Guilbaud Amandine

Prédispositions génétiques aux cancers du sein et gynécologiques :

L'impact de la recherche clinique sur la prise en charge de ces patientes

Sous la direction de Madame María José GARCÍA FERNÁNDEZ

Mémoire de fin d'études de la 2ème année de Master

Année universitaire 2023-2024

Master Ingénierie de la Santé – Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique Spécialité Recherche Clinique

Composition du jury

- Président du jury : Monsieur Julien DE JONCKHEERE
- Directeur de mémoire : Madame María José GARCÍA FERNÁNDEZ
- Troisième membre du jury : Madame Isabelle MARC-HOMBLE

Soutenance le 27 juin 2024

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
ILIS 42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS

Remerciements

Ce mémoire de fin d'année représente l'aboutissement de mes deux années de master en Recherche Clinique effectué à ILIS. Ce parcours m'a permis de développer de nouvelles connaissances mais également de découvrir un nouveau domaine professionnel.

Je tiens à remercier sincèrement, Dr Garcia Fernandez, directrice de mémoire pour l'aide qu'elle a pu m'apporter tout au long de la rédaction de ce travail. Ces remarques ainsi que ses critiques, toujours constructives, ont permis de contribuer à ma réflexion tout au long de ce processus. Je tiens également à la remercier pour son suivi et son soutien tout au long de ce processus.

J'ai eu la chance lors de cette dernière année de master, d'effectuer mon alternance en tant qu'attachée de recherche clinique chez Bayer. Durant toute cette année, l'ensemble de l'équipe des Opérations Cliniques m'a accompagnée et soutenue et j'aimerai donc aussi les remercier. J'aimerais remercier tout particulièrement à Ingrid Garbé pour son soutien, sa gentillesse et son accompagnement dans toutes les étapes de cette aventure.

J'aimerai également remercier Isabelle Marc-Homble, qui fait aussi partie de cette équipe, d'avoir accepté d'être mon troisième membre de jury.

Enfin, j'aimerais remercier l'ensemble des femmes qui ont pris part à la collecte de données pour la rédaction de ce mémoire. J'ai commencé ce travail de recherche avec l'intention de comprendre au mieux les besoins des personnes concernées afin de pouvoir réfléchir à des solutions adaptées et c'est grâce à leur réponse et leur témoignage que ce travail a pu être effectué. Merci donc à elles pour leurs réponses, leur partage et leur confiance.

Table des matières

TABLES 5

FIGURES 5

GLOSSAIRE 6

I. INTRODUCTION 7

II. CONTEXTE MEDICAL DES PREDISPOSITION GENETIQUES AU CANCER CHEZ LA FEMME 9

1. Les cancers féminins 9
2. Les prédispositions aux cancers 15
3. Les gènes impliqués 21

III. ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE CES FEMMES EN FRANCE 27

1. Les acteurs de la prise en charge 27
2. Cibles des recommandations 28
3. Recommandations 29
4. Nouvelles stratégies de prévention et de dépistage 35
5. Plan France Médecine Génomique 2025 37

IV. LE ROLE DE LA RECHERCHE CLINIQUE DANS CETTE PRISE EN CHARGE 40

1. Exemples d'essais cliniques 40
2. Contribution de la recherche clinique aux nouvelles approches thérapeutiques 43
3. Impact sur les recommandations cliniques et directives cliniques 45

V. QU'EN DISENT LES PATIENTS ? | COLLECTE DE DONNEES 46

1. Méthode 46
2. Echantillonnage 47
3. Résultats 47

VI. PERSPECTIVE ET RECOMMANDATIONS 57

1. Besoins et possibilité en recherche clinique 57

2. Implication pour les politiques de santé 58

3. Améliorations possibles 59

VII. CONCLUSION 60

VIII. SOURCES 1

IX. ANNEXES 9

Tables

Tableau 1 Les gènes suppresseurs de tumeur.....22
Tableau 2 : Les gènes de réparation de l'ADN/ de stabilité 24

Figures

Figure 1: Nombre de décès en France en 2018 12
Figure 2 : Les quatre différents types d'anomalies génétiques 17
Figure 3 : Enjeux et objectif du Plan Génomique France 2025 38

Annexes

Annexe 1 : Le score d'Elsinger 9
Annexe 2 : Les différentes voies cellulaires 10
Annexe 3 : Recommandations de PEC selon l' HAS 11
Annexe 4 : Recommandation de l'ESMO pour la PEC des mutations BRCA1 12
Annexe 5 : Recommandation de l'ESMO pour la PEC des mutations BRCA2.....12
Annexe 6 : Recommandations de PEC selon le GGC 13
Annexe 7: Questionnaire de collecte de donnée 14

Glossaire

Tous les mots indiqués en italique suivi d'un astérisque se retrouve dans ce glossaire.

Epigénétique : fait référence aux modifications dans l'expression des gènes qui ne sont pas dues à des altérations dans la séquence d'ADN elle-même. Ces modifications peuvent influencer la façon dont les gènes sont activés ou désactivés, sans changer la séquence d'ADN sous-jacente. Les mécanismes épigénétiques comprennent notamment la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les changements de structure chromatinienne [1].

Tumorigènese : Processus par lequel des cellules normales se transforment en cellules cancéreuses. Ce processus implique plusieurs étapes clés, dont l'initiation, la promotion et la progression, qui mènent finalement à la formation et à la croissance d'une tumeur [2].

Score d'Eisinger : Score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux, validé pour l'indication de la consultation d'oncogénétique. Il permet également de graduer le risque de cancer du sein en l'absence de mutation [3]. [Annexe 1]

Pénétrance (*en génétique*) : Probabilité qu'une personne portant une mutation génétique spécifique exprime effectivement le trait ou la maladie associée à cette mutation. En d'autres termes, la pénétrance décrit le pourcentage d'individus avec une mutation donnée qui présentent les caractéristiques ou les symptômes attendus de cette mutation [4].

In situ : Quand un cancer est diagnostiqué à son stade initial et limité au tissu dans lequel il se développe, sans aucun signe d'envahissement ni d'extension, comme le cancer du col de l'utérus. [5].

I. Introduction

L'incidence des cancers en France et dans le monde entier constitue un défi majeur de santé publique. En 2020, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les cancers auraient été responsables de 10 millions de décès dans le monde [6]. En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancers en France est estimé à 433 136, positionnant ainsi cette maladie comme la première cause de mortalité dans le pays [7]. Chez les hommes, les cancers représentent la première cause de décès, tandis que chez les femmes, ils suivent de très près les causes cardiovasculaires [8].

Cette réalité met en évidence l'urgence d'approfondir notre compréhension des mécanismes de développement des cancers et de développer des stratégies de prévention et de prise en charge plus efficaces, en particulier pour les populations à haut risque.

Parmi ces populations figurent les personnes ayant des prédispositions génétiques aux cancers. Les avancées de la recherche ont mis en lumière le rôle crucial des facteurs génétiques dans le risque de développer certains types de cancers, notamment ceux du sein, de l'ovaire, du côlon, mais aussi des glandes endocrines, du rein, de l'utérus, de la rétine, de l'estomac, de la peau ou encore de la prostate [8].

Les prédispositions génétiques, concernent 2 à 5 % des cancers diagnostiqués en France et induisent un risque familial de cancer nettement accru par rapport à la population générale [9]. Cette prise de conscience a conduit à l'élaboration de nouvelles approches en matière de diagnostic précoce, de surveillance et de stratégies thérapeutiques ciblées, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour la prise en charge des patients à risque. De nombreux essais cliniques ont vu le jour pour répondre à ce besoin de mieux comprendre ces prédispositions. Cependant, aujourd'hui encore, de nombreux aspects de cette prise en charge peuvent être améliorés pour répondre au mieux aux enjeux de ces prédispositions et aux besoins des individus porteurs de ces mutations.

Ce mémoire vise à explorer l'impact de la recherche clinique sur l'amélioration de la prise en charge des patientes ayant des prédispositions génétiques aux cancers féminins. En examinant les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes génétiques et leur application dans les stratégies de prévention, de diagnostic et de

traitement, ce mémoire cherche à mettre en lumière l'importance cruciale de la recherche clinique pour répondre aux besoins spécifiques de cette population à risque.

En s'appuyant sur les données disponibles, des études de cas ainsi qu'une enquête auprès de ces femmes, ce travail entend contribuer à la discussion sur les meilleures pratiques en matière de prise en charge des prédispositions génétiques aux cancers féminins ainsi que les besoins actuels.

II. Contexte médical des prédisposition génétiques au cancer chez la femme

1. Les cancers féminins

1.1. LES CANCERS

1.1.1. DEFINITIONS

Les cancers se caractérisent par une croissance cellulaire anormale et incontrôlée, débutant localement pouvant s'étendre aux tissus avoisinants puis à distance, formant des métastases [10].

À l'origine, les cancers résultent de mutations dans l'ADN des cellules, engendrant une prolifération et une division cellulaires hors de contrôle. Ces mutations peuvent être héritées, induites par des facteurs environnementaux ou survenir lors d'erreurs de réplication de l'ADN [10].

Les altérations génétiques observées dans les cellules cancéreuses perturbent les instructions normales des cellules, les incitant à une croissance anarchique ou à échapper à la mort programmée. Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales par plusieurs caractéristiques [11] :

- Elles se divisent de manière désordonnée ;
- Elles restent immatures, ne se différenciant pas en cellules spécialisées avec des fonctions spécifiques ;
- Elles échappent au système immunitaire ;
- Elles ignorent les signaux de régulation cellulaire, continuant à se diviser ou à survivre lorsque ça ne devrait pas être le cas ;
- Elles perdent leur capacité à adhérer entre elles, favorisant ainsi la propagation dans d'autres parties du corps par la circulation sanguine ou lymphatique ;
- Elles envahissent et endommagent les tissus et organes environnants.

Ces cellules cancéreuses en division finissent par former une masse tumorale. Elles dépendent des mêmes besoins que les cellules normales, nécessitant un approvisionnement en oxygène et en nutriments. Dans les premiers stades, une tumeur peut prospérer en exploitant les ressources des vaisseaux sanguins avoisinants [11].

1.1.2. TYPES DE CANCERS

Il existe une diversité impressionnante de types de cancer, définis en fonction de l'organe ou du type de cellules où ils se développent [11]. Les cancers peuvent être classés en différentes catégories principales :

1. **Carcinome** : Il se forme dans les tissus qui tapissent ou recouvrent les organes, appelés épithélium, et constitue le type le plus courant de cancer [11].
2. **Sarcome** : Originaire des tissus conjonctifs ou de soutien tels que les os, les muscles, la graisse, le cartilage et les vaisseaux sanguins, le sarcome est moins fréquent que le carcinome [11].
3. **Mélanome** : Se développant à partir des mélanocytes, les cellules responsables de la production de mélanine, le mélanome survient principalement sur la peau, mais peut également apparaître dans d'autres parties du corps contenant des mélanocytes, telles que l'anus et les yeux [11].
4. **Leucémie** : Originaire de la moelle osseuse, où les cellules sanguines sont produites, la leucémie se caractérise par la présence de nombreuses cellules sanguines anormales dans la moelle osseuse et le sang. Contrairement à d'autres cancers, elle ne forme pas de tumeur solide [11].
5. **Lymphome et myélome** : Ces cancers prennent naissance dans les cellules du système immunitaire [11].
6. **Cancer du système nerveux central (SNC)** : Se développant dans les tissus du cerveau et de la moelle épinière [11].

Il est important de noter que même pour un type de cancer donné, deux patients présentant des caractéristiques similaires peuvent avoir des maladies radicalement différentes. Ces variations montrent la complexité du cancer et ainsi la difficulté d'appliquer un référentiel unique à chaque individu affecté.

1.1.3. FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION

Un cancer peut apparaître à tout moment et chez tout individu. Cependant, certains facteurs de risque peuvent accroître la probabilité de développer un cancer. Ces facteurs comprennent une exposition prolongée à des substances nocives telles que le tabac ou l'alcool, un mode de vie particulier incluant une alimentation déséquilibrée, une exposition excessive au soleil, ainsi que des prédispositions génétiques.

Il est important de noter que les facteurs de risque peuvent être classés en deux catégories : modifiables et non modifiables. Les facteurs de risque modifiables, tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, le régime alimentaire et l'exposition solaire, peuvent être influencés par des choix de mode de vie et des interventions préventives. En revanche, les facteurs de risque non modifiables, comme l'âge et les prédispositions génétiques, sont des caractéristiques intrinsèques à l'individu et ne peuvent pas être modifiés [11].

1.1.4. GRADE ET STADE

Le développement d'un cancer diffère selon s'il s'agit d'une tumeur solide ou d'un cancer hématopoïétique. Lors du diagnostic, en plus de l'identification du type de cancer, les médecins évaluent l'ampleur de la maladie en définissant son stade, basé sur l'étendue et le volume de la tumeur. Pour évaluer ces paramètres, ils utilisent des systèmes de classification [12].

1.1.4.1. CLASSIFICATION DES TUMEURS SOLIDES

Pour évaluer le stade du cancer, les médecins se réfèrent souvent au système international de classification TNM (Tumeur, Ganglion, Métastase) [12], qui repose sur :

(1) La taille de la tumeur (T)
(2) L'atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques par des cellules cancéreuses (N)
(3) La présence éventuelle de métastases dans d'autres parties du corps (M) [12]

Ce système comporte 5 stades, numérotés de 0 à IV, variant selon le type de cancer. Il existe également d'autres systèmes de classification, comme la classification FIGO pour certains cancers spécifiques [12].

Les cinq stades sont :

- Stade 0 : tumeur dite *"in situ*"*
- Stade 1 : tumeur unique et de petite taille
- Stade 2 : volume local plus important
- Stade 3 : invasion des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants
- Stade 4 : extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases [12]

1.1.4.2. CLASSIFICATION DES CANCERS HEMATOPOÏETIQUES

Pour les cancers hématopoïétiques, chaque type de cancer possède sa propre classification. Par exemple, pour le myélome multiple, la classification de Durie-Salmon est utilisée, qui détermine deux stades, A et B, en fonction de certains éléments sanguins et de radiographies du squelette [12].

1.2. LES CANCERS FEMININS

Entre 1990 et 2023, le nombre de nouveaux cas de cancers a doublé, avec une augmentation de 98 % chez les hommes et de 104 % chez les femmes, toutes localisations confondues. Cette augmentation significative est largement attribuée à des évolutions démographiques, telles que l'augmentation de la taille de la population, ainsi qu'à une augmentation du risque de cancer associée à certains facteurs environnementaux et comportementaux [7].

On note également que l'âge médian au moment du diagnostic diffère entre les sexes, avec un âge médian de 68 ans chez les femmes et de 70 ans chez les hommes. Cette différence reflète des variations dans les types de cancers les plus fréquents chez chaque sexe, ainsi que des différences biologiques et hormonales [7].

Par ailleurs, parmi les 157 400 décès liés au cancer en 2023, on observe que 43 % concernent des femmes [7].

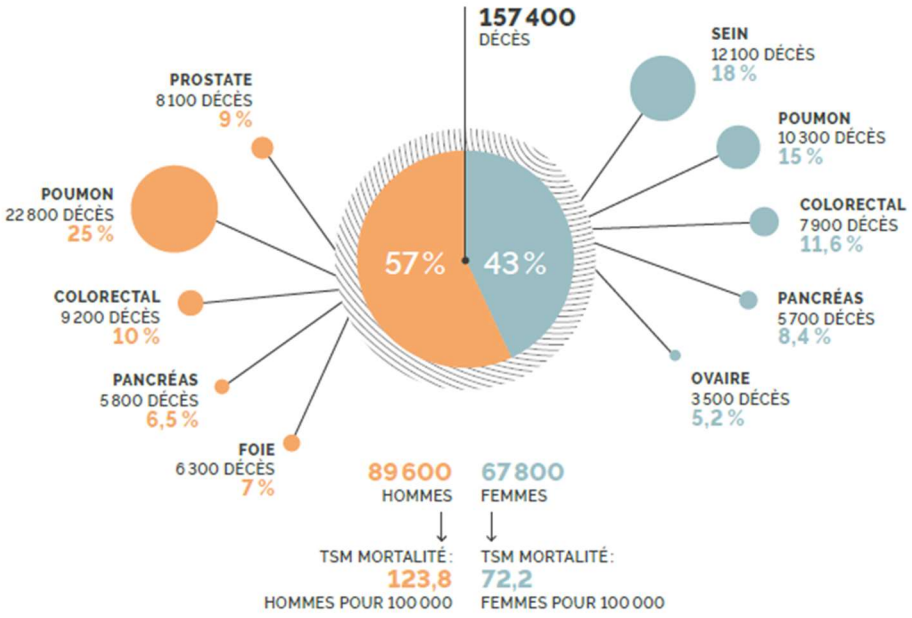


Figure 1: Nombre de décès en France en 2018 [7]

1.3. LE CANCER DU SEIN

1.3.1. GENERALITES

Avec 33 % des cas de cancers féminins et 61 214 nouveaux cas recensés en 2023, le cancer du sein reste le plus répandu chez les femmes [7]. L'âge médian de détection de ce cancer est de 64 ans [7]. Dans la plupart des cas, le développement d'un cancer du sein s'étale sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Toutefois, lorsqu'il est dépisté précocement, ce cancer offre des perspectives de guérison favorables, avec un taux de survie stable de 88 % à 5 ans pour les femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015 [7]. Malgré ces chiffres encourageants, on compte 12 100 décès liés au cancer du sein en 2018 [7].

Il est essentiel de noter que 60 % des cancers du sein sont détectés à un stade précoce de leur développement. Cette détection précoce non seulement facilite le traitement, mais réduit également les séquelles associées à certains traitements [7].

1.3.2. FACTEURS DE RISQUES

Le développement du cancer du sein, comme toute autre forme de cancer, est influencé par divers facteurs de risque. L'âge constitue l'un des principaux facteurs, avec environ 80 % des cas de cancer du sein survenant après l'âge de 50 ans [7].

Les antécédents médicaux personnels et familiaux jouent également un rôle crucial, car les femmes ayant des membres de leur famille atteints de cancer du sein présentent un risque accru de développer la maladie elles-mêmes [7].

De plus, des habitudes de vie telles que la consommation d'alcool et de tabac, le surpoids et le manque d'activité physique sont associées à un risque accru de cancer du sein. Certains traitements hormonaux utilisés pendant la ménopause peuvent également augmenter le risque de développer un cancer du sein [7]. Enfin, les prédispositions génétiques, notamment les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, sont des facteurs de risque importants [7].

1.4. LE CANCER DE L'OVAIRE

1.4.1. GENERALITES

Le cancer de l'ovaire ne figure pas parmi les cancers les plus fréquents chez les femmes en France. Avec 5 348 nouveaux cas enregistrés en 2023, il se positionne comme le 8^{e} cancer le plus courant chez les femmes en 2018 [13]. Toutefois, malgré

sa faible prévalence, le taux de survie nette standardisée à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 est relativement faible, s'élevant à seulement 43 % pour le cancer de l'ovaire, entraînant ainsi 3 500 décès [7].

L'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans pour les femmes atteintes de cancer de l'ovaire [7]. Un élément notable est que ce type de cancer génère peu de symptômes spécifiques, ce qui entraîne un diagnostic souvent tardif à un stade avancé de la maladie. Cependant, certains facteurs sont considérés comme protecteurs contre le cancer de l'ovaire, notamment l'utilisation de la contraception orale, la grossesse, ainsi que la ligature ou l'ablation des trompes [7].

