



**HAL**  
open science

# Place du médecin généraliste dans la prise en charge des personnes génétiquement prédisposées aux cancers

Fatima Berrached

► **To cite this version:**

Fatima Berrached. Place du médecin généraliste dans la prise en charge des personnes génétiquement prédisposées aux cancers. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00960334

**HAL Id: dumas-00960334**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00960334v1>**

Submitted on 18 Mar 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

Année 2013

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

**DIPLOME D'ETAT**

PAR

**Fatima BERRACHED**

**Née le 29 Juillet 1982 à Toulouse**

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 décembre 2013**

**PLACE DU MEDECIN GENERALISTE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
PERSONNES GENETIQUEMENT  
PREDISPOSEES AU CANCER**

**JURY**

|                        |                       |                    |
|------------------------|-----------------------|--------------------|
| Madame Le Professeur   | GUIMBAUD Rosine       | Présidente du jury |
| Monsieur Le Professeur | VIDAL Marc            | Assesseur          |
| Monsieur Le Professeur | OUSTRIC Stéphane      | Assesseur          |
| Madame Le Docteur      | BONNET Delphine       | Assesseur          |
| Madame Le Docteur      | ROUGE BUGAT Marie-Eve | Assesseur          |



ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET  
Professeur Benoît VEBER  
Professeur Pascal JOLY  
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES -  
C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.  
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M.  
LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT -  
M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.  
PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB  
- R.SOYER - B.TARDIF -TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -  
C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

|  |       |   |
|--|-------|---|
| M. Frédéric ANSELME                            | HCN   | Cardiologie                                 |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR                    | HCN   | Chirurgie Plastique                         |
| M. Bruno BACHY                                 | HCN   | Chirurgie pédiatrique                       |
| M. Fabrice BAUER                               | HCN   | Cardiologie                                 |
| Mme Soumeya BEKRI                              | HCN   | Biochimie et Biologie Moléculaire           |
| M. Jacques BENICHO                             | HCN   | Biostatistiques et informatique médicale    |
| M. Jean-Paul BESSOU                            | HCN   | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| Mme Françoise BEURET-BLANQUART                 | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation        |
| M. Guy BONMARCHAND                             | HCN   | Réanimation médicale                        |
| M. Olivier BOYER                               | UFR   | Immunologie                                 |
| M. Jean-François CAILLARD ( <i>Surnombre</i> ) | HCN   | Médecine et santé au Travail                |
| M. François CARON                              | HCN   | Maladies infectieuses et tropicales         |
| M. Philippe CHASSAGNE                          | HB    | Médecine interne (Gériatrie)                |
| M. Vincent COMPERE                             | HCN   | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )          | HCN   | Cardiologie                                 |
| M. Antoine CUVELIER                            | HB    | Pneumologie                                 |
| M. Pierre CZERNICHOW                           | HCH   | Epidémiologie, économie de la santé         |
| M. Jean - Nicolas DACHER                       | HCN   | Radiologie et Imagerie Médicale             |

LISTENSEMEDPHAR2012-2013.doc

|                                   |     |  |
|-----------------------------------|-----|--|
| M. Stéfan <b>DARMONI</b>          | HCN | Informatique Médicale/Techniques de communication    |
| M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>       | HCN | Nutrition  |
| Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>       | HCN | Oto-Rhino-Laryngologie                               |
| M. Jean <b>DOUCET</b>             | HB  | Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.        |
| M. Bernard <b>DUBRAY</b>          | CB  | Radiothérapie  |
| M. Philippe <b>DUCROTTE</b>       | HCN | Hépatologie – Gastro - Entérologie                   |
| M. Frank <b>DUJARDIN</b>          | HCN | Chirurgie Orthopédique - Traumatologique             |
| M. Fabrice <b>DUPARC</b>          | HCN | Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| M. Bertrand <b>DUREUIL</b>        | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale          |
| Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>   | HCN | Cardiologie  |
| M. Thierry <b>FREBOURG</b>        | UFR | Génétique  |
| M. Pierre <b>FREGER</b>           | HCN | Anatomie/Neurochirurgie                              |
| M. Jean François <b>GEHANNO</b>   | HCN | Médecine et Santé au Travail                         |
| M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>       | HCN | Imagerie Médicale                                    |
| Mme Priscille <b>GERARDIN</b>     | HCN | Pédopsychiatrie                                      |
| M. Michel <b>GODIN</b>            | HB  | Néphrologie  |
| M. Philippe <b>GRISE</b>          | HCN | Urologie   |
| M. Didier <b>HANNEQUIN</b>        | HCN | Neurologie   |
| M. Fabrice <b>JARDIN</b>          | CB  | Hématologie  |
| M. Luc-Marie <b>JOLY</b>          | HCN | Médecine d'urgence                                   |
| M. Pascal <b>JOLY</b>             | HCN | Dermato - vénéréologie                               |
| M. Jean-Marc <b>KUHN</b>          | HB  | Endocrinologie et maladies métaboliques              |
| Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>      | HCN | Anatomie cytologie pathologiques                     |
| M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>      | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale               |
| M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>       | HCN | Chirurgie infantile                                  |
| M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>          | HB  | Endocrinologie et maladies métaboliques              |
| M. Thierry <b>LEQUERRE</b>        | HB  | Rhumatologie   |
| M. Eric <b>LEREBOURS</b>          | HCN | Nutrition  |
| Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>      | HCN | Physiologie  |
| M. Hervé <b>LEVESQUE</b>          | HB  | Médecine interne                                     |
| Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>      | HCN | Chirurgie Infantile                                  |
| M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>     | HCN | Chirurgie Cardiaque                                  |
| M. Bertrand <b>MACE</b>           | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique               |
| M. Eric <b>MALLET (Surnombre)</b> | HCN | Pédiatrie  |
| M. Christophe <b>MARGUET</b>      | HCN | Pédiatrie  |
| Mlle Isabelle <b>MARIE</b>        | HB  | Médecine Interne                                     |
| M. Jean-Paul <b>MARIE</b>         | HCN | ORL  |
| M. Loïc <b>MARPEAU</b>            | HCN | Gynécologie - obstétrique                            |
| M. Stéphane <b>MARRET</b>         | HCN | Pédiatrie  |
| Mme Véronique <b>MERLE</b>        | HCN | Epidémiologie  |
| M. Pierre <b>MICHEL</b>           | HCN | Hépatologie - Gastro - Entérologie                   |
| M. Francis <b>MICHOT</b>          | HCN | Chirurgie digestive                                  |

|  |       |  |
|--|-------|--|
| M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )                | HCN   | Neurologie   |
| M. Pierre-Yves <b>MILLIEZ</b>                              | HCN   | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| M. Jean-François <b>MUIR</b>                               | HB    | Pneumologie  |
| M. Marc <b>MURAINÉ</b>                                     | HCN   | Ophthalmologie                                     |
| M. Philippe <b>MUSETTE</b>                                 | HCN   | Dermatologie - Vénérologie                         |
| M. Christophe <b>PEILLON</b>                               | HCN   | Chirurgie générale                                 |
| M. Jean-Marc <b>PERON</b>                                  | HCN   | Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale          |
| M. Christian <b>PFISTER</b>                                | HCN   | Urologie   |
| M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>                         | HCN   | Bactériologie - Virologie                          |
| M. Didier <b>PLISSONNIER</b>                               | HCN   | Chirurgie vasculaire                               |
| M. Bernard <b>PROUST</b>                                   | HCN   | Médecine légale                                    |
| M. François <b>PROUST</b>                                  | HCN   | Neurochirurgie                                     |
| Mme Nathalie <b>RIVES</b>                                  | HCN   | Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.      |
| M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> ) | HCN   | Réanimation Médicale, Médecine d'urgence           |
| M. Horace <b>ROMAN</b>                                     | HCN   | Gynécologie Obstétrique                            |
| M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>                         | HCN   | Anatomie – Pathologie                              |
| M. Guillaume <b>SAVOYE</b>                                 | HCN   | Hépatologie – Gastro                               |
| Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>                          | HCN   | Imagerie Médicale                                  |
| M. Michel <b>SCOTTE</b>                                    | HCN   | Chirurgie digestive                                |
| Mme Fabienne <b>TAMION</b>                                 | HCN   | Thérapeutique                                      |
| Mlle Florence <b>THIBAUT</b>                               | HCN   | Psychiatrie d'adultes                              |
| M. Luc <b>THIBERVILLE</b>                                  | HCN   | Pneumologie  |
| M. Christian <b>THUILLEZ</b>                               | HB    | Pharmacologie                                      |
| M. Hervé <b>TILLY</b>                                      | CB    | Hématologie et transfusion                         |
| M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )               | UFR   | Immunologie  |
| M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>                               | HCN   | Chirurgie digestive                                |
| M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>                              | HCN   | Pédiatrie génétique                                |
| M. Benoît <b>VEBER</b>                                     | HCN   | Anesthésiologie Réanimation chirurgicale           |
| M. Pierre <b>VERA</b>                                      | C.B   | Biophysique et traitement de l'image               |
| M. Eric <b>VERIN</b>                                       | CRMPR | Médecine physique et de réadaptation               |
| M. Eric <b>VERSPYCK</b>                                    | HCN   | Gynécologie obstétrique                            |
| M. Olivier <b>VITTECOQ</b>                                 | HB    | Rhumatologie                                       |
| M. Jacques <b>WEBER</b>                                    | HCN   | Physiologie  |

