

# Hormonothérapie chez la femme porteuse d'une mutation BRCA 1 ou 2

Hormonal therapy in woman with BRCA 1 or 2 mutation

**Mots clés :** Formes familiales de cancer du sein, Estrogène, Tamoxifène, BRCA1.

**Keywords :** Family breast cancer, Estrogen, Tamoxifen, BRCA1.

P. Pujol <sup>(1,4)</sup>, C. Noguès <sup>(2)</sup>, A. Lesur <sup>(3)</sup>, P. This <sup>(5)</sup>, D. Stoppa-Lyonnet <sup>(6)</sup>,  
T. Maudelonde <sup>(1,4)</sup>

**L**e risque de cancer du sein chez des femmes porteuses d'une prédisposition génétique peut atteindre 70 à 80 % [1, 2]. À l'heure actuelle, il n'existe pas de mesure préventive médicale adaptée à ce risque, alors que près de 1 000 décès par an en France pourraient être liés à ces situations de prédisposition.

Le développement normal de la glande mammaire est sous le contrôle des hormones stéroïdes [3]. Les études épidémiologiques récentes qui ont analysé le risque de cancer du sein sous traitement hormonal de la ménopause (THM) confirment une augmentation significative du risque relatif chez les utilisatrices au long cours [4-6]. Parallèlement, l'*essai de chimio-prévention du NSABP1 (National Surgical Adjuvant Breast Project)* chez les femmes à risque de cancer du sein élevé a montré une réduction d'incidence dans le groupe traité par tamoxifène de près de 50 % [7].

L'hormonodépendance des formes héréditaires de cancer du sein est donc une question essentielle pour la prise en charge médicale des femmes à risque dans deux situations cliniques courantes : en présence d'antécédents familiaux, l'hormonothérapie substitutive ou une contraception orale peut-elle être prescrite sans majorer le risque ? Les traitements par antiestrogènes pourraient-ils diminuer ce risque ?

1. Laboratoire de biologie cellulaire et service de génétique, CHU de Montpellier.

2. Centre René-Huguenin, 35 rue Dailly, 92210 Saint-Cloud.

3. Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy.

4. Unité INSERM 540, 34295 Montpellier.

5. Service de chirurgie, Institut Curie, 75231 Paris.

6. Service de génétique oncologique, Institut Curie, 75231 Paris.

## Hétérogénéité des formes héréditaires de cancer du sein

### *Hétérogénéité génétique*

Les prédispositions génétiques aux cancers du sein constituent un groupe hétérogène. Parmi elles, les prédispositions transmises selon un mode monogénique sont à l'origine de 5 % des cancers du sein [8, 9]. Deux gènes répondant à un mode de transmission autosomique dominant ont été identifiés à ce jour : BRCA1 (Breast cancer 1) et BRCA2 localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 13. Les altérations des gènes BRCA sont à l'origine de 65 % des cas familiaux comptant au moins quatre cas survenus avant l'âge de 60 ans et appartenant à la même branche parentale [2]. La probabilité d'identifier une altération BRCA est beaucoup plus faible dans d'autres situations pourtant évocatrices d'une prédisposition génétique (trois cas familiaux, cancer du sein précoce...). Il existe donc vraisemblablement un ou plusieurs autres gènes responsables de ces prédispositions génétiques majeures. Malgré plusieurs études de liaisons génétiques, aucun autre locus n'a pu être formellement identifié. Il est possible que les formes familiales sévères non liées aux gènes BRCA1 et BRCA2 soient le fait de modèles de transmission plus complexes à appréhender : modèle récessif ou oligogénique, déterminisme multigénique associé à des interactions gènes-environnement [8]. Ce type de prédisposition serait alors à l'origine d'un plus grand nombre de cas de cancers du sein isolés. Mettons à part trois prédispositions autosomiques dominantes au cancer du sein survenant dans un contexte familial ou individuel spécifique et rare, les syndromes de Li et Fraumeni (mutation constitutionnelle du gène TP53), la maladie de Cowden (mutation de PTEN) et la maladie de Peutz Jeghers (mutation de STK11). Nous ne discuterons dans les lignes qui suivent que des prédispositions liées à une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2.

Les protéines brca1 et brca2 sont impliquées dans la réparation des altérations de l'ADN [10]. Brca1 a un rôle probable de détecteur d'altérations de l'ADN, qu'il s'agisse d'altérations nucléotidiques ponctuelles, de cassure simple-brin ou de cassure double-brin. La protéine brca1, activée par phosphorylation, induit des modifications du cycle cellulaire et la mobilisation de protéines de réparation. Brca1 intervient via une activité transcriptionnelle. Brca2 est impliqué de façon plus spécifique dans la réparation de cassure double-brin par recombinaison homologue ; son partenaire protéique majeur est la protéine Rad51.

Il existe un grand nombre de mutations constitutionnelles connues des gènes BRCA1 et BRCA2 (près de 1 000 mutations différentes ont été rapportées dans la base de données du National Cancer Institute). Ces mutations sont inactivatrices. Aujourd'hui, de faibles corrélations ont été faites entre une mutation donnée et les risques tumoraux, mammaire ou ovarien. Elles sont peu utilisées en pratique clinique.

