

# Quantification du risque individuel de cancer du sein chez la femme jeune

## *Breast cancer risk parameters in young women*

**Mots-clés :** Cancer du sein de la femme jeune – Densité mammaire – Facteurs génétiques – Modificateurs du risque chez les porteuses de mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

**Keywords:** *Breast cancer in young women – Mammographic density – Genetic factors – Modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.*

O. Cohen-Haguenaer\*

Le cancer du sein chez la femme jeune représente un enjeu médical important en raison de sa constante augmentation depuis les années 1970 et de ses conséquences socioéconomiques. Avec actuellement un risque de cancer du sein cumulé sur la vie de 10% pour l'ensemble de la population générale féminine, le meilleur facteur pronostique est la précocité du diagnostic. Ainsi, la question posée est de savoir comment orienter la mise en place des mesures adéquates afin de pouvoir porter le diagnostic à un stade où la guérison complète est possible, en gagnant du temps sur la progression et l'extension de la maladie. Chez la femme jeune, les mesures de dépistage mises en œuvre dans la population générale n'ont pas la perspicacité nécessaire, en particulier lorsque les seins sont radio-denses à la mammographie. Chez la jeune femme à haut risque de développer un cancer du sein, l'IRM à haute résolution est devenue l'examen de référence; cependant, il ne saurait être question de la proposer à toutes les femmes jeunes compte tenu de son coût et des compétences pointues que son interprétation requiert.

Quels sont les éléments susceptibles de contribuer à positionner le meilleur dépistage, afin d'assurer une surveillance efficace, de contribuer à un diagnostic précoce, puis à la meilleure prise en charge possible, et garantir un meilleur pronostic? L'idée de mettre à profit des méthodes statistiques pour calculer des scores de risque de cancer du sein est ainsi intervenue, avec l'objectif de mieux cerner les risques individuels, certes au

---

\* Oncogénétique, Centre des maladies du sein, Service d'oncologie médicale, hôpital Saint-Louis, Paris; Réseau d'excellence FP6 CliniGene, École normale supérieure de Cachan.

**TABLEAU I.** Facteurs de risque avérés pour le cancer du sein (d'après [1]).

Facteurs de risque	Importance du facteur de risque	Commentaires
<b>Âge ≥ 50 vs &lt; 50</b>	6,5	Facteur de risque le plus élevé.
<b>Nombre d'apparentés au 1<sup>er</sup> degré avec cancer du sein</b>	1,4-13,6	L'histoire familiale est le second facteur de risque en importance derrière l'âge.
<b>Âge de la puberté &lt; 12 vs ≥ 14</b>	1,2-1,5	Un âge ménarque à 12-13 ans a un effet mineur sur le risque de cancer du sein et n'est pas mentionné.
<b>Âge de la ménopause (≥ 55 vs &lt; 55)</b>	1,5-2,0	Le nombre d'années depuis la puberté rend compte de l'exposition à long terme aux œstrogènes.
<b>Âge au premier accouchement &gt; 30 vs &lt; 20</b>	1,3-2,2	Un premier accouchement entre l'âge de 20 et 30 ans a un effet mineur et n'est pas mentionné.
<b>Antécédent de biopsie du sein sans préjuger du résultat</b>	1,5-1,8	
<b>Carcinome lobulaire in situ</b>	5,4-11 × population générale 18 % après 20 ans	Un facteur de risque et un préalable optionnel pour un carcinoma invasif ou intracanalalaire.
<b>Au moins une biopsie avec hyperplasie atypique</b>	4,0-4,4	
<b>Traitement hormonal substitutif</b>	1,5	Non confirmé en France.
<b>Irradiation thoracique</b>	Augmentation jusqu'à vingt fois à l'âge de 32 ans	Données des survivants à l'exposition à la bombe A (Hiroshima). Risque majoré dans le cas d'une irradiation pour lymphome de Hodgkin.
<b>Haute densité mammaire à la mammographie</b>	Risque multiplié par 1,8 à 6	Peut être héréditaire. Un calcul de risqué utilisant les modèles de Claus, BRCAPRO, IBIS ou BOADICEA peut donner une indication.
<b>Consommation d'alcool à 15 g/jour</b>	2,5 fois	
<b>Un verre et demi d'alcool par jour</b>	1,3	
<b>Indice de masse corporelle (IMC) post-ménopausique</b>	Un facteur multiplicative de 1,19 pour chaque tranche de 5 kg/m <sup>2</sup> d'augmentation de l'IMC	Pourrait être attribuable à une augmentation contingente en œstrogènes, notamment de la biodisponibilité de l'œstradiol.

