

## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2024

Par Hugo VOLPI, né le 15 mai 1996 à Bayonne

**Des recommandations savantes à la réalité de la pratique : étude statistique unicentrique du suivi des patients mutés BRCA1/2 et PALB2 au CHU de Limoges de 2021 à début 2024**

Thèse dirigée par Dr Clémentine PEYRAMAURE

Examineurs :

Pr Élise DELUCHE, PU-PH, CHU de Limoges

Pr Karine DURAND, PU-PH, CHU de Limoges

Pr Tristan GAUTHIER, PU-PH, CHU de Limoges

Dr Clémentine PEYRAMAURE, PH, CHU de Limoges

Dr Laurence VENAT, PH, CHU de Limoges

Présidente du jury

Juge

Juge

Juge

Juge





## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

## Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2024

Par Hugo VOLPI, né le 15 mai 1996 à Bayonne

### **Des recommandations savantes à la réalité de la pratique : étude statistique unicentrique du suivi des patients mutés BRCA1/2 et PALB2 au CHU de Limoges de 2021 à début 2024**

Thèse dirigée par Dr Clémentine PEYRAMAURE

Examineurs :

Pr Élise DELUCHE, PU-PH, CHU de Limoges

Pr Karine DURAND, PU-PH, CHU de Limoges

Pr Tristan GAUTHIER, PU-PH, CHU de Limoges

Dr Clémentine PEYRAMAURE, PH, CHU de Limoges

Dr Laurence VENAT, PH, CHU de Limoges

Présidente du jury

Juge

Juge

Juge

Juge

**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>YERA</b> Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

### **Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
<b>VANDROUX</b> David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

### **Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps**

<b>BELONI</b> Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

### **Professeur des Universités de Médecine Générale**

**DUMOITIER** Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

### **Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale**

**HOUDARD** Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

**LAUCHET** Nadège (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

### **Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

**BAUDOT** Pierre-Jean (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

**BUREAU-YNIESTA** Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

**SEVE** Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

### **Professeurs Emérites**

**ALDIGIER** Jean-Claude du 01-09-2023 au 31-08-2024

**LACROIX** Philippe du 01-09-2024 au 31-08-2026

**MABIT** Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

**MOREAU** Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2024

**NATHAN-DENIZOT** Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

**TREVES** Richard du 01-09-2023 au 31-08-2024

**VALLAT** Jean-Michel du 01-09-2023 au 31.08.2025

**VIROT** Patrice du 01-09-2023 au 31-08-2024

**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>ABDALLAH</b> Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
<b>BOYER</b> Claire	NEUROLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>CUSSINET</b> Lucie	ORL
<b>FERRERO</b> Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
<b>FRAY</b> Camille	PEDIATRIE
<b>GRIFFEUILLE</b> Pauline	IPR
<b>HERAULT</b> Etienne	PARASITOLOGIE
<b>JADEAU</b> Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
<b>KHAYATI</b> Yasmine	HEMATOLOGIE
<b>LAIDET</b> Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>PERANI</b> Alexandre	GENETIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>SERVASIER</b> Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ABDELKAFI</b> Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>AGUADO</b> Benoît	PNEUMOLOGIE
<b>ANNERAUD</b> Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
<b>AUBOIROUX</b> Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
<b>BAUDOUIN</b> Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERENGER</b> Adeline	PEDIATRIE

<b>BLANCHET</b> Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOUTALEB</b> Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
<b>BURGUIERE</b> Loïc	SOINS PALLIATIFS
<b>CAILLARD</b> Pauline	NEPHROLOGIE
<b>CATANASE</b> Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CHASTAINGT</b> Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COLLIN</b> Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>COUMES-SALOMON</b> Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
<b>DELPY</b> Teddy	NEUROLOGIE
<b>DU FAYET DE LA TOUR</b> Anaïs	MEDECINE LEGALE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FRACHET</b> Simon	NEUROLOGIE
<b>GADON</b> Emma	RHUMATOLOGIE
<b>GEROME</b> Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>GOURGUE</b> Maxime	CHIRURGIE
<b>LADRAT</b> Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>LAPLACE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE
<b>LEMACON</b> Camille	RHUMATOLOGIE
<b>LOPEZ</b> Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
<b>MACIA</b> Antoine	CARDIOLOGIE
<b>MEYNARD</b> Alexandre	NEUROCHIRURGIE
<b>MOI BERTOLO</b> Emilie	DERMATOLOGIE
<b>NASSER</b> Yara	ENDOCRINOLOGIE
<b>PAGES</b> Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>TALLIER</b> Maïa	GERIATRIE
<b>TRAN</b> Gia Van	NEUROCHIRURGIE
<b>VERNIER</b> Thibault	NUTRITION

**Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**HERAULT** Kévin

**CITERNE** Julien

**VANDOOREN** Maïté

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

**DARBAS** Tiffany                      ONCOLOGIE MEDICALE

**HARDY** Jérémie                      CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

**LAFON** Thomas                      MEDECINE D'URGENCE

**« On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux. »  
Antoine DE SAINT-EXUPERY**



## Remerciements

---

### Membres du jury

Au **Pr Deluche**, je te remercie pour l'honneur que tu me fais d'être parmi les membres de mon jury de thèse. Je te remercie aussi énormément pour ton investissement remarquable à l'égard de tes internes et de tes étudiants, de l'oncologie médicale dans son ensemble que tu bonifies et de ton accueil au CHU quand je suis arrivé en 2020. C'est un plaisir de travailler dans un environnement bienveillant et de se sentir aussi bien encadré.

Au **Pr Durand**, je suis très heureux et honoré de ta présence à cette thèse. Découvrir la génétique moléculaire à tes côtés et cette thèse d'oncogénétique me permettent de bien cerner les piliers de l'oncologie actuelle et de demain. Ce fut pour moi une découverte fort intéressante à laquelle tu as pleinement participé avec Alexandre.

Au **Pr Gauthier**, je suis très honoré et reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à mes travaux en y assistant et en le jugeant. J'espère avoir le plaisir de collaborer avec vous et votre service à l'avenir.

Au **Dr Peyramaure**, tout d'abord, un grand merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour les précieux conseils apportés. Tu as beaucoup contribué à ce que mon internat ne dure pas 20 ans. Je te dois mes plus sincères remerciements aussi pour ton accompagnement durant ces 4 ans. Ces remerciements témoignent de toute ma reconnaissance, de mon admiration pour ce que tu apportes à l'oncologie et pour l'énergie que tu y mets.

Au **Dr Venat**, c'est un honneur que tu me fais d'être présente à cette thèse et que tu puisses être un membre du jury. Je suis toujours impressionné et intimidé par le puits de connaissances que tu es. Un grand merci pour ton aide bénéfique, nos visites en oncologie et nos échanges productifs. J'ai hâte de continuer à travailler et débattre ensemble.

### Aux médecins d'oncologie du CHU de Limoges

Au **Dr Darbas**, pour toute l'affection que tu témoignes à tes petits oncos et ta qualité d'enseignement qui m'ont permis très sereinement de faire mes premiers pas en oncologie. Ceux-ci sont encore un réconfort aujourd'hui quand on est perdu. Cela s'ajoute à toute la justesse que tu as dans tes prises en charge et que tu nous transmets.

Au **Dr Descours**, pour ton impressionnante qualité à débloquer les dossiers et les situations compliquées, et ce toujours avec un grand sourire !

Au **Dr Lebrun Ly**, pour ton énergie débordante, ta joie contagieuse et ton aide précieuse dans toutes les situations.

Au **Dr Orliac** et ses internes qui nous permettent d'avoir une radiothérapie de qualité au CHU.

Au **Dr Pestre**, pour tes explications, ta patience et tes visites en hospitalisation complète où j'ai beaucoup appris.

Au **Dr Sanchez**, pour le serial prevalidator que tu resteras à tout jamais, merci de ton aide en HDJ et de ton soutien toujours présent.

Au **Dr Thuillier**, pour ta disponibilité auprès de tes patients et de tes internes ainsi que ton savoir.

## Aux différents stages auxquels j'ai pu participer

Au **service d'hospitalisation conventionnelle d'oncologie** pour votre chaleureux accueil quand on pose nos valises pour la 1<sup>ère</sup> fois tout mignon tout innocent. Merci de votre patience face à nos bêtises et de nous soutenir pour qu'ensemble, nous prenions bien soin de nos patients.

Au **service d'hospitalisation de jour d'oncologie** et notamment les guerrières qui y officient. Merci pour votre gentillesse, votre activité et votre professionnalisme. Merci de ne pas m'avoir laissé tomber bien que vous ayez dû me supporter 6 mois de plus que prévu (quand on aime on ne compte pas). Mentionnons tout de même les (quelques) coups de pied au derrière quand les chimios n'étaient pas validées dans les 30 minutes... C'est de bonne guerre mais comme j'ai un syndrome de Stockholm, j'apprécie beaucoup de travailler à vos côtés.

Au **pôle d'oncologie de Brive** et particulièrement le service de radiothérapie : merci aux manipulateurs, Dr Kamsu-Kom, Dr Breton-Callu, Dr Capelo-Medina et Dr Nivet pour leur accueil, leur professionnalisme et leur altruisme. Je remercie aussi la team d'HDJ et d'hospitalisation conventionnelle pour leur aide bienvenue, aux médecins d'oncologie médicale Dr Vayre, Dr Babaameur, Dr Madranges, Dr Martin et Dr Nkere Ndam.

Au **service d'hospitalisation de jour hématologie** pour votre sympathie, votre accompagnement, la belle ambiance entre 2 transfusions et 10 000 protocoles qui coexistent (je vous jalouse un peu la tolérance du Daratumumab). Un merci tout particulier au Pr Jaccard, Dr Abraham, Dr Auboiron, Dr Busquet, Dr Chaubard, Dr Dmytruk, Dr Fargeas, Dr Giraud, Dr Gourin, Dr Laroque, Dr Moreau, Dr Penot, Dr Roussel, Dr Touati et Dr Villesuzanne.

A **l'Institut Bergonié**, aux internes topissimes que j'ai rencontrés là-bas : Agathe, Camille, Clémentine, Clément, Elora, Emma, Gauthier, Isaure, Léa, Lucie, Morgane, Nathan, Romain (le R), Sarah, Yasmine. Un grand merci pour votre accueil bienveillant et enrichissant qui s'adresse aussi aux filles et gars de l'HDS/HDJ où il y'a un travail colossal et à toute l'équipe médicale de Bergonié (vous êtes nombreux à citer).

Au **service d'unité d'oncologie thoracique**, je pense que le 6e vous sied bien mieux que le sombre 1<sup>er</sup>. Vous êtes une très belle équipe même si y mettre les pieds peut être un poil salissant (hein Célia et Valentine ?). Bien que j'aie dû changer 2 fois par jour de t-shirt à chaque VVC ou drain ou de scope qui sonne dans tous les sens, vous m'avez bien rassuré dans ces moments-là. Remerciements chaleureux au Pr Vergnenegre, Dr Egenod et Dr Simonneau qui m'auront permis d'être un peu pneumologue sur les bords. Si jamais il y a une vacation d'endoscopie qui se libère, vous avez mon numéro.

Au **service d'anatomopathologie et de la plateforme génétique moléculaire des cancers**, aux techniciens, aux agents, aux pathologistes avec Pr Duchesne, Pr Labrousse, Dr Belle Mbou, Dr Charissoux, Dr Delage, Dr Gerome, Dr Guyot, Dr Fermeaux et Dr Pommepuy qui y officient. Merci pour la transmission de votre savoir pléthorique et votre indulgence vis-à-vis de mes talents de « cuisinier ». Ça a été un très grand plaisir de partager ces moments avec vous, vous êtes une super équipe. Mention particulière au Dr Perani que je remercie pour ta bonne humeur et ton aide à la bonne compréhension de toutes ces altérations génétiques.

## A ma famille

A **Maman et Papa**, je ne serai pas là sans vous... L'abnégation de Maman et la rigueur de Papa notables dans vos travaux respectifs sont parmi bien d'autres de vos qualités que vous nous avez montrées à Hadrien et à moi. Nous nous devons de les perpétuer dans nos quotidiens et notre avenir. Mais la plus importante de toutes je pense, c'est votre amour inconditionnel pour vos enfants que vous n'avez cessé d'exprimer. Sachez qu'il est bien réciproque et qu'il nous porte. Merci pour tout.

A **Emilie**, tu peux définitivement constater que je ne galère pas seulement pendant nos premières rencontres où tu me faisais des « appels de phare ». Je n'ai pu voir l'avenir pendant toutes ces années que parce que tu en as fait partie. Au-delà d'une source de motivation que tu es à mes yeux, tu restes toujours une personne merveilleuse, brillante et empathique avec ton entourage et tes patients. C'est ce qui fait ton charme (ravageur), je suis très fier de toi et très heureux de t'accompagner au quotidien. Merci pour ce que tu es.

A **Hadrien**, mon frangin d'amour, tu es un vrai diable à tes heures perdues. Sans toi, la vie aurait été beaucoup moins marrante et je suis fier de t'avoir comme petit frère, de ton parcours et de ce que tu deviens au fil des années.

A **Nana et Daddy**, mes boussoles quotidiennes, votre sagesse et votre affection m'ont permis d'aller le plus loin dans mes projets, et portent le sceau de votre expérience. Notre relation n'a pas d'égal, je vous aime fort.

A **Joce**, un grand merci pour ton affection qui est partagée, ta générosité et ton accompagnement toutes ces années : à chaque rentrée scolaire, à chaque moment, tu m'as évité bien des pleurs.

A **Michèle**, qui me surveille depuis L'Union, merci d'être toujours présente et pour ta bienveillance.

A **Mamie et Papi**, qui sont partis trop tôt pour voir tous ces projets... Prenez soin de vous, je pense fort à vous, je sais que vous n'êtes jamais loin.

A **Paola, Yves, Graziella, Robert, Mathieu, Marie, Quentin, Céline, Paul** (ainsi qu'à vos moitiés et enfants), je vous remercie beaucoup pour votre soutien, votre intérêt à la réussite de chacun de vos enfants/nièces/neveux/frères/sœurs... Vous êtes ma famille si précieuse.

A **Phil et Lisou** ainsi que vos familles respectives, je suis très heureux d'avoir pu vous rencontrer, vous partagez de très belles valeurs et c'est un plaisir de vivre tous ces moments avec vous qu'ils soient passés, présents ou futurs.

A **Phanou/Philippe, Pascal/Caro et leurs enfants Ombeline, Auriabelle, Hildwin ainsi que Louise et Gaïa**, je vous remercie et suis très reconnaissant pour votre soutien indéfectible, votre rayonnement toutes ces années lors de nos rencontres ainsi que vos bons conseils pour avancer sur le plan scolaire et professionnel.

A **Cécile, Christophe, Mathis et à Morgan**. Merci pour votre accompagnement et vos pensées. Villefranche-Sur-Saône garde une grande place dans mon cœur. J'ai une pensée pour mon filleul qui grandit bien vite. Je vous souhaite joie et réussite dans tout ce que vous entreprendrez.

A **Michelle, Bruno et Charlotte Lassalle**, merci à vous d'être toujours présents depuis toutes ces années.

A **Juju et Sullie** : pour les pauses croquettes obligatoires pendant mes révisions, Juju pour me montrer (à ta manière) quel bouquin je devais bosser, Sullie parce que tu resteras à tout jamais ma 1ère petite (bouboule de poils). Quand vous me permettrez de vous faire des câlins de remerciements, vous me ferez signe.

### A mes amis

A **Adrien, Bastien, Charlotte, Chloé, Claire, Marie et Maxime**, merci de m'avoir fait une place parmi vous il y'a 12 ans de cela. Vous m'avez toujours porté, parfois dans la douleur notamment quand le taux d'OH était un poil trop élevé. Vous gardez une place toute particulière au sein de mes amis d'enfance.

A **Bertille**, merci pour ta joie immesurable qui nous a accompagnés partout à Bordeaux ou à Limoges, la preuve : je n'ai jamais trouvé une personne plus « trippée » que toi devant un paquet de biscuits sans gluten ou une hotte de chimiothérapies.

A **Charlie, Mathieu, Camille et Alice**, merci à vous de nous accompagner dans cette folle aventure qu'est la médecine. Vous formez une très très belle famille, on prendra des conseils pour le futur.

A **Jordan**, merci d'être un fidèle acolyte en médecine, un frère. Nous avons vécu beaucoup d'obstacles et de combats mais je te dois beaucoup dans cette réussite qu'on symbolisera par cette finale de Coupe du Monde de football 2018 vécue à deux au fond d'un bled indien en pleine mousson. Ça n'a pas de prix.

A **Marie et Yann**, pour le beau quatuor avec Bertille quand il s'agissait de faire la fête à Arcachon ou en amphithéâtre.

A **Maxime et Alice**, pour être des soutiens de longue date, nos soirées débats interminables sur divers sujets farfelus. Mon préféré reste celui de la place du féminisme et Alice je te laisse compléter cette phrase.

A **Xavier**, merci d'être toujours là, tu es un brillant ingénieur et je te souhaite la plus belle des carrières. A nos délires depuis le collège et notre complicité, je compenserai ma très lente réactivité aux messages quand tu te ramèneras sur Limoges.

### A mes co-internes et aussi amis :

A **Amélie, Iman, Lola, Mathieu, Romain et Sébastien (Laura même si tu étais à Brive...)** qui m'ont fait comprendre que l'anapath ne déconnaît pas qu'avec le formol... des mercis tout particuliers pour votre accueil, j'ai bien hâte de continuer à travailler avec vous.

A **Clara**, mon binôme radiothérapeute de feu.

A **Damien, Kenny, Nathan et Inès** que j'ai hâte de mieux connaître.

A **Freddy**, pour ton accompagnement et ta dévotion afin de permettre aux limougeauds de faire figure à l'ASIO.

A **Isma**, pour tes enseignements professoraux en tout point dont la Formule 1 et le frère d'arme que tu es en oncologie et en dehors

A **Kim**, pour ta gentillesse, ta bienveillance et les recos de séno entre 2 duels Yu Gi Oh.

A **Léna**, qui nous évite de développer des résistances aux antibiotiques.

A **Lisa**, qui tente toujours de vendre Paris comme une ville agréable pour y vivre (c'est non).

A **Margaux**, la force cachée de l'oncologie (notamment le soir).

A **Marie et Elsa**, mes 2 princesses qui me manquent beaucoup : Marie, tu es un vrai diable de Tazmanie caché (qui plus est castelroussine) mais avec un cœur généreux très présent. Elsa, tu es une vraie maman ourse qui nous guide dans toutes les galères, les VVC, les endoscopies, les drains et j'en passe... Merci beaucoup à toutes les deux.

A **Morgane**, pour tes explications didactiques sur l'efficacité des laxatifs (et en anglais LV1 s'il vous plaît).

A **Nicolas D**, pour le serial trader radioactif que tu es.

A **Nicolas R**, pour ta camaraderie et les bienfaits méconnus du dentifrice.

A **Phoebe**, la mascotte plus intenable que Zoe.

A **Ran**, le discret.

A **Robin**, qui m'aura fait doser des trucs indosables jusqu'alors, tu resteras à tout jamais dans mes surrénales.

A **Romain, Anne-Lise, Auriane, Solène**, vous êtes le futur chaleureux et prometteur de la pneumologie. Je compte sur vous, vous êtes au top.

A **Romane**, qui est la super Roxane de l'hémato.

A **Sandra**, nos soirées/nos différents stages et la maman (différence d'âge oblige) d'arme que tu es.

A **Sophia**, la plus calme et sereine en RCP limougeaude.

A **Yanis**, pour ton savoir remarquable et ton rire machiavélique à chacune de mes idées foireuses.

A **Zoé**, si t'arrives déjà à lire ces remerciements à 23h c'est un début, tu restes ma partner in alcohol la plus faible.

### **Remerciements particuliers :**

Aux ARCs (**Corinne, Eloise, Lynda, Sarah ...**) et à la recherche clinique, merci de votre indulgence envers nos bêtises.

A **Camille**, pour la belle personne que tu es.

A la Coloqueuille (**Sonia, Estelle, Julie, Jules, Florence**, les puces) dans une maison aussi correcte qu'une tente bas de gamme après un WE d'intégration.

Au **Dr Grimaud** pour ton attention, ta bienveillance et ton précieux soutien à travers nos échanges et ton retour d'expérience. Cela m'a bien guidé pendant toutes ces longues années d'études et je t'en remercie sincèrement.

Au **Dr Rispal**, pour votre accompagnement dès le début de mes études et la transmission de votre savoir.

A **Marie Lavenant**, merci beaucoup pour votre contribution importante à ce projet. Il n'a pu voir le jour qu'avec votre soutien et votre réactivité.

A **Marion Bigas**, pour la super IPA que tu es

Aux pharmaciens : **Lucille, Soline, Paul, Stéphanie, Julien, Valentin** (bonne route !) et leur expertise qui m'ont éclairé sur chaque incertitude et m'ont évité de ruiner l'hôpital (ou du moins encore plus).

La **neurologie** (ma 2e famille par alliance), je ne comprends toujours rien à votre spécialité de furieux mais vous m'êtes très sympathiques.

A **Sébastien et Anaëlle**, pour rassurer nos patients.

A **Sophie**, un énorme merci pour ton coup de main sur ce travail (et l'ensemble de mes études ou encore les projets futurs...), ce calendrier millimétré (bien sur respecté à la lettre comme tu as pu le constater) que tu m'as dessiné et SURTOUT ta patience avec moi et mes 30000 requêtes.

A **Teeva**, pour le gain de confiance que tu m'as apporté lors de ces consultations tests. Je te remercie beaucoup pour ton travail si louable.

A **mon Thomas et Jean-Baptiste**, qui prouvent que les radiologues ont un cœur.

### **Remerciements généraux**

A **mes co-internes limougeauds** dans l'ensemble (je ne peux pas tous vous citer car vous êtes nombreux mais je vous aime beaucoup, le cœur y est).

Aux **externes** pour leur travail, leur investissement, assez peu reconnu pour certains. Vous m'avez permis de voir la lumière du jour...

Aux **patients** pour leur confiance et leur bienveillance. Je me permets d'avoir une pensée particulière pour L. que j'ai rencontrée lors de mes stages et lors de mon examen validant. Votre courage rayonnant à travers votre sourire et la richesse de nos échanges m'ont conforté dans l'idée que notre travail ne se résume pas qu'à la perpétuelle recherche de remèdes mais aussi à accompagner, à échanger, à écouter...

A **la ville de Limoges** pour son accueil, sa gastronomie, sa verdure et accessoirement son architecture pittoresque, sa météo tropicale et son ouverture au niveau (inter)national.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APC	Adenomatous Polyposis Coli
AIP	Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein
ARN	Acide Ribonucléique
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BARD1	BRCA1 Associated RING Domain 1
BAP1	BRCA1-Associated Protein 1
BER	Base Excision Repair (réparation par excision de base)
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
BRCA	BReast Cancer
BRIP1	BRCA1 Interacting Helicase 1
CaPLa	Cancer Prédispositions Limousin Aquitaine
CA125	Cancer Antigen 125
CDH1	Cadherin 1
CDKN1B/2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B or 2A
CDK4	Cyclin Dependent Kinase 4
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ddNTPs	Didésoxyribonucléotides
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator
DSBs	Double Strand Breaks
EPAS1	Endothelial PAS Domain Protein 1
EPCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule
ESMO	European Society for Medical Oncology (société européenne de l'oncologie médicale)
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
Erb-B	Erythroblastic leukemia viral oncogene
FANC	Fanconi Anemia Complementation Group
FAR	Femmes À Risque
FH	Fumarate Hydratase

FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FLCN	Folliculin
gBRCA	BRCA muté au niveau germlinal/constitutionnel
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HBOC	Hereditary Breast and Ovarian Cancer (cancer héréditaire du sein et de l'ovaire)
HR	Homologous Recombinaison (recombinaison homologue)
HRD/HRP	Homologous Recombinaison Deficiente/Proficiente
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCa	INstitut du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LZTR1	Leucine Zipper Like Post Translational Regulator 1
MAX	MYC Associated Factor X
MC1R	Melanocortin 1 Receptor
MEN1	Menin 1
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
MDM2	Murine Double Minute 2
MITF	Melanocyte Inducing Transcription Factor
MLH1	MutL Homolog 1
MMR	MisMatch Repair (réparation des mésappariements)
(m)OS	(Median) Overall Survival (médiane de survie générale)
(m)PFS	(Median) Progression Free Survival (médiane de survie sans progression)
MSH2/MSH6	MutS Homolog 2 or 6
MUTYH	MutY DNA Glycosylase
MYC	Myelocytomatosis oncogene
NBN	Nibrin
NER	Nucleotide Excision Repair (réparation par excision de base)
NF1/NF2	Neurofibromin 1 or 2
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-Generation Sequencing (nouvelle technique de séquençage)
NHEJ	Non-Homologous End Joining (recombinaison non-homologue)
NTHL1	Nth Like DNA Glycosylase 1

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PALB2	Partner And Localizer of BRCA2
PARPi	PARP inhibitor (inhibiteur de PARP, Poly ADP-ribose Polymerase)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PMS2	PMS1 Homolog 2
POLD1	DNA Polymerase Delta 1
POLE	DNA Polymerase Epsilon
PPS	Plan Personnalisé de Soins
PSA	Prostate Specific Antigen
PTCH1/PTCH2	Patched 1 or 2
PTEN	Phosphatase And Tensin Homolog
p53	Tumor protein p53 (ou TP53)
RAD51C/ RAD51D	RAD51 Recombinase
RB	Retinoblastoma protein
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RET	Rearranged During Transfection
RH/RE+/RE-	Récepteurs hormonaux, Récepteurs aux oestrogènes positifs ou négatifs
sBRCA	BRCA muté au niveau somatique
SBR EE	Scarff-Bloom-Richardson Elston Ellis
SDH	Succinate Dehydrogenase
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator (modulateur sélectif des récepteurs à l'oestrogène)
SMARCB1	SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily B , Member 1
SMARCE1	SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily E, Member 1
SPRED1	Sprouty Related EVH1 Domain Containing 1
STK11	Serine/Threonine Kinase 11
STIC	Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma
SUFU	SUFU Negative Regulator Of Hedgehog Signaling
SSBs	Single Strand Breaks

TCGA	The Cancer Genome Atlas program
TMEN127	Transmembrane Protein 127
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von Hippel Lindau
wtBRCA	Wild-type BRCA (BRCA non muté)

## Table des matières

Introduction .....	29
I. Généralités.....	30
I.1. Carcinogénèse .....	30
I.2. Syndrome de prédisposition génétique .....	36
I.3. Oncogénétique .....	37
I.3.1. 1 <sup>ère</sup> consultation d'oncogénétique.....	39
I.3.2. Consultation de suivi oncogénétique .....	43
I.4. Nouvelles techniques de séquençage (NGS) .....	43
I.5. Gènes BRCA1, 2 et PALB2.....	45
I.5.1. BRCA.....	45
I.5.2. PALB2 .....	47
I.6. Prévention chez les patients BRCA et PALB2 mutés .....	48
I.6.1. La prévention primaire .....	48
I.6.1.1. Facteurs de risque globaux.....	48
I.6.1.2. Facteurs influents pendant le suivi prophylactique .....	50
I.6.2. La prévention secondaire .....	51
I.6.3. La prévention tertiaire.....	51
I.7. Suivi chez les patients BRCA et PALB2 mutés.....	52
I.8. Cancer du sein et de l'ovaire chez les patientes BRCA et PALB2 mutés .....	57
I.8.1. Cancer du sein .....	57
I.8.2. Cancer de l'ovaire.....	58
I.9. Prises en charge spécifiques en cas de cancers BRCA ou PALB2 mutés .....	59
I.9.1. PARPi dans le cancer du sein BRCA muté .....	60
I.9.2. PARPi dans le cancer de l'ovaire BRCA muté .....	61
I.9.3. PARPi dans le cancer du sein et de l'ovaire PALB2 muté .....	62
I.9.4. Spécificité des autres cancers BRCA mutés .....	62
I.9.4.1. Le cancer de la prostate BRCA muté.....	62
I.9.4.2. Le cancer du pancréas BRCA muté.....	63
II. Matériels et méthodes.....	64
II.1. Objectifs de la thèse.....	64
II.2. Réalisation d'un dépliant.....	64
II.3. Étude statistique du suivi prophylactique BRCA1/2 et PALB2 au CHU de Limoges ..	65
II.3.1. Données recueillies .....	65
II.3.2. Analyse statistique.....	66
II.3.3. Résultats.....	66
II.3.3.1. Analyse du suivi prophylactique de la population globale (Analyse 1).....	66
II.3.3.2. Analyse de la chirurgie prophylactique dans le sous-groupe des patientes mutées (Analyse 2) .....	71
III. Discussion.....	77
III.1. Analyse du suivi en population globale .....	77
III.2. Analyse des chirurgies prophylactiques chez les femmes BRCA/PALB2 mutés .....	78
III.3. Points forts et limites de cette étude .....	79
Conclusion .....	81
Références bibliographiques .....	82

Annexes .....	96
Serment d'Hippocrate .....	103

## Table des illustrations

---

<b>Figure 1.</b> Hallmarks of Cancer .....	30
<b>Figure 2.</b> Les différentes voies de réparation de l'ADN mises en jeu lors d'un mécanisme de carcinogénèse.....	34
<b>Figure 3.</b> Schéma du fonctionnement de la recombinaison homologue .....	35
<b>Figure 4.</b> Parcours global des cas index et apparentés en oncogénétique (20).....	42
<b>Figure 5.</b> Exemple d'amplification d'une technique de NGS (Illumina) .....	44

## Table des tableaux

---

<b>Tableau 1.</b> Tableau avec exemples d'oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs et gènes codant pour la réparation de l'ADN.....	32
<b>Tableau 2.</b> Tableau des risques cumulés de cancer du sein et de l'ovaire selon l'âge et le gène .....	46
<b>Tableau 3.</b> Suivi prophylactique des patientes BRCA muté (17,92) .....	52
<b>Tableau 4.</b> Suivi prophylactique des patients BRCA muté.....	56
<b>Tableau 5.</b> Classification histo-moléculaire des tumeurs du sein.....	58
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques principales de la population étudiée dans l'Analyse 1 (N = 208) .....	67
<b>Tableau 7.</b> Caractéristiques principales des patients atteints d'un cancer dans la population étudiée de l'Analyse 1 (N = 101).....	69
<b>Tableau 8.</b> Analyse du suivi prophylactique (Analyse 1).....	71
<b>Tableau 9.</b> Caractéristiques principales de la population étudiée dans l'Analyse 2 (N = 138) .....	72
<b>Tableau 10.</b> Caractéristiques principales des patientes atteintes d'un cancer dans la population étudiée de l'Analyse 2 (N = 74) .....	74
<b>Tableau 11.</b> Analyse de la chirurgie prophylactique (analyse 2).....	76

## Introduction

---

Les formes familiales de cancer représentent 5 à 10% de l'ensemble des cancers (1). BRCA1, BRCA2 et PALB2 sont trois gènes (portion d'ADN) impliqués dans la réparation de l'ADN qui peuvent conférer un risque de développer une forme familiale de cancer lorsqu'ils sont mutés. Ils ont été mis en évidence dans les années 90 devant la recrudescence de cas de cancers du sein dans certaines familles. Ils font partie des gènes les plus fréquents et les plus recherchés en oncogénétique (2). Via les différentes études réalisées chez les femmes porteuses d'altérations de ces gènes, des recommandations sur le suivi et des thérapies innovantes ont pu être mises au point au fil des années.

