



# **Pratiques de dépistage du cancer des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2***

**Mémoire**

**Sonya Guedaoura**

**Maîtrise en sciences pharmaceutiques**  
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Sonya Guedaoura, 2017

# **Pratiques de dépistage du cancer des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2***

**Mémoire**

**Sonya Guedaoura**

Sous la direction de :

Michel Dorval, directeur de recherche

## Résumé

Les femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* présentent un risque de cancers du sein et de l'ovaire généralement comparable à celui des femmes de la population générale du même âge. Par conséquent, elles ne sont pas à risque élevé pour ces cancers et devraient suivre les recommandations de dépistage s'adressant aux femmes de la population générale. Toutefois, des études antérieures suggèrent que les pratiques de dépistage du cancer des non-porteuses « excèdent » ces recommandations. Ce projet a pour objectif de décrire les comportements de dépistage des femmes non porteuses indemnes et d'évaluer le rôle des antécédents familiaux sur leurs pratiques de dépistage du cancer. Des données sur les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire ont été recueillies rétrospectivement auprès de 220 non-porteuses indemnes, sur des périodes allant jusqu'à 10 ans (moyenne = 4,3) depuis la divulgation du résultat de leur test génétique. Les analyses ont porté sur le recours à la mammographie, à l'échographie des seins, à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des seins, à l'échographie transvaginale et/ou pelvienne et au dosage du CA-125. Les résultats indiquent que les pratiques de dépistage des non-porteuses sont dans l'ensemble cohérentes avec les recommandations à l'intention des femmes de la population générale. Lorsque des participantes ont adopté un comportement de dépistage différent de ce qui serait attendu pour des femmes considérées à risque populationnel de cancer, ces pratiques ont été associées dans la plupart des cas à la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Les connaissances acquises dans ce projet seront utiles pour l'élaboration d'outils visant à répondre aux besoins et aux préoccupations des non-porteuses afin de favoriser une utilisation optimale des mesures de dépistage du cancer conformément à leur profil génétique, leur histoire familiale et leurs préférences.

## Table des matières

Résumé.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Remerciements.....	ix
Avant-propos.....	x
Introduction.....	1
Chapitre 1 : État des connaissances.....	2
1.1.    Épidémiologie des cancers du sein et de l’ovaire.....	2
1.1.1.    Statistiques canadiennes sur les cancers du sein et de l’ovaire.....	2
1.1.2.    Facteurs de risque des cancers du sein et de l’ovaire.....	3
1.1.3.    Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l’ovaire.....	7
1.2.    Tests génétiques de prédisposition au cancer liée aux gènes <i>BRCA1/2</i> .....	8
1.2.1.    Modalités d’application des tests génétiques <i>BRCA1/2</i> .....	8
1.2.2.    Signification des résultats des tests génétiques <i>BRCA1/2</i> .....	9
1.3.    Recommandations à l’intention des femmes ayant une histoire familiale de cancers du sein et de l’ovaire.....	11
1.3.1.    Recommandations canadiennes de dépistage des cancers du sein et de l’ovaire pour les femmes porteuses de mutation <i>BRCA1/2</i> .....	11
1.3.2.    Recommandations canadiennes de dépistage des cancers du sein et de l’ovaire pour les femmes de la population générale.....	12
1.4.    Pratiques de dépistage des cancers du sein et de l’ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes <i>BRCA1/2</i> .....	15
1.5.    Objectifs et pertinence de l’étude.....	18
1.5.1.    Objectifs de l’étude.....	18
1.5.2.    Pertinence de l’étude.....	19
CHAPITRE 2 : Méthodologie.....	20
2.1.    Contexte du projet de recherche.....	20
2.2.    Participant.es.....	20
2.3.    Collecte des données.....	21
2.4.    Analyses.....	22
2.5.    Considérations éthiques.....	23
Chapitre 3 : Article de recherche.....	24
Résumé.....	24
Female non-carriers from <i>BRCA1/2</i> mutation-positive families: excessive or personalized cancer screening practices?.....	25
Abstract.....	26

Introduction .....	27
Methods .....	27
Results .....	29
Discussion .....	31
Acknowledgments:.....	33
References .....	35
Tables .....	40
Chapitre 4 : Conclusion .....	43
Bibliographie .....	51
Annexe 1 : Historique personnel de dépistage du cancer du sein et de l'ovaire .....	65
Annexe 2 : Questionnaire Auto-administré.....	71
Annexe 3 : Formulaire d'information et de consentement .....	99

## Liste des tableaux

Tableau 1. Historique des principales recommandations canadiennes de dépistage du cancer du sein à l'intention des femmes de la population générale.....	15
Table 1. Selected characteristics of study participants (n=220).....	40
Table 2. Cancer screening practices of study participants by age groups.....	41
Table 3. Associations of breast and ovarian cancer family history with the extent of cancer screening practices.....	42

## Liste des figures

Figure 1. Recrutement et participation. ....	21
--	----

*À mes parents, en reconnaissance de tous les  
sacrifices consentis à chaque étape de ma vie*

*À mes enfants Ramy et Rayen,  
en témoignage de mon amour éternel*

*À mon époux Abdenacer, pour son amour  
son soutien, et ses encouragements*

## Remerciements

Le fait d'avoir changé l'orientation de mes axes de recherche m'a permis de découvrir d'autres horizons, certes différents mais très intéressants. En intégrant l'équipe du Dr Michel Dorval, j'ai pu développer des compétences qui pourraient me permettre d'entreprendre une carrière de recherche en oncogénétique. Ce mémoire traduit en effet l'accomplissement de ma grande motivation à effectuer cette réorientation de carrière en visant des champs disciplinaires pertinents.

A cet effet, je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de recherche, le Dr Michel Dorval, pour sa disponibilité, ses encouragements et son soutien inestimable qui m'ont permis de réaliser ce mémoire. Je tiens également à remercier Mme Sylvie Pelletier pour sa précieuse aide, ses pertinents conseils et sa grande contribution à ce travail. Mes plus vifs remerciements vont à la Faculté de Pharmacie de l'Université Laval de m'avoir octroyé une bourse du Fonds d'enseignement et de recherche (FER) et à la Fondation du cancer du sein du Québec pour son appui financier au projet, ainsi qu'à Dr Dorval pour son soutien financier lors de la réalisation de ma maîtrise.

Je tiens également à remercier Mme Claudia Côté et M. Eric Demers pour leur disponibilité, leur grande sympathie, et leur précieuse contribution au nettoyage et à l'analyse des données. Je remercie aussi M. Jude Emmanuel Cléophaat pour avoir collaboré à la traduction et la vérification de l'article de recherche. Je tiens à remercier tous les membres de l'équipe du Dr Dorval qui m'ont accueillie chaleureusement au sein de l'équipe et avec qui j'ai partagé de formidables souvenirs. Merci de m'avoir aidée à surmonter la nostalgie d'être loin de ma famille et de mes amis. Je remercie tout particulièrement Mme Geneviève Larouche pour les conseils et le soutien qu'elle m'a prodigué tout le long de ma maîtrise. Merci d'être une si bonne amie.

Je ne peux omettre de remercier toute ma famille pour leur affection et leurs encouragements, qu'ils trouvent à travers ces mots l'expression de mes pensées les plus chaleureuses.

En fin, je voudrai remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

## Avant-propos

### Contribution personnelle à la rédaction de l'article scientifique

L'étude présentée dans ce mémoire s'inscrit dans le cadre d'un projet global intitulé « *Cancer screening practices of non-carriers from BRCA1/2 mutation-positive families: Extent, determinants and psychosocial impact of over-screening* » dont mon directeur de recherche, le Dr Michel Dorval, en est le chercheur principal. Ce projet a été financé par la Fondation du cancer du sein du Québec (FCSQ) pour une durée de 3 ans (2012-2015) et s'articule autour de trois études complémentaires. La présente étude en constitue la première et vise principalement à décrire les pratiques de dépistage des femmes non-porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*. La seconde menée à partir des groupes de discussion, rapporte l'expérience de dépistage du cancer du sein et le suivi médical des non-porteuses. La troisième étude est une enquête réalisée auprès des professionnels de la santé visant à avoir leurs opinions sur les comportements de dépistage de ces femmes.

Lorsque j'ai intégré l'équipe de recherche, la collecte des données venait de débuter avec la réception des premiers questionnaires. J'ai cependant participé à la saisie du contenu des questionnaires ainsi qu'au nettoyage de la banque des données. De concert avec mon directeur de recherche, j'ai ensuite planifié la méthodologie et les analyses appropriées conformément aux objectifs de ma maîtrise. Conjointement avec les statisticiens du Centre de recherche du CHU de Québec, j'ai effectué la programmation informatique sur SAS ainsi que toutes les analyses statistiques nécessaires.

En tant que première auteure du manuscrit présenté dans ce mémoire, j'ai également effectué la recherche de la littérature, l'interprétation et la discussion des résultats, la rédaction du manuscrit en grande partie en langue anglaise ainsi que sa soumission à une revue internationale. Toutes ces étapes ont toutefois été vérifiées et validées par mon directeur de recherche. Le manuscrit a été corrigé et vérifié par un traducteur professionnel et la version présentée dans ce mémoire a été approuvée par tous les co-auteurs.

## Introduction

Le cancer du sein est le deuxième cancer, après celui du poumon, le plus couramment diagnostiqué au Canada [1]. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme [1, 2]. Celui de l'ovaire est de 7 à 10 fois moins fréquent et représente la cinquième cause de mortalité par cancer chez la femme [1-3]. On considère que de 5 % à 10 % des cancers du sein et de 10 % à 15 % des cancers de l'ovaire sont attribuables à la présence de mutations dans des gènes de forte pénétrance tels que les gènes *BRCA1* et *BRCA2* [4-7]. Ces mutations sont associées à un risque très élevé de développer la maladie [4, 8-11]. Depuis l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, respectivement en 1994 et en 1995 [12-14], les femmes ayant une forte histoire familiale de cancers du sein et de l'ovaire ont la possibilité d'être testées afin de connaître leur prédisposition génétique à ces cancers et de recevoir un suivi médical adapté à leur niveau de risque.

Le fait d'être porteuse d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* augmente considérablement le risque de développer des cancers du sein et de l'ovaire. À l'inverse, une femme non-porteuse d'une mutation des gènes *BRCA1/2* identifiée dans sa famille présente un risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire généralement comparable à celui des femmes de la population générale du même âge [15-19]. Par conséquent, la plupart des non-porteuses ne devraient pas faire l'objet d'un suivi médical particulier et devraient plutôt suivre les recommandations de dépistage s'adressant aux femmes de la population générale [15-19].

Les études sur les pratiques de dépistage des femmes non porteuses sont peu nombreuses et leurs résultats sont contradictoires. Même si le fait d'être non porteuse peut être rassurant, plusieurs études suggèrent, au contraire, que certaines de ces femmes passent davantage d'exams de dépistage que ce qui devrait être recommandé compte tenu de leur niveau de risque [20-24]. De telles pratiques de dépistage peuvent entraîner des répercussions négatives tant sur le plan individuel que social [22, 24]. L'objectif de ce projet est de décrire les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et d'évaluer dans quelle mesure ces pratiques sont cohérentes avec les recommandations destinées aux femmes de la population générale.

## Chapitre 1 : État des connaissances

### 1.1. Épidémiologie des cancers du sein et de l'ovaire

#### 1.1.1. Statistiques canadiennes sur les cancers du sein et de l'ovaire

Au Canada, la Société canadienne du cancer estime à 26 000 les nouveaux cas de cancer du sein et à 2 800 les nouveaux cas de cancer de l'ovaire pour l'année 2016 [1]. Le cancer du sein représente 26 % de tous les nouveaux cas de cancer attendus cette même année chez les Canadiennes et se classe au deuxième rang sur le plan de la mortalité [1]. La survie à cinq ans des personnes qui ont reçu un diagnostic de cancer du sein au Canada entre 2006 et 2008 est estimée à 87 % chez les femmes [1]. Le cancer de l'ovaire représente 3 % de tous les nouveaux cas de cancers féminins attendus en 2016 et se classe au cinquième rang pour ce qui est de la mortalité [1]. La survie à cinq ans (44 %) est cependant beaucoup plus faible que celle estimée pour le cancer du sein [1]. Elle est toutefois meilleure chez les jeunes femmes ayant reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire avant l'âge de 45 ans comparativement à celles ayant reçu un tel diagnostic à un âge plus avancé [3]. Au Québec, le nombre estimatif des nouveaux cas de cancer pour l'année 2016 est de 6 300 cas pour le cancer du sein et de 700 cas pour celui de l'ovaire [1].

Au Canada, les taux d'incidence du cancer du sein ont augmenté au début des années 90 en partie à cause de l'augmentation du dépistage opportuniste par mammographie effectué avant la mise en place des programmes provinciaux de dépistage organisés. Depuis, les taux ont fluctué mais les raisons de ces fluctuations ne sont pas claires et restent probablement liées à l'augmentation constante du dépistage par mammographie et à la variabilité dans le recours à l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées, ainsi qu'aux changements à long terme dans certains facteurs hormonaux [1]. Par ailleurs, la mortalité par cancer du sein normalisée selon l'âge a diminué continuellement au cours des dernières années, vraisemblablement à cause d'un effet combiné de la détection précoce et de l'amélioration des traitements. Les estimations les plus récentes (2016) révèlent que le taux de mortalité par cancer du sein a atteint le niveau le plus faible jamais enregistré depuis 1950 [1]. Des baisses similaires ont été observées dans d'autres pays développés, notamment aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Australie [25]. L'incidence du cancer de l'ovaire a diminué également au fil du temps. Le taux de mortalité pour ce cancer a diminué de façon constante depuis 1974 [26].

### 1.1.2. Facteurs de risque des cancers du sein et de l'ovaire

Les cancers du sein et de l'ovaire sont des maladies multifactorielles souvent associées à des facteurs de risque dont certains sont modifiables et d'autres non modifiables, et dont l'importance s'exprime en termes de risque relatif. Les facteurs potentiellement modifiables peuvent nécessiter des choix, des compromis ou d'autres considérations importantes liés à la vie reproductive, à l'allaitement, à l'environnement, ou tout simplement au style de vie [27-29]. Par ailleurs, les facteurs de risque difficilement modifiables ou non modifiables sont généralement considérés comme des facteurs principaux de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire. On note parmi ceux-ci : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, l'exposition aux hormones endogènes, la densité mammaire, les antécédents personnels de cancer du sein et/ou de l'ovaire ou de maladies bénignes du sein, les antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire et une prédisposition génétique [27, 29].

#### 1.1.2.1. Facteurs de risque associés au cancer du sein

Les principaux facteurs modifiables susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein sont : l'utilisation à long terme (5 ans ou plus) d'une hormonothérapie de remplacement après la ménopause, particulièrement une hormonothérapie combinée d'œstrogène et de progestérone de synthèse [28, 30-37]; l'utilisation pendant dix ans ou plus de contraceptifs oraux combinés (œstrogène-progestérone) [27, 38, 39]; et l'exposition à de fortes radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans, surtout chez les femmes présentant des affections bénignes aux seins [28, 40, 41]. On compte aussi parmi ces facteurs, l'adoption de certaines habitudes de vie dont l'effet peut être amplifié après la ménopause, comme une alimentation riche en gras qui favorise l'obésité [27, 28, 41], la consommation d'alcool [42, 43] et le tabagisme [44], bien que le risque de cancer du sein associé au tabac ne soit pas encore bien établi [27, 41, 45, 46].

Au contraire, d'autres facteurs modifiables liés à la vie reproductive et à l'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein. Plusieurs auteurs ont ainsi rapporté un effet protecteur vis-à-vis du cancer du sein au jeune âge à la première grossesse, au nombre de grossesses menées à terme (deux enfants ou plus), et à l'allaitement prolongé [27-29, 41, 43, 47-50]. L'activité physique offre probablement une autre protection, particulièrement chez les femmes ménopausées [27-30].

Pour ce qui est des facteurs de risque non modifiables, être de sexe féminin est sans contredit un des principaux facteurs de risque de cancer du sein. Les hommes peuvent toutefois également développer ce cancer, mais plutôt rarement ; l'incidence en est considérée comme 100 fois moins importante que chez la femme [29, 30]. Après le sexe, l'âge est considéré comme étant le principal facteur de risque de cancer du sein, dont le profil d'incidence selon l'âge augmente de manière exponentielle jusqu'à la ménopause, et plus lentement par la suite [27, 51]. La majorité des cas de cancer du sein touche les femmes de 50 à 69 ans (51%) [1, 29]. Ce risque peut atteindre les 10 % à 70 ans [1, 52]. Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer pour l'année 2016, environ 32 % des cas seront diagnostiqués chez les femmes de 70 ans et plus, tandis que 17 % des cas surviendront chez les femmes de moins de 50 ans [1].

Les taux d'incidence du cancer du sein varient également selon la région géographique et l'origine ethnique. Ce cancer est plus fréquent en Amérique du Nord, en Australie, en Nouvelle-Zélande et dans les pays d'Europe occidentale, alors que les taux les plus bas se retrouvent dans les pays d'Asie et d'Afrique [2, 25, 29]. Toutefois, les femmes de certains groupes ethniques, comme celles d'ascendance juive Ashkénaze, risquent davantage de développer un cancer du sein [29, 53, 54].

L'implication des hormones endogènes telles que les œstrogènes dans le développement du cancer du sein a largement été démontrée et plusieurs facteurs de risque connus, comme l'âge précoce aux premières menstruations (< 12 ans) [27, 29, 41, 55-57] et la ménopause tardive (> 55 ans) [27, 29, 41, 55, 58] influencent la durée de l'exposition des femmes à ces hormones au cours de leur vie. Une exposition précoce et prolongée à ces hormones à chaque cycle menstruel augmente le risque de développer le cancer du sein [41, 59, 60].

Par ailleurs, la densité mammaire semble être fortement associée au risque de cancer du sein [29, 30, 61]. Elle est inversement corrélée avec l'âge, diminue après la ménopause [29, 30, 61], et augmente avec d'autres facteurs de risque comme la nulliparité, l'âge tardif à la première grossesse à terme, le faible indice de masse corporelle et la consommation d'alcool [29, 62]. Plusieurs études ont établi que le risque de cancer du sein augmente lorsque le niveau de densité mammaire est élevé (> 50 % de tissu fibro-glandulaire) [63], et que les femmes avec une densité mammaire > 75 % encourrent un risque accru de quatre à six fois par rapport à celles dont le tissu mammaire est moins dense [29, 61, 63-67].

Outre les antécédents familiaux de cancer du sein qui seront abordés à la section 1.1.2.3, les antécédents personnels de cancer du sein ou de certaines affections bénignes du sein confèrent également un risque bien établi pour le cancer du sein. Les femmes ayant eu un premier cancer du sein ont de deux à six fois plus de risque de développer un cancer du sein controlatéral comparativement à celles n'ayant jamais eu de cancer du sein [68, 69]. Ce risque est particulièrement élevé chez les femmes ayant eu leur premier cancer du sein avant l'âge de 40 ans et est inversement proportionnel à l'âge au diagnostic du premier cancer du sein [68, 69]. Par ailleurs, le risque d'avoir un cancer du sein suite aux affections bénignes du sein n'est généralement pas augmenté s'il s'agit de lésions non prolifératives, mais il est accru en cas d'hyperplasie, surtout lors d'hyperplasie atypique [27, 70, 71].

#### 1.1.2.2. Facteurs de risque associés au cancer de l'ovaire

Comme pour le cancer du sein, l'incidence du cancer de l'ovaire augmente avec certains facteurs de risque tels que l'âge et les antécédents personnels de cancer. La plupart des cas de cancer de l'ovaire sont diagnostiqués après 45 ans [49]. Par contre, le risque de développer ce cancer à l'âge de 70 ans est beaucoup plus bas ( $\approx 1\%$ ) que celui estimé pour le cancer du sein (10 %) [1, 52]. Les femmes âgées de moins de 50 ans au moment de leur diagnostic d'un premier cancer de l'ovaire ont un risque accru de développer de nouvelles tumeurs malignes. Cependant, ce risque est beaucoup plus faible chez les patientes diagnostiquées après l'âge de 70 ans [72].

Outre les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire qui seront abordés à la section 1.1.2.3, les femmes qui ont des antécédents familiaux ou personnels de cancer du sein risquent davantage d'être atteintes d'un cancer de l'ovaire [73, 74]. D'autres facteurs de risque de cancer du sein sont également associés au cancer de l'ovaire comme l'ascendance juive Ashkénaze [53, 54], l'hormonothérapie de remplacement [75], la nulliparité [76], l'obésité et le tabagisme [77, 78].

Contrairement au cancer du sein, l'utilisation de contraceptifs oraux confère une protection à long terme contre le cancer de l'ovaire. La prise de contraceptifs oraux entraîne une réduction du risque de cancer de l'ovaire après seulement quelques mois d'usage et plus cette utilisation est prolongée (plus de 5 ans), plus la réduction du risque est importante [79]. Cet avantage peut durer jusqu'à 30 ans après l'arrêt de la prise de contraceptifs oraux [79].

### 1.1.2.3. Histoire familiale des cancers du sein et de l'ovaire

L'histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire est considérée parmi les plus importants facteurs de risque de ces cancers [41, 49, 80, 81]. La plupart des études portant sur le risque familial de cancer du sein estiment que ce risque est de deux à quatre fois plus élevé chez les femmes ayant des apparentés du premier degré, spécialement mère, sœurs et filles atteintes d'un cancer du sein, comparativement à celles n'ayant pas antécédents familiaux de cancer du sein [81-84]. Ce risque augmente non seulement en fonction du nombre d'apparentés du premier degré atteints, mais aussi de façon inversement proportionnelle à leur âge au diagnostic [81-84]. Il en est de même pour le cancer de l'ovaire. En effet, les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire sont plus à risque de développer elles aussi ce cancer comparativement à celles qui n'en ont pas [29, 49, 74, 85]. De plus, certaines études ont rapporté le risque de développer un cancer du sein chez les femmes ayant des apparentés atteints de cancer de l'ovaire [29, 86, 87].

Bien que les fortes concentrations familiales de cancer du sein représentent environ 20 à 30 % de tous les cas de cancer du sein et qu'elles soient souvent associées au cancer de l'ovaire [4, 6], la majorité des cancers du sein et de l'ovaire est « sporadique », c'est-à-dire que ces cancers ne sont pas reliés à l'histoire familiale. Ils peuvent donc être causés par des mutations génétiques spontanées ou acquises probablement suite à une exposition à certains facteurs de risque précédemment décrits (vieillesse et habitudes de vie) [4, 6].