cas par cas, mais à partir de caractéristiques communes à des tranches de population chez lesquelles des mesures spécifiques pourraient être avantageusement préconisées. De longue date, des facteurs de risque ont été identifiés pour le cancer du sein chez la femme, et leur contributions relatives ont été établies de manière plus ou moins précise selon les études (**tableau I**) [1]. Si dans la population générale, le facteur de risque le plus important reste l'âge (RR de 6,5 après 50 ans), l'histoire familiale devient le facteur de risque prépondérant chez la femme jeune. En cas de prédisposition héréditaire avérée chez une femme porteuse d'une mutation identifiée dans un des gènes majeurs de susceptibilité tels que *BRCA1* et *BRCA2*, le risque relatif est supérieur à 10 (2) – nous y reviendrons plus loin.

## Premier score de risque proposé : modèle de Gail-NCI

C'est à partir de facteurs tels que ceux consignés dans le **tableau I** que Gail a le premier proposé un score de risque (3), dont les éléments sont décrits dans le **tableau II**. Il faut relever la non-pertinence du modèle pour les femmes de moins de 35 ans. Aux États-Unis, l'Institut national du cancer (NCI) américain s'est associé à cette initiative en proposant un test BRCAT (Gail-NCI) directement accessible et disponible pour un calcul en ligne (<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>). Ce modèle est très simple à utiliser et sa simplicité en fait tout autant l'intérêt que les limites. S'il y a concordance dans les faits entre le nombre de cancers prédits par rapport au nombre de cancers incidents réellement observés, cette adéquation reste d'ordre statistique et n'a pas de traduction fiable au niveau individuel. En outre, le score de Gail n'est pas adapté aux situations familiales : seules sont prises en considération les données schématiques concernant exclusivement les apparentés au premier degré. (Ces aspects sont repris et comparés plus bas.)

**TABLEAU II.** Score de risque : modèle Gail-NCI.

1. Antécédent personnel cancer du sein ou in situ
2. Âge de la femme (non-pertinent si < 35 ans)
3. Âge ménarque
4. Âge de la première maternité non pertinent chez les femmes mutées <i>BRCA</i>
5. Nombre d'apparentées au premier degré* avec cancer du sein (* mère, filles, sœurs)
6. Antécédent personnel de biopsie mammaire : • combien au total ? • au moins une avec hyperplasie atypique ?
7. Origine de la femme : race/ethnie

## En aval du score de Gail-NCI

Plus récemment, l'équipe de la Mayo Clinic a réalisé une large revue faisant valoir l'importance de la densité mammaire telle qu'évaluée par la mammographie comme un élément de risque notable dont la prise en compte apparaît indispensable (4). Dans

cette étude, comme dans la majorité des autres études publiées, cet élément est en effet indépendant des autres facteurs de risque et n'est pas le reflet d'un biais. Ce facteur doit être pondéré par l'âge et par l'indice de masse corporelle, qui nécessite un ajustement et qui, selon les auteurs, doit au mieux être incorporé dans une évaluation du risque. Cependant, le risque attribuable à la densité mammaire semble plus élevé chez les femmes jeunes et souligne l'importance de ce facteur en termes prédictifs dans cette population, indépendamment de l'ethnie (5). Des modèles de calcul de score décrits par Tice (6) et Barlow (7) ont récemment inclus cette donnée avec des améliorations modestes, mais aucun n'a encore pris en compte de mesures quantitatives calibrées qui, toujours d'après les auteurs de la Mayo Clinic, devraient au mieux être standardisées au moyen de mammographies digitalisées plein champ (FFDM) pour trouver toute leur pertinence.

Le Groupe de recherche collaborative pour la prévention du cancer du sein (BCPCG) [8] fait valoir un avis consensuel quant à l'intérêt d'une analyse multivariée qui prend en compte la mesure quantitative de la densité mammaire, l'évaluation des taux circulants d'œstrogènes et d'androgènes selon des méthodes standardisées, un antécédent de fracture, la diminution de la taille, l'indice de masse corporelle et le rapport entre tour de taille et tour de hanche. Les auteurs proposent l'addition de ces paramètres au modèle IBIS de Tyrer-Cuzick (9), qui englobe les facteurs pris en compte à la fois par le modèle de Claus et celui de Gail, et qui est décrit plus loin.