#### MAITRES DE CONFERENCES

|                                    |     |                           |
|------------------------------------|-----|---------------------------|
| Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b> | HCN | Bactériologie – Virologie |
| M. Jeremy <b>BELLIEN</b>           | HCN | Pharmacologie             |
| Mme Caroline <b>BRASSE LAGNEL</b>  | HCN | Biochimie                 |
| Mme Mireille <b>CASTANET</b>       | HCN | Pédiatrie                 |
| M. Gérard <b>BUCHONNET</b>         | HCN | Hématologie               |
| Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>        | HCN | Physiologie               |

LISTENSEIMEDF-HAE2012-2013.doc

|   |     |  |
|---|-----|--|
| Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>            | HCN | Biochimie et biologie moléculaire      |
| M. Moïse <b>COEFFIER</b>                | HCN | Nutrition                              |
| M. Manuel <b>ETIENNE</b>                | HCN | Maladies infectieuses et tropicales    |
| M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>           | HCN | Physiologie                            |
| Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>      | HCN | Anesthésie - Réanimation chirurgicale  |
| M. Serge <b>JACQUOT</b>                 | UFR | Immunologie                            |
| M. Joël <b>LADNER</b>                   | HCN | Epidémiologie, économie de la santé    |
| M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>        | UFR | Biologie Cellulaire                    |
| Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>        | HCN | Neurologie                             |
| M. Thomas <b>MOUREZ</b>                 | HCN | Bactériologie                          |
| M. Jean-François <b>MENARD</b>          | HCN | Biophysique                            |
| Mme Muriel <b>QUILLARD</b>              | HCN | Biochimie et Biologie moléculaire      |
| M. Vincent <b>RICHARD</b>               | UFR | Pharmacologie                          |
| M. Francis <b>ROUSSEL</b>               | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>        | HCN | Génétique                              |
| Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b> | HCN | Anatomie                               |

**PROFESSEUR-AGREGE OU CERTIFIE**

|                               |     |               |
|-------------------------------|-----|---------------|
| Mme Dominique <b>LANIEZ</b>   | UFR | Anglais       |
| Mme Cristina <b>BADULESCU</b> | UFR | Communication |



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

|   |                      |
|---|----------------------|
| M. Thierry <b>BESSON</b>                      | Chimie Thérapeutique |
| M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>                 | Pharmacologie        |
| M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)               | Biophysique          |
| M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite) | Pharmacologie        |
| Mme Isabelle <b>DUBUS</b>                     | Biochimie            |
| M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)               | Parasitologie        |
| M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>                  | Toxicologie          |
| M. Michel <b>GUERBET</b>                      | Toxicologie          |
| M. Olivier <b>LAFONT</b>                      | Chimie organique     |
| Mme Isabelle <b>LEROUX</b>                    | Physiologie          |
| Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)       | Microbiologie        |
| Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>                   | Pharmacognosie       |
| M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>                  | Pharmacologie        |
| M. Philippe <b>VERITE</b>                     | Chimie analytique    |

### MAITRES DE CONFERENCES

|  |  |
|--|--|
| Mlle Cécile <b>BARBOT</b>                | Chimie Générale et Minérale                        |
| Mme Dominique <b>BOUCHER</b>             | Pharmacologie                                      |
| M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>              | Pharmacie Galénique                                |
| M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>             | Physiologie  |
| M. Jean <b>CHASTANG</b>                  | Biomathématiques                                   |
| Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>             | Botanique  |
| Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>              | Biochimie  |
| M. Eric <b>DITTMAR</b>                   | Biophysique  |
| Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>              | Pharmacologie                                      |
| Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>               | Pharmacologie                                      |
| Mme Roseline <b>DUCLOS</b>               | Pharmacie Galénique                                |
| M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>              | Pharmacognosie                                     |
| M. François <b>ESTOUR</b>                | Chimie Organique                                   |
| M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)        | Parasitologie                                      |
| Mme Najla <b>GHARBI</b>                  | Chimie analytique                                  |
| Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>           | Botanique  |
| M. Hervé <b>HUE</b>                      | Biophysique et Mathématiques                       |
| Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>              | Parasitologie Immunologie                          |
| Mme Hong <b>LU</b>                       | Biologie   |

LISTENSEIMEDP-HAR2012-2013.doc

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Mme Sabine <b>MENAGER</b>     | Chimie organique       |
| Mme Christelle <b>MONTEIL</b> | Toxicologie            |
| M. Paul <b>MULDER</b>         | Sciences du médicament |
| M. Mohamed <b>SKIBA</b>       | Pharmacie Galénique    |
| Mme Malika <b>SKIBA</b>       | Pharmacie Galénique    |
| Mme Christine <b>THARASSE</b> | Chimie thérapeutique   |
| M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH) | Pharmacie Hospitalière |
| M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>    | Biochimie              |

#### PROFESSEUR ASSOCIE

|                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| Mme Sandrine <b>PANCHOU</b> | Pharmacie Officinale |
|-----------------------------|----------------------|

#### PROFESSEUR CONTRACTUEL

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b> | Anglais |
|--------------------------------|---------|

#### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| M. Mazim <b>MEKAOUI</b>     | Chimie Analytique |
| Mlle Virginie <b>OXARAN</b> | Microbiologie     |



III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL UFR Médecine-générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER UFR Médecine générale

M. Alain MERCIER UFR Médecine générale

M. Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

LISTENSEIMEDPBAR2012-2013.doc

**LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE**

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| Melle Cécile <b>BARBOT</b>               | Chimie Générale et Minérale       |
| M. Thierry <b>BESSON</b>                 | Chimie thérapeutique              |
| M. Roland <b>CAPRON</b>                  | Biophysique                       |
| M Jean <b>CHASTANG</b>                   | Mathématiques                     |
| Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> | Législation, Economie de la Santé |
| Mlle Elisabeth <b>CHOSSON</b>            | Botanique                         |
| M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>            | Pharmacodynamie                   |
| Mme Isabelle <b>DUBUS</b>                | Biochimie                         |
| M. Loïc <b>FAVENNEC</b>                  | Parasitologie                     |
| M. Michel <b>GUERBET</b>                 | Toxicologie                       |
| M. Olivier <b>LAFONT</b>                 | Chimie organique                  |
| Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>      | Physiologie                       |
| Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>          | Microbiologie                     |
| Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>              | Pharmacognosie                    |
| M. Mohamed <b>SKIBA</b>                  | Pharmacie Galénique               |
| M. Philippe <b>VERITE</b>                | Chimie analytique                 |

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>             | Biochimie et biologie moléculaire<br>(Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> | Biochimie et biologie moléculaire<br>(UMR 1079)         |
| Mme Carine <b>CLEREN</b>             | Neurosciences (Néovasc)                                 |
| Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>        | Génétique moléculaire humaine<br>(UMR 1079)             |
| M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>    | Physiologie (Unité Inserm 1076)                         |
| Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>         | Biochimie (UMR 1079)                                    |

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

|                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| M. Serguei <b>FETISSOV</b> | Physiologie (Groupe ADEN) |
| Mme Su <b>RUAN</b>         | Génie Informatique        |

# A Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD

---

**Professeur des universités  
Praticien hospitalier  
Oncologie Digestive  
Oncogénétique**

Je vous exprime ma profonde reconnaissance pour votre présence parmi les membres du jury et comme présidente de cette thèse. Je vous remercie pour votre aide, votre soutien tout au long de ce projet. Merci de m'avoir fait partager votre passion pour l'oncogénétique et d'avoir placé votre confiance en moi dès le début. Soyez assurée de mon respect le plus sincère.

# A Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC

---

Professeur des universités  
Médecine Générale

Merci infiniment d'avoir accepté d'intégrer ce jury. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

# A Monsieur le Professeur Marc VIDAL

---

Professeur associé  
Médecine Générale

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour la pertinence de vos conseils et pour votre disponibilité. Veuillez agréer l'expression de mon profond respect.