1.1.1. FACTEURS DE RISQUES

Le cancer de l'ovaire est influencé par plusieurs facteurs de risque, qui peuvent contribuer à augmenter la probabilité de développer cette maladie. Parmi ces facteurs, les antécédents personnels et familiaux jouent un rôle significatif, car les femmes ayant des membres de leur famille atteints de cancer de l'ovaire ont un risque plus élevé de développer la maladie elles-mêmes [7]. De plus, la nulliparité, c'est-à-dire le fait de ne jamais avoir eu d'enfant, est également associée à un risque accru de cancer de l'ovaire [7]. Le surpoids ou l'obésité, ainsi que des facteurs liés aux cycles menstruels, tels que des règles précoces ou une ménopause tardive, sont également identifiés comme des facteurs de risque potentiels [7].

Ces différents éléments soulignent l'importance de la prise en compte de ces facteurs dans l'évaluation du risque individuel de cancer de l'ovaire, ainsi que dans les efforts de prévention et de dépistage de cette maladie.

1.2. LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

1.2.1. GENERALITES

Le cancer du col de l'utérus représente un défi de santé publique majeur, avec 3 159 nouveaux cas recensés en 2023 et 1 100 décès signalés [7]. Malgré ces chiffres, des mesures préventives efficaces sont disponibles.

En effet, jusqu'à 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités grâce au dépistage précoce des lésions précancéreuses. De plus, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), principaux agents responsables de ce cancer, offre

une protection efficace, soulignant l'importance de la vaccination des filles et des garçons âgés de 11 à 14 ans [7].

Cette stratégie préventive contribue à la baisse de l'incidence du cancer du col de l'utérus, une tendance positive dans le paysage oncologique où la plupart des cancers voient leur incidence augmenter. En effet, les progrès dans la prévention et le dépistage ont permis d'améliorer les taux de survie, avec une survie nette standardisée à 5 ans de 63 % pour les personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 [7].

1.2.2. FACTEURS DE RISQUES

Le cancer du col de l'utérus est influencé par plusieurs facteurs de risque, qui peuvent augmenter la probabilité de développer cette maladie. Parmi ces facteurs, l'infection par le papillomavirus humain (HPV) joue un rôle central, car il est responsable de la grande majorité des cas de cancer du col de l'utérus. De plus, des comportements sexuels à un âge précoce et la multiplicité des partenaires sexuels sont associés à un risque accru de cancer du col de l'utérus [7].

La multiparité, c'est-à-dire le fait d'avoir donné naissance à plusieurs enfants, ainsi que le tabagisme et l'utilisation de la contraception orale (notamment la pilule oestroprogestative), sont également identifiés comme des facteurs de risque. Enfin, l'immunosuppression ou certaines infections, telles que le VIH, peuvent également accroître le risque de développer un cancer du col de l'utérus [7].

2. Les prédispositions aux cancers

En 1866, le neuroanatomiste Paul Broca a publié un rapport pionnier décrivant l'histoire marquante du cancer du sein chez 15 membres de la famille de sa femme. Malgré la controverse de l'époque, Broca avança l'idée que cela pouvait être une indication d'une prédisposition génétique au cancer [14].

Depuis de nombreuse recherche ont montré que certaines prédispositions génétiques qu’elles soient familiales ou non augmentent significativement le risque de cancer, notamment de cancer du sein et de cancer gynécologique. Dans cette partie l’objectif sera d’explorer quelles sont les mutations exposant les femmes à des plus grands risques de développer ces cancers spécifiques et quels sont les mécanismes impliqués. Nous verrons également le cas où ces prédispositions sont transmises au sein d’une même famille.

2.1. PREDISPOSITION GENETIQUES

2.1.1. GENERALITES

Comme nous venons de le voir le cancer est une maladie génétique. Certaines personnes présentent un risque plus accru de développer cette maladie, c'est ce qu'on appelle des « prédisposition génétique aux cancers » (PGC). Cette notion de PGC est relative [15] et indique un risque élevé pour une personne de développer un ou plusieurs types de cancers, comparé au risque moyen observé dans la population générale. Plus précisément, cela concerne la comparaison du risque entre des individus porteurs d'un marqueur génétique spécifique et ceux qui ne le portent pas [14].

2.1.2. TYPES DE PREDISPOSITIONS

2.1.2.1. *LES MUTATIONS*

Le cancer est fondamentalement une maladie génétique, causée par des changements dans les gènes qui régulent la manière dont les cellules se développent et se multiplient. Le caractère tumoral d'une cellule peut être hérité et transmis aux cellules filles par des altérations génétiques ou *épigénétiques** du génome (des mutations) [14].

La transformation tumorale est généralement un processus clonal, où la cellule acquiert progressivement un avantage sélectif par rapport à ses congénères lors de divisions successives, favorisant sa survie ou sa prolifération par exemple [14]. Ces transformations sont obtenues par mutations dans le génome, telles que des mutations ponctuelles, des délétions, des translocations, des gains ou pertes de chromosomes, ainsi que des modifications épigénétiques [14]. [Figure 2]

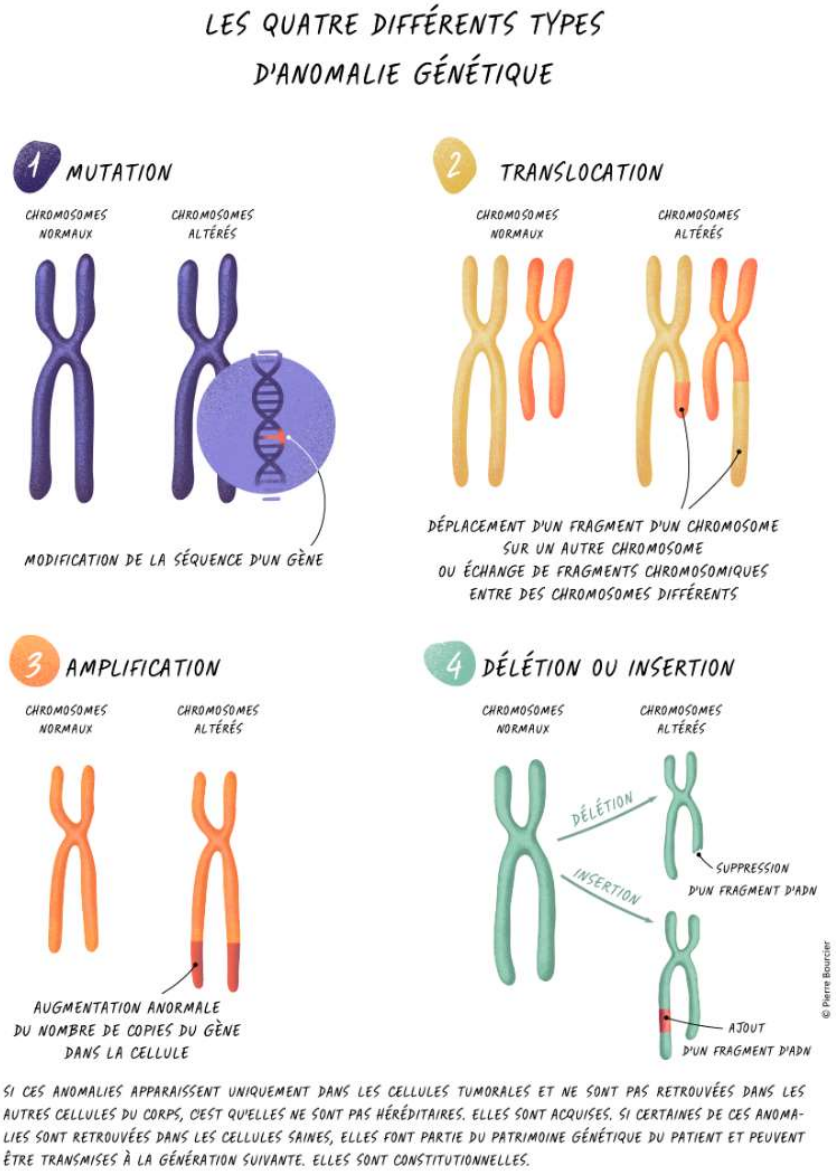


***Figure 2** : Les quatre différents types d'anomalies génétiques* [16]

Dans certains cas, une altération génétique (aussi appelée variation génétique ou anomalie génétique), qui est héritée d'un parent et présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme, peut jouer un rôle dans la survenue d'un cancer. On parle alors de prédisposition génétique car elle est liée à la présence de ce qu'on appelle « une altération génétique constitutionnelle ».

Dans de rares cas, l'altération génétique n'est pas héritée d'un parent, mais elle est présente dans les cellules depuis la naissance. Dans ce cas, l'anomalie génétique est survenue de façon accidentelle lors de la fabrication des gamètes (cellules de la

reproduction, ovules chez la femme et spermatozoïdes chez l'homme) ou juste après la fécondation. Elle peut ensuite être transmise à la descendance [16].

2.1.2.2. HEREDITE

Les formes familiales de cancer, également connues sous le nom de « syndrome de cancer héréditaire », est un trouble rare où les membres d'une famille présentent un risque supérieur à la moyenne de développer un ou plusieurs types de cancer spécifiques. Ce syndrome est causé par des variants génétiques héréditaires dans certains gènes liés au cancer. Les membres de ces familles ont tendance à développer un cancer à un jeune âge ou peuvent également présenter d'autres conditions de santé non cancéreuses. [16]

Cependant, tous les cancers qui semblent « se transmettre dans les familles » ne sont pas forcément causés par des syndromes de cancer familial. Un environnement partagé ou des habitudes communes, comme l'exposition à la pollution atmosphérique ou l'usage du tabac, peuvent également conduire au développement du même type de cancer parmi les membres de la famille. [16]

Lorsqu'une personne est porteuse d'une altération génétique constitutionnelle, son risque de développer un cancer (lié à la présence de cette anomalie) est plus élevé que celui de la population générale. [17]

Ces cancers sont parfois appelés des cancers héréditaires. Dans le cas du cancer du sein et de l'ovaire, on parle de syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire (HBOC : Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome). Les cas familiaux de cancer du sein, représentant 15 à 20 % des occurrences de cette maladie, se manifestent généralement par plusieurs aspects distinctifs [17] :

- Une accumulation de cas de cancer du sein invasif s'étendant sur plusieurs générations au sein d'une même famille, sans qu'un âge spécifique de diagnostic ne soit observé ;
- Une absence de schéma de transmission génétique clairement établi ;
- Une non-association avec d'autres formes de cancers, tels que le cancer de l'ovaire.

Les mutations héréditaires dans le cadre de syndrome héréditaire du cancer de l'ovaire représentent 24 % des cas de cancer épithélial de l'ovaire [18].

2.1.2.3. LES SYNDROMES

(1) Syndrome de Li Fraumeni

Le syndrome de Li-Fraumeni (SLF) est une maladie génétique rare caractérisée par une prédisposition héréditaire à plusieurs types de cancers, souvent rares et se déclarant à un âge précoce. Cette maladie est liée à une mutation du gène suppresseur de tumeurs TP53, ce qui entraîne une production de la protéine p53 défectueuse et compromet sa capacité à prévenir le développement de tumeurs malignes [19].

Les individus atteints de SLF sont particulièrement susceptibles de développer des sarcomes, du sein, du cerveau, des glandes surrénales et des leucémies aiguës. D'autres cancers, tels que ceux du tractus gastro-intestinal, des poumons, des reins, de la thyroïde, de la peau, ainsi que des organes gonadiques (ovarien, testiculaire et prostatique) peuvent également survenir [19].

Environ 50 % des individus porteurs de mutations du gène TP53 développeront un cancer avant l'âge de 30 ans, avec un risque à vie atteignant jusqu'à 70 % chez les hommes et presque 100 % chez les femmes [20].

(2) Syndrome de Cowden

Le syndrome de Cowden (SC) est une maladie génétique principalement caractérisée par la présence de nombreux hamartomes, des malformations due à une anomalie du développement avant la naissance, et un risque accru de développer certains cancers. Cette affection est étroitement liée à des mutations du gène PTEN, un gène suppresseur de tumeur, qui peut conduire à une croissance cellulaire anormale et au développement de tumeurs dans divers systèmes corporels [21].

Un des signes les plus reconnaissables du syndrome de Cowden sont les lésions muco-cutanées, présentes chez jusqu'à 90 % des patients. Les manifestations cutanées sont un critère diagnostique majeur, souvent servant d'indicateur précoce de la maladie [21].

En plus des lésions cutanées, les individus atteints du syndrome de Cowden présentent un risque plus élevé de plusieurs types de cancers, notamment les cancers du sein, de la thyroïde et de l'endomètre. Le cancer de la thyroïde est particulièrement

prévalent, certains patients présentant également des lésions thyroïdiennes bénignes telles que des goitres [22].

Les polypes gastro-intestinaux sont une autre caractéristique commune, trouvés chez 85 % des patients de CS. Bien que ces polypes soient généralement non adénomateux et présentent un risque plus faible de devenir cancéreux, ils sont un aspect important de la maladie en raison de leur haute prévalence et de leur potentiel à se développer en cancers gastro-intestinaux chez une sous-population de patients [23].

Les tumeurs gynécologiques, y compris le cancer de l'endomètre et, plus rarement, les tumeurs ovariennes, sont également associées au syndrome de Cowden, des mutations spécifiques dans PTEN contribuant à ces malignités [23].

(3) Syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch, également connu sous le nom de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPPC), est une condition génétique qui prédispose les individus au cancer, notamment le cancer colorectal et de l'endomètre. Cette prédisposition est transmise de manière autosomique dominante et présente une pénétrance incomplète, signifiant que tous les porteurs du gène muté ne développeront pas nécessairement le cancer [24].

Le syndrome est caractérisé par une mutation dans l'un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), tels que MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2. Cette mutation conduit à une inactivation somatique de la seconde copie du gène concerné, entraînant la perte de fonction de la protéine de réparation et une accumulation de mutations dans divers gènes, ce qui augmente le risque de développement de tumeurs. Les mutations des gènes MLH1 et MSH2 sont les plus courantes, représentant 60 à 80 % des cas, tandis que les mutations des gènes MSH6 et PMS2 sont plus rares. [24].

Le syndrome de Lynch est responsable d'environ 3 % de tous les cancers colorectaux et de 2 % des cancers de l'endomètre. Pour les femmes, le risque de développer un cancer lié à ce syndrome varie selon le gène spécifiquement muté. D'après les données disponibles, les femmes porteuses de la mutation du gène MLH1 présentent un risque cumulé de développer un cancer de l'endomètre de 18 % d'ici l'âge de 70 ans. Pour celles avec la mutation du gène MSH2, ce risque est plus élevé, s'élevant à

30 %. En revanche, celles avec des mutations dans les gènes MSH6 et PMS2 présentent respectivement des risques de 26 % et 15 %. [24].

3. Les gènes impliqués

3.1. LES DIFFERENTES CLASSES

Les altérations dans trois types de gènes sont responsables de la *tumorigènese**: les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN [21].

(1) Les **oncogènes** : Les oncogènes sont des versions mutées de gènes normaux appelés proto-oncogènes, qui, lorsqu'ils sont activés par des mutations, favorisent la croissance cellulaire et la survie. Ces mutations permettent aux cellules de se multiplier de manière incontrôlée et de résister aux signaux qui normalement déclenchent leur mort programmée (apoptose) [14] [25].

(2) Les **gènes suppresseurs de tumeur :** Les gènes suppresseurs de tumeurs aident à réguler la croissance cellulaire en réparant les dommages à l'ADN ou en déclenchant l'apoptose en réponse à des anomalies. Les mutations dans ces gènes entraînent la perte de leur fonction, permettant ainsi aux cellules endommagées ou anormales de continuer à se diviser, ce qui augmente le risque de transformation maligne. [14] [25].

Les gènes suivants font partie de cette catégorie **BRCA1, BRCA2, MSH2, MLH1.**

MSH6, PMS2 et PTEN. [Tableau 1]

Gènes	Rôle	Syndrome [27]	Mode de transmission [27]	Fréquence*	Voie cellulaire [27] [Annexe 2]
BRCA1, BRCA2	BRCA 1 : Fondamental dans de nombreux processus cellulaires tels que la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue, la	Cancer du sein héréditaire	Dominant	1/500	DDR (DNA Damage Response) | Homologue Recombination

	régulation de la transcription et le contrôle du cycle cellulaire. BRCA 2 : Intervient dans la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue, en recrutant RAD51, effecteur principal de la recombinaison homologue, au niveau du site de cassure de l'ADN [26].				
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	Ces gènes codent des protéines intervenant dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 forment un hétérodimère. La perte d'une protéine MMR déstabilise sa protéine partenaire au sein de l'hétérodimère.	Lynch	Dominant		MMR (Mismatch Repair) [28]
PTEN [29]	Intervient dans la régulation de la croissance cellulaire. Régulateur négatif de la voie de signalisation PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase).	Cowden	Dominant	1/50 000 à 1/100 000	PI3K [29]

* Estimation de la fréquence de porteurs dans la population générale [27]

Tableau 1 *Les gènes suppresseurs de tumeur*

(3) Les **gènes de réparation de l'ADN/ de stabilité :** les gènes de réparation de l'ADN jouent un rôle crucial dans la correction des erreurs survenues lors de la réplication de l'ADN. Des mutations dans ces gènes réduisent l'efficacité de la réparation de l'ADN, ce qui peut conduire à une accumulation de mutations dans d'autres gènes, y compris les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, favorisant ainsi le développement du cancer [14] [21].

Les gènes suivants font partie de cette catégorie **: TP53 (p53), STK11 (LKB1) CHEK2, ATM et PALB2** [Tableau 2]

Gènes	Rôle	Syndrome [27]	Mode de transmission [27]	Fréquence*	Voie cellulaire [27] [Annexe 2]
TP53 (p53) [30]	Il code la protéine p53, un facteur de transcription possédant un rôle majeur dans l'apoptose et le contrôle du cycle cellulaire. En condition de stress, p53 est activée et peut induire l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence et l'apoptose en cas d'excès de dommages de l'ADN.	Li-Fraumeni	Dominant	1/40 000	p53
STK11 (LKB1) [31]	Il code la protéine LKB1 qui a une activité kinase et intervient dans la transmission du signal pour différents processus : le métabolisme énergétique, l'apoptose p53-dépendante, la régulation du VEGF et la voie Wnt.	Peutz-Jeghers	Dominant	1/50 000 à 1/100 000	PI3K
CHEK 2 [32]	Code la protéine Chk2, une sérine/thréonine kinase impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire.		Dominant		DDR (HR)
ATM [33]	Code la protéine ATM, une sérine/thréonine kinase présentant un rôle primordial dans la signalisation des cassures double-brin de l'ADN.		Récessif	1/100 000	DDR (HR)
PALB2 [34]	Intervient dans la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue en interagissant avec les protéines BRCA1 et BRCA2.		Récessif	1/100 000	DDR | HR

* Estimation de la fréquence de porteurs dans la population générale [27]

***Tableau 2** : Les gènes de réparation de l'ADN/ de stabilité*

3.2. RISQUES ASSOCIES

3.2.1. BRCA 1 ET BRCA2

Les gènes BRCA1 et BRCA2, lorsqu'ils sont mutés, augmentent significativement le risque de certains types de cancer, notamment du sein et de l'ovaire.

Pour les porteurs de la mutation BRCA1, le risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans varie entre 51% et 75%, tandis que le risque de cancer de l'ovaire est de 22% à 51%. Avant 45 ans, ces risques sont respectivement de 25% à 40% pour le cancer du sein et de 10% pour le cancer de l'ovaire. Le risque annuel de développer un cancer du sein controlatéral (cancer du sein opposé après un premier cancer du sein) est de 4% à 6%, et le risque de cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein est de 24% [17].