Au niveau tumoral, on retrouve généralement une inactivation du deuxième allèle du gène BRCA concerné, qui peut être due à une perte de la région chromosomique portant le gène, à une mutation ou bien encore à une méthylation du promoteur de BRCA1 [11]. Cela est en accord avec l'hypothèse d'inactivation bi-allélique de gènes oncosuppresseurs émise par Knudson. De façon inattendue, les mutations BRCA1 et BRCA2 sont quasi exclusivement constitutionnelles et ne paraissent pas impliquées dans la progression tumorale des cancers du sein sporadiques (c'est-à-dire survenant en dehors d'un contexte familial). Cependant, une

inactivation de BRCA1 par méthylation de la région promotrice (aboutissant au blocage de la transcription de BRCA1) a été décrite dans des cancers sporadiques [11].

### ***Hétérogénéité phénotypique et expression des RE***

Les cancers liés à des mutations de BRCA1 ou de BRCA2 présentent des caractéristiques tumorales sensiblement différentes de celles des tumeurs sporadiques. Ainsi les cancers “BRCA1 ou BRCA2” présentent plus souvent un grade SBR III [12, 13] et une histologie de type médullaire est plus fréquemment retrouvée dans les formes BRCA1 que dans les cancers sporadiques [14]. Le pronostic des formes BRCA1 pourrait être, par ailleurs, plus réservé [15].

Près de 80 % des tumeurs du sein, survenant chez des femmes porteuses d’une mutation de BRCA1, n’expriment pas les RE [13, 16], alors que le taux de positivité des RE, dans les cas sporadiques et les tumeurs liées à une mutation de BRCA2, est de l’ordre de 60 à 70 % [16, 17]. Cette expressivité tumorale moindre des RE dans les cancers du sein liés à BRCA1 par rapport aux cancers sporadiques serait surtout présente avant l’âge de cinquante ans [18].

## **Aspects biologiques**

De nombreuses données expérimentales ont mis en évidence des interactions entre estrogènes et expression des gènes BRCA1 et BRCA2 (*tableau I*).

### ***Estrogéno-induction de BRCA1***

L’expression de BRCA1 dans le tissu mammaire est augmentée durant la puberté et la grossesse, au moment où les taux d’estrogènes sont élevés. L’hypothèse d’un lien entre estrogènes et expression de BRCA1 est étayée par le fait que les estrogènes et la progestérone stimulent l’expression mammaire de BRCA1 chez des souris ovariectomisées [19]. De façon concordante, la déplétion en estrogènes de lignées de cancer du sein RE + (MCF7, BT20) réduit l’expression de BRCA1, alors que le traitement par estradiol augmente son expression [20].

**Tableau I.** *Interactions BRCA1 et estrogènes : arguments biologiques.*

<b>Observations</b>	<b>Références</b>
Inhibition de la transcription RE $\alpha$ dépendante de gènes de la prolifération par BRCA1	25
Induction de l’expression de BRCA1 par l’estradiol	19,20
Inhibition de la croissance et de la différenciation des galactophores par l’estradiol chez des souris transgéniques mutées pour BRCA1	22
Méthylation du promoteur de BRCA1 corrélée à la négativité des RE dans les CS sporadiques	24
Diminution de l’expression de BRCA1 corrélée à la négativité des RE dans les CS sporadiques	23
Négativité des RE	13,16

Notons cependant qu'il n'existe pas d'élément de réponse fonctionnel aux estrogènes (ERE) sur le gène BRCA1 et que le mécanisme d'induction paraît être indirect [21].

Par ailleurs, les estrogènes induisent un phénotype distinct au niveau de la glande mammaire chez des souris hétérozygotes pour des mutations BRCA1 et BRCA2 [22]. Ainsi, les souris mutées ont un développement morphologique des canaux galactophores inhibé par l'action des estrogènes, à la différence des souris non mutées. Ces observations sont en accord avec l'hypothèse que la perte du processus de réparation de l'ADN dans des cellules mammaires ayant des mutations de BRCA1 ou de BRCA2 entraîne une inhibition de la croissance et de la différenciation estrogéno-induites.

### **RE $\alpha$ et BRCA1**

Les estrogènes se lient à sur leurs récepteurs spécifiques, les RE $\alpha$  et  $\beta$ , qui agissent comme des facteurs de transcription. Le complexe estrogène-RE se fixe sur la région promotrice de gènes cibles et en active la transcription. Dans les cancers sporadiques, il semble qu'il existe une relation entre l'expression des ARN messagers de BRCA1 et du RE $\alpha$  [23]. En outre, la méthylation du promoteur de BRCA1 apparaît être corrélée à la perte d'expression des RE et des récepteurs à la progestérone (RP) [24]. À notre connaissance, il n'y a pas d'études disponibles dans la littérature analysant l'expression du second type de RE, appelé RE $\beta$ , dans les tumeurs liées à BRCA1.

