

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Le centre de suivi des femmes à risque de cancer du sein et de l'ovaire : raison d'être et organisation

N. CHABBERT-BUFFET, B. SEROUSSI, R. ROUZIER, M. ANTOINE,
C. COLAS, A. FAJAC, B. BELAROUSSI, C. WASERMAN,
M.-O. DESCHAMPS, J. GLIGOROV, C. BOUCHER, J. CHOPIER,
F. SOUBRIER, S. UZAN *
(Paris)

INTRODUCTION

Le risque de cancer du sein dans la population générale est modulé par différents facteurs tels que l'âge, la parité, l'allaitement, ou encore l'exposition aux traitements hormonaux (contraceptifs ou traitement hormonal substitutif de la ménopause). Ces facteurs modulent de façon modérée le risque de cancer du sein, multipliant celui-ci par 2 au maximum. D'autres facteurs tels que des antécédents familiaux de cancer survenant à un âge jeune ou des mutations de gènes de prédisposition, ont un impact beaucoup plus important multipliant le risque par 4 ou plus. On parle alors de haut risque de cancer. Le dépistage précoce et le suivi régulier et prolongé sont spécifiques des différents moments de la vie, et évoluent en fonction des connaissances.

La pratique d'un diagnostic génétique nécessite une prise en charge spécifique [1] :

* Centre de suivi de femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire - Hôpital Tenon APHP UPMC Paris 06 - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
E-mail : karine.jouchet@tnn.aphp.fr

- I) par des onco-généticiens spécialisés dans ce type de consultations ;
- II) par des psychologues entraînés à prendre en charge le retentissement de l'annonce d'une mutation délétère constitutionnelle ;
- III) par des praticiens formés aux différentes stratégies de prévention existantes.

La compliance à un suivi régulier et prolongé est critique pour ces femmes, mais angoissante et difficile sur la durée [2]. Les différentes étapes de leur vie de reproduction (contraception, grossesse, ménopause) sont également la source d'un abord spécifique.

Les stratégies de prévention chirurgicales sont spécifiques sur le plan technique, notamment la mastectomie. Les stratégies médicamenteuses ne sont actuellement proposées que dans des protocoles thérapeutiques, ce qui implique en général d'être suivi dans un centre hospitalier.

Dans le but d'offrir à ces femmes et à leur médecin une aide dans la gestion de cette prise en charge, le premier centre de suivi de ce type en France a été créé en juin 2006, à l'initiative de l'Assistance publique, de l'Institut national du cancer et d'une fondation (l'Institut Lilly).

La création de ce centre de suivi s'inscrit dans le cadre du plan cancer dont le but est de développer toutes les formes de dépistage et d'améliorer la prise en charge de l'ensemble des patientes. Il faut toutefois noter qu'actuellement, il n'existe pas de données disponibles sur l'évaluation coût/bénéfice pour les patientes et la société de tels centres en France. L'évaluation de la balance bénéfice/risque a été faite aux États-Unis pour les stratégies chirurgicales de prévention, indépendamment de la structure dans laquelle elles sont mises en œuvre. Elle confirme la supériorité de l'annexectomie associée à une mastectomie pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, et de l'annexectomie seule pour les femmes porteuses de mutation de BRCA1, sur toutes les autres stratégies y compris la surveillance [3].

NOTION DE HAUT RISQUE DE CANCER ET DÉFINITION DE LA POPULATION À SUIVRE

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme (36 % des cancers féminins), devant les cancers du côlon et du rectum (14 %) et le cancer bronchique (4 %). Le cancer de l'ovaire représente 4 % des cancers féminins. Ces cancers sont essentiellement sporadiques.

Le risque pour une femme donnée, toutes populations confondues, d'avoir un cancer du sein est actuellement de 10 %. Ce chiffre correspond en fait à la coexistence de risques très élevés, relevant de modalités de prise en charge spécifiques, et de risques plus standards relevant d'un suivi régulier mais moins contraignant.

Qu'est-ce que le haut risque ?

On définit deux types de risques : absolu et relatif.

Le Risque Absolu (RA) est la probabilité d'être atteint d'une maladie au cours d'une période de temps spécifique. Par exemple, si 1 000 femmes entre 60 et 69 ans étaient suivies pendant 10 ans et que 31 d'entre elles développent un cancer du sein, $RA = 31$ sur 1 000 ou 3,1 % sur cette période. Nous avons pris comme seuil de haut risque un risque absolu, cumulé sur la vie, supérieur à 20 %.

Le Risque Relatif (RR) mesure l'intensité de la relation entre un facteur de risque et la fréquence de la maladie au niveau individuel. Par exemple, le RR de cancer du poumon lié à une exposition au tabac chez les hommes est de 9,87, ce qui signifie que les hommes fumeurs ont 9,87 fois plus de risque d'avoir un cancer du poumon que les hommes non-fumeurs. On définit alors comme haut risque un $RR > 3$.

Schématiquement, 3 types de femmes présentent donc un haut risque de cancer du sein :

- des femmes présentant une mutation constitutionnelle délétère (MCD) identifiée des gènes BRCA1 ou BRCA2 ;
- des femmes présentant un contexte familial correspondant à un haut risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire sans mutation identifiée ;
- des patientes présentant une hyperplasie atypique. Ce facteur de risque est particulièrement important lorsqu'il est associé à des antécédents familiaux.