Pour les porteurs de la mutation BRCA2, le risque de cancer du sein avant 70 ans est plus bas, de 33% à 54%, et celui du cancer de l'ovaire est de 4% à 18%. Avant l'âge de 45 ans, le risque de cancer du sein est de 7% à 20% et celui de cancer de l'ovaire est seulement de 1%. Le risque annuel de cancer du sein controlatéral pour BRCA2 est de 2% à 4%, et le risque de cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein est de 8% [17].

3.2.2. MSH6, PMS2, MSH2 ET MLH1

Les gènes MSH6, PMS2, MSH2 et MLH1 sont associés au syndrome de Lynch. Voici les risques de cancer associés à chaque gène :

(1) MLH1 : Les femmes portant des mutations MLH1 présentent des risques significativement augmentés pour les cancers colorectal (44%), de l'endomètre (35%) et de l'ovaire (11%) [35].
(2) MSH2 : Les porteurs de mutations MSH2 sont particulièrement à risque pour le cancer de l'endomètre (46%), de l'ovaire (17%) et du sein (13%) [35].
(3) MSH6 : MSH6 montre un risque élevé pour le cancer de l'endomètre (41%), de l'ovaire (11%) et du sein (11%) [35].
(4) PMS2 : Les mutations PMS2 sont associées à des risques plus faibles, faisant de ce gène le moins préoccupant en termes de risques de cancer féminin dans

le contexte du syndrome de Lynch (endomètre : 13%, ovaire : 3%% et sein : 8%) [35].

3.2.3. PTEN

Une mutation du gène PTEN, associée au syndrome de Cowden présente un risque significatif pour plusieurs cancers, en particulier le cancer du sein et le cancer de l'endomètre. Le risque de développer un cancer du sein chez ces femmes est de 85%, avec une pénétrance de 50% à l'âge de 50 ans [36]. Le risque pour le cancer de l'endomètre est également préoccupant, estimé à 28%, avec un âge de début du risque se situant entre la fin de la trentaine et le début de la quarantaine [36]. Une mutation de ce gène augmente également le risque de développer un cancer gastrointestinal, rénal et un mélanome [36].

3.2.4. TP53

Comme dit précédemment le syndrome de Li-Fraumeni est une condition héréditaire liée à des mutations pathogènes du gène TP53, qui augmente significativement le risque de développer divers types de cancers dès l'enfance et à l'âge adulte.

Ce syndrome est associé à des risques de développer certains cancers notamment le cancer du sein. Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes ayant une mutation du gène TP53, avec une incidence cumulée de 54 % à l'âge de 70 ans. Ces cancers surviennent généralement avant la ménopause, à un âge médian de 33 ans, et sont souvent de type ductal, positifs pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, et montrent une amplification HER2 [37]. Une mutation de ce gène augmente également le risque de développer un carcinome surrénalien, des tumeurs du SNC ainsi que des sarcomes [37].

3.2.5. STK11 (LKB1)

Les mutations du gène STK11, également connu sous le nom de LKB1, sont associées au syndrome de Peutz-Jeghers, un syndrome héréditaire prédisposant au cancer [38].

Les mutations du gène STK11 augmentent considérablement le risque de cancer du sein. Les études ont montré que les femmes porteuses de mutations STK11 ont un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein (entre 32 % et 54%) comparé à la population générale [39]. Ce risque est en partie dû à la perte de

la fonction de la protéine STK11, qui joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance cellulaire et la prévention de la formation de tumeurs [38].

En plus du cancer du sein, les mutations STK11 sont également associées à un risque accru de cancers gynécologiques. Les femmes présentant cette mutation ont un risque accru de développer un type rare de cancer de l'ovaire appelé tumeur des cellules de Sertoli [38]. La probabilité de développer ce cancer est significativement plus élevée par rapport à la population générale. Le risque à vie de cancer de l'endomètre pour les femmes avec une mutation STK11 est d'environ 10 %, contre 3 % pour la population générale [39]. Ce risque est d'environ 10 % chez les femmes porteuses de cette mutation, comparé à moins de 1 % pour la population générale pour le cancer du col de l'utérus [39].

3.2.6. CHEK2

Les femmes porteuses d'une mutation CHEK2, notamment la mutation c.1100delC, présentent un risque significativement accru de développer un cancer du sein. Les études montrent que ces femmes ont un risque environ deux à trois fois plus élevé de développer un cancer du sein par rapport à la population générale. Le risque cumulatif à l'âge de 70 ans pour les femmes porteuses de la mutation CHEK2 c.1100delC est estimé entre 20 % et 44 %, comparé à environ 12 % pour la population générale [40].

Les mutations CHEK2 sont également associées à un risque accru de cancers gynécologiques. Bien que les données soient moins robustes que pour le cancer du sein, certaines études suggèrent un risque accru de cancer de l'ovaire chez les porteuses de mutations CHEK2 [40]. Les femmes avec une mutation CHEK2 peuvent présenter un risque accru de développer un cancer de l'endomètre, bien que ce risque soit également moins bien quantifié [40].

3.2.7. ATM

Les femmes porteuses d'une mutation du gène ATM présentent un risque significativement accru de développer un cancer du sein. Les femmes porteuses de mutations ATM ont un risque environ deux à trois fois plus élevé de développer un cancer du sein par rapport à la population générale. Le risque cumulatif à l'âge de 70 ans pour ces femmes est estimé entre 20 % et 40 %, comparé à environ 12 % pour la population générale [41] [42].

Bien que les données sur les risques de cancers gynécologiques liés aux mutations ATM soient moins robustes, certaines études suggèrent un risque accru de cancer de l'ovaire, bien que les estimations précises varient. Des études ont également montré une possible augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes porteuses de mutations ATM, mais ce risque est moins bien quantifié [43].

3.2.8. PALB 2

Les femmes porteuses d'une mutation du gène PALB2 ont un risque significativement accru de développer un cancer du sein. Le risque cumulatif à l'âge de 70 ans pour les femmes porteuses de mutations PALB2 est estimé entre 33 % et 58 %, comparé à environ 12 % pour la population générale [44].

Les femmes porteuses de mutations PALB2 peuvent présenter un risque accru de développer un cancer de l'ovaire. Bien que moins bien documenté, il existe des indications d'un risque significatif de cancer de l'endomètre chez les femmes porteuses de mutations PALB2 [44].

III. Etat des lieux de la prise en charge actuelle de ces femmes en France

1. Les acteurs de la prise en charge

1.1. HAS

Dans le contexte du Plan cancer 2009-2013, l'INCa (Institut National du Cancer) a sollicité la Haute Autorité de Santé (HAS) pour mettre à jour les recommandations sur le dépistage du cancer du sein pour les femmes à haut risque. Ces recommandations ont été publiées en deux parties, en 2012 et 2014, et visent à personnaliser les méthodes de dépistage en fonction de chaque situation [45].

1.1. ESMO

L'ESMO (European Society for Medical Oncology) a également émis en 2023 de nouvelles directives concernant la réduction des risques et le dépistage des cancers associés au syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire (SHCSO). [46].

1.2. GROUPE GENETIQUE ET CANCER (GGC)

Enfin le Groupe (français) Génétique et Cancer publie également en 2018 ces recommandations pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire [47].

C'est à l'aide des textes de ces trois acteurs que nous allons revoir plus en profondeur quelles sont les recommandations pour les femmes ayant des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaires en France.

2. Cibles des recommandations

2.1. SELON L'HAS

Selon La Haute Autorité de Santé (HAS) pour être considérées comme des personnes à très haut risque de développer un cancer du sein, il faut :

- Présenter une prédisposition génétique, indiquée par un score *d'Eisinger** supérieur ou égal à 3,
- L'absence d'information ou de réalisation d'une recherche familiale initiale de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2,
- Plusieurs cas de cancer du sein chez des proches parents de premier ou second degré [45].

2.2. SELON L'ESMO

Dans la même optique, l'ESMO a pris la décision de classer les variants pathogènes (PV) en deux catégories :

- A très haut risque : BRCA1, BRCA 2 et PALB2
- A risque modéré : ATM et CHECK2 [46].

2.3. SELON LE GGC

De la même manière, le Groupe génétique et cancer a initié une classification des gènes inclus dans les panels actuels en deux groupes : les gènes essentiels à la prise en charge clinique des patients et les gènes moins pertinents qui ne sont donc pas inclus dans le panel sein/ovaire. Le critère principal utilisé pour distinguer les gènes pertinents était l'estimation de l'augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire chez les porteurs de mutations de ces gènes. Cette augmentation de risque devait être

significative pour catégoriser les individus comme étant à très haut risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire [47].

3. Recommandations

3.1. HAS

3.1.1. FEMMES PRESENTANT UN RISQUE MODERE DE CANCER DU SEIN

Pour les femmes présentant un score d'Elsinger [Annexe 1] inférieur à 3, il recommandé [45] :

- D'effectuer un examen clinique une fois par an.
- D'effectuer une mammographie une fois tous les deux ans dès 50 ans.
- Pas d'échographie ni d'IRM mammaire préconisée.

3.1.2. FEMMES PRESENTANT UN RISQUE ELEVE DE CANCER DU SEIN

Pour les femmes présentant un score d'Elsinger supérieur ou égal à 3 et avec un niveau de risque élevé estimé par l'onco-généticien, il recommandé [45] :

- D'effectuer un examen clinique une fois par an à partir de l'âge de 20 ans.
- D'effectuer une mammographie 5 ans avant l'âge du diagnostic le plus jeune dans la famille (au 1er degré) puis 1 fois tous les deux ans après 50 ans.
- D'effectuer une échographie mammaire en complément.
- Pas d'IRM mammaire préconisée.

3.1.3. FEMMES PRESENTANT UN RISQUE TRES ELEVE DE CANCER DU SEIN

Pour les femmes présentant un score d'Elsinger supérieur ou égal à 3 et avec un niveau de risque très élevé estimé par l'onco-généticien, il recommande [45] :

- D'effectuer un examen clinique deux fois par an à partir de l'âge de 20 ans
- D'effectuer une mammographie 1 fois par an dès 30 ans.
- D'effectuer une échographie mammaire une fois par an dès 30 ans et en cas de seins denses.
- Enfin la réalisation, d'une IRM mammaire une fois par an dès 30 ans.

Pour les femmes porteuses des mutations BRCA1 ou BRCA2 [45] :

- Les mêmes recommandations que ci-dessus.

- Ainsi que la réalisation d'une IRM mammaire une fois par an dès 30 ans et en cas de seins denses.

Nous retrouvons un schéma de ces recommandations en annexe [Annexe 3].

Nous nous apercevons très rapidement que les recommandations de l'HAS se limitent à des directives concernant le cancer du sein et restent limitées aux mutations BRCA 1 et BRCA2 qui, quand bien même occupe une large part des mutations, ne sont pas les uniques gènes à risque. C'est pourquoi nous intéresserons maintenant aux recommandations de l'ESMO et du Groupe génétique et cancer concernant le cancer du sein et de l'ovaire.

3.2. ESMO

Selon l'ESMO, les femmes présentant des antécédents familiaux significatifs devraient se voir proposer des tests génétiques utilisant des panels multi-gènes (sein/ovaire) cliniquement validés. Il est primordial que les cliniciens soient conscients que les tests basés sur les antécédents familiaux ne détectent environ que la moitié des porteurs de gènes du syndrome HBOC, et des stratégies sont en cours de développement pour identifier ces individus à haut risque [46].

L'évaluation des risques doit être aussi complète et personnalisée que possible, en tenant compte non seulement du gène spécifique et de la variante identifiée, mais aussi d'autres facteurs de risque individuels, tant génétiques que non génétiques (par exemple, l'âge, l'histoire reproductive …). La gestion des risques doit être individualisée et, lorsque des outils validés sont disponibles, ils devraient être utilisés pour aider à la prise de décision [46].

3.2.1. CANCER DU SEIN

3.2.1.1. DEPISTAGE

Pour les femmes porteuses de variants pathogènes à haut risque (BRCA1, BRCA2, PALB2), le dépistage doit commencer 5 ans avant l'âge du membre de la famille le plus jeune affecté, ou au plus tard à l'âge de 30 ans [46].

Les femmes avec un syndrome de cancer du sein et de l'ovaire héréditaire (HBOC) devraient se voir proposer un dépistage intensifié si elles ne choisissent pas une mastectomie réductrice de risque **(RRM**). L'IRM mammaire devrait être considérée comme un élément essentiel des programmes de dépistage intensifié [46].

Il n'existe actuellement aucune preuve définissant une date de fin appropriée pour le dépistage intensifié, il est donc suggéré de baser la décision sur des facteurs individuels tels que la densité mammaire, les comorbidités et les priorités des patientes [46].

3.2.1.2. IMAGERIE

Des intervalles de dépistage annuels sont recommandés, excepté pour BRCA1 où un dépistage semestriel doit être envisagé. Si un dépistage semestriel est envisagé, il peut être optimal de réaliser une IRM annuelle et, en fonction de la disponibilité, des ressources et des directives locales, les examens d'imagerie suivants peuvent être envisagés entre les IRM annuelles [46] :

- Chez les porteuses de 30 à 39 ans, une échographie avec ou sans mammographie.
- Chez les porteuses de 40 ans et plus, une mammographie avec ou sans échographie.

Il n'y a pas de preuve soutenant la poursuite de l'imagerie mammaire de routine après une RRM. Une IRM de base la première année après une RRM pour évaluer la quantité de tissu mammaire résiduel est raisonnable, et les décisions ultérieures concernant le dépistage par imagerie doivent être prises au cas par cas [46].

Les femmes en suivi après un traitement conservateur du sein ou une mastectomie unilatérale pour un cancer du sein héréditaire non métastatique devraient continuer avec un dépistage intensifié [46].

Chez les femmes avec un cancer de l'ovaire (y compris les stades précoces et avancés au diagnostic) sans preuve de récidive en rémission prolongée, un dépistage mammaire intensifié devrait être envisagé [46].

3.2.1.3. MASTECTOMIE REDUCTRICE DE RISQUE (RMM)

La RRM reste la méthode la plus efficace pour réduire le risque de cancer du sein chez les porteuses des gènes BRCA1/2 et devrait être discutée dans le contexte d'une prise de décision personnalisée. Cette intervention devrait également être discutée chez les porteuses d'autres gènes à haut risque en fonction des antécédents familiaux tels que TP53, PTEN, STK11, CDH1 et PALB2 [46]. La mastectomie sous-cutanée (MSC) est

une alternative raisonnable à la mastectomie totale (MT). La reconstruction immédiate est sûre et devrait être proposée [46].

Chez les femmes avec un cancer du sein de stade I-III associé à un PV à haut risque (à l'exception de TP53), la conservation du sein avec radiothérapie thérapeutique est une alternative sûre à la RMM. Cette intervention devrait être considérée dans le contexte du pronostic de la maladie, des risques et bénéfices et toujours en fonction des préférences des patientes [46].

Chez les femmes avec un cancer de l'ovaire (y compris les stades précoces et avancés au diagnostic) en rémission prolongée, la RRM peut être envisagée au cas par cas [46].

3.2.2. CANCER DE L'OVAIRE

3.2.2.1. DEPISTAGE

Bien que son efficacité soit incertaine, un dépistage ovarien utilisant une échographie transvaginale tous les six mois et une mesure du CA125 sérique peut être envisagé dès l'âge où la salpingo-oophorectomie bilatérale de réduction du risque (RRBSO) est proposée, et ce jusqu'à la réalisation de la RRBSO [46]. Il est crucial de communiquer aux patientes les bénéfices clairs de la RRBSO ainsi que les limitations et les risques du dépistage [46].

Il n'existe aucune preuve soutenant un dépistage de routine après la RRBSO [46].

3.2.2.2. SALPINGO-OOPHORECTOMIE BILATERALE DE REDUCTION DE RISQUES (RRBSO)

La stratégie la plus efficace pour réduire le risque de cancer ovarien chez les porteuses des mutations BRCA1/2 est la RRBSO [46]. Cette intervention doit être pratiquée chez les femmes ayant terminé leur maternité ou n'ayant pas de souhait de maternité :

- Entre 35 et 40 ans pour les porteuses de PV BRCA1.
- Entre 40 et 45 ans pour les femmes avec des PV BRCA2.

Le moment de la chirurgie doit prendre en compte les antécédents familiaux [46].

La RRBSO doit également être envisagée [46] :

- Chez les femmes ayant terminé leur maternité qui sont porteuses de PV dans les gènes BRIP1, RAD51C ou RAD51D, à l'âge de 45 à 50 ans.

- Pour les femmes ménopausées avec un PV PALB2.

3.2.3. FEMMES AVEC UN RISQUE MODERE A ELEVE

Les femmes porteuses de PV dans les gènes ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C ou RAD51D doivent bénéficier d'une évaluation complète du risque de cancer du sein pour déterminer leur éligibilité à l'IRM mammaire [46].

En présence de PV dans les gènes CDH1, PTEN ou STK11, un dépistage mammaire intensifié doit commencer à 30 ans, ou 5 ans avant l'âge du plus jeune membre de la famille atteint de cancer du sein, et dès 20 ans pour TP53 [46].

3.2.4. SYNDROME DE LYNCH : SURVEILLANCE GYNECOLOGIQUE

Pour les individus porteurs de mutations liées au syndrome de Lynch, une surveillance active est essentielle pour la prévention et la détection précoce des cancers associés, ce qui peut augmenter la survie et améliorer la qualité de vie. Les recommandations de l'ESMO pour la surveillance varient en fonction des organes à risque et des mutations spécifiques. Nous nous intéresserons ici aux cancers abordés dans ce mémoire : les cancers gynécologiques [48].

Une échographie transvaginale (TV US) annuelle avec analyse de l'antigène CA 125 et une biopsie endométriale sont recommandées à partir de 30 à 35 ans. Une hystérectomie prophylactique avec salpingo-ovariectomie bilatérale peut être envisagée chez les porteuses de mutations qui ont terminé leur projet de procréation ou qui sont ménopausées [48].

Les recommandations de l'ESMO concernant les mutations BRCA1 et BRCA 2 sont regroupées dans l'[annexe 4] et l'[annexe 5].

3.3. GROUPE GENETIQUE CANCER

Comme expliqué plus tôt le GGC a fait le choix de ne pas inclure les gènes CHEK2, ATM, BRIP1, NBN, BARD1 et RAD51B dans le panel sein/ovaire.

En effet, d'après le groupe, l'identification de ces gènes ne permet pas d'adapter la pris en charge des patientes. Ils recommandent alors pour les femmes porteuses de ces gènes non inclus dans le panel une prise en charge adaptée à l'historique familial [47].

Pour tous les gènes inclus dans le panel, il est recommandé d'effectuer un test génétique chez les apparentés, tests jugés donc inutile pour les gènes non inclus dans le panel [47].

Dans les recommandations le groupes reprend majoritairement celles de l'HAS pour le cancer du sein mais détaille des mesures préventives pour le cancer de l'ovaire et les autres cancers à risques [47].

3.3.1. CANCER DU SEIN

Pour les mutations BRCA1, BRCA2, PALB2 et CDH1 et la prise en charge (PEC) du risque de cancer du sein, il est recommandé de suivre les directives de l'HAS pour les risques très élevés de cancer du sein [47].

Pour la mutation TP53, Il est recommandé d'effectuer cette PEC selon le référentiel Li-Fraumeni et selon le référentiel de la maladie de Cowden pour la mutation PTEN [47].