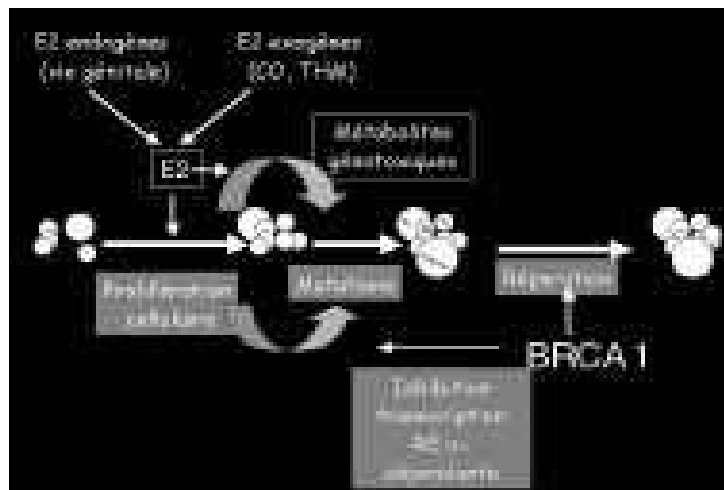
Les travaux de *Fan* ont montré que la réponse cellulaire aux estrogènes peut être régulée par BRCA1 [25]. Dans des lignées de cancer du sein et de la prostate, BRCA1 inhibe la transcription dépendante du RE $\alpha$  de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Cela suggère, qu'en plus de maintenir la stabilité du génome pendant des périodes de division cellulaire rapide (comme la puberté ou la grossesse), BRCA1 pourrait aussi réduire l'expression de gènes estrogéno-induits.

Ainsi, une des fonctions essentielles de BRCA1 pourrait être de protéger le sein durant la puberté et la grossesse contre l'instabilité génétique secondaire à la prolifération induite par les estrogènes, de réparer les lésions de l'ADN et d'induire la différenciation. Une étude récente analysant la survenue de cancers chez des jumeaux homozygotes étaye cette hypothèse en montrant que la précocité de la puberté est un facteur de risque majeur des cancers familiaux qui pourrait traduire une sensibilité anormale de la glande mammaire aux hormones à cette période [26].

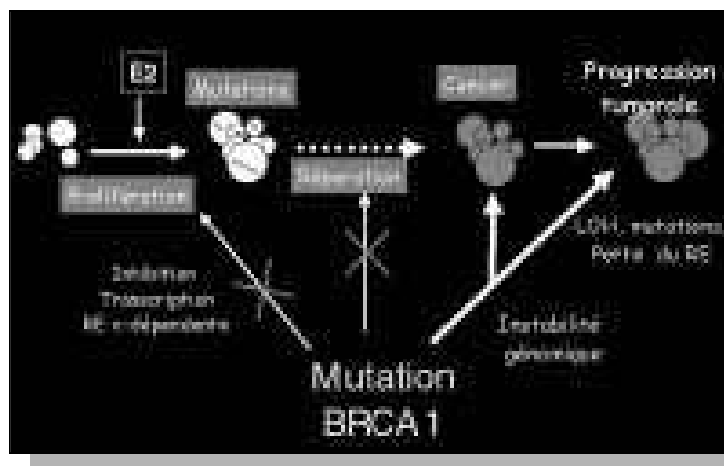
Bien que l'expression de BRCA1 et BRCA2 soit ubiquitaire, les mutations constitutionnelles de ces deux gènes n'augmentent fortement le risque de cancer qu'au niveau des tissus mammaires et ovariens. Cette tissu-spécificité reste une énigme. *Monteiro* a proposé récemment une hypothèse selon laquelle la perte d'hétérozygotie de BRCA1 serait plus fréquente dans le tissu mammaire et ovarien [27]. D'autres explications telles que la présence de cofacteurs ou de mécanismes de réparation redondants dans d'autres tissus peuvent être avancées. Bien sûr, l'influence des estrogènes sur ces organes cibles pourrait jouer un rôle majeur dans cette spécificité tissulaire.

### **BRCA1 et expression des RE : un lien paradoxal ?**

Les estrogènes exerce un effet prolifératif bien caractérisé sur les cellules mammaires possédant des récepteurs aux estrogènes et ont par là un effet mutagène indirect. En effet, l'induction de la prolifération sous-tend une augmentation du risque d'erreurs de réplication, et donc de mutations (**figure 1**). De plus, les estrogènes peuvent provoquer des lésions directes



**Figure 1.** Rôle de BRCA1 dans le contrôle de la prolifération cellulaire estrogénodépendante. CO : contraception orale ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; E2 : estrogènes ; RE : récepteurs des estrogènes.



**Figure 2.** Hypothèse mécanistique du rôle des mutations de BRCA1 dans la progression tumorale hormonodépendante.

d'expression des RE serait alors elle-même facilitée par l'instabilité génomique due à la perte de fonction de BRCA1 (figure 2).

de l'ADN par leurs métabolites (appelés adduits de l'ADN) [28]. La perte de fonction de la protéine BRCA1, impliquée dans les mécanismes de réparation de l'ADN, pourrait rendre la cellule plus sensible aux effets mutagènes des estrogènes (figure 2) [29].

