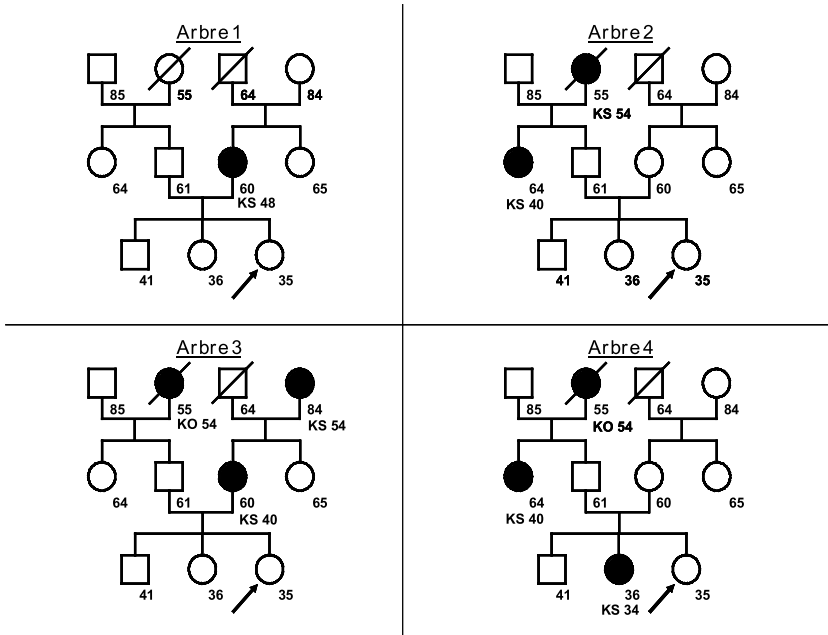
À titre d'illustration, nous nous sommes attachés à calculer les risques de cancer du sein dans quatre situations cliniques distinctes au moyen des quatre modèles suivants : modèle de Claus, BRCAPRO, BOADICEA, et IBIS. Les calculs ont été réalisés pour quatre proposantes d'origine caucasienne âgées de 35 ans et en bonne santé, mais avec une histoire familiale médicale différente (la structure familiale est néanmoins identique pour les quatre proposantes) [figure 1].

La mère de la première proposante a été prise en charge pour un adénocarcinome mammaire à l'âge de 48 ans. La deuxième a deux antécédents de cancer du sein au second degré : une tante paternelle atteinte à l'âge de 40 ans et une grand-mère paternelle atteinte à l'âge de 54 ans. La troisième proposante a des antécédents néoplasiques

6. Un programme interactif est disponible en contactant l'équipe d'IBIS (ibis@cancer.org.uk). Un fichier exécutable peut être téléchargé.

FIGURE 1. Dessin des quatre arbres généalogiques pour lesquels les risques de cancer du sein ont été calculés.

La proposante est symbolisée par une flèche. Un carré représente un homme, un rond une femme. Le noir schématise les patientes atteintes de néoplasie (KS : cancer du sein, KO : cancer de l'ovaire). Le chiffre sous chaque patiente correspond à l'âge courant, ou à l'âge au décès pour les individus barrés. Le chiffre à côté des KS ou KO correspond à l'âge au diagnostic.



mammaires et ovariens dans les deux branches parentales : sa mère et sa grand-mère maternelle ont eu un adénocarcinome mammaire, respectivement à 40 et 54 ans, et sa grand-mère paternelle a eu un adénocarcinome ovarien à 54 ans, dont elle est décédée à l'âge de 55 ans. La quatrième proposante a de lourds antécédents familiaux : sa sœur a eu un cancer du sein à 34 ans, une tante paternelle a aussi eu un cancer du sein à 40 ans et une grand-mère paternelle a eu un cancer de l'ovaire à 54 ans. Ces quatre profils correspondent à des risques allant a priori d'un risque modéré à un risque élevé de cancer, du simple fait de l'analyse familiale.

Enfin, nous avons souhaité ajouter des informations concernant les facteurs de risque personnels pour les intégrer dans le calcul selon le modèle IBIS (les trois autres modèles ne prenant en compte que les données de l'histoire familiale). Nous proposons quatre patientes mesurant 1,70 m, pesant 70 kg (IMC = 27,3), ayant eu leurs premières règles à un âge précoce (11 ans), nullipares, nulligestes et sans antécédent de ponction mammaire.