Aujourd'hui, c'est dans ce contexte prometteur que ces gènes font l'objet d'une demande croissante de recherches des mutations au sein de la tumeur (3). Quand un cancer est diagnostiqué ou a posteriori, selon ses caractéristiques immuno-histologiques et celles du patient, nous avons la possibilité d'extraire et d'analyser l'ADN tumoral et de faire le diagnostic d'une altération génétique somatique. La législation française a été revue en 2021 via la loi de bioéthique pour répondre aux nouveaux enjeux de l'oncogénétique. Ainsi, l'article 34 de la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 demande aux médecins prescripteurs de ces analyses de prévenir les patients d'une consultation d'oncogénétique qui peut lui être proposée en cas de mutation somatique retrouvée dans la tumeur (4). L'objectif de cette consultation est de proposer un test sanguin et/ou salivaire pour rechercher si l'altération génétique propre à la tumeur est présente dans l'ensemble des cellules du corps (altération constitutionnelle), potentiellement transmissible aux générations suivantes. Cette loi a donc débouché sur un accroissement du nombre de consultations et sur une sécurisation du parcours des patients pour que ceux-ci ne soient pas perdus de vue si une mutation somatique est découverte. Cette démarche est faite dans un intérêt théranostique pour le patient et pré-symptomatique pour les individus indemnes de sa famille.

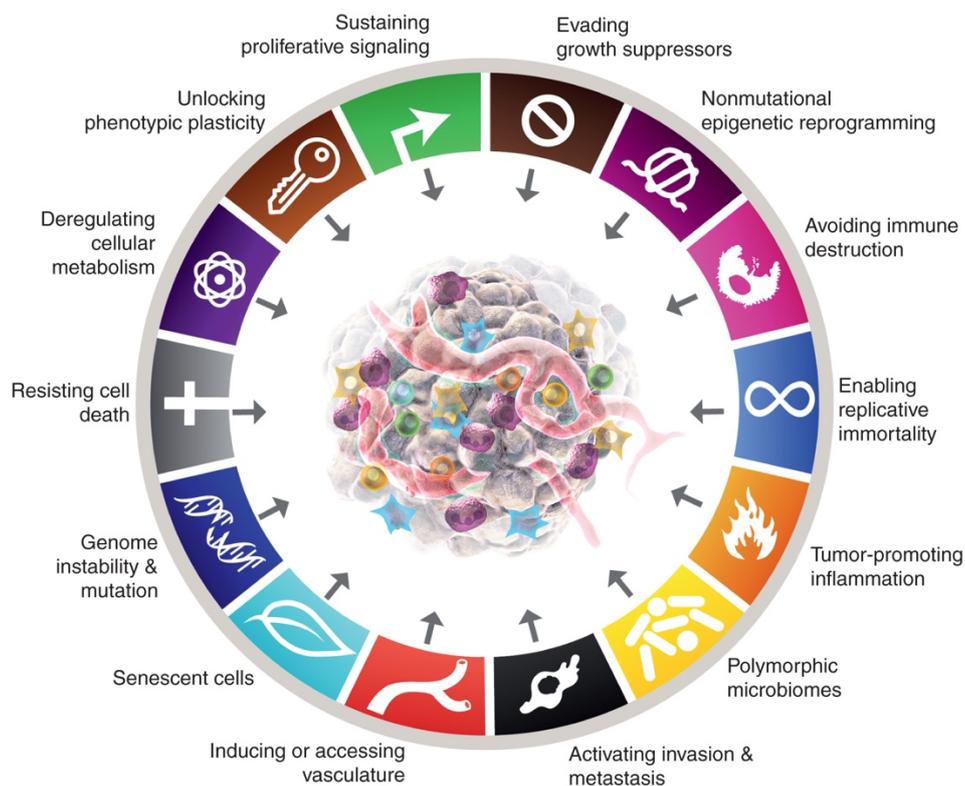
En 2023, le Dr Veyrune a mis en avant, dans son travail, l'importance de l'information transmise aux patients et indirectement aux médecins traitants, acteurs essentiels dans la prise en charge de ces patients. Ce travail a mis en lumière l'importance de leur transmettre les dernières recommandations et modalités du suivi car beaucoup d'entre eux ont révélé ne pas retrouver de source fiable. Or, ils sont quasi tous confrontés dans leur pratique à des patients à risque. S'assurer d'un meilleur accompagnement pour les patients et une meilleure transmission de ces informations pourraient se faire via un dépliant ou un carnet de suivi, formats auxquels les médecins généralistes interrogés sont sensibles (5).

**Nous allons donc, via ce travail, explorer les différentes recommandations émises par nos sociétés savantes et la réalité de la pratique dans notre centre du CHU de Limoges. Il en émanera un dépliant dont l'objectif est de consolider les informations importantes délivrées aux patientes et patients concernant leur suivi.**

# I. Généralités

## I.1. Carcinogénèse

Dans l'organisme, les cellules ont différents stades de différenciation. Dès notre naissance, elles ont la capacité de se répliquer de telle sorte qu'elles puissent à la fin assurer la fonction de l'organe principal qu'elles constituent. La réplication est régulée par des protéines et des récepteurs, eux-mêmes codés par l'ADN. Ce processus peut être dysfonctionnel si, en amont, l'ADN est lui-même altéré, c'est-à-dire touché par des modifications appelées « mutations ». Une tumeur se forme à partir de cellules qui se répliquent de façon anarchique et qui vont ainsi léser l'organe à proximité/au sein duquel elles peuvent dépendre. A la fin des années 1990 et au début des années 2000, il a été décrit par Hanahan des biomarqueurs pour regrouper et détailler l'ensemble des mécanismes constituant la carcinogénèse et le processus métastatique. L'objectif, en plus de comprendre la carcinogénèse, est aussi d'étudier de potentielles cibles thérapeutiques. Ces biomarqueurs ont progressivement été mis à jour en 2011 et 2022 (6–8).



**Figure 1.** Hallmarks of Cancer

Source: *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*, Hanahan, 2022 (8)

Hanahan et al ont décrit notamment des biomarqueurs ayant un impact sur le génome et sur le maintien de sa stabilité dès la mise à jour de 2011. Pendant la multiplication des cellules, le génome, qui représente le patrimoine génétique, doit être répliqué pour obtenir 2 copies (1 pour chaque cellule). Ceci correspond à la mitose, une des phases du cycle cellulaire. Durant cette mitose, des protéines vont permettre la formation d'une nouvelle copie de l'ADN. Ces protéines peuvent commettre des erreurs pendant la réplication et remplacer des nucléotides (l'unité de base d'un ADN) par d'autres nucléotides et ainsi créer des mutations. Ces mutations sont aléatoires, il en existe différentes sortes : substitution, délétion et insertion. En fonction de celles-ci, étant donné que le code génétique est universel et invariable, les protéines synthétisées qui en découlent voient leur fonction principale modifiée, dégradée ou potentialisée.

Les mutations peuvent se retrouver dans toutes les cellules du corps du fait de leur présence dans les gamètes dont l'individu est issu. Ces mutations sont donc transmissibles à la descendance dans la mesure où elles sont également présentes dans les propres gamètes de l'individu. Elles peuvent être mises en évidence de manière peu invasive, classiquement sur ADN leucocytaire issu d'un prélèvement sanguin. Elles peuvent également être détectées dans les tissus tumoraux : ce sont les mutations constitutionnelles.

Ces mutations peuvent aussi se développer exclusivement au sein des cellules tumorales, expliquer en partie son développement et trouver leur origine dans des facteurs lésionnels de l'ADN (irradiations, stress oxydatif...) : ce sont les mutations somatiques.

Selon la localisation des mutations dans l'ADN (gènes altérés), les protéines touchées ne sont pas les mêmes. Lorsque que l'on se concentre sur les mutations tumorales, on recherche notamment 3 types de gènes mis en jeu dans la carcinogénèse (9) :

- Les oncogènes : ils codent pour des protéines qui, quand ces gènes sont mutés, vont favoriser la prolifération cellulaire.
- Les gènes suppresseurs de tumeur : ils codent pour des protéines qui répriment le mécanisme de prolifération et empêchent ainsi la cellule d'avoir une activité tumorale.
- Les gènes du système de réparation de l'ADN : les protéines codées par ceux-ci permettent de réparer les erreurs engendrées dans la synthèse de l'ADN et ainsi éviter l'accumulation de mutations.

**Tableau 1.** Tableau avec exemples d'oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs et gènes codant pour la réparation de l'ADN

Type du gène	Nom du gène	Fonction	Cancers associés
<b>Oncogènes</b>	PDGF	Facteur de croissance	Gliome
	erb-B	Récepteur de facteur de croissance	Glioblastome, cancer du sein
	erb-B2 (HER-2/neu)	Récepteur de facteur de croissance	Cancer du sein, glandes salivaires, ovaire
	RET	Récepteur de facteur de croissance	Cancer de la thyroïde
	RAS	Signalisation cellulaire	Cancer du poumon, ovaire, côlon, pancréas
	MYC	Facteur de transcription	Leucémies, cancer du sein, estomac, poumon
	MDM2	Antagoniste de p53	Sarcomes
<b>Gènes suppresseurs de tumeur</b>	APC	Inhibe la division cellulaire	Cancer du côlon, estomac
	NF1	Inhibe la protéine Ras	Neurofibrome, phéochromocytome, leucémie myéloïde
	RB	Régulateur négatif du cycle cellulaire	Rétinoblastome, ostéosarcome, vessie, poumon, sein
	p53	Interrompt la division cellulaire	Divers cancers
<b>Réparation de l'ADN</b>	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Système de réparation des mésappariements de l'ADN	Cancer colorectal héréditaire
	BRCA-1, BRCA-2, PALB2, RAD51, CHEK2, ATM	Réparation des cassures doubles brins de l'ADN	Cancer du sein, ovaire

Sources : ENS Lyon <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/dyna/dossiers-thematiques/le-cancer/suponco.htm>, Le Cancer

Il existe beaucoup de gènes pouvant participer au phénomène de carcinogénèse. Le Cancer Genome Atlas program (TCGA) a pour but de recenser une partie importante des altérations du génome (ADN), du transcriptome (ARN) ... qui expliquent les différences inter-organes et intra-organes des cancers ainsi que leurs implications en matière de thérapeutique (10).

Certains de ces gènes lorsqu'ils sont mutés au niveau constitutionnel vont conférer un syndrome de prédisposition génétique et ainsi les personnes qui les portent ont un risque supplémentaire de développer certains types de cancer. Tous les porteurs d'un gène de prédisposition génétique ne vont pas forcément développer une maladie et/ou un cancer de forme héréditaire. En somme, une mutation seule ne va pas être responsable de leur développement. D'autres facteurs biomoléculaires, génétiques et non génétiques sont nécessaires à la carcinogénèse comme par exemple l'épissage génétique, les conformations de la chromatine ou encore le microenvironnement tumoral (7,11).

Le fait qu'un des porteurs d'une altération d'un gène prédisposant aux cancers développe une tumeur et qu'un autre porteur de la même altération n'en développe pas ou ne serait-ce qu'une autre forme peut s'expliquer par la théorie de Knudson (12). Cette théorie du double évènement (« double hit ») repose sur le principe qu'une seule mutation ne suffit pas à développer une tumeur et qu'il faut un deuxième évènement pour le permettre. Ainsi, il serait nécessaire pour un patient porteur d'une mutation constitutionnelle d'un gène prédisposant aux cancers de développer d'autres mutations, cette fois-ci somatiques, pour engendrer la croissance d'une tumeur. Cela s'applique aux gènes suppresseurs de tumeur. Knudson a formulé cette hypothèse au travers de l'étude des rétinoblastomes en 1971.

La présence de facteurs exogènes ou facteurs de risque environnants peut donc jouer un rôle non négligeable entre chaque individu porteur de ces anomalies génétiques. Ces facteurs exogènes peuvent notamment engendrer une lésion de l'ADN au niveau des organes exposés à ces facteurs (rayons ultra-violet pour la peau, tabac pour le poumon). Si l'ADN est endommagé, il existe néanmoins plusieurs mécanismes permettant la réparation des erreurs qui se créent afin d'éviter de les perpétuer tout au long de sa réplication et participer au phénomène de carcinogénèse.

Ces mécanismes peuvent être classés selon leur action contre les cassures simples-brins (SSBs) ou les cassures doubles-brins (DSBs), lésions délétères pour l'ADN. Ils sont plus favorisés par certains facteurs que d'autres. Ils sont eux-aussi vulnérables et peuvent faire l'objet de mutations sur les gènes qui participent à leur fonctionnement via leurs protéines synthétisées.

On compte au moins 5 principaux mécanismes :

- La réparation par excision de base (Base Excision Repair, BER)
- La réparation par excision de nucléotide (Nucleotide Excision Repair, NER)
- La réparation des mésappariements (Mismatch Repair, MMR)
- La recombinaison homologue (Homologous Recombinaison, HR)
- La recombinaison non-homologue (Non-Homologous End Joining, NHEJ)



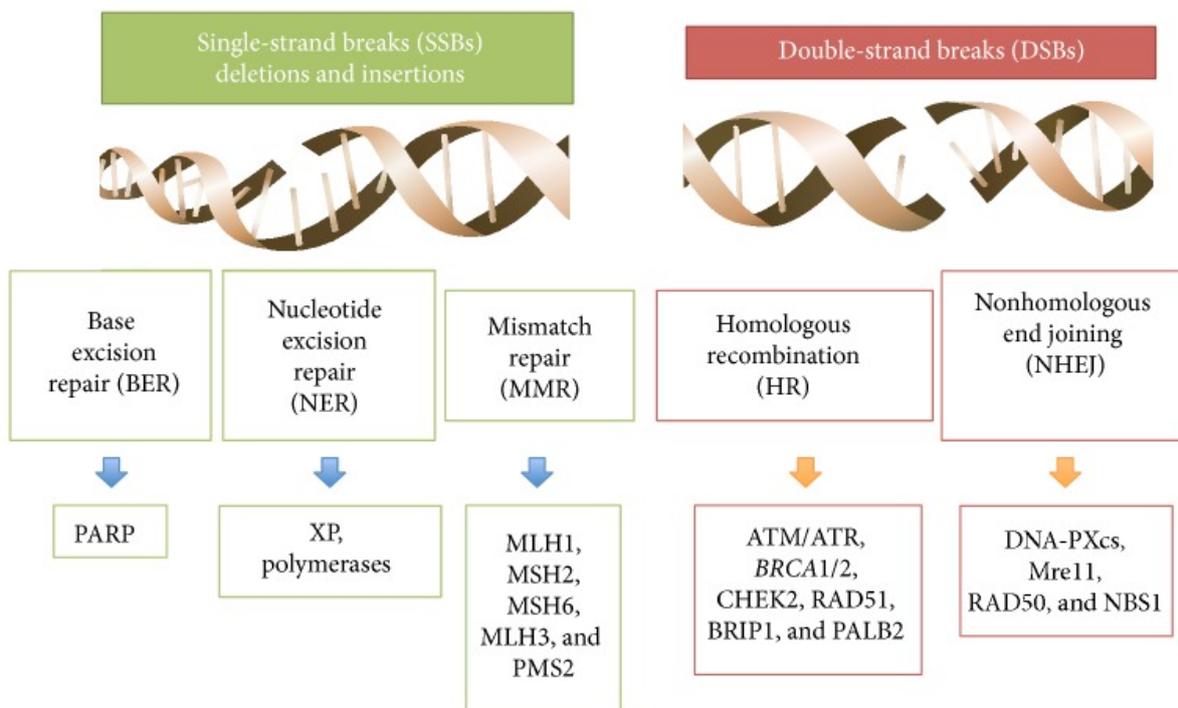
Les cassures doubles-brins sont les plus pourvoyeuses d'instabilité génomique, qui est particulièrement responsable de cytotoxicité. Les deux principaux mécanismes permettant la réparation de ces lésions sont la recombinaison homologue (HR) et non-homologue (NHEJ) :

- **La recombinaison homologue (HR)** va utiliser l'autre allèle (version d'un gène) de l'ADN afin de re-synthétiser la partie lésée conforme à la copie utilisée. On obtient alors une réparation quasi-identique.
- **La recombinaison non-homologue (NHEJ)** procède à une élévation de la fin du brin sans utiliser d'allèle ce qui est plus sensible aux erreurs génétiques.

BRCA1 et 2 ainsi que PALB2 codent pour des protéines participant à la recombinaison homologue. Ils vont créer des complexes avec d'autres protéines (BARD1, RAD51...) :

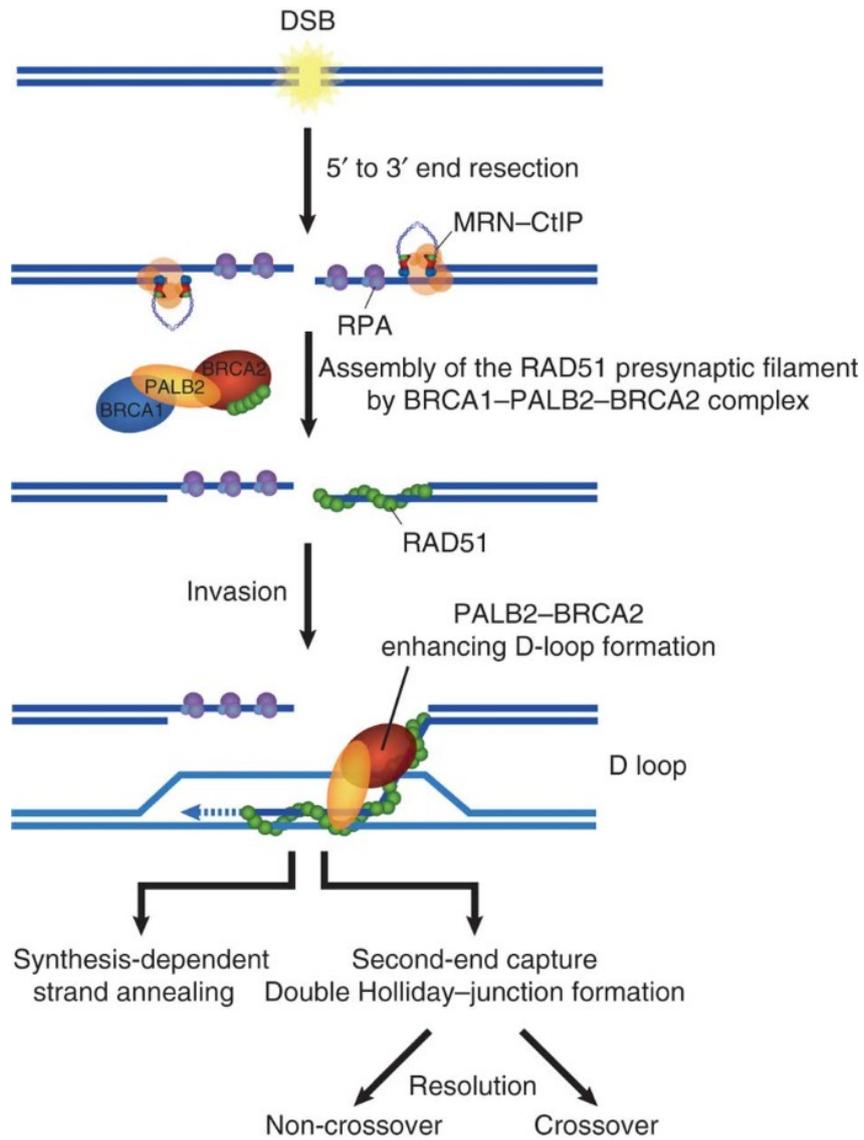
- **BRCA1** va contrôler le cycle cellulaire avec BARD1 pour que la réparation puisse se faire entre la réplication de l'ADN et la multiplication des cellules.
- **BRCA2** va s'associer avec RAD51 pour procéder à la recombinaison homologue et interagir avec l'ADN lésé.
- **PALB2** va réguler l'action de BRCA2.

Si un de ces 3 gènes est défaillant, la recombinaison homologue est déficiente et non fonctionnelle. La cellule va ensuite privilégier les autres voies de réparation dont l'utilisation de la recombinaison non homologue pour pouvoir réparer les cassures. Or, cette dernière faisant plus d'erreurs que la recombinaison homologue, cela peut engendrer des modifications de fonctions de protéines et donc induire une susceptibilité à la formation de tumeurs (13–15).



**Figure 2.** Les différentes voies de réparation de l'ADN mises en jeu lors d'un mécanisme de carcinogénèse

Source : Hereditary Ovarian Cancer: Not Only BRCA1 and 2 Genes (Toss et al., 2015) (13)



**Figure 3.** Schéma du fonctionnement de la recombinaison homologue

Source : Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination (Buisson et al, 2010) (16)

## I.2. Syndrome de prédisposition génétique

Les mutations héréditaires pouvant conférer un risque de développer une maladie, dont une maladie tumorale, ont été regroupées sous le terme de syndrome de prédisposition génétique. Ces différents syndromes ne vont pas conférer le même risque de développer un cancer dans un organe précis, ceci peut varier en fonction du gène touché définissant la notion de spectre tumoral.

**Tableau 2.** Tableau des principaux syndromes de prédisposition génétique et leurs gènes associés

Syndrome de prédisposition génétique	Panel de gènes associés
Syndrome sein-ovaire	BRCA1 et 2, PALB2, RAD51C et D, MLH1/MLH2/MSH6/PMS2, CDH1, EPCAM, TP53, PTEN
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
Adénomes hypophysaires familiaux	AIP
Cancer gastrique diffus familial	CDH1
Carcinome papillaire rénal héréditaire	FH, MET
Maladie de Cowden	PTEN, PIK3CA
Maladie de Fanconi	Groupe FANC
Maladie de Von Hippel-Lindau	VHL
Mélanome malin familial	CDKN2A, CDK4, MITF, BAP1, MC1R
Néoplasies endocriniennes	MEN1, RET, CDKN1B
Neurofibromatoses	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
Phéochromocytome-paragangliome héréditaire	Groupe SDH, TMEN127, MAX, EPAS1
Polyposes adénomateuses	APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1
Rétinoblastome	RB1
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	FLCN
Syndrome de Gorlin, médulloblastome	PTCH1, PTCH2, SUFU
Syndrome de Li-Fraumeni	TP53
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK11

Source : INCa Les prédispositions génétiques - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire (e-cancer.fr) (1))

Le syndrome sein-ovaire (appelé HBOC pour "Hereditary Breast and Ovarian Cancer") fait partie des syndromes de prédisposition génétique. Il entraîne un sur-risque pour la patiente d'être atteinte d'un cancer du sein et plus particulièrement une atteinte bilatérale et/ou à un jeune âge. Elle peut également développer plus fréquemment un cancer de l'ovaire unique ou associé à un cancer du sein. Ce syndrome HBOC dépend de deux gènes majeurs : BRCA1 et 2. Ce sont les deux premiers gènes à avoir été mis en évidence dans les cancers mammaires/ovariens héréditaires. Ils ne sont pas les seuls à majorer le risque de développer ces deux cancers mais ceux sont les plus retrouvés. Ils représentent à ce jour 1 personne sur 400 dans la population générale (17).

Avec les travaux sur BRCA et le développement en routine du diagnostic génétique, l'objectif est par ailleurs de rechercher d'autres gènes pouvant faire partie du syndrome sein-ovaire en analysant les cohortes du cancer du sein (18), mais aussi de l'ovaire (13).

Le Groupe Génétique et Cancer français a émis en 2018 une recommandation de recherche systématique de 11 gènes supplémentaires pour lesquels, il a été retrouvé un lien statistique valide bien défini selon les données scientifiques actuelles et une pertinence clinique (19). Au total, c'est un panel de 13 gènes avec leur fréquence au sein de la population générale (17) qui est recherché en cas d'histoire familiale évocatrice pendant une consultation d'oncogénétique :

- BRCA1 et 2 (1 personne sur 400)
- PALB2 (1 personne sur 3000)
- RAD51C et D (1 personne sur 5000)
- CDH1 (< 1 personne sur 10 000)
- TP53 (< 1 personne sur 10 000)
- PTEN (< 1 personne sur 10 000)
- MLH1/MSH2/MSH6/PMS2/EPCAM (syndrome de Lynch, 1 personne sur 300)

En fonction de ces gènes retrouvés, il sera discuté pour les patients et leurs apparentés porteurs de la mutation un suivi adapté selon les recommandations émises par le Groupe Génétique et Cancer et par les différents groupes de travaux. Ces recommandations évoluent en parallèle de l'avancée des recherches.

### **I.3. Oncogénétique**

L'oncogénétique est un domaine étroitement lié à l'oncologie, créé afin d'assurer un dépistage et un suivi particulier aux formes héréditaires de cancer, dont peuvent bénéficier le cercle familial et le patient lui-même. Ce dispositif est encadré en France, il concerne 146 sites de consultation en concertation avec 26 laboratoires disposés à analyser les tests génétiques (20).

En 2019, on compte 32 449 consultations de cas index et 12 628 apparentés sur l'ensemble du territoire avec plus de 9000 tests positifs retrouvant une anomalie génétique. A titre d'exemple, il y'a eu 871 consultations réalisées au CHU de Limoges. Environ  $\frac{3}{4}$  de ces

consultations d'oncogénétique sont réalisées dans le cadre du syndrome sein-ovaire sur l'ensemble de la France. Au total, on dénombre 2092 nouveaux cas identifiés porteurs d'une mutation de BRCA1, 2124 de BRCA2 et 364 de PALB2.

La genèse d'une médecine de précision permet à l'oncogénétique d'avoir une place prépondérante dans la prise en charge des patients atteints d'une forme héréditaire de cancer. L'accès aux consultations d'oncogénétique reste codifié, il s'agit de dépister ces formes héréditaires de cancer qui ne sont pas systématiquement diagnostiquées en même temps que le cancer lui-même. 5 à 10 % des cancers sont issus d'anomalies génétiques prédisposantes (20).

Le score d'Eisinger et al a permis de créer une base solide sur les caractéristiques familiales de dépistage oncogénétique à réaliser dans les syndromes seins-ovaires (21).

**Tableau 3. Score d'Eisinger (21)**

<b><u>Antécédents familiaux</u></b>	<b><u>Points</u></b>
Mutation BRCA1 ou 2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire chez une femme < 70 ans	3
<p>Les points peuvent être additionnés</p> <p>Le résultat est la somme de tous ces points et s'interprète de cette manière :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Score <math>\geq 5</math> : excellente indication à une consultation oncogénétique</li> <li>- Score 3 – 4 : indication possible</li> <li>- Score 1 – 2 : indication faible</li> </ul>	

Plus précisément, il existe le référentiel FAR (Femmes À Risque) rédigé par les Instituts Curie et Gustave Roussy qui indique, chez les femmes à risque de cancer du sein ou de l'ovaire, l'ensemble des critères ci-décrits devant mener à adresser le ou la patient(e) en consultation d'oncogénétique (22):

- 3 cas de cancer du sein dont un cas avant 60 ans chez des apparentés de 1er degré (ou 2eme degré si la transmission est paternelle) ;
- 2 cas de cancer du sein dont un cas avant 45-50 ans chez des apparentés de 1er degré (ou 2eme degré si la transmission est paternelle) ;
- 1 cas de cancer du sein et de l'ovaire chez des apparentés de 1er degré (ou 2eme degré si la transmission est paternelle) ;

- Adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal (hors tumeur borderline ou germinale) avant 76 ans, ou séreux de haut grade à tout âge et statut BRCA tumoral inconnu ou non réalisable ;
- Cancer du sein avant 41 ans ;
- Cancer du sein triple négatif avant 61 ans ;
- Cancer du sein chez l'homme à tout âge ;
- Cancer du sein bilatéral (1ère localisation avant 51 ans, ou autre atteinte triple négative à tout âge) ;
- Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (PTEN), syndrome de Li-Fraumeni (TP53), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (CDH1) ;
- Tumeurs primitives multiples (avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique) ;
- Identification d'une altération tumorale de BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D (sur toute tumeur).