Plusieurs hypothèses concernant la négativité des RE retrouvée dans les cancers du sein liés à des mutations BRCA1 peuvent être évoquées. D'une part, il est établi que les cellules épithéliales mammaires normales et cancéreuses régulent négativement l'expression des RE sous l'effet des estrogènes [30]. Cette régulation négative des RE pourrait aussi constituer un mécanisme de protection cellulaire vis-à-vis du stimulus estrogénique prolifératif échappant au contrôle de BRCA1. L'hypothèse d'une régulation négative des RE sous l'effet des estrogènes peut être étayée par l'observation d'une négativité des RE observée uniquement en période d'activité génitale [18]. Enfin, la perte d'expression des RE dans les tumeurs mutées pour BRCA1 pourrait correspondre à un événement moléculaire tardif de la progression tumorale. Cette perte

## Aspects cliniques

### Arguments épidémiologiques : les estrogènes endogènes ou exogènes semblent moduler le risque génétique

L'augmentation du risque de cancer du sein sporadique en fonction de facteurs de la vie reproductive tels qu'une puberté précoce, une ménopause tardive, une nulliparité, une première grossesse menée à terme tardive, ou un index de masse corporelle élevé est bien éta-

**Tableau II.** Interactions BRCA1 et estrogènes : arguments cliniques.

Observations	Risque relatif (IC 95 %)	Références
<b>Diminution du risque de CS après ovariectomie prophylactique</b>	0,68 (0,08-0,74)	32
	0,53 (0,33-0,84)	33
	0,47 (0,24-0,77)	34
<b>Augmentation du risque CS possible sous CO</b> Grossesse : • augmentation du risque lors de grossesse  • augmentation du risque si nulliparté ou grossesse après 30 ans	1,2 (1,02-1,4)	38
	1,71 (1,13-2,60)	43
	3,9 (1,4-10,0)	44
	3,66 (1,52-6,16)	45
<b>Tamoxifène</b> • Prévention par tamoxifène – diminution du risque observé – diminution du risque estimé  – pas de modification voire augmentation • Survie sans récurrence plus courte en l'absence de traitement adjuvant par tamoxifène • Diminution du risque de 2nd CS dans les formes BRCA1 et 2	0,51 (0,15-1,55)	47
	BRCA: 0,90 (0,52-1,61)	51
	BRCA2 : 0,71 (0,45-1,21)	51
	ND	48
	2,16 (1,0-4,68)	53
BRCA1 : 0,38 (0,14-0,74) BRCA2 : 0,63 (0,20-1,50)	49	
<b>Arguments indirects</b> • Absence de CS chez l'homme dans les formes liés à BRCA1 • Expression de BRCA1 ubiquitaire, mais augmentation du risque de cancers principalement aux niveaux mammaire et ovarien		

blie [31]. Cependant, l'influence des estrogènes d'origine endogènes ou exogènes reste peu connue chez les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1. Les principales données disponibles dans la littérature sont résumées dans le **tableau II**. Signalons qu'une étude de cohorte française (Groupe génétique et cancer, FNCLCC) est en cours pour analyser l'influence de certains de ces facteurs d'environnement.

### Ovariectomie

L'ovariectomie prophylactique chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 diminue le risque de cancer du sein dans trois études concordantes [32-34] avec une réduction significative du risque de 47 à 68 %. Dans l'étude prospective de Kauff qui porte sur 170 femmes

porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, la réduction du risque de cancer du sein ou de cancers gynécologiques liés à BRCA1 atteint 75 % (RR : 0,34 ; IC 95 % : 0,08-0,74) [32]. Dans l'étude de Rebbeck [34] portant sur 241 femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, on observe une diminution du risque de cancer du sein de 53 % (RR : 0,47 ; IC 95 % : 0,29-0,77) après ovariectomie prophylactique. Cette intervention semble également retarder l'âge d'apparition des cancers du sein d'environ 3 ans. Enfin, l'ovariectomie comme le tamoxifène en traitement adjuvant d'un premier cancer du sein chez des femmes BRCA1 ou 2 diminuent le risque de cancer controlatéral [35].

## **Estrogènes exogènes**

### ***Contraception orale***

#### *Risque de cancer du sein*

Une première étude a suggéré que la contraception orale (CO), utilisée avant la première grossesse, augmenterait le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 [36]. Une étude plus importante a porté sur des patientes ayant un risque familial élevé sans que des mutations aient été caractérisées. Les apparentées au premier degré (sœurs et filles) de patientes atteintes de cancer du sein qui avaient utilisé la CO avaient un risque plus élevé que les apparentées de second degré (petites-filles et nièces) [37].

Ces observations paraissent confortées par une étude cas-témoins multicentrique incluant 1 311 femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 atteintes de cancer du sein, appariées à 1 311 femmes également prédisposées génétiquement mais indemnes [38]. Les résultats montrent que parmi les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, celles qui utilisaient la contraception avant 30 ans (ou pour une durée de 5 ans ou plus) ont un risque accru de cancer du sein précoce (RR : 1,2 ; IC 95 % : 1,02-1,4). Cette augmentation du risque n'est pas retrouvée pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2.