L'association entre les antécédents familiaux de cancer du sein et de cancer de l'ovaire pourrait indiquer que les femmes d'une même famille pourraient partager des facteurs environnementaux ou de style de vie, ou encore des facteurs génétiques communs qui augmenteraient le risque de cancer dans leur famille [29]. En effet, dans les familles présentant un haut risque de cancers du sein et de l'ovaire, une prédisposition génétique à ces cancers peut être suspectée. Des études de liaison génétique ont mis en évidence une hétérogénéité génétique dans les familles ayant des antécédents de cancers du sein et de l'ovaire, suggérant ainsi l'existence de plusieurs gènes de prédisposition [5, 6, 9, 11, 88-90].

### 1.1.3. Prédilection génétique aux cancers du sein et de l'ovaire

#### 1.1.3.1. Contribution des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

De 5 % à 10 % des cancers du sein et de 10 % à 15% de ceux de l'ovaire sont « héréditaires », c'est-à-dire qu'ils sont associés à la présence d'une mutation génétique transmise par l'un des parents [4-6, 9, 11, 88-91]. Environ 65 % des cancers héréditaires du sein et 95 % de ceux de l'ovaire sont attribuables à la présence d'une mutation dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2* [4, 6, 9, 11, 90]. Ces mutations augmentent également le risque de développer d'autres cancers tels que les cancers gastro-intestinaux, de la prostate, du larynx, et du pancréas [58, 92].

Le gène *BRCA1* (*BR*east *C*ancer 1) a été identifié en 1994 [12] et le gène *BRCA2* (*BR*east *C*ancer 2) en 1995 [13, 93]. Ils ont été isolés par clonage positionnel respectivement dans les chromosomes 17 et 13. Ces gènes jouent un rôle important dans le contrôle de la division cellulaire et la suppression des tumeurs en encodant pour les protéines impliquées dans la réparation de l'ADN endommagé. Les mutations se produisant dans les gènes *BRCA1/2* sont caractérisées par une pénétrance incomplète, c'est-à-dire que les individus portant ce génotype n'exprimeront pas tous le même phénotype. Ces mutations sont également caractérisées par une transmission autosomique dominante. Par conséquent la présence d'un seul gène muté pourrait être transmise aussi bien par la mère que par le père et suffit pour augmenter le risque de développer un cancer [5, 9, 11].

Plusieurs mutations des gènes *BRCA1/2* ont été identifiées. La présence d'une de ces mutations chez une femme lui confère un risque de développer un cancer du sein qui peut dépasser les 50 % à 50 ans pour atteindre jusqu'à 87 % à 70 ans [6, 8, 10, 94-96]. De plus, le risque de développer un cancer du sein controlatéral pendant les dix années suivant le diagnostic d'un premier cancer du sein peut atteindre de 40 % à 50 % [97, 98], voire jusqu'à 83 % à 70 ans [96]. Concernant le cancer de l'ovaire, le risque lié à *BRCA1* est beaucoup plus élevé que celui lié à *BRCA2*. Le risque de développer ce cancer est très variable selon la littérature consultée et varie de 25 % à 60 % chez les femmes ayant une mutation du gène *BRCA1* et de 15 % à 25 % chez les femmes ayant une mutation du gène *BRCA2* [8, 10, 11, 95, 96, 99, 100].

### 1.1.3.2. Contribution et interaction avec d'autres gènes de prédisposition

Les altérations des gènes *BRCA1/2* ne sont responsables que d'une partie des cancers familiaux du sein et de l'ovaire, tandis qu'une autre partie serait attribuable à l'effet de plusieurs autres gènes [6, 101-104]. Trois catégories de gènes ou plus exactement d'allèles de prédisposition pour le cancer du sein ont été mis en évidence [103] :

- Les allèles rares (fréquence des porteurs dans la population  $\leq 0.1$  %) à pénétrance élevée, incluant les allèles *TP53* et *PTEN*. Ces allèles augmentent le risque de cancer du sein de 10 à 20 fois;

- Les allèles rares (fréquence des porteurs dans la population  $\leq 0.6$  %) à pénétrance modérée, incluant *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2*, qui augmentent le risque de cancer du sein de 2 à 4 fois;

- Les allèles fréquents (fréquence dans la population est de 5 à 50 %) à faible pénétrance, incluant *FGFR2*, *TNRC9*, *MAP3K1*, *LSP1*, *5p12*, *8q24*, *AKAP9*, etc. Ces allèles augmentent le risque de cancer du sein jusqu'à environ 1,25 fois (hétérozygote) ou 1,65 fois (homozygote).

Plusieurs études ont démontré que seulement environ 25 % à 30 % du risque génétique du cancer du sein est associé à une ou à plusieurs mutations des gènes à pénétrance élevée ou modérée, et que la proportion restante de la composante génétique pourrait être expliquée par les autres gènes à faible pénétrance ou par des variants non encore identifiés [6, 89, 103, 105, 106]. Récemment, plusieurs nouveaux loci de prédisposition ont été identifiés pour les cancers du sein et de l'ovaire [107-116]. Les découvertes de ces nouveaux variants ou polymorphismes permettront de faire des estimations de risque plus précises qui pourraient avoir un impact significatif sur l'utilisation des tests génétiques dans les milieux cliniques.

## 1.2. Tests génétiques de prédisposition au cancer liée aux gènes *BRCA1/2*

### 1.2.1. Modalités d'application des tests génétiques *BRCA1/2*

Le rapide progrès dans l'identification des mutations présentes dans les gènes *BRCA1/2* a rendu possible le recours aux tests génétiques prédictifs pour les cancers du sein et de l'ovaire. Les femmes dont l'histoire familiale suggère une prédisposition génétique aux cancers du sein et de

l'ovaire ont la possibilité de savoir si elles sont porteuses d'une mutation dans ces gènes les prédisposant à ces cancers [117-120].

Les tests génétiques de prédisposition au cancer liée aux gènes *BRCA1/2* fournissent des informations cruciales facilitant la prise de décision éclairée concernant la surveillance optimale des cancers du sein et de l'ovaire ainsi que les options de réduction des risques telles que les chirurgies prophylactiques ou la chimioprévention [7, 121, 122]. Idéalement, une rencontre de conseil génétique permettra de déterminer l'admissibilité au test. Après le test, d'autres rencontres permettront entre autres d'en annoncer les résultats, de fournir les recommandations nécessaires en fonction du niveau de risque de cancer des personnes testées, et d'assurer un soutien psychosocial face aux éventuelles conséquences médicales, psychologiques et familiales qui pourraient survenir à la suite de la divulgation du résultat du test génétique [7, 15, 117, 123-125].

Sont généralement admissibles aux tests génétiques les personnes dont le risque d'avoir hérité d'une mutation génétique des gènes *BRCA1/2* est supérieur à 10 % [7]. Cette évaluation se fait à l'aide de modèles de prédiction du risque basés sur des calculs mathématiques qui tiennent compte de plusieurs critères, notamment : une mutation familiale des gènes *BRCA1/2* déjà identifiée dans la famille; le nombre de cas de cancer du sein ou de l'ovaire dans la famille ou chez un même apparenté; l'âge au diagnostic; certains types de cancers du sein et de l'ovaire (cancer du sein triple négatif, cancer invasif non-mucineux de l'ovaire); un cancer du sein chez un apparenté de sexe masculin; une ascendance juive ashkénaze et/ou une histoire familiale suggérant un autre syndrome héréditaire plus rare [7, 15, 118, 123, 126, 127].

### 1.2.2. Signification des résultats des tests génétiques *BRCA1/2*

Les tests génétiques de prédisposition au cancer liée aux gènes *BRCA1/2* peuvent conduire à l'un des résultats suivants :

**a) Un résultat positif** : Ce résultat signifie que la personne testée a hérité d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Ce résultat attribue le statut de **porteuse** de la mutation génétique à la personne testée et lui confère un risque accru de cancer, ainsi qu'une probabilité de 50% de transmettre cette mutation à chacun de ses enfants [4, 5, 9, 11, 15]. Les femmes porteuses

de mutation des gènes *BRCA1/2* ont de 5 à 20 fois plus de risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire que les femmes de la population générale [11, 95].

**b) Un résultat négatif** : Ce résultat signifie que la personne n'a pas hérité d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Selon qu'une mutation a déjà été identifiée dans la famille ou non, deux statuts sont possibles pour les personnes ayant obtenu un résultat négatif, à savoir :

- Le statut de **non-porteuse « avérée »** : ce statut est attribué lorsqu'une mutation des gènes *BRCA1/2* est connue dans la famille [4, 15]. Ces personnes ne peuvent pas transmettre la mutation familiale à leurs enfants et le risque d'une femme de développer un cancer du sein ou de l'ovaire est considéré comme comparable à celui des femmes de la population générale du même âge [15-19], bien que les études à ce sujet restent contradictoires. Certains auteurs rapportent en effet que certaines non-porteuses avérées pourraient avoir un risque un peu plus élevé que celui des femmes de la population générale et leur suggèrent un suivi particulier, surtout pour celles âgées entre 40 et 50 ans et pour celles ayant une forte histoire familiale de cancer [128-133].

- Le statut **« non concluant »** : ce statut est attribué lorsqu'aucune mutation génétique n'est encore connue dans la famille mais que l'histoire familiale en suggère la présence [4, 15]. Pour les personnes dont le résultat du test génétique est non concluant, l'information est plutôt limitée puisque leur risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire demeure incertain et pourrait être lié à des mutations de gènes non encore identifiées, à des SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) ou à des facteurs environnementaux [4, 15, 134]. Ces femmes manquent de directives pour orienter leur suivi médical mais elles sont encouragées à rester en contact avec les services d'oncogénétique sur une base régulière, afin d'être tenues au courant des avancées en génétique et des technologies supplémentaires qui permettraient d'identifier une mutation précédemment indétectable [15].

**c) La présence d'un variant de signification inconnue** : Ce résultat désigne la présence d'un variant génétique *BRCA1/2* pour lequel il est impossible d'établir formellement le statut délétère ou bénin. Dans ce cas, le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire est incertain et son évaluation peut s'appuyer sur l'histoire personnelle et familiale de cancer plutôt que sur le résultat du test génétique [4, 15, 124, 135]. Les personnes ayant un variant « suspecté délétère » pourraient bénéficier d'une gestion personnalisée des risques semblable à celle des porteuses pouvant inclure une surveillance accrue et éventuellement d'autres interventions, comme la chirurgie prophylactique

ou la chimioprévention [15, 124, 135]. Par contre, lorsque le variant est « suspecté bénin » le risque de cancer est considéré comparable à celui des non-porteuses avérées. Les femmes ayant une telle altération devraient avoir un suivi similaire à celui des femmes de la population générale [15, 124, 135]. Dans tous les cas, les personnes chez lesquelles un variant de signification inconnue a été identifié sont encouragées à demeurer en contact avec les services d'oncogénétique, afin d'être informées des avancées en génétique concernant les variants [4, 15, 124].

### 1.3. Recommandations à l'intention des femmes ayant une histoire familiale de cancers du sein et de l'ovaire

Des recommandations de dépistage et des méthodes de gestion du risque à l'intention des femmes ayant une histoire familiale de cancers du sein et de l'ovaire ont été établies particulièrement pour les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1/2*, et ce depuis la fin des années 90 aux États-Unis, en Australie ainsi que dans de nombreux pays européens [118, 121, 136, 137]. Ces recommandations largement représentées dans la littérature internationale, s'appuient principalement sur les travaux nord-américains de certaines organisations ou associations comme US Preventive Service Task Force (USPSTF) [138], Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) [139], American College of Physicians (ACP) [140], American College of Preventive Medicine Practice (AAPM) [141] et Cancer Genetics Studies Consortium (CGSC) [121].

Au Canada, des recherches ont porté sur la prévention primaire des cancers du sein et de l'ovaire par les chirurgies prophylactiques (mastectomie prophylactique et salpingo-ovariectomie prophylactique bilatérale) et la chimioprévention (tamoxifène et raloxifène) [97], ainsi que sur la prévention secondaire basée sur la détection précoce du cancer du sein chez les femmes porteuses des mutations *BRCA1/2* en utilisant des approches telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [142], la mammographie et/ou l'échographie des seins [126]. Par ailleurs, ce n'est qu'en 2007 pour que les premières recommandations canadiennes concernant les femmes porteuses de mutations *BRCA1/2* soient publiées [143].

#### 1.3.1. Recommandations canadiennes de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire pour les femmes porteuses de mutation *BRCA1/2*

Les recommandations canadiennes officielles publiées en 2007 privilégient la mammographie et l'examen clinique des seins pour le dépistage du cancer du sein [143]. Ces lignes

directrices indiquent que les femmes porteuses de mutation des gènes *BRCA1/2* devraient avoir une mammographie annuelle et un examen clinique des seins (ECS) tous les 6 à 12 mois dès l'âge de 30 ou de 35 ans, et ce jusqu'à 69 ans. Néanmoins, selon l'histoire familiale de cancer du sein, il est possible que le dépistage par mammographie commence plus tôt, voire cinq ans avant l'âge du premier diagnostic de cancer du sein dans la famille. Le dépistage par échographie et par IRM des seins devrait être complémentaire à la mammographie [143]. Toutefois, depuis 2011, en Ontario, les femmes âgées de 30 à 69 ans et considérées à risque élevé de cancer du sein bénéficient d'un dépistage annuel par IRM des seins en plus de celui effectué par la mammographie [144, 145]. L'auto-examen des seins (AES) n'est pas recommandé comme méthode de dépistage du cancer du sein, et ce, à la fois parce que son efficacité n'a pas été démontrée et parce qu'il peut entraîner d'autres examens inutiles [143].

Concernant le cancer de l'ovaire, son dépistage n'est pas recommandé au Canada en raison du peu d'évidence sur son efficacité et du nombre important de résultats faux positifs ou faux négatifs engendrés [143, 146]. Cependant, la prévalence élevée de ce cancer chez les porteuses peut peser plus lourd dans la balance que les risques engendrés par le dépistage. Certains examens combinant l'examen pelvien, l'échographie pelvienne ou transvaginale et/ou le dosage du marqueur sérique CA-125 peuvent donc être réalisés tous les 6 à 12 mois à défaut de la chirurgie prophylactique [143, 146].

Bien que plusieurs études observationnelles indiquent que la chimioprévention et les chirurgies prophylactiques diminuent de façon considérable le risque des cancers du sein et de l'ovaire chez les porteuses [126, 147-150], ces mesures préventives ne seront pas détaillées davantage dans ce mémoire puisque l'accent est plutôt mis sur les mesures de dépistage du cancer.

### 1.3.2. Recommandations canadiennes de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire pour les femmes de la population générale

Il est convenu de considérer que les femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2* ont un risque de développer un cancer du sein généralement comparable à celui des femmes de la population générale du même âge [15-19]. En l'absence de lignes directrices spécifiques au dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des non-porteuses, il demeure pertinent

d'examiner ici les recommandations de dépistage s'adressant aux femmes de la population générale auxquelles les non-porteuses doivent généralement se fier.

Au Canada, les recommandations de dépistage du cancer du sein à l'intention des femmes de la population générale ont évolué au fil des années et des études (Tableau 1) et ont été principalement émises par le Groupe d'Étude Canadien sur les Soins de Santé Préventifs mieux connu sous son appellation anglo-saxonne « Canadian Task Force on Preventive Health Care » (CTFPHC). Les premières lignes directrices, publiées en 1986 [139], et celles publiées en 1994 [151] recommandaient un dépistage annuel du cancer du sein par mammographie et par ECS pour les femmes âgées de 50 à 69 ans. Dans une mise à jour en 1998, le CTFPHC a fait passer la fréquence de ces examens de dépistage de un à deux ans pour ce groupe d'âge. Les plus récentes recommandations canadiennes de dépistage du cancer du sein pour les femmes de la population générale, publiées en 2011 [152], se limitent à une mammographie tous les deux à trois ans pour les femmes âgées de 50 à 74 ans; les autres examens y compris l'ECS et l'AES, ne sont plus recommandés comme examens routiniers [152].

Au Québec, le programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) offre un dépistage systématique aux femmes de la population générale âgées de 50 à 69 ans, à raison d'une mammographie tous les deux ans [153]. Il en est de même dans d'autres provinces canadiennes, comme en Ontario où on offre le même dépistage à partir de 50 ans, mais qui se poursuit jusqu'à 74 ans [145]. La décision de poursuivre la mammographie pour les femmes de plus de 74 ans dépend de l'état de santé de la femme, de son espérance de vie et de ses préférences [152].

Pour les femmes plus jeunes, notamment celles âgées de 40 à 49 ans, les recommandations de dépistage du cancer du sein sont moins claires. Les premières lignes directrices canadiennes (1986) [139] recommandaient à ces femmes d'avoir un ECS sur une base annuelle. La mise à jour de ces recommandations en 2001 [154] portait sur la mammographie. Elle n'offrait pas d'indications sur l'ECS et ne permettait ni d'exclure ni d'inclure la mammographie pour le dépistage systématique du cancer du sein des femmes de ce groupe d'âge [154, 155]. Selon ces recommandations, les femmes dans la quarantaine doivent être informées des bénéfices et des risques potentiels du dépistage par mammographie afin de pouvoir prendre une décision éclairée concernant l'âge auquel elles souhaiteraient y avoir recours [154]. Actuellement, les plus récentes lignes directrices (2011) ne

lignes directrices (2011) ne recommandent plus le dépistage systématique par mammographie pour les femmes de cette catégorie d'âge [152].

Par ailleurs, le dépistage du cancer de l'ovaire n'est pas recommandé au Canada pour les femmes de la population générale et par conséquent pour les non-porteuses également, et ce, en raison du peu d'évidence quant à son efficacité [146, 156].

**Tableau 1.** Historique des principales recommandations canadiennes de dépistage du cancer du sein à l'intention des femmes de la population générale.

	CTFPHC 1986 [139]	CTFPHC 1994 [151]	CTFPHC 1998 [157]	CTFPHC 2001 [154]	CTFPHC 2011 [152]
<b>Mammographie</b>					
40–49 ans, tous les 12 à 18 mois				✓	
50–69 ans, annuelle	✓	✓			
50–69 ans, tous les 2 ans			✓	✓	
50–69 ans, tous les 2 à 3 ans					✓
70–74 ans, tous les 2 à 3 ans					✓
<b>Imagerie par résonance magnétique</b>					
Non recommandée pour le dépistage systématique					✓
<b>Examen clinique des seins</b>					
40–49 ans, annuel	✓				
50–69 ans, annuel	✓	✓			
50–69 ans, tous les 2 ans			✓	✓	
Non recommandé pour le dépistage systématique					✓
<b>Auto-examen des seins</b>					
Pas de preuves suffisantes pour le recommander	✓	✓	✓	✓	
Non recommandé pour le dépistage systématique					✓

CTFPHC : Canadian Task Force on Preventive Health Care : Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GSCSSP).

#### 1.4. Pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*

Très peu d'études ont évalué dans quelle mesure les pratiques de dépistage des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2* sont cohérentes avec les recommandations de dépistage à l'intention des femmes de la population générale. Les informations disponibles à ce sujet sont peu nombreuses et contradictoires. Certaines études suggèrent que certaines non-porteuses avérées passent davantage d'examen de dépistage que ce qui est

recommandé. Tandis que d'autres études font mention d'un déficit dans l'adhésion de certaines non-porteuses à ces recommandations.

Le fait d'apprendre que l'on n'a pas hérité de la mutation familiale des gènes *BRCA1/2* devrait être rassurant et devrait contribuer à diminuer la perception du risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire [158]. Peshkin et al. (2002) rapportent que la majorité des non-porteuses avérées, âgées de 50 ans et plus, a déclaré avoir eu en effet des pratiques de dépistage généralement cohérentes avec les recommandations en vigueur au moment de l'étude, durant l'année pendant laquelle elles ont été suivies [159].

Cependant, dans une étude britannique (2004), une réduction du recours aux mesures de dépistage chez les non-porteuses avérées a été observée, surtout pendant les douze premiers mois suivant la divulgation de leur résultat de test génétique [160]. Dans une autre étude britannique (2007), plus d'un tiers des non-porteuses âgées de plus de 50 ans avaient déclaré ne pas avoir eu de mammographie de dépistage durant les trois années de suivi de l'étude [161]. Ces femmes auraient pu être faussement rassurées par le résultat négatif du test génétique [161]. Kinney et al. (2006) ont également observé une réduction du recours au dépistage par mammographie chez 41 % de non-porteuses afro-américaines un an après la divulgation de leur résultat de test génétique, ce que ces auteurs ont qualifié d'« hypovigilance » dans le comportement de dépistage [162].

Au contraire, d'autres études, comme celle de Claes et al. (2005), ont observé une surutilisation du dépistage du cancer du sein par certaines non-porteuses avérées. Ces auteurs ont rapporté qu'un an après la divulgation de leur résultat de test génétique, 60 % des non-porteuses avérées avaient eu des mammographies annuelles, 30 % avaient eu des ECS au moins à tous les six mois et que 26 % des femmes âgées de moins de 40 ans continuaient à suivre les mêmes recommandations à l'intention des porteuses [20]. Ces auteurs suggèrent qu'en raison d'une histoire familiale de cancer, le recours au test génétique ne pouvait pas suffire pour rassurer ces femmes concernant leur risque de cancer [20].

Dawson et al. (2008) ont qualifié de pratiques « excessives » de dépistage ou de « surdépistage » des cancers du sein et de l'ovaire, les comportements suivants chez les non-porteuses avérées : le recours à la mammographie plus d'une fois tous les deux ans, surtout chez les femmes âgées de moins de 40 ans, le recours à l'examen clinique des seins plus d'une fois par

année, à l'auto-examen des seins plus d'une fois par mois, ainsi que le fait d'avoir une échographie transvaginale ou un dosage du CA-125 [21]. Ces auteurs ont rapporté un comportement de surdépistage par mammographie chez 53 % des non-porteuses avérées et chez 31 % de celles âgées de moins de 40 ans, ainsi qu'un pourcentage d'environ 10 % de femmes ayant eu recours au dépistage du cancer de l'ovaire [21].

Dorval et al. (2011) ont également fait état d'un surdépistage des cancers du sein et de l'ovaire chez des non-porteuses avérées aussi bien en France qu'au Québec. Ces auteurs ont observé qu'au cours des deux années suivant la divulgation de leur résultat de test génétique, 49 % et 65 % des femmes âgées de 50 ans et plus avaient eu des mammographies annuelles, et que 33 % et 39 % avaient eu des échographies pelviennes ou transvaginales, respectivement pour la cohorte française et québécoise [22]. De plus, 30 % des non-porteuses québécoises avaient eu recours au dosage du CA-125 [22]. Pour les femmes âgées de moins de 50 ans, ces auteurs ont également rapporté un comportement de surdépistage par mammographie chez 23% des non-porteuses françaises et chez 43 % de celles d'origine québécoise [22].