La demande de consultation génétique se fait en urgence dans les situations suivantes car elle peut avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique de la patiente :

- Indication d'une mastectomie totale à la place d'un traitement conservateur si mutation ;
- Contre-indication relative de la radiothérapie si mutation TP53 ;
- Indication d'un inhibiteur de PARP au stade précoce et avancé si mutation BRCA.

### **I.3.1. 1<sup>ère</sup> consultation d'oncogénétique**

Cette consultation d'oncogénétique est effectuée soit par un médecin onco-généticien soit par un conseiller en génétique. Nous différencions 2 types de patients pouvant consulter en oncogénétique :

- Les cas index
- Les apparentés

Le cas index est défini comme étant le patient ayant développé des signes (cancer du sein, de l'ovaire...) et/ou symptômes, et dont l'histoire clinique et médicale permet de suspecter fortement une prédisposition génétique comme les critères listés ci-dessus. Dans un premier temps, il est possible de prescrire, en concertation avec le médecin pathologiste et le biologiste moléculaire, une demande de recherche d'une mutation somatique de la tumeur qui peut-être récemment prélevée mais aussi ré-analysée à distance selon l'évolution de l'histoire personnelle et familiale. Cette demande doit faire l'objet d'une délivrance de l'information par le médecin référent au patient que ce résultat, s'il est positif, peut faire l'objet d'une consultation oncogénétique selon l'article 34 de la loi de bioéthique n°2021-1017 du 2 août 2021 (4). Ce cas index sera adressé en consultation d'oncogénétique en suivant (23).

L'onco-généticien récupère les antécédents personnels et familiaux du patient et établit ainsi un arbre généalogique pour repérer les apparentés ayant de fortes probabilités de porter l'altération génétique. Ensuite, il est exposé au patient les différents syndromes de

prédisposition génétique pouvant être rattachés à son histoire familiale et personnelle. Il lui est proposé un test sanguin et/ou salivaire afin de rechercher les altérations génétiques diagnostiquées dans ces syndromes. S'il est porteur d'une mutation somatique, celle-ci sera de même recherchée au niveau constitutionnel. Il est nécessaire de détailler les risques d'avoir un test positif et d'aborder la question d'un suivi et de recommandations associées à ce test positif.

Enfin, il est obligatoire selon l'article 15 de la loi de bioéthique n° 2021-1017 du 2 août 2021 pour le cas index faisant un test génétique d'informer sa famille de la découverte d'une « *anomalie génétique pouvant être responsable une affection grave* ». S'il n'a pas la volonté ou la possibilité de le faire, il peut donner l'autorisation au conseiller/médecin d'oncogénétique de transmettre « *l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique sans dévoiler à ces personnes le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés* » (4). Les apparentés, en connaissance de l'existence d'une mutation familiale héréditaire, sont libres de procéder au dépistage de cette mutation lors d'une consultation d'oncogénétique. Mais avant de pouvoir la réaliser, il est impératif pour le cas index d'avoir eu une confirmation de la mutation dite constitutionnelle sur 2 prélèvements distincts.

Les apparentés correspondent à la famille du cas index les plus à risque d'exposition, définis selon l'arbre généalogique. Chez eux, la consultation s'apparente à celle du cas index à l'exception qu'ils sont plus fréquemment indemnes de toute pathologie tumorale : c'est ce qu'on appelle un diagnostic pré-symptomatique. Ce test génétique sera ciblé sur la mutation retrouvée, si accepté par l'apparenté après informations claires et détaillées de celui-ci.

Il est important dans les deux situations de recueillir beaucoup d'informations sur les patients reçus afin de modéliser au mieux la prise en charge de chacun d'entre eux, de proposer dans ce cadre-là un Plan Personnalisé de Soins (PPS) et d'adapter le discours en fonction de l'histoire familiale, du ressenti et des perceptions du patient (24,25).

Après la réalisation du test, il faut compter des délais allant jusqu'à quelques semaines (plus courts si recherche ciblée chez un apparenté) selon les chiffres de l'INCa en 2019 et 2020 (2) :

- 10 à 12 semaines pour un 1<sup>er</sup> rendez-vous en consultation d'oncogénétique pour les cas index. Il faut compter un délai d'obtention des résultats d'en moyenne 12 à 16 semaines.
- 8 semaines pour avoir un 1<sup>er</sup> rendez-vous en consultation d'oncogénétique pour les apparentés, avec un rendu moyen des résultats de 8 semaines.

Les résultats, si positifs, sont annoncés lors d'une nouvelle consultation afin d'énoncer les différents risques du port de la mutation concernée et les recommandations associées. Au CHU de Limoges, les comptes-rendus de résultat positif reprennent systématiquement ces risques et ces recommandations, adaptés à chaque patient.

Plusieurs freins peuvent néanmoins survenir en vue d'un test génétique. Vis-à-vis de l'obligation d'annonce de résultats positifs aux apparentés selon la loi de bioéthique (4), il y'a une bonne diffusion des résultats génétiques mais ils sont relativement mieux transmis aux femmes et filles de la famille (25,26).

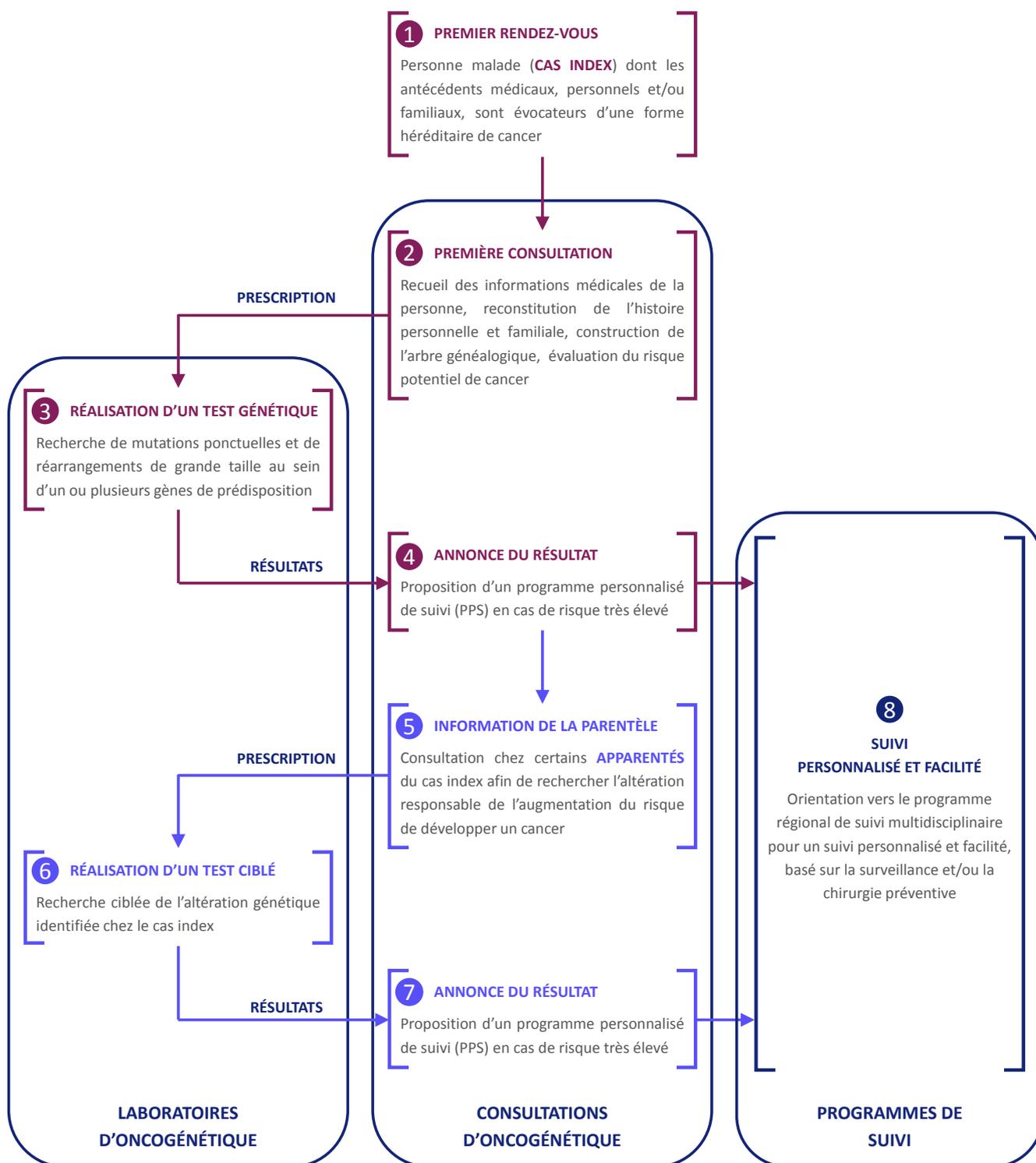
Nous retrouvons des difficultés dans la transmission et la poursuite du dépistage au sein des familles induites notamment par l'incompréhension de l'enjeu de ce test, la perception différente de ces enjeux ou encore des relations conflictuelles/perdus entre les membres (27).

Il est important de bien informer les cas index, voire de ne pas hésiter à proposer une consultation pour en rediscuter avec les cas apparentés et leur expliquer les tenants et aboutissants de cette prise en charge (28). L'option du contact direct par l'équipe génétique auprès des apparentés peut s'avérer plus efficace comparée à l'annonce des résultats par le patient à sa famille. Mais cela implique des coûts et des limites vis-à-vis du secret médical (29). Frey et al démontrent, en analysant plusieurs études américaines dans le cas de syndromes héréditaires tumoraux généraux, qu'environ 48% des apparentés procèdent à une consultation génétique suite à une sollicitation via l'équipe génétique ou via le cas index. Ce taux semble plus fréquent chez la femme que chez l'homme, et 41% procèdent au test génétique.

Pour expliquer le taux plus faible chez les cas index/apparentés de sexe masculin, il faut comprendre que les hommes pratiquent ce test plutôt pour le retentissement de la transmission sur la famille que pour leur propre risque de développer un cancer (30–32). Le risque majoré de développer un cancer chez la femme par rapport à l'homme dans le cadre de BRCA ou PALB2 peut induire une perception minorée du risque sauf dans le cas où il y'a une ou plusieurs histoires familiales de cancer du sein (33). Mais concernant l'intérêt de faire le test pour des raisons familiales, les hommes ayant des enfants et notamment des filles en sont les plus sensibles (31). Ainsi, il est nécessaire d'accompagner les hommes autant que les femmes dans la démarche d'autant plus que la perception du risque leur permet d'être plus actifs dans la prise en charge (34).

De manière générale, il faut prendre en compte que ce test, s'il est positif, peut générer de l'anxiété les premiers mois suivants celui-ci qu'on soit cas index ou apparenté. Dans la majorité des cas, cette anxiété se dissipe peu à peu à 6 mois (35–37). En ce qui concerne un résultat incertain, les patients semblent moins anxieux face à ce type de résultat que face à un résultat positif (38) en fonction de la manière dont il est présenté. En revanche, un test négatif provoque un impact bénéfique sur le bien-être psychologique des apparentés dès la consultation d'annonce (35).

Pour autant le test ne change pas la physionomie de l'anxiété si la patiente est déjà de personnalité anxieuse (37). Cette anxiété est retrouvée dans plusieurs études sur les patientes ayant été diagnostiquées d'une mutation d'un syndrome HBOC (39). Elle se concentre sur le risque de transmettre cette mutation à la descendance, le risque d'avoir un cancer et son pronostic, les décisions à prendre sur les chirurgies et le suivi (cf 1.7 Suivi chez les patients BRCA et PALB2 mutés) ou encore le risque d'en parler à sa famille (24,26,28).



**Figure 4.** Parcours global des cas index et apparentés en oncogénétique (20)

### **I.3.2. Consultation de suivi oncogénétique**

Les consultations de suivi d'oncogénétique permettent aux patients de pouvoir faire un point sur le suivi prophylactique recommandé dans le cadre de leur syndrome de prédisposition génétique. Il n'y a pas de recommandation clairement définie à leur sujet mais elles sont conseillées car elles permettent de reprendre les éléments du suivi et, grâce aux avancées de la science, de mettre à jour les nouvelles recommandations au fur et à mesure. Elles permettent aussi de reprendre l'arbre généalogique et de suivre d'autres apparentés au besoin. Comme pour les problématiques tumorales, il a été organisé en France dans les différentes régions, des réseaux d'oncogénétique proposant des PPS afin d'assurer ce suivi dans les meilleures conditions (40), comme le réseau FAR/PRED-IdF (Ile-de-France), CaPLA (Nouvelle-Aquitaine), GENECAL (Grand-Est), GENEPEY (Occitanie)...

Dans le cadre de BRCA ou PALB2 au CHU de Limoges, nous conseillons à nos patients de refaire le point en consultation d'oncogénétique tous les 5 à 10 ans en fonction de l'âge (voire plus tôt en cas de période de suivi charnière, par exemple en cas de chirurgie prophylactique à organiser). En Nouvelle-Aquitaine (anciennement Aquitaine, Poitou-Charentes et Limousin), les centres d'oncogénétique peuvent, au choix des patients, les inclure dans le réseau CaPLA qui assure un suivi BRCA/PALB2 muté et centralise les données de ce suivi pour l'adapter en fonction des différents temps et différentes données recueillies (41).

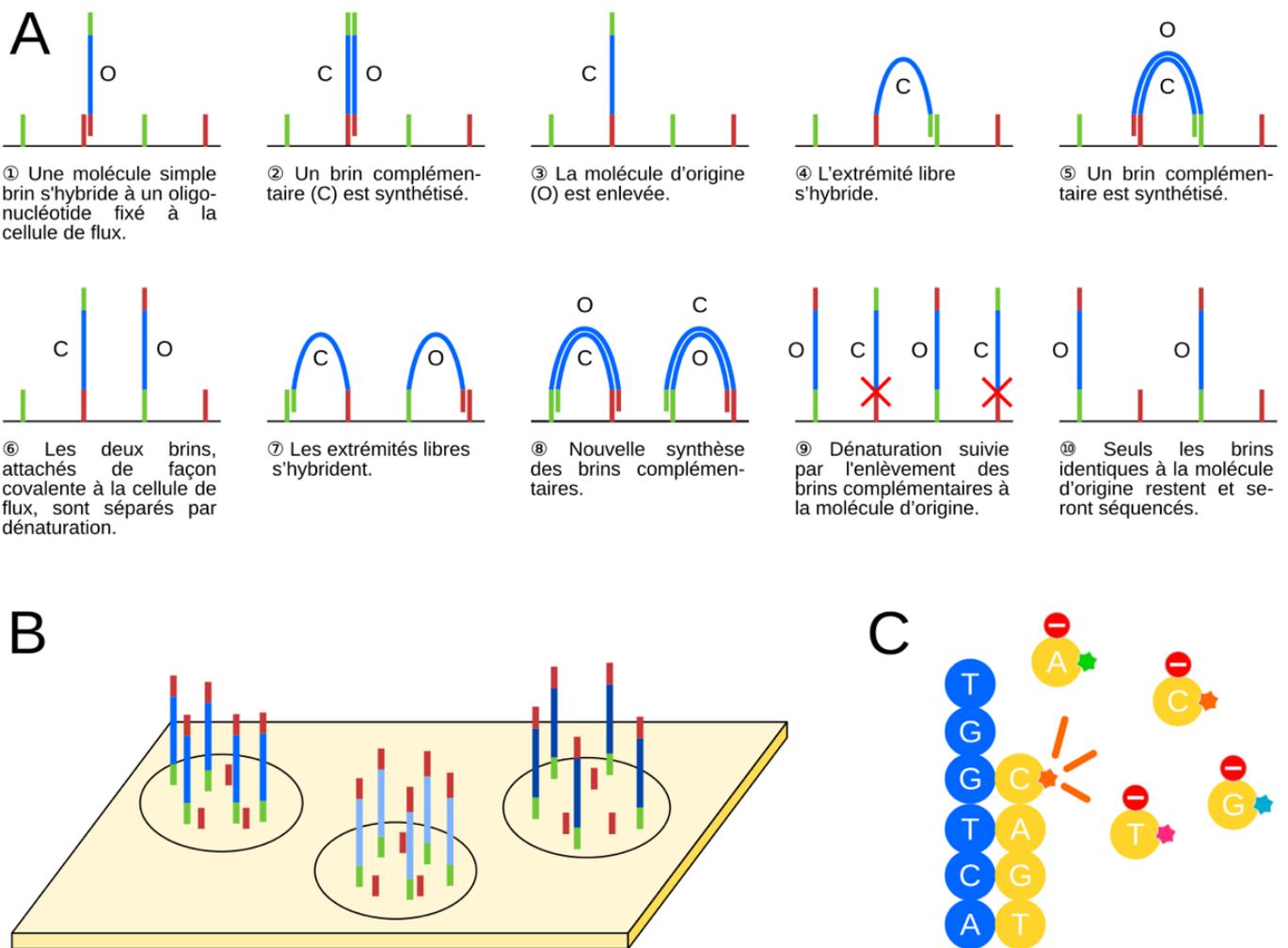
Enfin, bien qu'il puisse y avoir des tests négatifs ou retrouvant des variants de signification inconnue, il peut s'avérer pertinent de tester une nouvelle fois à l'avenir ces patients en fonction de l'avancée des recherches scientifiques sur les variants pathogènes du syndrome HBOC. De nouveaux variants peuvent être découverts et requalifiés comme pathogène (42).

### **I.4. Nouvelles techniques de séquençage (NGS)**

L'avènement de l'oncogénétique en France et dans le monde n'a pu avoir lieu qu'avec des technologies révolutionnaires de séquençage assurant le dépistage de masse par un gain de temps considérable : le NGS (Next Generation Sequencing). Le NGS a progressivement remplacé les anciennes techniques comme le Sanger créé en 1977 et référence jusqu'aux années 2000, permettant ainsi de réduire les délais entre consultation d'annonce et résultat du test (43).

Cette technique procède tout d'abord par une fragmentation de l'ADN puis sélectionne les fragments d'intérêt (hybridation par sonde magnétique puis capture par aimant par exemple) pour constituer une librairie. Elle est caractérisée par un index (barcode) propre à chaque individu séquencé. Cette librairie sera amplifiée afin d'être séquencée par la suite. Il y a plusieurs méthodes pour le séquençage : l'exemple d'Illumina consiste en l'incorporation de nucléotides fluorescents détectés par un système optique. Enfin, par le biais d'un système bioinformatique, les fragments sont alignés pour être lus. L'avantage de cette technique est de pouvoir séquencer parallèlement ces fragments et plusieurs patients en même temps, donc de gagner du temps sur le séquençage des gènes d'intérêt.

Le Sanger est différent avec l'incorporation de didéoxyribonucléotides (ddNTPs) fluorescents terminateurs de chaînes d'ADN afin de stopper l'élongation. Ce qui conduit à la production de fragments de différentes longueurs et variant d'un nucléotide, le dernier lu permettant de reconstituer la séquence par électrophorèse (44,45). Son point faible est de ne pas séquencer en parallèle d'autres fragments et d'autres patients.



**Figure 5.** Exemple d'amplification d'une technique de NGS (Illumina)

Source : Planet-Vie, <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/la-revolution-de-la-genomique-les-nouvelles-methodes-de> (45)

L'autre intérêt est de pouvoir dépister plus de mutations que ce soit des variants des gènes BRCA 1/2 ou d'autres gènes pouvant conférer eux-mêmes des prédispositions aux cancers (44). Ainsi, les patients pourront bénéficier de recommandations de suivi mais probablement moins développées que BRCA (46).

Le coût de cette méthode semble être maîtrisé progressivement devant la diffusion large et l'accès de moins en moins restreint des machines pouvant permettre ce type de séquençage (43). De plus, BRCA1 et BRCA2 sont 2 gènes longs donc coûteux et chronophages à séquencer avec l'ancienne technique du Sanger. Cette dernière a été complétée devant la sensibilité et spécificité semblables des 2 techniques (47). Il reste tout de même à nuancer le coût réel encore élevé de ces techniques en incluant la main d'œuvre ou encore les indications pour lesquelles ces NGS sont demandés. Ceci peut être un défi économique pour le système de santé et une source de disparités dans l'accessibilité (48,49).

En Europe, la société européenne de cancérologie médicale (ESMO) a créé le score ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) afin de prioriser ces analyses en fonction de l'intérêt thérapeutique et de la disponibilité de ceux-ci. De ce fait, BRCA1 et 2 font partie des techniques d'intérêt prioritaire (ESCAT I) avec des indications bien précises en routine pour bénéficier des thérapies innovantes dans le cancer de l'ovaire, du sein, de la prostate et du pancréas (50–54).

## I.5. Gènes BRCA1, 2 et PALB2

### I.5.1. BRCA

BRCA (BReast CAncer) est un ensemble de gènes faisant partie des syndromes de prédisposition génétique ayant été découverts en 1990 (BRCA1) et 1994 (BRCA2) par M.C King chez des patientes développant des formes héréditaires de cancer du sein. Ils ont été découverts conjointement dès l'initiation du Human Genome Project (55). Il en existe 2 :

- BRCA1 est situé sur le bras long du chromosome 17 (17q12.31), il contient 23 exons dont 22 codants et à ce jour environ 2000 variants pathologiques ont été retrouvés.
- BRCA2 est situé sur le bras long du chromosome 13 (13q13.1), il contient 27 exons dont 26 codants et environ 3000 variants pathologiques

Ils confèrent un risque majoré de développer des cancers du sein et de l'ovaire (BRCA2 concerne aussi le cancer de la prostate et du pancréas). Leur prévalence dans la population française est de 40 000 femmes soit 2 femmes sur 1000 (1,56).

À ce jour, le risque de développer un cancer entre 50 et 75 ans est de 49% pour BRCA1 et 43% pour BRCA2, ce risque est diminué à 9% après avoir pratiqué les 2 chirurgies de réduction de risque que sont la mastectomie bilatérale et l'annexectomie bilatérale (57).

Si nous regardons chaque cancer, le risque cumulé à 70-80 ans selon les études est de (58–60) :

- Sein :
  - o Chez les femmes : 72% pour BRCA1 et 69% pour BRCA2 ;
  - o Chez les hommes : 0,4 à 1,2 % pour BRCA1 et de 3,8 à 6,8% pour BRCA2 ;
- Ovaire : 44% pour BRCA1 et 17% pour BRCA2 ;
- Prostate : pas de différence significative pour BRCA1, 26,9% pour BRCA2 ;
- Pancréas : il varie de 2,3% à 3,0% pour les deux sexes et les deux mutations.

A noter que des associations avec le cancer de l'estomac (0,7% à 1,6% pour BRCA1 et 3,6% pour BRCA2), de l'œsophage et des voies biliaires sont débattues et toujours en cours d'investigations au vu des récentes associations significatives retrouvées et des potentiels traitements envisagés (14,58,61).

**Tableau 2.** Tableau des risques cumulés de cancer du sein et de l'ovaire selon l'âge et le gène

<b>Risque cumulé de cancer du sein</b>			
<u>Age (ans)</u>	<u>BRCA1</u>	<u>BRCA2</u>	<u>PALB2</u>
<u>21-30</u>	4% (2-7)	4% (2-9)	0,7% (0,5-1)
<u>31-40</u>	24% (21-29)	13% (9-19)	5% (4-7)
<u>41-50</u>	43% (39-48)	35% (29-41)	17% (13-21)
<u>51-60</u>	56% (51-61)	53% (46-59)	31% (26-38)
<u>61-70</u>	66% (61-72)	61% (55-68)	44% (37-52)
<u>71-80</u>	72% (65-79)	69% (61-77)	53% (44-63)
<b>Risque cumulé de cancer de l'ovaire</b>			
<u>21-30</u>	-	-	0,02%
<u>31-40</u>	2% (1-3)	0% (0-2)	0,2% (0,1-0,4)
<u>41-50</u>	8% (6-12)	0% (0-2)	0,6% (0,3-1)
<u>51-60</u>	20% (16-26)	7% (4-11)	2% (0,8-3)
<u>61-70</u>	41% (33-50)	15% (10-23)	3% (1-6)
<u>71-80</u>	44% (36-53)	17% (11-25)	5% (2-10)

*Source : Prédipositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire : quand y penser ? Comment les rechercher ? Pour quelle prise en charge ? (Saule et al, 2023) (17)*

Les altérations de BRCA1 et 2 se transmettent sur un mode autosomique dominant principalement, c'est-à-dire qu'il y'a un risque de 50% que la descendance reçoive la mutation du gène par un de ses parents. Ces altérations sont recherchées à l'aide d'un test génétique et entrent dans le cadre d'une recherche d'un syndrome sein-ovaire. Elles ont donc les mêmes indications de recherche comme celles décrites par le référentiel FAR ou le score de Eisinger (21,22).

Elles sont proches des recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) qui se basent sur l'âge, le sexe, le type de cancer du sein et l'histoire familiale avec une bonne robustesse de ces critères (62). Toutes les patientes américaines ayant un cancer du sein ≤ 50 ans sont testées selon les recommandations NCCN de 2024 (62).

Il existerait par ailleurs des variants de BRCA et PALB2 plus pathogènes que d'autres. Des études comparatives statistiques ont tenté d'associer certains variants à un certain risque majoré de développer un cancer vis-à-vis d'autres variants et d'autant plus en présence de certains facteurs environnementaux (60,63–65). C'est ce que l'on étudie en France à travers les études GEMO et GENEPSO (66). L'apport de ces études permettrait de mieux adapter les prises en charge prophylactiques pour ceux qui sont porteurs de variants plus pathogènes et ainsi avoir un argument supplémentaire dans l'optique du suivi. Mais la complexité de ces études reste dans leur capacité à démontrer le mécanisme de pathogénicité de ces variants (63).

Afin de mieux cerner le risque pour chaque individu porteur de mutation suspecte et ainsi adapter les prises en charge, Antoniou et al ont créé un algorithme permettant de calculer le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire selon les caractéristiques génétiques et personnelles de l'individu (notamment les antécédents familiaux). Le BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) est aujourd'hui accessible à tout praticien via le Canrisk score (67,68).

### **I.5.2. PALB2**

Un autre gène peut donner une plus forte sensibilité à développer un cancer du sein et de l'ovaire avec des mécanismes moléculaires proches de BRCA : c'est le gène PALB2 découvert en 2014. Il s'agit du 3<sup>e</sup> gène découvert dans le cadre des syndromes seins-ovaires.

PALB2 (PARTner and Localizer of BRCA2) est, comme son nom l'indique, un gène qui code pour une protéine en étroite fonction avec celle produite par BRCA2. Il est situé sur le bras court du chromosome 16 (16p12.2).

PALB2 confère un risque significatif cumulé à 80 ans de développer un des cancers suivants :

- Sein : 53% chez les femmes et 0,9% chez les hommes
- Ovaire : 5% chez les femmes
- Pancréas : 2% chez les femmes, 3% chez les hommes

Étant donné les similitudes de risque avec BRCA1 et 2, hormis sur l'apparition tardive de cancer de l'ovaire, les stratégies prophylactiques de PALB2 sont rattachées à celles de BRCA concernant la prévention du risque du cancer du sein féminin, la prévention du risque du cancer ovarien (avec l'indication d'une annexectomie bilatérale prophylactique après la ménopause) et la prévention du risque du cancer du pancréas (22,62,69–71).

## **I.6. Prévention chez les patients BRCA et PALB2 mutés**

La prévention est aujourd'hui un des enjeux de la recherche et de la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 (72). Elle permet d'anticiper au maximum les conséquences cliniques qui peuvent découler de certaines atteintes. Il y'a plusieurs niveaux de prévention :

- La prévention primaire : son enjeu est de réduire au maximum l'apparition d'une maladie en mettant l'accent sur des comportements ou habitudes à avoir.
- La prévention secondaire : il s'agit de détecter précocement toute maladie afin de la traiter le plus tôt possible et maximiser les probabilités de curabilité.
- La prévention tertiaire : elle met en place des stratégies visant à anticiper et à réduire au maximum l'apparition ou l'importance de conséquences cliniques d'une maladie déjà diagnostiquée.

### **I.6.1. La prévention primaire**

La prévention primaire va surtout toucher la population générale et leurs habitudes de vie. Le principe est d'éviter l'apparition d'un cancer et donc de diminuer au maximum le risque qu'il se développe. Pour cela, il faut des actions dirigées contre les facteurs de risque généraux comme le tabac, l'alcool, le surpoids ou encore les polluants environnementaux. Les facteurs de risque sont très présents en France au niveau des habitudes addictifs avec le tabac (20% des cancers attribuables) et l'alcool (8%) où la consommation française se positionne au-dessus de la moyenne européenne (73,74). En 2018, l'IARC (International Agency for Research on Cancer) évalue à 142 000 le nombre de cancers ayant pu être évités avec une action contre les facteurs de risque.

Dans le contexte d'un syndrome de prédisposition génétique, nous ne pouvons pas éviter la transmission du gène muté. Il persistera chez l'individu ce risque de 50% de transmission de l'altération du gène BRCA. S'il y'a un projet parental chez des porteurs d'une mutation de BRCA ou PALB2, il n'y a pas, à ce jour, de diagnostic prénatal systématiquement proposé en vue d'une potentielle interruption médicale de grossesse ou de diagnostic préimplantatoire (22). Ils peuvent seulement faire l'objet d'une discussion entre le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal et le service d'oncogénétique qui suit le ou la patient(e) pour étudier la demande.