Enfin pour les gènes RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, le risque de cancer du sein est pris en charge par un dépistage selon les recommandations de l'HAS pour les femmes avec un historique familial de cancer du sein [47].

3.3.2. CANCER DE L'OVAIRE

Une annexectomie prophylactique est conseillée pour la PEC du risque de cancer ovaires pour les porteuses de BRCA1 et BRCA2 (21) ainsi que RAD51C et RAD51D. Aucune PEC particulière n'est prévue pour les femmes porteuses des mutations sur les gènes PLAB2, CDH1, TP53. De plus, tout comme pour le cancer du sein, il est recommandé, pour la mutation PTEN, d'effectuer une PEC selon le référentiel de la maladie de Cowden. Enfin pour les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, le référentiel du syndrome de Lynch sera la base de la PEC [47].

3.3.3. AUTRES CANCERS

Le risque d'autres cancer est géré de la manière suivante [47] :

- Pour la mutation de CDH1 : une PEC gastrique est à discuter en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire)
- Pour la mutation de TP53 : selon le référentiel de Li Fraumeni
- Pour la mutation de PTEN : selon le référentiel de la maladie de Cowden

- Pour les mutations de MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 : selon le référentiel de Lynch

Ces recommandations sont regroupées dans l'[annexe 6].

4. Nouvelles stratégies de prévention et de dépistage

1.4.1 VACCINATION CONTRE LE PAPILLOMAVIRUS

En 2018, il est estimé que 91 % des cancers liés aux papillomavirus humains (PVH) chez les femmes étaient des cancers du col de l'utérus. Ce type de cancer était la quatrième cause de cancer et de décès par cancer chez les femmes en 2020, avec environ 604 000 nouveaux cas et plus de 340 000 décès, représentant 8 % de tous les décès féminins dus au cancer. L'infection par le PVH devient persistante chez environ 5-10 % des femmes infectées. Une infection persistante au niveau du col de l'utérus peut évoluer en quelques mois ou années vers des lésions prémalignes, appelées néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN), et éventuellement vers un cancer. En général, l'intervalle entre l'acquisition de l'infection à PVH et la transformation en carcinome invasif est de 15 à 20 ans ou plus [49].

Le premier vaccin prophylactique contre le PVH a été homologué en 2006, et depuis, six vaccins ont été approuvés. Ces vaccins sont destinés à être administrés avant le début de l'activité sexuelle, idéalement entre 9 et 14 ans, afin de prévenir l'exposition au virus [49].

En France, le dépistage cytologique par frottis cervical, mis en place depuis les années 80, a permis de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus. Toutefois, cette baisse a stagné depuis les années 2010, particulièrement chez les femmes de 50 et 60 ans, en raison de la prévalence accrue des infections à PVH à haut risque oncogène et d'une participation au dépistage inférieure aux recommandations européennes. Un phénomène similaire a été observé aux Pays-Bas dans les années 2000. En 2018, la France a déployé un programme de dépistage organisé, associé à un renforcement de la couverture vaccinale anti-PVH chez les adolescents, dans le but de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus [7].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de cibler principalement les filles âgées de 9 à 14 ans pour la vaccination anti-PVH, avant le début de l'activité sexuelle. Les programmes de vaccination doivent viser une forte couverture vaccinale

dès l'introduction du vaccin, car une couverture de plus de 80 % chez les filles réduit également le risque d'infection à PVH chez les garçons. La vaccination des groupes secondaires, tels que les femmes et les filles de 15 ans et plus, les garçons, et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, n'est recommandée que si elle est faisable, financièrement abordable et ne détourne pas les ressources nécessaires à la vaccination de la population cible principale ou à la mise en œuvre de programmes de dépistage efficaces du cancer du col de l'utérus [49].

En 2021, la couverture vaccinale des filles de 15 ans avec une dose était de 45,8 %, tandis que la couverture vaccinale des filles de 16 ans avec un schéma complet était de 37,4 % [7].

1.4.2 DEPISTAGE GENERALISE DU CANCER DE L'UTERUS

Le dépistage du cancer du col de l'utérus a connu une évolution significative ces dernières années. En mars 2022, l'InCa publie un référentiel national encadrant les modalités de recours aux auto-prélèvements vaginaux (APV) dans le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus. Ce référentiel prévoit l'envoi direct de kits d'auto-prélèvements vaginaux afin de relancer la participation au dépistage. Il détaille également les modalités organisationnelles et les caractéristiques techniques des dispositifs d'APV et des tests HPV-HR (infection à papillomavirus humain à haut risque) utilisables [7].

Deux ans après sa mise en place, la participation au programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a atteint un bon niveau mais diminue avec l'âge, notamment à 42,8 % chez les femmes de 60 à 65 ans. Sur la période 2018-2020, le taux de participation s'élevait à 58,8 %, représentant environ 10 400 000 personnes dépistées. Grâce à ce programme, 32 000 lésions précancéreuses ou cancéreuses ont été détectées, permettant ainsi de prévenir de nombreux cas de cancer. Dépisté très tôt, ce cancer, qui cause environ 1 100 décès par an, pourrait être évité dans 90 % des cas [7].

En comparaison, le dépistage du cancer du sein montre une tendance inquiétante. Bien que des avancées technologiques, telles que l'introduction progressive de la tomosynthèse depuis 2020, aient amélioré la détection des lésions difficiles à déceler, la participation au dépistage a diminué. Entre 2010-2011 et 2021-2022, le taux de participation est passé de 52,7 % à 47,76 %, soit une baisse de 9,5 % [7].

5. Plan France Médecine Génomique 2025

5.1. CONTEXTE

Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été lancé suite à la demande du Premier ministre Manuel Valls en avril 2015 à l'Alliance AVIESAN (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé). Cette initiative vise à évaluer la mise en œuvre et à planifier sur dix ans les modalités d'accès au diagnostic génétique en France [50].

Certains défis émergents ont poussé la France à mettre en place ce dispositif :

- **Éviter une perte d'opportunités** pour les patients, face à la réalité de la médecine génomique déjà intégrée dans les systèmes de santé de plusieurs pays européens, et prévenir le risque de tourisme médical vers ces pays [50].
- La nécessité pour la France de **rester compétitive** dans le domaine de la médecine génomique, qui transforme la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies, en attirant des talents et en développant une filière industrielle forte [50].
- **Renforcer l'intégration des technologies de séquençage et d'analyse** des données pour améliorer la personnalisation du traitement des maladies, notamment rares ou complexes [50].
- Converger les technologies de l'information avec les sciences de la vie pour **mieux gérer et exploiter les données massives** générées par la médecine génomique [50].
- **Réaliser des économies significatives** dans le système de santé par une médecine plus précise et développer de nouvelles opportunités industrielles dans le secteur de la santé [50].

5.2. OBJECTIF

Le Plan France Médecine Génomique 2025 vise à :

- Intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins habituel pour garantir l'accès aux patients en ayant besoin, notamment ceux souffrant de cancers, de maladies rares ou, à terme, de maladies communes [51].

- Créer une filière nationale de médecine génomique dédiée aux patients, qui servirait de catalyseur pour l'innovation scientifique et technologique, la valorisation industrielle, et la croissance économique [51].

- Positionner la France parmi les leaders mondiaux en médecine personnalisée, en développant et en exportant le savoir-faire de sa filière médicale et industrielle spécialisée en médecine génomique [51].

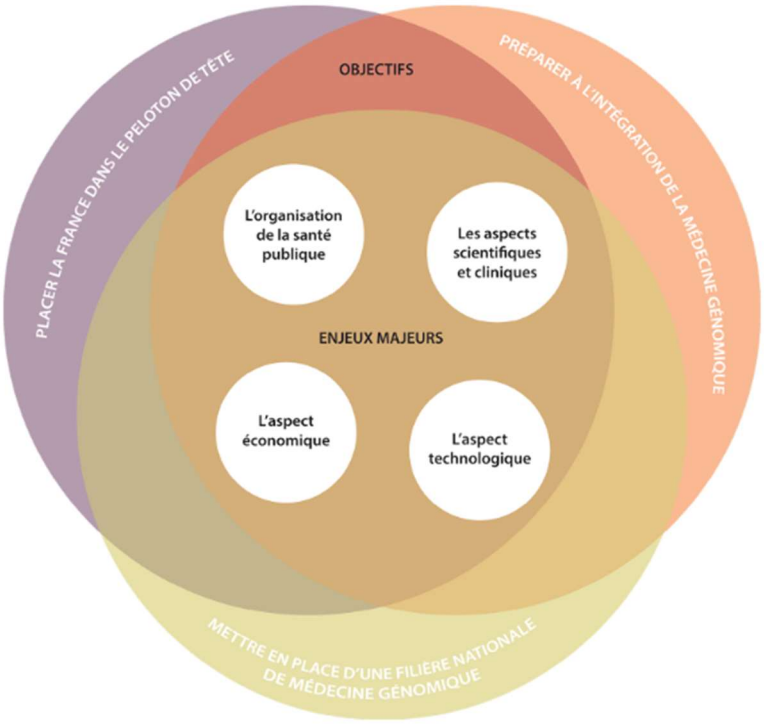


***Figure 3** : Enjeux et objectif du Plan Génomique France 2025 [51]*

5.3. MISE EN PLACE

Sa mise en place comprend [50] :

- Le déploiement d'infrastructures avec la création de douze plateformes de séquençage génomique entre son démarrage et 2020 pour couvrir tout le territoire.

- Établissement d’un centre national de calcul intensif pour gérer et analyser les vastes quantités de données génomiques, facilitant ainsi les soins médicaux et la prise de décision clinique.
- La généralisation du dossier médical électronique en mettant en œuvre un dossier électronique médical standardisé et interopérable, essentiel pour l'intégration et l'utilisation des données génomiques et cliniques.
- Le lancement, dès 2016, de projets pilotes ciblant le cancer, les maladies rares et communes pour surmonter les obstacles technologiques, cliniques et réglementaires.
- L’évolution des réglementations en accord avec les meilleures pratiques et normes juridiques et éthiques pour assurer un parcours de soins sécurisé et de qualité.
- Un renforcement des capacités technologiques et économiques grâce à la création d’un centre de référence technologique pour soutenir les plateformes de séquençage et les acteurs industriels.
- Établir la définition d’un modèle économique pour intégrer durablement la médecine génomique dans le système de soins, avec un focus particulier sur le financement et le remboursement par l’assurance maladie.
- Assurer la formation et le développement de compétences en développant des formations spécifiques dans les universités et écoles pour soutenir une filière de santé génomique multidisciplinaire.

Ce plan global répond à l'urgence d'innovation et de compétitivité en médecine génomique, tout en garantissant l'accessibilité et la qualité des soins pour les patients français, marquant ainsi un engagement fort de l'État dans le domaine de la santé et de la recherche médicale.

IV. Le rôle de la Recherche Clinique dans cette prise en charge

1. Exemples d'essais cliniques

1.1. FIMBRIECTOMIE

1.1.1. Presentation de l'etude

L'étude FIMBRIECTOMIE (Prophylactic Radical Fimbriectomy with Delayed Oophorectomy in Women with a High Risk of Developing an Ovarian Carcinoma) explore une nouvelle approche chirurgicale pour les femmes à haut risque de développer un cancer de l'ovaire, notamment celles porteuses de mutations génétiques BRCA1 ou BRCA2. Le promoteur de cette étude est le centre Oscar Lambret [52].

1.1.2. Population

Entre janvier 2012 et octobre 2014, 121 patientes ont subi une fimbriectomie radicale. Les critères d'éligibilité principaux incluaient des femmes préménopausées âgées de 35 ans et plus, à haut risque de cancer de l'ovaire, qui refusaient la RRSO [52].

1.1.3. Objectifs

Cette étude prospective pilote a évalué l'efficacité et la sécurité d'une fimbriectomie radicale suivie d'une ovariectomie différée, une alternative à la salpingo-oophorectomie réductrice de risque (RRSO), qui est le standard actuel de prévention du cancer de l'ovaire, avec l'intention de minimiser les conséquences négatives associées à la ménopause chirurgicalement induite tout en maintenant une stratégie de réduction du risque de cancer de l'ovaire [52].

1.1.4. Design

La fimbriectomie radicale consistait en la résection complète des trompes de Fallope, y compris la portion ovarienne adjacente à la fimbria. L'ovariectomie était différée jusqu'à l'âge de 50 ans, la survenue de la ménopause, ou à la demande de la patiente [52].

1.1.5. Resume des resultats :

Aucune complication post-opératoire grave n'a été signalée. Deux cas de néoplasie occulte ont été découverts. Après un suivi médian de 7,3 ans, aucun cas de cancer invasif de l'ovaire ou du pelvis n'a été observé. Trois patientes ont développé un cancer du sein de novo (premier diagnostic). 46 patientes ont finalement subi une ovariectomie différée sans que des anomalies ne soient trouvées dans les spécimens [52].

La fimbriectomie radicale suivie d'une ovariectomie différée semble être une approche sûre et bien tolérée pour réduire le risque de cancer de l'ovaire, tout en évitant la ménopause induite par la chirurgie chez les patientes à haut risque [52].

Cette étude suggère que cette méthode pourrait être une alternative viable à la RRSO pour les femmes à haut risque de cancer de l'ovaire qui souhaitent éviter les effets secondaires de la ménopause précoce. Cependant, les auteurs notent la nécessité d'études supplémentaires, avec un plus grand nombre de participantes et un suivi plus long, pour confirmer ces résultats préliminaires [52].

1.2. MOSCATO

1.2.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

L'étude MOSCATO 01 est une étude clinique prospective visant à évaluer les bénéfices cliniques de l'analyse génomique à haut débit chez les patients atteints de cancers avancés et difficiles à traiter. Cette approche utilise l'analyse comparative d'hybridation génomique, le séquençage de nouvelle génération et le séquençage d'ARN pour identifier des altérations moléculaires ciblables [53].

1.2.2. POPULATION

L'étude a inclus 1 035 patients adultes, avec des biopsies tumorales réussies chez 948 d'entre eux. Les types de tumeurs les plus fréquents comprenaient les cancers digestifs, pulmonaires, urologiques, du sein, et de la tête et du cou [53].

1.2.3. OBJECTIFS

L'objectif principal était d'évaluer le bénéfice clinique, mesuré par la survie sans progression (PFS) sur un traitement adapté (PFS2) qui devrait être 1,3 fois plus longue que la PFS sous le traitement précédent (PFS1) [53].

1.2.4. DESIGN

Il s'agit d'un essai clinique monocentrique et à un seul bras, où les altérations génomiques identifiées par les analyses ont été ciblées par des thérapies adaptées dans les lignes de traitement subséquentes. La majorité des thérapies adaptées ont été administrées dans le cadre d'essais cliniques de phase I/II [53].

1.2.5. RESUME DES RESULTATS

Parmi les patients traités, 33% (63 sur 193) ont vu leur PFS2 surpasser 1,3 fois leur PFS1, indiquant une réponse positive au traitement adapté. Les réponses objectives ont été observées chez 22 des 194 patients (11%). La survie globale médiane était de 11,9 mois [53].

Cette étude suggère que les approches de génomique à haut débit pourraient améliorer les résultats chez un sous-ensemble de patients atteints de cancers difficiles à traiter, bien qu'une validation plus poussée à travers des essais randomisés soit nécessaire pour confirmer ces résultats [53].

1.3. OASIS 4

1.3.1. PRESENTATION DE L'ETUDE

L'étude OASIS 4 est un essai de phase III, multicentrique et multinationale, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'elinzanetant 120 mg dans le traitement des symptômes vasomoteurs (VMS) causés par un traitement endocrinien adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux ou présentant un risque élevé de développer un tel cancer (HR+) [54] [55]. Le promoteur de cette étude est le laboratoire Bayer.

Cette étude s'inscrit dans le programme OASIS, qui évalue l'elinzanetant, un antagoniste sélectif des récepteurs neurokinine-1,3, actuellement évalué pour le traitement des VMS associés à la ménopause. La protéine appelée neurokinine, joue un rôle dans le déclenchement des bouffées de chaleur [54] [55].

1.3.2. POPULATION

La population cible comprend des femmes âgées de 18 à 70 ans ayant ou étant à haut risque de développer un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs qui subissent des symptômes vasomoteurs fréquents (VMS), communément appelés bouffées de chaleur. Ces symptômes peuvent être causés par la ménopause ou par des thérapies hormonales pour le cancer du sein [54] [55].

Les participantes doivent également être traitées par tamoxifène ou par des inhibiteurs de l'aromatase et doivent enregistrer au moins 35 VMS modérés ou sévères sur 7 jours pour être éligibles [54] [55].

1.3.3. OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude OASIS 4 est d'évaluer la réduction de la fréquence des VMS modérés à sévères de la ligne de base jusqu'aux semaines 4 et 12 du traitement.

Les objectifs secondaires clés incluent les changements moyens dans les scores du questionnaire sur les troubles du sommeil de Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS SD SF) et du questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la ménopause (MENQOL) de la base jusqu'à la semaine 12. D'autres points d'évaluation secondaires comprennent les changements dans la sévérité des VMS modérés à sévères de la base jusqu'aux semaines 4 et 12, ainsi que la fréquence des VMS de la base jusqu'à la semaine 1 et au fil du temps. [54] [55].

1.3.4. DESIGN

Environ 405 participantes seront randomisées dans un rapport de 2:1 (2 chances sur 3 de recevoir de l'elinzanetant et 1 chance sur 3 de recevoir un placebo) pour recevoir soit elinzanetant 120 mg une fois par jour pendant 52 semaines, soit un placebo correspondant pendant 12 semaines suivi d'elinzanetant 120 mg pendant 40 semaines [54] [55].

L'étude implique environ 12 visites en personne et 6 appels téléphoniques sur une durée totale d'environ 62 semaines pour chaque participante. [54] [55].

2. Contribution de la recherche clinique aux nouvelles approches thérapeutiques

2.1. MEDECINE DE PRECISION DANS LE CANCER DU SEIN GYNECOLOGIQUES

Les essais cliniques ont permis des avancées significatives dans l'oncologie de précision, en particulier pour le cancer du sein et les tumeurs gynécologiques. Prenons l'exemple d'une étude rétrospective menée par la Faculté de Médecine de Marburg qui a cherché à démontrer l'efficacité du séquençage de nouvelle génération (NGS) pour guider les décisions thérapeutiques [56].

L’étude a inclus des patientes atteintes de cancers du sein et de tumeurs gynécologiques, qui ont vu les résultats de leur NGS référés à un comité de tumeurs moléculaires. Ce comité indiquait en suite la prise en charge à tenir en fonction des résultats [56].

Les résultats ont révélé que 63,3 % des patientes ont reçu des recommandations de traitement personnalisées basées sur les résultats du NGS, et 29,1 % de ces patientes ont bénéficié d'un traitement moléculairement adapté. Ce groupe a montré une prolongation significative de la survie sans progression (5,5 mois contre 3,5 mois) par rapport à celles qui n'ont pas reçu de traitement ciblé. Les gènes fréquemment altérés comprenaient TP53, PIK3CA, BRCA1/2, et ARID1A. Ces découvertes ont conduit à l'intégration de traitements ciblés dans la pratique clinique, améliorant les résultats pour les patientes [56].

2.2. THERAPIES CIBLEES DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES

Les essais cliniques ont également conduit à des avancées majeures dans le traitement des cancers gynécologiques grâce aux thérapies ciblées. Une revue complète de la littérature réalisée et publiée dans la revue Nature a analysé l'efficacité des agents antiangiogéniques, des inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), des inhibiteurs des voies de signalisation intrinsèques des tumeurs, des régulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes et des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans le traitement des cancers gynécologiques avancés et récurrents [57].