Résultats

Les résultats sont présentés dans la **figure 2**. Pour chaque situation, les risques estimés dans les quatre modèles sont représentés. Pour la proposante 1, les risques sont de 12,5 % pour le modèle de Claus, de 12,4 % pour le modèle BRCAPRO, de 13,8 % pour le modèle BOADICEA et de 15,0 % pour le modèle IBIS.

Pour la proposante 2, ils sont respectivement de 17,2 %, 13,0 %, 13,4 % et 14,0 %.

Pour la proposante 3, ils sont respectivement de 26,9 %, 13,3 %, 17,0 % et 19,0 %.

Pour la proposante 4, ils sont respectivement de 15,5 %, 26,3 %, 29,1 % et 33,5 %.

La **figure 3** montre l'influence de la prise en compte des facteurs de risque individuels des quatre mêmes proposantes sur l'estimation du risque cumulé de cancer du sein, modélisé à l'aide du modèle IBIS.

Discussion

Il est important d'estimer le risque de cancer du sein et de l'ovaire afin d'adapter la surveillance mammaire et ovarienne des femmes à risque personnel ou familial de cancer du sein, voire même, à partir de certains seuils, de discuter ou recommander un geste chirurgical prophylactique.

Différents modèles ont été proposés, dont les plus anciens sont le modèle de Gail et le modèle de Claus, auxquels sont venus s'ajouter des modèles plus récents, comme le modèle BRCAPRO, le modèle BOADICEA et le modèle IBIS.

FIGURE 2. Estimation des risques de cancer du sein pour les quatre proposantes selon les modèles de Claus, BRCAPRO, BOADICEA et IBIS.

Les risques estimés sont les risques cumulés entre l'âge de 35 et 79 ans pour le modèle de Claus, entre 35 et 85 ans pour le modèle BRCAPRO, entre 35 et 80 ans pour le modèle BOADICEA et entre 35 et 75 ans pour le modèle IBIS.

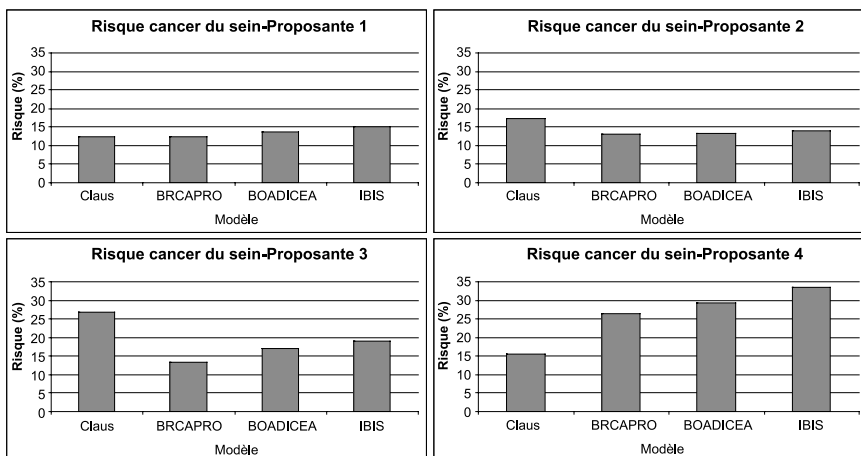
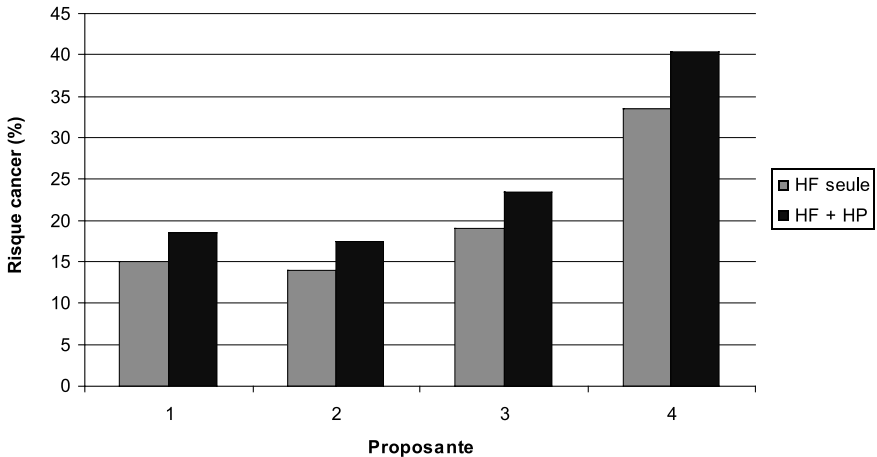