Julian-Reynier et al. (2011) témoignent aussi d'une utilisation régulière des examens de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire par les non-porteuses françaises, cinq ans après leur résultat de test génétique [23]. Selon ces auteurs, 53 % des femmes âgées de 30 à 39 ans ont déclaré avoir eu une mammographie annuelle ou à tous les 2 ans durant les trois premières années du suivi, 5 % d'entre elles avaient eu recours à l'IRM et 43 % ont déclaré avoir eu une échographie de l'ovaire durant les 3 dernières années de l'étude [23].

D'autres études récentes font également mention de pratiques « excessives » de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire chez certaines femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*. Schwartz et al. (2012) ont rapporté que lors de la première année suivant la divulgation de leur résultat de test génétique, 20 % et 12 % des non-porteuses avérées avaient eu respectivement recours à l'échographie de l'ovaire et au dosage du CA-125 [163]. Duprez et al. (2013), ont observé des comportements de « surdépistage » chez les non-porteuses avérées de moins de 40 ans, dont 23 % par mammographie, 13 % par ECS, 43 % par AES, 20 % par échographie des seins, et 25 % par échographie abdominale ou transvaginale [24]. Par ailleurs, même si plus de pratiques de dépistage ont été rapportées par les non-porteuses âgées de 40 à 49 ans, ces auteurs pensent que le terme « surdépistage » pourrait ne pas convenir pour ce groupe

d'âge puisque les recommandations de dépistage sont moins claires pour elles [24]. Milhabet et al. (2013), en reprenant une partie de l'étude de Duprez et al. (2013), ont rapporté que 66 % des non-porteuses âgées de 40 ans et moins ont eu recours à au moins un des examens de dépistage non recommandés pour leur âge [164]. Ces auteurs suggèrent qu'une surestimation de la perception du risque de cancer, un pessimisme accru et des sentiments de vulnérabilité élevée peuvent être incriminés dans la décision de ces non-porteuses d'opter pour davantage de mesures de dépistage [24, 164].

À la lumière de ces études, il serait important de préciser davantage les recommandations de dépistage des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*, surtout pour les plus jeunes d'entre elles, afin de limiter l'exposition de ces femmes aux effets néfastes du surdépistage. En effet, les femmes ayant des pratiques de dépistage excessives seraient par exemple plus susceptibles de recevoir un résultat faux positif à la suite de mammographies anormales, d'être exposées à des radiations ionisantes et d'être soumises à des examens complémentaires parfois invasifs et non nécessaires. Elles seraient également plus à risque d'éprouver de l'anxiété face à cette situation, ainsi que de la réticence à recourir à d'autres examens de dépistage [22, 24, 165, 166]. Le surdépistage peut aussi avoir des répercussions négatives sur le système de santé dans la mesure où il constitue un usage inapproprié des ressources publiques, entraîne des dépenses indues qui se répercutent sur l'accessibilité aux mesures de dépistage [22, 24].

## 1.5. Objectifs et pertinence de l'étude

### 1.5.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce mémoire est de décrire les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*, à savoir le type, le nombre et la fréquence des examens de dépistage.

L'objectif secondaire est d'évaluer le rôle des antécédents familiaux sur les pratiques de dépistage du cancer de ces femmes.

### 1.5.2. Pertinence de l'étude

On ne dispose que de très peu d'information au sujet des femmes non porteuses de mutations familiales *BRCA1/2* et sur leurs comportements de dépistage. La plupart des études existantes ont été réalisées à court terme, dépassant rarement trois ans de suivi, et principalement sur des cohortes de recherche. De plus, les données disponibles sont contradictoires. Certaines études font état de pratiques « excessives » de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire chez certaines non-porteuses, sans expliquer toutefois les raisons d'un tel « surdépistage ». Or, des effets néfastes peuvent résulter de ces pratiques « excessives » de dépistage du cancer. D'autres auteurs, au contraire, rapportent que certaines non-porteuses ont moins d'examens de dépistage que ce qui est recommandé. Une hypothèse est que ces femmes pourraient être faussement rassurées par leur résultat de test génétique et pourraient se montrer par la suite moins vigilantes en ce qui concerne leur dépistage du cancer.

Il s'avère donc pertinent de décrire à plus long terme et dans un contexte de vie réelle les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*. De plus, en l'absence de lignes directrices de dépistage spécifiques aux non-porteuses avérées, on peut émettre l'hypothèse que certaines d'entre elles ayant une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire pourraient avoir recours à plus d'examens de dépistage que ce qui serait attendu des femmes dont le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire est généralement considéré comme populationnel. Il serait donc possible que le comportement de « surdépistage » rapporté par les études antérieures, ne soit que l'expression d'un besoin accru pour certaines non-porteuses de bénéficier d'une gestion personnalisée ou d'un « dépistage sur mesure ».

## CHAPITRE 2 : Méthodologie

### 2.1. Contexte du projet de recherche

Ce projet fait partie d'un projet plus global portant sur les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*. Cette étude, de nature quantitative et axée sur la description des pratiques de dépistage des non-porteuses avérées, est associée à deux autres études. Ce projet pourrait contribuer au développement d'outils visant à favoriser un usage optimal des examens de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire par ces femmes, conformément à leur statut génétique et à leur histoire familiale.

### 2.2. Participantes

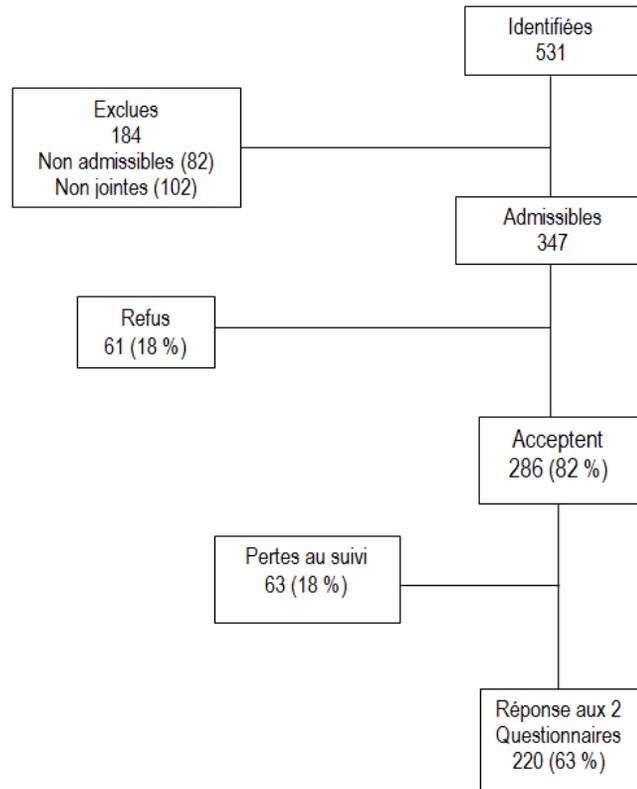
Pour être admissible à l'étude, une personne devait être une femme provenant d'une famille dans laquelle une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* a été identifiée chez au moins un membre de la famille. Elle devait également avoir reçu un résultat négatif au test génétique *BRCA1/2* pour la mutation préalablement identifiée dans sa famille et avoir reçu ce résultat entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2011. De plus, elle devait être âgée d'au moins 18 ans et d'au plus 75 ans au moment du recrutement dans l'étude, et d'au moins 18 ans et d'au plus 69 ans au moment de la divulgation du résultat du test génétique.

Les femmes ayant déjà eu un cancer du sein ou de l'ovaire avant la divulgation de leur résultat du test génétique, n'ayant pas une connaissance suffisante de l'anglais ou du français pour pouvoir remplir un questionnaire, être mineure ou majeure inapte ou encore ayant un problème de santé empêchant la participation à l'étude (ex. surdité), n'étaient pas admissibles.

Les participantes ont été identifiées et recrutées dans quatre principaux centres d'oncogénétique de la province du Québec :

- Le CHU de Québec-Université Laval, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec;
- Le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôtel-Dieu de Montréal, Montréal;
- L'Hôpital général juif, Montréal;
- Le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Hôpital général de Montréal, Montréal.

Un total de 347 femmes non porteuses provenant de familles dans lesquelles une mutation *BRCA1/2* a été identifiée et ayant reçu leur résultat de test génétique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2011, ont été identifiées et contactées afin de participer à l'étude. Deux cent quatre-vingt-six femmes ont accepté de participer à l'étude dont 220 femmes ont retourné les deux questionnaires de l'étude.



**Figure 1.** Recrutement et participation.

### 2.3. Collecte des données

Les participantes ont été invitées à rapporter leur recours annuel aux examens de dépistage du cancer du sein (mammographie, échographie et imagerie par résonance magnétique des seins) et du cancer de l'ovaire (échographie pelvienne/transvaginale et dosage du CA-125) depuis la divulgation de leur résultat de test génétique jusqu'au 31 décembre 2012, soit un an après la date de la dernière divulgation des résultats du test génétique, et ce afin de permettre au moins un an de suivi pour les femmes qui ont reçu leur résultat en 2011.

Ces données ont été recueillies au moyen d'un questionnaire auto-administré appelé « historique de dépistage » (Annexe 1) élaboré spécifiquement pour cette étude et conçu selon

l'approche dite « du calendrier » [167]. Cet instrument de collecte comporte une grille temporelle permettant aux participantes d'inscrire des événements significatifs de leur vie afin de les utiliser comme repères personnels pour faciliter leur rappel d'événements passés. Chaque participante est ainsi encouragée à se servir de ses repères personnels pour rapporter ses examens de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire depuis la divulgation du résultat de son test génétique jusqu'à son recrutement dans l'étude. L'instrument comportait des instructions précises et était organisé en différentes sections afin de favoriser la distinction la plus précise entre les examens de dépistage et ceux effectués à des fins de diagnostic. L'instrument a été pré-testé avant son utilisation dans l'étude. Un soutien téléphonique du personnel de recherche était disponible pour les participantes ayant besoin d'aide pour remplir le questionnaire.

Un questionnaire auto-administré complémentaire à l'historique de dépistage a été utilisé pour recueillir des caractéristiques médicales, psychosociales, cognitives, contextuelles et sociodémographiques pouvant être associées aux pratiques de dépistage, comme l'histoire personnelle et familiale de cancer, la perception du risque de cancer et le suivi médical (Annexe 2). Les antécédents familiaux de cancer étaient recueillis aussi bien pour le cancer du sein que pour celui de l'ovaire, chez les apparentés du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> degré, tant du côté maternel que paternel.

#### 2.4. Analyses

Les examens de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire ont été décrits sur une base annuelle et par catégorie d'âge (moins de 30 ans, de 30 à 39 ans, de 40 à 49 ans, de 50 à 59 ans, et de 60 à 69 ans), en tenant compte de l'avancement en âge des participantes et du fait qu'elles peuvent être incluses dans plus d'un groupe d'âge pendant leur période de suivi. La fréquence d'utilisation de chacun de ces examens par an a été calculée en utilisant un ratio : nombre d'examens de dépistage / nombre d'années de suivi. Par exemple, une participante ayant eu trois mammographies sur six ans de suivi a un ratio égal à 0,5, c'est-à-dire une moyenne d'une mammographie tous les deux ans. Un ratio de 0,67 représente une moyenne de deux mammographies sur une période de trois ans.

Le recours à la mammographie par les participantes âgées de moins de 40 ans ou avec une fréquence supérieure à une fois tous les deux ans chez celles âgées de 50 ans et plus, ainsi que toute utilisation de l'échographie des seins, de l'IRM des seins, de l'échographie transvaginale ou du

dosage du CA-125 ont été considérés comme étant des pratiques de dépistage « excessives » comparativement aux recommandations canadiennes de dépistage du cancer du sein à l'intention des femmes de la population générale [154, 157].

Les associations entre les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire et un certain nombre de variables explicatives ont été analysées, globalement pour toutes les participantes et par catégories d'âge, à l'aide d'analyses univariées (test de chi-carré et test exact de Fisher) et multivariées (régression logistique binaire et polytomique). Des rapports de cotes accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95% ont été utilisés pour représenter les associations obtenues. Les variables explicatives potentielles utilisées dans les modèles de régressions incluaient les antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de cancers du sein et de l'ovaire ( $\geq 1$  vs 0), le niveau de scolarité (avec vs sans diplôme d'études supérieures), le suivi par les médecins de famille ou les gynécologues (oui vs non), le statut de la mutation familiale (*BRCA1* vs *BRCA2*), et la perception du risque de cancer (élevé vs faible). Des variables potentiellement confondantes ont également été prises en considération telles que la durée du suivi (1-2 ans, 3-4 ans ou  $\geq 5$  ans) et les cliniques d'oncogénétique dans lesquelles les participantes ont été sélectionnées (CHU de Québec, Hôpital du Saint-Sacrement; CHUM, Hôtel-Dieu de Montréal; Hôpital général juif; CUSM, Hôpital général de Montréal). L'effet confondant potentiel de ces variables a été évalué en comparant les modèles bruts et ajustés. Nous avons utilisé des niveaux de signification bilatéraux (valeur  $p = 0,05$ ). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.4 [168].

## 2.5. Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par les comités d'éthique des établissements participants et toutes les participantes ont signé un formulaire de consentement éclairé (Annexe 3).

## Chapitre 3 : Article de recherche

### Résumé

Les femmes non porteuses d'une mutation familiale des gènes *BRCA1/2* devraient suivre les recommandations de dépistage du cancer s'adressant aux femmes de la population générale. Certaines études suggèrent que les pratiques de dépistage du cancer des non-porteuses « dépasseraient » ces recommandations. Cette étude a pour objectif de décrire les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes indemnes non porteuses de mutations familiales *BRCA*. Des données ont été recueillies auprès de 220 non-porteuses indemnes. Dans l'ensemble, leurs pratiques de dépistage étaient cohérentes avec les recommandations concernant les femmes de la population générale et lorsqu'il y avait des divergences, elles étaient associées à la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Des outils d'aide à la décision pourraient aider les femmes non porteuses à s'impliquer dans leur suivi conformément à leur statut génétique et à leurs antécédents familiaux de cancer.

Female non-carriers from *BRCA1/2* mutation-positive families: excessive or personalized cancer screening practices?

**Running head:** Cancer screening practices of non-carriers of *BRCA1/2* mutations

**Authors**

Sonya Guedaoura,<sup>1,2</sup> Sylvie Pelletier,<sup>2</sup> William D. Foulkes,<sup>3,4</sup> Pavel Hamet,<sup>5,6</sup> Jacques Simard,<sup>2,8</sup> Nora Wong,<sup>4</sup> Zaki El Haffaf,<sup>6</sup> Jocelyne Chiquette,<sup>2,7,8</sup> Michel Dorval,<sup>1,2,7</sup>

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Canada. <sup>2</sup>Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada. <sup>3</sup>Departments of Human Genetics and Oncology, McGill University, Montreal, Canada. <sup>4</sup>Jewish General Hospital, Montreal, Canada. <sup>5</sup>Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada. <sup>6</sup>Service de médecine génique, CHUM, Montréal, Canada. <sup>7</sup>Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada. <sup>8</sup>Faculté de médecine, Université Laval, Québec, Canada.

**Address correspondence to:**

Michel Dorval, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval,  
Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, chemin Sainte-Foy, Québec,  
Québec G1S 4L8, CANADA

E-mail: Michel.Dorval@crchudequebec.ulaval.ca

**Conflict of interest:** The authors have declared no conflicts of interest.

**Acknowledgments of research support for the study:** The study was supported by the Quebec Breast Cancer Foundation. S. Guedaoura is a recipient of a FER scholarship (Fonds d'enseignement et de recherche, Faculté de pharmacie, Université Laval). J. Simard is chairholder of the Canada Research Chair in Oncogenetics.

## Abstract

**Purpose:** In families with a proven *BRCA1/2* mutation, women not carrying the familial mutation should follow cancer screening recommendations applying to women in the general population. However, some published studies suggested that cancer screening practices of non-carriers “exceed” those recommended. This study aimed to describe the cancer screening practices of unaffected female non-carriers from *BRCA*-proven mutation families and to assess the role of family history on their cancer screening practices.

**Patients and Methods:** Self-reported data were provided by 220 unaffected female non-carriers for follow-up periods of up to 10 years (mean = 4.3) since their *BRCA1/2* genetic test result disclosure. Analyses were performed on uptake of mammography, breast ultrasound, breast magnetic resonance imaging (MRI), transvaginal and/or pelvic ultrasound, and CA-125 test.

**Results:** We observed that most non-carriers have screening practices that are consistent with the guidelines concerning women in the general population. When non-carriers adopt screening behaviors that are different from what would be expected for average-risk women, their screening practices are influenced by their family history of breast or ovarian cancer.

**Conclusion:** Decision tools may help female non-carriers to be involved in their follow-up in accordance with their genetic status and their family history while taking into account the benefits and disadvantages of cancer screening.

## Introduction

In families with a proven *BRCA1/2* mutation, most women who do not carry the familial mutation (“true negatives”) may be reassured that they are not considered at high risk for breast and ovarian cancer anymore<sup>1-5</sup>. Because of this, these women should be encouraged to adopt the same cancer screening practices as those recommended for women of their age in the general population<sup>1-5</sup>. Nevertheless, there is some controversy about the magnitude of residual risk of cancer among non-carriers based on other risk factors than *BRCA1* and *BRCA2* mutations, especially a significant cancer family history, which is considered among the most important risk factors for breast and ovarian cancer<sup>6-10</sup>. Some studies have postulated a higher risk for non-carriers than for similarly-aged women in the general population and suggested that non-carriers from *BRCA*-positive families should consider continued screening<sup>11-16</sup>.

Information regarding cancer screening practices among non-carriers from *BRCA1/2* mutation-positive families is limited and inconsistent and it is still uncertain whether these women follow general population guidelines for cancer screening. Recent studies report that some non-carriers “overuse” breast and ovarian cancer screening following genetic testing<sup>17-21</sup>, while other studies report fewer screening practices<sup>22-24</sup>. Cancer family history has been suggested as a major factor that could influence use cancer screening in this population<sup>18-21</sup>, but to our knowledge, no study has yet evaluated this hypothesis under real life conditions. The objective of this study is twofold: (1) describe the breast and ovarian cancer screening practices of non-carriers from *BRCA1/2* mutation-positive families, and (2) assess the role of family history on their cancer screening practices.

## Methods

### ***Participants***

Participants were recruited from four cancer genetics clinics in the province of Quebec, Canada, in Montreal (3) and Quebec City (1). Eligible participants were female non-carriers from *BRCA1/2* mutation-positive families tested in these institutions who received their genetic test result between January 1, 2002 and December 31, 2011, and who have not been affected by breast or ovarian cancer before their test result disclosure. Women who were more than 75 years at recruitment or more than 70 years of age at test result disclosure were not eligible. This study was

approved by the Institutional Ethics Review Boards of participating institutions, and all participants signed an informed consent form.

### **Data collection**

Participants were asked to report retrospectively their yearly uptake of all screening examinations for breast (mammography, breast ultrasound and breast magnetic resonance imaging (MRI)) and ovarian (pelvic/transvaginal ultrasound and CA-125 test) cancers they received from the disclosure of their *BRCA1/2* test result until December 31, 2012. These data were collected through a self-administered questionnaire (the "Screening History Diary") developed specifically for this study. Based on the event history calendar approach <sup>25</sup>, the diary included a separate timeline grid where the participants were encouraged to write down significant personal life events that occurred during their personal follow-up period, and that they could later use as "cues" to help them recall their breast and ovarian examinations. The participants were suggested to use this timeline as a reference to record the breast and ovarian examinations they received during their personal follow-up period on similarly designed grids, for each type of examination. Precise instructions and separate sections were provided to favour the most accurate possible distinction between screening exams and those made for diagnosis purposes. The diary was extensively pretested before use in this study. Telephone support from research personnel was available for participants needing help to complete the questionnaire.

A number of sociodemographic, medical, psychosocial and contextual variables potentially associated with cancer screening practices were assessed. Cancer family history was collected about breast and ovarian cancers among first and second-degree relatives, on both maternal and paternal sides. Cancer risk perception was assessed separately for breast and ovarian cancers using one item ("*How would you rate your chance of developing breast [ovarian] cancer?*") rated on a five-point scale ranging from 1 (very low) to 5 (very high) <sup>26</sup>. The response options "very low", "moderately low" and "neither high nor low" were grouped together as "low cancer risk perception", and "moderately high" and "very high" were considered as "high cancer risk perception".

### **Analyses**

The breast and ovarian cancer screening practices since genetic testing were described on a yearly basis by age strata (under 30 years, 30-39 years, 40-49 years, 50-59 years, 60-69 years). The

annual screening frequency of each screening examination was calculated using a ratio: number of screening exams / number of years of follow-up. For example, a participant who had three mammograms over six years of follow-up would have a ratio equal to 0.5, i.e. an average of one mammogram every two years. A ratio of 0.67 represents an average of two mammograms over a period of three years. Undertaking mammography younger than age 40 or more than once every 2 years and any use of breast ultrasound, MRI, transvaginal ultrasound or CA-125 were defined as “excessive” screening practices compared with the Canadian cancer screening recommendations for women in the general population <sup>27,28</sup>.

Associations between cancer screening practices and a number of factors were analysed using univariate (Chi-square or Fisher's exact test) and multivariate analyses (binary or polytomous logistic regression), overall and by age strata. Odds ratios with their 95% confidence intervals were used to report the associations. Explicative variables considered included family history of breast and ovarian cancer among first-degree relatives ( $\geq 1$  vs 0), education level (with vs without college degree), follow-up by family doctors or gynecologists (yes vs no), mutation status (*BRCA1* vs *BRCA2*), and cancer risk perception (high vs low). The following potentially confounding and modifying variables were also considered in multivariate models: length of follow-up (1-2 years, 3-4 years or  $\geq 5$  years) and cancer genetics clinic where the participants were tested (CHU de Québec, Hôpital du Saint-Sacrement; CHUM, Hôtel-Dieu de Montréal; Jewish General Hospital; MUHC, Montreal General Hospital). The potential confounding effects of these variables were assessed by comparing the crude and adjusted models. All significance levels are two-sided ( $p$ -value = 0.05). Statistical analyses were performed using SAS software 9.4 <sup>29</sup>.

## Results

Of the 347 eligible women identified, 286 agreed to participate (82%), among whom 220 (63%) completed and returned their questionnaire (Table 1). Two thirds of participants had at least two first or second-degree relatives affected by breast cancer and almost half of participants had an ovarian cancer family history. Few ( $n = 17$ ) had a family history of ovarian cancer only. The participants belonged to families with *BRCA1* or *BRCA2* familial mutations in similar proportions. Half of them were retrospectively followed for a period of 5 years or more. Most participants were regularly followed-up, either by a family doctor (91 %) or a gynaecologist (46 %); 42 % were followed by both.