Haut risque génétique : mutations de BRCA1 ou 2

L'identification en 1994 et 1995 de deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, les gènes BRCA1 et BRCA2, a représenté une avancée considérable dans la prise en charge des femmes à risque [4, 5]. Elle a permis de faire reposer la notion de risque sur des résultats robustes de génétique moléculaire lorsqu'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) a pu être identifiée. Elle a permis également de distinguer, au sein des familles à cas multiples, les femmes à risque (porteuses de la MCD) de celles qui ne l'étaient pas. Il a donc été possible, dans ces cas, de prendre les mesures de dépistage et surtout de prévention, en s'appuyant sur une

évaluation précise du risque pour chaque femme. Les gènes BRCA1 et BRCA2 n'expliquent toutefois que moins de 20 % des agrégations familiales de cancer du sein. D'autres gènes de susceptibilité [6] ont déjà été décrits, tels que PTEN responsable de la maladie de Cowden ou maladie des hamartomes multiples, CHEK2, BRIP1, et PALB2 plus récemment décrits, mais leur impact est faible en termes de risque ou de fréquence. D'autres gènes restent sûrement à identifier et de grandes études, comme l'étude GENESIS, sont mises en place en France dans ce but.

On peut estimer de différentes façons la population de femmes concernées par cette surveillance. Avec 50 000 nouveaux cas de cancers du sein par an, dont environ 5 % sont d'origine génétique, on peut estimer les cas d'origine génétique à 2 500 par an. D'autre part, on estime qu'environ 1 personne sur 300 dans la population est porteuse d'une mutation de BRCA1, et une personne sur 700 est porteuse d'une mutation de BRCA2.

Les femmes porteuses d'une MCD ont un risque global augmenté de cancer du sein et de l'ovaire (Tableau I) [7]. Concernant le risque annuel de cancer controlatéral d'une femme atteinte d'un cancer du sein, il peut être estimé entre 3,8 et 6,4 % pour BRCA1 et entre 2,1 et 4,2 % pour BRCA2. La question d'un pronostic différent des cancers du sein ou de l'ovaire se développant chez des femmes ayant des MCD de BRCA est toujours en débat [8]. Les différences ont été jugées faibles par le groupe d'experts [1] et, à ce jour, sans impact sur les décisions thérapeutiques. Cependant, les tumeurs BRCA1 sont pratiquement toujours mutées sur le gène p53 et une grande sensibilité de ces tumeurs aux fortes doses d'Epirubicin-cyclophosphamide a été montrée [9].

Tableau I : Risque de cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes présentant une MCD de BRCA1 ou 2 et dans la population générale [7]

	Mutation BRCA1	Mutation BRCA2	Population générale
Risque de cancer du sein			
À l'âge de 70 ans	65 %	45 %	10 %
À l'âge de 45 ans	25 %	7 %	
Risque de cancer de l'ovaire			
À l'âge de 70 ans	39 %	11 %	1 %
À l'âge de 45 ans	10 %	1 %	

Haut risque familial

En l'absence de MCD des gènes BRCA1 et 2, il existe des familles dans lesquelles le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire est élevé. Il varie en fonction du nombre d'apparentés ayant eu un cancer et de l'âge au diagnostic (Tableau II), indépendamment de la présence d'une mutation. On considère que le risque calculé d'avoir un cancer va être élevé si les antécédents familiaux retrouvent plusieurs cas familiaux (Tableau III). Chez les porteurs de MCD de BRCA, les risques principaux concernent le sein et les annexes (ovaire, trompe). Un certain nombre d'études rapporte également des risques accrus pour d'autres cancers [10]. Néanmoins, en particulier pour des raisons de biais méthodologiques, il semble difficile pour l'instant de tenir compte de ces éventuels sur-risques dans la prise en charge. On peut globalement retenir un sur-risque probable de cancer du pancréas, en particulier pour BRCA2, un sur-risque probable de cancer de la prostate associé à BRCA2 et, à l'inverse, la non-confirmation du risque de mélanome, l'absence très probable de sur-risque de cancer colo-rectal. Dans ce dernier cas, la stratégie de dépistage à appliquer est actuellement celle définie par la conférence de consensus [11].

Tableau II : Importance de l'âge de survenue. Exemple de risque de cancer du sein en fonction de l'âge de survenue dans la famille

Âge au diagnostic du cancer du sein (ans)		Risque cumulé à 80 ans
Chez la mère	Chez la tante	
65	65	15 %
35	65	30 %
35	35	41 %

Tableau III : Situations dans lesquelles une enquête génétique peut être proposée dans une famille (en général à partir d'une personne atteinte)

<ul style="list-style-type: none"> • Au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes apparentées au premier ou au second degré. • Deux cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans. • Deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est masculin. • Deux cas chez des apparentées du premier degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire. • Dans le cas d'association d'un cancer du sein et d'un cancer primitif de l'ovaire. • Cancer survenant avant 35 ans. • Autres associations de cancer pour lesquelles un avis oncogénétique peut être demandé.

En l'absence de mutation identifiée chez une femme à haut risque familial, il n'est pas possible aujourd'hui de définir s'il existe un réel retour au niveau du risque de la population standard ou la persistance d'un risque légèrement plus élevé. Néanmoins, les experts du groupe de travail de l'INSERM [1] estiment que la première hypothèse est la plus probable. La possibilité qu'il existe une mutation d'un gène encore non décrit existe également. En raison de ces incertitudes, les femmes appartenant à ces familles, même sans mutation identifiée de BRCA1 ou BRCA2, doivent être surveillées, et constituer des cohortes pour la recherche clinique.

Le risque de développer un cancer du sein peut être calculé à l'aide de logiciels dérivés des modèles de Gail et de Claus (Figure 1, disponible sur <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>). Avant toute recherche de mutation, on peut également calculer le risque d'avoir une mutation chez une femme donnée, en utilisant des modèles informatisés tels que BRCAPRO ou BOADICEA [12, 13]. Les données de la littérature ne permettent pas actuellement une corrélation phénotype/génotype simple, et on ne sait pas précisément dans quelle mesure l'histoire familiale (peu ou, au contraire, de nombreux cas de cancer) doit influencer la prise en charge. L'attitude est donc empirique.