#### *Risque de cancer de l'ovaire*

Dans la population générale, la CO semble réduire le risque de cancer ovarien, avec un risque relatif d'environ 50 % [39]. Chez les femmes à risque familial de cancer de l'ovaire, l'effet protecteur de la contraception orale est débattu. Ainsi, une étude cas-témoins, portant sur 207 femmes ayant un cancer de l'ovaire héréditaire et 161 sœurs, retrouve une diminution du risque de cancer de l'ovaire de 50 % sous CO (RR : 0,5 ; IC 95 % : 0,3-0,8) [40]. La diminution du risque n'était significative que chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1. Cependant, une autre étude n'a pas retrouvé cet effet protecteur de la contraception orale chez les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou 2 [41].

## **THM**

Peu d'études analysant l'effet du THM sur le risque familial de cancer du sein sont disponibles dans la littérature. Dans l'étude WHI [6] et dans une méta-analyse [42], le THM ne semblait pas conférer d'augmentation supplémentaire du risque familial, mais il ne s'agissait pas de femmes présentant une mutation caractérisée. Dans l'étude de Rebbeck, portant sur une petite cohorte de femmes présentant une mutation du gène BRCA1 et ayant subi une ovariectomie prophylactique, le THM ne paraissait pas augmenter le risque de cancer du sein après l'intervention [33].

## Estrogènes endogènes

### *Grossesse*

L'analyse de la littérature sur ce sujet amène à des résultats contradictoires. Dans deux études, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 qui ont eu un enfant (en particulier avant 30 ans) ont plus de risque de développer un cancer du sein que les femmes nullipares [43, 44]. À l'opposé, dans l'étude de *Rebbeck*, les femmes nullipares porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou 2, mais aussi celles qui avaient eu une première grossesse après 30 ans, semblaient avoir un risque de cancer du sein augmenté [45].

### *Index de masse corporelle*

Un index de masse corporelle (IMC) élevé – dont on connaît l'association à un taux élevé d'estrogène circulant – est un facteur de risque indépendant de cancer du sein sporadique [31]. Chez les femmes ayant des antécédents familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique, un IMC élevé à l'âge de 12 ans augmenterait d'un facteur 4 le risque de cancer du sein [46].

## Antiœstrogènes et mutations de BRCA1/BRCA2

### **Chimio prophylaxie par le tamoxifène**

L'étude américaine de prévention (*NSABP1*) par l'antiœstrogène tamoxifène montre une réduction d'incidence du cancer du sein de 50 % dans le sous-groupe ayant des antécédents familiaux traité par rapport au groupe placebo [47]. Cependant, dans le sous-groupe des femmes présentant trois antécédents familiaux ou plus, la réduction du risque n'était pas significative, peut-être en raison du faible nombre de patientes dans ce sous-groupe (RR : 0,51 ; IC 95 % : 0,15-1,55). Une étude récente a plus précisément analysé un sous-groupe de 288 femmes ayant développé un cancer après être rentrées dans l'essai *NSABP1* [16]. Le tamoxifène diminue le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 (d'environ 60 %, RR : 0,38 ; IC 95 % : 0,06-1,56), mais pas chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 (RR : 1,67 ; IC 95 % : 0,32-10,07).

L'étude de chimio prophylaxie anglaise conduite au *Royal Marsden Hospital* par *Powles* comprenait un nombre important de femmes à risque génétique [48]. *Powles* a étudié récemment des sous-groupes de femmes à forte probabilité de prédispositions BRCA estimée à l'aide de logiciels d'analyse d'arbres généalogiques *BRCAPRO* et *Cyrillic* [48]. Cette étude montre que chez les femmes avec un risque de cancer du sein inférieur à 50 %, le tamoxifène exerce un effet protecteur (réduction du risque de 53 %), alors que chez les femmes ayant un risque de cancer du sein supérieur à 50 %, on observe une augmentation du risque (de 37 %). *Powles* a fait récemment état de l'analyse génétique de patientes du RMH [48] et rapporte que seulement trois mutations de BRCA1 (n = 1) ou de BRCA2 (n = 2) ont été identifiées sur les 70 cancers du sein présentant une forte probabilité de prédisposition familiale. Cela montre encore l'hétérogénéité génétique des formes héréditaires de cancer du sein et la nécessité d'établir à l'avenir des corrélations entre génotype de prédisposition et phénotype hormonal.

### **Traitement adjuvant par tamoxifène et diminution du risque de deuxième cancer**

Une étude cas-témoins appariée a rapporté que le traitement adjuvant par tamoxifène pour



un premier cancer du sein semblait protéger contre le risque de cancer du sein controlatéral pour des patientes génétiquement prédisposées [49]. Parmi les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, celles qui avaient reçu du tamoxifène avaient un risque de cancer du sein controlatéral diminué. La réduction du risque de cancer du sein controlatéral était de 62 % (RR : 0,38 ; IC 95 % : 0,19-0,74) pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, et de 37 % (RR : 0,63 ; IC 95 % : 0,2-1,5) pour une mutation du gène BRCA2, ce qui n'est pas significatif. Une tendance à la réduction du risque de cancer controlatéral semblait aussi observée chez les femmes traitées par ovariectomie ou par chimiothérapie.