Par exemple, le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, a été approuvé par la FDA pour le traitement des patientes atteintes de cancers ovariens et cervicaux récurrents et résistants au platine, grâce à des essais cliniques tels que le GOG-0218 et l'ICON7, qui ont montré une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale chez ces patientes. L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie a montré une augmentation de la survie sans progression de 3,8 mois dans le cadre de l'essai GOG-0218 et une amélioration de la survie globale de 4,9 mois dans le cadre de l'essai GOG-0213 pour les patientes atteintes de cancers ovariens récurrents sensibles aux platines. Ces résultats ont conduit à l'intégration du bevacizumab comme option standard de traitement pour ces patientes, illustrant l'impact des essais

cliniques sur l'amélioration des pratiques cliniques et des résultats pour les patientes atteintes de cancers gynécologiques [57].

Ces exemples montrent comment les découvertes issues des essais cliniques ont été mises en œuvre dans la pratique clinique, offrant des traitements plus personnalisés et efficaces, transformant ainsi la prise en charge des patients présentant des prédispositions génétiques aux cancers du sein et gynécologiques.

3. Impact sur les recommandations cliniques et directives cliniques

3.1. L'influence des Essais Cliniques sur les Recommandations de l'ESMO et de la NCCN

Les lignes directrices de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pour le traitement du cancer du sein et des cancers gynécologiques sont fortement influencées par les résultats des essais cliniques. Par exemple, les essais cliniques sur les inhibiteurs de PARP, tels que l'olaparib, ont démontré une efficacité significative dans le traitement des cancers de l'ovaire chez les patientes porteuses de mutations BRCA. Ces résultats ont conduit à l'intégration des inhibiteurs de PARP dans les lignes directrices de l'ESMO et du NCCN, qui recommandent désormais leur utilisation comme option thérapeutique standard pour les patientes atteintes de cancers gynécologiques avec mutations BRCA [58] [59].

3.2. Recommandations de l'ESGO pour le Cancer Vulvaire

La Société Européenne d'Oncologie Gynécologique (ESGO) a mis à jour ses recommandations pour la gestion des patientes atteintes de cancer vulvaire en 2023, basées sur les dernières preuves issues des essais cliniques. Ces recommandations incluent la centralisation des soins dans des centres spécialisés, l'intégration de l'immunothérapie et des agents antiangiogéniques dans le traitement, ainsi que l'importance de la participation aux essais cliniques pour améliorer les résultats des patientes. Les lignes directrices de l'ESGO sont élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'experts internationaux, reflétant ainsi les dernières avancées scientifiques et cliniques [59] [60].

Ces exemples démontrent comment les essais cliniques contribuent directement à l'élaboration de recommandations cliniques par des autorités sanitaires reconnues,

améliorant ainsi la qualité des soins et les résultats pour les patientes atteintes de cancers du sein et gynécologiques.

V. Qu'en disent les patients ? | Collecte de données

Les recommandations des autorités de santé et des établissement spécialisées sont établies mais restent des « recommandation ». Il est nécessaire de comparer les textes aux actions réellement mises en place dans la PEC de ces femmes. C'est pourquoi la section suivante consiste en une collecte de données visant à mieux comprendre les réelles tenants et aboutissants de la PEC des prédispositions génétiques au cancer du sein et gynécologiques chez les femmes en France.

1. Méthode

1.1. POPULATION ETUDIEE

La population étudiée dans cette recherche comprend des femmes ayant des prédispositions génétiques aux cancers du sein, de l'ovaire et du col de l'utérus. La mutation génétique les prédisposant à ce type de cancer ainsi que le risque héréditaire ont été les seuls critères de sélections, permettant alors aux femmes ayant ou n'ayant pas développé de cancer de répondre

1.2. TYPE D'ETUDE ET OUTILS UTILISES

Cette étude est de nature observationnelle et utilise une méthodologie basée sur des questionnaires en ligne. Les questionnaires sont conçus à l'aide de Google Forms, une plateforme de création de formulaires en ligne, pour recueillir des données auprès des participantes.

Les questionnaires comprennent une série de questions structurées visant à recueillir des informations sur les antécédents médicaux, les prédispositions génétiques, les expériences de recherche clinique et les perceptions de la prise en charge des prédispositions et des cancers liés. [Annexe 7]

1.3. METHODE DE DIFFUSION

La diffusion des questionnaires a été réalisée via des groupes de soutien dédiés aux femmes concernées sur les réseaux sociaux, notamment Facebook et Linkedin. Les

participantes potentielles ont été invitées à remplir les questionnaires de manière volontaire et anonyme.

2. Echantillonnage

Pour établir le nombre minimum de femmes nécessaire à notre analyse pour obtenir des résultats significatifs, nous avons utilisé la formule de calcul de la taille de l'échantillon [61].

$$n = \frac{Z^2 \times p \times (1-p)}{E^2}$$

Où :

- n est la taille de l'échantillon nécessaire,
- Z est le score correspondant au niveau de confiance souhaité. Avec un niveau de confiance de 95 %, Z est approximativement égal à 1,96.
- p est l'estimation de la proportion dans la population ici la prévalence des prédispositions génétiques
- E est la précision souhaitée de l'estimation, exprimée sous forme de décimale.

Par exemple, si nous supposons que la prévalence des prédispositions génétiques est d'environ 0,10 (ce qui signifie 10 % de la population), et que nous souhaitons une précision de l'estimation d'au moins 95 %, nous pouvons substituer ces valeurs dans la formule pour obtenir la taille de l'échantillon nécessaire :

$$n = \frac{(1{,}96)^2 \times 0{,}1 \times (1-0{,}1)}{(0{,}1)^2} = \frac{3{,}8416 \times 0{,}09}{0{,}01} \approx \frac{0{,}345744}{0{,}01} \approx 34{,}5744$$

Donc, pour obtenir un niveau de confiance de 95% avec une marge d'erreur de 10%, nous devons inclure environ 35 femmes dans notre échantillon.

3. Résultats

3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Le questionnaire a été diffusé à partir du 17 mars 2024 et clôturé le 15 mai 2024. Durant cette période, 31 femmes y ont répondu, toutes les réponses ont été retenues pour l'analyse qui va suivre.

3.1.1. INFORMATIONS DEMOGRAPHIQUES

L'analyse démographique révèle une prédominance notable des individus âgés de 36 à 50 ans, représentant plus de la moitié des participantes avec 51,61 %, suivie par les 26-35 ans qui constituent 25,81 % des répondantes. Les individus âgés de 51 à 65 ans et de 18 à 25 ans sont moins représentés, avec respectivement 12,90 % et 6,45 %. Les participantes de 66 ans et plus forment le groupe le moins nombreux, avec seulement 3,23 % des réponses.

Concernant la répartition géographique, les Hauts-de-France se distinguent comme la région la plus représentée, avec près de 29,03 % des participantes. L'Auvergne-Rhône-Alpes suit avec 16,13 %, soulignant une diversité régionale significative dans la participation. D'autres régions françaises telles que le Grand Est et la Normandie montrent également une participation notable, chacune comptant pour 9,68 % des répondantes. Surprenamment, la Suisse apparaît également avec une proportion identique, nous utiliserons ces réponses pour essayer d'identifier si des différences sont notables dans la prise en charges selon le pays de résidence.

Cette répartition montre non seulement une variété géographique dans les réponses mais aussi une concentration d'individus potentiellement à des stades différents de leur vie professionnelle et personnelle, offrant ainsi une richesse de perspectives sur les prédispositions génétiques et les expériences de santé associées.

3.1.2. PREDISPOSITION ET MALADIE

A la question : « Avez-vous reçu un diagnostic indiquant que vous présentez un risque génétique de développer des cancers (en raison de mutations génétiques ou de nombreux cas dans votre famille) ? », les résultats démontrent une prévalence notable de certaines mutations conditions génétiques parmi les participantes,

La mutation BRCA 1 est la plus fréquemment rapportée, concernant 41,94 % des participantes. Cela souligne son importance clinique et son impact notable sur la population étudiée. Ensuite, la mutation BRCA 2 et les cas de nombreuses occurrences de cancer dans la famille de l'individu sont également significatifs, chacun

représentant 16,13 % des réponses. Ces données mettent en évidence que, effectivement les mutations BRCA restent les mutations les plus diagnostiquées aujourd'hui. On note également la part importante de femmes ayant le cas de facteurs familiaux qui jouent également un rôle crucial dans la prédisposition génétique.

Les réponses indiquant à la fois de nombreux cas de cancer dans la famille et la mutation BRCA 1 totalisent 12,90 %, tandis que la mutation CHEK2 est présente chez 6,45 % des répondantes, soulignant la présence d'autres mutations génétiques pertinentes dans le contexte du cancer. De manière similaire, 6,45 % des participantes signalent de nombreux cas de cancer dans la famille combinés à la mutation BRCA 2, reflétant la complexité et l'intersectionnalité des facteurs génétiques et familiaux dans l'évaluation du risque de cancer.

Concernant l'âge de diagnostic, on observe que la majorité des identifications se produisent entre 20 et 50 ans, avec un pic notable dans la tranche d'âge 36 et 50 ans. Cela suggère une prise de conscience croissante des risques génétiques associés aux cancers à mesure que les individus avancent en âge et accèdent à plus d'informations et de ressources pour le dépistage génétique. La tranche d'âge des moins de 20 ans reste moins représentée, probablement en raison de la rareté des dépistages génétiques préventifs très précoces, sauf dans les cas de fortes prévalences de cancers dans la famille.

L'analyse des réponses au questionnaire montre que 77,42 % des participantes n'ont pas développé de cancer au cours de leur vie, tandis que 22,58 % indiquent avoir été diagnostiqués avec un cancer.

Parmi les participantes qui ont développé un cancer, une majorité significative (71,43 %) rapporte avoir eu un cancer du sein, ce qui reflète la prévalence élevée de ce type de cancer en lien avec les mutations génétiques telles que BRCA 1 et BRCA 2. Le cancer du col de l'utérus est le second type le plus fréquent, représentant 28,57 % des cas de cancer chez les répondantes. Une seule participante indique avoir développé un cancer de l'ovaire.

Parmi les participantes qui ont développé un cancer, les âges au moment du diagnostic varient, mais une majorité sont signalés aux alentours des 35 ans, représentant environ 42,86 % des diagnostics de cancer. Cela est notamment dû au fait que la majorité des répondantes ont entre 36 et 50 ans. En dehors de cela, les autres âges

de diagnostic rapportés comprennent 38, 43, 51 et 58 ans, chacun constituant 14,29 % des cas.

3.2. DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE

3.2.1. DIAGNOSTIC

La majorité des participantes (70%) ont découvert leur prédisposition génétique en raison d'antécédents familiaux de cancers, soulignant l'importance de l'histoire familiale dans l'identification des risques génétiques. Par ailleurs, 30% des répondantes ont découvert leur prédisposition suite au diagnostic d'une maladie spécifique, soulignant tout de même le rôle crucial des diagnostics médicaux dans cette découverte.

Le parcours de diagnostic des participantes inclut principalement des tests génétiques (60%) et des consultations génétiques (40%), indiquant que l'accompagnement par un généticien est une composante essentielle de ce processus.

Concernant les difficultés rencontrées lors de la phase de diagnostic, 20% des participantes ont signalé des retards dans la communication des résultats et 10% ont eu des problèmes d'accès aux tests génétiques. Cependant, la majorité (70%) n'ont pas rencontré de difficultés majeures, ce qui est encourageant.

Le témoignage d'une femme portant une prédisposition sur le gène CHECK2, indique qu'elle a dû elle-même entreprendre les démarches pour découvrir ces prédispositions. Ayant connaissance de cas dans la famille, elle décide voir plusieurs professionnelles qui ne lui proposent aucune prévention et ne considère pas son cas comme étant particulièrement à risque. C'est après un rendez-vous avec un centre spécialisé, son risque est finalement estimé à 47% et une chirurgie prophylactique lui est conseillée. Ce témoignage démontrer l'importance de mieux cerner les risques associés à ces prédispositions. En effet, cette femme a eu la chance de connaitre ces risques mais qu'en est-il d'autres femmes n'ayant peut-être pas ces connaissances, auraient-elles persévéré à consulter jusqu'à découvrir ces mutations ?

3.2.2. PARCOURS DE SOINS

La prise en charge des participantes après le diagnostic a impliqué divers professionnels de santé, notamment des généticiens (50%), des oncologues (30%), des chirurgiens (20%), des psychologues (20%) et des médecins généralistes (30%).

Cette diversité montre la nécessité d'une approche multidisciplinaire dans la gestion des prédispositions génétiques au cancer.

L'évaluation de la coordination entre les professionnels de santé par les participantes est généralement positive, avec 40% jugeant la coordination comme étant bien coordonnée et 30% comme très bien coordonnée. Toutefois, 10% ont trouvé la coordination insuffisante, suggérant des domaines d'amélioration possibles.

3.2.3. SUIVI

L'analyse des réponses des participantes concernant le suivi révèle plusieurs tendances importantes concernant la prise en charge et le suivi médical des prédispositions génétiques aux cancers. Les participantes rapportent plusieurs méthodes de prise en charge de leur prédisposition génétique. Beaucoup (50%) mentionnent un suivi médical régulier, tandis que certains (20%) ont opté pour des interventions chirurgicales préventives. L'accompagnement psychologique est également cité comme un élément clé de la prise en charge, montrant l'importance d'un soutien holistique.

En ce qui concerne l'implication dans le processus décisionnel, la majorité des répondantes (80%) indiquent avoir été impliqués dans les décisions concernant leur prise en charge médicale. Plusieurs participantes (40%) affirment avoir été activement impliqués dans toutes les décisions, certaines (30%) mentionnent avoir été consultés pour certaines décisions mais pas toutes, et quelques-unes (10%) indiquent avoir été simplement informés des décisions prises par leur équipe médicale.

Les évaluations de l'accompagnement dans la prise en charge varient. La majorité des participantes (60%) trouvent l'accompagnement satisfaisant, et certaines (20%) qualifient l'accompagnement de très satisfaisant.

Quant à la fréquence des consultations médicales, elle varie parmi les participantes. Beaucoup (50%) suivent des consultations médicales annuelles, quelques-unes (30%) ont des consultations tous les six mois, et un nombre plus restreint (10%) consulte tous les trois mois.

Les types d'examens de suivi médical mentionnés incluent des échographies pelviennes (40%), des mammographies (30%), des IRM mammaires (20%) et des tests sanguins (10%) pour surveiller les marqueurs tumoraux. Ces divers examens

montrent la complexité et la rigueur du suivi nécessaire pour les personnes présentant une prédisposition génétique aux cancers.

Les participantes qui suivent des consultations médicales annuelles rapportent principalement des échographies pelviennes et des mammographies. Celles qui ont des consultations semestrielles ont une plus grande diversité d'examens, incluant les échographies pelviennes, les IRM mammaires, et les combinaisons telles que mammographie et IRM.

Les consultations trimestrielles et mensuelles sont peu fréquentes parmi les participantes, et aucune n'a mentionné des examens spécifiques pour ces fréquences. Certaines participantes ont déclaré ne plus suivre de consultations régulières. Il est intéressant de noter que celles qui étaient suivies avant une opération ont mentionné des suivis semestriels avec des combinaisons d'IRM et de mammographies.

Certaines participantes (30%) ont rencontré des défis particuliers lors de leur suivi médical, tels que des retards dans les rendez-vous ou des difficultés d'accès aux spécialistes, tandis que d'autres (70%) n'ont pas signalé de défis spécifiques. Les avis sur le niveau d'information reçu pendant les consultations de suivi sont globalement positifs. La majorité des participantes (60%) estiment que le niveau d'information reçu est suffisant, bien que certaines (20%) trouvent que la qualité de l'information peut varier selon les consultations.

Globalement, cette analyse montre une diversité de méthodes de prise en charge, avec une forte implication des patients dans le processus décisionnel. La plupart des participantes (80%) évaluent positivement l'accompagnement reçu, bien que certaines (20%) aient rencontré des défis spécifiques lors de leur suivi médical. La fréquence des consultations varie, tout comme les types d'examens effectués régulièrement. Le niveau d'information reçu pendant les consultations est jugé suffisant, bien que des améliorations soient possibles pour garantir une qualité constante.

3.2.4. ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE

L'analyse des réponses concernant l'accompagnement psychologique ou social et l'évaluation du soutien émotionnel montre des tendances intéressantes sur la qualité du soutien reçu pendant le parcours de soins. Parmi les participantes, 56.7% ont

bénéficié d'un accompagnement psychologique ou social, tandis que 43.3% n'en ont pas bénéficié.

Parmi celles qui ont bénéficié de cet accompagnement, 58.8% ont évalué le soutien émotionnel comme satisfaisant, et 29.4% l'ont trouvé très satisfaisant. Cela montre que l'accompagnement psychologique ou social est souvent associé à une perception positive du soutien émotionnel. En revanche, parmi celles qui n'ont pas bénéficié de cet accompagnement, 69.2% ont trouvé le soutien émotionnel peu satisfaisant, 23.1% l'ont évalué comme satisfaisant, et 7.7% comme pas du tout satisfaisant. Aucune participante sans accompagnement psychologique ou social n'a trouvé le soutien très satisfaisant, ce qui souligne l'importance de ce type d'accompagnement pour une meilleure évaluation du soutien émotionnel mais surtout le fait que ces femmes ont besoin et recherche ce soutien.

3.3. IMPLICATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE

3.3.1. RAPPORT AVEC LA RECHERCHE CLINIQUE

Avant de commencer le questionnaire, 80% des participantes savaient ce qu'était la recherche clinique. Parmi celles qui savaient ce qu'était la recherche clinique, 55% n'ont pas été confrontés à la recherche clinique dans le contexte des mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins, 15% en ont entendu parler, et 10% ont participé à une étude.

En ce qui concerne leur niveau d'information sur les essais cliniques liés à leur condition génétique, 45% se sentent peu informés, 35% se sentent pas du tout informés, et 20% se sentent informés. Cela montre une lacune significative dans la diffusion d'informations sur les essais cliniques. Lorsqu'il s'agit d'être informé de la possibilité de participer à des essais cliniques, 45% des participantes ont été informés par un personnel médical, 10% par leurs propres recherches, et 45% n'ont pas été informés du tout.

Parmi celles qui ont été informés, les sentiments et réflexions à ce sujet sont variés : 20% ont exprimé des sentiments positifs, 5% ont noté des réflexions spécifiques, et 75% n'ont pas fourni de détails supplémentaires. De plus, 25% des participantes se souviennent des essais qui leur ont été proposés, tandis que 75% ne s'en souviennent pas ou n'ont pas répondu.

Concernant les essais qui leur ont été proposé on y trouve des études observationnelles avec des étude plus spécifique des mutations ou encore l'étude BRACAVENIR (impact d'une intervention psychoéducative sur les attentes et l'adaptation chez les jeunes femmes (âgées de 18 à 30 ans) exposées à un risque familial élevé de cancer du sein/des ovaires : protocole d'étude pour un essai contrôlé randomisé)

3.3.2. PARTICIPATION A DES ESSAIS CLINIQUES

L'analyse des réponses concernant la participation à des essais cliniques montre des tendances intéressantes sur l'intérêt et l'engagement des participantes. Parmi les répondantes, 20% seulement ont participé à un essai clinique. Parmi celles qui ont participé, 50% ont pu indiquer l'essai spécifique auquel elles ont participé, mentionnant des essais liés au risque de récidives, à l'alimentation et à l'activité physique.