# A Madame le Docteur Delphine BONNET

---

Praticien hospitalier  
Médecine interne

Vous avez eu la bonté de m'aider à réaliser ce travail, la patience de me lire et de me corriger. J'admire votre rigueur et votre sens de la précision. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances dans ce domaine si vaste et si intéressant. Je vous en suis reconnaissante et redevable.

# A Madame le Docteur Marie-Eve ROUGE-BUGAT

---

Médecin généraliste  
Chef de clinique des universités

Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation. Veuillez être assurée de ma très sincère gratitude et de mon plus profond respect.

### **A mes parents,**

Papa, maman, merci pour toutes ces valeurs que vous m'avez inculquées, pour votre soutien depuis ma 1<sup>ère</sup> année de médecine, vous avez toujours cru en moi, j'espère ne vous avoir jamais déçu et que je ne vous décevrai jamais, je vous aime!!!

### **A mon mari,**

Tu as le plus grand mérite en m'ayant supporté toutes ces années. Tu as toujours su me rassurer dans les moments les plus difficiles. Tu as été le moteur de ma réussite, le meilleur des tranquillisants. Tout simplement merci...

### **A Leila,**

Sans toi, je ne serai jamais arrivée à bout de ce projet. Merci pour ta disponibilité, tu es une sœur sur qui l'on peut compter. Sache que tu seras toujours la bienvenue pour partager un bon café.

### **A Sarah,**

Tu m'épateras toujours petite sœur. Merci pour toutes ces heures sacrifiées. Je serai toujours là pour toi (même pour un Subway).

### **A Hafida alias Tounga,**

Tu es une tante formidable avant d'être aussi une super sœur qui sait penser aux autres avant son propre intérêt. Je te souhaite d'être épanouie dans ta vie future!

### **A ma grande sœur Malika,**

Vous avez une maman modèle les enfants, un exemple de sagesse!

La grande sœur que l'on rêve tous d'avoir en particulier pour tes conseils vestimentaires...

**A mes frères Mohamed, Abed, Mustapha,**

Vous m'avez beaucoup apporté malgré vous, Mohamed pour ta grande culture, Abed pour ton humour, Mustapha pour ta grande passion pour le cheval sans oublier bien sûr Cayene et Acacia de Hus.

**A Marilyn,**

Tu as aussi été de la partie et je t'en remercie. Je souhaite pour **Feyza** qu'elle suive les pas de sa maman pour sa droiture et sa générosité.

**A ma cousine Nassera,**

Pour ton soutien durant toutes ces années. Je te souhaite comme moi de voir le bout du tunnel.

**A Lila, Linda,**

Sans vous, je n'aurais jamais vu Paris de cette façon. Vous avez été des tantes exemplaires, toujours présentes. Merci!

**A mes beaux parents**

**A ma tante Kheira,**

La meilleure des profs d'anglais !

**A mes oncles Lareedj, Charef, Karim, Nacer, ma tante Madjouba, mes cousines Nadia, Samia, Rachida, Naima, Schéhérazade, Amel, Siham, Hanen, Rania, Rafikha, Yasmine, et le reste de la famille...**

**A Bachir et bien sûr Rachid (t'oublier serait presque impossible!)**

Restez tous comme vous êtes!

**A mes neveux et nièces**

**Mhamed, Madani, Ryad, Keyna, Adda, Mordjane,**

Je vous souhaite un grand avenir.

**Aux 2 Amel,**

Nos fous rires m'ont permis de tenir toutes ces années. Longue vie à notre amitié.

**Et enfin...**

**A mes grands-parents,**

Je vous dédie en partie ce travail. Vous auriez été fiers de votre petite fille et je vous le dois pour beaucoup.

**A mes enfants Mustapha, Rabah, Hind,**

Sans qui j'aurais terminé depuis bien longtemps... Je vous aime mes trésors, vous êtes ce que j'ai de plus précieux... Merci pour tout le bonheur que vous m'apportez !!!

## Le serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.*



Par la délibération en date du 2 mars 1967,  
la faculté a arrêté que les opinions émises  
dans les dissertations qui lui seront  
présentées doivent être considérées  
comme propres à leurs auteurs et qu'elle  
n'entend leur donner aucune approbation  
ni improbation.

# TABLE DES MATIERES

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>I-</b>   | <b>Introduction</b>                                 | <b>23</b> |
| <b>II-</b>  | <b>Contexte</b>                                     | <b>25</b> |
|             | 1) Cancer du sein                                   | 25        |
|             | 1.1 Epidémiologie. Aspect génétique                 | 25        |
|             | 1.2 Dépistage de masse                              | 25        |
|             | 1.3 Facteurs de risques                             | 26        |
|             | 1.4 Dépistage individuel                            | 26        |
|             | 2) Cancer de l'ovaire                               | 27        |
|             | 2.1 Epidémiologie. Aspect génétique                 | 27        |
|             | 2.2 Dépistage de masse                              | 27        |
|             | 2.3 Facteurs de risques                             | 28        |
|             | 2.4 Dépistage individuel                            | 28        |
|             | 3) Cancer colorectal                                | 28        |
|             | 3.1 Epidémiologie. Aspects génétiques               | 28        |
|             | 3.2 Dépistage de masse                              | 29        |
|             | 3.3 Facteurs de risques                             | 29        |
|             | 3.4 Dépistage individuel                            | 30        |
|             | 4) Consultation d'oncogénétique                     | 30        |
|             | 4.1 Historique                                      | 30        |
|             | 4.2 Indications de consultation d'oncogénétique     | 31        |
|             | 4.2.1 Cas du syndrome sein/ovaire                   | 31        |
|             | 4.2.2 Syndrome de Lynch                             | 33        |
| <b>III-</b> | <b>Matériels et méthodes</b>                        | <b>35</b> |
|             | 1) Type d'étude                                     | 35        |
|             | 2) Population étudiée                               | 35        |
|             | 2.1 Recueil de données. Les patients.               | 35        |
|             | 2.2 Questionnaire adressé aux médecins généralistes | 35        |
|             | 3) Outils statistiques                              | 36        |
| <b>IV-</b>  | <b>Résultats</b>                                    | <b>37</b> |
|             | 1) Description de la cohorte de patients            | 37        |
|             | 1.1 Age   | 37        |
|             | 1.2 Sexe  | 37        |
|             | 1.3 Dépistage individuel                            | 37        |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.4 Suivi par un spécialiste  | 38        |
| 1.5 Relation famille/cancer   | 38        |
| 1.5.1. Degré familial avec le cas index   | 38        |
| 1.5.2. Degré familial avec cas de cancer le plus proche   | 38        |
| 1.5.3. Nombre de personnes ayant développé un cancer dans la famille à ce syndrome                                    | 38        |
| 1.5.4. Age du cas le plus jeune par syndrome  | 39        |
| 1.6 Relation famille /médecin traitant  | 40        |
| <br>  |           |
| 2) Description du questionnaire reflétant le profil des médecins  | 40        |
| <br>  |           |
| 2.1 Les patients du médecin généraliste   | 42        |
| 2.1.1. Connaissance du problème génétique   | 42        |
| 2.1.2. Connaissance de la surveillance spécifique   | 42        |
| 2.1.3. Adhésion à la démarche diagnostique  | 43        |
| 2.1.4. Perception du bénéfice de la démarche par leur patient   | 43        |
| 2.1.5. Estimation du niveau d'anxiété générée   | 44        |
| 2.1.6. Implication dans le dépistage familial   | 44        |
| 2.2. Place du médecin généraliste dans l'initiation de la démarche et l'organisation de la prise en charge spécifique | 44        |
| 2.2.1. Place réelle dans le suivi spécifique du patient   | 44        |
| 2.2.2. Coordination de la surveillance  | 45        |
| 2.2.3. Place estimée dans le suivi  | 45        |
| 2.2.4. Connaissance du réseau oncogénétique   | 46        |
| 2.3 Connaissances générales du médecin généraliste  | 46        |
| 2.3.1. Connaissance du syndrome de prédisposition   | 46        |
| 2.3.2 Connaissance de la démarche oncogénétique et la possibilité de tests prédictifs dans les familles               | 46        |
| 2.4 Difficultés dans la réalisation de la surveillance  | 47        |
| <br>  |           |
| 3) Analyse de corrélation   | 48        |
| <br>  |           |
| 4) Analyse du questionnaire en lui-même   | 55        |
| <br>  |           |
| <b>V- Discussion</b>  | <b>64</b> |
| <br>  |           |
| <b>VI- Conclusion</b>   | <b>70</b> |
| Annexe I Bibliographie  | 72        |
| Annexe II   | 78        |
| Annexe III  | 84        |
| Abréviation   | 85        |

*Dis-moi, et j'oublierai ; montre-moi, et je me souviendrai ; implique-moi et je comprendrai...*

**Proverbe chinois du XIXe siècle**

## I- INTRODUCTION

Pour la période 2003-2007, le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Chez l'homme, le cancer colorectal est la deuxième cause de décès. Chez la femme, il s'agit du cancer du sein suivi par les cancers colorectal et du poumon.