Dans une étude récente, *Duffy et Nixon* ont estimé l'effet prophylactique du tamoxifène chez des femmes à haut risque de mutation de BRCA1 ou de BRCA2 de façon plus modeste (13 et 27 % pour les groupes BRCA1 et BRCA2, respectivement) [50]. Enfin, des études de simulation ont également montré un bénéfice potentiel du tamoxifène [51, 52].

### **Tamoxifène et pronostic des cancers liés à BRCA1**

*Foulkes* a analysé l'impact des mutations de BRCA1 sur la réponse au traitement adjuvant par tamoxifène dans une cohorte de 292 femmes juives ashkénazes, qui sont plus fréquemment porteuses d'une mutation de BRCA1 que les femmes caucasiennes [53]. L'analyse statistique multivariée a montré que le risque relatif de décès par cancer du sein dans le groupe qui n'avait pas reçu de tamoxifène était augmenté pour les femmes porteuses de mutation de BRCA1 (RR : 2,16 ; IC 95 % : 1,0-4,68). À l'inverse, pour les femmes qui avaient reçu du tamoxifène, la présence d'une mutation de BRCA1 constituait un facteur de pronostic favorable, avec une diminution du risque de décès (RR : 0,73 ; IC 95 % : 0,04-2,49). Ces données pourraient donc suggérer que le tamoxifène a un effet bénéfique chez les femmes présentant des mutations de BRCA1, mais il faut souligner, là encore, la largeur de l'intervalle de confiance.

### **En pratique, que dire ? que faire ?**

On propose actuellement à une femme porteuse d'une prédisposition génétique au cancer du sein la mise en place d'une stratégie de surveillance renforcée (*expertise collective INSERM* [54]). Sur le plan mammaire, il s'agit d'un examen clinique tous les 6 mois, et d'une mammographie annuelle qui peut être complétée par une échographie mammaire ou une IRM (dans un cadre évaluatif) à partir de l'âge de 30 ans. Comme nous l'avons vu, les effets de la vie reproductive, des estrogènes et des antiestrogènes sur les cancers du sein génétiquement prédisposés restent mal connus. En pratique, les réflexions de prise en charge actuelles en fonction des situations cliniques d'exposition aux hormones peuvent se décliner ainsi :

#### ***Grossesse et facteurs de la vie reproductive***

Les modifications des risques liées à la parité ou aux autres facteurs de la vie génitale sont débattues dans les formes familiales de cancer du sein. Il convient cependant d'être vigilant sur le plan de la surveillance mammaire, pendant et au décours d'une grossesse, en raison des observations rapportées précédemment.

#### ***Traitement adjuvant après cancer du sein***

Un traitement adjuvant par tamoxifène peut être proposé selon les modalités habituelles de

l'hormonothérapie adjuvante (expression des récepteurs aux estrogènes) lors d'un cancer du sein survenant chez des femmes présentant une prédisposition génétique avérée ou un contexte familial évocateur. Chez ces femmes souvent jeunes, qui peuvent rester réglées malgré la chimiothérapie, l'adjonction à ce traitement d'un agoniste de la LH-RH doit être discutée compte tenu de l'effet inducteur de l'ovulation du tamoxifène, et du risque de kystes ovariens. L'ovariectomie peut être indiquée en présence d'antécédents familiaux de cancers ovariens dans un double objectif de prophylaxie ovarienne et de suppression estrogénique.

### ***Contraception orale***

En cas de désir de contraception, celles non hormonales telles que le dispositif intra-utérin, devraient être privilégiées en raison de leur neutralité. Cette option est certainement idéale lorsque l'on peut la proposer, mais elle ne peut être prescrite aux jeunes femmes nullipares. Il n'y a pas d'arguments actuellement pour privilégier un type de contraception hormonale plutôt qu'un autre. L'utilisation de pilule minidosée ou de microprogestatifs a cependant été évoquée.

### ***THM***

L'indication du THM chez les femmes à haut risque familial, que la ménopause soit spontanée ou induite par une ovariectomie prophylactique, est une question fréquente en pratique clinique. La mise en évidence récente d'une augmentation modérée, mais significative, du risque de cancer du sein sporadique sous THM doit, en effet, faire peser soigneusement l'indication d'un THM chez ces femmes à très haut risque de cancer du sein [4-6]. Très récemment, l'étude randomisée contre placebo sur l'utilisation des estrogènes en postménopause (*WHI, Women Health Initiative*) semble montrer, de plus, une augmentation du risque de cancer ovarien sous estrogénothérapie substitutive[55].