Figure 1 : Calcul de risque selon le modèle de Gail (<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>)

Risk Calculator

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)? Select ▾

2. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older. Select ▾

3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period? Select ▾

4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child? Select ▾

5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer? Select ▾

6. Has the woman ever had a breast biopsy? Select ▾

- 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had? Select ▾

- 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia? Select ▾

7. What is the woman's race/ethnicity? Select ▾

Calculate Risk >

Haut risque histologique

Différentes lésions mammaires bénignes constituent un risque de développer ultérieurement un cancer, variable en fonction de leur nature (Tableau IV). Leur identification nécessite une technique histologique parfaite tant pour les biopsies guidées par imagerie que pour les résections chirurgicales. L'application stricte des critères microscopiques doit assurer une reproductibilité satisfaisante. La prise en charge doit être fonction du type de prélèvement car l'analyse des berges de pièces de biopsie est parfois difficile, et le diagnostic de telles lésions sur un prélèvement provenant d'une biopsie guidée par imagerie doit conduire à une exérèse complète de la lésion [14]. Conformément à la définition du haut risque donnée précédemment, on retient pour un suivi intensifié les carcinomes lobulaires in situ (CLIS), les hyperplasies atypiques lobulaires (HLA) ou canalaire (HCA), et les hyperplasies atypiques planes. Les carcinomes canalaire in situ sont classés comme des cancers et relèvent d'un suivi oncologique.

Tableau IV : Risque relatif de cancer du sein associé aux différentes lésions histologiques mammaire bénignes

RR	Histologie
6-10 4-5	CIS CLIS HLA HCA HA plane
1,5-3	Hyperplasie floride Cicatrice radiaire Adénose sclérosante Papillome Adénofibrome complexe Blunt duct adenosis Cytology/atypies
I (absence de sur-risque)	Adénofibrome simple Ectasie Métaplasie Adénose simple Kyste Fibrose

DÉPISTAGE PRÉCOCE : INTÉRÊT ET MODALITÉS

La sensibilité et la spécificité du test de référence qu'est la mammographie sont modifiées par la densité mammaire souvent élevée de ces femmes, ce qui justifie a priori un ajustement des modalités de dépistage. L'apport du dépistage précoce du cancer du sein, en particulier dans le cas des femmes à haut risque génétique, a été démontré en termes de stade de la tumeur au diagnostic [15]. Aucune étude d'observation ne permet en revanche de démontrer une réduction de la mortalité pour le moment [16]. L'impact des mammographies répétées sur le risque de cancer du sein ne semble pas négatif, mais ceci reste à confirmer sur de grandes études [17].

Auto-examen des seins

L'auto-examen ne semble pas efficace et n'est pas recommandé pour les femmes à risque [1]. En cas de souhait de la patiente, il faut expliquer les limites de ce dépistage et lui apprendre la technique de cet auto-examen, incluant l'inspection dynamique. Il existe de nombreuses notices explicatives, en particulier fournies par la Ligue contre le cancer, qu'il peut être utile de remettre aux patientes (<http://www.prevention.ch/observerprevenir.htm>).

Examen clinique par un médecin

Cette technique est éprouvée dans le dépistage du cancer du sein en général. Dans le cas particulier des femmes à haut risque, une étude [18] montre qu'un cancer sur les 35 détectés l'a été par examen clinique, en l'absence de détection mammographique ou échographique. L'âge du début et la périodicité sont à discuter pour les personnes ayant une MCD de BRCA (ou dont la probabilité d'avoir une MCD est supérieure à 10 %). Globalement, un examen semestriel à partir de 20 ans peut être proposé.

Dépistage biologique

Il n'y a pas actuellement de validation de ces techniques. Les études portant sur le profil protéique pourraient dans l'avenir avoir une place dans le dépistage soit à partir de prélèvements sanguins, soit à partir de liquides d'aspiration des galactophores.

Dépistage par imagerie

La mammographie (idéalement numérisée) est proposée annuellement (avec une incidence de face et en oblique externe par sein et

double lecture comparative des clichés pour la mammographie) à partir de 30 ans, en raison de la vitesse de croissance cellulaire, et de l'augmentation significative de la fréquence des cancers de l'intervalle. Un intervalle plus court aurait une efficacité faible et serait mal accepté par les femmes [19]. La mammographie seule ne détecte que moins de 50 % des cancers du sein qui surviennent chez des femmes ayant une MCD de BRCA1 ou 2, en raison vraisemblablement de l'âge jeune, de la densité mammaire, voire de certaines caractéristiques histopathologiques des tumeurs. La mammographie numérisée sera utilisée si possible, compte tenu de la plus grande densité des seins des femmes génétiquement prédisposées, d'un doute concernant leur sensibilité potentielle aux radiations ionisantes et de la nécessité de commencer tôt le dépistage [20].

L'adjonction de techniques complémentaires apparaît souhaitable et nécessaire si l'on souhaite augmenter la sensibilité (Tableau V). Le couple mammographie-échographie est proposé de première intention. L'IRM est désormais recommandée [10, 21] chez les femmes porteuses d'une MCD. Cet examen a une sensibilité supérieure à celle de la mammographie et une spécificité légèrement inférieure dans la population des femmes à haut risque génétique (Tableau 5). L'IRM est proposée en parallèle au couple échographie-mammographie et ne s'y substitue pas. Dans certaines familles, on débute la surveillance très tôt (avant 30 ans) en raison de la survenue très précoce des cancers du sein. L'échographie est alors associée à une IRM, la mammographie n'étant utilisée que plus tard lorsque la densité mammaire le permet. Notons qu'il semble plus performant, lorsque les trois examens sont pratiqués, d'utiliser plutôt la séquence : mammographie, IRM et échographie orientée par les 2 examens précédents.