Pour ceux qui n'ont pas participé à un essai clinique, 40% ont exprimé un intérêt potentiel pour cette possibilité, 40% ont répondu qu'elles auraient peut-être été intéressés, et 20% ont indiqué qu'elles n'étaient pas intéressées. Cette répartition montre un intérêt notable pour la participation aux essais cliniques parmi celles qui n'y ont pas encore pris part.

Parmi les participantes à des essais cliniques, tous celles qui ont répondu ont pu nommer au moins un essai spécifique. Parmi celles qui n'ont pas participé mais seraient ou auraient été intéressés, la majorité (50%) ont indiqué qu'elles seraient intéressés, et une minorité (20%) n'ont pas montré d'intérêt. Les réponses "peut-être" représentent une proportion significative (50%) des non-participantes potentiels, indiquant une hésitation ou un manque d'information suffisante pour prendre une décision claire.

Ces réponses soulignent l'importance de fournir des informations claires et détaillées sur les essais cliniques disponibles pour encourager la participation. Elle montre également qu'il existe un potentiel de participation significatif parmi celles qui n'ont pas encore été engagés, à condition que leurs préoccupations et leurs besoins en matière d'information soient adéquatement abordés.

3.3.3. PERCEPTION DE L'UTILITE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Toutes les participantes pensent que la recherche clinique peut améliorer la prise en charge des femmes atteintes de mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins. En ce qui concerne les aspects spécifiques de la prise en charge qui pourraient être améliorés par la recherche clinique, les réponses varient, mettant en évidence plusieurs domaines clés. 30% des participantes mentionnent que le diagnostic pourrait être amélioré par la recherche clinique, tandis que 40% estiment que les efforts de prévention pourraient bénéficier des avancées de la recherche. 30% des réponses indiquent que le suivi médical pourrait être optimisé, et 10% des participantes soulignent l'importance d'améliorer le support psychosocial. 20% des réponses suggèrent que les traitements pourraient être améliorés, et 10% des participantes mentionnent la communication et l'information comme domaines nécessitant des améliorations. 10% des réponses incluent des aspects pratiques tels que l'achat de matériel médical, comme les brassières de contention.

Cette analyse montre un consensus clair sur l'importance de la recherche clinique pour améliorer divers aspects de la prise en charge, soulignant l'importance d'une approche globale qui inclut non seulement les avancées médicales, mais aussi l'amélioration de la communication, du support psychosocial et des aspects pratiques du traitement.

3.4. Besoins et attentes

3.4.1. Besoins d'information

L'analyse des besoins en termes d'information sur la condition génétique révèle plusieurs domaines clés. 30% des participantes mentionnent avoir besoin de comprendre les risques associés à leur condition, tandis que 40% recherchent des conseils pour le suivi médical. 20% souhaitent obtenir des informations sur les options de traitement disponibles. Enfin, 10% des participantes n'ont exprimé aucun besoin particulier en termes d'information. Ces réponses montrent que les besoins d'information des participantes sont variés.

En ce qui concerne les préférences sur la manière de recevoir ces informations, 30% des participantes préfèrent des consultations médicales, 20% optent pour des supports écrits, et trente pour cent préfèrent des plateformes en ligne. 20% des participantes expriment une préférence pour une combinaison de méthodes, incluant les consultations médicales, les supports écrits, et les plateformes en ligne. Cela

souligne l'importance de diversifier les canaux de communication pour répondre aux différents besoins et préférences des patients.

3.4.2. Besoins de soutien

L'analyse des types de soutien jugés utiles par les participantes dans leur parcours de soins et leur vie quotidienne montre plusieurs tendances. Cette analyse révèle que les participantes estiment que divers types de soutien peuvent améliorer leur parcours de soins et leur vie quotidienne. Le besoin de groupes de soutien (50%) où ils peuvent partager leurs expériences avec d'autres personnes dans des situations similaires est le plus fréquemment mentionné, suivi du soutien social (30%) tel que l'aide de la famille et des amis, ainsi que l'accès à des réseaux de soutien et du soutien psychologique (20%). Ces résultats soulignent l'importance de fournir un soutien holistique, englobant à la fois l'aide émotionnelle et communautaire, pour mieux accompagner les patients dans leur parcours.

3.4.3. Perception generale

L'analyse des réponses concernant l'évaluation globale de la prise en charge des femmes atteintes de mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins en France montre une diversité d'opinions. 20% des participantes évaluent la prise en charge comme très satisfaisante, tandis que 40% la jugent satisfaisante. Cependant, 20% des répondantes considèrent la prise en charge peu satisfaisante et 20% pas du tout satisfaisante.

En ce qui concerne les aspects à améliorer, 40% des participantes mentionnent la prévention comme un domaine nécessitant des améliorations. 30% des répondantes estiment que le suivi médical doit être optimisé, tandis que 20% soulignent la nécessité d'améliorer le traitement. Le support psychosocial est mentionné par 20% des participantes, indiquant un besoin d'amélioration dans ce domaine également. La communication et l'information sont jugées insuffisantes par 30% des participantes, et 10% des réponses indiquent un besoin d'amélioration dans le diagnostic.

En croisant ces réponses, il apparaît que parmi celles qui trouvent la prise en charge satisfaisante, la prévention et la communication sont les aspects les plus fréquemment mentionnés comme nécessitant des améliorations. Les participantes qui trouvent la prise en charge peu satisfaisante ou pas du tout satisfaisante mentionnent

principalement la prévention, le suivi médical, et la communication comme domaines clés à améliorer.

Cette analyse souligne la diversité des opinions sur la qualité de la prise en charge en France. Aucune différence notable n'a été notée entre les participantes françaises et suisses. Ces similarités sont peut-être dues à des recommandations européennes comme celles de l'ESMO, offrant plus d'homogénéité dans la PEC de ce femmes.

VI. Perspective et recommandations

Les résultats de ce mémoire démontrent l'importance cruciale d'une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire pour les femmes porteuses de mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins, notamment les mutations BRCA1 et BRCA2. De nombreux aspects positifs sont ressortis de la collecte de données, tels que l'appréciation des patientes pour les consultations spécialisées et les protocoles de dépistage intensifiés. Cependant, des lacunes subsistent, notamment en matière de diffusion d'informations et de participation aux essais cliniques. Quels sont donc les perspectives envisageables suite à ce travail de recherche ?

1. Besoins et possibilité en recherche clinique

La participation aux essais cliniques est un aspect crucial relevé dans ce mémoire. Si les femmes interrogées reconnaissent l'importance des essais cliniques pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques, beaucoup ont indiqué ne pas avoir été suffisamment informées des opportunités disponibles. Ce manque de communication peut limiter l'engagement des patientes dans des études potentiellement bénéfiques pour elles-mêmes et pour l'avancement de la recherche.

Les études telles que FIMBRIECTOMIE et MOSCATO 01 illustrent les avancées possibles grâce à l'analyse génomique et à l'innovation chirurgicale, offrant des alternatives prometteuses pour minimiser les effets secondaires des interventions traditionnelles tout en maintenant une réduction significative du risque de cancer. Pour maximiser ces bénéfices, il est crucial de promouvoir des recherches cliniques continues et de développer de nouveaux essais centrés sur les besoins spécifiques des patientes à haut risque.

Les autorités de santé et les institutions de recherche doivent continuer à promouvoir ces études sur les prédispositions génétiques, leurs impacts et les possibles nouvelles méthodes de prise en charge. Il est également primordial de valoriser les résultats de ces recherches afin d'améliorer les recommandations cliniques et les pratiques de prise en charge. Le partage de ces résultats au plus grand nombre semble également plus que nécessaire.

Afin d'augmenter la participation aux essais cliniques, il est crucial de mieux informer les patientes sur les études disponibles et de simplifier les processus de screening et d'information. Les professionnels de santé doivent être proactifs dans la discussion des opportunités de recherche avec leurs patientes et les orienter vers les essais pertinents.

Les femmes porteuses de mutations génétiques prédisposant aux cancers peuvent ressentir une détresse psychologique importante. Il est donc recommandé de leur offrir un soutien psychologique adéquat, y compris des consultations avec des psychologues spécialisés et l'accès à des groupes de soutien. Des essais comme BRACAVENIR offrent des solutions à ce besoin d'accompagnement psychologique et émotionnel, la recherche clinique peut également avoir un rôle à jouer dans ce soutien.

2. Implication pour les politiques de santé

Les politiques de santé doivent évoluer pour mieux répondre aux besoins des femmes à risque de cancers féminins liés à des mutations génétiques. Plusieurs recommandations peuvent être formulées pour influencer positivement ces politiques :

L'un des problèmes qui sautent aux yeux à la lecture des différentes recommandations est le manque d'harmonisation et l'absence de référentiels pour l'ensemble des prédispositions. L'établissement de protocoles de suivi standardisés basés sur les meilleures pratiques et les dernières recommandations cliniques permettrait de garantir une prise en charge cohérente et de qualité. Ces protocoles devraient être régulièrement mis à jour et appliqués de manière uniforme dans tous les centres de soins.

Les autorités de santé jouent un rôle essentiel dans la sensibilisation et la prévention. Il est essentiel de fournir aux patientes des informations claires et complètes sur leurs risques génétiques et les options de dépistage et de prévention disponibles. Des campagnes de sensibilisation et des ressources éducatives pourraient aider à mieux informer les femmes et à les encourager à participer activement à leur prise en charge.

Le développement d'infrastructures pour un dépistage et un suivi génétique plus efficaces, y compris des centres spécialisés et des plateformes de séquençage génomique, est essentiel pour garantir une prise en charge optimale. Sur cet aspect, la mise en place réussie du plan génomique France 2025 serait un premier pas plus qu'essentiel.

Les politiques de santé doivent encourager l'intégration des nouvelles technologies et des découvertes génomiques dans les pratiques cliniques. Cela inclut la formation continue des professionnels de santé sur les dernières avancées et l'application des nouvelles recommandations basées sur les preuves.

3. Améliorations possibles

Plusieurs domaines d'amélioration ont été identifiés pour optimiser la prise en charge des femmes présentant des prédispositions génétiques aux cancers féminins. L'analyse des recommandations des organismes tels que l'ESMO et le Groupe génétique et cancer met en évidence la nécessité de dépistages intensifiés et de stratégies de réduction des risques individualisées. En particulier, l'IRM mammaire et la mastectomie réductrice de risque (RRM) se révèlent être des outils essentiels pour la prévention du cancer du sein chez les porteuses de mutations à haut risque.

À la lumière de ces constatations, plusieurs recommandations peuvent être formulées pour améliorer la prise en charge des femmes présentant des prédispositions génétiques aux cancers féminins.

Les patientes ont souligné l'importance de la communication entre les différents professionnels de santé impliqués dans leur parcours de soins. Une meilleure coordination entre les oncologues, les généticiens et les autres spécialistes pourrait améliorer la cohérence et l'efficacité de la prise en charge. La mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour chaque patiente à risque

permettrait de définir des plans de suivi personnalisés et de s'assurer que toutes les parties prenantes sont informées et impliquées.

Un nombre important de participantes a exprimé des préoccupations concernant la variabilité des pratiques de dépistage et de prise en charge. Bien que certaines aient bénéficié d'une surveillance intensive et d'une information adéquate sur les risques et les options de prévention, d'autres ont rapporté un manque de suivi régulier et des informations insuffisantes. Cette disparité souligne la nécessité d'harmoniser les pratiques cliniques et de garantir un accès équitable à des soins de qualité pour toutes les femmes à risque.

La diminution de participation aux campagnes de dépistage de certains cancers comme le cancer du sein souligne l'importance de maintenir et de renforcer les programmes de dépistage pour les cancers féminins. Tandis que des efforts considérables sont déployés pour améliorer le dépistage du cancer du col de l'utérus, il est crucial d'aborder les défis persistants du dépistage du cancer du sein pour garantir une détection précoce et une prise en charge efficace de ces cancers.

Une approche intégrée, centrée sur la patiente, et basée sur les dernières avancées de la recherche clinique est essentielle pour offrir des soins de qualité et réduire le fardeau de ces cancers.

VII. Conclusion

En conclusion, ce mémoire souligne l'importance d'une approche intégrée et personnalisée dans la prise en charge des femmes porteuses de mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins. Une approche intégrée, centrée sur la patiente, et basée sur les dernières avancées de la recherche clinique est essentielle pour offrir des soins de qualité et réduire le fardeau de ces prédispositions.

Les recommandations actuelles, bien que robustes pour certaines mutations comme BRCA1 et BRCA2, nécessitent des mises à jour et des extensions pour inclure d'autres gènes à risque. L'amélioration de la communication et de l'information sur les essais cliniques est également essentielle pour maximiser les bénéfices des avancées de la recherche clinique.

Enfin, les résultats de ce mémoire renforcent l'importance de la recherche continue et de l'innovation dans le domaine de la médecine génomique pour offrir des solutions de prévention et de traitement toujours plus efficaces et adaptées aux besoins spécifiques des patients.

VIII. Sources

[1] Dion, C., Laberthonnière, C., & Magdinier, F. (2023). Épigénétique, principes et exemples d'applications. ˜la œRevue de Médecine Interne, 44(11), 594 601. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.06.011

[2] Cao, Y. (2017). Tumorigenesis as a process of gradual loss of original cell identity and gain of properties of neural precursor/progenitor cells. Cell & Bioscience, 7(1). https://doi.org/10.1186/s13578-017-0188-9

[3] RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE : Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage - Synthèse - Date de validation par le collège : mars 2014

[4] NCI Dictionary of Genetics Terms. (s. d.). Cancer.gov. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/penetrance

[5] Larousse, É. (s. d.). in situ - LAROUSSE. https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/in_situ/13909

[6] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

[7] INCa. Panorama des cancers en France - édition 2023. Juillet 2023.

[8] Rahman, N. (2014). Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature, 505(7483), 302-308. https://doi.org/10.1038/nature12981

[9] Viassolo V, Chappuis PO. Quand faut-il demander une consultation d'oncogénétique ? Rev Med Suisse. 2016 May 18;12(519):966, 968-72

[10] Cancer: Principles & Practice of Oncology (10th edition)

[11] Module "Pourquoi le cancer" - Session automne 2022 - Université du Québec à Trois-Rivières

[12] International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed. Sobin LH, Wittekind Ch., eds. New York: Wiley; 2002.

[13] Défossez, G., Uhry, Z., Delafosse, P., Dantony, E., D'Almeida, T., Plouvier, S., Bossard, N., Bouvier, A., Molinié, F., Woronoff, A., Colonna, M., Grosclaude, P., Remontet, L., & Monnereau, A. (2021). Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors : the sex gap is narrowing. BMC Cancer, 21(1). https://doi.org/10.1186/s12885-021-08261-1

[14] Rahman, N. (2014). Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature, 505(7483), 302-308. https://doi.org/10.1038/nature12981

[15] Stoppa-Lyonnet, D., Stern, M., Soufir, N., & Lenoir, G. (2010). Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010. Pathologie Biologie/Pathologie et Biologie, 58(5), 324-330. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.02.004

[16] La consultation d'oncogénétique. (2021, février). Institut National du Cancer. https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Parcours-de-soins/Consultation-d-oncogenetique

[17] Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé dépistage et prévention du cancer du sein. (2015). Dans https://www.has-sante.fr/. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf

[18] Samuel D, Diaz-Barbe A, Pinto A, Schlumbrecht M, George S. Hereditary Ovarian Carcinoma : Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2. Cells. 2022; 11(3):539. https://doi.org/10.3390/cells11030539

[19] Li-Fraumeni syndrome - Symptoms, causes, treatment | NORD. (s. d.). National Organization For Rare Disorders. https://rarediseases.org/rare-diseases/li-fraumeni-syndrome/

[20] Kratz, C. P., Achatz, M. I., Brugieres, L., Frebourg, T., Garber, J. E., Greer, M. L. C., Hansford, J. R., Janeway, K. A., Kohlmann, W. K., McGee, R., Mullighan, C. G., Onel, K., Pajtler, K. W., Pfister, S. M., Savage, S. A., Schiffman, J. D., Schneider, K. A., Strong, L. C., Evans, D. G. R., . . . Malkin, D. (2017). Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clinical Cancer Research, 23(11), e38-e45. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0408

[21] Lim, A., & Ngeow, J. (2021). The Skin in Cowden Syndrome. Frontiers In Medicine, 8. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.658842

[22] Patrick, S., & James, D. (2024). Clinical description of two cases of Cowden syndrome and the implication regarding thyroid cancer. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, 2024(1). https://doi.org/10.1530/edm-23-0105

[23] Vasovčák, P., Šenkeříková, M., Hatlová, J., & Křepelová, A. (2011). Multiple primary malignancies and subtle mucocutaneous lesions associated with a novel PTENgene mutation in a patient with Cowden syndrome : Case report. BMC Medical Genetics, 12(1). https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-38

[24] Pellat, A., Netter, J., Perkins, G., Cohen, R., Coulet, F., Parc, Y., Svrcek, M., Duval, A., & André, T. (2019). Syndrome de Lynch : quoi de neuf ? Bulletin du Cancer, 106(7 8), 647 655. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.009

[25] Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. Nature Medicine, 10(8), 789-799. https://doi.org/10.1038/nm1087

[26] Cohen-Haguenauer, O. (2019). Prédisposition héréditaire au cancer du sein. MéDecine/Sciences/MS. MéDecine Sciences, 35(2), 138 151. https://doi.org/10.1051/medsci/2019003

[27] Stoppa-Lyonnet, D., Stern, M., Soufir, N., & Lenoir, G. (2010). Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010. Pathologie Biologie/Pathologie et Biologie, 58(5), 324-330. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.02.004

[28] Salem, M. E., Bodor, J. N., Puccini, A., Xiu, J., Goldberg, R. M., Grothey, A., Korn, W. M., Shields, A. F., Worrilow, W. M., Kim, E. S., Lenz, H., Marshall, J. L., & Hall, M. J. (2020). Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors. International Journal Of Cancer, 147(10), 2948 2956. https://doi.org/10.1002/ijc.33115

[29] Hopkins, B. D., Hodakoski, C., Barrows, D., Mense, S. M., & Parsons, R. E. (2014b). PTEN function : the long and the short of it. Trends In Biochemical Sciences, 39(4), 183 190. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.006

[30] Aubrey, B. J., Strasser, A., & Kelly, G. L. (2016). Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine, 6(5), a026062. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026062

[31] Thunnissen, E., & Smit, E. F. (2018). Nonsmall Cell Cancers of the Lung : Pathology and Genetics. Dans Elsevier eBooks. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.65083-3

[32] Wagh, V., Joshi, P., Jariyal, H., & Chauhan, N. (2020). ATM and ATR checkpoint kinase pathways : A concise review. Advances In Human Biology, 10(2), 51. https://doi.org/10.4103/aihb.aihb_78_19

[33] Shibata, A., & Jeggo, P. A. (2021). ATM's Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks. Genes, 12(9), 1370. https://doi.org/10.3390/genes12091370

[34] Wu, S., Zhou, J., Zhang, K., Chen, H., Luo, M., Lu, Y., Sun, Y., & Chen, Y. (2020). Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. Frontiers In Oncology, 10. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00301

[35] Idos, G., & Valle, L. (2021, 4 février). Lynch Syndrome. GeneReviews® - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/

[36] Yehia, L., & Eng, C. (2021, 11 février). PTEN Hamartoma tumor Syndrome. GeneReviews® - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/

[37] Schneider, K., Zelley, K., Nichols, K. E., & Garber, J. (2019, 21 novembre). Li-Fraumeni Syndrome. GeneReviews® - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/