FIGURE 3. Estimation des risques de cancer du sein pour les quatre proposantes selon le modèle IBIS.

Les risques estimés sont les risques cumulés entre l'âge de 35 et 75 ans. Les éléments de l'histoire familiale (HF) sont en bleu, les éléments de l'HF et de l'histoire personnelle (HP) sont en mauve.



Ces modèles permettent d'estimer un risque, c'est-à-dire une probabilité d'être atteint d'un cancer du sein au cours de la vie. La traduction de cette probabilité au niveau individuel est évidemment complexe : elle ne répond pas à la question en oui/non, "aurai-je ou n'aurai-je pas un cancer du sein ?".

L'utilisation de modèles de calcul du risque de cancer du sein et de l'ovaire semble plutôt trouver son sens dans la définition de seuils permettant d'établir des stratégies de dépistage du cancer du sein, impliquant le type d'examen (échographie, mammographie, IRM ou mammaire), leur fréquence et l'âge au début du dépistage.

Par ailleurs, ces modèles sont basés sur des hypothèses de transmission génétique différentes, et il n'existe à notre connaissance aucune recommandation officielle dans notre pays pour utiliser l'un de ces modèles plutôt que l'autre ; de même, aucun seuil précis n'est préconisé.

Aux États-Unis, un dépistage du cancer du sein par IRM est recommandé pour toute patiente ayant un risque cumulé supérieur à 20-25 % [16]. Le seuil proposé est flou (20 % ou 25 %) et le choix du modèle n'est pas clairement défini, alors qu'un seuil de 20 % peut être atteint par certains modèles et non par d'autres. La situation est similaire en Grande-Bretagne (NICE), où sont définis des niveaux de risque (modéré, supérieur à 17 %, et haut risque pour les femmes ayant un risque cumulé de cancer du sein supérieur à 30 %), sans définir la façon d'estimer ces risques.

Dans ce contexte, nous avons décidé de comparer les quatre modèles les plus fréquemment utilisés (Claus, BRCAPRO, BOADICEA et IBIS) en analysant quatre situations cliniques à la lumière de chacun de ces modèles.

Les trois modèles les plus récents donnent les estimations les plus cohérentes, les estimations données par IBIS étant légèrement supérieures à celles de BOADICEA, elles-mêmes supérieures à celles de BRCAPRO, alors que le modèle de Claus se démarque des trois autres dans certaines situations.

Notons que les risques estimés par les différents modèles pour les proposantes 1 et 2 sont très proches. Pourtant, la proposante 2 semble avoir une histoire familiale plus sévère que la proposante 1. Le risque de cancer du sein n'est pas plus élevé pour la proposante 2, car les cancers du sein affectent des apparentées du deuxième degré. Notons également que pour la proposante 4, le calcul de risque selon le modèle de Claus est très inférieur aux estimations des autres modèles, notamment parce que le cancer de l'ovaire n'est pas pris en compte avec ce modèle. Le modèle ne permet pas non plus de prendre en compte le cancer du sein de la tante paternelle. En résumé, seul l'antécédent de cancer du sein de la sœur est pris en compte pour l'estimation selon le modèle de Claus dans cette famille.

Enfin, la prise en compte des facteurs de risque familiaux et individuels par le modèle IBIS (âge précoce aux premières règles, IMC relativement élevé et nulliparité) permet un réajustement des risques de cancer du sein. On note néanmoins que ces facteurs de risque individuels pris en compte par le modèle IBIS ne pèsent pas autant que les risques liés à l'histoire familiale, qui restent prépondérants. Seules les anomalies histologiques prouvées, de type hyperplasie atypique ou carcinome lobulaire in situ, majorent de façon considérable le risque de cancer du sein (résultats non montrés).