Tableau V : Sensibilité (Se), spécificité (Spe) et valeur prédictive positive (VPP) des examens d'imagerie pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque (selon [18, 34])

	N (mutations BRCA1/2)	N (cancers identifiés)	Se	Spe	VPP
[21]	236	22			
IRM			77	95	46
Mammographie			36	99,8	88,9
Echographie			33	96	29
[39]	1909 dont 358 mutées	51			
IRM			71,1	90	32,3
Mammographie			40	95	47,8

En présence d'une anomalie classée BI-RADS 3 (« probablement bénigne ») chez une femme à haut risque génétique, une exploration doit être proposée (microbiopsie écho-guidée s'il existe une traduction échographique de la lésion mammaire ou sous stéréotaxie s'il existe une traduction mammographique). Une lésion classée ACR 3 en IRM est contrôlée de façon rapprochée, biopsiée sous IRM en cas de persistance.

Le suivi de ces femmes fait idéalement appel à une équipe spécialisée assurant la synthèse entre l'imagerie conventionnelle et l'IRM.

En cas de grossesse « programmée », un examen clinique et un examen d'imagerie, selon les modalités définies plus haut, sont recommandés avant la grossesse, et de toute façon après celle-ci. En l'absence d'allaitement, le premier bilan aura lieu 3 à 6 mois après la naissance. En cas d'allaitement, un examen clinique devra être prévu 2 et 6 mois après la naissance. Le premier bilan d'imagerie aura lieu trois mois après le sevrage ou au plus tard 6 à 8 mois après la naissance.

Ces positions sont proposées aux femmes ayant une MCD (ou une probabilité d'avoir une MCD supérieure à 10-15 %).

Dépistage du cancer de l'ovaire

Les éléments de dépistage dont nous disposons sont moins puissants à la fois dans la population générale [22] et dans cette population précise. Le dosage du CA125 en valeur absolue, ou encore le suivi de sa cinétique d'évolution, pourrait constituer un marqueur utile [23]. L'échographie permet de visualiser une lésion ovarienne, ou encore un épanchement, ce qui dépiste les lésions à un stade déjà avancé. L'intervalle de surveillance est actuellement fixé à un an par le groupe d'experts de l'INSERM [1], avec un examen clinique intermédiaire semestriel, mais dont la valeur de dépistage est faible. Dans une revue de la littérature récente [24], on note la survenue fréquente de cancer d'intervalle, 8 sur 24 cancers dans une population de 807 femmes porteuses d'une MCD de BRCA1 ou 2, dans une stratégie de suivi associant échographie pelvienne et dosage du CA125 annuellement. Un biais est possible dans la mesure où la distinction entre cas incidents et prévalents n'était pas faite clairement dans toutes les études.

PRÉVENTION

La prévention est aujourd'hui surtout chirurgicale et repose sur 3 axes principaux.

La reprise des lésions d'hyperplasie atypique ou de CLIS découvertes lors de micro ou macrobiopsies doit être proposée. Dans 15 à 20 % des cas, on découvre lors de la tumorectomie de reprise des lésions intracanalaires ou invasives, dont on peut estimer avoir « prévenu » l'évolution vers un stade plus péjoratif [25].

Une mastectomie bilatérale avec reconstruction et généralement sans conservation de la plaque aréolo-mammelonnaire peut être proposée aux femmes à haut risque familial ou génétique. Elle ne supprime pas totalement le risque, mais le réduit de façon très importante [26]. Elle est proposée aux femmes ayant complété leur projet familial et après une période de réflexion de la patiente accompagnée par un psychologue et vue si possible avec son conjoint.

Une annexectomie bilatérale est généralement proposée aux patientes présentant une mutation BRCA1 ou 2, et a fortiori s'il s'agit d'une mutation identifiée dans le cas d'une famille présentant de nombreux antécédents de cancer de l'ovaire. L'âge de réalisation de l'annexectomie est plus tardif en cas de mutations de BRCA2 (à partir de 45 ans) qu'en cas de mutation de BRCA1 (à partir de 38 à 40 ans). Il est également déterminé en fonction de l'âge de survenue des cancers de l'ovaire dans la famille. Son impact sur le risque mammaire et annexiel pourrait être différent en fonction du gène muté [27].

Toutes ces décisions reposent sur une concertation pluridisciplinaire explicitée à la patiente.

Prévention non chirurgicale

Les essais en cours concernent le Tamoxifène, le Raloxifène, les anti-aromatases, et même l'aspirine.

Aucun essai n'a démontré de rapport risques liés au traitement (cancer de l'endomètre, accidents vasculaires, accidents thromboemboliques, troubles fonctionnels) *versus* efficacité déterminant [28-30]. Ce traitement peut être proposé à certaines patientes en rappelant toutefois ses principaux inconvénients : ces traitements semblent réduire les formes les moins sévères, le risque existe de sélectionner des clones cellulaires résistants, les effets secondaires sont non négligeables et liés à la durée de prescription. Toutefois, cette période excède rarement cinq ans. La diminution du risque à court terme est évaluée à 40 % avec le tamoxifène (*versus* 90 % pour la chirurgie) [30]. Le risque de développer

un cancer sur la vie entière ne sera donc pas forcément réduit in fine, mais le fait de repousser la survenue est un avantage certain pour les femmes si les effets secondaires restent modérés. Cette option peut également être utile si la mastectomie est refusée par la femme. Il est bien sûr essentiel d'attendre les résultats des essais en cours pour instaurer ces traitements, soit dans le cadre de prescription établie avec AMM, soit dans le cadre d'essais.