La prévention primaire s'applique tout de même concernant le sur-risque pour ces patients de développer un cancer et il est légitime de rappeler les règles hygiéno-diététiques lors des consultations d'oncogénétique. La cohorte GENEPSO a été ouverte en 2000 et se poursuit encore aujourd'hui afin d'étudier le risque d'associer facteur de risque environnemental et port d'un gène BRCA muté pour estimer leur impact chez ces patients en France (75).

#### **I.6.1.1. Facteurs de risque globaux**

Concernant le risque de développer un cancer chez les patients/patientes BRCA muté, il faut être vigilant concernant la pénétrance au sein des familles comprenant un apparenté du 1er degré atteint. Ces individus sont à risque plus fort de développer un cancer notamment lorsqu'il y'a des antécédents familiaux de cancer du sein. Ils démontrent que l'hérédité est un des

facteurs de risque les plus importants (60,76–78). En cas d'absence d'antécédent oncologique familial au 1<sup>er</sup> degré, il persiste malgré tout un risque élevé de cancer (par exemple selon Metcalfe et al : il y'a un risque cumulé de cancer du sein de 60,4% à 80 ans sans antécédent versus 63,3% avec au moins un antécédent au 1<sup>er</sup> degré) (79). Il faut tenir compte qu'environ 50% des porteurs d'anomalie génétique n'ont pas d'histoire familiale de cancer pouvant mener à des recherches en oncogénétique (60,69).

Pour le tabac, les études sont contradictoires concernant l'association avec BRCA1 mais concordantes pour BRCA2 au sujet d'un risque sur-ajouté d'une consommation de tabac pour le cancer du sein (63,80). Il est néanmoins admis qu'une consommation précoce de tabac avant la grossesse semble augmenter le risque de 20 à 30% chez BRCA1 et BRCA2 (81). Puis à travers l'étude de GENEPSO, l'annonce d'une mutation BRCA pourrait avoir des répercussions sur l'adaptation des habitudes de vie des patientes avec une baisse de la consommation de tabac de 20% (82).

En revanche, quel que soit le gène BRCA, il n'est pas retrouvé d'association statistique significative entre le risque de développer un cancer du sein et la consommation d'alcool (63,80,81,83). Les données suggèrent un effet minime de l'alcool, s'il existe, en présence de BRCA par rapport à la population générale.

L'activité physique et la perte de poids confèreraient moins de risque de développer un cancer du sein. Ce n'est pas très clair dans les études sur BRCA (63), mais ceci est mieux démontré chez les femmes à haut risque de cancer du sein en général (69).

Concernant l'exposition naturelle aux hormones, il est retrouvé une réduction du risque du cancer du sein avec l'allaitement pendant au moins 1 an estimé entre 32 et 50% pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 (63), a priori aussi pour BRCA2 (83). L'association est montrée dans le cancer de l'ovaire mais moins documentée (80,84). Une ménopause tardive chez les patients BRCA1 semble réduire le risque de cancer du sein de 31% (63,65). A noter qu'un âge tardif de la 1<sup>ère</sup> grossesse est plutôt protecteur pour les patientes BRCA1 muté et le risque de cancer du sein, ce qui n'est pas le cas avec BRCA2 et en population générale (63,80,83). Pour les deux gènes, de nombreuses grossesses à terme semblent protectrices vis-à-vis du risque de cancer du sein bien que des études soient contradictoires (63,64).

La contraception orale chez les femmes induit une réduction du risque de cancer de l'ovaire chez les BRCA1 mutées de 44 à 60% selon les études (63,84), a priori aussi concernant les patientes BRCA2 muté. Mais elle augmenterait le risque de cancer du sein notamment chez les BRCA2 mutées tandis que l'association est plus discutable chez les BRCA1 mutées (63,80,83,85).

De manière générale et pour résumer, les facteurs de risque semblent coïncider avec ceux retrouvés en population générale, hormis la grossesse tardive avec la mutation BRCA1. Mais les proportions de leur imputation vis-à-vis de BRCA restent inconnues et difficiles à évaluer : les études ont des échantillons faibles et la relation statistique est instable en fonction des designs des études (rétrospectif vs prospectif, analyse statistique, questionnaires...) (63,69,80,81).

### I.6.1.2. Facteurs influents pendant le suivi prophylactique

Parmi les facteurs protecteurs en contexte de mutation BRCA, l'annexectomie associée à la salpingectomie induit une réduction de risque sur le cancer de l'ovaire de 70 à 80% (86,87). Il existerait également une diminution du risque de cancer de sein mais les études sont discordantes (63,83,88–90). Elle permet une meilleure survie générale avec 77% de réduction de la mortalité et reste hautement recommandée dans le suivi des patientes BRCA muté (69,91,92).

La mastectomie bilatérale réduit le risque de cancer du sein de 85 à 100% avec un risque résiduel  $\leq 5\%$  selon les études mais elle n'augmenterait pas significativement la survie générale (86,87).

En alternative au suivi et à la chirurgie prophylactique, des études se sont penchées sur l'hormonothérapie préventive des cancers du sein par des modulateurs sélectifs des récepteurs à l'oestrogène (SERM) comme le Tamoxifène, le Raloxifène, le Lasofoxifène ou l'Arzoxifène ou par des inhibiteurs de l'aromatase comme l'Exemestane ou l'Anastrozole. Ces traitements ont été testés surtout chez des patientes à haut risque de cancer du sein. Il a été mis en évidence par plusieurs études une réduction du risque du cancer du sein avec la prise d'un SERM pendant minimum 5 ans de 38% voire 55 à 65% suivant la prise d'inhibiteurs d'aromatase. Cette réduction est surtout significative en ce qui concerne les carcinomes mammaires aux récepteurs oestrogéniques positifs (RE+) au contraire de ceux aux récepteurs négatifs (RE-) où il n'est pas démontré d'effet bénéfique. Il faut prendre en considération que les cancers du sein sont majoritairement de profil "triple négatif" soit RE- chez les BRCA1 mutées et RE+ pour BRCA2. De plus, l'observance est comprise entre 60 et 70% globalement en lien avec des effets indésirables plus ou moins tolérables :

- Pour les **SERMs** : saignements gynécologiques, pertes vaginales, accidents thromboemboliques, et surtout un risque significatif de cancer de l'endomètre concernant le Tamoxifène.
- Pour les **inhibiteurs de l'aromatase** : arthralgies, bouffées de chaleur. Il n'y a pas d'augmentation significative de risque concernant l'ostéoporose et le risque fracturaire mais le suivi dans ces études était trop court pour le retrouver, à confronter aux études de mise sur le marché de ces médicaments.

L'essai LIBER comparant un inhibiteur de l'aromatase (Létrozole) contre placebo n'a pu être robuste en matière de données devant la faible inclusion (15%) des femmes éligibles. C'est le seul essai prospectif évaluant la pertinence d'une hormonothérapie chez les patientes BRCA1/2 mutés en France en prophylaxie primaire (89,93). Cependant, il n'y a aucune donnée de ces hormonothérapies à propos de leur influence sur la survie globale ou la réduction de la mortalité par cancer du sein.

Au sujet des patientes ayant un antécédent de cancer du sein, un traitement adjuvant par Tamoxifène réduit significativement le risque de cancer du sein controlatéral d'environ 50% en contexte de mutation BRCA1 ou 2. Mais il y'a peu d'informations selon le statut des récepteurs hormonaux sachant que l'hormonothérapie n'est pas indiquée en routine dans les cancers du sein aux récepteurs hormonaux négatifs (94,95).

Sur l'ensemble de ces éléments et comme décrit dans les référentiels français ou européens, l'hormonothérapie prophylactique primaire paraît être une alternative crédible pour les patientes ne souhaitant pas de chirurgie radicale dans le cadre d'une réduction du risque de

cancer mammaire. Mais celle-ci n'est pas non plus sans risque et ne fait pas encore l'objet d'un consensus expert. Rappelons que ce traitement peut concerner des patientes jeunes indemnes de toute pathologie et celles-ci n'ont accès qu'aux SERMs en cas de statut non-ménopausique. D'autres essais peuvent être légitimement attendus mais semblent difficiles à mettre en place devant les difficultés d'une observance adéquate dans la prise d'hormonothérapie (5 ans minimum a priori de prise continue pour avoir les bénéfices escomptés). L'un des plus récents d'entre eux n'a pas retrouvé de baisse significative du risque de cancer du sein (96).

### **I.6.2. La prévention secondaire**

Dans la pratique française en oncologie, l'accent est mis sur les dépistages avec la mise en place de plusieurs dépistages organisés en population générale :

- Le dépistage du cancer du sein pour les femmes âgées de 50 à 74 ans ;
- Le dépistage du cancer colorectal pour les femmes et les hommes âgés de 50 à 74 ans avec un risque moyen de développer un cancer colorectal ;
- Le dépistage du cancer du col utérin pour les femmes âgées de 25 à 65 ans.

Ces 3 dépistages ont permis de repérer le plus tôt possible des lésions pré-cancéreuses voire cancéreuses afin qu'elles soient prises en charge à un stade précoce et ainsi préserver les chances d'une bonne évolution. Ils s'appliquent à la population générale en fonction de l'âge mais une nuance est à accorder en fonction de chacun des individus.

Dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique et notamment pour les patientes BRCA ou PALB2 muté, le dépistage du sein ne va pas les concerner puisqu'il est inadapté devant l'occurrence précoce de ce type de cancer et le développement plutôt agressif des tumeurs. La Haute Autorité de Santé (HAS) a donc émis une synthèse en ce sens pour proposer un suivi et un dépistage chez les patients porteurs d'une mutation d'un gène BRCA (cf I.7 Suivi chez les patients BRCA et PALB2 mutés) (92).

### **I.6.3. La prévention tertiaire**

En ce qui concerne la prévention tertiaire, les patients BRCA muté sont diagnostiqués d'un cancer qu'il soit issu du sein, de l'ovaire, du pancréas ou de la prostate. Il s'agit donc pour ces patients de contrôler au maximum les complications issues de ces cancers avec des thérapeutiques efficaces. Certaines d'entre elles ciblent indirectement le mécanisme d'altération de BRCA (cf I.8 Traitement des patients BRCA muté) avec les inhibiteurs de PARP (PARPi). Plus généralement, il s'y associe l'accompagnement de soins palliatifs autour du cancer pour traiter la symptomatologie provoquée.

### I.7. Suivi chez les patients BRCA et PALB2 mutés

Dès qu'une mutation BRCA est retrouvée chez un(e) patient(e) par son onco-généticien, des recommandations par l'INCa, l'ESMO et le référentiel FAR ont été mises au point sur les stratégies à envisager pour réduire au maximum l'impact de la mutation sur le risque de développer un cancer.

Pour les femmes, le suivi prophylactique est axé sur le risque majoré de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire.

**Tableau 3.** Suivi prophylactique des patientes BRCA muté (17,92)

<b>SEIN</b>	<b>Avant 30 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autopalpation</b> des seins par la patiente</li> <li>- <b>Examen mammaire <u>annuel</u></b></li> <li>- Dépistage par imagerie à dépister au cas par cas selon l'histoire familiale de cancer</li> </ul>
	<b>Entre 30 ans et 65 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autopalpation</b> des seins par la patiente</li> <li>- <b>Examen mammaire <u>annuel</u></b></li> <li>- <b>IRM mammaire et mammographie 1 incidence</b> (oblique externe) <u>annuels</u> (possibilité d'alterner chacun tous les 6 mois en commençant par l'IRM)</li> </ul> <p>Si <u>contre-indication</u> à l'IRM : mammographie 2 incidences (face et oblique externe) +/- échographie mammaire annuelles</p>
	<b>Après 65 ans (selon EdV<sup>1</sup>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autopalpation</b> des seins par la patiente</li> <li>- <b>Examen mammaire <u>annuel</u></b></li> <li>- <b>Mammographie 2 incidences <u>annuelle</u></b></li> </ul>
	<b>Option dès 30 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mastectomie prophylactique bilatérale avec surveillance clinique <u>annuelle</u></b></li> </ul>
<b>OVAIRE</b>	<b>Dès 35-40 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Annexectomie bilatérale prophylactique</b> (précédée d'une échographie endo-vaginale et CA 125)</li> </ul> <p>Peut être différée dès 45 ans si BRCA2, post-ménopausique si PALB2</p>
<b>Autre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancréas : <b>IRM + recherche de diabète</b> +/- écho-endoscopie digestive à discuter selon les antécédents familiaux (notamment 1<sup>er</sup> degré) dès 50 ans</li> <li>- Peau : <b>Examen dermatologique <u>annuel</u></b> ou selon le phototype</li> </ul>	

<sup>1</sup> EdV : Espérance de vie

Il est important de noter que ce suivi impose aux femmes une option radicale ou une option de surveillance seule en particulier pour le risque mammaire. En parallèle de l'annonce de résultat positif, il est systématiquement proposé un suivi par un psychologue spécialisé en oncologie et/ou en oncogénétique afin d'aider ces patientes à se projeter et s'orienter dans chacune de leurs décisions, les retentissements étant non négligeables (92).

L'option de la surveillance recommande, dès 30 ans ou plus jeune selon les antécédents familiaux de cancer du sein (22,69,92):

- Une sensibilisation auprès des patientes à l'autopalpation mammaire ;
- Un examen mammaire annuel par un médecin généraliste et/ou gynécologue ;
- Une imagerie par IRM mammaire et mammographie (1 incidence) annuels en alternance.

L'examen clinique seul n'est pas un très bon outil de dépistage mais il a l'avantage d'être non invasif et facile à mettre en place (97). La mammographie est déjà utilisée dans le dépistage organisé en population générale de 50 à 74 ans, en revanche elle est mise en défaut lorsque les seins sont denses ce qui est le cas chez les femmes jeunes et donc potentiellement concernées par un dépistage pré-symptomatique (98). L'IRM en plus de la mammographie est plus efficace dans cette indication de recherche d'une lésion suspecte en cas de sein dense et a montré dans plusieurs études son efficacité dans le cadre du dépistage pré-symptomatique (99). Récemment, il lui a été retrouvé un bénéfice en survie associée au cancer du sein BRCA1 muté avec une réduction de la mortalité par cancer du sein à 3,2% contre 14,9% sans suivi par IRM (100). Les deux stratégies que sont la surveillance clinique/paraclinique et la chirurgie prophylactique sont semblables en terme de survie globale. Certaines études démontrent un bénéfice de la chirurgie en mortalité globale ou spécifique au cancer concernant les patientes BRCA1 muté mais elles sont basées sur des modèles statistiques. Ces bénéfices ne semblent pas clairement démontrés chez les BRCA2/PALB2 mutées qu'elles aient eu ou non un antécédent oncologique (86,101–103).

La mastectomie prophylactique consiste en une ablation des deux seins (ou généralement du sein controlatéral si antécédent de cancer du sein) avec incision de la glande jusqu'au pectoral en profondeur et plus ou moins conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). Il est possible de retrouver une lésion tumorale occulte au moment de la chirurgie d'où l'intérêt d'une analyse systématique des pièces opératoires en anatomo-pathologie (104). La mastectomie peut être suivie d'une reconstruction mammaire immédiate ou différée afin de préserver l'esthétisme du corps. Cette chirurgie est possible par tout centre expert et différents moyens de reconstruction sont proposés par chaque chirurgien en fonction de son expérience. On en distingue 3 types :

- Par implant de prothèse siliconée (le plus fréquent)
- Par lambeau (musculaire grand dorsal pédiculé, DIEP pour Deep Inferior Epigastric Perforator qui consiste en une pièce musculaire du grand droit de l'abdomen avec de la peau, de la graisse et des vaisseaux)
- Par lipomodélage (injection de graisse), surtout utilisé pour des corrections

La chirurgie n'est pas sans conséquence sur le plan moral malgré la baisse significative du risque du cancer du sein de 90% associée ou non à une annexectomie (105). Son acceptation est encore discutable au sein de la population féminine pour des raisons esthétiques, pour les risques d'atteinte de la sexualité ou encore pour les potentiels effets secondaires qui en

découlent (106). Bien qu'il y ait une amélioration des techniques avec l'exemple de la chirurgie robotique (107), la mastectomie bilatérale n'en demeure pas moins une chirurgie très lourde avec des complications post-opératoires parfois contraignantes : douleurs, asymétrie des 2 seins, baisse de la libido ou image de son corps négative, perte de la sensibilité du mamelon... (103,104,108). Ce sont d'ailleurs les complications post-opératoires qui sont les motifs les plus fréquents d'insatisfaction après une mastectomie bilatérale.

Les femmes sont dans l'ensemble plus satisfaites en post-opératoire avec une anxiété moins prononcée sur le risque tumoral que les femmes qui poursuivent une surveillance simple. Ce sont aussi ces femmes choisissant la chirurgie qui avaient une perception plus négative du risque tumorale (87,103,106,109,110).

Manivit et al ont établi un questionnaire de satisfaction post-mastectomie sur une population unicentrique de patientes BRCA/PALB2 mutés. Il en est revenu une baisse significative de la libido chez ces patientes. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la satisfaction de ses seins et le bien-être psychosocial après la chirurgie (111). Ces arguments sont autant à mettre en avant afin de prévenir et anticiper l'avenir qui se dessine face à ces patientes. Elles sont, pour la majorité, indemnes de toute pathologie tumorale voire de toute pathologie chronique et n'ont pas eu de contact régulier avec des structures médicales auparavant. Dans ce cadre-ci, il est donc nécessaire d'avoir une approche communicative et pluridisciplinaire en proposant la demande de plusieurs avis médicaux au besoin et que la patiente ait pu avoir ce temps de réflexion obligatoire pour organiser au mieux cette opération (112).

Dans l'optique de garder l'esthétisme du sein et d'avoir moins d'impact psychologique, il peut se discuter une préservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). Selon les études, elle ne présente pas de sur-risque significatif oncologique pour la patiente si elle est conservée (86,113–115). Les lésions occultes y sont dépistés par un prélèvement en rétro-aréolaire effectué lors de l'intervention. Cette technique a potentiellement permis une meilleure approche de la mastectomie bilatérale par les patientes (103), avec moins de complications (la principale étant l'ischémie du mamelon (115,116)), une meilleure image de soi et une meilleure sexualité (114).

De plus, la médiatisation de la mastectomie bilatérale prophylactique de l'actrice Angelina Jolie et de sa mutation BRCA1 a eu un effet positif sur l'acceptabilité et l'incidence de cette chirurgie auprès des patientes. Il y'a eu une augmentation de l'incidence allant de x2,5 à x3 des chirurgies prophylactiques qu'elles soient bilatérales ou controlatérales si atteinte d'un cancer du sein (117,118). Les demandes de tests génétiques et de chirurgies prophylactiques ovariennes ont bénéficié des mêmes répercussions (119,120).

En ce qui concerne les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, la chirurgie prophylactique est recommandée seulement si elles sont diagnostiquées à un stade précoce et/ou après 5 ans de rémission devant une inadéquation entre le bénéfice attendu de la mastectomie prophylactique sur la survie globale et le taux de survie d'un cancer de l'ovaire selon les stades (69,92,121).

La mastectomie controlatérale chez une patiente atteinte d'un cancer du sein n'est pas systématiquement recommandée, elle est à discuter en RCP au cas par cas devant la réduction de l'incidence d'un cancer du sein controlatéral. Mais les données sont non probantes sur la mortalité générale et spécifique (22,92,106).

Concernant la prévention du cancer de l'ovaire en France dans les syndromes HBOC, il n'y a qu'une option recommandée : l'annexectomie bilatérale prophylactique entre 35 et 40 ans (jusqu'à 45 ans pour BRCA2, à partir de la ménopause pour PALB2) (69,122).

Elle consiste en une laparoscopie pour retirer les deux ovaires, les deux pavillons et les trompes. Ce geste est moins lourd tout en étant aussi efficace qu'une laparotomie (122). L'hystérectomie associée n'est pas systématiquement recommandée, elle est à discuter au cas par cas devant l'absence de sur-risque de cancer de l'endomètre lors d'une annexectomie avec une supplémentation hormonale et/ou avec le port d'une mutation BRCA ou PALB2 (92,123,124).

D'autres options chirurgicales avec annexectomie différée sont évaluées comme la salpingectomie ou la fimbriectomie bilatérales prophylactiques. Cette dernière comporte l'ablation de la partie proximale seule de l'ovaire avec le pavillon et la trompe. Elle permet, notamment en enlevant les pavillons, de prévenir l'apparition de lésions précancéreuses comme les STICs (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) qui peuvent dégénérer en carcinome séreux de l'ovaire. Les STICs se développent chez 0,6 à 7% des patientes BRCA muté (125). La fimbriectomie a montré son efficacité dans la baisse du risque de cancer ovarien (126). Cependant, nous ne connaissons pas encore la différence d'efficacité avec l'annexectomie prophylactique d'emblée. Elle est toujours en cours d'évaluation, elle est néanmoins proposée dans le cadre d'essais chez les femmes les plus jeunes pour prévenir des effets de la ménopause ou pour qu'elles puissent conserver une réserve ovarienne en cas de doute sur un éventuel projet parental (127,128). Les essais évaluant la salpingectomie et la fimbriectomie avant annexectomie devraient apporter plus d'informations aux horizons 2030 voire 2040 sur la sûreté et l'efficacité de ces techniques (129,130).

L'inconvénient majeur d'une ablation précoce des ovaires est le statut hormonal d'une « pré-ménopause » avec les perturbations endocriniennes et hormonales qui incombent à savoir (128,131–135) :

- Les bouffées de chaleur
- Les troubles de la libido
- Les troubles psychologiques (dépression, anxiété)
- L'ostéoporose avec le risque fracturaire
- Les risques de syndrome coronarien aigu (x2,6)
- Les troubles cognitifs à type de démence (x1,3).

Il est important de prévenir les patientes de ces effets indésirables attendus et de recommander une supplémentation hormonale oestro-progestative en post-opératoire jusqu'à l'âge attendu de la ménopause. La supplémentation n'est pas recommandée en cas d'antécédent de cancer du sein, même s'il n'y a pas d'augmentation franche du risque de ce cancer (90,134,136,137).

Par rapport à l'annexectomie associée à une supplémentation hormonale, la salpingectomie prophylactique avant annexectomie tardive est décrite comme étant moins contraignante sur le plan de la qualité de vie associée à de moindres effets indésirables de ménopause précoce (138).

Comme pour la mastectomie, les patientes sont satisfaites de cette opération et elles l'ont faite surtout dans l'optique de diminuer leur anxiété vis-à-vis du risque du cancer de l'ovaire et de la peur potentiellement engendrée par une surveillance au long cours. A contrario, celles qui ont opté pour la surveillance redoutaient les signes ménopausiques au décours de la chirurgie et l'option radicale pour la fertilité en cas de projet parental (109). De même, cette chirurgie provoque beaucoup d'anxiété au moment du choix nécessitant un accompagnement médical et paramédical adéquat (139–141).

En alternative à l'annexectomie prophylactique bilatérale, la surveillance simple par échographie et CA125 reste une alternative crédible possible sans avoir de recommandation consensuelle devant l'absence de franc bénéfice montré pendant les années 2000 (69,142). Il est question aujourd'hui d'évaluer la pertinence d'une échographie pelvienne et d'un algorithme du risque de cancer ovarien à l'aide du taux sanguin de CA125. Il n'y a pas d'étude comparative avec l'annexectomie à ce jour (143,144).

Chez les hommes, les différents référentiels recommandent :

**Tableau 4.** Suivi prophylactique des patients BRCA muté

<b>SEIN</b>	<b>Dès 35 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autopalpation</b> des seins par le patient</li> <li>- <b>Examen mammaire <u>annuel</u></b></li> </ul>
<b>PROSTATE</b>	<b>Dès 40 ans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prise de sang avec dosage PSA <u>annuelle</u></b></li> <li>- <b>Toucher rectal <u>annuel</u></b></li> <li>- Si mutation BRCA2 : <b>IRM prostatique avec suivi urologique</b> à discuter</li> </ul>
Autre		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancréas : <b>IRM + recherche de diabète</b> +/- écho-endoscopie digestive à discuter selon les antécédents familiaux (notamment 1<sup>er</sup> degré) dès 50 ans</li> <li>- Peau : <b>Examen dermatologique <u>annuel</u></b> ou selon le phototype</li> </ul>

En prévention d'un cancer du sein, il n'y a pas lieu de réaliser une chirurgie prophylactique chez les hommes car le risque n'est pas aussi élevé que chez la femme (22,92). Les hommes sont sensibilisés à une autopalpation mammaire et incités à un examen clinique mammaire annuel. Il se discute, selon les dernières recommandations européennes et américaines au vu de l'étude observationnelle de Gao et al, d'une mammographie annuelle de dépistage dès 50 ans ou selon les antécédents familiaux de cancer du sein (62,69,145).

Concernant le cancer de la prostate, l'essai IMPACT a démontré l'intérêt d'un toucher rectal et du PSA chez les patients ayant une mutation BRCA2 (non significatif chez les patients BRCA1) (146). Il est donc recommandé de faire un toucher rectal et un dosage du PSA dès 40 ans de façon annuelle. L'IRM est à discuter surtout chez les patients jeunes car elle peut détecter quelques cas avec un PSA en deçà des seuils retenus pour dépister un cancer de la prostate (147). Le suivi peut être aussi proposé aux patients BRCA1 de façon non systématique devant le sur-risque, plus négligeable que BRCA2, évalué à x1,35 selon Oh et al (non significatif selon Li et al) (58,69,148,149).

2 autres cancers sont débattus pour le suivi : le cancer du pancréas et le cancer de la peau.

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative retrouvée dans différentes études concernant une association entre le cancer de peau (mélanome ou autre) et les mutations BRCA, il est recommandé de consulter un dermatologue annuellement pour dépister les lésions potentiellement malignes (58,150) à adapter selon le phototype de la personne. Les phototypes les plus claires sont reconnus comme étant plus à risque de cancers de la peau (151).

Concernant le cancer du pancréas, il est recommandé d'adapter la prise en charge selon l'arbre généalogique, c'est-à-dire l'âge et le degré de parenté avec le patient porteur de la mutation. Les examens les plus sensibles sont l'IRM et l'écho-endoscopie. L'âge seuil retenu est de 50 ans mais l'ESMO propose jusqu'à 5 à 10 ans plus tôt que l'âge diagnostic de l'antécédent familial (22,69).

## **I.8. Cancer du sein et de l'ovaire chez les patientes BRCA et PALB2 mutés**

### **I.8.1. Cancer du sein**

En France, le cancer du sein touche 61 000 personnes par an avec une incidence en croissance. Il est de mieux en mieux traité avec un recul du nombre de décès lui étant attribué soit 12 100 décès en 2018. Son taux de survie est l'un des meilleurs parmi les maladies tumorales avec un taux de survie nette standardisé à 5 ans de 88% (152). Depuis 2004, les femmes bénéficient du dépistage de masse par palpation mammaire et mammographie tous les 2 ans chez les femmes âgées de 50 à 74 ans. Celui-ci est suivi par près de 60 à 70 % des femmes en France, un taux légèrement supérieur à la moyenne européenne à titre de comparaison (73). Or, il a clairement été établi un lien entre la détection précoce de ce cancer et son retentissement sur le taux de survie (153). On dénombre 6% de cancers du sein porteurs d'une mutation pathogène dans le panel de gènes HBOC dont la moitié concernent les principaux gènes BRCA1/2 et PALB2 (69).

Au niveau histologique, le sein possède une architecture glandulaire avec plusieurs lobes répartis en 4 quadrants (quadrant supéro et inféro-externe, supéro et inféro-interne) contenant des acini et des canaux drainants ceux-ci. Entre les éléments sécréteurs et les canaux, on retrouve du tissu adipeux et du tissu conjonctif. Sur le plan tumoral, nous distinguons plusieurs types histologiques selon la classification OMS 2019 provenant des différentes unités composant le sein. Le type histologique largement prédominant correspond aux tumeurs épithéliales avec les sous-types de carcinomes invasifs non spécifiques, carcinomes canaux invasifs et carcinomes lobulaires invasifs (154,155). Ce qui va principalement définir la prise en charge thérapeutique des tumeurs mammaires, c'est la classification histomoléculaire avec la recherche immunohistochimique de l'expression des récepteurs hormonaux et des récepteurs HER2.

**Tableau 5. Classification histo-moléculaire des tumeurs du sein**

	<u>Luminal A</u>	<u>Luminal B</u>		<u>HER2+</u>	<u>Triple négatif</u>
		HER2-	HER2+		
<b>Immunohistochimie</b>	RE+ RP+ HER2-	RE+ RP- HER2-	RE+ RP-/ + HER2+	RE- RP- HER2+	RE- RP- HER2-
<b>Fréquence en population générale (%)</b>	40-50	20-30		15-20	10-20
<b>Grade SBR EE prédominant</b>	Grade I	Grade II		Grade III	Grade III

*Source: Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know ? (Nascimento et al, 2020) (156)*

Dans le cadre de tumeurs mammaires BRCA muté, il existe une prédominance de tumeurs triple négative parmi les BRCA1 mutés tandis que pour BRCA2, il a été retrouvé plus de tumeurs avec des récepteurs aux œstrogènes positifs (60).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec une mutation d'un des gènes BRCA, la littérature ne met pas en évidence de différence significative en terme de survie générale (157,158). Cela concerne aussi les patientes jeunes bien que selon certains sous-types, le port d'une mutation constitutionnelle de BRCA est un critère de mauvais pronostic (159). A noter que la cohorte de Copson et al a été évaluée avant la mise en place des PARPi.