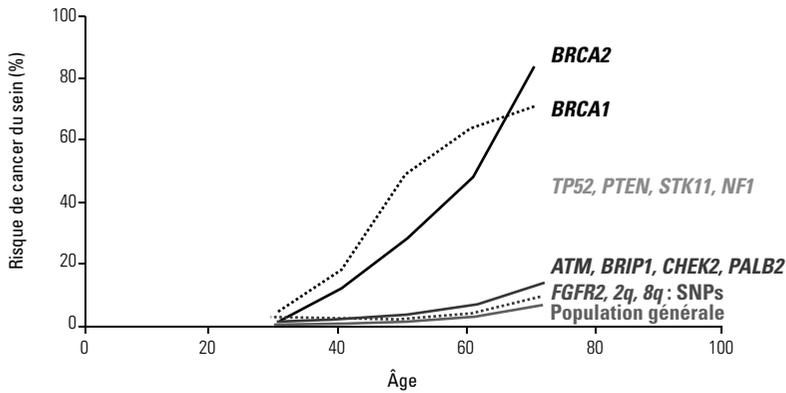
Dans la même ligne d'investigation, le *Women's Health Initiative* a publié une étude mettant en évidence l'importance de la densité osseuse de la hanche comme un facteur de risque important pour le cancer du sein et indépendant du score de Gail (10). Cependant, si la relation épidémiologique entre valeurs élevées de la densité minérale osseuse (DMO) et augmentation du risque de cancer du sein apparaît bien étayée, elle est documentée chez les femmes âgées, à distance de la ménopause. Les données plus récentes chez les femmes en début de ménopause ne sont pas affirmatives, voire sont contradictoires; il en ressort que la femme jeune ne saurait en aucun cas être concernée par le critère DMO.

Les modèles dans lesquels les paramètres les plus significatifs permettent de préciser la quantification du risque chez la femme ménopausée ou sur le point de l'être trouvent des limites évidentes lorsqu'il s'agit de la femme jeune, hormis la densité mammaire, qui est un critère à retenir sans ambiguïté. Cela nous conduit naturellement à prendre en considération les données génétiques et la prédisposition héréditaire au cancer du sein.

## **Panorama actuel du risque génétique de cancer du sein** (figure, tableaux III à V)

L'association du risque de cancer du sein dans des syndromes héréditaires est bien connue et a fait l'objet de nombreuses études (*tableau III*). Ainsi, les analyses de familles avec agrégation au cancer du sein ont conduit à distinguer 3 catégories de risque d'origine génétique, selon les gènes en cause (*tableau IV*):

**FIGURE.** Risque de cancer du sein chez les porteurs de mutations des gènes de prédisposition.



**TABLEAU III.** Syndromes de prédisposition héréditaire associés au cancer du sein (hors BRCA1/2).

Syndrome <sup>a</sup>	Gene	Name	Location	Syndrome prevalence <sup>b</sup>	Estimated breast cancer risk
Cowden syndrome	PTEN	Phosphatase and tensin homologue	10q23.3	1-9/1 000 000	30-50% risk by the age of 70 years
Hereditary diffuse gastric cancer/ familial lobular breast cancer	CDH1	Cadherin 1, E-cadherin	16q22.1	-	52% risk by the age of 75 years for 2398delC
Li-Fraumeni syndrome 1	TP53	Transformation-related protein 53	17p13.1	1-9/100 000	50-60% risk by the age of 45 years
Neurofibromatosis type I	NF1	Neurofibromin	17q11.2	1-5/10 000	SIR: 3.5
Nijmegen breakage Syndrome	NBN <sup>c</sup>	Nibrin	8q21-24	Exceptional	OR: 2.8 for 657del5
Peutz-Jeghers Syndrome	STK11 <sup>d</sup>	Serine/threonine protein kinase 11	19p13.3	1-9/100 000	45% risk by the age of 70 years

OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio.

a : Alphabetical order ; b : According to Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net), 28 June 2008) ; c : Formerly known as NBS1 ; d : Formerly known as LKB1.