PRISE EN CHARGE DES ÉVÉNEMENTS DE LA VIE DE REPRODUCTION

La contraception des femmes à haut risque de cancer du sein repose au maximum, si possible, sur les méthodes non hormonales [1]. La contraception œstroprogestative, ou microprogestative, en cas de contre-indication spécifique des estrogènes, peut toutefois être proposée aux femmes jeunes en l'absence de contre-indication spécifique. Le faible sur-risque de cancer du sein associé à cette méthode doit être exposé à la femme. Le relais par une méthode non hormonale doit être proposé dès que possible. La diminution du risque de cancer de l'ovaire observé dans la population générale sous œstroprogestatifs [31] n'a pas encore été confirmée dans la population à haut risque, mais pourrait être un avantage.

Les grossesses et l'allaitement sont un facteur de protection contre le cancer du sein discuté dans la population des femmes à risque [16, 32]. Les difficultés spécifiques concernant la grossesse sont liées à la surveillance difficile durant cette période. Le bilan d'imagerie doit donc être réalisé avant celle-ci et après la naissance. L'examen clinique des seins doit être réalisé à chaque visite.

Les grossesses sont également un facteur de protection contre le cancer de l'ovaire [33].

Si la grossesse ne survient pas spontanément, le recours à l'AMP est possible en utilisant des protocoles de stimulation limitant le risque d'hyperstimulation majeure. Ceci est une mesure de précaution qui ne repose pas sur des données cliniques solides. Les taux d'œstradiol lors d'une hyperstimulation restent très inférieurs à ceux observés ensuite au cours de la grossesse.

Le traitement hormonal substitutif [16, 32] ne se discute que dans les suites d'une annexectomie prophylactique chez une femme de moins de 45 ans. Le traitement peut être proposé en cas de bouffées

de chaleur invalidantes, à la dose minimale efficace et pour une durée aussi courte que possible, réévaluée annuellement. Ce traitement est interrompu à l'âge de 50 ans. Le sur-risque lié à ce traitement doit être explicité. Des alternatives thérapeutiques existent, telles que la beta-alanine et, hors AMM, la clonidine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et la gabapentine, qui peuvent également être proposés pour la prise en charge des bouffées de chaleur [34]. Ces alternatives ont une efficacité réduite de moitié par rapport aux estrogènes et ont souvent une efficacité limitée dans le temps. La prise en charge spécifique du risque osseux et vasculaire doit être conduite en parallèle.

PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE : INTÉRÊT

La prise en charge des patientes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire nécessite donc une approche pluridisciplinaire, en particulier s'il existe une MCD d'un gène de prédisposition (BRCA1 ou 2). Après leur identification, ces femmes sont orientées vers une consultation d'oncogénétique, un centre de radiodiagnostic et des professionnels de santé assurant son suivi clinique et psychologique. Étant donné la rapidité d'évolution et la masse des connaissances, la complexité des procédures et les implications notamment psychosociales, cette prise en charge [35, 36] nécessite le recours à un réseau de compétences centré sur la patiente. Le secteur libéral tient une part importante dans ce réseau mais ne peut pas assumer seul cette prise en charge [37].

Place du médecin de ville dans le suivi des femmes à haut risque

Le médecin référent ou le gynécologue traitant, qui est consulté directement par la patiente dans le cadre du parcours de santé, cible les patientes à haut risque à l'issue d'un interrogatoire précis [37]. Après le dépistage des patientes à risque, l'information initiale de ces patientes peut être optimalement prise en charge par le médecin de terrain, qui connaît bien l'état psychologique de la femme qu'il suit régulièrement et peut ainsi s'adapter au rythme de celle-ci, pour lui donner les informations essentielles. Passé cette phase de dépistage et d'information initiale, les femmes doivent être adressées en consultation d'oncogénétique si nécessaire.

Les examens de radiodiagnostic peuvent être menés en secteur libéral ou public. Quoi qu'il en soit, l'équipe doit avoir répondu aux

critères de contrôle de qualité, notamment l'application d'un protocole standardisé, remplir les conditions d'activité et d'expérience requises pour ce type de patientes, et être capable d'organiser la double lecture des clichés. Le développement de réseaux de partage et de stockage des données est très utile dans ce type d'activité.

Place des centres pluridisciplinaires

L'évaluation précise du risque de développer un cancer et d'être porteur d'une mutation doit être effectuée en consultation d'oncogénétique. Rappelons que le dépistage des patientes à risque repose sur les médecins traitants, qu'ils soient généralistes ou spécialisés. Celle-ci est généralement suivie d'une consultation avec un psychologue avant d'effectuer un dépistage génétique, afin d'aborder la perception familiale et personnelle de la pathologie et du risque en fonction du statut génétique de la famille. Un accompagnement psychologique peut alors être proposé. La programmation du suivi de ces patientes en fonction des recommandations en cours doit alors être mise en place. Compte tenu de la faible proportion de ses patientes que représentent ces femmes à haut risque, et de l'étendue des recommandations qu'il a à connaître, le médecin de ville peut souhaiter déléguer la création de ce schéma personnalisé de suivi. Le suivi doit ensuite être mené régulièrement et au long cours. Ceci nécessiterait dans l'idéal l'organisation d'un système d'alerte en cas de non production des résultats nécessaires au suivi, qu'il est en fait difficile de mettre en œuvre. Le médecin traitant peut donc assurer lui-même ce suivi mais souhaiter s'adjoindre l'aide d'une structure permettant de vérifier que le suivi est toujours adéquat en fonction des données actualisées de la littérature. Enfin, il peut souhaiter déléguer totalement à la structure cette partie spécifique du suivi de la femme tout en poursuivant son suivi gynécologique global.

L'intérêt de la pluridisciplinarité dans la prise en charge des patients à haut risque a été montré pour d'autres pathologies. Dans le cas du cancer du côlon par exemple [38], l'intérêt d'impliquer également du personnel non médical pour augmenter la participation au dépistage a été montré (deux fois et demie plus de participation), l'utilisation de systèmes aide-mémoire également (environ trois fois plus de participation). Compte tenu de la multiplicité et de la spécialisation des intervenants nécessaires à la prise en charge de ces femmes, la centralisation sur un même site permet de faciliter l'accès des femmes aux ressources nécessaires.