### **I.8.2. Cancer de l'ovaire**

En France, 5300 nouveaux cas de cancer de l'ovaire ont été enregistrés en 2023 pour 3500 décès par an, ces chiffres sont en léger recul sur la dernière décennie (152). Il est très rarement symptomatique en stade précoce. Dès lors, il se diagnostique le plus souvent en phase avancée et son tropisme pour le péritoine explique en partie les symptômes de sa découverte : douleurs abdominales/pelviennes, ascite, troubles du transit. Du fait de ce retard au diagnostic dans 75% des cas, ceci explique d'une certaine manière son taux de survie à 5 ans limité à 43%. Il ne bénéficie à ce jour d'aucun dépistage de masse ou individuel. Dans 15% des cas, il est associé à une anomalie génétique pathogène (69).

L'ovaire est composé de follicules ovariens disposés dans un stroma conjonctif. L'ensemble des follicules et du stroma est entouré par une couche de cellules épithéliales puis d'une capsule sur la face externe.

On distingue de ces cellules plusieurs types de tumeurs (160):

- Tumeurs épithéliales (les plus fréquentes en population générale) : carcinomes séreux de haut et bas grade (75% des tumeurs épithéliales, forme la plus agressive), carcinomes endométrioides, carcinomes à cellules claires, carcinomes mucineux
  - o Tumeurs borderlines (sous-groupe des tumeurs épithéliales avec prise en charge particulière)
  - o Sous-types plus rares : carcinome indifférenciés/dédifférenciés, carcinosarcomes, tumeurs de Brenner Maligne, carcinomes mésonephric-like, carcinomes mixtes
- Tumeurs germinales
- Tumeurs des cordons sexuels
- Sarcomes ovariens

Concernant la fréquence des types histologiques, les études des variants pathogènes ont mis en évidence une plus forte occurrence de carcinomes séreux de haut grade par rapport aux patientes BRCA sauvage (wtBRCA), ce qui leur confère par ailleurs des tumeurs plus agressives (161–163).

De manière universelle dans les prises en charge actuelles, il est de toute façon recommandé en France d'effectuer sur la pièce tumorale : un statut HRD (Homologous Recombination Deficiente) par signature génomique et une recherche de mutation BRCA en somatique. Ceci est valable pour toute prise en charge de cancer de l'ovaire à but théranostique, pour tout carcinome infiltrant de haut grade qu'il soit d'origine tubaire, ovarienne ou péritonéal dès le stade FIGO III (sauf carcinome mucineux) (164,165).

### **I.9. Prises en charge spécifiques en cas de cancers BRCA ou PALB2 mutés**

Les traitements du cancer ont beaucoup évolué sur ces deux dernières décennies. Les chimiothérapies dites « classiques » qui ciblent de manière peu sélective les constituants de la prolifération cellulaire sont accompagnées désormais par des « thérapies ciblées » dans l'arsenal thérapeutique. Ces thérapies ciblées ont un fonctionnement plus précis en terme de mécanisme d'action que les chimiothérapies classiques. L'idée à travers ces traitements est d'aller sélectionner les cellules tumorales via la principale altération moléculaire responsable de leur développement. La finalité est d'inhiber leur fonctionnement et leur capacité de multiplication. Ce mécanisme sélectif permet en théorie d'avoir moins de cellules saines touchées, donc d'avoir moins d'effets secondaires et une meilleure tolérance. Le sein et l'ovaire font partie des organes couverts par l'essor de ces thérapies ciblées à travers les inhibiteurs de PARP, les anti-HER2, les anti-VEGF, les inhibiteurs de CDK4/6...

Pour avoir une efficacité sur les tumeurs porteuses de mutation BRCA ou PALB2, les inhibiteurs de PARP (PARPi) vont appliquer le principe de « létalité synthétique ». Elle leur permet de stopper un des mécanismes alternatif de réparation de l'ADN, mis en jeu en cas de déficience de la recombinaison homologue. Les PARPi vont inhiber une enzyme, la Poly ADP-ribose polymérase, permettant de réparer les cassures simples brins via la réparation d'excision de base (BER).

Ces cassures simples brins ne sont pas réparés et finissent par aboutir à la formation de cassures doubles brins qui seront ensuite réparées seulement par recombinaison non homologue moins précise chez les patients mutés BRCA ou PALB2. Il en résulte une accumulation d'un trop grand nombre de cassures et d'erreurs au sein de l'ADN pour que la cellule soit viable. De ce fait, les cellules tumorales déclenchent en théorie une mort cellulaire par apoptose (14).

L'autre avantage à souligner dans le mécanisme de BRCA hormis les PARPi, c'est leur sensibilité aux chimiothérapies de la famille des « platines » (Cisplatine, Carboplatine...). Le mécanisme de recombinaison homologue déficient dans les tumeurs BRCA muté vont conférer une vulnérabilité aux altérations génétiques provoquées par les sels de platines (166). Ceci peut expliquer la meilleure réponse à ces traitements en fonction des organes bien qu'il y'ait des mutations ou autres altérations de BRCA moins sensibles que d'autres aux platines (167–170).

### **I.9.1. PARPi dans le cancer du sein BRCA muté**

A ce jour, les inhibiteurs de PARP ont 2 indications dans le cancer du sein BRCA muté :

- La 1ère concerne les cancers du sein stade précoce à haut risque HER2- chez les patientes BRCA muté au niveau germlinal (gBRCA1/2) en adjuvant après traitement néo-adjuvant ou adjuvant par chimiothérapie (OlympiA pour Olaparib)
- La 2e concerne les cancers du sein localement avancés ou métastatiques HER2-précédemment traités par taxanes et anthracyclines (ou contre-indication) et/ou hormonothérapie si RH+ (OlympiAD pour Olaparib, EMBRACA pour Talazoparib)

L'étude OlympiA (Phase III Olaparib 300mg x2/j vs placebo *en adjuvant dans un contexte de cancer du sein local ou localement avancé gBRCA HER2- haut risque clinico-pathologique ayant reçu une chimiothérapie en néo-adjuvant ou adjuvant*) a montré un bénéfice absolu de 7.3% de survie sans progression à 4 ans (82.7 vs 75.4% pour le groupe placebo) et 3.4% de survie globale à 4 ans (89.8% vs 86.4% pour le groupe placebo) avec une toxicité acceptable (171,172).

L'essai OlympiAD (Phase III Olaparib 300mg x2 vs chimiothérapie au choix de l'investigateur *dans un contexte de cancer du sein métastatique HER2- gBRCA après maximum 2 lignes de chimiothérapies*) retrouve une médiane de survie sans progression (mPFS) de 7 mois contre 4.2 mois dans le bras chimiothérapie et un taux de réponse de 59.9% contre 28.8% chez les patients traités par traitement standard. Il n'y a pas d'effet indésirable majeur et ils ne sont pas plus nombreux que dans le groupe chimiothérapie (173). De la même manière, l'essai LUCY a montré des résultats similaires avec un mPFS de 8.11 mois et un taux de réponse de 48.6% dans le bras Olaparib (174).

Concernant le Talazoparib, l'essai EMBRACA (Phase III Talazoparib 1mg vs chimiothérapie au choix de l'investigateur *dans un contexte de cancer du sein localement avancé ou métastatique gBRCA après traitement minimal par taxanes et/ou anthracyclines hors contre-indication*) a prouvé l'efficacité du Talazoparib par rapport à la mono-chimiothérapie avec une mPFS de 8,6 mois contre 5,6 mois et notamment un taux de réponse 5x plus important que dans le bras chimiothérapie (62,6% vs 27,2%). La tolérance était comparable à la

chimiothérapie, les patientes rapportaient une meilleure qualité de vie sous Talazoparib (175,176).

Des études de phase III sont en cours pour définir l'intérêt d'ajouter un inhibiteur de PARP en situation néo-adjuvante comme l'essai PARTNER (159,177).

### **I.9.2. PARPi dans le cancer de l'ovaire BRCA muté**

Dans le cancer de l'ovaire BRCA muté, les PARPi sont indiqués :

- En monothérapie dans les cancers épithéliaux ovariens (ou provenant des trompes ou péritonéal) de haut grade stade FIGO III et IV gBRCA1/2 ou sBRCA1/2 muté en entretien après au minimum une réponse partielle post-chimiothérapie par platine (SOLO2 avec Olaparib) ;
- Associé au Bevacizumab dans les cancers épithéliaux ovariens (ou provenant des trompes ou péritonéal) de haut grade stade FIGO III et IV HRD (gBRCA et/ou sBRCA compris) après au minimum une réponse partielle post-chimiothérapie avec bevacizumab (PAOLA-1 avec Olaparib).

L'essai SOLO2 (Phase III Olaparib 300mg x2 vs placebo *en maintenance dans un contexte de carcinome séreux haut grade ovarien sBRCA ou gBRCA en rechute platine sensible après 2 lignes de traitement*) a montré tout d'abord des effets sur la progression avec une mPFS à 19.1 mois contre 5.5 mois pour le groupe placebo. L'analyse finale a retrouvé une médiane de survie générale (mOS) de 51.7 mois contre 38.8 mois pour les patients sous placebo après un suivi médian de 65 mois environ soit un bénéfice potentiel d'au moins 1 an. L'anémie était l'effet indésirable le plus retrouvé (21%) et 1 effet indésirable de leucémie aigue myéloïde imputable a été rapporté sous Olaparib (178,179).

Concernant SOLO1 (Phase III Olaparib 300mgx2 vs placebo *en maintenance d'un carcinome séreux de haut grade ou endométrioïde ovarien, des trompes ou péritonéal FIGO III ou IV sBRCA ou gBRCA avec au minimum une réponse partielle sous chimiothérapie par platine*), Moore et al ont pu mettre en évidence une PFS à 3 ans de 60% contre 27% pour le groupe placebo. Avec un recul de 7 ans (durée médiane de traitement de 24.6 mois pour l'Olaparib et 13.9 mois pour le placebo), on retrouve une OS à 67% pour l'Olaparib contre 46.5% pour le placebo (180,181).

En ce qui concerne les rechutes, l'étude SOLO3 (Phase III Olaparib 300mg x2 vs chimiothérapie au choix de l'investigateur  *dans un contexte de carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade gBRCA en rechute après 2 lignes de chimiothérapies à base de platine*) ne retrouve pas de bénéfice significatif en mPFS (23.6 mois pour l'Olaparib vs 19.6 mois) et en mOS (34.9 mois pour l'Olaparib vs 32.9 mois). L'indication n'est donc pas retenue bien qu'il y'ait une tendance à l'amélioration pour la PFS (182).

Nous citerons les études NOVA (183) et PRIMA (184) concernant le Niraparib dont les effets ont été bénéfiques pour la cohorte, particulièrement pour les sous-groupes gBRCA ou HRD. Mais ces études ont principalement été conçues pour évaluer la réponse selon le statut HRP/HRD contrairement aux études SOLO centrées sur le port de la mutation. Le Niraparib est donné en maintenance d'une 1ère ligne des patientes HRP non BRCA muté. Comme le Niraparib, le Rucaparib (ATHENA-MONO (185)) a la même Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) via un essai ne distinguant pas les mBRCA des wtBRCA.

Pour l'étude PAOLA-1, elle a évalué l'ajout de l'Olaparib en traitement de 1ère ligne avec une chimiothérapie par platine-taxane et bevacizumab, bénéfique avec une mPFS de 22.1 mois (contre 16.6 mois sans Olaparib) mais ce résultat est indépendant du statut BRCA muté ou non (186).

Nous pouvons enfin souligner le manque de données sur l'efficacité des PARPi en cas de résistance aux platines et l'impact sur la survie générale est encore immature (187).

### **I.9.3. PARPi dans le cancer du sein et de l'ovaire PALB2 muté**

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indications en AMM ou accès précoce pour les patientes PALB2 muté, celles-ci sont donc considérées comme wtBRCA mais peuvent faire l'objet d'essais cliniques en fonction de leur stade de prise en charge.

### **I.9.4. Spécificité des autres cancers BRCA mutés**

#### **I.9.4.1. Le cancer de la prostate BRCA muté**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 60 000 nouveaux cas en 2018 pour 8100 décès (152). Il conserve un bon pronostic lorsqu'il est dépisté et traité tôt avec un taux de survie nette à 5 ans de 93%. Il n'existe pas de dépistage organisé à ce jour mais il peut bénéficier d'un dépistage individuel efficace par le combo PSA/examen clinique par toucher rectal. De plus, sa symptomatologie est « bruyante » ce qui peut sensibiliser les patients à consulter rapidement son médecin dès l'apparition de symptômes urinaires inexplicables.

A la phase métastatique, ce type de cancer se traite bien avec l'hormonothérapie. Quand il devient hormono-résistant, son pronostic s'assombrit avec des traitements moins efficaces que l'hormonothérapie d'autant plus s'il est muté BRCA2 (58,149,188). On compte environ 10% de cancers prostatiques métastatiques issus d'un syndrome de prédisposition génétique et/ou en lien étroit avec une mutation génétique. Cette mutation génétique retrouvée est le plus souvent BRCA2 (189).

Dans le cancer de la prostate, les PARPi peuvent être prescrits :

- En monothérapie (Olaparib) dans un contexte de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration gBRCA et/ou sBRCA après progression post-hormonothérapie de nouvelle génération
- En bithérapie avec une hormonothérapie de seconde génération (Niraparib/Acétate d'abiratéron) dans un contexte de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatique gBRCA et/ou sBRCA.

L'essai PROfound (Phase III Olaparib 300mg x2 vs hormonothérapie de deuxième génération avec prednisone *dans un contexte de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation du panel de gène HRR*) comporte une cohorte A de patients avec une mutation somatique de BRCA1/2 ou ATM. Il a été retrouvé une mPFS de 7.4 mois et surtout une mOS de 19.1 mois dans cette cohorte sous Olaparib contre 3.6 mois de médiane

de survie sans progression et 14.7 mois de médiane de survie générale pour le bras contrôle (190,191).

TRITON3 (Phase III Rucaparib 600mg x2 vs homonothérapie de deuxième génération ou docetaxel au choix de l'investigateur *dans un contexte de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après hormonothérapie de deuxième génération*) est un essai ayant montré, de même, l'efficacité des PARPi dans le cancer de la prostate BRCA muté avec une médiane de survie sans progression à 11.2 mois dans le bras Rucaparib vs 6.4 mois dans le bras contrôle (192).

Les études en combinaison avec une hormonothérapie comme PROpel (mPFS 24.8m vs 16.6m pour l'ajout d'Olaparib à l'homonothérapie chez les HRD) ou MAGNITUDE (mPFS 16.6 vs 10.9 mois pour le Niraparib/Acétate d'abiratérone dans le sous-groupe BRCA) qui étudient le statut de recombinaison homologue avec des analyses en sous-groupes pour BRCA tendent à montrer un bénéfice de ces combinaisons PARPi avec l'homonothérapie de 2<sup>e</sup> génération. Ceci confère au Niraparib/Acétate d'abiratérone aujourd'hui son AMM dans cette indication (193,194). Nous sommes en attente des données de survie générale de ces études et des résultats de TALAPRO-3 attendus pour 2027. Cette dernière étudie l'ajout du Talazoparib à l'Enzalutamide chez les patients avec mutation d'un des gènes de la recombinaison homologue (195).

#### **I.9.4.2. Le cancer du pancréas BRCA muté**

Les tumeurs pancréatiques font partie des cancers à dépister le plus tôt possible devant le pronostic sombre évalué à 11% de survie nette standardisée à 5 ans. Ceci en fait un des cancers les plus complexes à traiter avec un arsenal thérapeutique limité. On compte 16 000 nouveaux cas en 2023 pour 11 400 décès totalisés en 2018 selon les données épidémiologiques de l'INCa (152). 10% des cancers pancréatiques sont de formes familiales (170).

Les PARPi sont indiqués en entretien seul dans un contexte d'adénocarcinome pancréatique métastatique gBRCA sans progression après 16 semaines d'un traitement par platine en 1<sup>ère</sup> ligne.

A ce jour, seul l'essai POLO (Phase III Olaparib 300mg x2 vs placebo *dans un contexte d'adénocarcinome pancréatique métastatique sans progression après 16 semaines de chimiothérapie par platine*) a les données les plus robustes. La mPFS en analyse principale est significativement en faveur de l'Olaparib (7.4 mois versus 3.8 mois dans le groupe placebo) avec une toxicité acceptable. En revanche, des données en survie globale n'ont pas retrouvé de bénéfice avec une mOS à 19 mois contre 19.2 mois pour le groupe placebo. A noter que le taux de survie à 3 ans est meilleur dans le groupe Olaparib (33.9% vs 17.8%) (196,197).

## II. Matériels et méthodes

---

### II.1. Objectifs de la thèse

Lors d'une étude statistique réalisée en 2023 par le Dr Veyrune auprès de 101 médecins généralistes du Limousin, 90% d'entre eux remontaient ne pas connaître de source d'information fiable pour savoir les recommandations en matière de suivi. 83,2% utilisent le courrier de consultation et 59,4% le PPS. Or, 89,1% d'entre eux ont signifié leur intérêt d'utiliser un *"support écrit dédié à une prédisposition"* en cas de mise à disposition de celui-ci.

Dans la continuité des résultats retrouvés par le Dr Veyrune dans son travail, les objectifs de cette thèse sont :

- Analyser le suivi prophylactique des patients BRCA/PALB2 mutés suivis dans le service d'oncogénétique au CHU de Limoges par l'étude statistique des données en vie réelle des consultations, des examens et des chirurgies prophylactiques réalisés ;
- Confectionner un dépliant mis à disposition des patients et du médecin généraliste donnant les informations élémentaires sur le suivi prophylactique ainsi qu'une disponibilité de ces informations sur le site de l'Association d'Oncologie Médicale et de Radiothérapie (AOMR).

### II.2. Réalisation d'un dépliant

Ce dépliant devra servir de support physique pour les informations transmises avec des généralités comme l'épidémiologie concernant les cancers du sein, de l'ovaire et de BRCA, une explication sur l'oncogénétique avec ses objectifs, la conséquence d'une annonce concernant la famille ainsi que les modalités du suivi prophylactique. Ces informations, notamment sur le suivi, proviendront des différentes recommandations sur le plan national et international.

Il s'adressera à chaque patient avec une information claire et vulgarisée pour permettre une bonne compréhension de celle-ci. Quelques informations complémentaires et élémentaires seront présentes à destination de leurs médecins traitants ou des médecins spécialistes consultés. Ce dépliant sera proposé à la fin de chaque consultation d'oncogénétique, en plus d'autres brochures explicatives comme celles de BRCA France, pour avoir directement un résumé de ce qu'il leur a été expliqué par l'onco-généticien. Il ne remplacera pas la consultation d'oncogénétique et son compte-rendu, qui sont uniques et spécifiques à chaque patient, mais permettra simplement un concentré d'informations primordiales et un lien indirect avec le médecin traitant et les médecins spécialistes consultés lors du suivi.

Un partenariat avec le laboratoire AstraZeneca et l'Association d'Oncologie Médicale et Radiothérapie du CHU de Limoges est mis en place autour de la réalisation de ce dépliant pour permettre sa distribution à une population large et pérenniser cette distribution avec une actualisation régulière des informations. Une entreprise de design sera également sollicitée pour la mise en page et la mise en avant des informations.

La présentation de ce dépliant est détaillée en **Annexe 1**.

## **II.3. Étude statistique du suivi prophylactique BRCA1/2 et PALB2 au CHU de Limoges**

### **II.3.1. Données recueillies**

Les données ont été recueillies de manière anonyme dans chaque dossier patient auprès du CHU de Limoges via le logiciel Crossway. Il a été pris en considération dans les différents dossiers : tout compte-rendu de consultation du service d'oncogénétique (si disponible), tout compte-rendu de consultation au CHU de Limoges pouvant être en lien avec le suivi prophylactique d'un patient BRCA1/2 ou PALB2 muté, tout compte-rendu numérisé dans le dossier pouvant être en lien avec le suivi.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Tout patient ayant bénéficié d'une consultation d'oncogénétique (1<sup>ère</sup> consultation et/ou une consultation de suivi) auprès de nos référents d'oncogénétique qu'ils soient médecins ou conseillers en génétique sur le CHU de Limoges entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et le 29 février 2024 inclus
- Tout patient ayant une mutation BRCA1, 2 ou PALB2 de variant reconnu comme pathogène.

Étaient exclus :

- Les patientes et patients avec un rendu négatif des résultats
- Les patientes et patients porteurs(es) d'un variant de signification indéterminée
- Pour l'Analyse 2 : les patientes ayant réalisé une annexectomie en dehors d'une indication prophylactique pour la mutation BRCA1/2 ou PALB2, les patientes ayant réalisé une salpingectomie et les patientes ayant pour projet la réalisation de l'annexectomie prophylactique après le 1<sup>er</sup> mai 2024

Les informations ont été recueillies dans chaque dossier et prises en compte jusqu'au 30 avril 2024 inclus.

L'analyse du suivi prophylactique (Analyse 1) a étudié tous les patients mutés BRCA1/2 et PALB2 avec pour analyse principale :

- La réalisation d'au minimum une consultation oncogénétique de suivi au CHU de Limoges, ou une consultation oncologique au CHU de Limoges pour les patients suivis sur l'institution ;
- La réalisation d'au minimum une consultation avec notre psychologue spécialisé dans les questions d'oncogénétique autre que celle de l'annonce des résultats ;
- La présence d'au moins un compte-rendu mentionnant une consultation ou une imagerie s'inscrivant dans le cadre du suivi prophylactique de BRCA1/2 ou PALB2.

L'analyse de la chirurgie prophylactique (Analyse 2) concernait les patientes mutées BRCA1/2 et PALB2 avec pour analyse principale :

- La réalisation d'une annexectomie prophylactique dans le cadre de la mutation BRCA ou PALB2 ;
- La réalisation d'une mastectomie prophylactique qu'elle soit bilatérale ou controlatérale.

### II.3.2. Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques R ++ L'essentiel software (Version 1.6.15).

Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum (ou moyenne et écart-type). Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Pour l'étude des relations entre les différentes variables (analyses bivariées), nous avons utilisé les tests suivants :

- Test du Chi2 ou test exact de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives ;
- Test de Student ou de Mann-Whitney pour la comparaison des variables quantitatives ;
- Test de corrélation de Spearman ou de Pearson entre les variables ordinales ou continues ;
- ANOVA ou test de Kruskal-Wallis pour la comparaison des variables quantitatives à plus de 2 classes.

Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

### II.3.3. Résultats

#### II.3.3.1. Analyse du suivi prophylactique de la population globale (Analyse 1)

##### **Description de la population globale (N = 208)**

Un total de 208 personnes porteuses d'une mutation BRCA1, 2 ou PALB2 ont été diagnostiquées au CHU de Limoges au cours de la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 29 février 2024 inclus. Parmi elles, nous avons 152 femmes (73.08%) et 56 hommes (26.92%). Leurs caractéristiques sont décrites dans le **Tableau 6**.

L'âge médian au diagnostic de la mutation était de 49 ans (18-89) avec 25% de patients ayant moins de 35 ans et 25% ayant plus de 60 ans, la mutation PALB2 était significativement diagnostiquée plus tard ( $p < 0.05$ ). Dans 70% des cas, l'anomalie génétique était déjà connue dans la famille. De ce fait, 60% des cas ont eu une recherche de l'anomalie dans le cadre d'un dépistage auprès des apparentés. La mutation PALB2 était diagnostiquée tardivement dans l'histoire oncologique car recherchée au cours de la maladie (intérêt théranostique ou découverte d'une mutation/cancer dans la famille) tandis que BRCA1 était plus souvent retrouvé dès le diagnostic ( $p < 0.05$ ).

Au sujet du facteur de risque de l'hérédité, la quasi-totalité des personnes avaient au minimum un antécédent familial de cancer et appartenant au spectre des cancers BRCA muté. Dans les caractéristiques propres, il n'y avait pas de différence significative entre BRCA1, 2 et PALB2 hormis l'âge des dernières règles. Les femmes porteuses de BRCA1 étaient ménopausées à un plus jeune âge comparé à BRCA2 (en moyenne 45 ans vs 49 ans,  $p < 0.05$ ).

Il n'y avait pas de différence significative en fonction du lieu d'habitation ( $p > 0.05$ ), 50% de patients vivaient en Haute-Vienne, 43.27% de patients vivaient dans des départements limitrophes (Charente, Vienne, Indre, Creuse, Corrèze, Dordogne) et 6.73% dans des départements distants (par exemple Lot, Cher...).

**Tableau 6.** Caractéristiques principales de la population étudiée dans l'Analyse 1 (N = 208)

	Spectre			
	BRCA2 123 (59.13%)	BRCA1 64 (30.77%)	PALB2 21 (10.10%)	Overall 208 (100%)
<b>Sexe</b>				
Féminin	91 (73.98%)	45 (70.31%)	16 (76.19%)	152 (73.08%)
Masculin	32 (26.02%)	19 (29.69%)	5 (23.81%)	56 (26.92%)
<b>Âge du diagnostic de la mutation</b>				
Moyenne (SD)	46.81 (15.19)	45.25 (18.65)	56.86 (19.22)	47.35 (16.98)
Médiane [Q1, Q3]	49 [35.5, 58.5]	45 [26, 58]	61 [49, 70]	49 [35, 60]
<b>Âge à l'inclusion</b>				
Moyenne (SD)	49.98 (15.26)	48.36 (17.88)	59.05 (19.15)	50.4 (16.7)
Médiane [Q1, Q3]	52 [39, 61]	48 [36.75, 60.25]	63 [52, 72]	52 [38, 62]
<b>Contexte de découverte de la mutation</b>				
Enquête familiale	73 (59.35%)	38 (59.38%)	13 (61.90%)	124 (59.62%)
Histoire familiale	23 (18.70%)	4 (6.25%)	5 (23.81%)	32 (15.38%)
Théranostique	15 (12.20%)	9 (14.06%)	3 (14.29%)	27 (12.98%)
Mutation somatique	11 (8.94%)	8 (12.50%)	0 (0%)	19 (9.13%)
Découverte cancer	1 (0.81%)	5 (7.81%)	0 (0%)	6 (2.88%)
<b>Famille déjà connue BRCA/PALB2 muté</b>				
non	39 (31.71%)	17 (26.56%)	4 (19.05%)	60 (28.85%)
oui	84 (68.29%)	47 (73.44%)	17 (80.95%)	148 (71.15%)
<b>Antécédent de cancer familial</b>				
non	1 (0.84%)	4 (6.45%)	0 (0%)	5 (2.48%)
oui	118 (99.16%)	58 (93.55%)	21 (100%)	197 (97.52%)
<b>Antécédent de cancer familial du spectre BRCA</b>				
non	52 (43.70%)	26 (41.94%)	10 (47.62%)	88 (43.56%)
oui	67 (56.30%)	36 (58.06%)	11 (52.38%)	114 (56.44%)

<b>Antécédent personnel de cancer</b>				
non	65 (52.85%)	32 (50.00%)	10 (47.62%)	107 (51.44%)
oui	58 (47.15%)	32 (50.00%)	11 (52.38%)	101 (48.56%)
<b>Autre cancer</b>				
non	103 (89.57%)	58 (90.63%)	16 (84.21%)	177 (89.39%)
oui	12 (10.43%)	6 (9.38%)	3 (15.79%)	21 (10.61%)
<b>Âge des 1<sup>ère</sup> règles</b>				
Moyenne (SD)	12.79 (1.43)	13 (1.25)	11.92 (1.31)	12.76 (1.39)
Médiane [Q1, Q3]	13 [12, 14]	13 [12, 14]	12 [11, 12.25]	13 [12, 14]
<b>Âge des dernières règles</b>				
Moyenne (SD)	49.23 (5.61)	44.94 (6.88)	47.58 (4.01)	47.99 (5.93)
Médiane [Q1, Q3]	50 [46.75, 53]	45 [39, 50]	47 [46, 50.25]	50 [44.25, 52]
<b>Statut hormonal au recueil des données</b>				
Ménopausée	52 (59.77%)	22 (52.38%)	13 (81.25%)	87 (60.00%)
Réglée	35 (40.23%)	20 (47.62%)	3 (18.75%)	58 (40.00%)
<b>Nombre d'enfants</b>				
Moyenne (SD)	1.49 (1.04)	1.81 (1.48)	1.67 (1.06)	1.61 (1.2)
Médiane [Q1, Q3]	2 [1, 2]	2 [1, 3]	2 [1, 2]	2 [1, 2]
<b>Parité</b>				
Moyenne (SD)	1.47 (1.02)	1.82 (1.47)	1.73 (1.03)	1.6 (1.18)
Médiane [Q1, Q3]	2 [1, 2]	2 [1, 3]	2 [1, 2.5]	2 [1, 2]
<b>Département d'habitation</b>				
87	64 (52.03%)	32 (50.00%)	8 (38.10%)	104 (50.00%)
limitrophe	52 (42.28%)	27 (42.19%)	11 (52.38%)	90 (43.27%)
distant	7 (5.69%)	5 (7.81%)	2 (9.52%)	14 (6.73%)
<b>Tabagisme</b>				
non	59 (54.13%)	30 (58.82%)	11 (64.71%)	100 (56.50%)
sevré	28 (25.69%)	9 (17.65%)	5 (29.41%)	42 (23.73%)
actif	13 (11.93%)	6 (11.76%)	1 (5.88%)	20 (11.30%)
oui	9 (8.26%)	6 (11.76%)	0 (0%)	15 (8.47%)
<b>Paquets-années</b>				
Moyenne (SD)	11.62 (9.98)	17.55 (14.68)	16.5 (14.2)	13.77 (12.01)
Médiane [Q1, Q3]	9.5 [4.25, 15.75]	11 [5, 26.5]	12.5 [6.5, 22.5]	10 [5, 22]
<b>Décès</b>				
non	119 (96.75%)	62 (96.88%)	21 (100%)	202 (97.12%)
oui	4 (3.25%)	2 (3.13%)	0 (0%)	6 (2.88%)

<b>Durée de suivi (mois)</b>				
Moyenne (SD)	26.73 (40)	27.51 (44.1)	13.19 (14.65)	25.6 (39.67)
Médiane [Q1, Q3]	13.9 [1.25, 31.2]	14.8 [1.08, 29.4]	3.1 [0, 28.4]	13.55 [1, 30.68]
<b>Age du décès</b>				
Moyenne (SD)	62.75 (8.77)	74 (22.63)	NaN (NA)	66.5 (13.5)
Médiane [Q1, Q3]	62 [58.25, 66.5]	74 [66, 82]	NA [NA, NA]	62 [58.5, 71.5]

### **Caractéristiques du sous-groupe des patients atteints de cancer (N=101)**

Nous avons dénombré 101 patients ayant été diagnostiqués d'un cancer soit à peu près la moitié de la cohorte, les caractéristiques principales sont décrites dans le **Tableau 7**.