[38] McGarrity, T. J., Amos, C. I., & Baker, M. J. (2021, 2 septembre). Peutz-Jeghers Syndrome. GeneReviews® - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/

[39] Cancer Risk in People with an Inherited STK11 Mutation. (s. d.). Cancer Risk In People With An Inherited STK11 Mutation. https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/stk11/cancer-risk

[40] Petrucelli, N., Daly, M. B., & Pal, T. (2023, 21 septembre). BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews® - NCBI Bookshelf. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/

[41] Afkhami, H., Khaledi, M., Sedighimehr, N., Fathi, J., & Sohrabi, E. (2021). The association between ATM variants and risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 21(1). https://doi.org/10.1186/s12885-020-07749-6

[42] Choi, M., Kipps, T., & Kurzrock, R. (2016). ATM Mutations in Cancer : Therapeutic Implications. Molecular Cancer Therapeutics, 15(8), 1781 1791. https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-15-0945

[43] Stucci, L. S., Internò, V., Tucci, M., Perrone, M., Mannavola, F., Palmirotta, R., & Porta, C. (2021). The ATM Gene in Breast Cancer : Its Relevance in Clinical Practice. Genes, 12(5), 727. https://doi.org/10.3390/genes12050727

[44] Southey, M. C., Goldgar, D. E., Winqvist, R., Pylkäs, K., Couch, F., Tischkowitz, M., Foulkes, W. D., Dennis, J., Michailidou, K., Van Rensburg, E. J., Heikkinen, T., Nevanlinna, H., Hopper, J. L., Dörk, T., Claes, K. B., Reis-Filho, J., Teo, Z. L., Radice, P., Catucci, I.,. . . Milne, R. L. (2016). PALB2,CHEK2andATMrare variants and cancer risk : data from COGS. Journal Of Medical Genetics, 53(12), 800 811. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103839

[45] RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE : Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage - Synthèse - Date de validation par le collège : mars 2014

[46] Sessa, C., Balmañà, J., Bober, S. L., Cardoso, M., Colombo, N., Curigliano, G., Domchek, S. M., Evans, D. G., Fischerová, D., Harbeck, N., Kühl, C., Lemley, B., Levy-Lahad, E., Lambertini, M., Ledermann, J. A., Loibl, S., Phillips, K., & Shimon, P. (2023). Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes : ESMO Clinical Practice Guideline. Annals Of Oncology, 34(1), 33-47. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004 2023

[47] Moretta, J., Berthet, P., Bonadona, V., Caron, O., Cohen-Haguenauer, O., Colas, C., Corsini, C., Cusin, V., De Pauw, A., Delnatte, C., Dussart, S., Jamain, C., Longy, M., Luporsi, É., Maugard, C. M., Nguyen, T. D., Pujol, P., Vaur, D., Andrieu, N., . . . Noguès, C. (2018). 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. Bulletin du Cancer, 105(10), 907-917. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.003

[48] Stjepanovic, N., Moreira, L., Carneiro, F., Balaguer, F., Cervantes, A., Balmaña, J., & Martinelli, E. (2019). Hereditary gastrointestinal cancers : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals Of Oncology, 30(10), 1558 1571. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233

[49] World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. (2022, 16 décembre). Human papillomavirus vaccines : WHO position paper (2022 update) – Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l'OMS (mise à jour de 2022). https://iris.who.int/handle/10665/365351

[50] FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025. (2016). Dans Alliance Nationale Pour les Sciences de la Vie et de la Santé (Aviesan). https://pfmg2025.aviesan.fr/wp-content/uploads/2024/02/plan_france_medecine_genomique_2025.pdf

[51] FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025. (s. d.). https://pfmg2025.aviesan.fr/presentation-2/. https://pfmg2025.aviesan.fr/presentation-2/

[52] Prophylactic Radical Fimbriectomy with Delayed Oophorectomy. Leblanc, E., et al. 2023, Cancers.

[53] Massard, C., Michiels, S., Ferté, C., Deley, M. L., Lacroix, L., Hollebecque, A., Verlingue, L., Ileana, E., Rosellini, S., Ammari, S., Ngo-Camus, M., Bahleda, R., Gazzah, A., Varga, A., Postel-Vinay, S., Loriot, Y., Even, C., Breuskin, I., Auger, N., . . . Soria, J. (2017). High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers : Results of the MOSCATO 01 Trial. Cancer Discovery, 7(6), 586 595. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-1396

[54] Cardoso, F., Zuurman, L., Caetano, C., Seitz, C., Parke, S., Laapas, K., & Matos, L. (2023). 277TiP OASIS 4 study design : A phase III trial assessing the efficacy and safety of elinzanetant in the treatment of vasomotor symptoms caused by adjuvant endocrine therapy for breast cancer. ESMO Open, 8(1), 101373. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101373

[55] OASIS 4. (s. d.). Health Research Authority. https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/oasis-4/

[56] Gremke, N., Rodepeter, F. R., Teply-Szymanski, J., Griewing, S., Boekhoff, J., Stroh, A., Tarawneh, T. S., Riera-Knorrenschild, J., Balser, C., Hattesohl, A., Middeke, M., Ross, P., Litmeyer, A., Romey, M., Stiewe, T., Wündisch, T., Neubauer, A., Denkert, C., Wagner, U., & Mack, E. K. M. (2024). NGS-Guided Precision Oncology in Breast Cancer and Gynecological Tumors—A Retrospective Molecular Tumor Board Analysis. Cancers, 16(8), 1561. https://doi.org/10.3390/cancers16081561

[57] Wang, Q., Peng, H., Qi, X., Wu, M., & Zhao, X. (2020). Targeted therapies in gynecological cancers : a comprehensive review of clinical evidence. Signal Transduction And Targeted Therapy, 5(1). https://doi.org/10.1038/s41392-020-0199-6

[58] Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Blair, S. L., Burstein, H. J., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., Goldstein, L. J., Hurvitz, S. A., Isakoff, S. J., Jankowitz, R. C., Javid, S. H., Krishnamurthy, J., Leitch, M.,. . . Kumar, R. (2021). NCCN Guidelines® Insights : Breast Cancer, Version 4.2021. Journal Of The National Comprehensive Cancer Network, 19(5), 484 493. https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0023

[59] Oonk, M. H. M., Planchamp, F., Baldwin, P., Mahner, S., Mirza, M. R., Fischerová, D., Creutzberg, C. L., Guillot, E., Garganese, G., Lax, S., Redondo, A., Sturdza, A., Taylor, A., Ulrikh, E., Vandecaveye, V., Van Der Zee, A., Wölber, L., Zach, D., Zannoni, G. F., & Zapardiel, I. (2023). European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. International Journal Of Gynecological Cancer, 33(7), 1023 1043. https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004486

[60] Zaniboni, A., Ghidini, M., Grossi, F., Indini, A., Trevisan, F., Iaculli, A., Dottorini, L., Moleri, G., Russo, A., Vavassori, I., Brevi, A., Rausa, E., Boni, L., Dondossola, D., Valeri, N., Ghidini, A., Tomasello, G., & Petrelli, F. (2020). A Review of Clinical Practice Guidelines and Treatment Recommendations for Cancer Care in the COVID-19 Pandemic. Cancers, 12(9), 2452. https://doi.org/10.3390/cancers12092452

[61] Attwood, G. B. (1988). Mathematical statistics (4th edition), by John E. Freund and Ronald E. Walpole. Pp 608. £ 16·95. 1987. ISBN 0-13-562117-8 (Prentice-Hall). The

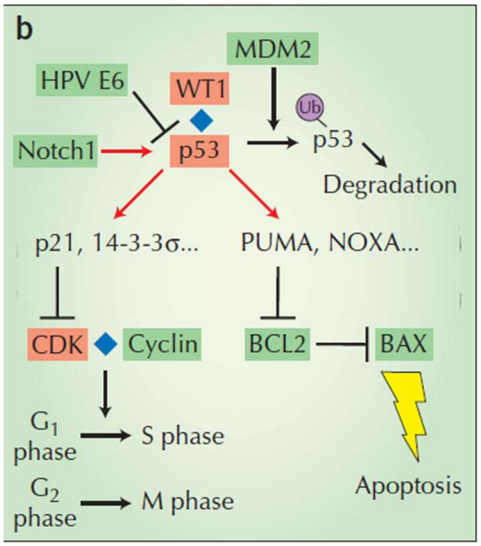
Mathematical Gazette/Mathematical Gazette, 72(459), 76-77. https://doi.org/10.2307/3618025

IX. Annexes

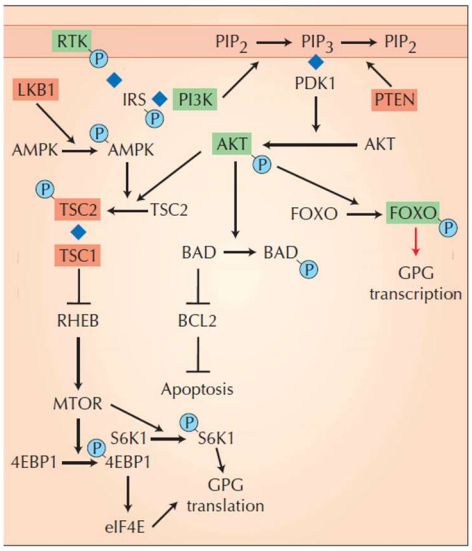
***Annexe 1** : Le score d'Elsinger* [3]

Score d'Eisinger	
Antécédents familiaux	**Cotation**
Mutation BRCA 1 ou 2 identifiée	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	3
Résultats : → Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas de la même branche parentale (paternelle ou maternelle). **Interprétation :** → Score = 5 ou plus : excellente indication → Score = 3 ou 4 : indication possible → Score = 1 ou 2 : utilité médicale faible	

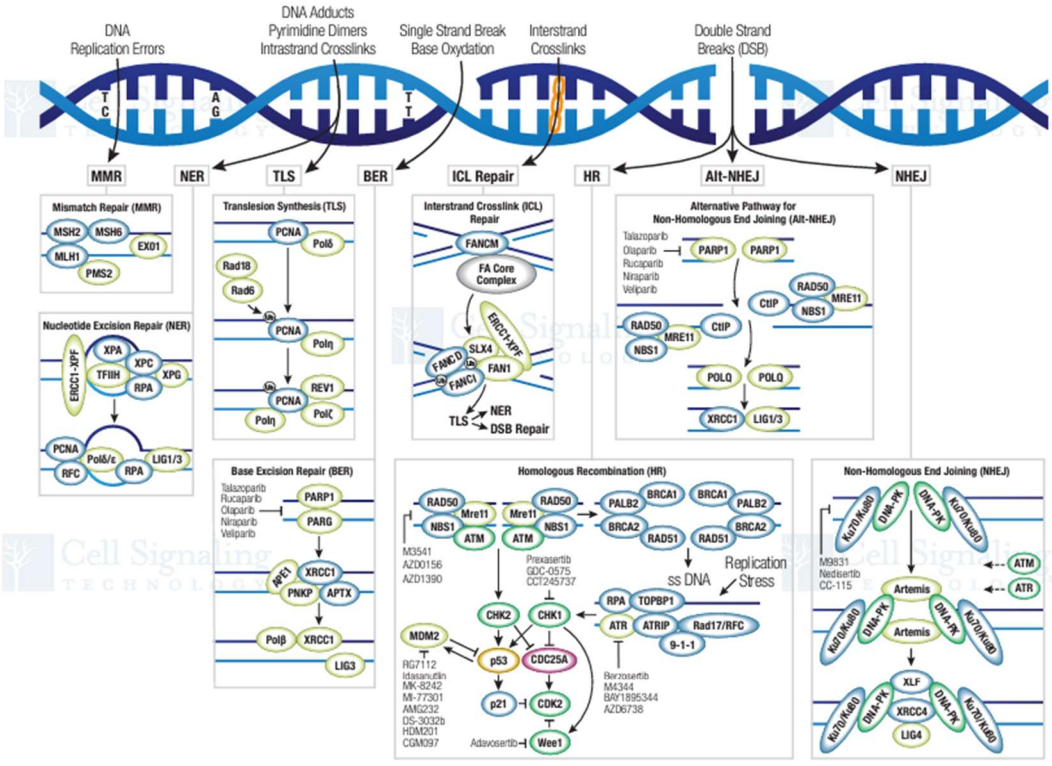
Annexe 2 : *Les différentes voies cellulaires* [25]