LE CENTRE DES FEMMES À RISQUE DE L'HÔPITAL TENON

Le centre a pour mission d'accueillir ces patientes uniquement sur demande de leur médecin de ville, de leur proposer de façon multidisciplinaire une stratégie de surveillance ou de prévention, et d'en assurer le suivi, sur place ou en collaboration avec le médecin de ville.

Organisation du centre

La structure administrative est une unité fonctionnelle, au sein du service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Tenon, de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, dans un lieu spécifique.

Une équipe médicale et paramédicale (Tableau VII) assure les consultations et la synthèse des dossiers. La prise en charge médicale est sous la responsabilité d'un médecin coordonnateur. Le comité pluridisciplinaire se réunit à intervalles réguliers pour l'analyse des dossiers. Les décisions sont consignées dans le dossier de la patiente (Figure 2).

Le dossier médical est désormais informatisé et l'ensemble des dossiers sera inclus dans une base de données, permettant de programmer des alertes sur les dossiers pour lesquels une intervention est nécessaire. Ce dossier permet d'inclure les patientes dans un système de modélisation de la décision et du suivi.

Un schéma personnalisé de suivi qui prévoit le rythme et les modalités de la surveillance est généré au cours d'une réunion pluridisciplinaire, à l'aide d'un logiciel mis au point dans le centre, ONCO-RISK (Figure 3). Les stratégies de dépistage et de prévention proposées en fonction du type de risque sont synthétisées dans le tableau VI. Le schéma spécifique de son risque propre est remis à la femme dans un carnet de surveillance qui comporte les coordonnées du centre, des fiches autocopiantes permettant de noter les examens faits dans un tableau fixant leur périodicité. Un exemplaire de cette fiche est transmis annuellement au centre.

Bilan de l'activité du centre

Au 30/06/08, 338 patientes ont consulté le centre. 42 patientes ont été suivies pour mutation délétère constitutionnelle (BRCA1, BRCA2), 35 pour histoire familiale évocatrice, 86 pour lésions bénignes prolifératives à type d'hyperplasie atypique ou carcinome lobulaire in situ. Enfin, 139 patientes ont bénéficié d'une consultation génétique et sont en attente des résultats.

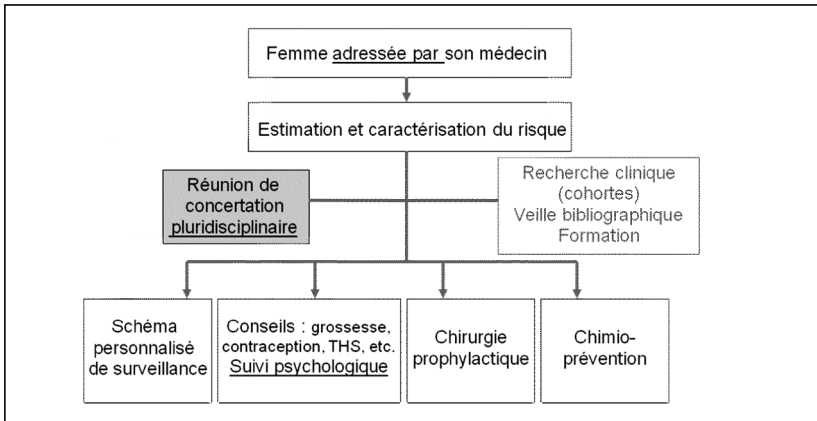
Tableau VI : Place des examens et principales recommandations de suivi et de prévention chez les femmes à haut risque en fonction de la nature de celui-ci (nombre d'examen(s))

	Mutation BRCA 1/2	Risque > 20 % selon logiciels	Hyperplasie Atypique
Ex clinique	+ (2)	+ (2)	+ (2)
Mammographie	+ (1)	+ (1)	+ (1)
Échographie	+ (1-2)	+ (1-2)	+ (1)
IRM	+ (1)	+ (1)	∅
Ex gynécologique	+ (1)	+ (1)	+ (1)
Écho pelvienne	+ (1)	+ (1)	Sauf indication
CA 125	+ (1)	+ (1)	∅
Contraception	Stérilet Si non CO		
Grossesse	cas par cas		
Annexectomie	> 40 ans BRCA1 > 44 ans BRCA2	Si indication	∅
Mastectomie prophylactique	proposée	Proposée selon risque calculé	∅

Tableau VII : Équipe médicale et paramédicale du centre de suivi des femmes à haut risque

Anatomopathologie - Biologie	Infirmière du Centre
Attachés de recherche clinique	Oncogénétique
Chirurgie	Oncologie médicale
Chirurgie plastique	Psychologue
Anatomopathologie - Biologie	Radiologie
Gynécologie	Santé publique
Infirmière d'annonce	Secrétaire

Figure 2 : Schéma du mode de fonctionnement du centre de suivi des femmes à risque de l'Hôpital Tenon



Environ 10 % des dossiers ont été récusés pour un suivi de type haut risque, ce qui témoigne d'un très bon « filtre » au niveau des médecins traitants.

Comment le centre est-il perçu par ses utilisateurs ?

Un an après l'ouverture du centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire de l'hôpital Tenon, une enquête de satisfaction a été réalisée auprès des médecins qui ont adressé des patientes au centre et auprès des patientes qui sont venues consulter. Les questionnaires étaient anonymes. Ils ont été envoyés à la fin du mois d'août 2007 : 145 questionnaires patientes et 50 questionnaires médecins. Il n'y a pas eu de relance pour obtenir les retours. Nous avons reçu 75 réponses des patientes, soit un taux de retour spontané de 52 %, et 13 réponses des médecins, soit un retour spontané de 26 %.