Les primitifs étaient répartis sans différence significative au sein des gènes mais avec une prédominance de cancers du sein autour de 63-68%. Les cancers étaient plutôt d'atteinte locale ou localement avancée. Une atteinte ganglionnaire était retrouvée dans 40.96% des cas (prédominant significativement sur BRCA2,  $p < 0.05$ ). Douze patients avaient une atteinte d'emblée métastatique soit 13% des patients atteints d'un cancer. Au diagnostic, les modalités de traitement étaient équivalentes entre BRCA1 et 2 hormis l'hormonothérapie donnée plus fréquemment chez les patients BRCA2 muté ( $p < 0.05$ ). Il y avait une évolution métastatique pour 13.86% des patients. La plupart des patients étaient suivis au CHU (43,02%) mais la majorité des suivis oncologiques se déroulaient dans un autre centre de la région ou en dehors.

Au sein de la cohorte, 6 patients sont décédés. Ils étaient atteints des types de cancers suivants : seins (3), ovaire (1), prostate (1) et pancréas (1). Cinq parmi les six patients étaient suivis au CHU de Limoges.

**Tableau 7.** Caractéristiques principales des patients atteints d'un cancer dans la population étudiée de l'Analyse 1 (N = 101)

	<b>Spectre</b>			
	<b>BRCA2 58 (57.42%)</b>	<b>BRCA1 32 (31.68%)</b>	<b>PALB2 11 (10.90%)</b>	<b>Overall 101 (100%)</b>
<b>Âge au diagnostic du cancer</b>				
Moyenne (SD)	49.73 (12.37)	50.1 (14.68)	64.18 (11.24)	51.47 (13.68)
Médiane [Q1, Q3]	51 [40.75, 58.25]	48 [39, 57.5]	61 [58, 68]	51.5 [41, 60]
<b>Primitif</b>				
Sein	39 (67.24%)	22 (68.75%)	7 (63.64%)	68 (67.33%)
Ovaire	5 (8.62%)	6 (18.75%)	1 (9.09%)	12 (11.88%)
Prostate	6 (10.34%)	2 (6.25%)	1 (9.09%)	9 (8.91%)
Primitif non BRCA	6 (10.34%)	0 (0%)	2 (18.18%)	8 (7.92%)
Pancréas	2 (3.45%)	1 (3.13%)	0 (0%)	3 (2.97%)
Peau	0 (0%)	1 (3.13%)	0 (0%)	1 (0.99%)
<b>Atteinte ganglionnaire</b>				
non	20 (44.44%)	23 (74.19%)	6 (85.71%)	49 (59.04%)
oui	25 (55.56%)	8 (25.81%)	1 (14.29%)	34 (40.96%)

<b>Statut métastatique</b>				
non	45 (86.54%)	27 (87.10%)	7 (87.50%)	79 (86.81%)
Oui	7 (13.46%)	4 (12.90%)	1 (12.50%)	12 (13.19%)
<b>Traitement</b>				
Adjuvant	32 (62.75%)	12 (40.00%)	5 (71.43%)	49 (55.68%)
Néoadjuvant	10 (19.61%)	14 (46.67%)	2 (28.57%)	26 (29.55%)
1 <sup>ère</sup> ligne métastatique	7 (13.73%)	3 (10.00%)	0 (0%)	10 (11.36%)
Chirurgie seule	1 (1.96%)	1 (3.33%)	0 (0%)	2 (2.27%)
Surveillance	1 (1.96%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.14%)
<b>Chirurgie</b>				
non	6 (12.00%)	3 (9.68%)	0 (0%)	9 (10.23%)
oui	44 (88.00%)	28 (90.32%)	7 (100%)	79 (89.77%)
<b>Chimiothérapie</b>				
non	18 (31.03%)	6 (18.75%)	5 (45.45%)	29 (28.71%)
oui	40 (68.97%)	26 (81.25%)	6 (54.55%)	72 (71.29%)
<b>Radiothérapie</b>				
non	18 (31.03%)	14 (43.75%)	6 (54.55%)	38 (37.62%)
oui	40 (68.97%)	18 (56.25%)	5 (45.45%)	63 (62.38%)
<b>Hormonothérapie</b>				
non	31 (53.45%)	28 (87.50%)	8 (72.73%)	67 (66.34%)
oui	27 (46.55%)	4 (12.50%)	3 (27.27%)	34 (33.66%)
<b>PARPi</b>				
non	51 (87.93%)	26 (81.25%)	11 (100%)	88 (87.13%)
oui	7 (12.07%)	6 (18.75%)	0 (0%)	13 (12.87%)
<b>Thérapie ciblée</b>				
non	56 (96.55%)	31 (96.88%)	10 (90.91%)	97 (96.04%)
oui	2 (3.45%)	1 (3.13%)	1 (9.09%)	4 (3.96%)
<b>Découverte du cancer</b>				
Autopalpation	14 (34.15%)	15 (53.57%)	1 (14.29%)	30 (39.47%)
Symptôme	8 (19.51%)	8 (28.57%)	1 (14.29%)	17 (22.37%)
Dépistage organisé	11 (26.83%)	2 (7.14%)	2 (28.57%)	15 (19.74%)
Dépistage individuel	7 (17.07%)	3 (10.71%)	3 (42.86%)	13 (17.11%)
Dépistage individuel (BRCA)	1 (2.44%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.32%)
<b>Evolution métastatique</b>				
non	49 (84.48%)	27 (84.38%)	11 (100%)	87 (86.14%)
oui	9 (15.52%)	5 (15.63%)	0 (0%)	14 (13.86%)
<b>Lieu de suivi oncologique</b>				
CHU	19 (39.58%)	13 (43.33%)	5 (62.50%)	37 (43.02%)
Hors CHU	29 (60.42%)	17 (56.67%)	3 (37.50%)	49 (56.98%)

### **Suivi prophylactique de la population globale (Tableau 8)**

Soixante-dix-neuf personnes (37.98%) ont eu une nouvelle consultation oncologique ou oncogénétique de suivi au CHU. En ce qui concerne le suivi prophylactique en ville, nous avons eu un compte-rendu d'examen ou de consultation pour 118 personnes (56.73%) de la cohorte. Enfin 33 personnes (15.94%) ont sollicité notre onco-psychologue en charge des anomalies génétiques prédisposant aux cancers.

Après analyse en sous-groupe, nous avons retrouvé une différence significative concernant le suivi oncogénétique au CHU ou en ville en fonction du lieu de suivi oncologique. La quasi-totalité des patients déjà suivis au CHU de Limoges ont eu une consultation de suivi oncogénétique sur le centre et un suivi prophylactique en ville. Ceci était moins le cas pour les patients suivis à l'extérieur (30.61% de suivi oncogénétique au CHU, 63.27% de notion de suivi prophylactique en ville),  $p < 0.05$ .

Pour le lieu d'habitation, nous avons remarqué qu'une seule différence significative au niveau de la notion du suivi prophylactique en ville : 67.31% des hauts-viennois avaient un suivi en ville contre 47.78% des limitrophes et 35.71% des distants à notre connaissance. La consultation oncologique ou oncogénétique de suivi au CHU était semblable dans les différents départements (45.19% des hauts-viennois, 31.11% des limitrophes et 28.57% des distants).

Pour les autres analyses en sous-groupe selon le gène muté, l'atteinte tumorale et l'âge, nous retrouvions une différence qu'au niveau de l'âge pour les deux suivis : les patients âgés réalisaient plus fréquemment leur suivi ( $p < 0.05$ ).

Les différentes analyses en sous-groupe ne montraient pas de différence en ce qui concerne la consultation psychologique au CHU de Limoges.

**Tableau 8. Analyse du suivi prophylactique (Analyse 1)**

	Spectre			
	BRCA2 123 (59.13%)	BRCA1 64 (30.77%)	PALB2 21 (10.10%)	Overall 208 (100%)
<b>Consultation de suivi BRCA effectuée au CHU</b>				
non	75 (60.98%)	41 (64.06%)	13 (61.90%)	129 (62.02%)
oui	48 (39.02%)	23 (35.94%)	8 (38.10%)	79 (37.98%)
<b>Suivi psychologique BRCA au CHU</b>				
non	103 (83.74%)	54 (84.38%)	18 (85.71%)	175 (84.13%)
oui	20 (16.26%)	10 (15.63%)	3 (14.29%)	33 (15.87%)
<b>Notion de suivi prophylactique en ville</b>				
non	51 (41.46%)	31 (48.44%)	8 (38.10%)	90 (43.27%)
oui	72 (58.54%)	33 (51.56%)	13 (61.90%)	118 (56.73%)

### II.3.3.2. Analyse de la chirurgie prophylactique dans le sous-groupe des patientes mutées (Analyse 2)

#### **Description des caractéristiques des patientes mutées (N=108)**

Concernant la population de l'Analyse 2, nous avons dénombré 138 femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et PALB2 après exclusion des 14 femmes ayant réalisé une annexectomie prophylactique hors BRCA, une salpingectomie prophylactique ou les femmes avec une annexectomie prophylactique en projet. 85 étaient porteuses de la mutation BRCA2 (61.59%), 39 de la mutation BRCA1 (28.26%) et 14 de la mutation PALB2 (10.14%). Les caractéristiques de ces patientes sont décrites dans le **Tableau 9**.

Elles avaient moins de 30 ans au diagnostic de la mutation pour 21.74% d'entre elles, 63.04% avaient entre 30 et 65 ans et 15.22% avaient plus de 65 ans soit une moyenne et une médiane de 45 ans. La mutation a été découverte majoritairement dans un contexte de mutation déjà connue dans la famille, celle de BRCA1 était significativement plus diagnostiquée dès le diagnostic des tumeurs ( $p < 0.05$ ). La quasi-totalité des patientes avaient un antécédent familial de cancer du spectre de BRCA. Comme dans l'Analyse 1, les caractéristiques propres à chaque femme étaient semblables dans tous les gènes hormis l'âge des dernières règles significativement plus faible pour les patientes BRCA1 muté (44 ans en moyenne) que BRCA2 (50 ans en moyenne),  $p < 0.05$ .

La proportion était semblable au niveau du lieu d'habitation avec 70 femmes domiciliées en Haute-Vienne (50.72%), 61 dans un département limitrophe (44.20%) et 7 dans un département distant (5.07%). Il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques principales selon le lieu d'habitation ( $p < 0.05$ ). Au niveau des habitudes : le tabagisme était retrouvé chez 42 patientes (30.43%), limité à vingt paquets-années pour 75% d'entre elles. Au 1er mai 2024, ces femmes avaient en moyenne 50 ans, 25% d'entre elles avaient moins de 37 ans et 25% plus de 62 ans

**Tableau 9.** Caractéristiques principales de la population étudiée dans l'Analyse 2 (N = 138)

	Spectre			
	BRCA2 85 (61.59%)	BRCA1 39 (28.26%)	PALB2 14 (10.14%)	Overall 138 (100%)
<b>Âge au diagnostic de la mutation</b>				
Moyenne (SD)	45.99 (15.88)	42.38 (18.92)	54.43 (20.8)	45.83 (17.49)
Médiane [Q1, Q3]	46 [35, 57]	41 [25, 56]	58 [45.25, 68.75]	45 [32.25, 58]
<b>Âge à l'inclusion</b>				
Moyenne (SD)	49.61 (16.06)	46.15 (17.85)	56.36 (20.48)	49.32 (17.15)
Médiane [Q1, Q3]	51 [38, 62]	44 [34.5, 57]	59.5 [48.25, 70.5]	50 [37, 61.75]
<b>Contexte de découverte de la mutation</b>				
Enquête familiale	50 (58.82%)	19 (48.72%)	9 (64.29%)	78 (56.52%)
Théranostique	12 (14.12%)	7 (17.95%)	2 (14.29%)	21 (15.22%)
Histoire familiale	14 (16.47%)	1 (2.56%)	3 (21.43%)	18 (13.04%)
Mutation somatique	8 (9.41%)	7 (17.95%)	0 (0%)	15 (10.87%)
Découverte cancer	1 (1.18%)	5 (12.82%)	0 (0%)	6 (4.35%)
<b>Famille déjà connue BRCA/PALB2 muté</b>				
non	29 (34.12%)	14 (35.90%)	3 (21.43%)	46 (33.33%)
oui	56 (65.88%)	25 (64.10%)	11 (78.57%)	92 (66.67%)
<b>Antécédent de cancer familial</b>				
non	2 (2.41%)	2 (5.13%)	0 (0%)	4 (2.94%)
oui	81 (97.59%)	37 (94.87%)	14 (100%)	132 (97.06%)
<b>Antécédent de cancer familial du spectre BRCA</b>				
non	1 (1.23%)	3 (8.11%)	0 (0%)	4 (3.03%)
oui	80 (98.77%)	34 (91.89%)	14 (100%)	128 (96.97%)
<b>Antécédent personnel de cancer</b>				
non	42 (49.41%)	14 (35.90%)	8 (57.14%)	64 (46.38%)
oui	43 (50.59%)	25 (64.10%)	6 (42.86%)	74 (53.62%)

<b>Autre cancer</b>				
non	69 (87.34%)	35 (89.74%)	12 (85.71%)	116 (87.88%)
oui	10 (12.66%)	4 (10.26%)	2 (14.29%)	16 (12.12%)
<b>Îères règles</b>				
Moyenne (SD)	12.8 (1.46)	12.93 (1.33)	11.73 (1.19)	12.72 (1.43)
Médiane [Q1, Q3]	13 [12, 14]	13 [12, 14]	12 [11, 12]	13 [12, 14]
<b>Âge des dernières règles</b>				
Moyenne (SD)	49.6 (5.6)	43.69 (6.26)	47.1 (4.15)	48.06 (5.95)
Médiane [Q1, Q3]	51 [47, 53]	44 [39, 50]	46 [46, 49.5]	50 [45, 52]
<b>Statut hormonal</b>				
Ménopausée	47 (58.02%)	17 (47.22%)	11 (78.57%)	75 (57.25%)
Réglée	34 (41.98%)	19 (52.78%)	3 (21.43%)	56 (42.75%)
<b>Nombre d'enfants</b>				
Moyenne (SD)	1.46 (1.02)	1.72 (1.52)	1.57 (1.16)	1.55 (1.19)
Médiane [Q1, Q3]	2 [1, 2]	1 [0.5, 3]	1.5 [1, 2.75]	2 [1, 2]
<b>Parité</b>				
Moyenne (SD)	1.46 (1.04)	1.72 (1.52)	1.69 (1.11)	1.56 (1.2)
Médiane [Q1, Q3]	2 [0.5, 2]	1 [0.5, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 2]
<b>Département d'habitation</b>				
87	45 (52.94%)	20 (51.28%)	5 (35.71%)	70 (50.72%)
limitrophe	36 (42.35%)	17 (43.59%)	8 (57.14%)	61 (44.20%)
distant	4 (4.71%)	2 (5.13%)	1 (7.14%)	7 (5.07%)
<b>Tabagisme</b>				
non	48 (64.00%)	19 (63.33%)	8 (66.67%)	75 (64.10%)
sevré	17 (22.67%)	6 (20.00%)	3 (25.00%)	26 (22.22%)
actif	7 (9.33%)	2 (6.67%)	1 (8.33%)	10 (8.55%)
oui	3 (4.00%)	3 (10.00%)	0 (0%)	6 (5.13%)
<b>Paquets-années</b>				
Moyenne (SD)	11.95 (9.49)	11.77 (13.31)	20.33 (14.64)	12.6 (11.07)
Médiane [Q1, Q3]	8.5 [5.25, 16.75]	6 [1.5, 18.25]	18 [12.5, 27]	8.5 [5, 19]
<b>Décès</b>				
non	82 (96.47%)	38 (97.44%)	14 (100%)	134 (97.10%)
oui	3 (3.53%)	1 (2.56%)	0 (0%)	4 (2.90%)
<b>Durée suivi (mois)</b>				
Moyenne (SD)	31.29 (45.13)	38.45 (53.14)	14.81 (14.15)	31.65 (45.75)
Médiane [Q1, Q3]	13.2 [2.8, 37.3]	22.3 [2.95, 36.3]	12.05 [0.65, 27.45]	14.5 [2.6, 34.4]
<b>Âge décès</b>				
Moyenne (SD)	63.67 (10.5)	90 (NA)	NaN (NA)	70.25 (15.71)
Médiane [Q1, Q3]	64 [58.5, 69]	90 [90, 90]	NA [NA, NA]	69 [61.25, 78]

### **Sous-groupe des patientes mutées atteintes d'un cancer (N=74) (Tableau 10)**

Soixante-quatorze patientes ont été diagnostiquées d'un cancer (53.62%). Dans 76% des atteintes, nous retrouvons une origine mammaire et 15%, une origine ovarienne. Les primitifs tumoraux étaient répartis uniformément entre les gènes avec une fréquence légèrement plus élevée de mutation BRCA1 en cas d'atteinte ovarienne ( $p > 0.05$ ). Le diagnostic mutationnel était significativement plus fréquent au diagnostic de la tumeur ovarienne.

Parmi les cancers du sein et les informations à disposition, nous retrouvons une majorité de carcinomes mammaires locaux ou localement avancés, RH+ pour les patientes BRCA2 et triple négatif et/ou grade 3 significativement pour les patientes BRCA1. 21.28% des patients ont eu un cancer du sein bilatéral qu'elles soient mutées BRCA1 ou 2. Les patientes BRCA2 muté avaient significativement plus bénéficié d'hormonothérapie au diagnostic.

Pour 13.24% de ces cancers, ils étaient découverts à un stade métastatique dont la quasi-totalité étaient d'origine ovarienne (sept sur neuf cancers). Douze d'entre elles ont bénéficié d'un PARPi au diagnostic. La découverte du cancer était à 50% via l'autopalpation pour les cancers du sein (un cas a été diagnostiqué dans le cadre du suivi prophylactique), les cancers de l'ovaire et du pancréas ont été diagnostiqués sur symptômes. Quinze femmes ont déclaré une 2e néoplasie (21.43%)

Au niveau du suivi : 31 étaient suivies dans notre structure et 35 hors centre, nous n'avions pas de données pour huit d'entre elles. Les différents primitifs étaient répartis équitablement ( $p > 0.05$ ).

**Tableau 10.** Caractéristiques principales des patientes atteintes d'un cancer dans la population étudiée de l'Analyse 2 (N = 74)

	Spectre			
	BRCA2 43 (58.11%)	BRCA1 25 (33.78%)	PALB2 6 (8.11%)	Overall 74 (100%)
<b>Âge au diagnostic du cancer</b>				
Moyenne (SD)	49.02 (13.29)	49.44 (15.54)	65.33 (15.04)	50.51 (14.72)
Médiane [Q1, Q3]	50 [40, 57.75]	48 [38, 56]	63 [54.75, 74.25]	49 [40, 58]
<b>Primitif</b>				
Sein	33 (76.74%)	18 (72.00%)	5 (83.33%)	56 (75.68%)
Ovaire	4 (9.30%)	6 (24.00%)	1 (16.67%)	11 (14.86%)
Primitif non BRCA	4 (9.30%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5.41%)
Pancréas	2 (4.65%)	1 (4.00%)	0 (0%)	3 (4.05%)
<b>Grade (sein)</b>				
Moyenne (SD)	2.43 (0.59)	2.94 (0.24)	2.25 (0.5)	2.61 (0.54)
Médiane [Q1, Q3]	2 [2, 3]	3 [3, 3]	2 [2, 2.25]	3 [2, 3]
<b>Statut des récepteurs hormonaux (sein)</b>				
négatif	9 (33.33%)	16 (94.12%)	1 (25.00%)	26 (54.17%)
positif	18 (66.67%)	1 (5.88%)	3 (75.00%)	22 (45.83%)
<b>Statut HER2 (sein)</b>				
négatif	14 (58.33%)	15 (88.24%)	3 (75.00%)	32 (71.11%)
low	7 (29.17%)	2 (11.76%)	1 (25.00%)	10 (22.22%)
positif	3 (12.50%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.67%)
<b>Lésion bilatéral (sein)</b>				
non	23 (76.67%)	11 (78.57%)	3 (100%)	37 (78.72%)
oui	7 (23.33%)	3 (21.43%)	0 (0%)	10 (21.28%)
<b>Statut métastatique</b>				
non	35 (89.74%)	20 (83.33%)	4 (80.00%)	59 (86.76%)
oui	4 (10.26%)	4 (16.67%)	1 (20.00%)	9 (13.24%)
<b>Traitement</b>				
Adjuvant	23 (60.53%)	9 (37.50%)	3 (60.00%)	35 (52.24%)
Néoadjuvant	10 (26.32%)	12 (50.00%)	2 (40.00%)	24 (35.82%)
1 <sup>ère</sup> ligne métastatique	4 (10.53%)	3 (12.50%)	0 (0%)	7 (10.45%)
Chirurgie seule	1 (2.63%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)

<b>Chirurgie</b>				
non	3 (7.89%)	2 (8.33%)	0 (0%)	5 (7.46%)
oui	35 (92.11%)	22 (91.67%)	5 (100%)	62 (92.54%)
<b>Chimiothérapie</b>				
non	12 (27.91%)	3 (12.00%)	2 (33.33%)	17 (22.97%)
oui	31 (72.09%)	22 (88.00%)	4 (66.67%)	57 (77.03%)
<b>Radiothérapie</b>				
non	11 (25.58%)	12 (48.00%)	3 (50.00%)	26 (35.14%)
oui	32 (74.42%)	13 (52.00%)	3 (50.00%)	48 (64.86%)
<b>Hormonothérapie</b>				
non	27 (62.79%)	23 (92.00%)	3 (50.00%)	53 (71.62%)
oui	16 (37.21%)	2 (8.00%)	3 (50.00%)	21 (28.38%)
<b>PARPi</b>				
non	37 (86.05%)	19 (76.00%)	6 (100%)	62 (83.78%)
oui	6 (13.95%)	6 (24.00%)	0 (0%)	12 (16.22%)
<b>Thérapie ciblée</b>				
non	41 (95.35%)	24 (96.00%)	5 (83.33%)	70 (94.59%)
oui	2 (4.65%)	1 (4.00%)	1 (16.67%)	4 (5.41%)
<b>Découverte cancer</b>				
Autopalpation	11 (33.33%)	12 (54.55%)	1 (20.00%)	24 (40.00%)
Symptôme	6 (18.18%)	7 (31.82%)	1 (20.00%)	14 (23.33%)
Dépistage organisé	11 (33.33%)	1 (4.55%)	1 (20.00%)	13 (21.67%)
Dépistage individuel	4 (12.12%)	2 (9.09%)	2 (40.00%)	8 (13.33%)
Dépistage individuel (BRCA)	1 (3.03%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.67%)
<b>Evolution métastatique</b>				
non	37 (86.05%)	23 (92.00%)	6 (100%)	66 (89.19%)
oui	6 (13.95%)	2 (8.00%)	0 (0%)	8 (10.81%)
<b>Lieu de suivi oncologique</b>				
CHU	15 (41.67%)	12 (48.00%)	4 (80.00%)	31 (46.97%)
Hors CHU	21 (58.33%)	13 (52.00%)	1 (20.00%)	35 (53.03%)

### **Réalisation de la chirurgie prophylactique dans le sous-groupe des patientes mutées (N=138) (Tableau 11)**

Au total, quarante-huit femmes ont réalisé une annexectomie bilatérale à visée prophylactique dans le cadre de BRCA (34.78%). Cette chirurgie était pratiquée moins de 12 mois après le diagnostic de la mutation dans 75% des cas (6,9 mois pour la moitié d'entre elles). Par ailleurs, vingt-huit femmes ont réalisé une mastectomie prophylactique qu'elle soit bilatérale ou controlatérale (20.29%).

Dans les analyses en sous-groupes, les femmes mutées BRCA1 étaient plus nombreuses à réaliser la mastectomie prophylactique qu'elle soit bilatérale ou controlatérale ( $p < 0.05$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'annexectomie et le délai de réalisation entre les gènes.

Il n'y avait pas non plus de différence significative selon le lieu de suivi oncologique ou le département d'habitation. Concernant l'atteinte carcinologique, l'annexectomie bilatérale a été faite exclusivement par des patientes atteintes d'un cancer du sein ( $p < 0.05$ ) et la mastectomie a été réalisée par dix-neuf femmes ayant un cancer du sein (33.93% parmi elles) et deux femmes ayant un cancer de l'ovaire (18.18% parmi elles),  $p > 0.05$ .

**Tableau 11.** Analyse de la chirurgie prophylactique (analyse 2)

	Spectre			
	BRCA2 85 (61.59%)	BRCA1 39 (28.26%)	PALB2 14 (10.14%)	Overall 138 (100%)
<b>Réalisation de l'annexectomie prophylactique</b>				
non	57 (67.06%)	25 (64.10%)	8 (57.14%)	90 (65.22%)
oui	28 (32.94%)	14 (35.90%)	6 (42.86%)	48 (34.78%)
<b>Réalisation de la mastectomie prophylactique bilatérale ou controlatérale</b>				
non	73 (85.88%)	24 (61.54%)	11 (78.57%)	108 (78.26%)
oui	11 (12.94%)	14 (35.90%)	3 (21.43%)	28 (20.29%)
en projet	1 (1.18%)	1 (2.56%)	0 (0%)	2 (1.45%)
<b>Temps entre le diagnostic de la mutation et la chirurgie annexielle (mois)</b>				
Moyenne (SD)	13.9 (33.47)	46.34 (74.92)	14.9 (12.06)	23.69 (49.58)
Médiane [Q1, Q3]	6 [3.1, 10.7]	6.2 [3.18, 49.55]	10 [7.65, 24.28]	6.9 [3.25, 12]

### III. Discussion

---

Le suivi prophylactique de BRCA et PALB2 concerne les femmes et les hommes, avec une prédominance de femmes devant le risque majoré de cancer du sein et de l'ovaire. Nous avons considéré qu'il était important de faire 2 analyses. L'une concernait la population générale pour avoir une vision générale de la réalisation d'exams cliniques et paracliniques recommandés dans le cadre du suivi prophylactique. L'autre évaluait exclusivement les femmes qui sont, à ce jour, la seule population BRCA ou PALB2 muté ayant une recommandation de chirurgie prophylactique de réduction de risque.

#### III.1. Analyse du suivi en population globale

Les critères ont été choisis pour être adaptés à ce type d'étude descriptive et à un recueil rétrospectif. Le critère du suivi en ville dans notre étude était d'avoir au minimum une consultation ou un examen en relation avec le suivi prophylactique. Cela concorde avec le critère « ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi » relaté dans les chiffres de l'INCa en 2020. Ce critère est peu sélectif et ne permet pas de juger de l'observance de nos patients mais il nous apporte une donnée déjà importante sur la compréhension et la prise en compte des informations par nos patients lors des consultations.

Cette analyse nous enseigne dans un premier temps que les caractéristiques de notre population sont semblables à celles décrites à l'échelle régionale de Nouvelle-Aquitaine ou nationale. On note une prédominance de femmes diagnostiquées de cancers du sein avec une moyenne d'âge entre 40 et 50 ans. Ils étaient de profil RH+ chez les BRCA2 mutées et triple négatif chez les BRCA1 mutées.

Pour le suivi en oncogénétique au CHU, nous dénombrons 37.98% de la cohorte ayant consulté au moins une fois un médecin d'oncogénétique ou d'oncologie après le diagnostic pour le suivi de la mutation. Ce chiffre est expliqué par l'absence de recommandations nationales spécifiques au suivi par un expert en oncogénétique. Au CHU de Limoges, il est proposé de revoir les patients dans un intervalle de 5 à 10 ans, pouvant se raccourcir en cas de période charnière. Cette analyse ayant un recul de 3 ans, il aurait été intéressant d'avoir un recul plus important afin d'évaluer avec plus de précision ce type de consultation. De plus, ce chiffre peut être sur-estimé car il inclut des consultations de suivi par l'oncologue référent. Auparavant, les consultations d'oncogénétique étaient réalisées par le Dr Venat, oncologue s'occupant aussi des cancers mammaires et gynécologiques au CHU de Limoges. Ces patientes ont pu être suivies sur les 2 volets par le même médecin ce qui explique l'inclusion des consultations de suivi oncologique dans le critère de l'Analyse 1.