**TABLEAU IV.** *Breast cancer susceptibility genes and single nucleotide polymorphisms.*

Gene/locus <sup>a</sup>	Name	Mutation	Location	Function	RR	FRR explained
<b>(A) Rare, high-penetrance breast cancer susceptibility genes</b>						
BRCA1	Breast Cancer Gene 1	Mutations	11q22-q23	DNA repair	5-45 <sup>1</sup>	10 %
BRCA2	Breast Cancer Gene 2	Mutations	17q22.2	DNA repair	9-21 <sup>1</sup>	12 %
TP53	Transformation-related protein 53	Mutations	17p13.1	Transformation-related protein 53	2-10	-
PTEN	-	Mutations	10q23.3	-	2-10	-
STK11/LKB1	-	Mutations	19p13.3	-	2-10	-
CDH1	-	Mutations	16q22.1	-	2-10	
<b>(B) Rare, moderate-penetrance breast cancer susceptibility genes</b>						
						5 %
ATM	Ataxia telangiectasia mutated	Mutations	11q22-q23	DNA repair	2.4	-
BRIP1 <sup>b</sup>	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1	Mutations	17q22.2	DNA repair	2.0	-
CHEK2	Checkpoint kinase 2	1100delC	22q12.1	DNA repair	2.0	-
PALB2	Partner and localizer of BRCA2	Mutations	16p12.1	DNA repair	2.3	-
RAD50	RAD50 homologue ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	687delT	5q23-q31	DNA repair, Telomere integrity and meiosis	4.3	-
<b>(C) Common low-penetrance breast cancer susceptibility single nucleotide polymorphisms (SNPs)</b>						8,03%
FGFR2	Fibroblast growth factor receptor type 2	rs2981582 rs1219648	10q25.3-q26	Receptor for acidic and basic fibroblast growth factors	1.2	1.6

... / ...

... / ...

LSP1	Lymphocyte-specific protein 1	rs3817198 rs909116 *	11p15.5	Intracellular F-actin binding protein	1,1	1,2
MAP3K1	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1	rs889312	5q11.2	Integration of cellular responses to mitogenic and metabolic stimuli	1,1	1,3
TGFB1	Transforming growth factor, beta 1	L10P	19q13.1	Control of proliferation, differentiation and other	1,1	1,2
TOX3 <sup>c</sup>	TOX high mobility group box family mb 3	rs3803662	16q12.1	DNA dependent transcription regulation	1,3	1,6
TNP1/ IGFBP5/ IGFBP2/ TNS1	(Milne et al., 2009)	rs13387042	2q35	-	1,12	1,4
FAM84B/ c-MYC	Easton et al., 2007 Turnbull et al., 2010 *	rs13281615 rs 1562430	8q24	-	1,08	1,2
NEK10/ SLC4A7	Ahmed et al., 2009	rs4973768	3p24		1,11	
NOTCH2/ FCGR1B	Thomas et al., 2009	rs11249433	1p11.2		1,14	
MRPS30/ FGFR10	Stacey et al., 2008	rs10941679	5p12		1,19	
MRPS30/ FGFR10	Zheng et al., 2009b	rs2046210 rs3757318	6q25.1c		1,29	
CDKN2A/2B	Turnbull et al., 2010	rs1011970	9p21	Cyclin-dependent kinase inhibitor	1,07	1,29

RR : relative risk ; FRR : familial relative risk.

1. for BRCA1 and BRCA2 model-based estimates of relative risk with decreasing age is given ; for low-penetrance polymorphisms, per-allele OR(relative to common homozygotes) is given.

a : alphabetical order ; b : formerly known as BACH1 ; c : formerly known as TNRC9.

- Des mutations dites “inactivatrices” rares (environ 1 sur 1000) dans la population générale, de gènes qui sont responsables d’une augmentation majeure du risque relatif de cancer du sein (RR entre 10 et 20), tels que les gènes *BRCA1* et *BRCA2*; compte tenu du risque élevé de cancer du sein associé aux mutations de ces gènes, il faut associer à ce groupe les gènes *TP53*, *PTEN*, *STK11* et *CDH1*.

- Des mutations “inactivatrices” rares de gènes induisant une augmentation modérée du risque relatif (RR entre 2 et 3), tels que les gènes *ATM*, *BRIPI*, *PALB2* et *CHEK2*.

- Des mutations, potentiellement activatrices, banales en termes de fréquence dans la population générale (entre 1 sur 10 et 8 sur 10), SNP identifiés par des études d'association sur le génome entier (GWAS) avec une augmentation tout à fait modeste du risque (d'un facteur de 1,2 en moyenne) par rapport à celui de la population générale (11, 12), et sans que cela ne concerne en priorité une population à risque particulièrement jeune, à l'opposé de *BRCA1/2* (**tableau V**) [13-16].