Only 4% of the cohort (n=9) were not followed by any physician. Over three quarters of the women perceived their breast cancer risk (79 %) and ovarian cancer risk (76 %) as low.

Overall, 65% of participants had at least one screening mammography since they received their test result (Table 2). Slightly over one third of participants had more than one mammography every two years. Mammography use starts from about the age of thirty and increases progressively as the participants age (Table 2). On average, respondents aged 50 and older had mammography performed slightly more than once every two years with over a quarter of this sub-population having mammography on a yearly basis. Moreover, 11% of participants of this age group had no mammography since the result disclosure of their genetic screening test. In women aged 40 to 49, 21% had mammography done once a year. One fourth of women aged of 30 to 39 had at least one mammography post genetic testing and 10% had mammography performed once a year.

The uptake of the other breast and ovarian cancer screening exams was very low. With regard to the breast cancer screening exams, participants aged 40 to 49 were the ones who attended breast ultrasound the most (19%) while those aged 30 to 39 were the ones who attended breast MRI the most (12%). Regarding the ovarian cancer screening, there was little variation from about the age of thirty for the use of pelvic/transvaginal ultrasound and from about the age of forty for the CA-125 test. Younger participants had very few screening exams performed.

The use of mammography, breast ultrasound and MRI was generally more frequent among respondents who had at least one first-degree relative affected by breast cancer compared to those without (Table 3). The use of pelvic/transvaginal ultrasound and CA-125 test was also more frequent among women who had at least one first-degree relative affected by ovarian cancer compared to those without.

In participants aged 40 to 49 years, having mammograms more often than once every two years was more frequent among women who had a high cancer risk perception of developing breast cancer (63 %) than among those with a low cancer risk perception (26 %) (OR=12.0; 95% CI=1-148.1). In addition, non-carriers from *BRCA1*-mutation-positive families had slightly more ovarian cancer screening exams (18% and 12% respectively for pelvic/transvaginal ultrasound and CA-125 test) than those coming from *BRCA2*-mutation-positive families (15% and 8% respectively for pelvic/transvaginal ultrasound and CA-125 test) but those differences were not statistically significant.

## Discussion

This is the first study to describe actual breast and ovarian cancer screening behaviors among *BRCA1/2* mutation-negative women in real life conditions and over a lengthy follow-up period. On the whole, the findings do not show as many «excessive» practices as reported in previous studies<sup>17-21</sup>, most of which were carried out among research cohorts. Participants' screening practices are for the most part consistent with the guidelines concerning women in the general population<sup>27,28</sup>. Breast cancer screening is primarily based on mammography and it targets women from about the age of forty, mostly those aged 50 and older. Moreover, when participants used screening exams not recommended for women in the general population or at frequencies higher than advisable, these practices were, in most cases, related to a family history of breast or ovarian cancer.

A positive association between the use of more mammography than recommended and a family history of breast cancer in first-degree relatives has been found in participants aged 30 to 39 and those aged 50 to 69. These results are in line with the assumptions suggesting that non-carriers' screening behaviors may be strongly influenced by their family history of cancer<sup>18,19,21,30</sup>. Although the mechanism by which family history influences non-carriers screening behaviors remains unknown, these women or their physicians, might have asked for or prescribed mammography earlier or more often than expected. Other factors such as cancer risk perception might play a role in the effect of family history on screening practices. Some authors suggest indeed that an overestimation of cancer risk, increased pessimism and feelings of self-vulnerability may be involved in the decision made by non-carriers aged less than 40 to opt for more screening measures<sup>17,31</sup>.

It remains difficult to make any statement about screening behaviors of participants aged 40 to 49. At the time when the participants to this study were tested, the Canadian recommendations did not support the inclusion of mammography screening in or its exclusion from the periodic health examination for women 40 to 49 year old.<sup>27,32</sup> However, the last Canadian guidelines (2011) recommend against routine breast screening for this age group<sup>33</sup>. In other countries, especially in the United States, current screening guidelines concerning women aged 40-49 years also lack clarity. There is disagreement among organizations on whether population-based mammography should begin at the age of 40 or 50 years<sup>34-44</sup> and controversies exist on this issue in both medical literature and mass media<sup>21,45-51</sup>. According to the most recent US recommendations applicable to women of

the general population, mammography use before 50 years of age should be an individual decision which takes into account the patient's background, her values and preferences regarding advantages and drawbacks associated with this exam <sup>52</sup>. Consequently, even though the findings of this study indicate that nearly two out of three participants in their forties attended mammography, on average, every two years; this cannot be considered as excessive practices as reported by other studies carried out in women of this age group <sup>17-21</sup>.

Furthermore, 11% of participants 50 years of age and older did not have any mammography done since the disclosure of their genetic test result. Since about 80% of these women perceived their own risk of breast cancer as low, they may have been falsely reassured by the result of their genetic test and may have become less vigilant about screening <sup>22-24</sup>.

Very few studies have focused on the use of breast ultrasound and MRI by *BRCA1/2*-mutation- negative women <sup>20,21,53</sup>. The findings of the current study indicate that these exams are hardly used compared to mammography, which is not surprising given they are not recommended for women in the general population <sup>27,28</sup>. The use of these breast cancer screening measures by some participants is also associated with family history of breast cancer.

Ovarian cancer screening is neither recommended for women in the general population <sup>54,55</sup> due to few evidence-based results on its efficacy and to the high number of false-positive and false-negative results generated <sup>54,56</sup>. As expected, most participants did not undergo screening tests for ovarian cancer. Only a small proportion of them used pelvic/transvaginal ultrasound and CA-125 test, and at very low frequencies, suggesting no screening overuse contrary to what has been reported by previous studies <sup>19-21,53</sup>. The findings also suggest that the use of these exams is highly related to the family history of ovarian cancer. As *BRCA1* mutations confer higher risk of ovarian cancer than *BRCA2* mutations <sup>57,58</sup>, one would expect more ovarian cancer screening exams to be performed among non-carriers from *BRCA1*-mutation-positive families, but this assumption was not confirmed.

In this study we considered selection, information and confusion biases which we tried to alleviate as much as possible. The participation rate (63%) is more than acceptable given the follow-up duration of the study which has reached 10 years for some participants. As in other studies, the sample is rather educated, but this is probably quite representative of the female population attending cancer genetics clinics. Furthermore, the fact that this study was carried out in the four main cancer

genetics clinics throughout the province of Quebec may have fostered the representativeness of the sample. Like in previous studies, the screening practices were assessed based on self-reported data. The recall by the participants was therefore subject to memory biases. Although self-reports about screening practices are generally accurate <sup>59</sup>, some women may have overestimated their frequency when asked to report them retrospectively <sup>60</sup>. Moreover, self-report overestimates the use of mammography, mainly because women tend to minimize the elapsed time since their last mammography <sup>61</sup>. We addressed this particular challenge by creating an instrument (the Screening History Diary) which would minimize the recall difficulties for the participants by inciting them to use flexible indicators responsive to their individual situation. Another challenge inherent to this study was to distinguish tests made for screening purposes from diagnostic tests, and to avoid any confusion cases between both. The Screening History Diary was also developed with specific instructions for this purpose. Previous studies did not make this distinction. Finally, data were adjusted for a number of potentially confounding variables, but residual confounding remains possible.

In the absence of specific guidelines for breast and ovarian cancer screening for female non-carriers from *BRCA1/2* mutation-positive families, family history, SNPs (single nucleotide polymorphisms) and other genetic variants could be used to better estimate their risk and envision a tailored follow-up for these women. The potential for an increased risk in some non-carriers makes it difficult to conclude about possible “excessive” screening practices in this population group because it could actually be the expression of some women’s need to be provided with an individualized management. With this in mind, it would be relevant to develop decision-making tools that would allow non-carriers to participate in their follow-up while taking into account the benefits and disadvantages of breast and ovarian cancer screening. In the coming years, advances in genomics should be translated into more and more accurate cancer risk estimates for non-carriers. As it has been the case for mutation-positive women, further studies will be needed to foster the development of interventions and/or tools that will allow an optimal use of screening strategies by *BRCA1/2*-mutation-negative women in accordance with their genetic status and their family history.

#### Acknowledgments:

We thank the study participants for their contribution to this study. We also wish to thank the following people for their help and support with this study: Stéphanie Côté, Bouchra Labraki and Rachel Silva-

Smith (recruitment), Claudia Côté (database and quality management), Éric Demers (statistical analyses) and Jude-Emmanuel Cléophat (revision of the manuscript).

## References

1. Berliner J, Fay A: Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 16:241-260, 2007 Jun
2. Domchek S, Gaudet M, Stopfer J, et al: Breast cancer risks in individuals testing negative for a known family mutation in BRCA1 or BRCA2. *Breast Cancer Res Treat.* 119:409-414, 2010 Jan
3. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al: Breast cancer risk for noncarriers of family-specific BRCA1 and BRCA2 mutations: findings from the Breast Cancer Family Registry. *J Clin Oncol* 29:4505-9, 2011
4. Korde LA, Mueller CM, Loud JT, et al: No evidence of excess breast cancer risk among mutation-negative women from BRCA mutation-positive families. *Breast Cancer Res Treat.* 125:169-173, 2011 Jan
5. Harvey S, Milne R, McLachlan S, et al: Prospective study of breast cancer risk for mutation negative women from BRCA1 or BRCA2 mutation positive families. *Breast Cancer Res Treat.* 130:1057-1061, 2011 Dec
6. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al: Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 270:338-43, 1993
7. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al: Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 71:800-9, 1997
8. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2:133-40, 2001
9. Nkondjock A, Ghadirian P: [Risk factors and risk reduction of breast cancer]. *Med Sci (Paris)* 21:175-80, 2005
10. Lasset C: Épidémiologie du cancer de l'ovaire, in Guastalla J-P, Ray-Coquard I (eds): *Les cancers ovariens*. Paris ; New York : Springer, 2006, pp 550
11. Smith A, Moran A, Boyd MC, et al: Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet* 44:10-15, 2007
12. Rowan E, Poll A, Narod SA: A prospective study of breast cancer risk in relatives of BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *J Med Genet* 44:e89; author reply e88, 2007
13. Gronwald J, Cybulski C, Lubinski J, et al: Phenocopies in breast cancer 1 (BRCA1) families: implications for genetic counselling. *J Med Genet* 44:e76, 2007
14. Katki HA, Gail MH, Greene MH: Breast-cancer risk in BRCA-mutation-negative women from BRCA-mutation-positive families. *Lancet Oncol* 8:1042-3, 2007

15. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, et al: Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 100:421-5, 2009
16. Vos JR, de Bock GH, Teixeira N, et al: Proven non-carriers in BRCA families have an earlier age of onset of breast cancer. *Eur J Cancer*, 2013
17. Claes E, Evers-Kiebooms G, Decruyenaere M, et al: Surveillance behavior and prophylactic surgery after predictive testing for hereditary breast/ovarian cancer. *Behav Med* 31:93-105, 2005
18. Dawson SJ, Price MA, Jenkins MA, et al: Cancer risk management practices of noncarriers within BRCA1/2 mutation positive families in the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol* 26:225-32, 2008
19. Dorval M, Noguez C, Berthet P, et al: Breast and ovarian cancer screening of non-carriers from BRCA1/2 mutation-positive families: 2-year follow-up of cohorts from France and Quebec. *Eur J Hum Genet* 19:494-9, 2011
20. Julian-Reynier C, Mancini J, Mouret-Fourme E, et al: Cancer risk management strategies and perceptions of unaffected women 5 years after predictive genetic testing for BRCA1/2 mutations. *Eur J Hum Genet* 19:500-6, 2011
21. Duprez C, Christophe V, Milhabet I, et al: Comparison of the screening practices of unaffected noncarriers under 40 and between 40 and 49 in BRCA1/2 families. *J Genet Couns* 22:469-81, 2013
22. Watson M, Foster C, Eeles R, et al: Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *Br J Cancer* 91:1787-94, 2004
23. Foster C, Watson M, Eeles R, et al: Predictive genetic testing for BRCA1/2 in a UK clinical cohort: three-year follow-up. *Br J Cancer* 96:718-24, 2007
24. Kinney AY, Simonsen SE, Baty BJ, et al: Risk reduction behaviors and provider communication following genetic counseling and BRCA1 mutation testing in an African American kindred. *J Genet Couns* 15:293-305, 2006
25. Belli RF, Callegaro M: The emergence of calendar interviewing: A theoretical and empirical rationale, in Belli RF, Stafford FP, Alwin DF (eds): *In Calendar and time diary methods in life course research*. Thousand Oaks, CA, Sage, 2009, pp 31-52
26. Gurmankin Levy A, Shea J, Williams SV, et al: Measuring perceptions of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1893-8, 2006
27. Ringash J: Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ*. 164:469-476, 2001 Feb 20

28. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Breast cancer guidelines. CMAJ 184:922, 2012
29. Statistical analysis system version 9.4. Cary (N-C): The SAS Institute.
30. Pelletier S, Wong N, El Haffaf Z, et al: Clinical follow-up and breast and ovarian cancer screening of true BRCA1/2 noncarriers: a qualitative investigation. Genet Med, 2015
31. Milhabet I, Duprez C, Krzeminski A, et al: Cancer risk comparative perception and overscreening behaviours of non-carriers from BRCA1/2 families. Eur J Cancer Care (Engl) 22:540-8, 2013
32. Medical Advisory Secretariat: Screening mammography for women aged 40 to 49 Years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis. . Ont Health Technol Assess Ser 7:1-32, 2007
33. Tonelli M, Gorber SC, Joffres M, et al: Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. CMAJ 183:1991-2001, 2011 Nov 22
34. AACR comments on mammography screening for women age 40 to 49. Oncology (Williston Park) 11:368, 1997
35. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel. J Natl Cancer Inst 89:1015-26, 1997
36. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. CA Cancer J Clin 47:150-3, 1997
37. USPSTF: Screening for Breast Cancer: Recommendations and Rationale. Annals of Internal Medicine 137:344-346, 2002
38. USPSTF: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine 151:716-726, 2009
39. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW: Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 59:27-41, 2009
40. American College of Obstetricians Gynecologists. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. Obstet Gynecol 118:372-82, 2011
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer screening and diagnosis, version 1.2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf)
42. Baker S, Wall M, Bloomfield A: Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years--what does the evidence mean for New Zealand? N Z Med J 118:U1628, 2005

43. National Collaborating Centre for Primary Care: National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, Familial Breast Cancer: The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer in Primary, Secondary and Tertiary Care: Update. London, Royal College of General Practitioners (UK). National Collaborating Centre for Primary Care., 2006
44. Evans DG, Graham J, O'Connell S, et al: Familial breast cancer: summary of updated NICE guidance. *Bmj* 346:f3829, 2013
45. Fletcher SW, Elmore JG: Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 348:1672-80, 2003
46. Kopans DB: The 2009 US Preventive Services Task Force (USPSTF) guidelines are not supported by science: the scientific support for mammography screening. *Radiol Clin North Am* 48:843-57, 2010
47. Hendrick RE, Helvie MA: United States Preventive Services Task Force screening mammography recommendations: science ignored. *AJR Am J Roentgenol* 196:W112-6, 2011
48. Pace LE, He Y, Keating NL: Trends in mammography screening rates after publication of the 2009 US Preventive Services Task Force recommendations. *Cancer* 119:2518-23, 2013
49. Sharpe RE, Jr., Levin DC, Parker L, et al: The effect of the controversial US Preventive Services Task Force recommendations on the use of screening mammography. *J Am Coll Radiol* 10:21-4, 2013
50. Tria Tirona M: Breast cancer screening update. *Am Fam Physician* 87:274-8, 2013
51. Kadaoui N, Guay M, Baron G, et al: Breast cancer screening practices for women aged 35 to 49 and 70 and older. *Can Fam Physician* 58:e47-53, 2012
52. Siu AL: Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2016
53. Schwartz MD, Isaacs C, Graves KD, et al: Long-term outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: risk reduction and surveillance. *Cancer* 118:510-7, 2012
54. Gladstone CQ: Screening for ovarian cancer. Canadian Task Force on Health Examination Canadian Guide to clinical preventive health care. :984-96, 1994
55. Allen DM: Ovarian cancer screening. *CMAJ*. 172:447-447, 2005 Feb 15
56. Horsman D, Wilson BJ, Avard D, et al: Clinical management recommendations for surveillance and risk-reduction strategies for hereditary breast and ovarian cancer among individuals carrying a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Obstet Gynaecol Can*. 29:45-60, 2007 Jan
57. La Vecchia C: Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. *Eur J Cancer Prev* 10:125-9, 2001

58. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al: Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet.* 72:1117-1130, 2003
59. King ES, Rimer BK, Troock B, et al: How valid are mammography self-reports? *Am J Public Health* 80:1386-8, 1990
60. Caplan LS, McQueen DV, Qualters JR, et al: Validity of women's self-reports of cancer screening test utilization in a managed care population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:1182-7, 2003
61. Larouche G, Bouchard K, Chiquette J, et al: Self-reported mammography use following BRCA1/2 genetic testing may be overestimated. *Fam Cancer* 11:27-32, 2012

Tables

Table 1. Selected characteristics of study participants (n=220)

<i>Characteristics</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
<i>Age at result disclosure (years)</i>		
< 30	28	(13)
30-39	46	(21)
40-49	57	(26)
50-59	58	(26)
60-69	31	(14)
Mean $\pm$ SD	44.9	$\pm$ 12.2
<i>Education level</i>		
Without University degree	108	(49)
With University degree	112	(51)
<i>Genetic clinics</i>		
CHU de Québec, Hôpital du Saint-Sacrement	36	(16)
CHUM, Hôtel-Dieu de Montréal	71	(32)
Jewish General Hospital	72	(33)
MUHC, Montreal General Hospital	41	(19)
<i>Breast cancer history</i>		
1 <sup>st</sup> degree relatives		
0	88	(40)
1	74	(34)
$\geq$ 2	58	(26)
1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> degree relatives		
0	28	(13)
1	46	(21)
$\geq$ 2	146	(66)
<i>Ovarian cancer history</i>		
1 <sup>st</sup> degree relatives		
0	167	(76)
$\geq$ 1	53	(24)
1 <sup>st</sup> or 2 <sup>nd</sup> degree relatives		
0	121	(55)
$\geq$ 1	99	(45)
<i>BRCA mutations status*</i>		
<i>BRCA1</i>	114	(52)
<i>BRCA2</i>	106	(48)
<i>Length of follow-up (years)</i>		
1-2	60	(27)
3-4	52	(24)
$\geq$ 5	108	(49)
Mean $\pm$ SD	4.9	$\pm$ 2.7

\* Two participants from families positive for BRCA1 and BRCA2 mutations

Table 2. Cancer screening practices of study participants by age groups

<i>Screening practices and frequency</i>	18-29 (n=28)	30-39 (n=58)	40-49 (n=78)	50-59 (n=84)	60-69 (n=51)	Total (n=220)
<i>Mean follow-up length per woman ± SD (years)</i>	<b>3.3 ± 2.1</b>	<b>3.5 ± 1.9</b>	<b>3.9 ± 2.2</b>	<b>3.9 ± 2.2</b>	<b>3.9 ± 2.1</b>	<b>4.9 ± 2.7</b>
<b><i>Breast cancer screening</i></b>						
<i>Mammography frequency n (%)</i>						
Never	28 (100)	43 (74.1)	30 (38.5)	14 (16.7)	1 (2)	76 (34.5)
Less often than once every two years	0 (0)	6 (10.3)	16 (20.5)	14 (16.7)	7 (13.7)	41 (18.6)
Once every two years	0 (0)	2 (3.5)	8 (10.3)	17 (20.2)	10 (19.6)	29 (13.2)
More often than once every two years	0 (0)	1 (1.7)	8 (10.3)	16 (19.1)	15 (29.4)	41 (18.6)
Annual	0 (0)	6 (10.3)	16 (20.5)	23 (27.4)	18 (35.3)	33 (15)
Yearly average exam number ± SD	<b>0 ± 0</b>	<b>0.15 ± 0.32</b>	<b>0.40 ± 0.39</b>	<b>0.56 ± 0.35</b>	<b>0.71 ± 0.26</b>	<b>0.41 ± 0.37</b>
<i>Breast ultrasonography n (%)</i>						
Never	26 (92.9)	51 (87.9)	63 (80.8)	74 (88.1)	48 (94.1)	186 (84.5)
At least once during follow-up	2 (7.1)	7 (12.1)	15 (19.2)	10 (11.9)	3 (5.9)	34 (15.5)
Yearly average exam number ± SD	<b>0.03 ± 0.13</b>	<b>0.05 ± 0.15</b>	<b>0.09 ± 0.22</b>	<b>0.06 ± 0.2</b>	<b>0.04 ± 0.2</b>	<b>0.07 ± 0.19</b>
<i>Breast MRI n (%)</i>						
Never	27 (96.4)	51 (87.9)	75 (96.2)	77 (91.7)	49 (96.1)	202 (91.8)
At least once during follow-up	1 (3.6)	7 (12.1)	3 (3.8)	7 (8.3)	2 (3.9)	18 (8.2)
Yearly average exam number ± SD	<b>0.02 ± 0.13</b>	<b>0.06 ± 0.19</b>	<b>0.01 ± 0.07</b>	<b>0.05 ± 0.18</b>	<b>0.04 ± 0.2</b>	<b>0.04 ± 0.17</b>
<b><i>Ovarian cancer screening</i></b>						
<i>Pelvic/transvaginal ultrasonography n (%)</i>						
Never	27 (96.4)	52 (89.7)	68 (87.2)	71 (84.5)	42 (82.4)	184 (83.6)
At least once during follow-up	1 (3.6)	6 (10.3)	10 (12.8)	13 (15.5)	9 (17.6)	36 (16.4)
Yearly average exam number ± SD	<b>0.01 ± 0.06</b>	<b>0.04 ± 0.15</b>	<b>0.09 ± 0.27</b>	<b>0.08 ± 0.22</b>	<b>0.07 ± 0.19</b>	<b>0.07 ± 0.2</b>
<i>CA-125 n (%)</i>						
Never	28 (100)	57 (98.3)	68 (87.2)	74 (88.1)	44 (86.3)	198 (90)
At least once during follow-up	0 (0)	1 (1.7)	10 (12.8)	10 (11.9)	7 (13.7)	22 (10)
Yearly average exam number ± SD	<b>0 ± 0</b>	<b>0.02 ± 0.13</b>	<b>0.07 ± 0.23</b>	<b>0.08 ± 0.25</b>	<b>0.07 ± 0.2</b>	<b>0.06 ± 0.2</b>

Table 3. Associations of breast and ovarian cancer family history with the extent of cancer screening practices

	Family history of breast cancer (1 <sup>st</sup> degree)			Family history of ovarian cancer (1 <sup>st</sup> degree)		
	0 (%)	≥ 1 (%)	OR* [95 % IC]	0 (%)	≥ 1 (%)	OR* [95 % IC]
Mammography (30-39 years) ≥ 1 since test result	2 (8 %)	13 (38 %)	5.4 [1 - 28.2]	13 (27%)	2 (22%)	0.8 [0.1 – 4.3]
Mammography (40-49 years) > 1 every 2 years	8 (24 %)	16 (36 %)	2.6 [0.9 - 8]	19 (31%)	5 (31%)	1.1 [0.3 – 4]
Mammography (50-69 years) > 1 every 2 years	12 (33 %)	47 (60 %)	5.8 [1.4 - 25]	41 (50%)	18 (55%)	1 [0.3 – 3.6]
Breast ultrasonography ≥ 1 since test result	6 (7 %)	28 (21 %)	4.1 [1.3 - 12.6]	24 (14%)	10 (19%)	1.4 [0.6 – 3.1]
Breast MRI ≥ 1 since test result	1 (1 %)	17 (13 %)	12.6 [1.1 - 146.6]	14 (8%)	4 (8%)	0.9 [0.3 – 2.8]
Pelvic/transvaginal ultrasonography ≥ 1 since test result	9 (10%)	27 (20%)	2.3 [1 – 5]	20 (12 %)	16 (30 %)	2.9 [1.1 - 7.5]
CA-125 test ≥ 1 since test result	8 (9%)	14 (11%)	1.2 [0.5 – 3]	9 (5 %)	13 (25 %)	7.3 [2.6 - 20.9]

\*Adjusted for length of follow-up, recruitment setting and age at genetic test result disclosure (years).