L'incidence générale des cancers a été estimée à 357 500 nouveaux cas par an soit 203 000 chez des hommes et 154 500 chez des femmes [1]. On estime aujourd'hui dans une fourchette de 5 à 10% les cancers impliquant une prédisposition héréditaire [2]. Les deux syndromes les plus fréquents de cancers héréditaires sont :

- Syndrome de Lynch (ancien HNPCC, pour *Human Non Polyposis Colorectal Cancer*) : côlon-rectum et endomètre principalement.
- Syndrome du cancer sein/ovaire.

Tous deux sont de transmission autosomique dominante (transmission de génération en génération avec un risque de 50% de transmettre l'anomalie à la descendance), les gènes caractérisés sont à pénétrance (risque de cancer) très élevée. A côté de ces formes héréditaires, il existe deux autres formes de cancer qu'il ne faut pas confondre : les formes familiales qui correspondent à l'agrégation de cancers dans une famille (composantes environnementales et génétiques) et les formes sporadiques qui de survenue spontanée ne se transmettent pas de manière héréditaire.

La place du médecin généraliste dans la prise en charge du patient atteint de cancer, maladie chronique, n'est plus à démontrer et diverses enquêtes d'opinion ont été menées sur le sujet [3,4]. Des textes officiels encadrant cette prise en charge ont même été publiés :

- Article 36 de la loi « Hôpital, patients, santé, territoires » (HPST) du 21/07/2009 [5] stipule que le médecin généraliste, médecin de premier recours doit « veiller à l'application individualisée des protocoles et recommandations pour les affections nécessitant des soins prolongés et contribuer au suivi des maladies chroniques, en coopération avec les autres professionnels qui participent à la prise en charge du patient »

- Loi du 13/08/2004 relative à l'Assurance Maladie instaure la coordination et l'organisation du parcours de soins personnalisé pour les maladies chroniques, avec la mise en place du dispositif du médecin traitant et du dossier médical personnel [6]
- Loi du 9/08/2004 relative à la politique de santé publique [7] rendait obligatoire une formation médicale continue sur le cancer.

Mais qu'en est-il de la place du médecin généraliste dans le domaine plus particulier des cancers héréditaires ? Tient-il un rôle central ou est-ce du ressort exclusif du spécialiste ?

L'objectif principal de notre étude est donc d'évaluer la place du médecin traitant dans la prise en charge des personnes génétiquement prédisposées aux cancers et, dans un second temps, d'évaluer les limites à cette implication. Les enjeux sont importants compte tenu de l'impact psychologique pour les personnes concernées d'une part, le bénéfice économique d'autre part en entraînant une réduction des dépenses de santé en matière d'examen complémentaires inutiles et coûteux.



## II- CONTEXTE

### 1) Cancer du sein

#### 1-1 Epidémiologie. Aspect génétique.

Avec 50 569 nouveaux cas enregistrés par l'Assurance maladie en 2008, le cancer du sein se situe au premier rang de tous les cancers. Il représente 40% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme [8]. Le cancer du sein a été responsable de 11 441 décès en 2006, soit un taux brut de 36,31 décès pour 100 000 femmes ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer chez la femme [9].

Environ 25% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont un antécédent familial. Chez 10%, la présentation familiale fait suspecter un syndrome de prédisposition héréditaire [10]. Parmi les facteurs génétiques, deux gènes principaux à pénétrance très forte ont été caractérisés, il s'agit de BRCA 1 et 2. Les mutations de BRCA 1 et 2 représentent la grande majorité des cancers du sein héréditaires et 20% de l'ensemble des formes familiales de cancer du sein. Ils ont été identifiés par analyse de liaison du génome et clonage positionnel. La fréquence des mutations de BRCA (1 ou 2) en population générale est estimée à environ 1 sujet sur 800 [11] ce qui place ce syndrome en tête de toutes les prédispositions héréditaires aux cancers. Ils sont à l'origine de tumeurs volontiers précoces, bilatérales et d'histologie volontiers plus agressive que les tumeurs sporadiques [2].

Les gènes BRCA1 et BRCA2 situés respectivement sur les chromosomes 17 et 13 codent pour des protéines situées dans le noyau et impliquées dans la réparation des cassures des brins d'ADN endommagés lors de la division cellulaire.

#### 1-2 Dépistage de masse

A la suite d'expérimentations réalisées dans 10 départements pilotes en 1989, le programme national de dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé à tout le territoire, départements d'Outre-Mer compris, au début de l'année 2004, selon les recommandations issues de l'évaluation effectuée en 1999 par l'ANAES [12].

Il touche les femmes de 50 à 74 ans [13] et consiste en :

- Examen clinique des seins

- Mammographie tous les deux ans avec double lecture systématique
- Echographie si les seins sont très denses.

Les femmes à risque élevé et très élevé (voir ci-dessous) sont exclues du dépistage organisé, la surveillance les concernant est personnalisée.

### **1.3 Facteurs de risques**

En 2010, l'Institut National contre le Cancer distinguait deux niveaux de risques [14] :

- Risque très élevé :
  - ° Suspicion d'une forme héréditaire de cancer du sein (mutation BRCA 1 et 2)
- Risque élevé :
  - ° Antécédent personnel de cancer du sein
  - ° Image anormale de la dernière mammographie
  - ° Existence d'une néoplasie lobulaire in situ
  - ° Existence d'une hyperplasie épithéliale atypique

D'autres facteurs sont probablement associés à un sur risque de cancer du sein : puberté précoce avant 12 ans, ménopause tardive après 55 ans, âge tardif à la première grossesse, apport d'œstrogènes exogènes (contraception orale et traitement hormonal de substitution), sédentarité, consommation d'alcool, obésité ou surpoids, antécédent d'irradiation thoracique [15].

### **1.4 Dépistage individuel**

Pour les sujets à risque très élevé, soit les femmes porteuses de mutation génétique, les recommandations françaises sont les suivantes.

L'examen de surveillance mammaire de référence est l'IRM avec injection de gadolinium, associée à une mammographie/échographie à un rythme annuel (les examens sont ciblés en cas de prise de contraste suspecte (ACR 3 ou +) (accord professionnel). Ce bilan est recommandé à partir de l'âge de 30 ans. La mastectomie bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme

indemne porteuse d'une mutation BRCA 1/2 (bénéfice maximal si réalisée avant 40 ans) [16].

## 2) Cancer de l'ovaire

### 2.1 Epidémiologie. Aspect génétique

Le cancer de l'ovaire est la septième cause de tumeur maligne chez la femme en termes d'incidence. En 2008, 4430 nouveaux cas de cancers ovariens ont été estimés. Environ 10 à 11% des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique [17]. Les deux principales formes héréditaires d'adénocarcinomes ovariens correspondent :

- Aux formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire associées à une mutation constitutionnelle des gènes BRCA 1 ou BRCA 2,
- Et syndrome de Lynch associé à une mutation constitutionnelle délétère d'un gène MMR : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 [18].

### 2.2 Dépistage de masse

Selon l'OMS, les critères d'un programme de dépistage sont :

- Problème important de santé publique,
- Histoire naturelle de la maladie connue,
- Possibilité d'un diagnostic précoce,
- Traitement d'efficacité démontrée,
- Qualité du test de dépistage (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive),
- Acceptabilité,
- Accessibilité des moyens diagnostiques et thérapeutiques,
- Possibilité de répétition du test si nécessaire,
- Bénéfices supérieurs aux risques,
- Bon rapport coût/ bénéfices (19).

Bien que quelques critères soient remplis, le cancer de l'ovaire ne fait l'objet à ce jour d'aucun dépistage organisé.

Le dépistage sera individuel en présence de facteurs de risque.

### **2.3 Facteurs de risques**

Les mutations germinales des gènes BRCA 1 et BRCA 2 confèrent un haut risque, à vie, de cancer de l'ovaire. Ils représentent le facteur de risque génétique le plus important et le mieux caractérisé de cette maladie [20].