Comme nous l'avons vu, nous disposons de peu d'informations sur l'effet d'un THM chez les femmes à risque génétique. Dans ce contexte, la prudence est de mise et il faut savoir informer la femme du risque de cancer du sein sous THM dans la population générale et préciser les bénéfices attendus. Schématiquement, un THM sera surtout discuté en cas de ménopause précoce (par exemple en cas d'ovariectomie prophylactique), de retentissement très important sur la qualité de vie, ou d'ostéoporose. Il est probablement préférable de ne pas prolonger la durée de ce traitement (pas plus de 5 ans). L'abstention thérapeutique peut être conseillée dans les autres cas. Enfin, il faut souligner l'existence d'alternatives aux estrogènes utilisables en cas de déminéralisation osseuse : les bisphosphonates et le raloxifène. Le raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes, ayant une action agoniste vis-à-vis de l'os (indication pour laquelle ce composé dispose de l'AMM en France) et, parallèlement, une action antagoniste potentiellement bénéfique au niveau du sein.

### ***Vers une chimioprévention antihormonale ?***

Les thérapeutiques de suppression estrogénique pourraient donc constituer une chimioprévention potentielle des formes familiales de cancer du sein. Cependant, il n'existe pas, à ce jour en France, de composé disposant d'une AMM en prévention du cancer du sein. L'utilisation du tamoxifène en prévention du cancer du sein est approuvée par la *Food And Drug Administration aux États-Unis*, mais après évaluation des bénéfices et des risques, notamment

thromboemboliques veineux et de cancer de l'endomètre [59].

Lors de l'étude de prévention de l'ostéoporose *MORE*, qui comparait le raloxifène à un placebo, a été mise en évidence une diminution notable du risque de cancer du sein hormono-dépendant chez les femmes ostéoporotiques sous raloxifène (RR : 0,35 ; IC 95 % : 0,21-0,58) [56]. Ces résultats sont encourageants, mais n'autorisent pas à prescrire le raloxifène en prévention du cancer du sein, l'étude *MORE* n'ayant pas été construite dans cet objectif. L'étude de prévention *STAR*, actuellement en cours, compare les effets du tamoxifène et du raloxifène chez les femmes à risque de cancer du sein, et permettra probablement de mieux préciser les effets de ces composés en prévention du cancer du sein, notamment dans le sous-groupe des femmes à très haut risque familial.

Les antiaromatases sont également testées en chimioprévention. Il s'agit notamment de l'essai *IBIS II*, qui compare l'anastrozole à un placebo chez les femmes à risque de cancer du sein, et de l'essai *APRES*, qui compare l'exémestane à un placebo chez des femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

## Conclusion

Les arguments cliniques et expérimentaux dont nous disposons suggèrent d'importants liens entre les estrogènes et les cancers du sein survenant dans un contexte de mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. La spécificité tissulaire mammaire et ovarienne des cancers imputables à *BRCA1* – dont l'expression est ubiquitaire – et la faible pénétrance des cancers du sein chez l'homme soulignent également l'effet potentiel des estrogènes dans le déterminisme de ces cancers génétiquement prédisposés.

Malgré le fort taux de négativité des RE dans les cancers du sein liés à des mutations de *BRCA1*, il est possible que certaines de ces formes soient sensibles à l'influence des estrogènes, comme le suggère la réduction du risque de cancer du sein après ovariectomie ou sous tamoxifène. Il serait donc prématuré de conclure à une absence de bénéfice du tamoxifène ou d'autres thérapeutiques de suppression estrogénique dans le traitement et la prévention du cancer du sein chez des femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA1*. Chez les femmes génétiquement prédisposées, le tamoxifène ne peut cependant pas actuellement être proposé en France en prévention du cancer du sein, en l'absence de données cliniques complémentaires.

Les études ciblées de chimioprévention, actuellement en cours, devraient permettre, dans les années qui viennent, de mieux situer la place des thérapeutiques antihormona- les préventives chez les femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein.

## Références bibliographiques

- [1] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL 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.
- [2] Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee Pet al. Genetic heterogeneity and penetrance ana -

lysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.

[3] Pujol P, Maudelonde T. *Physiologie et physio-pathologie de la glande mammaire. Paris: Elsevier. Encycl Med Chir Endocrinologie-Nutrition Paris* 1997;10-034-E-10,10p.

[4] Beral V, Banks E, Reeves G, Bull D. *Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. Lancet* 2003;362:1330-1.

[5] Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. *Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA* 2002;288:872-81.

[6] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA* 2002;288:321-33.

[7] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. *Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.

[8] Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. *Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. Nat Genet* 2002;31:33-6.

[9] Bonadona V, Lasset C. *Inherited predisposition to breast cancer: after the BRCA1 and BRCA2 genes, what next? Bull Cancer* 2003;90:587-94.

[10] Venkitaraman AR *Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell* 2002;25,108(2):171-82.

[11] Bianco T, Chenevix-Trench G, Walsh DC, Cooper JE, Dobrovic A. *Tumour-specific distribution of BRCA1 promoter region methylation supports a pathogenetic role in breast and ovarian cancer. Carcinogenesis* 2000;21:147-51.

[12] Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ et al. *Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138-45.

[13] Eisinger F, Nogues C, Guinebretiere JM, Peyrat JP, Bardou VJ, Noguchi T et al. *Novel indications for BRCA1 screening using individual clinical and morphological features. Int J Cancer* 1999;84:263-7.