P53

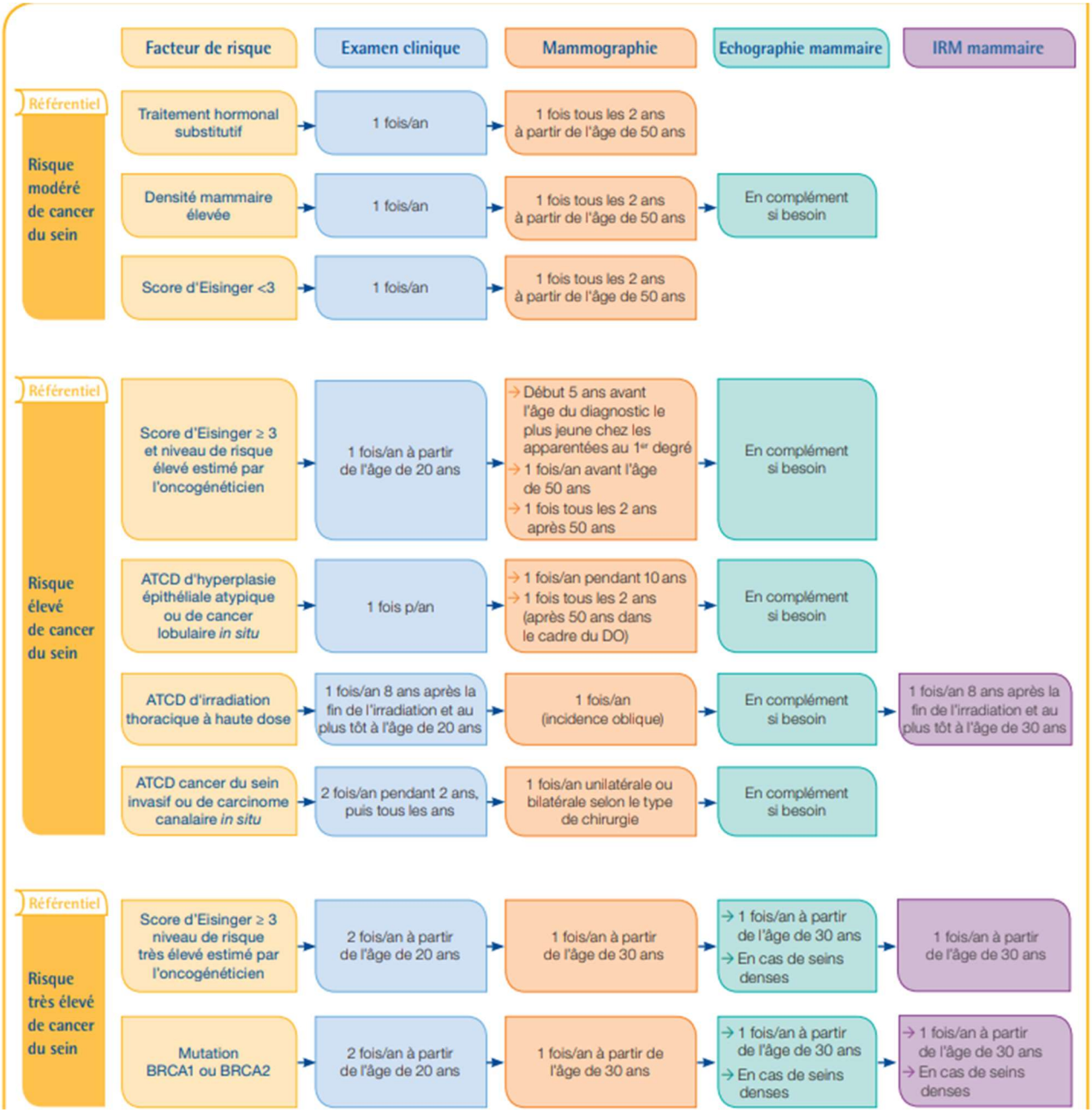


PI3K

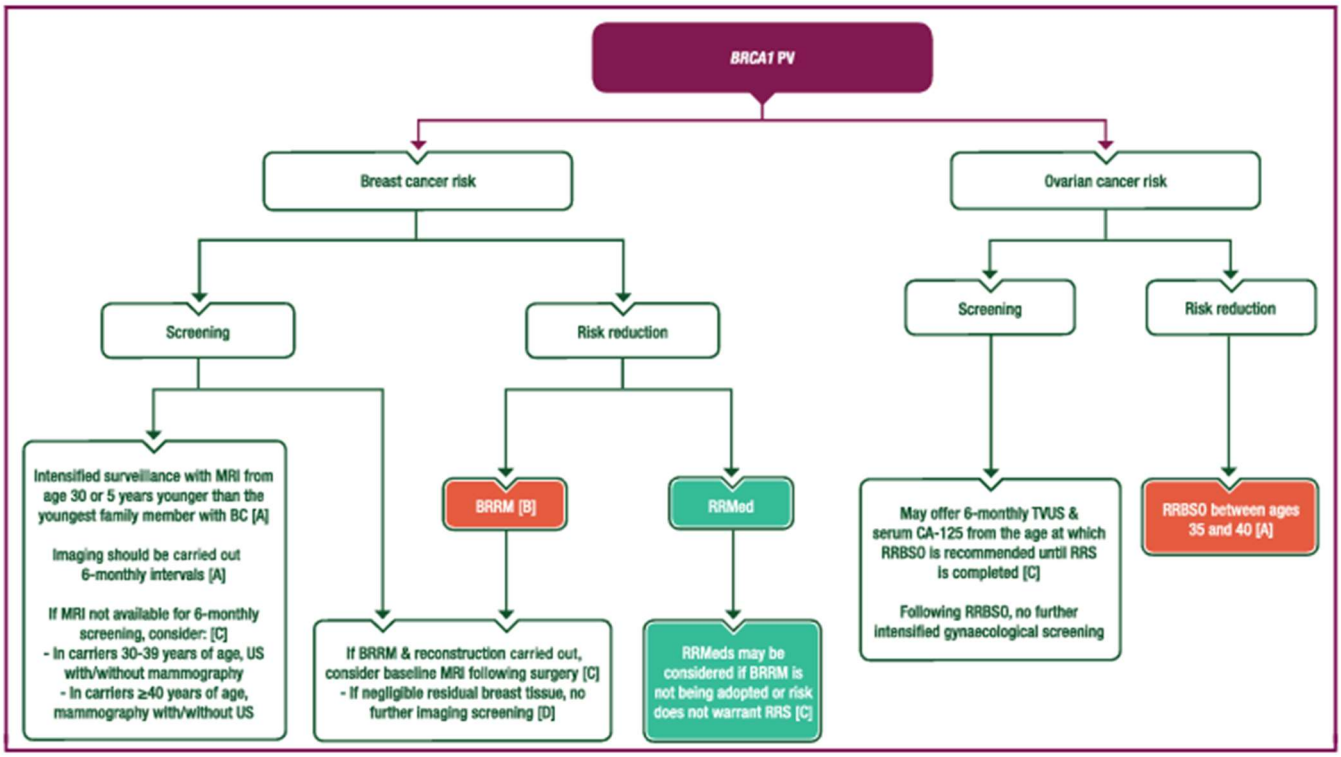


DNA Damage Response

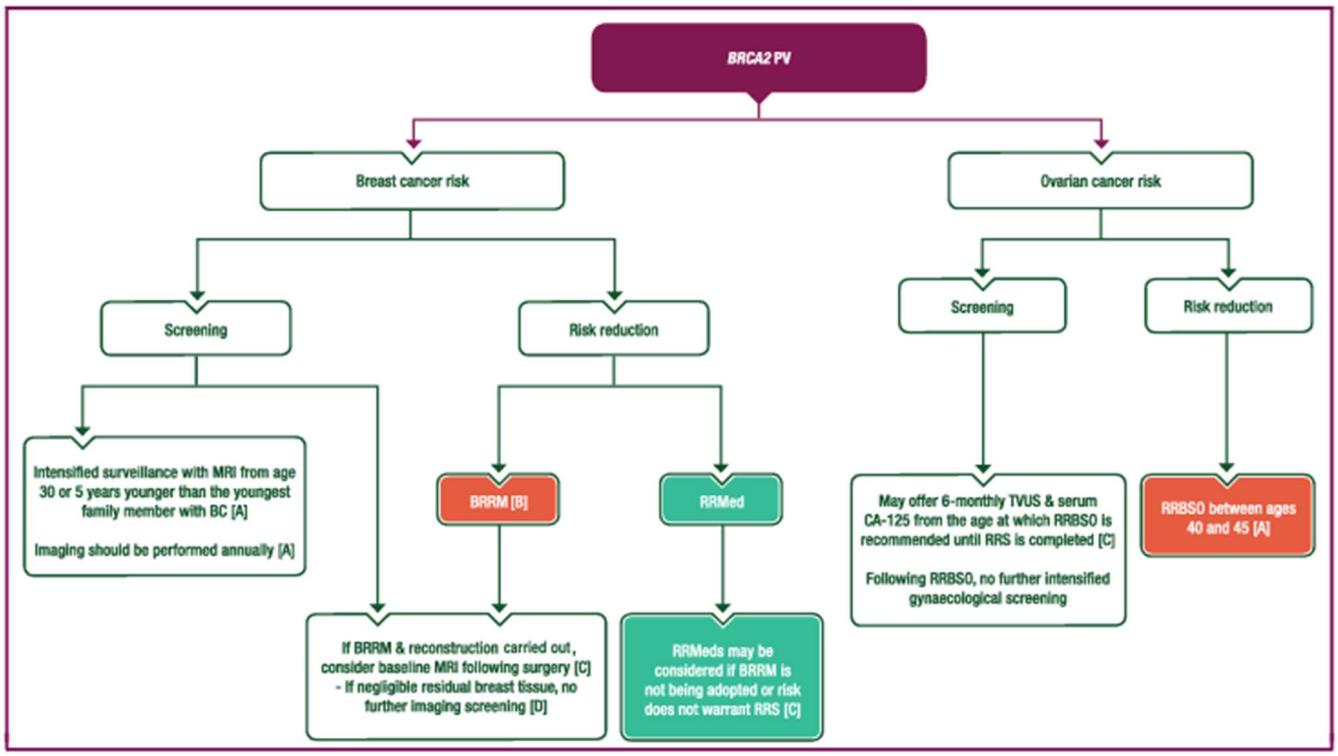
Annexe 3 *: Recommandations de PEC selon l' HAS* [45]



Annexe 4 *: Recommandation de l'ESMO pour la PEC des mutations BRCA1* [48]



Annexe 5 : *Recommandation de l'ESMO pour la PEC des mutations BRCA2* [48]



Annexe 6 *: Recommandations de PEC selon le GGC* **[47]**

	Tests prédictifs possibles chez les apparentés?	Prise en charge des apparentés porteurs de la mutation familiale		
		PEC du risque de cancer sein	**PEC du risque de cancer des ovaires**	**PEC d'autres risques de cancers**
Gènes inclus dans le panel GGC-UNICANCER				
BRCA1 ***BRCA2***	**oui** *pour tous les gènes retenus dans le panel*	Selon recommandation HAS 2014 * : risque très élevé de CS (et selon expertise INCa 2017 pour BRCA**)	Annexectomie prophylactique**	Pas d'autre PEC spécifique (à adapter à l'HF)
PALB2			Pas de PEC spécifique (à adapter à l'HF éventuelle de CO après avis en RCP)	
CDH1				PEC gastrique à discuter en RCP
TP53		Selon référentiel Li Fraumeni		Selon référentiel Li Fraumeni
PTEN		Selon référentiel de la Maladie de Cowden		
RAD51C ***RAD51D***		Dépistage organisé (ou selon recommandation HAS* si HF de CS)	Annexectomie prophylactique	Pas d'autre PEC spécifique (à adapter à l'HF)
MLH1 ***MSH2*** ***MSH6*** ***PMS2***			Selon référentiel du syndrome de Lynch	
Gènes non inclus dans le panel GGC-UNICANCER ***				
CHEK2	**non** *(le résultat ne permet pas d'adapter la prise en charge des apparentés) *****	Adaptée à l'HF (dans le cadre des recommandations HAS* pour le risque de CS)		
ATM				
BRIP1				
NBN				
BARD1				
RAD51B				
STK11 sans SPJ				
STK11 avec SPJ	oui	Selon référentiel du syndrome de Peutz Jeghers		

	Surveillance mammaire	Chirurgie de réduction des risques (CRR)		Surveillance gynécologique
		Mammaire	Pelvienne	
BRCA1 ***BRCA2***	Sur un rythme annuel : De 30 à 65 ans IRM + Mammographie (+/- échographie). Après 65 ans Mammographie +/- Echographie (Recommandations HAS 2014 * et INCa 2017**)	Mastectomie prophylactique recevable (Recommandations HAS 2014 * et INCa 2017**)	Annexectomie prophylactique (âge à discuter à partir de 40 ans et selon la mutation et l'HF de CO) **	Avant CRR: surveillance standard pas de dépistage ovarien efficace à préconiser **
PALB2			Pas de prise en charge gynécologique spécifique. Si HF de CO, prise en charge discutée en RCP	
CDH1				Surveillance standard
PTEN				Surveillance standard. Si atteinte gynécologique MC : prise en charge discutée en RCP
TP53	Sur un rythme annuel Dès 20 ans IRM + Echographie (pas de mammographie systématique)			Surveillance standard
RAD51C ***RAD51D***	Pas de surveillance mammaire spécifique, à adapter à l'HF de CS selon les recommandations HAS 2014*	Non indiquée	Annexectomie prophylactique (âge à discuter à partir de 45 ans et selon l'HF de CO)	Avant CRR: surveillance standard pas de dépistage ovarien efficace à préconiser **
MLH1 ***MSH2*** ***MSH6*** ***PMS2***			CRR ovarienne et/ou utérine à discuter en RCP selon référentiel syndrome de Lynch	Surveillance utérine selon référentiel syndrome de Lynch

Annexe 7: Questionnaire de collecte de donnée

Prédispositions génétiques aux cancers du sein et gynécologiques et la recherche clinique

Actuellement étudiante en Master 2 de Recherche Clinique à Lille, je m'intéresse à **l'impact de la recherche clinique sur la prise en charge des femmes ayant des prédispositions génétiques aux cancers du sein, de l'ovaire et du col de l'utérus** dans le cadre de mon mémoire.

L'objectif de cette étude est double : d'une part, **mieux comprendre les enjeux** de la recherche clinique dans ce domaine, et d'autre part, **saisir de manière concrète les besoins et les attentes** des femmes concernées afin d'améliorer leur accompagnement et leur qualité de vie.

Vos réponses seront précieuses : elles permettront d'enrichir les connaissances sur la prise en charge des femmes à risque et, je l'espère, **contribuer à l'évolution des pratiques** médicales et de la **recherche** dans ce domaine.

Si vous êtes concernée, je vous serais extrêmement reconnaissante de bien vouloir participer à cette enquête et/ou de partager ce message autour de vous.

Votre participation est **volontaire** et tout sera traité avec le plus grand **respect de votre anonymat** et de vos données personnelles. Le remplissage de ce questionnaire ne prendra que **5 à 10 minutes maximum.**

Je vous remercie infiniment pour votre temps et votre contribution à cette étude.

* Indique une question obligatoire

Informations démographiques

1. Quel âge avez vous ? *

   Une seule réponse possible.

   - ◯ Moins de 18 ans
   - ◯ 18 – 25 ans
   - ◯ 26 – 35 ans
   - ◯ 36 – 50 ans
   - ◯ 51 – 65 ans
   - ◯ 66 ans et plus

2. Où habitez vous ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Auvergne-Rhône-Alpes
- ◯ Bourgogne-Franche-Comté
- ◯ Bretagne
- ◯ Centre-Val de Loire
- ◯ Corse
- ◯ Grand Est
- ◯ Hauts-de-France
- ◯ Ile-de-France
- ◯ Normandie
- ◯ Nouvelle-Aquitaine
- ◯ Occitanie
- ◯ Pays de la Loire
- ◯ Provence Alpes Côte d'Azur
- ◯ Guadeloupe
- ◯ Guyane
- ◯ Martinique
- ◯ Mayotte
- ◯ Réunion
- ◯ Autre : _____

Historique médical

3. Avez-vous reçu un diagnostic indiquant que vous présentez un risque génétique de développer des cancers (en raison de mutations génétiques ou de nombreux cas dans votre famille) ? *

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Nombreux cas dans votre famille
- ☐ Mutation BRCA 1
- ☐ Mutation BRCA 2
- ☐ Muatation TP53 (syndrome de Li-Fraumeni)
- ☐ Mutation CHEK2
- ☐ Mutation RAD51C
- ☐ Mutation RAD51D
- ☐ Autre : _____

4. A quel âge votre prédisposition à été identifiée ? *

_____

5. Avez-vous développer un cancer au cours de votre vie ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

6. Si oui quel type de cancer ?

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Sein
- ☐ Ovaire
- ☐ Col de l'utérus
- ☐ Autre : _____

7. Si oui, à quel âge avez-vous eu votre diagnostic ?

_____

Prise en charge médicale : Diagnostic

8. Comment avez-vous découvert votre prédisposition génétique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Par des antécédents familiaux
- ☐ Diagnostic d'une maladie
- ☐ Par une recherche génétique proactive
- ☐ Autre : _____

9. Comment s'est déroulé votre parcours de diagnostic ? *

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Consultation génétique
- ☐ Tests génétiques
- ☐ Autre : _____

10. Avez-vous rencontré des difficultés ou des obstacles lors de la phase de diagnostic ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Problèmes d'accès aux tests génétiques.
- [ ] Manque d'informations claires sur le processus de diagnostic.
- [ ] Retards dans la communication des résultats.
- [ ] Difficultés à comprendre les implications des résultats génétiques.
- [ ] Obstacles financiers liés aux coûts des tests ou des consultations.
- [ ] Non
- [ ] Autre : _____

Prise en charge médicale : Parcours de soin

11. Quels professionnels de santé ont été impliqués dans votre prise en charge depuis le diagnostic ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Généticien(ne)
- [ ] Oncologue
- [ ] Chirurgien(ne)
- [ ] Psychologue
- [ ] Médecin généraliste
- [ ] Autre : _____

12. Comment évaluez-vous la coordination entre ces professionnels de santé ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Très bien coordonné
- ◯ Bien coordonné
- ◯ Peu coordonné
- ◯ Pas du tout coordonné

13. Comment a été prise en charge votre situation (chirurgie préventive, suivi médical, etc.) ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Chirurgie préventive
- [ ] Surveillance médicale régulière
- [ ] Accompagnement psychologique et social
- [ ] Traitement (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie ou tout autres traitement)
- [ ] Autre : _____

14. Avez-vous été impliquée dans le processus décisionnel concernant votre prise en charge médicale ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

15. Si oui, dans quelle mesure ?

Une seule réponse possible.

- ◯ Impliqué(e) activement dans toutes les décisions.
- ◯ Consulté(e) pour certaines décisions, mais pas toutes.
- ◯ Informé(e) des décisions prises par l'équipe médicale sans avoir été consulté(e) au préalable.

16. Comment évaluez-vous l'accompagnement dans la prise en charge ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Très satisfaisant
- ◯ Satisfaisant
- ◯ Peu satisfaisant
- ◯ Pas du tout satisfaisant

Prise en charge médicale : suivi

17. À quelle fréquence suivez-vous actuellement des consultations médicales en lien avec votre condition génétique ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Mensuelle
- ◯ Trimestrielle
- ◯ Semestrielle
- ◯ Annuelle
- ◯ Autre : _____

18. Quels types d'examens de suivi médical subissez-vous régulièrement pour surveiller votre condition génétique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Mammographie
- [ ] IRM mammaire
- [ ] Échographie pelvienne
- [ ] Tests sanguins spécifiques
- [ ] Autre : _____

19. En plus de votre suivi médical régulier, êtes-vous impliqué(e) avec d'autres spécialistes de la santé en raison de votre condition génétique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Gynécologue
- [ ] Oncologue
- [ ] Psychologue/Conseiller génétique
- [ ] Chirurgien
- [ ] Autre (précisez)

20. Avez-vous rencontré des défis particuliers lors de votre suivi médical ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

21. Si oui, veuillez préciser :

_____

22. Comment évaluez-vous le niveau d'information que vous recevez pendant vos consultations de suivi ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Suffisant
- ◯ Insuffisant
- ◯ Variable

Prise en charge : Accompagnement psychologique

23. Avez-vous bénéficié d'un accompagnement psychologique ou social pendant votre parcours de soins ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

24. Comment évaluez-vous le soutien émotionnel reçu pendant cette période ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Très satisfaisant
- ◯ Satisfaisant
- ◯ Peu satisfaisant
- ◯ Pas du tout satisfaisant

Rapport avec la recherche clinique

La recherche clinique correspond aux études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Il s'agit de recherches prospectives, qui impliquent le suivi de patients ou de volontaires sains. Ces recherches sont indispensables pour mieux comprendre les maladies, mieux les traiter, et pour identifier les facteurs de risque potentiels. (Inserm : https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique/)

25. Avant d'entamer ce questionnaire saviez-vous ce qu'était la recherche clinique ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non

26. Avez-vous déjà été confronté à la recherche clinique dans le contexte des mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui, j'ai participé à une étude
- ◯ Oui, on m'a proposé de participer à une étude
- ◯ Oui, j'en ai entendu parlé
- ◯ Non

32. Si oui, pouvez-vous indiquer le(s)quel(s)

33. Si non, seriez-vous ou auriez-vous été intéressée par cette possibilité ?

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non
- ◯ Peut-être

Perception de l'utilité de la recherche clinique

34. Comment percevez-vous l'utilité de la recherche clinique dans le contexte de votre condition génétique ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Très utile
- ◯ Utile
- ◯ Peu utile
- ◯ Pas du tout utile

35. Pensez-vous que la recherche clinique peut améliorer la prise en charge des femmes atteintes de mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Oui
- ◯ Non
- ◯ Pas sûre

36. Selon vous quels aspects de cette prise en charge peut-être améliorés par le biais de la recherche clinique *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Je pense qu'il n'y a rien a amélioré à propos de cette prise en charge
- [ ] Diagnostic
- [ ] Suivi médical
- [ ] Traitement
- [ ] Prévention
- [ ] Communication et information
- [ ] Support psychosocial
- [ ] Autre : _____

Besoins et attentes | Besoins d'information

37. Quels sont vos besoins en termes d'information sur votre condition génétique ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Compréhension des risques
- [ ] Options de traitement
- [ ] Conseils pour le suivi
- [ ] Aucun
- [ ] Autre : _____

38. Comment préférez-vous recevoir ces informations ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Consultations médicales
- [ ] Supports écrits
- [ ] Plateformes en ligne
- [ ] Autre : _____

Besoins et attentes | Besoins de soutien

39. Quels types de soutien vous seraient utiles dans votre parcours de soins et votre vie quotidienne ? *

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Soutien psychologique
- [ ] Soutien social
- [ ] Groupes de soutien
- [ ] Autre : _____

Conclusion | Perception générale

40. Globalement, comment évaluez-vous la prise en charge des femmes atteintes de mutations génétiques prédisposant aux cancers féminins en France ? *

Une seule réponse possible.

- ◯ Très satisfaisante
- ◯ Satisfaisante
- ◯ Peu satisfaisante
- ◯ Pas du tout satisfaisante

41. Selon vous quels aspects de cette prise en charge sont à améliorer ? *

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Diagnostic
- ☐ Suivi médical
- ☐ Traitement
- ☐ Prévention
- ☐ Communication et information
- ☐ Support psychosocial
- ☐ Aucun
- ☐ Autre : _____

Merci !

Ce questionnaire ne
couvre évidemment pas tout ce qui pourrait être discuté autour du sujet.

Il est certain que personne n'est mieux informé que les personnes concernées. S'il vous semble que j'ai omis un aspect plus ou moins important pour répondre au mieux à vos besoins n'hésitez à m'en faire part !

42. Vous pouvez indiquer ici, ce que vous souhaitez. Je reste disponible par mail à l'adresse suivante : amandine.guilbaud.etu@univ-lille.fr, pour répondre à toute question ou bien si vous voulez discutez d'avantage.

_____

_____

_____

_____

_____

Guilbaud Amandine

PREDISPOSITIONS GENETIQUES AUX CANCERS DU SEIN ET GYNECOLOGIQUES : L'IMPACT DE LA RECHERCHE CLINIQUE SUR LA PRISE EN CHARGE DE CES PATIENTES

Les prédispositions génétiques jouent un rôle crucial dans le développement des cancers du sein et gynécologiques. Ce mémoire explore l'influence de la recherche clinique sur la prise en charge des patientes à haut risque, notamment celles porteuses de mutations dans des gènes clés. La recherche clinique a permis des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes génétiques et l'élaboration de nouvelles stratégies de prévention, de dépistage et de traitement. Les méthodes utilisées incluent une analyse des essais cliniques récents, une collecte de données auprès des femmes concernées. Les résultats montrent que les approches personnalisées, basées sur les spécificités génétiques de chaque patiente, améliorent la détection précoce et la gestion des cancers. Toutefois, des défis subsistent, notamment dans l'accès aux tests génétiques et aux traitements innovants. En conclusion, la recherche clinique continue de transformer la prise en charge des prédispositions génétiques aux cancers féminins, offrant des perspectives prometteuses pour améliorer la survie et la qualité de vie des patientes. Des recommandations sont formulées pour renforcer les politiques de santé publique et promouvoir l'intégration des innovations cliniques dans les pratiques courantes.

Mots-clés : prédispositions génétiques, cancers du sein, cancers gynécologiques, recherche clinique, prévention, dépistage

GENETIC PREDISPOSITIONS TO BREAST AND GYNECOLOGICAL CANCERS: THE IMPACT OF CLINICAL RESEARCH ON PATIENT MANAGEMENT

Genetic predispositions significantly influence the development of breast and gynecological cancers. This work examines the impact of clinical research on managing high-risk patients, particularly those with BRCA1, BRCA2, and other genetic mutations. Clinical research has led to significant advancements in understanding genetic mechanisms and developing new strategies for prevention, screening, and treatment. Methods used include analysis of recent clinical trials, a questionary addressed to women concerned, and a review of national and international recommendations. Findings indicate that personalized approaches, based on each patient's genetic specifics, improve early detection and cancer management. However, challenges remain, particularly in accessing genetic tests and innovative treatments. In conclusion, clinical research continues to transform the management of genetic predispositions to female cancers, offering promising prospects for improving patient survival and quality of life. Recommendations are made to strengthen public health policies and promote the integration of clinical innovations into routine practices.

Key-words: genetic predispositions, breast cancers, gynecological cancers, clinical research, prevention, screening