### **2.4 Dépistage individuel**

L'augmentation du risque de cancer de l'ovaire constitue une indication à la mise en place d'une surveillance pelvienne, clinique et échographique annuelle, à partir de l'âge de 35 ans. L'annexectomie bilatérale est recommandée (grade B) chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1 BRCA 2 à l'âge de 40 ans voire 35 ans. En outre, l'annexectomie bilatérale réduit de l'ordre de 50% le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA (1 ou 2) ne souhaitant pas de mastectomie prophylactique (par effet de privation hormonale).

Il n'existe à ce jour aucune autre prévention. Après chirurgie prophylactique il n'y a pas lieu de proposer une surveillance gynécologique particulière (accord professionnel) [21,22].

## **3) Cancer colorectal**

### **3.1 Epidémiologie. Aspects génétiques**

L'incidence du cancer colorectal est estimée en 2010 à 40 000 nouveaux cas dont 52% chez l'homme. Il s'agit du troisième cancer le plus fréquent. Les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80% des cas ; surviennent dans un contexte familial dans 15% des cas ; sur un terrain de prédisposition génétique dans 5% des cas [23]. Deux grands syndromes de prédisposition héréditaires autosomiques dominants au cancer colorectal sont identifiés :

- la polypose adénomateuse familiale, liée à une mutation du gène APC (1%),
- le syndrome de Lynch (ancien HNPCC) (3 à 5%).

Le syndrome de Lynch correspond à la forme la plus fréquente de prédisposition héréditaire au cancer colorectal. Il se caractérise par un risque très élevé de développer de façon précoce des cancers colorectaux et extra coliques (endomètre, intestin grêle, voies urinaires excrétrices, ovaire) et un risque moindre de développer d'autres cancers (estomac, voies biliaires, glioblastome) . Ce syndrome de transmission autosomique dominante est lié à des mutations de gènes impliqués dans la réparation des mésappariements (gène mismatch repair MMR) : MSH 2, MLH 1, PMS 2, MSH 6 [24].

Un sujet sain sur 3 100 en serait porteur [25].

### **3-2 Dépistage de masse**

Ce programme a été lancé par les pouvoirs publics à partir de 2002 à l'issue d'une phase pilote menée dans 23 départements jusqu'à 2007. Il couvrait l'ensemble du territoire fin 2009. Il cible les hommes et les femmes de 50 à 74 ans à risque moyen pour ce cancer. Ils sont invités tous les 2 ans à réaliser un test de recherche de sang occulte dans les selles (Hemoccult II) suivi, en cas de test positif, d'une coloscopie [26]. Après l'envoi d'un premier courrier d'information, les sujets exclus du dépistage comme les personnes à risque élevé et très élevé (voir ci-dessous) sont invitées à communiquer leur raison, par retour de courrier, au verso de la lettre d'invitation.

### **3-3 Facteurs de risques**

On distingue trois niveaux de risques [27] :

- moyen, correspondant à celui de la population générale âgée de plus de 50 ans, sans antécédent néoplasique colorectal particulier.

- élevé :

- ° antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal ou celui de sujet ayant un parent au premier degré de moins de 60 ans ou plusieurs parents au premier degré atteint d'un CCR ou d'un adénome avancé (taille supérieure à 1 cm ou présence d'un contingent villositaire supérieur à 25 % de l'adénome ou lésion de dysplasie de haut grade ou carcinome in situ)

° les sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

- très élevé, ce niveau de risque est celui des sujets appartenant à une famille atteinte de cancer à transmission héréditaire : PAF et HNPCC.

Un risque élevé ou très élevé requiert un dépistage individuel.

### **3.4 Dépistage individuel**

En France, les personnes ayant une mutation d'un des principaux gènes MMR doivent bénéficier d'une coloscopie totale, à partir de l'âge de 20-25 ans et cela tous les deux ans, elle doit être sensibilisée par coloration de type indigo carmin [28].

Une tumeur endométriale étant simultanément diagnostiquée dans 20% des cas [29], un suivi gynécologique doit débuter dès l'âge de 30 ans avec au minimum une échographie endovaginale à réaliser tous les deux ans et frottis aspiratif. L'hystérectomie avec ovariectomie prophylactique peut être envisagée chez les femmes porteuses de la mutation après accomplissement du projet parental [30]. La surveillance des autres cancers digestifs ou des voies urinaires ne fait l'objet d'aucun accord.

## **4. Consultation d'oncogénétique**

### **4.1 Historique**

En France, dès l'identification des deux gènes principaux, MSH 2 en 1993 et MLH 1 en 1994, quelques laboratoires d'oncogénétique moléculaire (3 en 1995 et 6 en 1998) ont procédé à l'analyse de ces gènes dans le but de l'intégrer dans la prise en charge médicale des patients concernés. En 2002, grâce au soutien financier du Ministère de la Santé relayé par l'INCa, cette activité d'oncogénétique a connu un véritable essor avec l'élaboration de recommandations nationales d'identification et de prise en charge du syndrome de Lynch et de la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (BRCA) en 2003. Il existe aujourd'hui 114 sites répartis dans 72 villes et un total de 25 laboratoires [31].

## **4.2 Indications de consultation d'oncogénétique**

Les personnes dont les antécédents familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer c'est à dire plusieurs cas d'apparentés au premier et deuxième degré atteints avec des âges précoces au diagnostic peuvent être orientées vers une consultation d'oncogénétique, le tout dans le cadre d'une démarche volontaire. Après estimation du risque, la personne peut se voir prescrire un test génétique. Une assistance psychologique leur est systématiquement proposée.

| <b>CAS INDEX</b>               |             |             |             |             |             |             |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Nombre de prescriptions</b> | <b>2003</b> | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> | <b>2008</b> |
| Total cas index                | 3976        | 4738        | 6518        | 7045        | 8343        | 8740        |
| BRCA                           | 2088        | 2904        | 3458        | 3829        | 4574        | 5461        |
| MMR                            | 587         | 781         | 1018        | 957         | 955         | 937         |
| <b>APPARENTÉS</b>              |             |             |             |             |             |             |
| <b>Nombre de prescriptions</b> | <b>2003</b> | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> | <b>2008</b> |
| Total apparentés               | 1701        | 3035        | 2833        | 3886        | 3639        | 4003        |
| BRCA                           | 703         | 1284        | 1296        | 2011        | 1861        | 2163        |
| MMR                            | 308         | 441         | 690         | 806         | 745         | 806         |

**Tableau 1 -Nombre de tests génétiques prescrits entre 2003 et 2008. Source : Institut national du cancer [16]**

### **4.2.1 Cas du syndrome sein/ovaire**

Dans le cadre de ce syndrome, un score publié en 2004 a pour but de guider les médecins dans les indications d'orientation des patients vers une consultation de génétique : le score d'Eisinger (cf tableau 2) .

Le score se calcule en additionnant le poids respectif des antécédents dans un seul compartiment d'affiliation (branche paternelle ou maternelle). Il est retenu le score le plus élevé des deux branches, selon les conditions suivantes :

- score de 5 et plus : excellente indication,
- score de 3 et 4 : indication possible,
- score de 2 ou moins : utilité médicale faible.

| Situation  | Poids |
|--|-------|
| Mutation délétère de BRCA 1 ou BRCA 2            | 5     |
| Cancer du sein chez une femme avant 30 ans       | 4     |
| Cancer du sein chez une femme entre 30 et 40 ans | 3     |
| Cancer du sein chez une femme entre 40 et 50 ans | 2     |
| Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans | 1     |
| Cancer du sein chez l'homme                      | 4     |
| Cancer de l'ovaire                               | 3     |

**Tableau 2 – Le score d'Eisinger permet d'orienter une patiente vers une consultation d'oncogénétique [21]**

Bonaïti et al proposent une procédure en deux étapes utilisant le score d'Eisinger pour l'indication d'une consultation d'oncogénétique suivie d'une évaluation plus fine par l'onco-généticien grâce à un nouveau score pour la prescription d'un test génétique. Cette procédure permettrait de diagnostiquer près de 80% des personnes atteintes porteuses d'une mutation avec un taux de détection de mutation de 15% et une spécificité de 88% [32]. A ces deux dernières approches, s'ajoute une troisième largement utilisée (93%) regroupant les critères de 1998 :

- au moins deux cas de cancer du sein chez des femmes, dont au moins un diagnostiqué avant 40 ans, apparentées au 1<sup>er</sup> degré, ou au 2<sup>e</sup> degré via un homme ;
- au moins un cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire chez des femmes apparentées au 1<sup>er</sup> degré ou au 2<sup>e</sup> degré via un homme ;
- au moins un cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez une femme et un cas de cancer du sein chez l'homme, chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré ou au 2<sup>e</sup> degré via un homme ;
- au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire chez des apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> degré appartenant à la même branche parentale.