## Chapitre 4 : Conclusion

La présente étude porte sur les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes provenant de familles dans lesquelles une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* a été identifiée, mais qui, elles-mêmes n'ont pas hérité de la mutation familiale. Ces femmes, dites « non-porteuses avérées », ne sont pas à risque élevé de cancer. Par conséquent, elles ne devraient pas faire l'objet d'un suivi médical particulier et devraient plutôt suivre les recommandations de dépistage s'adressant aux femmes de la population générale [15-19]. Par ailleurs, ces femmes représentent une population peu étudiée en oncogénétique et les données disponibles sur leurs pratiques de dépistage sont peu nombreuses et contradictoires. En effet, même si le fait d'avoir un statut de non-porteuse avérée peut être rassurant, plusieurs études suggèrent, au contraire, que certaines de ces femmes passent davantage d'exams de dépistage que ce qui devrait être recommandé à des personnes ayant un niveau de risque de cancer généralement considéré comme populationnel [20-24]. Or, les raisons d'un tel comportement de dépistage demeurent inconnues. De plus, le recours à ces pratiques « excessives » peut entraîner des répercussions négatives tant sur le plan individuel que social et engendrer des coûts supplémentaires, parfois non nécessaires, pour le système de santé [22]. C'est dans ce contexte qu'il était pertinent de réaliser cette étude afin d'apprendre davantage sur les comportements de dépistage du cancer des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*.

A notre connaissance, la présente étude est la première à avoir décrit les pratiques de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*, dans un contexte de vie réelle et sur une longue période de suivi. Cette étude permet également d'identifier des facteurs pouvant être associés à certains comportements de dépistage qui ne seraient pas conformes aux recommandations à l'intention des femmes de la population générale. Dans l'ensemble, les résultats obtenus ne révèlent pas autant de pratiques « excessives » que ce qui a été rapporté dans des études antérieures [20-24], dont la plupart ont été menées auprès de cohortes de recherche et réalisées à court terme, dépassant rarement trois années de suivi. En effet, les pratiques de dépistage des participantes sont globalement cohérentes avec les recommandations à l'intention des femmes de la population générale [154, 157]. Les résultats indiquent que le dépistage du cancer du sein est axé sur la mammographie et concerne les femmes à partir de la quarantaine, surtout celles de 50 ans et plus. De plus, lorsque certaines

participantes ont eu des examens normalement non recommandés aux femmes de la population générale ou à des fréquences plus élevées que ce qui devrait leur être conseillé, ces pratiques étaient, dans la plupart des cas, significativement associées à la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire.

Une association positive entre le recours à davantage de mammographies que ce qui est recommandé et le fait d'avoir une histoire familiale de cancer du sein a été établie chez les participantes âgées de 30 à 39 ans et celles de 50 à 69 ans. Ces résultats vont dans le sens des hypothèses suggérant que le comportement de dépistage des non-porteuses avérées serait fortement influencé par leurs antécédents familiaux de cancer [21, 22, 24, 169]. Bien que le mécanisme par lequel ce facteur influence les comportements de dépistage des non-porteuses demeure inconnu, il a déjà été rapporté que les médecins de première ligne évaluent généralement le risque de cancer du sein en se basant principalement sur les antécédents familiaux de leurs patientes [170]. Il est donc plausible qu'en raison d'une histoire familiale parfois très chargée, ces femmes ou leurs médecins aient demandé ou prescrit des mammographies plus tôt ou à des fréquences plus élevées que ce qui est attendu [22, 169]. Il est également plausible que les médecins ne soient pas adéquatement informés quant au risque génétique de leurs patientes [171], ou qu'ils soient réticents à diminuer la fréquence du dépistage à laquelle les femmes étaient habituées depuis plusieurs années avant la divulgation de leur résultat de test génétique. D'autres facteurs tels que la perception du risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire pourraient jouer un rôle dans l'effet de l'histoire familiale sur les pratiques de dépistage. En effet, une surestimation du risque de cancer, un pessimisme accru et un sentiment de vulnérabilité élevé peuvent être impliqués dans la décision de certaines non-porteuses d'opter pour davantage de mesures de dépistage [20, 24, 164].

Par ailleurs, il est plus difficile de discuter des comportements de dépistage des participantes âgées de 40 à 49 ans, et ce, en raison du fait que les recommandations de dépistage à l'intention des femmes de ce groupe d'âge sont moins claires. Les lignes directrices canadiennes en vigueur au moment où les participantes ont reçu leur résultat de test génétique ne permettaient en effet ni d'exclure, ni d'inclure la mammographie dans le dépistage systématique du cancer du sein pour les femmes de cette tranche d'âge [154, 172]. Cependant, les plus récentes lignes directrices canadiennes, publiées en 2011, ne recommandent plus le dépistage systématique du cancer du sein pour les femmes de 40 à 49 ans [152]. Dans d'autres pays, incluant les États-Unis, les avantages et

les inconvénients du recours à la mammographie de dépistage à partir de 40 ans ont suscité de nombreuses controverses dans les recommandations de plusieurs organisations [173-183] et ont été largement discutées dans la littérature médicale [24, 184-190]. Il est donc plausible qu'en raison de la proximité avec les États-Unis, certains médecins du Québec auraient pu être influencés par les lignes directrices américaines favorables au dépistage précoce du cancer du sein et auraient pu prescrire ainsi des mammographies aux femmes âgées dans la quarantaine [22]. Ceci pourrait expliquer pourquoi près de deux participantes sur trois, âgées de 40 à 49 ans, ont eu des mammographies en moyenne aux deux ans. Toutefois, les résultats de cette étude n'indiquent pas autant de pratiques « excessives » de dépistage du cancer du sein que ce qui a été rapporté dans la littérature pour les femmes de cette catégorie d'âge [20-24]. Actuellement, les plus récentes recommandations américaines préconisent que l'utilisation de la mammographie avant l'âge de 50 ans devrait être une décision individuelle qui prendrait en considération les antécédents familiaux de la femme, ses valeurs et ses préférences concernant les avantages et les inconvénients associés à cet examen [191].

D'autre part, 11 % des participantes âgées de 50 ans et plus n'ont pas eu de mammographie de dépistage depuis la divulgation de leur résultat de test génétique. Ce résultat est inattendu, d'autant plus que ces femmes sont visées par un programme de dépistage systématique du cancer du sein [153]. Puisque 80 % des femmes de ce groupe d'âge percevaient leur risque personnel de cancer du sein comme étant faible, il est possible qu'elles aient pu être faussement rassurées par leur résultat de test génétique et être moins vigilantes en matière de dépistage du cancer [160-162].

Le recours à l'échographie et à l'IRM des seins est très faible comparativement à la mammographie, ce qui n'est pas surprenant étant donné que ces examens ne sont pas recommandés pour le dépistage du cancer du sein des femmes de la population générale [154, 157]. Toutefois, des études antérieures ont mis en évidence que les jeunes non-porteuses (< 50 ans) ont particulièrement recours à ces examens [23, 24, 163]. Ces études étaient principalement descriptives et ne permettaient pas d'élucider les raisons d'un tel comportement de dépistage [23, 24, 163]. Les résultats présentés dans cette étude vont un peu dans le même sens, dans la mesure où ils révèlent effectivement un recours des non-porteuses à l'échographie et à l'IRM des seins à partir de 30 ans. Cependant, ces pratiques sont significativement associées à la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein et ne peuvent donc pas être considérées comme « excessives » contrairement à ce

qui a été rapporté dans les études antérieures [23, 24, 163]. Il est également probable que le fait de provenir d'une famille où une mutation des gènes *BRCA1/2* a été identifiée aurait pu conduire certaines non-porteuses à croire qu'elles sont tout de même à haut risque de développer un cancer du sein, et qu'elles peuvent adopter ainsi des comportements de dépistage semblables à ceux des porteuses [24].

Le dépistage du cancer de l'ovaire n'est pas non plus recommandé aux femmes de la population générale [146, 156], et ce, en raison du peu de résultats probants sur son efficacité et du nombre important de résultats faux positifs ou faux négatifs qu'il peut engendrer [143, 146]. Conformément à ce qui était attendu, très peu de participantes ont eu recours au dépistage du cancer de l'ovaire. Seule une faible proportion d'entre elles ont eu une échographie pelviennes/transvaginale et un dosage du CA-125, et ce, à des fréquences très faibles. Ces résultats sont rassurants comparativement aux autres études [22-24, 163], d'autant plus qu'ils indiquent que le recours à ces mesures de dépistage est fortement associé à la présence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire. Étant donné que l'histoire familiale de cancer de l'ovaire augmente probablement le risque de ce cancer [29, 49, 74, 85], on pourrait comprendre pourquoi certaines participantes ont eu recours à de telles mesures de dépistage. Par ailleurs, comme les mutations germinales du gène *BRCA1* confèrent un risque plus élevé de cancer de l'ovaire que celles du gène *BRCA2* [11], il aurait été plausible qu'il y ait davantage d'exams de dépistage de ce cancer chez les non-porteuses issues de familles où une mutation du gène *BRCA1* a été identifiée, mais cette hypothèse ne s'est pas confirmée.

Plusieurs biais potentiels de sélection, d'information et de confusion ont été considérés. Toutefois, nous avons essayé de les atténuer le plus possible. Le taux de participation (63%) est plus qu'acceptable compte tenu de l'implication demandée aux participantes. A l'instar des études épidémiologiques antérieures, l'échantillon étudié est très instruit et est probablement représentatif de la population de femmes qui consultent en oncogénétique. Le fait que cette étude ait été menée dans les quatre principaux centres d'oncogénétique de la province du Québec favorise également une bonne représentativité provinciale de l'échantillon étudié.

Toutefois, un biais de sélection lié à la non-réponse est possible. Il se peut que les femmes qui n'ont pas été jointes ou qui ont refusé de participer à l'étude aient eu des comportements de dépistage différents de ceux qui ont été rapportés par les participantes. La non-participation de ces

femmes pourrait laisser croire que peut-être, par manque de temps ou suite à une éventuelle expérience négative subséquente à un examen de dépistage anormal, comme la réception d'un résultat faussement positif, ces femmes auraient pu éprouver de l'anxiété et être réticentes à recourir à d'autres examens de dépistage [165, 166] et par conséquent, à partager ces informations. Bien que cette explication ne peut être confirmée, il est plausible de croire que la participation de femmes ayant vécu de telles circonstances ne pourrait pas révéler davantage d'examens de dépistage que ce qui a été rapporté par les autres participantes, et par conséquent ne pourrait pas changer les conclusions générales de l'étude.

À l'exception de la mammographie, très peu d'informations existent dans la littérature sur les autres méthodes de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*. Cette étude présente de plus amples informations sur ce sujet et renseigne sur différents examens de dépistage de ces cancers chez les non-porteuses avérées. De plus, la durée de suivi de cette étude, pouvant atteindre 10 ans pour certaines participantes, est supérieure à celle de la plupart des études antérieures, ce qui donne un meilleur aperçu des pratiques de dépistage des non-porteuses avérées suite à la divulgation de leur résultat de test génétique.

Cependant, certains biais d'information peuvent subsister. En effet, à l'instar des études épidémiologiques rétrospectives, l'utilisation de données auto-rapportées pourrait entraîner un biais de rappel. Bien que les données auto-rapportées sur les pratiques de dépistage sont généralement assez valides [192], certaines femmes pourraient surestimer la fréquence de ces examens lorsqu'il est question de les rapporter de manière rétrospective [193]. Ainsi, en ce qui concerne la mammographie, l'utilisation de ce type de données fait que le recours à cet examen peut être légèrement surestimé, et ce en partie parce que certaines femmes ont tendance à minimiser le temps écoulé depuis leur dernière mammographie [194]. Afin de tenir compte de ce biais potentiel, l'« historique de dépistage » a été spécifiquement élaboré dans le cadre de cette étude afin de permettre de minimiser les difficultés de rappel. Cet instrument comporte une grille temporelle permettant aux participantes d'inscrire des événements significatifs de leur vie afin de les utiliser comme repères personnels pour faciliter leur rappel d'événements passés. Cependant, même si l'utilisation de cet instrument représente un avantage comparativement à d'autres études similaires, un biais de rappel peut toutefois persister. Par ailleurs, un autre défi inhérent à cette étude était de

distinguer les examens effectués à des fins de dépistage de ceux effectués à des fins diagnostiques. L'« historique de dépistage » comportait également des instructions précises à cet effet, ce qui a permis de recueillir des données beaucoup plus précises concernant la nature des examens utilisés. Les études réalisées jusqu'à présent n'ont pas fait mention de cette distinction.

Un autre biais d'information comme celui de la désirabilité sociale est également possible bien que l'existence de clauses de confidentialité des renseignements fournis par les participantes pouvait en diminuer l'impact. En effet, il est plausible que certaines participantes aient répondu en fonction de ce qu'elles considéraient comme socialement acceptable et aient déclaré plus d'examens qu'elles en ont eus en réalité. Par conséquent, il convient de mentionner que le recours aux examens de dépistage pourrait être légèrement surestimé par le biais de désirabilité sociale et/ou celui du rappel. Toutefois, même avec cette éventualité, les résultats de l'étude demeurent conservateurs et rassurants.

L'utilisation de données administratives comme celles de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), qui ne sont pas sujettes aux biais de rappel et de désirabilité sociale, en association avec les données auto-rapportées, aurait permis de comparer dans quelle mesure ces dernières concordaient avec les données de la RAMQ. Au Québec, les données administratives sont toutefois limitées et ne permettent de recueillir des informations que pour certains examens de dépistage comme la mammographie, l'échographie et l'IRM des seins [195]. La consultation des dossiers médicaux aurait pu être une source d'information complémentaire intéressante. L'utilisation combinée de données auto-rapportées, administratives et médicales aurait permis de dresser un portrait plus représentatif des comportements de dépistage de la population visée et plus valide quant à la qualité de l'information rapportée.

Finalement, afin de pallier autant que possible les problèmes liés aux biais de confusion potentielle, la revue de la littérature a permis d'identifier les facteurs de confusion pour lesquels les analyses multivariées ont été ajustées. En effet, les données ont été ajustées pour l'âge, la durée de suivi et les sites de recrutement. Des biais de confusion résiduelle, liés à certains facteurs comme un lieu de résidence éloigné par rapport aux milieux médicaux où les examens de dépistage peuvent être réalisés, restent toutefois possibles et les résultats de cette étude doivent être interprétés à la lumière de ces limites.

Cette étude contribue à l'amélioration des connaissances sur les pratiques de dépistage des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2* ainsi que sur les motifs qui pourraient expliquer certains comportements de dépistage pouvant être considérés comme « excessifs ». La généralisation des résultats à d'autres populations et au contexte de la médecine prédictive personnalisée qui tiendrait compte du profil génétique, de l'histoire familiale et des besoins des femmes en matière de suivi médical, doit toutefois se faire avec prudence. En effet, en ayant eu une plus grande diversité ethnique de l'échantillon étudié et des estimations de risque de cancer plus précises pour les participantes, les résultats obtenus auraient été plus représentatifs de la population cible. De plus, étant donné que les plus récentes recommandations de dépistage du cancer du sein sont beaucoup plus claires que celles en vigueur lors de la période visée par l'étude, surtout pour les femmes âgées dans la quarantaine, il conviendrait de réétudier les comportements de dépistage des non-porteuses avérées à la lumière de ces nouvelles recommandations.

Au vu de ces informations, il serait pertinent de considérer d'autres facteurs dans l'évaluation du risque de cancer des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*, comme les antécédents familiaux de cancer du sein et/ou de l'ovaire, les autres gènes de prédisposition, les SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) et autres variants génétiques, de façon à mieux quantifier leur risque et à prévoir un suivi plus adapté pour elles. Les progrès de la génétique et de la génomique pourraient en effet traduire des estimations de risque de cancer beaucoup plus précises pour les non-porteuses, à l'instar de ce qui se fait pour les porteuses. Le recours à d'autres tests génétiques comme les panels de gènes pourrait alors être proposé en oncogénétique également aux femmes ayant déjà eu un test génétique *BRCA1/2*. Toutefois, il convient de mentionner que ces tests peuvent s'avérer complexes et difficiles à comprendre par les femmes [196].

Dans l'éventualité d'un risque potentiellement accru de cancer pour certaines non-porteuses avérées, l'hypothèse rapportée dans les études antérieures selon laquelle les femmes non-porteuses font l'objet d'un « surdépistage » n'est pas confirmée par la présente étude. Le recours à davantage d'examen de dépistage que ce qui devrait être recommandé à ces femmes pourrait exprimer en réalité un besoin accru pour certaines d'entre elles de bénéficier d'un suivi plus personnalisé ou d'un « dépistage sur mesure ». En l'absence de lignes directrices de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire spécifiques aux non-porteuses avérées, cette étude met en lumière la nécessité d'identifier

les besoins et les préoccupations de ces femmes en matière d'encadrement et de suivi médical conformément à leur niveau de risque individuel.

D'autres études sont alors nécessaires afin favoriser le développement d'interventions et/ou d'outils permettant un usage optimal des ressources en santé répondant aux besoins et préoccupations des femmes non porteuses de mutations familiales des gènes *BRCA1/2*. Il serait pertinent d'élaborer des outils d'aide à la décision pour permettre aux non-porteuses de s'impliquer davantage dans leur suivi médical tout en tenant compte des avantages et des inconvénients des examens de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire. De tels outils pourraient être des ressources utiles pour les non-porteuses et pour les médecins en facilitant l'évaluation des risques tout en tenant compte du statut génétique de ces femmes, de leurs antécédents familiaux de cancer et de leurs préférences en matière de suivi. Des mesures organisationnelles pourraient également permettre aux non-porteuses de rester en contact avec l'équipe d'oncogénétique afin d'être à l'affût des avancées scientifiques et de tout changement dans les recommandations concernant leur dépistage du cancer. Une meilleure coordination entre les cliniques d'oncogénétique et les médecins de famille permettrait de sensibiliser les médecins aux particularités génétiques et familiales de leurs patientes, de les garder informés sur les avancées en génétique, et de favoriser leur pratique de la médecine de précision qui pourrait être la mieux adaptée à ce type de femmes conformément à leur statut génétique, leur histoire familiale et leurs préférences.

## Bibliographie

1. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, *Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer. 2016.*
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
3. Navaneelan, T. and L. Ellison, « *Cancer de l'ovaire : statistiques sur la survie* ». *Coup d'œil sur la santé, produit no 82-624-X au catalogue de Statistique Canada. 2015.*
4. Offit K, et al., *Cancer Genetics & Cancer Predisposition Testing.* ASCO Curriculum: Cancer Genetics & Cancer Predisposition Testing. 2nd Edition ed. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2004.
5. Garber, J.E. and K. Offit, *Hereditary cancer predisposition syndromes.* J Clin Oncol. , 2005. **23**(2): p. 276.
6. Olopade, O.I., et al., *Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(24): p. 7988-99.
7. Carroll, J.C., et al., *Hereditary breast and ovarian cancers.* Can Fam Physician, 2008. **54**(12): p. 1691-2.
8. Ford, D., et al., *Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium.* Lancet, 1994. **343**(8899): p. 692-5.
9. Ford, D., et al., *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium.* Am J Hum Genet, 1998. **62**(3): p. 676-89.
10. Easton, D.F., D. Ford, and D.T. Bishop, *Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium.* Am J Hum Genet, 1995. **56**(1): p. 265-71.
11. Antoniou, A., et al., *Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies.* Am J Hum Genet., 2003. **72**(5): p. 1117-1130.
12. Miki, Y., et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1.* Science, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
13. Wooster, R., et al., *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2.* Nature, 1995. **378**(6559): p. 789-92.
14. Tavtigian, S.V., et al., *The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds.* Nat Genet, 1996. **12**(3): p. 333-7.

15. Berliner, J. and A. Fay, *Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors*. J Genet Couns. , 2007 Jun. **16**(3): p. 241-260.
16. Domchek, S., et al., *Breast cancer risks in individuals testing negative for a known family mutation in BRCA1 or BRCA2*. Breast Cancer Res Treat., 2010 Jan. **119**(2): p. 409-414.
17. Korde, L.A., et al., *No evidence of excess breast cancer risk among mutation-negative women from BRCA mutation-positive families*. Breast Cancer Res Treat. , 2011 Jan. **125**(1): p. 169-173.
18. Harvey, S., et al., *Prospective study of breast cancer risk for mutation negative women from BRCA1 or BRCA2 mutation positive families*. Breast Cancer Res Treat., 2011 Dec. **130**(3): p. 1057-1061.
19. Kurian, A.W., et al., *Breast cancer risk for noncarriers of family-specific BRCA1 and BRCA2 mutations: findings from the Breast Cancer Family Registry*. J Clin Oncol, 2011. **29**(34): p. 4505-9.
20. Claes, E., et al., *Surveillance behavior and prophylactic surgery after predictive testing for hereditary breast/ovarian cancer*. Behav Med, 2005. **31**(3): p. 93-105.
21. Dawson, S.J., et al., *Cancer risk management practices of noncarriers within BRCA1/2 mutation positive families in the Kathleen Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(2): p. 225-32.
22. Dorval, M., et al., *Breast and ovarian cancer screening of non-carriers from BRCA1/2 mutation-positive families: 2-year follow-up of cohorts from France and Quebec*. Eur J Hum Genet, 2011. **19**(5): p. 494-9.
23. Julian-Reynier, C., et al., *Cancer risk management strategies and perceptions of unaffected women 5 years after predictive genetic testing for BRCA1/2 mutations*. Eur J Hum Genet, 2011. **19**(5): p. 500-6.
24. Duprez, C., et al., *Comparison of the screening practices of unaffected noncarriers under 40 and between 40 and 49 in BRCA1/2 families*. J Genet Couns, 2013. **22**(4): p. 469-81.
25. Bray, F., P. McCarron, and D.M. Parkin, *The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality*. Breast Cancer Res, 2004. **6**(6): p. 229-39.
26. Navaneelan, T., « *Cancers de l'appareil reproducteur féminin : tendances de l'incidence et de la mortalité* ». Coup d'œil sur la santé, produit no 82-624-X au catalogue de Statistique Canada. 2015.
27. Key, T.J., P.K. Verkasalo, and E. Banks, *Epidemiology of breast cancer*. Lancet Oncol, 2001. **2**(3): p. 133-40.