Pour la famille 1 (sans antécédent familial significatif de cancer du sein), tout les modèles s'accorderaient pour ne pas proposer de surveillance chez la patiente avant l'âge de 50 ans, selon les recommandations anglaises. Cependant, cette patiente ayant une mère atteinte d'un cancer du sein à l'âge de 48 ans, ne lui recommanderions-nous pas une surveillance mammaire annuelle dès l'âge de 40 ans ? Avec les familles 2, 3 et 4, différentes décisions de stratégies de dépistage auraient été prises selon le modèle qui aurait été utilisé si nous avions choisi le seuil anglais de 17 %.

L'utilisation des modèles de calcul de risque de cancer du sein pour des familles à risque faible, légèrement supérieur à celui de la population générale, n'est probablement pas nécessaire. L'utilisation des modèles pour des familles dont l'analyse est plus complexe du fait de la multiplicité des apparentés atteints, de la diversité des âges au diagnostic et de la diversité des localisations primitives tumorales paraît donc mieux adaptée. Leur utilité est néanmoins discutable du fait d'une part de la difficulté de définir des seuils de risque, et d'autre part, de la diversité des risques proposés par les différents modèles.

Enfin, le modèle IBIS montre que le fait d'intégrer au calcul les facteurs de risque personnels aboutit à une majoration importante, le risque cumulé dépassant rapidement les seuils de 17 % ou 20 %. Par exemple, le risque estimé pour la patiente 1, qui présente un seul antécédent familial de cancer du sein au premier degré mais plusieurs facteurs de risque individuels, passe de 15 à 62 % lorsque ces derniers sont pris en compte.

Notons que des résultats similaires ont été publiés par l'équipe hollandaise de van Asperen [17], qui conclut que les modèles BOADICEA et IBIS semblent être de bons choix pour la pratique clinique, alors que les anciens modèles sous-estiment les risques de cancer du sein "de base".

Ces modèles récents devront toutefois être validés sur de larges séries indépendantes. Il existe des logiciels conviviaux pour ces deux modèles, mais le temps nécessaire à la saisie de l'arbre généalogique est important et demeure une limite à leur utilisation en pratique clinique courante.

Il faut rester prudent sur la valeur des risques proposée par les modèles, que ce soit pour les modèles anciens (Gail ou Claus) qui présentent certaines limites liées à leurs caractéristiques intrinsèques (non-prise en compte des facteurs génétiques pour Gail, et modèle éloigné de la réalité génétique pour Claus), ou pour les modèles récents (BOADICEA, IBIS), qui sont prometteurs mais qui n'ont pas encore été largement validés.

Les consultations d'oncogénétique utilisent ces modèles, mais, même dans cette discipline, leur utilisation n'est aujourd'hui pas consensuelle. La pratique clinique combinée aux connaissances épidémiologiques reste donc l'attitude la plus courante pour évaluer les risques tumoraux en France, en l'absence de recommandations claires concernant le choix du modèle et les seuils de risque à prendre en considération. Cette évaluation subjective du risque ne permet cependant pas d'adopter des positions reproductibles. L'utilisation des modèles offrirait la possibilité de standardiser les décisions cliniques par la quantification objective d'un risque individuel de cancer du sein.

Références bibliographiques

- [1] Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008;56(3):159-75.
- [2] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
- [3] Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378(6559):789-92.
- [4] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117-30.
- [5] The Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
- [6] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447(7148):1087-93.
- [7] Gail MH, Brinton LA, Byar DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86.
- [8] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48(2):232-42.

- [9] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73(3):643-51.
- [10] Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):145-58.
- [11] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002;86(1):76-83.
- [12] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23(7):1111-30.
- [13] Narod SA, Ford D, Devilee P et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):254-64.
- [14] Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676-89.
- [15] Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk: where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9(1):208-21.
- [16] Saslow D, Boetes C, Burke W et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
- [17] Van Asperen CJ, Jacobi CE, de Bock GH, Siegerink B. Differences and similarities in breast cancer risk assessment models in clinical practice: which model to choose? *Breast Cancer Res Treat* 2008.