**TABLEAU V.** Modificateurs du risque associé aux mutations de *BRCA1* et *BRCA2*.

Association	Locus/ SNP	Effet	Phénotype
<b>BRCA2</b>	FGFR2	Multiplicatif Risque cumulé moyen à 70 ans : 50 % ; passe de 41 % à 70 % selon variants SNP	Tumeurs RE+
	MAP3K1		
	TOX3		
	LSP1		
	2q35/ TNP1		
<b>BRCA1</b>	TOX3		Tumeurs RE-
	2q35/ TNP1		
<b>Pas d'association</b>	8q24/ FAM84B	N/A	
	ERCC4		

En revanche, l'une des premières applications de la découverte de ces variants génétiques fréquents d'effet modeste en population générale pourrait être la prédiction du risque de développer un cancer chez les porteurs de mutations sur les gènes *BRCA1/2* et connaître des développements en routine dans un avenir proche (17-21). Par exemple, sur la base des estimations de risque publiées, le risque absolu est en moyenne de 50 % à l'âge de 70 ans chez les porteuses de mutations *BRCA2* (22). Lorsque les effets cumulatifs des variants de *FGFR2* et *TOX3* sont pris en considération, celles des porteuses de mutations *BRCA2* sans allèles à risque pour ces deux loci ont un risque évalué à 41 % ; en revanche, le risque s'élève à 70 % en cas d'homozygotie pour les allèles à risque de ces mêmes loci (18). Ainsi, les individus identifiés comme à risque accru pourraient bénéficier d'une prise en charge d'autant plus personnalisée et bénéficier le cas échéant de traitements prophylactiques tels que les inhibiteurs de l'aromatase en cas de mutation génétique associée au développement de tumeurs RE+.

## **Modèles prenant en compte la transmission de facteurs génétiques**

Les modèles développés plus récemment intègrent les connaissances sur la transmission des facteurs génétiques (23) et demandent de déterminer au préalable un mode de transmission génétique (autosomique, dominant ou récessif, polygénique), puis l'estimation de paramètres-clés (tant la fréquence des individus porteurs que la

pénétrance, c'est-à-dire l'expression phénotypique du trait héréditaire; ici, la fréquence du développement effectif de tumeurs chez les individus porteurs). Dans un second temps, un outil mathématique intégrant le principe des probabilités conditionnelles (résumé par le théorème de Bayes) permet de calculer un risque tumoral pour une situation familiale donnée. L'utilisation de ces modèles est plus complexe et plus longue: elle nécessite la reconstitution la plus complète possible de l'histoire familiale avec, en pratique, la mise en place d'un arbre généalogique. Le **tableau VI** résume les différents facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte par les modèles de Gail, de Claus, BRCAPRO, BOADICEA et IBIS, modifié selon Santen et le BCPCG (8).

**TABLEAU VI.** Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés [2, 8, 18].

	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPCG [8]
	Facteurs de risque individuels					
<b>Âge de la patiente</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Âge aux premières règles</b>	X				X	X
<b>Âge à la ménopause</b>					X	X
<b>Parité</b>	X				X	X
<b>Âge à la première naissance</b>	X				X	X
<b>Indice de masse corporelle</b>					X	X
<b>Biopsie mammaire</b>	X					
<b>Antécédent d'hyperplasie atypique</b>	X				X	X
<b>Antécédent de carcinome lobulaire in situ</b>	X				X	X
<b>Densité mammaire à la mammographie</b>						X
<b>Taux circulants d'estrogènes et d'androgènes</b>						X
<b>Antécédent de fracture</b>						X
<b>Diminution de la taille</b>						X
<b>Rapport entre le tour de taille et le tour de hanche</b>						X
<b>Densité de l'os de hanche (Chen et coll [11])</b>						

... / ...

... / ...

	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPCG [8]
	Facteurs de risque familiaux					
<b>Cancer du sein, âge au diagnostic</b>		X	X	X	X	X
<b>Nombres d'apparentés atteints de cancer du sein</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Premiers degrés atteints, âge au diagnostic</b>		X	X	X	X	X
<b>Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic</b>		X	X	X	X	X
<b>Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic</b>				X	X	X
<b>Âges des apparentés indemnes</b>			X	X	X	X
<b>Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic</b>			X	X	X	X
<b>Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic</b>	X	X	X			
<b>Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic</b>			X	X	X	X
<b>Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)</b>			X	X	X	X
<b>Cancer de la prostate, âge au diagnostic</b>				X		
<b>Cancer du pancréas, âge au diagnostic</b>				X		
<b>Effet cohorte (année de naissance)</b>				X		
<b>Origine ashkénaze</b>			X	X	X	X
<b>Présence/absence d'une mutation de <i>BRCA1</i> ou de <i>BRCA2</i></b>				X	X	X