D'autres critères ont été ajoutés dont ceux concernant les cancers de l'ovaire survenus avant 70 ans introduits en 2009 [33], mais aussi le cancer du sein chez les femmes jeunes



(avec différents critères d'âge), le cancer du sein chez l'homme avec ou sans critère d'âge, les tumeurs triple négatives (négatives pour les récepteurs hormonaux et HER2), avec ou sans critère d'âge et la prise en compte d'autres localisations (prostate et surtout pancréas).

#### **4.2.2 Syndrome de Lynch**

Depuis 1991, les critères d'Amsterdam I puis II étaient utilisés afin de porter un diagnostic clinique de syndrome de Lynch et sélectionner les familles à risque de mutation délétère, critères assez spécifiques mais peu sensibles. Les critères de Bethesda originaux puis révisés ont été choisis pour atteindre une meilleure sensibilité mais on note tout de même une perte de spécificité [34].

Les critères de Bethesda révisés (2004) sont les suivants :

- 1) patient atteint d'un CCR avant l'âge de 50 ans,
- 2) présence, chez le même patient, de 2 cancers métachrones ou synchrones du spectre tumoral HNPCC, quel que soit l'âge de survenue, (ce spectre inclut ici les cancers : colorectal, de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires excrétrices vessie exclue, de l'ovaire, de l'estomac, des voies biliaires, du pancréas, les glioblastomes, les adénomes sébacés, les kérato-acanthomes)
- 3) patient présentant avant l'âge de 60 ans un CCR d'histologie évocatrice de tumeur avec instabilité microsatellitaire,
- 4) patient atteint d'un cancer du spectre tumoral HNPCC et ayant un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans,
- 5) patient atteint d'un CCR et présentant 2 antécédents familiaux ou plus, au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré, de cancers du spectre tumoral HNPCC, quel que soit l'âge de survenue.

Le diagnostic actuel du syndrome de Lynch repose avant tout sur l'analyse moléculaire de la tumeur préalable indispensable à l'analyse génétique constitutionnelle (cette dernière effectuée par prélèvement de sang périphérique). Les gènes MMR affectés MLH 1, MSH 2, MSH 6 et plus rarement PMS 1 et PMS 2 codent pour des protéines dont l'altération entraîne une mauvaise correction des erreurs commises par l'ADN polymérase lors de la

réplication de l'ADN au cours de la division cellulaire. L'altération des gènes MMR entraîne une instabilité du génome dans les cellules tumorales, instabilité siégeant au niveau de séquences hautement répétitives de l'ADN : les microsatellites, phénomène à l'origine du phénotype tumoral. Deux techniques sont utilisées pour la mise en évidence de ce phénotype dans le tissu tumoral, méthodes complémentaires réalisées chez les patients remplissant les critères cliniques :

- la recherche d'un phénotype biologique des cellules tumorales appelé instabilité des microsatellites (Microsatellite Instability, MSI) ou phénotype RER (Replication Error). La recherche de l'instabilité des microsatellites consiste à en déterminer la longueur modifiée du fait des erreurs de réplication puis à comparer celle-ci avec une référence [28]. L'instabilité des microsatellites n'est pas spécifique du syndrome de Lynch car également observée pour les cancers du côlon sporadiques mais la méthode est très sensible.

- l'étude de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie est également utile puisque la protéine codée par le gène défectueux n'est plus exprimée au niveau tumoral. Cette méthode dont la spécificité est de 100% permet de guider l'étude constitutionnelle en cas de tumeur de phénotype RER en indiquant le gène probablement en cause. L'analyse constitutionnelle n'est réalisée en première intention que dans les situations cliniques fortement évocatrices de syndrome de Lynch en l'absence de matériel tumoral ou exploitable pour l'analyse moléculaire [18].

# TRAVAIL PERSONNEL

## III- MATERIEL ET METHODES

### 1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir d'un questionnaire et d'un recueil de données.

### 2) Population étudiée

#### 2.1 Recueil de données. Les patients.

Dans un premier temps, des données portant sur les patients ont été recueillies à partir de 60 dossiers tirés au sort, archivés dans le service d'oncogénétique à l'Institut Claudius Regaud, Centre de Lutte contre le Cancer à Toulouse. Les cas index ont été exclus de l'étude, seuls les apparentés au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré ont été retenus, n'ayant pas développé de cancer et vus en consultation d'oncogénétique de Toulouse avec test prédictif positif (porteurs de la mutation familiale) rendu entre 2005 et 2013 : 30 pour le syndrome sein/ovaire et 30 pour le syndrome de Lynch. La consultation d'oncogénétique de Toulouse couvre toute la région Midi-Pyrénées et quelques départements limitrophes.

#### 2.2 Questionnaire adressé aux médecins généralistes

A partir des 60 dossiers, les coordonnées de 60 médecins généralistes en région Midi-Pyrénées, Aquitaine et Languedoc-Roussillon ont été retenues. Il leur a été adressé un questionnaire par courrier postal (cf. annexe). Une enveloppe de retour pré timbrée était fournie afin d'optimiser le taux de réponse puis une relance téléphonique était faite 15 jours après l'envoi. Il comportait une courte introduction qui rappelait le but de l'étude puis trois pages recto. Les questions au nombre de 13 étaient fermées et à choix multiples sauf une qui était ouverte. Quelques lignes étaient proposées en fin de quelques questions pour les commentaires éventuels.

Trois thèmes étaient explorés :

1. sur le patient du médecin généraliste,
2. sur la place du médecin généraliste dans l'initiation de la démarche et l'organisation de la prise en charge spécifique,
3. sur les connaissances générales du médecin généraliste.

Le recueil s'est déroulé du 2/06/2013 au 12/07/2013.

Deux données portant sur le médecin généraliste ont été ajoutées :

- l'année d'obtention du diplôme,
- le lieu d'exercice (rural, semi-rural, urbain).

Parmi les différentes définitions nous avons retenu celle-ci : rural pour un exercice sur une commune de moins de 3000 habitants, semi rural de 3000 à 20 000 habitants et urbain plus de 20 000 habitants.

### **3) Outils statistiques**

Une base de données a été créée avec le logiciel Excel.

Les tests statistiques utilisés sont :

- Le test t de Student pour la comparaison des variables quantitatives.
- Le test de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives.

Seuls les résultats ayant un  $p < 0.050$  ont été retenus comme significatifs.

## **IV- RESULTATS**

43 questionnaires nous ont été retournés soit un taux de réponse de 74,2 %.

22 portaient sur le syndrome sein/ovaire, 21 sur le syndrome de Lynch.

### **1. Description de la cohorte de patients**

#### **1.1 Age**

L'âge moyen lors du diagnostic de la mutation était de 46 ans pour les patients atteints du syndrome sein/ovaire et, de 37 ans pour les patients porteurs du syndrome de Lynch (aucune valeur manquante).

#### **1.2 Sexe**

Les femmes étaient plus nombreuses soient 52% pour le **syndrome de Lynch** contre 48% d'hommes.

Pour le **syndrome sein/ovaire**, elles étaient 82% pour 18% d'hommes.

La différence entre la proportion d'hommes et de femmes pour chaque syndrome n'était pas significative ( $p=0.45$  selon le test t de Student).

#### **1.3 Dépistage individuel**

Nous nous sommes intéressés aux examens de dépistage du cancer que les patients avaient pu avoir avant d'être identifiés comme porteurs d'une prédisposition héréditaire.

Pour le syndrome sein/ovaire, 54% suivaient un dépistage individuel avant la réalisation du test prédictif, essentiellement par mammographie ou mammo-échographie.

Seule une patiente âgée de 23 ans n'était suivie que par examen clinique.

Sur les 45% restant, 80% avaient plus de 30 ans soit l'âge recommandé pour débuter le dépistage individuel en présence d'une mutation de BRCA 1/2.

Pour le syndrome de Lynch, 67% réalisaient déjà des coloscopies de dépistage avant le prélèvement du test prédictif.

Sur les 33% restant, 70% avaient l'âge requis pour le dépistage individuel soit 20-25 ans.

## 1.4 Suivi par un spécialiste

72% des patients avaient un spécialiste identifié dès le début de la prise en charge ; 28% n'en avaient pas (aucune valeur manquante).