28. Canadian Partnership Against Cancer Corporation, *Panorama de certains cancers et des facteurs de risque modifiables au Canada.*, in *Prévention du cancer*, C.P.A.C. Corporation, Editor. 2008 May. p. 73.
29. National Breast and Ovarian Cancer Centre, *Breast cancer risk factors: a review of the evidence*. National Breast and Ovarian Cancer Centre, Surry Hills, NSW 2009.
30. Fondation canadienne du cancer du sein – Région de l'Ontario (2010), *Earlier Detection and Diagnosis of Breast Cancer: A Report from It's About Time! A Consensus Conference*. 2010.
31. Colditz, G.A., et al., *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*. N Engl J Med, 1995. **332**(24): p. 1589-93.
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer*. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet, 1997. **350**(9084): p. 1047-59.
33. Magnusson, C., et al., *Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy*. International journal of cancer. Journal international du cancer, 1999. **81**(3): p. 339.
34. Colditz, G.A., *Estrogen, estrogen plus progestin therapy, and risk of breast cancer*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(2 Pt 2): p. 909s-17s.
35. Shah, N.R., J. Borenstein, and R.W. Dubois, *Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Menopause, 2005. **12**(6): p. 668-78.
36. Fournier, A., et al., *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort*. International Journal of Cancer, 2005. **114**: p. 448-454.
37. Modugno, F., et al., *Obesity, hormone therapy, estrogen metabolism and risk of postmenopausal breast cancer*. International Journal of Cancer, 2006. **118**: p. 1292-1301.
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. The Lancet, 1996. **347**(9017): p. 1713-1727.
39. Plu-Bureau, G. and M.G. Le, *[Oral contraception and the risk of breast cancer]*. Contracept Fertil Sex, 1997. **25**(4): p. 301-5.
40. Preston, D.L., et al., *Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts*. Radiat Res, 2002. **158**(2): p. 220-35.
41. Nkondjock, A. and P. Ghadirian, *[Risk factors and risk reduction of breast cancer]*. Med Sci (Paris), 2005. **21**(2): p. 175-80.

42. Smith-Warner, S.A., et al., *Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies*. JAMA, 1998. **279**(7): p. 535-40.
43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease*. Lancet, 2002. **360**(9328): p. 187-95.
44. Johnson, K.C., J. Hu, and Y. Mao, *Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(3): p. 211-21.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease*. Br J Cancer, 2002. **87**(11): p. 1234-45.
46. Khuder, S.A., A.B. Mutgi, and S. Nugent, *Smoking and breast cancer: a meta-analysis*. Rev Environ Health, 2001. **16**(4): p. 253-61.
47. Clavel-Chapelon, F. and E. N. Epic Group, *Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women*. Br J Cancer, 2002. **86**(5): p. 723-7.
48. Andrieu, N., et al., *Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS)*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(8): p. 535-44.
49. Lasset, C., *Épidémiologie du cancer de l'ovaire*, in *Les cancers ovariens*, J.-P. Guastalla and I. Ray-Coquard, Editors. 2006, Paris ; New York : Springer. p. 550
50. *Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer-American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.*, Washington DC: AICR, 2007.
51. Benz, C.C., *Impact of aging on the biology of breast cancer*. Critical Reviews in Oncology and Hematology, 2008. **66**(1): p. 65-74.
52. Eisinger, F., et al., *[Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]*. Bull Cancer, 2004. **91**(3): p. 219-37.
53. Struewing, J.P., et al., *The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews*. N Engl J Med, 1997. **336**(20): p. 1401-8.
54. King, M.C., J.H. Marks, and J.B. Mandell, *Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2*. Science, 2003. **302**(5645): p. 643-6.
55. Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, *Reproductive factors and breast cancer*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 36-47.

56. Petridou, E., et al., *Determinants of age at menarche as early life predictors of breast cancer risk*. Int J Cancer, 1996. **68**(2): p. 193-8.
57. Kotsopoulos, J., et al., *Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Cancer Causes & Control, 2005. **16**(6): p. 667-674.
58. Nkondjock, A. and P. Ghadirian, *Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview*. Cancer Letters, 2004. **205**(1): p. 1-8.
59. Keen, J.C. and N.E. Davidson, *The biology of breast carcinoma*. Cancer, 2003. **97**(3 Suppl): p. 825-33.
60. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2012. **13**(11): p. 1141-51.
61. Tamimi, R.M., et al., *Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(15): p. 1178-87.
62. Vachon, C.M., et al., *Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States)*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(7): p. 653-62.
63. Yaghjian, L., et al., *Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(15): p. 1179-89.
64. Boyd, N.F., et al., *Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(9): p. 670-5.
65. Boyd, N.F., et al., *Mammographic densities and breast cancer risk*. Breast Dis, 1998. **10**(3-4): p. 113-26.
66. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, *Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(6): p. 1159-69.
67. Pollan, M., et al., *Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study*. Breast Cancer Research, 2013. **15**(1): p. R9.
68. Chen, Y., et al., *Epidemiology of contralateral breast cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999. **8**(10): p. 855-61.
69. Curtis RE, et al., *Chapter 7: New Malignancies Following Breast Cancer*, in Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr.

- (eds), *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*, National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD., 2006.
70. Hartmann, L.C., et al., *Benign breast disease and the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 229-37.
  71. Gadducci, A., M.E. Guerrieri, and A.R. Genazzani, *Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy*. Minerva Ginecol, 2012. **64**(1): p. 67-74.
  72. Freedman DM, et al., *Chapter 9: New Malignancies Following Cancer of the Uterine Corpus and Ovary*, in Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds), *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*, National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD., 2006.
  73. Horn-Ross, P.L., *Multiple primary cancers involving the breast*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 169-76.
  74. La Vecchia, C., *Epidemiology of ovarian cancer: a summary review*. Eur J Cancer Prev, 2001. **10**(2): p. 125-9.
  75. Beral, V., *Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study*. The Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1703-1710.
  76. Risch, H.A., L.D. Marrett, and G.R. Howe, *Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer*. Am J Epidemiol, 1994. **140**(7): p. 585-97.
  77. Jordan, S.J., et al., *Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 1122-9.
  78. Beavis, A.L., A.J. Smith, and A.N. Fader, *Lifestyle changes and the risk of developing endometrial and ovarian cancers: opportunities for prevention and management*. Int J Womens Health, 2016. **8**: p. 151-67.
  79. Beral, V., et al., *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. **371**(9609): p. 303-14.
  80. Colditz, G.A., et al., *Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study*. JAMA, 1993. **270**(3): p. 338-43.
  81. Pharoah, P.D., et al., *Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 1997. **71**(5): p. 800-9.
  82. Colditz, G.A., *Epidemiology of breast cancer. Findings from the nurses' health study*. Cancer, 1993. **71**(4 Suppl): p. 1480-9.
  83. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with*

- breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet, 2001. 358(9291): p. 1389-99.*
84. Easton, D.F., *Familial risks of breast cancer. Breast Cancer Research, 2002. 4(5): p. 179-81.*
  85. Stratton, J.F., et al., *A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105(5): p. 493-9.*
  86. Claus, E.B., N. Risch, and W.D. Thompson, *The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat, 1993. 28(2): p. 115-20.*
  87. Sutcliffe, S., et al., *Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. Int J Cancer, 2000. 87(1): p. 110-7.*
  88. Easton, D.F., et al., *Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer - results from 214 families. Am J Hum Genet, 1993. 52(4): p. 678-701.*
  89. Ponder, B.A., *Cancer genetics. Nature, 2001. 411(6835): p. 336-41.*
  90. Fackenthal, J.D. and O.I. Olopade, *Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. Nat Rev Cancer, 2007. 7(12): p. 937-48.*
  91. Claus, E.B., et al., *The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. Cancer, 1996. 77(11): p. 2318-2324.*
  92. Risch, H.A., et al., *Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(23): p. 1694-706.*
  93. Tavtigian, S.V., et al., *The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nat Genet, 1996. 12(3): p. 333-7.*
  94. Claus, E.B., N. Risch, and W.D. Thompson, *Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet, 1991. 48(2): p. 232-42.*
  95. Chen, S. and G. Parmigiani, *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol, 2007. 25(11): p. 1329-33.*
  96. Mavaddat, N., et al., *Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst, 2013. 105(11): p. 812-22.*
  97. Metcalfe, K., et al., *Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol, 2004. 22(12): p. 2328-35.*
  98. Malone, K.E., et al., *Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol, 2010. 28(14): p. 2404-10.*

99. Anglian Breast Cancer Study Group, *Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases*. Anglian Breast Cancer Study Group. Br J Cancer, 2000. **83**(10): p. 1301-8.
100. Risch, H.A., et al., *Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(3): p. 700-10.
101. Easton, D.F., et al., *Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci*. Nature, 2007. **447**(7148): p. 1087-93.
102. Easton, D.F. and R.A. Eeles, *Genome-wide association studies in cancer*. Hum Mol Genet, 2008. **17**(R2): p. R109-15.
103. Stratton, M.R. and N. Rahman, *The emerging landscape of breast cancer susceptibility*. Nat Genet, 2008. **40**(1): p. 17-22.
104. Varghese, J.S. and D.F. Easton, *Genome-wide association studies in common cancers--what have we learnt?* Curr Opin Genet Dev, 2010. **20**(3): p. 201-9.
105. Plourde, M., et al., *Mutation analysis and characterization of HSD17B2 sequence variants in breast cancer cases from French Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer*. J Mol Endocrinol, 2008. **40**(4): p. 161-72.
106. Maxwell, K.N. and K.L. Nathanson, *Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review*. Breast Cancer Res, 2013. **15**(6): p. 212.
107. Michailidou, K., et al., *Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk*. Nat Genet, 2013. **45**(4): p. 353-61, 361e1-2.
108. Garcia-Closas, M., et al., *Genome-wide association studies identify four ER negative-specific breast cancer risk loci*. Nat Genet, 2013. **45**(4): p. 392-8, 398e1-2.
109. Bojesen, S.E., et al., *Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer*. Nat Genet, 2013. **45**(4): p. 371-84, 384e1-2.
110. French, J.D., et al., *Functional variants at the 11q13 risk locus for breast cancer regulate cyclin D1 expression through long-range enhancers*. Am J Hum Genet, 2013. **92**(4): p. 489-503.
111. Pharoah, P.D., et al., *GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer*. Nat Genet, 2013. **45**(4): p. 362-70, 370e1-2.
112. Shen, H., et al., *Epigenetic analysis leads to identification of HNF1B as a subtype-specific susceptibility gene for ovarian cancer*. Nat Commun, 2013. **4**: p. 1628.
113. Permut-Wey, J., et al., *Identification and molecular characterization of a new ovarian cancer susceptibility locus at 17q21.31*. Nat Commun, 2013. **4**: p. 1627.

114. Gaudet, M.M., et al., *Identification of a BRCA2-specific modifier locus at 6p24 related to breast cancer risk*. PLoS Genet, 2013. **9**(3): p. e1003173.
115. Couch, F.J., et al., *Genome-wide association study in BRCA1 mutation carriers identifies novel loci associated with breast and ovarian cancer risk*. PLoS Genet, 2013. **9**(3): p. e1003212.
116. Milne, R.L. and A.C. Antoniou, *Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Endocr Relat Cancer, 2016. **23**(10): p. T69-84.
117. *American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility*. J Clin Oncol, 2003. **21**(12): p. 2397-406.
118. *Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement*. Ann Intern Med, 2005. **143**(5): p. 355-61.
119. Robson, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility*. J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 893-901.
120. Robson, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility*. J Clin Oncol, 2015. **33**(31): p. 3660-7.
121. Burke, W., et al., *Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2*. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA, 1997. **277**(12): p. 997-1003.
122. Schwartz, M.D., et al., *Utilization of BRCA1/BRCA2 mutation testing in newly diagnosed breast cancer patients*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(4): p. 1003-7.
123. Nelson, H.D., *Genetic Risk Assessment and <italic>BRCA</italic> Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility: Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Annals of Internal Medicine, 2005. **143**(5): p. 362.
124. Berliner, J.L., et al., *NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer*. J Genet Couns, 2013. **22**(2): p. 155-63.
125. Riley, B.D., et al., *Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors*. J Genet Couns, 2012. **21**(2): p. 151-61.
126. Narod, S.A. and K. Offit, *Prevention and management of hereditary breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(8): p. 1656-63.
127. Bougie, O. and J.I. Weberpals, *Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review*. Int J Surg Oncol, 2011. **2011**: p. 374012.
128. Smith, A., et al., *Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening*. J Med Genet, 2007. **44**(1): p. 10-15.

129. Gronwald, J., et al., *Phenocopies in breast cancer 1 (BRCA1) families: implications for genetic counselling*. J Med Genet, 2007. **44**(4): p. e76.
130. Rowan, E., A. Poll, and S.A. Narod, *A prospective study of breast cancer risk in relatives of BRCA1/BRCA2 mutation carriers*. J Med Genet, 2007. **44**(8): p. e89; author reply e88.
131. Katki, H.A., M.H. Gail, and M.H. Greene, *Breast-cancer risk in BRCA-mutation-negative women from BRCA-mutation-positive families*. Lancet Oncol, 2007. **8**(12): p. 1042-3.
132. Metcalfe, K.A., et al., *Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation*. Br J Cancer, 2009. **100**(2): p. 421-5.
133. Vos, J.R., et al., *Proven non-carriers in BRCA families have an earlier age of onset of breast cancer*. Eur J Cancer, 2013.
134. McKelvey, K.D., Jr. and J.P. Evans, *Cancer genetics in primary care*. J Nutr, 2003. **133**(11 Suppl 1): p. 3767S-3772S.
135. Plon, S.E., et al., *Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results*. Hum Mutat, 2008. **29**(11): p. 1282-91.
136. Eisinger, F., et al., *[INSERM-FNCLCC collective expert's report. Recommendations for management of women having a genetic risk of developing breast and/or ovarian cancer. National Federation of Centers of the Fight Against Cancer]*. Ann Endocrinol (Paris), 1998. **59**(6): p. 470-84.
137. *Familial Breast Cancer: The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer in Primary, Secondary and Tertiary Care: Update*. 2006, London: National Collaborating Centre for Primary Care.
138. Woolf, S.H., *United States Preventive Services Task Force Recommendations on breast cancer screening* Cancer, 1992. **69**(7): p. 1913-1918.
139. Canadian Task Force on the Periodic Examination, *The periodic health examination: 2. 1985 update*. CMAJ, 1986. **134**(7): p. 724-7.
140. *American College of Physicians. Screening for ovarian cancer: recommendations and rationale*. . Ann Intern Med, 1994. **121**(2): p. 141-2.
141. Ferrini, R., et al., *Screening mammography for breast cancer: American College of Preventive Medicine practice policy statement*. Am J Prev Med, 1996. **12**(5): p. 340-1.
142. Warner, E., et al., *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination*. Jama, 2004. **292**(11): p. 1317-25.

143. Horsman, D., et al., *Clinical management recommendations for surveillance and risk-reduction strategies for hereditary breast and ovarian cancer among individuals carrying a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation*. J Obstet Gynaecol Can. , 2007 Jan. **29**(1): p. 45-60.
144. Ontario Breast Screening Program, *Annual Report 2002-2003. A focus on quality*. Cancer Care Ontario, Toronto. 2003.
145. Programme ontarien de dépistage du cancer du sein, *À propos du Programme ontarien de dépistage du cancer du sein*. <https://fr.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=15157&pageId=320557>. 2015.
146. Gladstone, C.Q., *Screening for ovarian cancer* Canadian Task Force on Health Examination Canadian Guide to clinical preventive health care, 1994: p. 984-96.
147. Meijers-Heijboer, H., et al., *Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. N Engl J Med, 2001. **345**(3): p. 159-64.
148. Rebbeck, T.R., et al., *Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations*. N Engl J Med, 2002. **346**(21): p. 1616-22.
149. Domchek, S.M., et al., *Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2010. **304**(9): p. 967.
150. Nelson, H.D., et al., *Use of Medications to Reduce Risk for Primary Breast Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Annals of Internal Medicine, 2013. **158**(8): p. 604-614.
151. Morrison, B.J., *Screening for breast cancer*. . Canadian Task Force on Health Examination Canadian Guide to clinical preventive health care. , 1994: p. 788-95.
152. Tonelli, M., et al., *Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years*. CMAJ, 2011 Nov 22. **183**(17): p. 1991-2001.
153. Gouvernement du Québec. *Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS)*. <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/pqdcs/?accueil>. 6/2016.
154. Ringash, J., *Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer*. CMAJ., 2001 Feb 20. **164**(4): p. 469-476.
155. *Screening mammography for women aged 40 to 49 years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis*. Ont Health Technol Assess Ser, 2007. **7**(1): p. 1-32.
156. Allen, D.M., *Ovarian cancer screening*. CMAJ., 2005 Feb 15. **172**(4): p. 447-447.
157. Canadian Task Force on Preventive Health Care, *Breast cancer guidelines*. CMAJ, 2012. **184**(8): p. 922.

158. Bakos, A.D., et al., *BRCA mutation-negative women from hereditary breast and ovarian cancer families: a qualitative study of the BRCA-negative experience*. Health expectations, 2008. **11**(3): p. 220-231.
159. Peshkin, B.N., et al., *Utilization of breast cancer screening in a clinically based sample of women after BRCA1/2 testing*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(10 Pt 1): p. 1115-8.
160. Watson, M., et al., *Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort*. Br J Cancer, 2004. **91**(10): p. 1787-94.
161. Foster, C., et al., *Predictive genetic testing for BRCA1/2 in a UK clinical cohort: three-year follow-up*. Br J Cancer, 2007. **96**(5): p. 718-24.
162. Kinney, A.Y., et al., *Risk reduction behaviors and provider communication following genetic counseling and BRCA1 mutation testing in an African American kindred*. J Genet Couns, 2006. **15**(4): p. 293-305.
163. Schwartz, M.D., et al., *Long-term outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: risk reduction and surveillance*. Cancer, 2012. **118**(2): p. 510-7.
164. Milhabet, I., et al., *Cancer risk comparative perception and overscreening behaviours of non-carriers from BRCA1/2 families*. Eur J Cancer Care (Engl), 2013. **22**(4): p. 540-8.
165. Brett, J. and J. Austoker, *Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting re-attendance*. J Public Health Med, 2001. **23**(4): p. 292-300.
166. Obadina, E.T., et al., *Online Support: Impact on Anxiety in Women Who Experience an Abnormal Screening Mammogram*. Breast (Edinburgh, Scotland), 2014. **23**(6): p. 743-748.
167. Belli R.F. and Callegaro M., *The Emergence of Calendar Interviewing: A Theoretical and Empirical Rationale*, in *Calendar and Time Diary Methods in Life Course Research*, S.F. , Belli R.F. and Alwin D.F., Editor. 2009, Thousand Oaks, CA: Sage. . p. p. 31-52.
168. *Statistical analysis system version 9.4. Cary (N-C): The SAS Institute.*
169. Pelletier, S., et al., *Clinical follow-up and breast and ovarian cancer screening of true BRCA1/2 noncarriers: a qualitative investigation*. Genet Med, 2015.
170. Sabatino, S.A., et al., *Breast cancer risk assessment and management in primary care: provider attitudes, practices, and barriers*. Cancer Detect Prev, 2007. **31**(5): p. 375-83.
171. Guedaoura S, P.S., Foulkes W, Hamet P, Chiquette J, Wong N, El Haffaf Z, Simard J, Dorval M. , *Do BRCA1/2 Non-Carriers Contribute to Their Doctors' Awareness of Their Genetic Status and Does This Influence Their Own Follow-Up?* . Current Oncology, 2014. **21**(2):e372.

172. Medical Advisory Secretariat, *Screening mammography for women aged 40 to 49 Years at average risk for breast cancer: an evidence-based analysis*. . Ont Health Technol Assess Ser, 2007. **7**(1): p. 1-32.
173. *AACR comments on mammography screening for women age 40 to 49*. Oncology (Williston Park), 1997. **11**(3): p. 368.
174. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(14): p. 1015-26.
175. Leitch, A.M., et al., *American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997*. CA Cancer J Clin, 1997. **47**(3): p. 150-3.
176. U.S. Preventive Services Task Force, *Screening for Breast Cancer: Recommendations and Rationale*. Annals of Internal Medicine, 2002. **137**(5 Part 1): p. 344-346.
177. U.S. Preventive Services Task Force, *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Annals of Internal Medicine, 2009. **151**(10): p. 716-726.
178. Smith, R.A., V. Cokkinides, and O.W. Brawley, *Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(1): p. 27-41.
179. *American College of Obstetricians Gynecologists. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(2 Pt 1): p. 372-82.
180. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Breast cancer screening and diagnosis, version 1.2011*. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf) [cited 2016 January 19,].
181. Baker, S., M. Wall, and A. Bloomfield, *Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years--what does the evidence mean for New Zealand?* N Z Med J, 2005. **118**(1221): p. U1628.
182. National Collaborating Centre for Primary, C., *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Familial Breast Cancer: The Classification and Care of Women at Risk of Familial Breast Cancer in Primary, Secondary and Tertiary Care: Update*. 2006, Royal College of General Practitioners (UK). National Collaborating Centre for Primary Care.: London.
183. Evans, D.G., et al., *Familial breast cancer: summary of updated NICE guidance*. Bmj, 2013. **346**: p. f3829.
184. Fletcher, S.W. and J.G. Elmore, *Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1672-80.