Dans cette cohorte, nous observons que 56.73% des patients ont effectué au moins un examen ou une consultation dans le cadre du suivi en ville. La proportion des exams réalisés est semblable à celle rapportée par le réseau CaPLa en 2021, à savoir 52-56% d'IRMs ou de mammographies réalisées par les patientes BRCA/PALB2 mutés. Il faut savoir que les médecins généralistes ont une place prépondérante dans la prise en charge des patientes mutées car c'est eux qui orientent et prescrivent les exams en cas d'absence de suivi oncologique ou oncogénétique. Les travaux du Dr Veyrune en 2023 ont montré qu'environ 90% d'entre eux étaient réceptifs à l'idée d'une transmission des informations par un document type flyer ou carnet de suivi.

Ils ont souligné que l'information sur les recommandations officiant en France sont difficilement retrouvées (item « ne pas connaître une source fiable d'information pour des recommandations d'oncogénétique ») (5). En 2018, une autre étude française avait également mis en évidence les difficultés rencontrées par les médecins traitants. Elles étaient présentes dans la prise en charge avec un manque d'information sur les résultats génétiques des patients et un manque de connaissance sur les recommandations françaises et européennes concernant le suivi de ces patients (198). Tout ceci prouve l'importance non seulement de bien informer les patients mais aussi les médecins traitants indirectement dans l'objectif de bien structurer et encadrer le suivi prophylactique de ces patients.

Les patients avaient sollicité un suivi auprès de notre psychologue spécialisé dans les questions d'oncogénétique dans 15.87% des cas. Ce chiffre met en valeur un besoin non négligeable d'accompagnement psychologique de ces personnes au sein de leur prise en charge.

### **III.2. Analyse des chirurgies prophylactiques chez les femmes BRCA/PALB2 mutés**

L'Analyse 2 fait état de 20,29% de mastectomies et de 34,78% d'annexectomies prophylactiques réalisées. Le chiffre des annexectomies est plutôt faible comparé à la couverture nécessaire pour palier au risque tumoral. Il est cependant important de noter que la cohorte compte 20% de patientes jeunes de moins de 30 ans pour lesquelles cette chirurgie n'est pas indiquée. De plus, nous avons pris le parti d'exclure 14 chirurgies annexielles réalisées dans une autre indication afin d'obtenir plus de précision sur le projet motivé de chirurgie retenu exclusivement dans le cadre de BRCA.

En ce qui concerne les données sur la mastectomie, une réponse précise face à ces chiffres est complexe. Le problème d'un tel recueil est notamment la multiplicité des demandes d'avis expert face à un geste demandant beaucoup de réflexion de la part de la patiente sur les techniques de chirurgie proposées par différents chirurgiens. Nous pouvons aussi l'expliquer par le statut d'"option" comparé au statut de recommandation pour les annexes. En effet, la chirurgie et le suivi prophylactique mammaires sont autant recommandés, même si l'option radicale reste celle qui diminue le plus le risque de tumeur mammaire (92). L'impact sur la survie globale se questionne d'autant plus ces dernières années depuis l'instauration en adjuvant d'un traitement par inhibiteurs de PARP dans les tumeurs les plus agressives dépistées précocement par la surveillance renforcée.

Il est à prendre en considération le poids moral de cette décision radicale. En 2013, la demande de mastectomie avait connu une forte croissance suite à la médiatisation de celle de l'actrice Angelina Jolie (118), ce qui démontre un impact fort de l'influence des informations nécessaires à ce type de prise en charge.

Il est difficile de savoir si ces taux sont représentatifs ou non, les cohortes étudiées précédemment n'ont pas les mêmes proportions en fonction des années, des designs d'étude et des inclusions (103). Devant ce taux de mastectomies prophylactiques et celui des annexectomies, nous pouvons suggérer une nouvelle analyse nationale des raisons du choix interventionnel des patientes devant l'évolution des techniques chirurgicales (107).

En cas de décision inchangée concernant la mastectomie, il paraît approprié de renforcer l'attention sur le suivi prophylactique des patientes BRCA muté et discuter d'une filière active urgente afin d'éviter au maximum les retards de prise en charge. Ceci peut être valable

notamment pour une mutation de BRCA1 où les carcinomes mammaires, bien que majoritairement non métastatique au diagnostic, sont de classification histologique agressive avec des tumeurs triple négatif de grade élevé. Nous constatons, dans notre cohorte, une différence significative avec une prédominance de mastectomies prophylactiques au sein des patientes BRCA1 muté.

Dans l'ensemble, Metcalfe et al démontraient déjà en 2019 que, malgré une amélioration de l'observance du suivi et des chirurgies prophylactiques, les disparités étaient encore présentes au sein des différents pays. De plus, les proportions des chirurgies et du suivi étaient considérées comme sous-optimales pour une prise en charge adéquate de ces personnes à risque (bien que les données concernant la France étaient limitées) et qu'un suivi spécialisé en oncogénétique était plus efficace (117).

### **III.3. Points forts et limites de cette étude**

Les faiblesses de notre étude sont principalement dues au manque d'informations et le caractère mono-centrique. Hormis le réseau CaPLa dans cette indication et selon ses inclusions, il n'y a malheureusement pas de service dédié à la coordination entre les centres hospitaliers du Limousin pour recueillir les différents courriers d'examens/consultations. A l'échelle régionale en Nouvelle Aquitaine, il n'y a plus eu d'inclusion dans le réseau CaPLa depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023. Nous n'avons pas pris le parti d'utiliser les données du réseau afin de pouvoir inclure tous les patients de manière exhaustive. En effet, ce réseau et les cohortes nationales GEMO/GENESPO ont la faiblesse de ne pas inclure toutes ou tous les patients BRCA/PALB2 mutés (199).

L'autre limite est le type d'étude et recueil. C'est une analyse descriptive et rétrospective avec une perte de robustesse dans la pertinence des résultats comparée aux cohortes prospectives ou essais randomisés. C'est un challenge de beaucoup d'études de pouvoir assurer un recueil prospectif. La grande majorité de celles publiées sur ce sujet sont rétrospectives car plus faciles à mettre en place, les résultats obtenus peuvent être aussi modélisés via des tests statistiques. De plus, la mise en place d'essais randomisés ou non dans le cadre de BRCA présente des obstacles notables sur le plan éthique avec la nécessité d'inclure des patients en bonne santé indemnes de toute pathologie chronique.

L'analyse montre aussi que les dernières données publiques disponibles à ce jour datent de 2020 au niveau national et 2023 au niveau régional. Les justifications amenées pour expliquer cette perte de renseignements concernant les syndromes seins-ovaires pointent d'une part la pluralité des centres et des laboratoires (notamment privés) pour l'INCa, et d'autre part le manque de moyens ainsi que le ralentissement des prises en charge d'une telle organisation pour l'Onco Nouvelle-Aquitaine avec CaPLa.

Parmi les points forts de cette étude, nous pouvons compter sur l'échantillon important et exhaustif de 208 patients dont 152 femmes au total. Le centre d'oncogénétique du CHU de Limoges draine toute l'ancienne région du Limousin et les départements limitrophes. Le recul de 3 ans est assez important dans notre cas en sachant que plus de 75% des chirurgies annexielles ont été réalisées dans l'année suivant la découverte de la mutation. Les données manquantes ont été prises en compte lors de l'analyse statistique afin de minimiser au maximum l'impact sur les résultats lors de la confection de nos critères.

Nous avons mené des analyses en sous-groupes pour contrôler l'absence de biais centre. Il en ressortait que la population était homogène sur l'ensemble des départements bien que nous ayons moins d'informations sur les habitants des départements distants. C'est la 1<sup>ère</sup> étude de ce type en Limousin hors cohorte nationale qui permet d'avoir un certain regard sur la prise en charge locale des patients. L'étude était observationnelle, nous permettant d'avoir peu de critères d'exclusion.

## Conclusion

---

Pour conclure, cette étude démontre que le suivi prophylactique des patients BRCA et PALB2 mutés inclut de nombreux médecins intervenants, voire de centres, qui doivent se coordonner pour adapter au mieux la prise en charge. Il est difficile d'évaluer avec certitude la bonne observance de nos patients devant la présence de biais d'information lors de ce recueil. Pour améliorer la couverture de ce suivi, il reste fondamental d'apporter une information simple et concise, et d'orienter nos patients à travers les différents intervenants. L'humanité et l'empathie sont nécessaires à cette prise en charge dont la charge émotionnelle est à prendre en considération. L'utilisation de tout format ou support physique contribuerait à la transmission de ces informations élémentaires, de même que proposer aux patients de les revoir. L'enjeu est maximal sur ce dernier point. Nous faisons face au défi technique d'allier une incidence croissante de diagnostics génétiques symptomatiques et pré-symptomatiques en parallèle d'assurer un suivi qualitatif. Étant donné la place centrale des médecins généralistes, nous pouvons renforcer les liens hôpitaux-villes pour coordonner au maximum ce suivi. L'accessibilité des recommandations via ce flyer et l'aide d'internet pourraient faciliter ces liens en plus du compte-rendu de consultation personnalisé adressé.

Afin de compléter ces données en vie réelle, nous pourrions entreprendre de nouvelles études sur une seule plateforme de suivi inter-centre que l'on utiliserait sur tout le territoire (pour exemple : MEDIFIRST utilisée en Normandie, Ile de France, Bourgogne, Auvergne-Rhône-Alpes, une partie de la région PACA). Cette plateforme n'est pas utilisée en Nouvelle-Aquitaine et, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur son intérêt dans les prises-en-charge. Or, elle semble bénéficier de plusieurs qualités comme le suivi, les rendez-vous ou la mise en place d'alertes (2).

Il pourrait également s'avérer judicieux de questionner nos patients sur leur ressenti concernant leur suivi et prendre en compte leur point de vue sur les outils à mettre en place pour favoriser l'observance (seraient-ils en mesure d'assister plus régulièrement à des consultations d'oncogénétique, ou veulent-ils un suivi moins intrusif ?).

En vue d'optimiser l'accessibilité des examens et de faciliter le suivi prophylactique, il serait pertinent d'étudier la faisabilité d'une hospitalisation de jour oncogénétique pour regrouper les examens paramédicaux avec les consultations adéquates, comprenant celle de l'oncogénéticien. Cette hospitalisation serait incluse dans une prise en charge exonérante comme c'est le cas actuellement pour les examens de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque. Sa généralisation pourrait se discuter ensuite aux autres syndromes de prédisposition génétique.

## Références bibliographiques

---

1. Prédilection génétique (INCa) [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Les-predispositions-genetiques>
2. Oncogénétique en 2020 - Consultations & laboratoires, suivi en 2019 et 2020 - Ref : ADONCOG22 [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Oncogenetique-en-2020-Consultations-laboratoires-suivi-en-2019-et-2020>
3. Organisation du dispositif national d'oncogénétique - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>
4. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1) - Légifrance [Internet]. [cité 21 août 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000043884431>
5. Veyrune L. Amélioration de l'information et de la compréhension du parcours de soin en oncogénétique : impact de l'analyse tumorale à l'ère de la médecine personnalisée et prédictive = Improving information and understanding of oncogenetic care pathway : impact of tumor analysis in the era of predictive and tailored medicine [Internet]. Limoges; 2023 [cité 7 sept 2024]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-123406>
6. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57-70.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
8. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 12 janv 2022;12(1):31-46.
9. Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule>
10. The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) - NCI [Internet]. 2022 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>
11. Ciriello G, Magnani L, Aitken SJ, Akkari L, Behjati S, Hanahan D, et al. Cancer Evolution: A Multifaceted Affair. *Cancer Discov*. 12 janv 2024;14(1):36-48.
12. Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci*. avr 1971;68(4):820-3.
13. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A, et al. Hereditary Ovarian Cancer: Not Only BRCA 1 and 2 Genes. *BioMed Res Int*. 2015;2015:341723.
14. Wang Y, Zheng K, Huang Y, Xiong H, Su J, Chen R, et al. PARP inhibitors in gastric cancer: beacon of hope. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 24 juin 2021;40:211.
15. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, Ohashi A, Wu J, Christ N, et al. Control of BRCA2 Cellular and Clinical Functions by a Nuclear Partner, PALB2. *Mol Cell*. 23 juin 2006;22(6):719-29.
16. Buisson R, Dion-Côté AM, Coulombe Y, Launay H, Cai H, Stasiak AZ, et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol*. oct 2010;17(10):1247-54.
17. Saule C, Mouret-Fourme E. Prédilections génétiques aux cancers du sein et de

l'ovaire : quand y penser ? Comment les rechercher ? Pour quelle prise en charge ? Presse Médicale Form. 1 déc 2023;4(6):541-9.

18. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 1 sept 2017;3(9):1190-6.
19. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenaer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bull Cancer (Paris).* 1 oct 2018;105(10):907-17.
20. Dispositif national d'oncogénétique (INCa) [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>
21. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer (Paris).* mars 2004;91(3):219-37.
22. Référentiel FAR 2024 [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://curie.fr/sites/default/files/medias/documents/2024-04/Referentiels%20FAR%202024.pdf>
23. Consultation d'oncogénétique (INCa) [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Parcours-de-soins/Consultation-d-oncogenetique>
24. Park SY, Kim Y, Kim S, Katapodi MC. Informational needs of individuals from families harboring *BRCA* pathogenic variants: A systematic review and content analysis. *Genet Med.* 1 avr 2023;25(4):100001.
25. Montgomery SV, Barsevick AM, Egleston BL, Bingler R, Ruth K, Miller SM, et al. Preparing individuals to communicate genetic test results to their relatives: report of a randomized control trial. *Fam Cancer.* 1 sept 2013;12(3):537-46.
26. Julian-Reynier C, Eisinger F, Chabal F, Lasset C, Noguès C, Stoppa-Lyonnet D, et al. Disclosure to the family of breast/ovarian cancer genetic test results: Patient's willingness and associated factors. *Am J Med Genet.* 2000;94(1):13-8.
27. Levine R, Kahn RM, Perez L, Brewer J, Ratner S, Li X, et al. Cascade genetic testing for hereditary cancer syndromes: a review of barriers and breakthroughs. *Fam Cancer.* 1 juin 2024;23(2):111-20.
28. Daly MB, Montgomery S, Bingler R, Ruth K. Communicating genetic test results within the family: Is it lost in translation? A survey of relatives in the randomized six-step study. *Fam Cancer.* 1 oct 2016;15(4):697-706.
29. Frey MK, Ahsan MD, Bergeron H, Lin J, Li X, Fowlkes RK, et al. Cascade Testing for Hereditary Cancer Syndromes: Should We Move Toward Direct Relative Contact? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 10 déc 2022;40(35):4129-43.
30. Hallowell N, Ardern-Jones A, Eeles R, Foster C, Lucassen A, Moynihan C, et al. Men's Decision-Making About Predictive *BRCA1/2* Testing: The Role of Family. *J Genet Couns.* 2005;14(3):207-17.
31. Hesse-Biber S, An C. Within-Gender Differences in Medical Decision Making Among Male Carriers of the *BRCA* Genetic Mutation for Hereditary Breast Cancer. *Am J Mens Health.* sept 2017;11(5):1444-59.
32. Petrocchi S, Ongaro G, Calvello M, Feroce I, Bonanni B, Pravettoni G. A randomized controlled trial comparing self-referred message to family-referred message promoting men's adherence to evidence-based guidelines on *BRCA1/2* germline genetic testing: A registered

study protocol. PLoS ONE. 8 avr 2022;17(4):e0266327.

33. Ongaro G, Petrocchi S, Calvello M, Bonanni B, Feroce I, Pravettoni G. Psychological Determinants of Men's Adherence to Cascade Screening for BRCA1/2. *Curr Oncol*. 2 avr 2022;29(4):2490-503.
34. Rauscher EA, Dean M, Campbell-Salome G, Barbour JB. « How do we rally around the one who was positive? » Familial uncertainty management in the context of men managing BRCA-related cancer risks. *Soc Sci Med* 1982. déc 2019;242:112592.
35. Schwartz MD, Peshkin BN, Hughes C, Main D, Isaacs C, Lerman C. Impact of BRCA1/BRCA2 Mutation Testing on Psychologic Distress in a Clinic-Based Sample. *J Clin Oncol*. 15 janv 2002;20(2):514-20.
36. Brédart A. Préoccupations et besoins d'aide psychologiques chez les femmes à risque génétique de cancer du sein ou de l'ovaire : une étude prospective observationnelle en Allemagne, Espagne et France - ProQuest [Internet]. 2021 [cité 11 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/843b1b3fb8d1e0ae666561244672d433/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2069450>
37. Smith AW, Dougall AL, Posluszny DM, Somers TJ, Rubinstein WS, Baum A. Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. *Psychooncology*. 2008;17(8):767-73.
38. Leblond D, Brédart A, Dolbeault S, De Pauw A, Stoppa Lyonnet D, Flahault C, et al. Impact cognitif, émotionnel et comportemental d'un résultat BRCA1/2 incertain : revue de la littérature. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2011;98(2):184-98.
39. McNamara N, Feeney M, Giltenane M, Dowling M. Breast cancer genetic mutation: Synthesis of women's experience. *J Clin Nurs*. juill 2023;32(13-14):4144-58.
40. Oncogénétique et patients à risque : des programmes interrégionaux pour un suivi adapté - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Un-suivi-adapte#toc-programmes-de-suivi>
41. Dispositif CaPLA - Onco-Nouvelle-Aquitaine [Internet]. <https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/>. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/projets/dispositif-capla/>
42. Bouras A, Guidara S, Leone M, Buisson A, Martin-Denavit T, Dussart S, et al. Overview of the Genetic Causes of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in a Large French Patient Cohort. *Cancers*. 29 juin 2023;15(13):3420.
43. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet*. nov 2014;22(11):1305-13.
44. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology*. 13 juill 2023;12(7):997.
45. Dijk E van. La révolution de la génomique : les nouvelles méthodes de séquençage et leurs applications [Internet]. 2021 [cité 6 août 2024]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/la-revolution-de-la-genomique-les-nouvelles-methodes-de>
46. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. 2015;121(1):25-33.

47. Ruiz A, Llorc G, Yagüe C, Baena N, Viñas M, Torra M, et al. Genetic Testing in Hereditary Breast and Ovarian Cancer Using Massive Parallel Sequencing. *BioMed Res Int*. 2014;2014:542541.
48. Bayle A, Marino P, Baffert S, Margier J, Bonastre J. Coût des technologies de séquençage haut débit (NGS) : revue de la littérature et enseignements. *Bull Cancer (Paris)*. 1 févr 2024;111(2):190-8.
49. Bayle A, Bonastre J, Chaltiel D, Latino N, Rouleau E, Peters S, et al. ESMO study on the availability and accessibility of biomolecular technologies in oncology in Europe☆. *Ann Oncol*. 1 oct 2023;34(10):934-45.
50. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 1 sept 2018;29(9):1895-902.
51. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 oct 2023;34(10):833-48.
52. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 nov 2023;34(11):987-1002.
53. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 févr 2024;35(2):159-82.
54. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Ann Oncol*. 1 déc 2021;32(12):1475-95.
55. Hurst JH. Pioneering geneticist Mary-Claire King receives the 2014 Lasker~Koshland Special Achievement Award in Medical Science. *J Clin Invest*. 1 oct 2014;124(10):4148-51.
56. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 18 juill 2024]. Facteurs de risque constitutionnels - hérédité cancer du sein. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/facteurs-de-risque/l-heredite.html/>
57. Metcalfe KA, Gronwald J, Tung NM, McCuaig JM, Eisen A, Elser C, et al. The risks of cancer in older women with BRCA pathogenic variants: How far have we come? *Cancer*. 2023;129(6):901-7.
58. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2022;40(14):1529-41.
59. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 5 déc 2007;99(23):1811-4.
60. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 20 juin 2017;317(23):2402-16.
61. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, Shiraiishi K, Iwasaki Y, Taniyama Y, et al. Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol*. 1 juin 2022;8(6):871-8.
62. NCCN Guidelines Version 3.2024 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur:

- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
63. Milne RL, Antoniou AC. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. 1 oct 2016 [cité 16 juill 2024]; Disponible sur: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/23/10/T69.xml>
  64. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, et al. Variation in breast cancer risk associated with factors related to pregnancies according to truncating mutation location, in the French National BRCA1 and BRCA2 mutations carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res BCR*. 3 juill 2012;14(4):R99.
  65. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Buecher B, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, et al. Breast Cancer Risk Associated with Estrogen Exposure and Truncating Mutation Location in *BRCA1/2* Carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 avr 2015;24(4):698-707.
  66. Lesueur F, Mebirouk N, Jiao Y, Barjhoux L, Belotti M, Laurent M, et al. GEMO, a National Resource to Study Genetic Modifiers of Breast and Ovarian Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variant Carriers. *Front Oncol*. 31 oct 2018;8:490.
  67. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med*. 1 août 2019;21(8):1708-18.
  68. Bienvenue sur le site de CanRisk [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.canrisk.org/fr/>
  69. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2023;34(1):33-47.
  70. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol*. 1 mars 2020;38(7):674-85.
  71. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, James P, Ngeow J, Schmutzler R, et al. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. août 2021;23(8):1416-23.
  72. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. [cité 30 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
  73. OCDE. Profils sur le cancer par pays : France 2023 [Internet]. OECD; 2023 [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/profils-sur-le-cancer-par-pays-france-2023\\_1dd7dd7f-fr](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/profils-sur-le-cancer-par-pays-france-2023_1dd7dd7f-fr)
  74. Proportions of cancers attributable to the main risk factors in Metropolitan France [Internet]. [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: <https://d2u7e27yy6nebm.cloudfront.net/infographics/proportion-des-cancers-lies-aux-principaux-facteurs-de-risque-en-france-metropolitaine>
  75. GENEPSO - Cohorte de sujets portant une mutation des gènes BRCA: prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire [Internet]. [cité 24 août 2024]. Disponible sur: <https://inserm.hal.science/GENEPSO>
  76. Pharoah PDP, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BAJ. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 29 mai 1997;71(5):800-9.
  77. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al.

- Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 26 avr 2011;104(9):1384-92.
78. Jackson L, Weedon MN, Green HD, Mallabar-Rimmer B, Harrison JW, Wood AR, et al. Influence of family history on penetrance of hereditary cancers in a population setting. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 oct 2023 [cité 16 août 2024];64. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00336-X/fulltext?uuid=uuid%3Aad517f8c-0f73-4629-b883-ab9db4febb05](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00336-X/fulltext?uuid=uuid%3Aad517f8c-0f73-4629-b883-ab9db4febb05)
  79. Metcalfe KA, Lubinski J, Gronwald J, Huzarski T, McCuaig J, Lynch HT, et al. The risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers without a first-degree relative with breast cancer. *Clin Genet*. mai 2018;93(5):1063-8.
  80. Friebel T. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article/106/6/dju091/2606840>
  81. Li H, Terry MB, Antoniou AC, Phillips KA, Kast K, Mooij TM, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from The BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 1 févr 2020;29(2):368-78.
  82. Julian-Reynier C, Resseguier N, Bouhnik AD, Eisinger F, Lasset C, Fourme E, et al. Cigarette smoking in women after BRCA1/2 genetic test disclosure: a 5-year follow-up study of the GENEPSO PS cohort. *Genet Med*. 1 févr 2015;17(2):117-24.
  83. Kotsopoulos J. BRCA Mutations and Breast Cancer Prevention. *Cancers*. 19 déc 2018;10(12):524.
  84. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer*. sept 2015;137(5):1136-46.
  85. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study: A Report From EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. sept 2007;25(25):3831-6.
  86. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. oct 2016;212(4):660-9.
  87. Hartmann Lynn C., Lindor Noralane M. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(5):454-68.
  88. Gaba F, Blyuss O, Tan A, Munblit D, Oxley S, Khan K, et al. Breast Cancer Risk and Breast-Cancer-Specific Mortality following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. janv 2023;15(5):1625.
  89. Sénéchal C, Reyat F, Callet N, This P, Noguès C, Stoppa-Lyonnet D, et al. Que penser de l'hormonoprévention du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation délétère *BRCA1/BRCA2* ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 mars 2016;103(3):273-81.
  90. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 1 nov 2005;23(31):7804-10.
  91. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *J Clin Oncol*. 20 mai 2014;32(15):1547-53.

92. Synthèse Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2.pdf.
93. Pujol P, Lasset C, Berthet P, Dugast C, Delalogue S, Fricker JP, et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. *Fam Cancer*. 1 mars 2012;11(1):77-84.
94. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al. Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 1 sept 2013;31(25):3091-9.
95. Gronwald J, Robidoux A, Kim-Sing C, Tung N, Lynch HT, Foulkes WD, et al. Duration of Tamoxifen Use and the Risk of Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2014;146(2):421-7.
96. Kotsopoulos J, Gronwald J, Huzarski T, Aeilts A, Randall Armel S, Karlan B, et al. Tamoxifen and the risk of breast cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 1 sept 2023;201(2):257-64.
97. Hettipathirana T, Macdonald C, Xie J, Moodie K, Michael C, Phillips K. The value of clinical breast examination in a breast cancer surveillance program for women with germline *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Med J Aust*. 15 nov 2021;215(10):460-4.
98. Comstock CE, Gatsonis C, Newstead G, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women with Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA*. 25 févr 2020;323(8):746-56.
99. Gao Y, Reig B, Heacock L, Bennett DL, Heller SL, Moy L. Magnetic Resonance Imaging in Screening of Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*. janv 2021;59(1):85-98.
100. Lubinski J, Kotsopoulos J, Moller P, Pal T, Eisen A, Peck L, et al. MRI Surveillance and Breast Cancer Mortality in Women With BRCA1 and BRCA2 Sequence Variations. *JAMA Oncol*. 29 févr 2024;e236944.
101. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival Analysis of Cancer Risk Reduction Strategies for BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 10 janv 2010;28(2):222-31.
102. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 1 oct 2019;177(3):723-33.
103. Wong SM, Apostolova C, Eisenberg E, Foulkes WD. Counselling Framework for Germline BRCA1/2 and PALB2 Carriers Considering Risk-Reducing Mastectomy. *Curr Oncol*. 9 janv 2024;31(1):350-65.
104. Mangiardi-Veltin M, Chamming's F, Jaffre A, Rousvoal A, Tunon de Lara C, Brouste V, et al. Chirurgie de réduction de risque mammaire et découverte fortuite de cancer : dix ans d'expérience dans un centre de lutte contre le cancer. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2021;108(11):999-1009.
105. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, Van 'T Veer L, Garber JE, et al. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 15 mars 2004;22(6):1055-62.
106. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 avr 2018;2018(4):CD002748.
107. Toesca A, Sangalli C, Maisonneuve P, Massari G, Girardi A, Baker JL, et al. A Randomized Trial of Robotic Mastectomy Versus Open Surgery in Women With Breast Cancer or BrCA Mutation. *Ann Surg*. 1 juill 2022;276(1):11-9.
108. Oger AS, Classe JM, Ingster O, Morin-Meschin ME, Sauterey B, Lorimier G, et al. La

- chirurgie prophylactique chez les patientes mutées BRCA ou à haut risque : étude rétrospective de 61 patientes de l'ICO. *Ann Chir Plast Esthét.* 1 févr 2015;60(1):19-25.
109. Modaffari P, Ponzone R, Ferrari A, Cipullo I, Liberale V, D'Alonzo M, et al. Concerns and Expectations of Risk-Reducing Surgery in Women with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *J Clin Med.* mars 2019;8(3):313.
110. Dick J, Tüchler A, Brédart A, Vitinius F, Wassermann K, Rhiem K, et al. Psychological factors and the uptake of preventative measures in BRCA1/2 pathogenic variant carriers: results of a prospective cohort study. *Hered Cancer Clin Pract.* 19 déc 2022;20:38.
111. Manivit C, Dannepond A, Brun JL, Pinsolle V, Casoli V, Charitansky H, et al. Satisfaction après mastectomie de réduction de risque associée à une reconstruction chez les patientes porteuses d'une mutation génétique. *Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie.* 1 oct 2022;50(10):650-6.
112. Glassey R, O'Connor M, Ives A, Saunders C, Hardcastle SJ, kConFab Investigators. Influences on Satisfaction with Reconstructed Breasts and Intimacy in Younger Women Following Bilateral Prophylactic Mastectomy: a Qualitative Analysis. *Int J Behav Med.* 1 août 2018;25(4):390-8.
113. Rocco N, Montagna G, Criscitiello C, Nava MB, Privitera F, Taher W, et al. Nipple Sparing Mastectomy as a Risk-Reducing Procedure for BRCA-Mutated Patients. *Genes.* 10 févr 2021;12(2):253.
114. Metcalfe KA, Cil TD, Semple JL, Li LDX, Bagher S, Zhong T, et al. Long-Term Psychosocial Functioning in Women with Bilateral Prophylactic Mastectomy: Does Preservation of the Nipple-Areolar Complex Make a Difference? *Ann Surg Oncol.* 1 oct 2015;22(10):3324-30.
115. O'Connell RL, Tasoulis MK, Hristova E, Teoh V, Agusti A, Ward A, et al. Satisfaction with Long-Term Aesthetic and 10 Years Oncologic Outcome following Risk-Reducing Mastectomy and Implant-Based Breast Reconstruction with or without Nipple Preservation. *Cancers.* 24 juill 2022;14(15):3607.
116. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast Edinb Scotl.* août 2017;34(Suppl 1):S82-4.
117. Metcalfe K, Eisen A, Senter L, Armel S, Bordeleau L, Meschino WS, et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* 2 juill 2019;121(1):15-21.
118. Evans DG, Wisely J, Clancy T, Lalloo F, Wilson M, Johnson R, et al. Longer term effects of the Angelina Jolie effect: increased risk-reducing mastectomy rates in BRCA carriers and other high-risk women. *Breast Cancer Res BCR.* 2015;17:143.
119. The FH02 Study Group, RGC teams, Evans DGR, Barwell J, Eccles DM, Collins A, et al. The Angelina Jolie effect: how high celebrity profile can have a major impact on provision of cancer related services. *Breast Cancer Res.* oct 2014;16(5):442.
120. Lee J, Kim S, Kang E, Park S, Kim Z, Lee MH. Influence of the Angelina Jolie Announcement and Insurance Reimbursement on Practice Patterns for Hereditary Breast Cancer. *J Breast Cancer.* juin 2017;20(2):203-7.
121. Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic mastectomy for BRCA mutation carriers after ovarian cancer treatment: is it beneficial? *Expert Rev Anticancer Ther.* 4 mars 2018;18(3):199-200.
122. [Chirurgie prophylactique des cancers\\_mel\\_20170616.pdf](#).
123. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with

- BRCA mutations. *JAMA Oncol.* 1 nov 2016;2(11):1434-40.
124. Kitson SJ, Bafligil C, Ryan NAJ, Laloo F, Woodward ER, Clayton RD, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: A cohort study. *Eur J Cancer.* sept 2020;136:169-75.
125. Weinberger V, Bednarikova M, Cibula D, Zikan M. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) – clinical impact and management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 1 déc 2016;16(12):1311-21.
126. Leblanc E, Narducci F, Ferron G, Mailliez A, Charvolin JY, Houssein EH, et al. Prophylactic Radical Fimbriectomy with Delayed Oophorectomy in Women with a High Risk of Developing an Ovarian Carcinoma: Results of a Prospective National Pilot Study. *Cancers.* 10 févr 2023;15(4):1141.
127. Gaba F, Goyal S, Marks D, Chandrasekaran D, Evans O, Robbani S, et al. Surgical decision making in premenopausal BRCA carriers considering risk-reducing early salpingectomy or salpingo-oophorectomy: a qualitative study. *J Med Genet.* févr 2022;59(2):122-32.
128. Arts-de Jong M, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, Massuger LF, Hermens RP, de Hullu JA. Risk-reducing salpingectomy with delayed oophorectomy in *BRCA1/2* mutation carriers: Patients' and professionals' perspectives. *Gynecol Oncol.* 1 févr 2015;136(2):305-10.
129. Study Details | Prophylactic Salpingectomy With Delayed Oophorectomy | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01907789?cond=BRCA%20Mutation&sort=StudyFirstPostDate&page=2&limit=100&viewType=Table&rank=150&a=23>
130. Study Details | TUBectomy With Delayed Oophorectomy in High Risk Women to Assess the Safety of Prevention | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294927>
131. Gaba F, Blyuss O, Chandrasekaran D, Osman M, Goyal S, Gan C, et al. Attitudes towards risk-reducing early salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer prevention: a cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 mars 2021;128(4):714-26.
132. Gaba F, Manchanda R. Systematic review of acceptability, cardiovascular, neurological, bone health and HRT outcomes following risk reducing surgery in *BRCA* carriers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 mai 2020;65:46-65.
133. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AHEM, Prins JB, Bulten J, et al. Early salpingectomy (TUBectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1/2* mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer.* 19 août 2015;15(1):593.
134. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in pre-menopausal women and long term health – a review. *Menopause Int.* 2008;14(3):111-6.
135. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-Term Mortality Associated With Oophorectomy Compared With Ovarian Conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol.* avr 2013;121(4):709.
136. Nitschke AS, do Valle HA, Dawson L, Kwon JS, Hanley GE. Long-Term Non-Cancer Risks in People with *BRCA* Mutations following Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy and the Role of Hormone Replacement Therapy: A Review. *Cancers.* janv 2023;15(3):711.
137. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, Arezzo F, Cazzato G, Damiani GR, et al. The Role of Hormonal Replacement Therapy in *BRCA* Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol*

Sci. janv 2023;24(1):764.

138. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, de Jong MA, Maas AHEM, Prins JB, et al. Association of Salpingectomy With Delayed Oophorectomy Versus Salpingo-oophorectomy With Quality of Life in BRCA1/2 Pathogenic Variant Carriers. *JAMA Oncol.* août 2021;7(8):1203-12.
139. Babb SA, Swisher EM, Heller HN, Whelan AJ, Mutch DG, Herzog TJ, et al. Qualitative Evaluation of Medical Information Processing Needs of 60 Women Choosing Ovarian Cancer Surveillance or Prophylactic Oophorectomy. *J Genet Couns.* avr 2002;11(2):81-96.
140. Hallowell N. A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy. *Psychooncology.* 2000;9(6):486-95.
141. Zarbo C, Brugnera A, Frigerio L, Celi C, Compare A, Dessì V, et al. Cancer Anxiety Mediates the Association Between Satisfaction With Medical Communication and Psychological Quality of Life After Prophylactic Bilateral Salpingo-Oophorectomy. *Front Psychol.* 9 mars 2022;13:840931.
142. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dørum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet.* sept 2009;46(9):593-7.
143. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk – Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2017;23(14):3628-37.
144. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol.* 1 mai 2017;35(13):1411-20.
145. Gao Y, Goldberg JE, Young TK, Babb JS, Moy L, Heller SL. Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A 12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes. *Radiology.* nov 2019;293(2):282-91.
146. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol.* déc 2019;76(6):831-42.
147. Segal N, Ber Y, Benjaminov O, Tamir S, Yakimov M, Kedar I, et al. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers-results from the first round of screening. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2020;31(11):1545-52.
148. Urofrance | Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-maladie-localise/#>
149. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljaded R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *The Prostate.* juin 2019;79(8):880-95.
150. Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol.* juin 2015;172(6):1498-506.
151. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 sept 2024]. Actualisation de la revue de la littérature d'une recommandation en santé publique sur la « Détection précoce du mélanome

cutané ». Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1354947/fr/actualisation-de-la-revue-de-la-litterature-d-une-recommandation-en-sante-publique-sur-la-detection-precoce-du-melanome-cutane](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1354947/fr/actualisation-de-la-revue-de-la-litterature-d-une-recommandation-en-sante-publique-sur-la-detection-precoce-du-melanome-cutane)

152. Panorama cancer 2023. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/Panorama-des-cancers-en-France-l-Institut-national-du-cancer-publie-l-edition-2023-rassemblant-les-données-les-plus-recentes>

153. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S, et al. Type of Breast Cancer Diagnosis, Screening, and Survival. *Clin Breast Cancer*. 1 août 2014;14(4):235-40.

154. WHO Classification of Tumours Online [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/#>

155. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 31 oct 2005;93(9):1046-52.

156. Nascimento RG do, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*. 12 avr 2020;30:1-8.

157. Templeton AJ, Gonzalez LD, Vera-Badillo FE, Tibau A, Goldstein R, Šeruga B, et al. Interaction between Hormonal Receptor Status, Age and Survival in Patients with BRCA1/2 Germline Mutations: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS ONE*. 5 mai 2016;11(5):e0154789.

158. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 1 févr 2018;19(2):169-80.

159. Arun B, Couch FJ, Abraham J, Tung N, Fasching PA. BRCA-mutated breast cancer: the unmet need, challenges and therapeutic benefits of genetic testing. *Br J Cancer*. 30 août 2024;1-15.

160. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 7 sept 2024]. Les tumeurs épithéliales. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/formes-de-la-maladie/les-formes-habituelles.html/>

161. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of Ovarian Cancers in BRCA1 and BRCA2 Carriers. *Clin Cancer Res*. 8 avr 2004;10(7):2473-81.

162. O'Mahony DG, Ramus SJ, Southey MC, Meagher NS, Hadjisavvas A, John EM, et al. Ovarian cancer pathology characteristics as predictors of variant pathogenicity in BRCA1 and BRCA2. *Br J Cancer*. juin 2023;128(12):2283-94.

163. Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE, Hansford S, Young S, Huntsman DG, et al. Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol*. août 2012;120(2 Pt 1):235-40.

164. Jong MA de, Bock GH de, Asperen CJ van, Mourits MJE, Hullu JA de, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer*. 1 juill 2016;61:137-45.

165. gautheron. Ressources. 2019 [cité 1 août 2024]. Référentiels régionaux - cancer ovaire. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/cancer-ovaire-referentiels-regionaux/>

166. Mylavarapu S, Das A, Roy M. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. *Front Oncol*. 5 févr 2018;8:16.

167. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. mai 2018;24(5):628-37.

168. Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, Cronin AM, Csabai I, Ledet E, et al. The association

- between germline variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer*. 2017;123(18):3532-9.
169. Menghi F, Banda K, Kumar P, Straub R, Dobrolecki L, Rodriguez IV, et al. Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple-negative breast and ovarian carcinomas. *Sci Transl Med*. 6 juill 2022;14(652):eabn1926.
170. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer*. 9 sept 2014;111(6):1132-8.
171. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 24 juin 2021;384(25):2394-405.
172. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2022;33(12):1250-68.
173. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 10 août 2017;377(6):523-33.
174. Gelmon KA, Fasching PA, Couch FJ, Balmaña J, Delaloge S, Labidi-Galy I, et al. Clinical effectiveness of olaparib monotherapy in germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: phase IIIb LUCY interim analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. juill 2021;152:68-77.
175. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. "Talazoparib for Advanced Germline BRCA-mutated Breast Cancer". *N Engl J Med*. 23 août 2018;379(8):753-63.
176. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 sept 2018;29(9):1939-47.
177. Abraham JE, Pinilla K, Dayimu A, Grybowicz L, Demiris N, Harvey C, et al. The PARTNER trial of neoadjuvant olaparib with chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Nature*. 2024;629(8014):1142-8.
178. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 sept 2017;18(9):1274-84.
179. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2021;22(5):620-31.
180. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 27 déc 2018;379(26):2495-505.
181. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 20 janv 2023;41(3):609-17.

182. Penson R, Valencia RV, Colombo N, Leath C, Bidzinski M, Kim JW, et al. Final overall survival results from SOLO3: Phase III trial assessing olaparib monotherapy versus non-platinum chemotherapy in heavily pretreated patients with germline BRCA1 - and/or BRCA2-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (026). *Gynecol Oncol*. 1 août 2022;166:S19-20.
183. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 1 déc 2016;375(22):2154-64.
184. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 déc 2019;381(25):2391-402.
185. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA–MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*. 1 déc 2022;40(34):3952-64.
186. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 déc 2019;381(25):2416-28.
187. Tattersall A, Ryan N, Wiggans AJ, Rogozińska E, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 févr 2022;2022(2):CD007929.
188. Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, et al. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications. *J Oncol*. 2020;2020(1):4986365.
189. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, Sarkar ND, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 4 août 2016;375(5):443-53.
190. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 10 déc 2020;383(24):2345-57.
191. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 28 mai 2020;382(22):2091-102.
192. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 23 févr 2023;388(8):719-32.
193. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid*. 23 août 2022;1(9):EVIDoa2200043.
194. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efsthathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 20 juin 2023;41(18):3339-51.
195. Agarwal N, Saad F, Azad AA, Mateo J, Matsubara N, Shore ND, et al. TALAPRO-3 clinical trial protocol: phase III study of talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Future Oncol Lond Engl*. mars 2024;20(9):493-505.
196. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA* -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):317-27.

197. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 1 déc 2022;40(34):3929-39.
198. Vande Perre P, Toledano D, Corsini C, Escriba E, Laporte M, Bertet H, et al. Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: General practitioner and patient perspectives. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(6):957-65.
199. Jiao Y, Lesueur F, Azencott CA, Laurent M, Mebirouk N, Laborde L, et al. A new hybrid record linkage process to make epidemiological databases interoperable: application to the GEMO and GENEPSO studies involving BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *BMC Med Res Methodol*. 29 juill 2021;21(1):155.

## Annexes

---

Annexe 1. Présentation du dépliant patients BRCA/PALB2 mutés .....	97
--	----

## Annexe 1. Présentation du dépliant patients BRCA/PALB2 mutés

# DÉPLIANT PATIENTS BRCA MUTÉ (SUIVI)

Hugo VOLPI – 20 juin 2024

## OBJECTIFS

- Continuité des travaux effectués par le Dr Lea VEYRUNE sur une aide physique à la délivrance des informations primordiales
- Délivrer de manière concise et synthétique les informations primordiales que doivent retenir les patients à la sortie des consultations
- Communiquer indirectement avec le médecin généraliste (difficultés de réception des compte-rendus de consultation)
- Flyers actuels : beaucoup d'informations sur l'annonce, la consultation en elle-même et les chirurgies prophylactiques, moins d'infos sur le suivi
- Remettre en avant les principales sources d'informations des associations de génétique (GENETICANCER, BRCA France) ainsi que l'association AOMR, l'INCa ou l'HAS

2

## GÉNÉRALITÉS

*Le cancer du sein et de l'ovaire sont 2 maladies fréquentes qui touchent des milliers de femmes, 913 000 pour le cancer du sein en 2017 (61000 nouveaux cas en 2023) et 5348 nouveaux cas de cancer ovarien en 2023. Le cancer de manière générale est une maladie qui se développe à partir de cellules anormales qui se multiplient de façon anarchique en l'absence de contrôle de cette multiplication. Il peut toucher tous les organes de façon plus ou moins rare selon la localisation. Les traitements sont différents selon les caractéristiques et le stade de ce cancer.*

*Un syndrome de prédisposition génétique consiste en la présence d'un gène muté dans son ADN qui confère une sensibilité de développer un cancer. Cette altération peut être responsable d'un mauvais contrôle de la réplication/multiplication des cellules. **Cela ne signifie pas qu'une personne porteuse d'un syndrome de prédisposition génétique va forcément développer un cancer.** Mais cette personne a un risque plus important de développer un cancer et de ce fait, il lui est recommandé d'avoir une surveillance particulière pour repérer le plus précocement possible un éventuel développement de celui-ci. Le syndrome de prédisposition génétique concerne notamment 5% des cancers du sein et 10-15% des cancers de l'ovaire.*

Objectifs :

- Court résumé des caractéristiques du gène BRCA et des cancers du sein et de l'ovaire pour replacer le contexte
- 1<sup>ère</sup> page contenant cancer + sd prédisposition
- 2<sup>e</sup> page avec description BRCA

Illustration suggérée : schéma sein et ovaire et un ADN

3

## GÉNÉRALITÉS

*BRCA (acronyme de BReast CAncer) est un gène qui permet la fabrication d'une protéine impliquée dans la réplication/multiplication des cellules. Lorsqu'il est muté, c'est à dire qu'il y'a une modification de cette partie de l'ADN, la protéine fabriquée voit sa fonction altérée et va ainsi permettre une multiplication anarchique des cellules. Il fait partie des syndromes de prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire notamment et plus rarement la prostate, le pancréas ou la peau. La mutation de ce gène est susceptible de se transmettre à la descendance dans 50% des cas et donc de lui conférer un syndrome de prédisposition génétique.*

Objectifs :

- Court résumé des caractéristiques du gène BRCA et des cancers du sein et de l'ovaire pour replacer le contexte
- 1<sup>ère</sup> page contenant cancer + sd prédisposition
- 2<sup>e</sup> page avec description BRCA

Illustration suggérée : schéma sein et ovaire et un ADN

4

## INTERÊT DU TEST/DESCRIPTION DE LA CONSULTATION

Il a été mis en place par le réseau national d'oncogénétique des consultations dédiées au dépistage (1ère consultation) et au suivi de ces syndromes de prédisposition génétique. Concernant les 1ères consultations, nous en distinguons 2 types :

- La 1<sup>ère</sup> consultation cas index
- La 1ère consultation cas apparenté

### 1ère consultation cas index

Celle-ci est proposée aux patientes et aux patients sans mutation découverte jusqu'alors dans leur famille (ou alors non connue par le patient lui-même) mais l'histoire personnelle ou familiale selon les recommandations nous font suspecter un syndrome de prédisposition génétique, il y'a donc différents temps :

- Un temps pour recueillir les antécédents personnels médicaux et carcinologiques du patient
- Un temps pour établir un arbre généalogique de la famille et leurs antécédents
- Un temps pour discuter du retentissement potentiel des résultats
- Un temps pour un prélèvement de sang et/ou frottis buccal (non systématique)

### 1ère consultation chez les apparentés

Celle-ci ressemble à celles des cas index hormis qu'elle s'adresse aux membres des familles dans lesquelles une personne est touchée par un syndrome de prédisposition génétique. Les temps sont pratiquement les mêmes, hormis que la durée de réception des résultats est plus courte (2 à 4 mois) étant donné que nous testons principalement la mutation génétique connue dans la famille. Elle est proposée à tous les âges à partir de 18 ans, Elle n'est pas obligatoire et il n'y a pas de délai imposé entre la découverte de la mutation dans la famille et la consultation de l'apparenté

5

### Objectifs :

- Intérêt d'une consultation génétique pour soi
- Intérêt d'une consultation génétique pour sa famille
- Informer sur le déroulement de celle-ci
- Anticiper/Se projeter après les prélèvements

Illustration suggérée : photo de consultation + prise de sang/frottis buccal

## INTERÊT DU TEST/DESCRIPTION DE LA CONSULTATION

Les différents intérêts de cette 1ère consultation :

- Pouvoir proposer un **suivi particulier** dans une **démarche préventive**
- Permettre à ses **descendants de connaître leur statut** et ainsi faire leur suivi
- Accéder à des chirurgies radicales permettant de **réduire le risque d'apparition d'un cancer**
- Permettre à des apparentés atteints de cancer qui ne connaissent pas leur statut d'avoir potentiellement le bénéfice d'une thérapie ciblée (appelé **intérêt théranostique**)

« L'intérêt théranostique » est de proposer un traitement ciblé : les inhibiteurs de PARP (OLAPARIB ou NIRAPARIB) qui seront adaptés par le clinicien selon les caractéristiques et l'histoire thérapeutique de la maladie. De nombreuses études ont prouvés leur efficacité :

- Etude OLYMPIA pour le cancer du sein
- Etude SOLO1 pour le cancer de l'ovaire
- Etude PROFOUND pour le cancer de la prostate
- Etude POLO pour le cancer du pancréas

Cette 1<sup>ère</sup> consultation a principalement pour vocation d'informer et ne débouche pas obligatoirement sur un prélèvement. Ce dernier peut nécessiter un temps de réflexion qui est systématiquement proposé à la suite de la consultation.

6

### Objectifs :

- Intérêt d'une consultation génétique pour soi
- Intérêt d'une consultation génétique pour sa famille
- Informer sur le déroulement de celle-ci
- Anticiper/Se projeter après les prélèvements

Illustration suggérée : photo de consultation + prise de sang/frottis buccal

## ANNONCE

*Si une mutation est trouvée sur le test sanguin/frottis buccal, vous êtes dans l'obligation selon la loi de le transmettre à votre famille. Cette annonce peut être difficile par l'éloignement géographique, les divergences / rupture de contact ou encore la crainte d'une culpabilité au décours de cette annonce. Vous avez la possibilité de solliciter un psychologue spécialisé en onco-génétique pour vous aider dans cette démarche d'annonce. Sinon, les conseillers en génétique ou l'oncogénéticien sont en mesure auquel cas de pouvoir transmettre avec votre accord les résultats auprès de votre famille par voie postale.*

*Le ou les proches connaissant après l'information sont dans leur droit de ne pas procéder au test génétique*

Objectifs :

- Paragraphe nécessaire sur le plan légal pour rappeler l'obligation d'annoncer les résultats au proche
- Insister sur la mise à disposition d'un onco-psychologue ou de l'onco-généticien pour la délivrance des résultats

Illustration suggérée : photo de famille

7

## SUIVI

*Être porteur d'une mutation BRCA1/2 ne signifie pas forcément qu'on aura un cancer du sein un jour : le risque de développer un cancer du sein chez les porteurs d'une mutation du gène BRCA est estimé avant 45 ans à 25% pour BRCA1 et 10% pour BRCA2. A 70 ans, ce risque est de 65% pour BRCA1 et de 45% pour BRCA2 contre 12% chez les individus sans prédisposition génétique (issus de la population générale).*

*En risque absolu annuel, il reste relativement faible 4 à 6% pour BRCA1 et 2 à 4% pour BRCA2.*

*En ce qui concerne le cancer de l'ovaire, il est de 40% en moyenne pour BRCA1 et < 20% pour BRCA2. Il devient significatif dès 40 ans pour BRCA1, 50 ans pour BRCA2*

*Les hommes sont également à risque d'avoir un cancer du sein. Ce risque est évalué à 5-10% contre 1% dans la population générale.*

*En revanche, le risque de cancer de la prostate, fréquent chez les hommes, est augmenté chez les porteurs de mutation BRCA1 ou BRCA2. Ce risque est multiplié par 2 pour BRCA1 voire par 5 à 7 pour BRCA2 par rapport à la population générale. Ces cancers sont en général plus précoces et plus agressifs.*

Objectifs :

- Délivrer une information plus concise et plus simplifiée pour les patients sur le suivi adéquat
- Expliquer/détailler la frise chronologique de l'HAS (mise à la fin du dépliant) par le biais de frises « plus lisibles »
- Démarche d'un « carnet de bord » ?

Illustration suggérée : plusieurs frises chronologiques avec les organes concernés dessinés

8

## SUIVI

Femmes	Hommes
<b>SEIN</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autopalpation des seins dès 20a</li> <li>- Examen clinique des seins dès 20a annuel</li> <li>- IRM mammaire et mammographie dès 30 ans; annuel (possibilité d'alterner chacun tous les 6 mois)</li> <li>- &gt; 65 ans : Mammographie annuelle (IRM optionnelle)</li> </ul> <p>Option : Mastectomie prophylactique bilatérale dès 30 ans avec surveillance clinique annuelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autopalpation des seins dès 35a mensuelle</li> <li>- Examen clinique des seins dès 35a tous les 6-12 mois</li> </ul>
<b>OVAIRE</b>	
Annexectomie bilatérale dès 35-40a (45a si BRCA 2) avec surveillance gynécologique annuelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de sang (PSA) dès 40 ans annuelle</li> <li>- Toucher rectal dès 40 ans annuel</li> <li>- Si BRCA2 : suivi spécialisé avec IRM prostatique à discuter avec l'urologue</li> </ul>
<b>PEAU</b>	
Examen dermatologique annuel (surtout BRCA 2)	

Objectifs :

- Délivrer une information plus concise et plus simplifiée pour les patients sur le suivi adéquat
- Expliquer/détailler la frise chronologique de l'HAS (mise à la fin du dépliant) par le biais de frises « plus lisibles »
- Démarche d'un « carnet de bord » ?

Illustration suggérée : plusieurs frises chronologiques avec les organes concernés dessinés

9

## AUTRES ATTEINTES ET SUIVI ONCOLOGIQUE NORMAL

*D'autres atteintes sont possibles mais rares. Les modalités de surveillance sont à discuter au cas par cas, et selon l'histoire familiale.*

*Si vous êtes déjà atteint d'un cancer, le suivi préconisé par votre oncologue est primordial. En fonction de l'organe atteint par ce cancer, les recommandations du suivi peuvent être modifiées et discutées entre l'oncologue et l'oncogénéticien.*

*Les apparentés non-porteurs de la mutation familiale, ou pour les individus atteints de cancer et chez qui aucune mutation n'a été identifiée, il est recommandé de revoir l'oncogénéticien au minimum dans les 10 ans suivant la 1<sup>ère</sup> consultation.*

Objectifs :

- Rappel sur la possible atteinte des autres organes
- Mettre l'accent sur l'importance du suivi oncologique qui doit rester personnalisé à chaque patient en fonction de sa maladie

**Illustration : à définir**

10

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES / SOURCES

Sources :

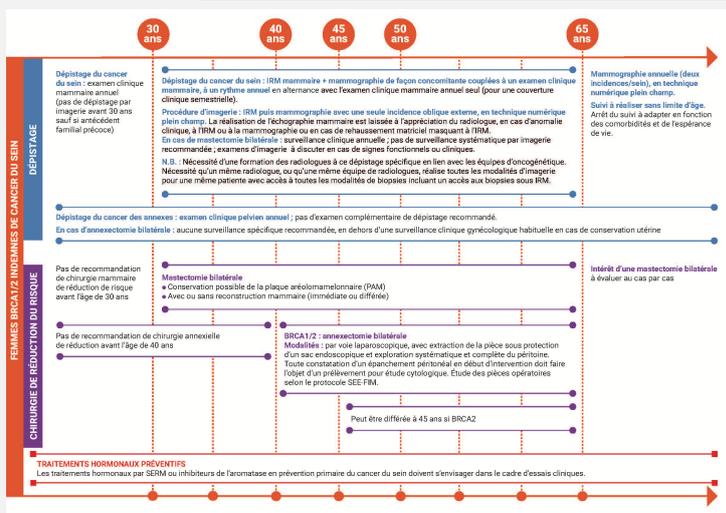
- INCa
- HAS
- AOMR
- BRCA France
- GENETICANCER

Flashs codes des infos

Brochures

11

## DOS DU FLYER : FRISE AVEC RECOMMANDATIONS AU MEDECIN GÉNÉRALISTE



Recommandations auprès de votre médecin généraliste :

- IRM mammaire à effectuer de préférence en début de cycle
  - Pas de contre-indication à la prescription de contraception orale si absence de cancer
  - Pas de contre-indication à la prescription de traitement hormonal substitutif pendant la ménopause si absence de cancer, surtout si annexectomie précoce (jusqu'à l'âge théorique de la ménopause, 5 ans maximum)
- Il est conseillé d'assurer le suivi d'un THS par le gynécologue

12

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## **Des recommandations savantes à la réalité de la pratique : étude statistique unicentrique du suivi des patients BRCA1/2 et PALB2 mutés au CHU de Limoges de 2021 à début 2024**

---

BRCA1/2 et PALB2 sont trois gènes garant de l'intégrité du génome par leur action sur la recombinaison homologue pour réparer les erreurs de l'ADN. Lorsqu'ils sont mutés, ils participent à la carcinogénèse et prédisposent aux cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas. L'étude de leur mécanisme d'action a permis de développer des thérapies ciblées contre eux via les inhibiteurs de PARP. Le suivi de ces tumeurs a débouché sur des stratégies prophylactiques avec un suivi clinique et paraclinique seul ou avec des chirurgies comme la mastectomie et l'annexectomie bilatérale. Aujourd'hui, les tests génétiques ont donc un objectif théranostique pour le patient et pré-symptomatique pour les apparentés sains. Mais ces tests et les chirurgies recommandées peuvent induire un état d'anxiété ou un poids émotionnel chez les patients devant les conséquences engendrées.

Via une étude statistique unicentrique rétrospective effectuée au CHU de Limoges, nous souhaitons analyser la réalisation du suivi prophylactique et des chirurgies par les patients BRCA ou PALB2 muté sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 29 février 2024 inclus.

208 femmes et hommes ont consulté au service d'oncogénétique au CHU de Limoges. 37,98% d'entre eux ont eu au minimum une consultation de suivi au CHU après le diagnostic de leur mutation et 56,73% ont réalisé au moins un examen clinique ou paraclinique de suivi. Concernant les 138 femmes incluses, 34,78% ont réalisé une annexectomie prophylactique dans le cadre de BRCA/PALB2 et 20,29% d'entre elles ont réalisé une mastectomie bilatérale ou controlatérale. Devant ces résultats et l'influence de l'information démontrée par le succès de l'effet Angelina Jolie, il y'a un réel intérêt de bien accompagner ces patients et les médecins traitants qui les suivent avec, par exemple, la confection d'un dépliant informatif.

---

Mots-clés : BRCA, PALB2, suivi, oncogénétique, annexectomie, mastectomie

## **From Guidelines to Practical Reality : Single-Center Statistic Study of BRCA1/2 or PALB2 Mutated Patients Follow-up in Limoges Hospital from 2021 to Early 2024**

---

BRCA1/2 and PALB2 are three genes that ensure the integrity of the genome through their role in homologous recombination to repair DNA errors. When they are mutated, they contribute to the carcinogenesis and predispose individuals to breast, ovarian, prostate and pancreatic cancers. Studying their mechanism has led to develop targeted therapies against them such as PARP inhibitors. Monitoring these tumors has resulted in prophylactic strategies, involving clinical and paraclinical follow-up alone or with surgeries like bilateral mastectomy and oophorectomy. Today, genetic testing thus has a theranostic goal for the patient and presymptomatic for healthy relatives. However, these tests and recommended surgeries can induce anxiety or emotional distress in patients due to resulting consequences.

Through a retrospective monocenter statistical study carried out at the Limoges University Hospital Center, we aimed to analyze the completion of prophylactic follow-up and surgeries by BRCA or PALB2 mutated patients from January 1<sup>st</sup> 2021 to February 29<sup>th</sup> 2024.

208 women and men consulted the oncogenetics department at Limoges University Hospital Center. 37,98% of them had at least one follow up consultation at the CHU after their mutation diagnostic and 56,73% underwent at least one clinical or paraclinical follow-up examination. Among 138 women included, 34,78% underwent prophylactic oophorectomy in the context of BRCA/PALB2, and 20.29% of them had bilateral or contralateral mastectomy. Given these results and the influence of information demonstrated by the success of the "Angelina Jolie effect", there is a real interest in properly supporting these patients and their attending general practitioner, for example, through the creation of an informative leaflet.

---

Keywords : BRCA, PALB2, follow-up, genetic counseling, oophorectomy, mastectomy