## 1.5. Relation famille/cancer

### 1.5.1. Degré familial avec le cas index

Le degré familial avec le cas index (premier cas identifié comme porteur de la mutation dans la famille) est le suivant:

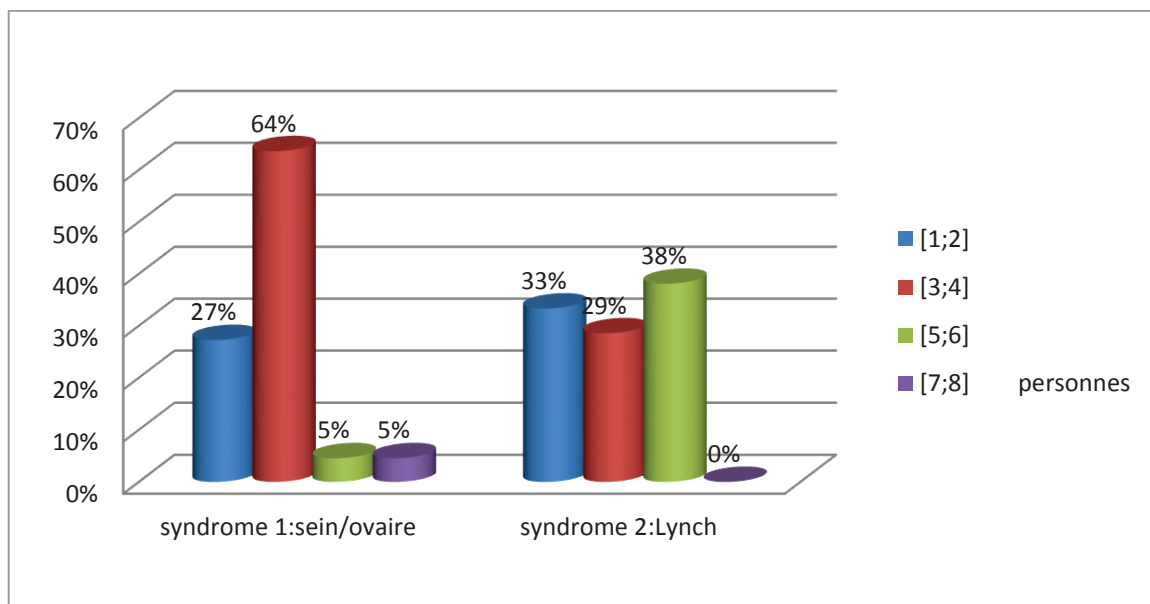
51% étaient affiliés au 1<sup>er</sup> degré au cas index,

33% au 2<sup>ème</sup> degré , 16% au 3<sup>ème</sup> degré.

### 1.5.2. Degré familial avec cas de cancer le plus proche

9% étaient affiliés au 1<sup>er</sup> degré avec un cas de cancer, 40% au 2<sup>ème</sup> degré, 21% au 3<sup>ème</sup> degré.

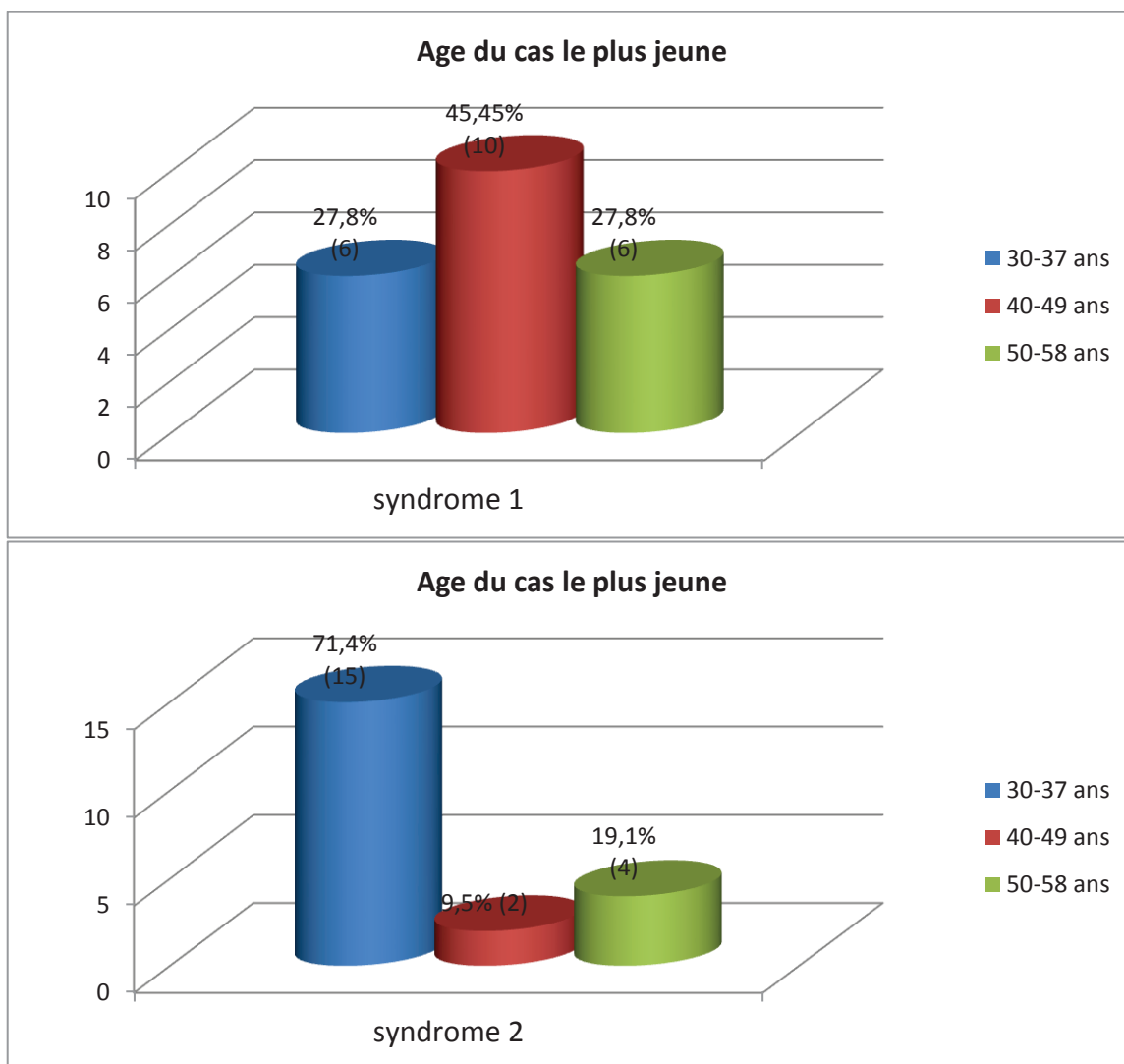
### 1.5.3. Nombre de personnes ayant développé un cancer dans la famille à ce syndrome



**Figure 1. Nombre de personnes ayant développé un cancer dans la famille lié à ce syndrome**

Pour le syndrome sein/ovaire, 1 à 2 personnes avaient développé un cancer dans la famille lié à ce syndrome dans 27% des cas, 3 à 4 proches dans 64% des cas, 5 à 6 personnes dans 5% des cas, 7 à 8 personnes dans 5% des cas.

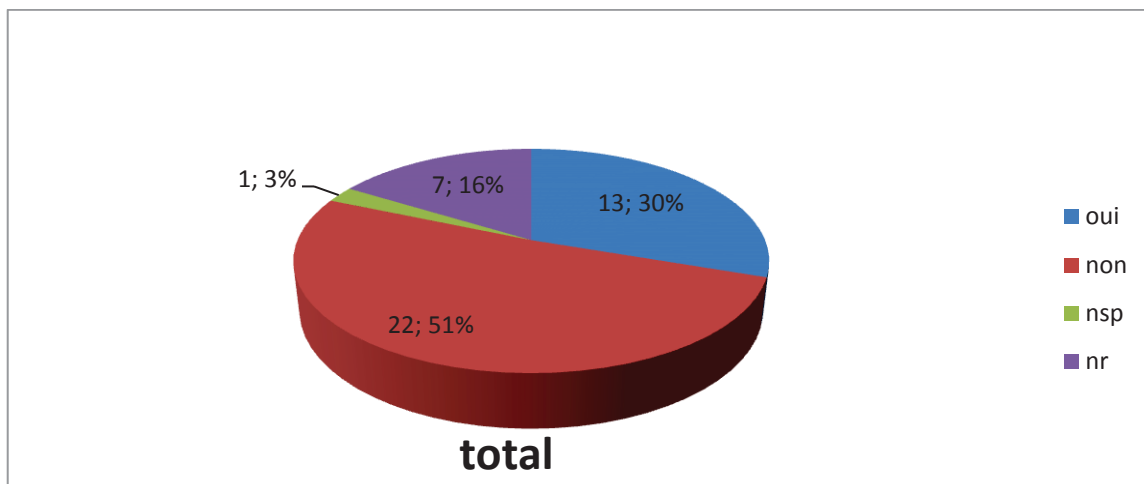
#### 1.5.4. Age du cas le plus jeune par syndrome



**Figure 2. Age du cas le plus jeune atteint de cancer dans la famille, en fonction du type de syndrome**

Pour le syndrome 1, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 40-49 ans soit à 45.45%. Pour le syndrome 2, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 30-37 ans soit à 71.4%.