185. Kopans, D.B., *The 2009 US Preventive Services Task Force (USPSTF) guidelines are not supported by science: the scientific support for mammography screening*. Radiol Clin North Am, 2010. **48**(5): p. 843-57.
186. Hendrick, R.E. and M.A. Helvie, *United States Preventive Services Task Force screening mammography recommendations: science ignored*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(2): p. W112-6.
187. Pace, L.E., Y. He, and N.L. Keating, *Trends in mammography screening rates after publication of the 2009 US Preventive Services Task Force recommendations*. Cancer, 2013. **119**(14): p. 2518-23.
188. Sharpe, R.E., Jr., et al., *The effect of the controversial US Preventive Services Task Force recommendations on the use of screening mammography*. J Am Coll Radiol, 2013. **10**(1): p. 21-4.
189. Tria Tirona, M., *Breast cancer screening update*. Am Fam Physician, 2013. **87**(4): p. 274-8.
190. Kadaoui, N., et al., *Breast cancer screening practices for women aged 35 to 49 and 70 and older*. Can Fam Physician, 2012. **58**(1): p. e47-53.
191. Siu, A.L., *Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Ann Intern Med, 2016.
192. King, E.S., et al., *How valid are mammography self-reports?* Am J Public Health, 1990. **80**(11): p. 1386-8.
193. Caplan, L.S., et al., *Validity of women's self-reports of cancer screening test utilization in a managed care population*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(11 Pt 1): p. 1182-7.
194. Larouche, G., et al., *Self-reported mammography use following BRCA1/2 genetic testing may be overestimated*. Fam Cancer, 2012. **11**(1): p. 27-32.
195. Larouche, G., et al., *Usefulness of Canadian Public Health Insurance Administrative Databases to Assess Breast and Ovarian Cancer Screening Imaging Technologies for BRCA1/2 Mutation Carriers*. Can Assoc Radiol J, 2016. **67**(4): p. 308-312.
196. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), *Myriad MYRISKmd – Panel de 25 gènes associés aux cancers héréditaires analysés par séquençage de nouvelle génération (référence – 2015.01.001) In: Évaluation de dix analyses pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale Québec, Qc : INESSS; 2016. 261p.*



## QUELS SONT LES EXAMENS QUI NOUS INTÉRESSENT?

Dans ce cahier, nous nous intéressons :

- aux examens de **dépistage** du cancer du sein et de l'ovaire
- aux examens complémentaires qui ont pu en découler

### Qu'est-ce qu'un examen de dépistage ?

Un « examen de dépistage » est un examen visant à détecter le cancer du sein ou de l'ovaire avant l'apparition des premiers symptômes.

Dépistage du cancer du sein :

- l'examen des seins que les femmes se font elles-mêmes (appelé « auto-examen des seins »);
- l'examen clinique des seins fait par le médecin ou l'infirmière;
- la mammographie (ex. : dans le cadre du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) à partir de 50 ans);
- l'échographie des seins;
- l'examen des seins par résonance magnétique (IRM).

Dépistage du cancer de l'ovaire :

- l'examen gynécologique (avec ou sans PAP test);
- l'échographie des ovaires (pelvienne ou transvaginale);
- le test sanguin CA-125.

### Qu'est-ce qu'un examen complémentaire ?

Un examen complémentaire est un examen fait après qu'un examen de dépistage ait révélé la présence de signes anormaux ou incertains, dans le but de vérifier s'il s'agissait ou non d'un cancer.

Exemples : mammographie, échographie des seins, échographie des ovaires, biopsie, etc.

Habituellement, ces examens sont faits assez rapidement après l'examen de dépistage anormal.

## DIRECTIVES

Dans les pages suivantes, vous aurez à fournir des renseignements sur les examens que vous avez passés depuis le moment où vous avez appris le résultat de votre test génétique, c'est-à-dire :

depuis \_\_\_\_\_ jusqu'à aujourd'hui.  
mois et année de la divulgation de votre résultat

## POUR VOUS AIDER

Nous savons qu'il peut être difficile de vous souvenir des examens que vous avez passés depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique.

Pour vous aider, nous joignons un aide-mémoire facile à utiliser. Il s'agit d'une petite grille où vous pouvez inscrire des événements de votre vie personnelle qui ont eu de l'importance pour vous **depuis l'année où vous avez appris le résultat de votre test génétique jusqu'à aujourd'hui**. Ces événements pourront vous servir de repères pour vous aider à répondre aux questions des pages suivantes.

Note : L'aide-mémoire vous est fourni uniquement pour vous aider. Vous n'êtes donc pas obligée de le remplir et vous n'avez pas non plus à nous le retourner.

Voici un exemple:

Événements	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Date de divulgation			Juillet 2004								
Âge			38	39	40	41	42	43	44	45	46
Lieu de résidence			Québec					→ Rimouski			→
Occupation / Études			Gérante					→ Nouvel emploi			→ Promotion Cadre
Événement marquant				Naissance Julie	Décès Papa			→ Déménagement à Rimouski			→

Dans cet exemple, la dame a appris son résultat de test génétique en juillet 2004.

Son historique personnel de dépistage comprend donc les années de 2004 à 2012. C'est pourquoi elle n'a rien indiqué dans les colonnes des années 2002 et 2003.

## AUTO-EXAMEN DES SEINS ET EXAMEN CLINIQUE DES SEINS

Depuis que vous connaissez le résultat de votre test génétique, est-il arrivé que des signes ou symptômes nouveaux ont été découverts à vos seins à la suite d'un de ces examens :



**Auto-examen des seins**

Oui → Encerchez les années

Non

Ne s'applique pas (Je ne fais pas cet examen)



**Examen clinique des seins**

Oui → Encerchez les années

Non

Ne s'applique pas (on ne me fait pas cet examen)



**Avez-vous passé d'autres examens à la suite de la découverte de ces signes ou symptômes nouveaux?**

Oui → Encerchez les années, pour chacun des examens

Non → Passez à la page suivante

Je n'ai jamais eu d'auto-examen ou d'examen clinique des seins qui ont révélé des signes ou symptômes nouveaux → Passez à la page suivante



**Mammographie**



**Échographie des seins**



**Imagerie par résonance magnétique (IRM)**



**Biopsie ou ponction**



**Quel a été le résultat final à la suite des examens que vous avez passés? (encerchez l'année sur la ligne appropriée)**

Je n'aval pas de cancer du sein et on ne m'a pas recommandé de suivi particulier\*



Je n'aval pas de cancer du sein, mais on m'a recommandé un suivi particulier\* (ex. suivi à 6-12-24 mois)



On m'a diagnostiqué un cancer du sein



\*Les mammographies aux 2 ans recommandées à partir de 50 ans ne sont pas considérées comme un suivi particulier.

## EXAMENS DE DÉPISTAGE POUR LE CANCER DU SEIN (QUAND IL N'Y A AUCUN SIGNE OU SYMPTÔME)

Depuis que vous connaissez le résultat de votre test génétique, avez-vous passé les examens suivants pour le dépistage du cancer du sein?

**Important :** Si vous avez déjà eu un cancer du sein, ne tenez pas compte des examens passés pour le suivi de ce cancer.

Vous pouvez inclure les examens passés pour le suivi d'un problème bénin, déjà connu et stable (par exemple : kyste, dysplasie mammaire, douleur au sein, etc.).



### Mammographie

- Oui → Encerlez les années  
 Non



### Echographie des seins

- Oui → Encerlez les années  
 Non



### Imagerie par résonance magnétique (IRM)

- Oui → Encerlez les années  
 Non



Avez-vous passé des examens complémentaires à la suite d'un résultat anormal aux examens de dépistage inscrits ci-dessus?

- Oui → Encerlez les années, pour chacun des examens  
 Non → Passez à la page suivante  
 Je n'ai jamais eu de résultat anormal aux examens de dépistage ci-dessus → Passez à la page suivante

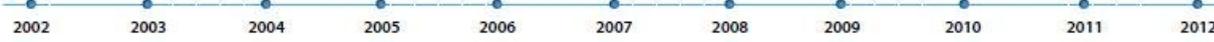
### Mammographie



### Echographie des seins



### Imagerie par résonance magnétique (IRM)



### Biopsie ou ponction



Quel a été le résultat final à la suite des examens que vous avez passés? (encerlez l'année sur la ligne appropriée)

Je n'avaï pas de cancer du sein et on ne m'a pas recommandé de suivi particulier\*



Je n'avaï pas de cancer du sein, mais on m'a recommandé un suivi particulier\* (ex. suivi à 6-12-24 mois)



On m'a diagnostiqué un cancer du sein



\*Les mammographies aux 2 ans recommandées à partir de 50 ans ne sont pas considérées comme un suivi particulier.

## EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE (AVEC OU SANS PAP TEST)

Depuis que vous connaissez le résultat de votre test génétique, avez-vous eu un examen gynécologique en raison de signes ou symptômes dans la région abdominale?  
**Important :** Si vous avez déjà eu un cancer de l'ovaire\*, ne tenez pas compte des examens passés pour le suivi de ce cancer.



**Examen gynécologique**  
(avec ou sans Pap test)

- Oui → Encerclez les années  
 Non → Passez à la page suivante



Avez-vous passé d'autres examens pour vérifier si ces signes ou symptômes pouvaient être dus à un cancer de l'ovaire?

- Oui → Encerclez les années, pour chacun des examens  
 Non → Passez à la page suivante



**Echographie des ovaires -  
pelvienne ou transvaginale**



**Dosage du CA-125 dans le sang**  
(Prise de sang pour détecter la protéine CA-125,  
qui pourrait indiquer la présence de cancer)



**Observation des ovaires**  
(ex. : par laparoscopie), **avec ou  
sans biopsie**



**Autres examens des ovaires**  
(ex. : tomodensitométrie (TACO), IRM, etc.)



Quel a été le résultat final à la suite des examens que vous avez passés? (encerclez l'année sur la ligne appropriée)

Je n'aval pas de cancer de l'ovaire et on ne m'a pas  
recommandé de suivi particulier



Je n'aval pas de cancer de l'ovaire, mais on m'a  
recommandé un suivi particulier



On m'a diagnostiqué un cancer de l'ovaire



On m'a diagnostiqué un problème ailleurs qu'aux  
ovaires, mais qui nécessite un suivi



\* Pour alléger le texte, l'expression « cancer de l'ovaire » = « cancer de l'ovaire OU cancer des trompes de Fallope »

## EXAMENS DE DÉPISTAGE POUR LE CANCER DE L'OVAIRE (QUAND IL N'Y A AUCUN SIGNE OU SYMPTÔME)

Depuis que vous connaissez le résultat de votre test génétique, avez-vous passé les examens suivants pour le dépistage du cancer de l'ovaire?

**Important :** Si vous avez déjà eu un cancer de l'ovaire\*, ne tenez pas compte des examens passés pour le suivi de ce cancer.

Vous pouvez inclure les examens passés pour le suivi d'un problème bénin, déjà connu et stable (par exemple : kyste, douleur à l'abdomen, etc.).



Examen gynécologique

Oui → Encerlez les années

Non



Echographie des ovaires - pelvienne ou transvaginale

Oui → Encerlez les années

Non



Dosage du CA-125 dans le sang

Oui → Encerlez les années

Non



Avez-vous passé des examens complémentaires à la suite d'un résultat anormal aux examens de dépistage inscrits ci-dessus?

Oui → Encerlez les années, pour chacun des examens

Non → Vous avez terminé. Nous vous remercions d'avoir répondu aux questions de ce cahier.

Je n'ai jamais eu de résultat anormal aux examens de dépistage ci-dessus → Vous avez terminé. Nous vous remercions d'avoir répondu aux questions de ce cahier.

Echographie des ovaires - pelvienne ou transvaginale



Dosage du CA-125 dans le sang



Observation des ovaires

(ex. : par laparoscopie), avec ou sans biopsie



Autres examens des ovaires

(ex. : tomodensitométrie (TAC), IRM, etc.)



Quel a été le résultat final des examens complémentaires que vous avez passés? (encerlez l'année sur la ligne appropriée)

Je n'avais pas de cancer de l'ovaire et on ne m'a pas recommandé de suivi particulier



Je n'avais pas de cancer de l'ovaire, mais on m'a recommandé un suivi particulier



On m'a diagnostiqué un cancer de l'ovaire



On m'a diagnostiqué un problème ailleurs qu'aux ovaires, mais qui nécessite un suivi



\*Pour alléger le texte, l'expression « cancer de l'ovaire » = « cancer de l'ovaire OU cancer des trompes de Fallope »

Id : \_\_\_\_\_

**PRATIQUES DE DÉPISTAGE DU CANCER DES FEMMES NON PORTEUSES  
DE MUTATIONS FAMILIALES DES GÈNES *BRCA1/2***

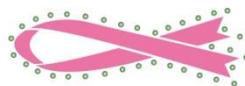
**Questionnaire auto-administré**

Pour toute question concernant ce questionnaire,  
veuillez communiquer avec Madame Claudia Côté

Région de Québec : (418) 682-7380

Ligne sans frais : 1-855-682-7380

Courriel : [ccote@uresp.ulaval.ca](mailto:ccote@uresp.ulaval.ca)



**Fondation du cancer  
du sein du Québec**

[www.rubanrose.org](http://www.rubanrose.org)

## PERCEPTION DE VOTRE SANTÉ

1. En général, diriez-vous que votre santé est :

- Excellente
- Très bonne
- Bonne
- Passable
- Mauvaise
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

2. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord ou en désaccord avec l'énoncé suivant :

« J'ai l'impression que je vais avoir un cancer du sein (ou un nouveau cancer du sein) d'ici la fin de ma vie » ?

- Fortement d'accord
- D'accord
- Ni d'accord, ni en désaccord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

3. Diriez-vous que votre risque d'avoir un cancer du sein (ou un nouveau cancer du sein) d'ici la fin de votre vie est :

- Très faible
- Faible
- Moyen
- Élevé
- Très élevé
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

4. Comparativement aux autres femmes de votre âge, comment évaluez-vous votre risque d'avoir un cancer du sein (ou un nouveau cancer du sein) d'ici la fin de votre vie?

- Moins élevé que celui des autres femmes de mon âge
- Égal à celui des autres femmes de mon âge
- Plus élevé que celui des autres femmes de mon âge
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

5. En utilisant une échelle où 0 % signifie « Pas du tout probable » et 100 % signifie « Tout à fait probable », quel est selon vous votre risque d'avoir un cancer du sein (ou un nouveau cancer du sein) d'ici la fin de votre vie?

\_\_\_\_\_ % (Votre réponse doit être comprise entre 0 % et 100 %)

- Ne sais pas  
 Ne réponds pas

6. Depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique, dans quelle mesure êtes-vous préoccupée ou inquiète à l'idée d'avoir un cancer du sein (ou un nouveau cancer du sein)?

- Beaucoup moins inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat  
 Un peu moins inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat  
 Ni plus ni moins inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat  
 Un peu plus inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat  
 Beaucoup plus inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat  
 Ne sais pas  
 Ne réponds pas

7. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord ou en désaccord avec l'énoncé suivant :  
« J'ai l'impression que je vais avoir un cancer de l'ovaire d'ici la fin de ma vie » ?

*Si vous avez ou avez déjà eu un cancer de l'ovaire ⇒ Passez à la question 12*

- Fortement d'accord  
 D'accord  
 Ni d'accord, ni en désaccord  
 En désaccord  
 Fortement en désaccord

8. Diriez-vous que votre risque d'avoir un cancer de l'ovaire d'ici la fin de votre vie est :

- Très faible  
 Faible  
 Moyen  
 Élevé  
 Très élevé  
 Ne sais pas  
 Ne réponds pas

9. Comparativement aux autres femmes de votre âge, comment évaluez-vous votre risque d'avoir un cancer de l'ovaire d'ici la fin de votre vie?

- Moins élevé que celui des autres femmes de mon âge  
 Égal à celui des autres femmes de mon âge  
 Plus élevé que celui des autres femmes de mon âge  
 Ne sais pas  
 Ne réponds pas

10. En utilisant une échelle où 0 % signifie « Pas du tout probable » et 100 % signifie « Tout à fait probable », quel est selon vous votre risque d'avoir un cancer de l'ovaire d'ici la fin de votre vie?  
\_\_\_\_\_ % (Votre réponse doit être comprise entre 0 % et 100 %)

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

11. Depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique, dans quelle mesure êtes-vous préoccupée ou inquiète à l'idée d'avoir un cancer de l'ovaire?

- Beaucoup moins inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat
- Un peu moins inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat
- Ni plus ni moins inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat
- Un peu plus inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat
- Beaucoup plus inquiète qu'avant d'apprendre ce résultat
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

12. Dans quelle mesure le fait d'apprendre le résultat de votre test génétique a-t-il été un soulagement pour vous?

- Un soulagement important
- Un soulagement moyen
- Un léger soulagement
- Aucun soulagement
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

13. Dans quelle mesure le fait d'apprendre le résultat de votre test génétique a-t-il été pénible pour vous?

- Très pénible
- Moyennement pénible
- Légèrement pénible
- Aucunement pénible
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

14. Dans quelle mesure le fait d'apprendre le résultat de votre test génétique a-t-il influencé votre qualité de vie?

- Ma qualité de vie s'est beaucoup améliorée
- Ma qualité de vie s'est un peu améliorée
- Ma qualité de vie est restée la même
- Ma qualité de vie a un peu diminué
- Ma qualité de vie a beaucoup diminué
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

15. Dans quelle mesure êtes-vous d'accord ou en désaccord avec l'énoncé suivant :  
« Je suis toujours optimiste face à mon avenir »?

- Fortement d'accord
- D'accord
- Ni d'accord, ni en désaccord
- En désaccord
- Fortement en désaccord

## VOTRE HISTOIRE GYNÉCOLOGIQUE

16. À quel âge avez-vous eu vos premières menstruations?

- 11 ans ou moins
- 12 à 13 ans
- 14 ans ou plus
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

17. Avez-vous déjà donné naissance à un enfant?

- Oui
- Non ⇒ Passez à la question 21
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la question 21

18. Combien de filles avez-vous eue(s)?

\_\_\_ fille(s)

19. Combien de garçons avez-vous eu(s)?

\_\_\_ garçon(s)

20. Quel âge aviez-vous à la naissance de votre premier enfant? (enfant né vivant)

\_\_\_ ans

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

21. Êtes-vous ménopausée?

*Une femme est ménopausée après qu'une année complète se soit écoulée sans qu'elle ait eu de menstruations, et que celles-ci n'ont pas repris depuis.*

- Oui
- Non ⇒ Passez à la section « Contraceptifs hormonaux », page 6
- Ne sais pas ⇒ Passez à la section « Contraceptifs hormonaux », page 6
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la section « Contraceptifs hormonaux », page 6

22. Quel âge aviez-vous lorsque vous avez été ménopausée? Ou en quelle année est-ce arrivé?

\_\_\_\_\_ ans (âge) aux dernières menstruations

OU \_\_\_\_\_ date (année) des dernières menstruations

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

23. Votre ménopause s'est produite :

*(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)*

- De façon naturelle
- Par ovariectomie (ablation des ovaires)
- Par hystérectomie totale (ablation de l'utérus et des ovaires)
- Par médicament ou hormonothérapie
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

## CONTRACEPTIFS HORMONAUX

*Les contraceptifs hormonaux comprennent les anovulants (« pilule anticonceptionnelle ») ainsi que les timbres (« patches »), injections et les anneaux contraceptifs et autres dispositifs intra-utérins de libération d'hormones.*

24. Avez-vous déjà utilisé des contraceptifs hormonaux, que ce soit pour empêcher la grossesse ou pour une autre raison?

- Oui
- Non           ⇒ Passez à la section « Hormonothérapie de remplacement », page 7
- Ne sais pas    ⇒ Passez à la section « Hormonothérapie de remplacement », page 7
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la section « Hormonothérapie de remplacement », page 7

25. En utilisez-vous actuellement?

- Oui
- Non
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

26. Quel âge aviez-vous quand vous avez commencé à utiliser des contraceptifs hormonaux? Ou en quelle année était-ce?

\_\_\_\_\_ ans (âge) au début de l'utilisation des contraceptifs hormonaux

OU \_\_\_\_\_ date (année) du début de l'utilisation des contraceptifs hormonaux

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

27. Au total, pendant combien d'années avez-vous utilisé des contraceptifs hormonaux?

\_\_\_\_\_ années

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

## HORMONOTHÉRAPIE DE REMPLACEMENT

L'hormonothérapie de remplacement (ou substitutive), aussi appelée HTR, est un traitement médicalement prescrit qui consiste à prendre des hormones pour remplacer celles que les ovaires cessent de sécréter à la ménopause, afin de prévenir ou de traiter les symptômes liés à la ménopause.

Veillez inclure l'hormonothérapie (œstrogènes, progestérone, ou combinaison des deux) administrée sous différentes formes : comprimés, timbres (« patches »), crèmes, implants, injections, anneau vaginal, etc.

Ne pas tenir compte des produits naturels destinés à soulager les symptômes de la ménopause ni des traitements hormonaux pour les problèmes de thyroïde.

28. Avez-vous déjà eu recours à l'hormonothérapie de remplacement, parfois appelée HTR, pour prévenir ou traiter les symptômes liés à la ménopause?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 35
- Ne sais pas        ⇒ Passez à la question 35
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 35

29. Quel âge aviez-vous quand vous avez commencé à avoir recours à l'hormonothérapie de remplacement pour prévenir ou traiter les symptômes liés à la ménopause? Ou en quelle année était-ce?

\_\_\_\_\_ ans (âge) au début de l'hormonothérapie de remplacement

OU \_\_\_\_\_ date (année) du début de l'hormonothérapie de remplacement

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

30. Avez-vous eu recours à l'hormonothérapie de remplacement pour prévenir ou traiter les symptômes liés à la ménopause avant d'apprendre le résultat de votre test génétique?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 32
- Ne sais pas        ⇒ Passez à la question 32
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 32

31. Pendant combien de temps avez-vous eu recours à l'hormonothérapie de remplacement avant d'apprendre le résultat de votre test génétique?

\_\_\_\_\_ mois

OU \_\_\_\_\_ années

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

32. Avez-vous eu recours à l'hormonothérapie de remplacement pour prévenir ou traiter les symptômes liés à la ménopause depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 34
- Ne sais pas        ⇒ Passez à la question 34
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 34

33. Pendant combien de temps avez-vous utilisé ou depuis combien de temps utilisez-vous l'hormonothérapie de remplacement depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique?

\_\_\_\_\_ mois

OU \_\_\_\_\_ années

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

34. Le résultat de votre test génétique a-t-il eu un effet sur votre recours à l'hormonothérapie de remplacement?

- Oui, j'ai débuté l'hormonothérapie de remplacement après avoir appris le résultat de mon test
- Oui, j'ai cessé l'hormonothérapie de remplacement après avoir appris le résultat de mon test
- Non, le résultat de mon test n'a pas modifié mon utilisation de l'hormonothérapie de remplacement
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

## VOTRE SUIVI MÉDICAL ET GYNÉCOLOGIQUE

35. Y a-t-il un endroit où vous allez habituellement lorsque vous êtes malade ou avez besoin de conseils en matière de santé ?