L'idée force qui sous-tend l'utilisation de ces calculs de score est la prise de décision quant à l'indication d'un test génétique, en particulier à la recherche de mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (BRCAPRO, BOADICEA modifié). En effet, des tests génétiques destinés à l'identification de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont proposés aux patientes avec une histoire personnelle et/ou familiale évocatrice d'une prédisposition génétique majeure : précocité de l'âge au diagnostic, atteinte bilatérale et/ou multifocale, antécédents familiaux multiples de cancer du sein notamment associés à ceux de l'ovaire. Ces deux gènes sont impliqués pour une proportion marginale des cancers du sein en population générale – probablement autour de 5 % –, mais trouvent toute leur importance dans le fait que les sujets à risque sont particulièrement jeunes et, de ce fait, ne bénéficieraient pas d'une surveillance adaptée sans la connaissance du risque génétique. L'identification d'une mutation dans une famille est importante, car elle permet aux apparentés de connaître leur statut mutationnel et ainsi d'adapter au mieux leur prise en charge médicale (24), qui se résume à la surveillance préconisée dans la population générale et au cas par cas dans le cas où le sujet n'est pas porteur.

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 respectivement de l'ordre de 65 % et 40 % pour *BRCA1* et, en cas de mutation du gène *BRCA2*, de l'ordre de 45 % et 10 % (mais avec une grande variation du risque selon la localisation de la mutation sur le gène) [2]. Les mutations du gène *BRCA2* pourraient, dans une moindre mesure, augmenter le risque de cancer de la prostate, du pancréas, voire de mélanome cutané, indifféremment du sexe pour ces deux dernières localisations.

### **Modèle de Claus**

Ce premier modèle génétique a été développé au début des années 1990 par Claus et al. (25), avant même l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Les paramètres ont été définis à partir de l'analyse de ségrégation réalisée sur les mères et les sœurs dans l'étude cas-témoins CASH, conduite par le CDC (*Centers for Disease Control*). Dans ces familles nucléaires, le modèle qui explique le mieux la répartition des cancers du sein observés correspond à une transmission autosomique dominante d'un gène avec une forte pénétrance, dont les mutations dans la population générale sont rares ( $q = 0,33\%$ ). Les paramètres pris en compte pour calculer les risques de cancer selon le modèle de Claus sont restreints et simples, mais le score s'avère en pratique d'une perspicacité modeste, en particulier chez les femmes jeunes et par comparaison avec des modèles développés ultérieurement (**tableau VI**).

### **Modèle BRCAPRO**

BRCAPRO est un modèle statistique initialement développé par Berry et Parmigiani entre 1995 et 1998 et qui a récemment bénéficié d'ajustements (25). Le logiciel associé est destiné à déterminer la probabilité qu'un individu soit porteur d'une mutation constitutionnelle délétère des gènes *BRCA1* ou 2, selon les paramètres

précisés dans le **tableau VI**. Le modèle génétique sous-jacent correspond à la transmission autosomique dominante de deux gènes, *BRCA1* et *BRCA2*, qui sont ainsi supposés expliquer en totalité les histoires familiales de cancer du sein et de l'ovaire. Il s'agit donc d'une limite importante de ce modèle, puisque tout cancer du sein d'origine génétique ne relevant pas de ces deux gènes n'est pas pris en considération en tant que tel.

### **Modèle IBIS**

Le modèle IBIS a été développé par Tyrer et al. (9) pour les études d'hormono-prévention, en particulier pour l'étude éponyme. Il a l'avantage d'une relative exhaustivité puisqu'il tient compte, d'une part, des données génétiques de manière originale et non restrictive, et d'autre part, des facteurs de risque individuels qui confèrent un risque en population générale (tels que ceux mentionnés plus haut). Il s'agit de l'indice de masse corporelle, de l'exposition aux œstrogènes endogènes (âge des premières règles et âge de la ménopause), du risque histologique (hyperplasie atypique, CLIS), de la parité versus la nulliparité et de l'âge à la première grossesse. Le modèle génétique sous-jacent suppose l'effet de deux loci distincts : le premier comprend les gènes *BRCA1* (fréquence des mutations dans la population générale de 0,11 %) et *BRCA2* (fréquence des mutations dans la population générale de 0,12 %) ; le second représente un troisième gène putatif susceptible d'intervenir selon un mode de transmission autosomique dominant dont la fréquence de mutation serait très élevée (11 %), mais avec une faible pénétrance (24 % à 70 ans). L'ensemble des éléments pris en compte sur le plan génétique est consigné dans le **tableau VI**.