En ce qui concerne les installations du centre, les femmes évaluent de façon extrêmement positive le confort (87 % satisfaites ou très satisfaites) et la convivialité (87 % satisfaites ou très satisfaites). Par contre, l'accessibilité (67 % satisfaites ou très satisfaites, 26 % moyennement satisfaites) doit être améliorée par une meilleure signalétique au sein de l'hôpital Tenon.

Figure 3 : Le logiciel ONCORISK permet de générer un schéma personnalisé de suivi

The image shows a screenshot of the ONCORISK web application. The top part is a browser window displaying the application's interface. Below the browser window, a vertical sidebar on the left contains the text 'Centre de Suivi - Tenon' repeated vertically. The main content area is divided into several sections:

- Données patient:** A form with fields for patient information. The 'Mutation' section has 'BRCA1' and 'BRCA2' selected. The 'Histoire familiale' section has 'sein seulement' selected. The 'Mastectomie prophylactique déjà réalisée' section has 'non' selected.
- Prototypage de test:** A section with 'p. 47 [proposé-1]'.
- Schéma Personnalisé de Suivi:** A central box containing patient details: 'DUPONT, Christine', '44 ans', 'NIP: 123456789', and 'DDN: 30/10/1963'. Below this is a 'Tableau clinique' with a list of clinical features:
 - Type du risque: Histoire familiale évocatrice
 - Type des cancers familiaux: Sein seulement
 - Âge de la patiente: Plus de 40 ans
 - Mastectomie prophylactique déjà réalisée: Non
- Schéma personnalisé de suivi:** A section with text explaining the follow-up plan based on the patient's profile. It includes a 'Bilan initial' (initial exam) and 'Tous les 6 mois' (every 6 months) exams.
- Médecins présents:** A list of medical professionals involved in the patient's care.
- Signature du Coordonnateur du comité:** A signature line for the committee coordinator, 'Pr UZAN'.

Les patientes sont satisfaites ou très satisfaites des consultations du point de vue des informations fournies (88 %), de l'adaptation à leur propre situation de ces informations (89 %), et de l'écoute des médecins (85 %) ; 93 % des patientes considèrent qu'elles ont obtenu les réponses à leurs questions ; 94 % estiment que le discours des médecins était compréhensible. Avant leur première consultation au centre, seules 24 % des patientes estiment qu'elles ne sont pas du tout angoissées. 82 % des patientes déclarent qu'elles se sont senties rassurées après avoir consulté. Leurs motivations pour consulter au centre sont : 1) être prises en charge par des spécialistes, 2) sur recommandation de leur médecin et 3) obtenir un schéma personnalisé de suivi. Selon elles, les principaux objectifs du centre sont de proposer un suivi adapté permettant un dépistage précoce (80 %) et de permettre une prévention du cancer du sein et de l'ovaire (79 %). Elles souhaitent un suivi conjoint de leur médecin en collaboration avec le centre dans 55,5 % des cas.

Les médecins qui ont répondu au questionnaire sont majoritairement des gynécologues médicaux (62 %). Ils ont connu le centre par leurs patientes (38 %), la presse (23 %), ou par des collègues (15 %). Les principaux objectifs du centre, selon les médecins, sont de proposer un suivi adapté permettant un dépistage précoce (77 %) et de permettre une prévention du cancer du sein et de l'ovaire (62 %). Dans le choix des 2 principaux objectifs du centre, ils sont donc totalement en accord avec les patientes. Ils évaluent à 84 % le taux de satisfaction de leurs patientes après qu'elles aient consulté le centre. Ils déclarent par ailleurs que le souhait de consulter le centre ne venait pas de la patiente dans 25 % des cas, alors qu'il venait souvent ou toujours de la patiente dans 58 % des cas. Les médecins estiment qu'ils sont souvent d'accord avec la stratégie proposée par le centre (75 %).

CONCLUSION

Un centre de suivi permet donc de disposer d'une synthèse multidisciplinaire et d'élaborer un plan personnalisé de surveillance. Une évaluation psychologique et un accompagnement psychologique peuvent être proposés à ces femmes présentant un risque supérieur à celui de la population générale, mais sans les considérer pour autant comme des personnes atteintes ou malades. Il permet de disposer d'un plateau

technique performant en imagerie (y compris interventionnel si nécessaire), il permet de fournir une aide aux médecins, pour les conseiller dans la prise en charge de ces patientes, éventuellement pour participer à certaines étapes de cette prise en charge, et enfin pour gérer la survenue éventuelle d'un cancer.

Un tel centre doit disposer d'une informatisation et d'une gestion des dossiers lui permettant d'organiser le suivi et la prise en charge de ces patientes, et de constituer des cohortes homogènes indispensables pour la recherche clinique, génétique et pharmacologique. Ses objectifs complémentaires sont la veille bibliographique, la formation des professionnels de santé, qu'ils soient médecins ou non-médecins.

Remerciements : les auteurs remercient S. Redjai, K. Jouchet, J. Som, Valérie Wozniak pour leur aide technique précieuse, et la fondation Lilly pour son soutien financier.

Résumé

La population des femmes à haut risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire (c'est-à-dire un risque relatif par rapport à la population générale supérieur ou égal à 4, ou un risque absolu de plus de 20 %), regroupe les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère des gènes BRCA1 ou BRCA2, les femmes dont l'histoire familiale est évocatrice d'un haut risque, et les femmes ayant présenté une lésion mammaire bénigne à risque, notamment les hyperplasies atypiques. Le suivi de ces femmes doit être adapté à ce haut risque. Un centre spécifique réunissant dans un groupe multidisciplinaire toutes les spécialités impliquées dans la prise en charge de ces patientes : généticien, radiologue, chirurgien/gynécologue, oncologue médical, anatomo-pathologiste, cytologiste, endocrinologue, psychologue, chirurgien plasticien, a donc été créé. La conjonction de tous ces professionnels de santé permet d'établir une stratégie commune et un suivi évolutif de chacune de ces femmes aux différentes étapes de leur vie et selon les progrès médicaux les plus récents. Seront présentés les structures mises en œuvre et les résultats des premières évaluations.