[14] Eisinger F, Nogues C, Birnbaum D, Jacquemier J, Sobol H. *BRCA1 and medullary breast cancer. JAMA* 1998;280:1227-8.

[15] Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, Gautier C, Gauthier-Villars M, Bourstyn E et al. *Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. J Clin Oncol* 2000;18:4053-9.

[16] King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K et al. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA* 2001;286:2251-6.

[17] Pujol P, Hilsenbeck SG, Chamness GC, Elledge RM. *Rising levels of estrogen receptor in breast cancer over 2 decades. Cancer* 1994;74:1601-6

[18] Vaziri SA, Krumroy LM, Elson P, Budd GT, Darlington G, Myles J, Tubbs RR, Casey G. *Breast tumor immunophenotype of BRCA1-mutation carriers is influenced by age at diagnosis. Clin Cancer Res* 2001;7(7):1937-45.

[19] Marquis ST, Rajan JV, Wynshaw-Boris A, Xu J, Yin GY, Abel KJ et al. *The developmental pattern of Brca1 expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. Nat Genet* 1995;11:17-26.

[20] Gudas JM, Nguyen H, Li T, Cowan KH. *Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. Cancer Res* 1995;55:4561-5

[21] Marks JR, Huper G, Vaughn JP, Davis PL, Norris J, McDonnell DP et al. *BRCA1 expression is not directly responsive to estrogen. Oncogene* 1997;14:115-21.

[22] Bennett LM, McAllister KA, Malphurs J, Ward T, Collins NK, Seely JC et al. *Mice heterozygous for a Brca1 or Brca2 mutation display distinct mammary gland and ovarian phenotypes in response to diethylstilbestrol. Cancer Res* 2000;60:3461-9.

[23] Seery LT, Knowlden JM, Gee JM, Robertson JF, Kenny FS, Ellis IO, Nicholson RI. *BRCA1 expression levels predict distant metastasis of sporadic breast cancers. Int J Cancer* 1999;84:258-62

[24] Catteau A, Morris JR. *BRCA1 methylation: a significant role in tumour development? Semin Cancer Biol* 2002;12:359-371.

[25] Fan S, Wang J, Yuan R, Ma Y, Meng Q, Erdos MR, et al. *BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. Science* 1999;284:1354-6.

[26] Hamilton SA, Mack TM. *Puberty and Genetic Susceptibility to Breast Cancer in a case-control study in twins. N*

*Engl J Med* 2003;348:2313-22.

[27] Monteiro AN. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet* 2003;19:312-5.

[28] Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 2000;21:40-54.

[29] Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1, and breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:4993-5001.

[30] Pujol P, Daures JP, Thezenas S, Guilleux F, Rouanet P, Grenier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer* 1998;15;83(4):698-705.

[31] Pujol P, Galtier-Dereure F, Bringer J. Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod* 1997;12;Suppl.1:116-25.

[32] Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.

[33] Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright Let al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-9.

[34] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE et al. The Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.

[35] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olopade OI, Eisen A, Weber B, McLennan J, Sun P, Foulkes WD, Narod SA. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;15;22(12):2328-35.

[36] Ursin G, Henderson BE, Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, Bernstein L. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997;57:3678-81.

[37] Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast-cancer. *JAMA*2000;11;284(14):1791-8.

[38] Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.

[39] Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Collaborative Ovarian Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-203.

[40] Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:424-8.

[41] Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and non carriers of a BRCA1 or 2 mutations. *N Engl J Med* 2001;345:235-40.

[42] Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.

[43] Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999;354:1846-50.

[44] Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359-60.

[45] Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, et al. Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res* 2001;61:5420-4.

[46] Grabrick DM, Anderson VE, King RA, Kushi LH, Sellers TA. Inclusion of risk factor covariates in a segregation analysis of a population-based sample of 426 breast cancer families. *Genet Epidemiol* 1999;16:150-64.

[47] Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, Vogel V. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1829-46.

[48] Powles T. Tamoxifen and familial breast cancer. *Tumor prevention and genetics Eur J Cancer* 2002;Suppl.(S15).

[49] Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000;356:1876-81.

[50] Duffy SW, Nixon RM. Estimates of the likely prophylactic effect of tamoxifen in women with high risk BRCA1 and BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2002;86:218-21.

[51] Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA*2000;283:617-24.

[52] Eisinger F, Charafe-Jauffret E, Jacquemier J, Birnbaum D, Julian-Reynier C, Sobol H. Tamoxifen and breast

*cancer risk in women harboring a BRCA1 germline mutation: computed efficacy, effectiveness and impact. Int J Oncol 2001;18:5-10*

[53] Foulkes WD, Goffin J, Brunet JS, Begin LR, Wong N, Chappuis PO. Tamoxifen may be an effective adjuvant treatment for BRCA1-related breast cancer irrespective of estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1504-6.

[54] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, Lesur A, Nogues C, Pierret J, Puy-Pernias S, Sobol H, Tardivon A, Tristant H, Villet R. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004) *Bull Cancer* 2004;91(3):219-37.

[55] Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M et al. Women's Health Initiative