### **Modèle BOADICEA**

Le modèle BOADICEA a été développé à Cambridge (2) puis a fait l'objet d'une amélioration (28) afin d'affiner les indications aux recherches de mutations sur les gènes *BRCA1/2*, qui sont coûteuses, et informatives pour tout au plus un quart des familles avec histoire familiale avérée. Le modèle génétique inclut les effets de *BRCA1* et *BRCA2*, tandis que les effets d'une composante polygénique rend compte de facteurs non expliqués par les mutations de *BRCA1/2*. Ce modèle permet de calculer le risque de second cancer du sein ou de l'ovaire, et prend en compte la sévérité de l'histoire familiale avec le nombre de cas de cancers du sein et leur bilatéralité éventuelle, les cancers de l'ovaire, d'autres localisations telles que la prostate ou le pancréas, leur répartition sur les deux branches parentales, les âges au diagnostic, les âges aux dernières nouvelles des femmes indemnes, et l'effet cohorte. Cependant – et il s'agit d'une limitation évidente –, il ne prend pas en compte les facteurs de risque individuels, au contraire de IBIS (29, 30).

De Paw et al. (31) ont récemment testé les 4 modèles Claus, BRCAPRO, BOADICEA et IBIS, avant toute étude moléculaire, en choisissant intuitivement 4 cas de figure de gravité croissante. Les 3 modèles les plus récents donnent les estimations les plus

concordantes, 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. Enfin, la prise en compte des facteurs de risque individuels par le modèle IBIS (âge précoce des premières règles, indice de masse corporelle relativement élevé et nulliparité) permet une évaluation différente du risque de cancer du sein qui est éventuellement majoré. Comparés aux facteurs de risque familiaux, les facteurs de risque individuels ont cependant un faible impact sur le score final, en particulier chez la femme jeune, hors densité mammaire (*cf. plus haut p. 95*). Les auteurs constatent que seules les anomalies histologiques de type hyperplasie atypique ou CLIS semblent augmenter le risque de façon significative.

## **De l'évaluation statistique au cas individuel**

Les modèles conçus par des mathématiciens et des médecins experts de leur domaine aboutissent à des calculs qui reflètent sans aucun doute l'incidence des cancers effectivement observée dans les études épidémiologiques. À ce titre, chacun a pour ambition de contribuer à mieux définir des classes de risque pour lesquelles des stratégies de prise en charge spécifiques sont ou pourraient être susceptibles d'être mieux définies : âge de début du dépistage, type d'examen d'imagerie (échographie, mammographie et/ou IRM mammaire), leur fréquence, voire la possibilité d'actes chirurgicaux prophylactiques.

Dans un contexte d'agrégation familiale, l'utilisation des modèles de calcul de risque pour les familles à risque faible, légèrement supérieur à celui de la population générale, n'est peut-être pas nécessaire. Elle ne l'est probablement pas non plus pour les familles à risque très élevé, proche du risque des familles dans lesquelles ségrègent des mutations BRCA1 ou BRCA2. Quelle que soit la situation, l'aide éventuelle d'un outil mathématique demande une connaissance éclairée de la nature et du sens des données prises en compte et des limites du modèle par le clinicien lui-même, sous peine d'être confronté à des situations aberrantes, par exemple lorsqu'une généalogie comporte plusieurs générations de naissances exclusivement masculines, masquant ainsi l'expression phénotypique majeure du trait héréditaire pourtant transmis sans discontinuité.

Dans un contexte plus général, les 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. Cependant, toute tentative d'interprétation de telles probabilités au niveau individuel semble inappropriée.

Si la question posée devait être celle de communiquer un chiffre de risque à un patient et de s'en servir comme justification pour décider si celui-ci relève ou non de tel ou tel schéma de dépistage, surveillance ou prise en charge, alors il est urgent de réfléchir à la portée et aux conséquences pour un non-professionnel. Par exemple, le chiffre de 15 %, élevé selon le corps médical, est-il susceptible de mobiliser l'attention de l'intéressé(e) ou au contraire de le(la) démotiver devant le canevas de surveillance préconisé, qui risque de lui paraître bien lourd au regard d'un chiffre en apparence modeste ?

## Conclusion

---

Chez la femme jeune, l'évaluation du risque va s'appuyer sur des paramètres distincts de ceux de la population générale, et en particulier sur la densité mammaire à la mammographie numérisée plein champ et sur la prise en compte des facteurs de risque familiaux, qui prennent dans cette tranche d'âge une importance beaucoup plus manifeste que les 5 à 10 % de cas génétiques de cancers du sein, tous âges confondus.