Mots clés : cancer du sein, cancer de l'ovaire, haut risque, dépistage, pluridisciplinaire

Bibliographie

- [1] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer* 2004 Mar;91(3):219-37.
- [2] Wainberg S, Husted J. Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Dec;13(12):1989-95.
- [3] Anderson K, Jacobson JS, Heitjan DF, Zivin JG, Hershman D, Neugut AI et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Annals of internal medicine* 2006 Mar 21;144(6):397-406.
- [4] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science (New York, NY)* 1994 Oct 7;266(5182):66-71.
- [5] Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 Dec 21-28;378(6559):789-92.
- [6] Turnbull C, Rahman N. Genetic Predisposition to Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2008;9(1).
- [7] 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. *American journal of human genetics* 2003 May;72(5):1117-30.
- [8] Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Rajan P et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1642-9.
- [9] Bertheau P, Turpin E, Rickman DS, Espie M, de Reynies A, Feugeas JP et al. Exquisite sensitivity of TP53 mutant and basal breast cancers to a dose-dense epirubicin-cyclophosphamide regimen. *PLoS medicine* 2007 Mar;4(3):e90.
- [10] Eisinger F. Le dépistage des cancers du sein chez les femmes à haut risque familial. Breast cancer screening for women with a strong familial risk. *Bull Cancer* 2005;92:874-84.
- [11] Seitz J, Faivre J. La conférence française de consensus sur les cancers du côlon : des recommandations simples et précises. *Bull Cancer* 1998 85:293-4.
- [12] Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British journal of cancer* 2004 Oct 18;91(8):1580-90.
- [13] Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN et al. BRCA1 validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002 Jun 1;20(11):2701-12.
- [14] Gaudet R, Antoine M, Sananes S, Merviel P, Salat-Baroux J, Uzan S. [Atypical mammary hyperplasia: interpretation, therapeutic strategy, and post therapeutic survey]. *Contraception, fertilité, sexualité* (1992). 1999 Mar;27(3):216-21.
- [15] Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002 Mar 1;20(5):1260-8.
- [16] Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005(34):83-6.
- [17] Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *The Lancet oncology* 2006 May;7(5):402-6.
- [18] Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001 Feb 15;19(4):924-30.
- [19] Eisinger F, Juliaïn-Reynier C, Sobol H. Re: Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2000 Sep 20;92(18):1533-4.
- [20] Noel A, Stines J, Heid P, Lisbona A, Verdun FR, Barreau B et al. [Recommendations for a QA program for digital mammography]. *Journal de radiologie* 2003 Jun;84(6):723-9.
- [21] Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic Review:

Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. *Ann Int Med* 2008 May 6, 2008;148(9):671-9.

[22] Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clinical journal of oncology nursing* 2006 Feb;10(1):77-81.

[23] Hermsen BB, von Mensdorff-Pouilly S, Berkhof J, van Diest PJ, Gille JJ, Menko FH et al. Serum CA-125 in relation to adnexal dysplasia and cancer in women at hereditary high risk of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007 Apr 10;25(11):1383-9.

[24] Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *British journal of cancer* 2007 May 7;96(9):1335-42.

[25] Graesslin O, Antoine M, Chopier J, Seror J-Y, Flahault A, Callard P et al. Is type of epithelial atypia on large core needle biopsy predictive of carcinoma on surgical excision? submitted. 2008.

[26] Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004 Mar 15;22(6):1055-62.

[27] Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008 Mar 10;26(8):1331-7.

[28] Come SE, Buzdar AU, Ingle JN, Johnston SR, Brodie AM, Coombes RC et al. Endocrine and targeted manipulation of breast cancer: summary statement for the Sixth Cambridge Conference. *Cancer* 2008 Feb 1;112(3 Suppl):673-8.

[29] Swaby RF, Sharma CG, Jordan VC. SERMs for the treatment and prevention of breast cancer. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2007 Sep;8(3):229-39.

[30] Zhao X, Li L, Wang Z. Chemoprevention of breast cancer: current status and future prospects. *Front Biosci* 2006;11:2249-56.

[31] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C,

Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008 Jan 26;371(9609):303-14.

[32] Cabaret AS, Leveque J, Dugast C, Blanchot J, Grall JY. [Problems raised by the gynaecologic management of women with BRCA1 & 2 mutations]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité* 2003 Apr;31(4):370-7.

[33] Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk Factors for Ovarian Cancer: An Overview with Emphasis on Hormonal Factors. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B* 2008;11(3):301-21.

[34] Mom CH, Buijs C, Willemsse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology* 2006 Jan;57(1):63-77.

[35] Foster C, Evans DG, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Brooks L et al. Non-uptake of predictive genetic testing for BRCA1/2 among relatives of known carriers: attributes, cancer worry, and barriers to testing in a multicenter clinical cohort. *Genetic testing* 2004 Spring;8(1):23-9.

[36] Watson M, Foster C, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R et al. Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *British journal of cancer* 2004 Nov 15;91(10):1787-94.

[37] Serin D, Auclerc G, Regal R, Erriau G. Prise en charge des patientes à haut risque génétique de cancer du sein et de l'ovaire : place du secteur libéral. Expertise collective Inserm – Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Paris: INSERM 1998.

[38] Hudson SV, Ohman-Strickland P, Cunningham R, Ferrante JM, Hahn K, Crabtree BF. The effects of teamwork and system support on colorectal cancer screening in primary care practices. *Cancer Detection and Prevention* 2007;31(5):417-23.

[39] Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Bernard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *The New England journal of medicine* 2004 Jul 29;351(5):427-37.