- Oui
- Non ⇒ Passez à la question 37
- Ne sais pas ⇒ Passez à la question 37
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la question 37

36. De quel genre d'endroit s'agit-il ?

*(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)*

- Bureau du médecin
- CLSC / Centre de santé communautaire
- Clinique sans rendez-vous
- Clinique avec rendez-vous
- Salle d'urgence d'un hôpital
- Clinique externe d'un hôpital
- Ligne d'information téléphonique (par exemple : Info-santé)
- Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

37. À quand remonte votre dernière consultation avec un médecin généraliste (aussi appelé « omnipraticien » ou « médecin de famille »), peu importe le motif de la consultation ?

- Moins de 6 mois
- De 6 mois à moins d'un an
- D'un an à moins de 2 ans
- De 2 ans à moins de 5 ans
- 5 ans ou plus
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

**Les questions qui suivent portent sur votre médecin de famille, c'est-à-dire le médecin généraliste qui vous suit habituellement.**

38. Avez-vous un médecin de famille?

- Oui  
 Non      ⇒ Passez à la question 42

39. Depuis quand êtes-vous suivie par ce médecin de famille?

- Moins de 6 mois  
 De 6 mois à moins d'un an  
 D'un an à moins de 3 ans  
 3 ans ou plus  
 Ne sais pas  
 Ne réponds pas

40. Votre médecin de famille sait-il que vous n'êtes pas porteuse de la mutation génétique *BRCA1/2* identifiée dans votre famille?

- Oui  
 Non  
 Ne sais pas  
 Ne réponds pas

41. Depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique, diriez-vous que la fréquence de vos consultations avec votre médecin de famille....

- A diminué              ⇒ Passez à la question 43  
 Est restée la même ⇒ Passez à la question 43  
 A augmenté          ⇒ Passez à la question 43  
 Ne sais pas            ⇒ Passez à la question 43  
 Ne réponds pas      ⇒ Passez à la question 43

42. Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous pas de médecin de famille?  
(*Veillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent*)

- Il n'y en a pas dans la région  
 Aucun ne prend de nouveau patient dans la région  
 Je n'ai pas essayé d'en avoir un  
 J'en avais un qui est parti, qui a pris sa retraite ou qui est décédé  
 Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_  
 Ne sais pas  
 Ne réponds pas

**Les questions qui suivent portent sur vos consultations avec un gynécologue.**

43. À quand remonte votre dernière consultation avec un gynécologue, peu importe le motif de la consultation?

- Moins de 6 mois
- De 6 mois à moins d'un an
- D'un an à moins de 2 ans
- De 2 ans à moins de 5 ans
- 5 ans ou plus
- Je n'ai jamais consulté de gynécologue ⇒ Passez à la question 48
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

44. Avez-vous un gynécologue qui vous suit habituellement?

- Oui
- Non ⇒ Passez à la question 48
- Ne sais pas ⇒ Passez à la question 48
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la question 48

45. Depuis quand êtes-vous suivie par ce gynécologue?

- Moins de 6 mois
- De 6 mois à moins d'un an
- D'un an à moins de 3 ans
- 3 ans ou plus
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

46. Votre gynécologue sait-il que vous n'êtes pas porteuse de la mutation génétique *BRCA1/2* identifiée dans votre famille?

- Oui
- Non
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

47. Depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique, diriez-vous que la fréquence de vos consultations avec votre gynécologue ....

- A diminué ⇒ Passez à la question 49
- Est restée la même ⇒ Passez à la question 49
- A augmenté ⇒ Passez à la question 49
- Ne sais pas ⇒ Passez à la question 49
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la question 49

48. Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous pas de gynécologue habituel?  
(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)

- Mon suivi gynécologique est fait par un médecin généraliste ou un médecin de famille
- Il n'y en a pas dans la région
- Aucun ne prend de nouveau patient dans la région
- Je n'ai pas essayé d'en avoir un
- J'en avais un qui est parti, qui a pris sa retraite ou qui est décédé
- Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

## VOS PRATIQUES DE DÉPISTAGE DU CANCER

49. Depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique, à quelle fréquence faites-vous l'auto-examen de vos seins pour le dépistage du cancer du sein ?

- Jamais
- Moins d'une fois par mois
- Au moins une fois par mois
- Plus d'une fois par mois
- Plus d'une fois par semaine
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

50. Diriez-vous que c'est :

- Moins souvent qu'avant d'apprendre le résultat de votre test génétique
- Aussi souvent qu'avant d'apprendre le résultat de votre test génétique
- Plus souvent qu'avant d'apprendre le résultat de votre test génétique
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

51. Depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique, à quelle fréquence un médecin ou une infirmière fait-il ou fait-elle un examen clinique de vos seins pour le dépistage du cancer du sein ?

- Jamais
- Moins d'une fois par année
- Au moins une fois par année
- Plus d'une fois par année
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

52. Diriez-vous que c'est :

- Moins souvent qu'avant d'apprendre le résultat de votre test génétique
- Aussi souvent qu'avant d'apprendre le résultat de votre test génétique
- Plus souvent qu'avant d'apprendre le résultat de votre test génétique
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

53. Avez-vous déjà eu une ou plusieurs mammographies de dépistage depuis que vous avez appris le résultat de votre test génétique?

*La mammographie de dépistage est une radiographie des seins effectuée dans le but de détecter le cancer du sein avant l'apparition des premiers symptômes.*

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 59
- Ne sais pas       ⇒ Passez à la question 59
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 59

54. Vous êtes-vous entendue avec votre médecin sur la fréquence à laquelle vous devriez ou vous pourriez avoir des mammographies de dépistage?

- Oui
- Non
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

55. Avez-vous déjà demandé à votre médecin de passer des mammographies de dépistage plus souvent que ce qu'il vous proposait?

- Oui
- Non
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

56. Avez-vous déjà demandé à votre médecin de passer des mammographies de dépistage moins souvent que ce qu'il vous proposait?

- Oui
- Non
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

**Les 2 questions de l'encadré ci-dessous s'adressent aux femmes de 50 ans et plus seulement.**

Si vous avez moins de 50 ans ⇒ Passez à la question 59

57. Depuis que vous avez eu 50 ans, avez-vous déjà eu une ou plusieurs mammographie(s) de dépistage dans le cadre du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS)?

*Le Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) invite les québécoises âgées de 50 à 69 ans à passer une mammographie de dépistage tous les deux ans.*

- Oui
- Non ⇒ Passez à la question 59
- Ne sais pas ⇒ Passez à la question 59
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la question 59

58. Quel âge aviez-vous lorsque vous avez eu votre première mammographie dans le cadre du PQDCS? Ou en quelle année était-ce?

\_\_\_\_\_ ans (âge) lors de la première participation au PQDCS

OU \_\_\_\_\_ date (année) de la première participation au PQDCS

- Ne sais pas
- Ne réponds pas

59. Avez-vous déjà eu un problème bénin au(x) sein(s)?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 61
- Ne sais pas       ⇒ Passez à la question 61
- Ne réponds pas ⇒ Passez à la question 61

60. Veuillez indiquer de quel type de problème bénin il s'agissait, de même que l'âge que vous aviez lorsque vous l'avez eu, OU l'année du diagnostic :  
(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)

Problème bénin*	Âge au diagnostic	OU	Année du diagnostic
<input type="checkbox"/> Nodule bénin	_____		_____
<input type="checkbox"/> Kyste au sein	_____		_____
<input type="checkbox"/> Dysplasie mammaire	_____		_____
<input type="checkbox"/> Fibroadénome	_____		_____
<input type="checkbox"/> Changements fibrokystiques	_____		_____
<b>Problème bénin (mais « à risque »)</b>			
<input type="checkbox"/> Lésion à risque	_____		_____
<input type="checkbox"/> Hyperplasie atypique	_____		_____
<input type="checkbox"/> Néoplasie lobulaire	_____		_____
<input type="checkbox"/> Microcalcifications	_____		_____
<input type="checkbox"/> Autre problème bénin, précisez : _____ _____ _____	_____		_____

\* Si le problème bénin s'est produit plus d'une fois, veuillez utiliser les lignes sous « Autre problème bénin, préciser » pour les inscrire, avec votre âge ou l'année du diagnostic

## VOS ANTÉCÉDENTS PERSONNELS DE CANCER

61. Avez-vous déjà eu un cancer du sein ou une tumeur maligne au sein?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 65
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 65

62. Quel âge aviez-vous lorsque ce cancer a été diagnostiqué pour la première fois? Ou en quelle année était-ce?

\_\_\_\_\_ ans (âge)

OU \_\_\_\_\_ date (année)

- Ne réponds pas

63. Avez-vous été traitée pour ce cancer ?

- Oui
- Non                    ⇒ Passez à la question 65
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 65

64. Quel(s) traitement(s) avez-vous eu(s)?

*(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)*

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Hormonothérapie (par exemple tamoxifène, Femara, Arimidex...)
- Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

65. Avez-vous déjà eu un cancer de l'ovaire ou une tumeur maligne à l'ovaire?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 69
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 69

66. Quel âge aviez-vous lorsque ce cancer a été diagnostiqué pour la première fois? Ou en quelle année était-ce?

\_\_\_\_\_ ans (âge)

OU \_\_\_\_\_ date (année)

- Ne réponds pas

67. Avez-vous été traitée pour ce cancer ?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la question 69
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la question 69

68. Quel(s) traitement(s) avez-vous eu(s)?

*(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)*

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

69. Avez-vous déjà eu un cancer ou une tumeur maligne de n'importe quel autre type?

- Oui
- Non                   ⇒ Passez à la section « Antécédents familiaux de cancer », page 20
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la section « Antécédents familiaux de cancer », page 20

70. Veuillez indiquer de quel(s) type(s) de cancer ou de tumeur maligne il s'agissait. Veuillez aussi indiquer l'âge que vous aviez lorsque ce cancer a été diagnostiqué pour la première fois, OU l'année du diagnostic.

(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)

Type de cancer	Âge au diagnostic	OU	Année du diagnostic
<input type="checkbox"/> Cerveau	_____		_____
<input type="checkbox"/> Colorectal (côlon, rectum)	_____		_____
<input type="checkbox"/> Col de l'utérus	_____		_____
<input type="checkbox"/> Endomètre / Utérus	_____		_____
<input type="checkbox"/> Estomac / Œsophage	_____		_____
<input type="checkbox"/> Foie	_____		_____
<input type="checkbox"/> Ganglions	_____		_____
<input type="checkbox"/> Gorge	_____		_____
<input type="checkbox"/> Larynx	_____		_____
<input type="checkbox"/> Leucémie	_____		_____
<input type="checkbox"/> Lymphome non hodgkinien	_____		_____
<input type="checkbox"/> Mélanome	_____		_____
<input type="checkbox"/> Pancréas	_____		_____
<input type="checkbox"/> Peau (sans mélanome)	_____		_____
<input type="checkbox"/> Poumon / Bronches	_____		_____
<input type="checkbox"/> Rein	_____		_____
<input type="checkbox"/> Thyroïde	_____		_____
<input type="checkbox"/> Trompes de Fallope	_____		_____
<input type="checkbox"/> Vessie	_____		_____
<input type="checkbox"/> Autre cancer, précisez : _____ _____	_____		_____

71. Avez-vous été traitée pour cet (ces) autre(s) cancer(s)?

- Oui  
 Non ⇒ Passez à la section « Antécédents familiaux de cancer » ci-dessous  
 Ne réponds pas ⇒ Passez à la section « Antécédents familiaux de cancer » ci-dessous

72. Quel(s) traitement(s) avez-vous eu(s)?

(Veuillez cocher toutes les réponses qui s'appliquent)

- Chirurgie  
 Radiothérapie  
 Chimiothérapie  
 Curiethérapie  
 Hormonothérapie  
 Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_  
 Ne sais pas  
 Ne réponds pas

### ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE CANCER

Pour établir l'historique des cancers survenus dans votre famille, nous nous intéresserons seulement aux membres de votre famille biologique de 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> degrés, c'est-à-dire : votre père, votre mère, vos enfants biologiques, vos frères et sœurs, vos demi-frères et demi-sœurs, vos neveux et nièces, vos grands-parents et vos oncles et tantes.

Cette question ne concerne pas les parents par alliance, les beaux-frères et belles-sœurs, les parents adoptifs et leurs enfants (frères et sœurs d'adoption), les enfants de votre conjoint et les enfants que vous pourriez avoir adoptés.

Voici un modèle pour vous aider à remplir le tableau des antécédents familiaux de cancer qui se trouve à la page suivante :

Antécédents familiaux de cancer					
Lien de parenté avec vous	Côté maternel ou paternel	Type de cancer (site où le cancer a débuté)	Âge de la personne au diagnostic	Présentement, la personne est-elle vivante ou décédée?	Âge actuel de la personne ou âge au décès
<i>Sœur</i>	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input checked="" type="checkbox"/> Ne s'applique pas*	<i>Sein</i>	<i>34</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	<i>41</i>
<i>Tante</i>	<input type="checkbox"/> Maternel <input checked="" type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas	<i>Peau</i>	<i>64</i>	<input type="checkbox"/> Vivante <input checked="" type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	<i>65</i>

\*Votre soeur ayant les mêmes parents que vous, le côté maternel ou paternel n'a pas à être précisé.

73. Y a-t-il des membres de votre famille biologique de 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré qui ont déjà eu un cancer ?

- Oui                   ⇒ Veuillez remplir le tableau ci-dessous
- Non                    ⇒ Passez à la section « Votre façon de réagir », page suivante
- Ne sais pas        ⇒ Passez à la section « Votre façon de réagir », page suivante
- Ne réponds pas   ⇒ Passez à la section « Votre façon de réagir », page suivante

Antécédents familiaux de cancer					
Lien de parenté avec vous	Côté maternel ou paternel	Type de cancer (site où le cancer a débuté)	Âge de la personne au diagnostic	Présentement, la personne est-elle vivante ou décédée?	Âge actuel de la personne ou âge au décès
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	
	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Paternel <input type="checkbox"/> Ne s'applique pas			<input type="checkbox"/> Vivante <input type="checkbox"/> Décédée du cancer <input type="checkbox"/> Décédée – autre cause	

*Vous pouvez ajouter une feuille supplémentaire si vous avez besoin de plus d'espace pour inscrire vos antécédents familiaux de cancer.*

## VOTRE FAÇON DE RÉAGIR

Nous aimerions maintenant savoir comment vous réagissez dans certaines situations ou face à certains événements comportant une part d'incertitude. Veuillez indiquer à quel point vous êtes d'accord avec chacun des énoncés suivants :

	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Un peu d'accord</i>	<i>Assez d'accord</i>	<i>Très d'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>
74. L'incertitude rend la vie intolérable					
75. L'incertitude me rend mal à l'aise, anxieuse ou stressée	1	2	3	4	5
76. Les imprévus me dérangent énormément	1	2	3	4	5
77. Ça me frustre de ne pas avoir toute l'information dont j'ai besoin	1	2	3	4	5
78. L'incertitude m'empêche de profiter pleinement de la vie	1	2	3	4	5
79. On devrait tout faire pour éviter les surprises	1	2	3	4	5
80. Lorsque je suis incertaine, je ne peux pas bien fonctionner	1	2	3	4	5
81. L'incertitude me rend vulnérable, malheureuse ou triste	1	2	3	4	5
82. Je veux toujours savoir ce que l'avenir me réserve	1	2	3	4	5
83. Je déteste être prise au dépourvu	1	2	3	4	5
84. Le moindre doute m'empêche d'agir	1	2	3	4	5
85. L'incertitude m'empêche de dormir	1	2	3	4	5
86. Je ne tolère pas d'être indécise au sujet de mon avenir	1	2	3	4	5

Les énoncés suivants représentent des opinions concernant la santé. Veuillez indiquer à quel point vous êtes d'accord ou en désaccord avec chaque énoncé.

	<i>Fortement en désaccord</i>	<i>Modérément en désaccord</i>	<i>Légerement en désaccord</i>	<i>Légerement d'accord</i>	<i>Modérément d'accord</i>	<i>Fortement d'accord</i>
87. Pour moi, la meilleure façon de prévenir la maladie est de consulter mon médecin régulièrement	1	2	3	4	5	6
88. Chaque fois que je ne me sens pas bien, je devrais consulter un professionnel de la santé	1	2	3	4	5	6
89. Ma santé dépend de moi	1	2	3	4	5	6
90. La chance détermine en grande partie la rapidité avec laquelle je me remets d'une maladie	1	2	3	4	5	6
91. Si je suis en bonne santé, c'est surtout une question de chance	1	2	3	4	5	6
92. Ce qui influe le plus sur ma santé, c'est ce que moi je fais	1	2	3	4	5	6
93. Si je prends soin de moi, je peux éviter la maladie	1	2	3	4	5	6
94. Quand je me remets d'une maladie, c'est habituellement parce que d'autres personnes (par exemple médecins, infirmiers ou infirmières, membres de la famille, amis ou amies) ont bien pris soin de moi	1	2	3	4	5	6
95. Si le destin en a décidé ainsi, je resterai en bonne santé	1	2	3	4	5	6

## RENSEIGNEMENTS SOCIODÉMOGRAPHIQUES

96. Quel âge avez-vous ?

\_\_\_\_\_ ans

Ne réponds pas

97. Quel est votre état civil?

*(Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre situation actuelle)*

Mariée

En union libre (conjoint de fait)

Veuve

Séparée

Divorcée

Célibataire, jamais mariée

Religieuse

Ne réponds pas

98. Quel est le plus haut niveau de scolarité que vous avez atteint ou le diplôme le plus élevé que vous avez acquis?

Aucun diplôme

Études primaires non terminées (5<sup>e</sup> année ou moins)

Études primaires terminées (6<sup>e</sup> année)

Études secondaires non terminées (sec. I à IV)

Études secondaires terminées (diplôme de sec. V ou de 12<sup>e</sup> année)

Études partielles dans un cégep, une école de métier ou de formation professionnelle

Diplôme ou certificat d'études d'une école de métiers, de formation professionnelle ou d'un cégep

Études universitaires non terminées

Certificat universitaire de 1<sup>er</sup> cycle obtenu

Baccalauréat obtenu

Certificat universitaire de 2<sup>e</sup> cycle obtenu

Maîtrise obtenue

Diplôme en médecine, médecine dentaire, vétérinaire ou optométrie

Doctorat obtenu ou études postdoctorales terminées

Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_

Ne sais pas

Ne réponds pas

99. Les gens qui habitent au Canada ont des origines culturelles et raciales très variées.  
Êtes-vous :

- Blanche
- Chinoise
- Sud-Asiatique (p. ex. : Indienne de l'Inde, Pakistanaise, Sri-Lankaise)
- Noire
- Phillipine
- Latino-américaine (p. ex. : Cubaine, Mexicaine)
- Asiatique du Sud-Est (p. ex. : Cambodgienne, Indonésienne, Laotienne, Vietnamienne)
- Arabe
- Asiatique occidentale (p. ex. : Afghane, Iranienne)
- Japonaise
- Coréenne
- Autochtone (p. ex. : Indienne, Inuite, Métisse)
- Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

100. Au cours des 12 derniers mois, quelle était votre occupation principale?

- Travailleuse à temps plein
- Travailleuse à temps partiel
- Étudiante
- Retraitée (rentière)
- Personne tenant maison
- En congé de maternité
- Prestataire d'assurance emploi
- Prestataire d'aide sociale (sécurité du revenu)
- Autre ⇒ précisez : \_\_\_\_\_
- Ne réponds pas

101. Combien de personnes, en vous incluant, habitent dans votre foyer?

\_\_\_\_\_ personne(s)

- Ne réponds pas

102. Comment percevez-vous votre situation financière par rapport aux gens de votre âge?

- Je me considère à l'aise financièrement
- Je considère que mes revenus sont suffisants pour répondre à mes besoins fondamentaux ou à ceux de ma famille
- Je me considère pauvre
- Je me considère très pauvre
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

103. Veuillez indiquer la réponse qui correspond le mieux au revenu annuel brut (avant impôts) de votre ménage :

- Moins de 10 000 \$
- De 10 000 \$ à 19 999 \$
- De 20 000 \$ à 29 999 \$
- De 30 000 \$ à 39 999 \$
- De 40 000 \$ à 49 999 \$
- De 50 000 \$ à 59 999 \$
- De 60 000 \$ à 79 999 \$
- De 80 000 \$ à 99 999 \$
- De 100 000 \$ à 149 999 \$
- 150 000 \$ ou plus
- Ne sais pas
- Ne réponds pas

**Veuillez inscrire la date à laquelle vous avez rempli ce questionnaire :** \_\_\_\_\_

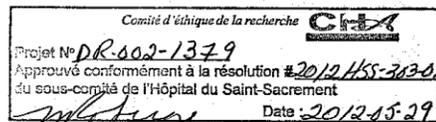
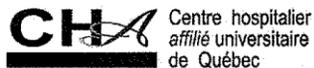
**Nous vous remercions d'avoir répondu à ce questionnaire. Nous tenons à vous rappeler que toute l'information qu'il contient demeurera confidentielle.**

**Veillez s'il vous plaît nous retourner ce questionnaire ainsi que votre cahier « Historique personnel de dépistage du cancer du sein et de l'ovaire » le plus tôt possible dans l'enveloppe préaffranchie qui vous a été fournie.**

**RAPPEL**

**Nous vous rappelons que la prochaine étape de votre participation à ce projet de recherche consistera à répondre à un questionnaire téléphonique, d'une durée approximative de 30 minutes. Nous vous contacterons d'ici quelque temps pour fixer un rendez-vous pour faire cette entrevue au moment qui vous conviendra le mieux.**

## Annexe 3 : Formulaire d'information et de consentement



### Formulaire d'information et de consentement

ID : \_\_\_\_\_

#### Titre du projet

*Pratiques de dépistage du cancer des femmes non-porteuses de mutations familiales des gènes BRCA1/2*

#### Nom du chercheur responsable du projet

Michel Dorval Ph.D., Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec; Unité de recherche en santé des populations (URESP), Centre de recherche du CHA, Hôpital du Saint-Sacrement

#### Noms des chercheurs associés

Jocelyne Chiquette M.D., Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, Hôpital du Saint-Sacrement du CHA, Québec; Unité de recherche en santé des populations (URESP), Centre de recherche du CHA, Hôpital du Saint-Sacrement

William Foulkes M.D., Ph.D., Départements de génétique humaine et d'oncologie, Université McGill; Laboratoire de génétique du cancer, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Pavel Hamet, M.D., Ph.D., Faculté de médecine, Université de Montréal; Chaire de recherche du Canada sur la génomique prédictive; Service de médecine génique, Laboratoire de médecine moléculaire et Clinique des cancers familiaux, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Jacques Simard, Ph.D., Département de médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université Laval; Chaire de recherche du Canada en oncogénétique; Laboratoire de génomique des cancers, Centre de recherche du CHUQ-CHUL

#### Nom de l'organisme subventionnaire

Fondation du cancer du sein du Québec (FCSQ)

#### Préambule

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.