Récemment, les études d'association génome entier ont permis d'identifier des loci génétiques pour lesquels se dégagent de faibles augmentations du risque relatif de développer un cancer du sein en population générale. En revanche, chez les femmes jeunes porteuses de mutations des gènes *BRCA1*, et plus particulièrement *BRCA2*, la prise en compte de variants revêt une significativité toute particulière, avec un effet cumulatif. L'effet modificateur peut ainsi se manifester, de telle sorte que l'on va passer, chez les femmes porteuses de mutations *BRCA2*, d'un risque cumulé à 70 ans de 41 % pour les variants de *FGFR2* et *TOX3* les plus anodins à 70 % pour ceux dont l'effet est le plus délétère.

Dans un contexte familial et héréditaire, un résultat de test négatif pour la recherche de mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* peut être perçu comme faussement rassurant, alors que l'agrégation familiale suggère vivement une prédisposition héréditaire. Dans ce cas, un modèle tel qu'IBIS peut aider le médecin averti à mettre en place les mesures les mieux adaptées.

S'agissant enfin de la communication éventuelle du résultat d'un calcul statistique à l'intéressé(e), la plus grande prudence s'impose : à titre individuel, le calcul n'a pas de valeur booléenne "oui/non" et les chiffres peuvent être perçus de façon paradoxale. Quoi qu'il en soit, aucun calcul théorique ne remplace un praticien chevronné et à l'écoute.

## Références bibliographiques

---

- [1] Friedenson B. Assessing and managing breast cancer risk: clinical tools for advising patients. *Med Gen Med* 2004;6:8.
- [2] Antoniou AC, 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;72:1117-30.
- [3] 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;81:1879-86.
- [4] Vachon C, van Gis CH, Sellers TA et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer research* 2007;9:217.
- [5] Odehrey F, Stone J, Gurrin LC et al. Australian Twins and Sisters Mammographic Density Study: common genetic variants associated with breast cancer and mammographic density measures that predict disease. *Cancer Res* 2010;70:1449-58.

- [6] Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowski K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94:115-22.
- [7] Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R et al.; Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1204-14.
- [8] Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT et al. Breast Cancer Prevention Collaborative Group. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:169-87.
- [9] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-30.
- [10] Chen Z, Arendell L, Aickin M, Cauley J, Lewis CE, Chlebowski R. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score. *Cancer* 2008;113:907-15.
- [11] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087-93.
- [12] Gail MH. Discriminatory accuracy from single-nucleotide polymorphisms in models to predict breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1037-41.
- [13] Milne RL, Benítez J, Nevanlinna H et al. Breast Cancer Association Consortium. Risk of estrogen receptor-positive and negative breast cancer and single-nucleotide polymorphism 2q35-rs13387042. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1012-8.
- [14] Turnbull C, Ahmed S, Morrison J et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:504-7.
- [15] Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:2796-803.
- [16] Ripberger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2009;17:722-31.
- [17] Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol* 2010;4:174-91.
- [18] Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM et al. CIMBA. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008;82:937-48.
- [19] Antoniou AC, Sinilnikova OM, McGuffog L et al. CIMBA. Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2009;18:4442-56.
- [20] Osorio A, Milne RL, Pita G et al. Evaluation of a candidate breast cancer associated SNP in ERCC4 as a risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/BRCA2 (CIMBA). *Br J Cancer* 2009;101:2048-54.
- [21] Wang X, Pankratz VS, Fredericksen Z et al. Common variants associated with breast cancer in genome-wide association studies are modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2010;19:2886-97.
- [22] Antoniou AC, Hardy R, Walker L et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet* 2008;45:425-31.
- [23] Cohen-Haguenauer O, Espié M. Les scores de risque du cancer du sein. *Réalités en gynécologie-obstétrique* 2009;141:1-8.
- [24] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004;91:219-37.
- [25] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-51.
- [26] Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genotyping testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002;20:2701-12.

- [27] Antoniou AC, Easton DF. *Models of genetic susceptibility to breast cancer. Oncogene* 2006;25:5898-905.
- [28] Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J et al. *The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. Br J Cancer* 2008;98:1457-66. Erratum in: *Br J Cancer* 2008;98:2015.
- [29] Mavaddat N, Rebbeck TR, Lakhani SR, Easton DF, Antoniou AC. *Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. Breast Cancer Res* 2010;12:R28.
- [30] Mavaddat N, Pharoah PD, Blows F et al. SEARCH Team, Easton DF, Antoniou AC. *Familial relative risks for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study. Breast Cancer Res* 2010;12:R10.
- [31] de Paw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. *Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. Bull Cancer* 2009;96:1-10.