### 1.6. Relation famille /médecin traitant



**Figure 3. Existence ou non d'apparentés affectés par un cancer et pris en charge par le même médecin traitant**

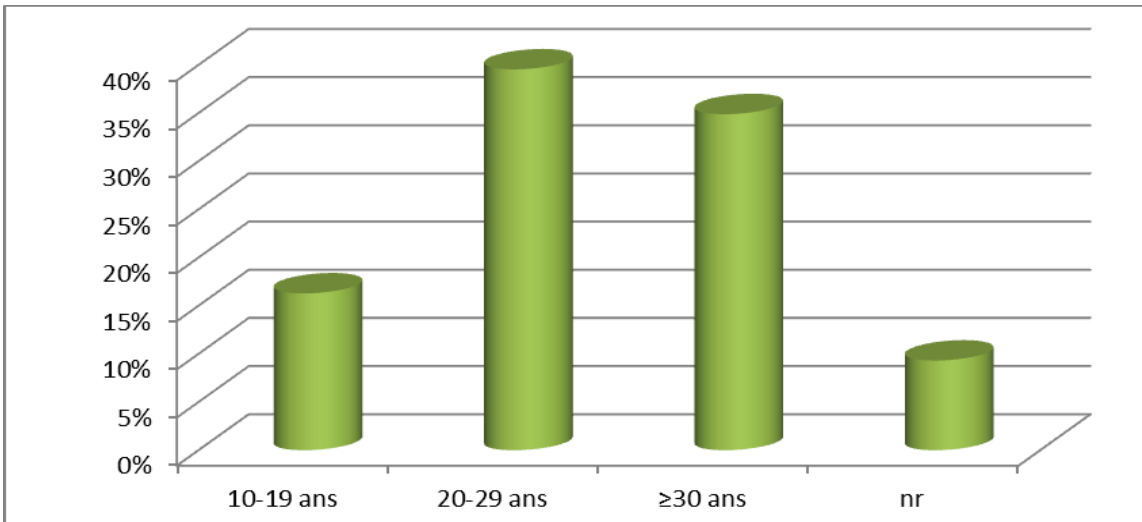
Dans 30% des cas, un apparenté affecté par un cancer était pris en charge par le même médecin traitant.

Dans 51% des cas, le médecin traitant ne prenait en charge aucun des apparentés affectés par le cancer. 19% n'étaient pas renseignés.

## **2. Description du questionnaire reflétant le profil des médecins**

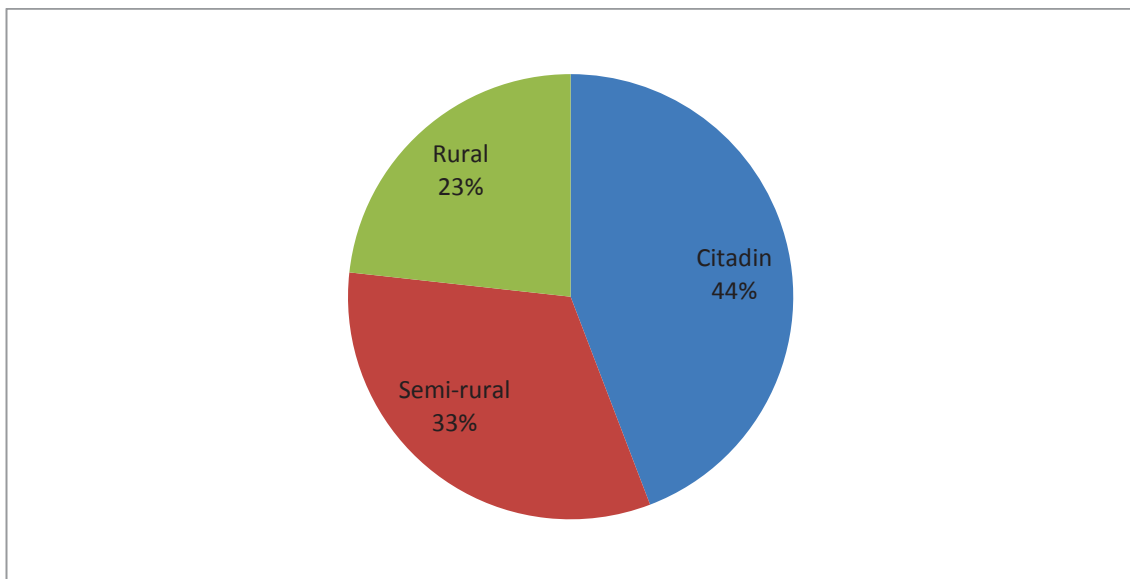
Les médecins interrogés étaient représentés à 88.4% par des hommes et 11.6% par des femmes.





**Figure 4. Répartition des médecins en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

Les médecins exerçant depuis 10-19 ans étaient représentés à 16.3%, ceux exerçant depuis 20-29 ans à 41.9%, et à 32.6% pour ceux exerçant depuis 30 ans ou plus ,9.3% étaient non renseignés.



**Figure 5. Répartition des médecins en fonction du milieu d'exercice**

Les médecins exerçant en milieu citadin étaient représentés à 44%, en milieu semi-rural à 33% puis en milieu rural à 23%.

## 2-1 Les patients du médecin généraliste

### 2.1.1. Connaissance du problème génétique

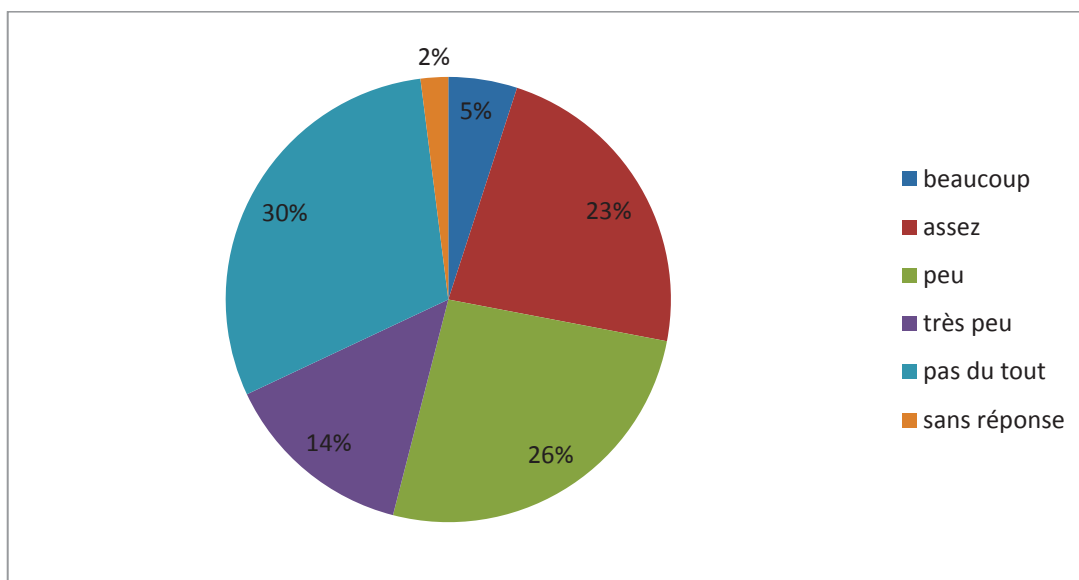
La question posée était la suivante : Etiez-vous informé que votre patient était porteur de ce syndrome de prédisposition génétique ?

**70%** des médecins interrogés avaient connaissance de la prédisposition héréditaire de leur patient.

**30%** n'avaient pas connaissance que leur patient était porteur d'un tel syndrome de prédisposition.

### 2.1.2. Connaissance de la surveillance spécifique

A la question posée : Estimez-vous avoir reçu des informations claires sur la surveillance spécifique qu'impose ce diagnostic ?



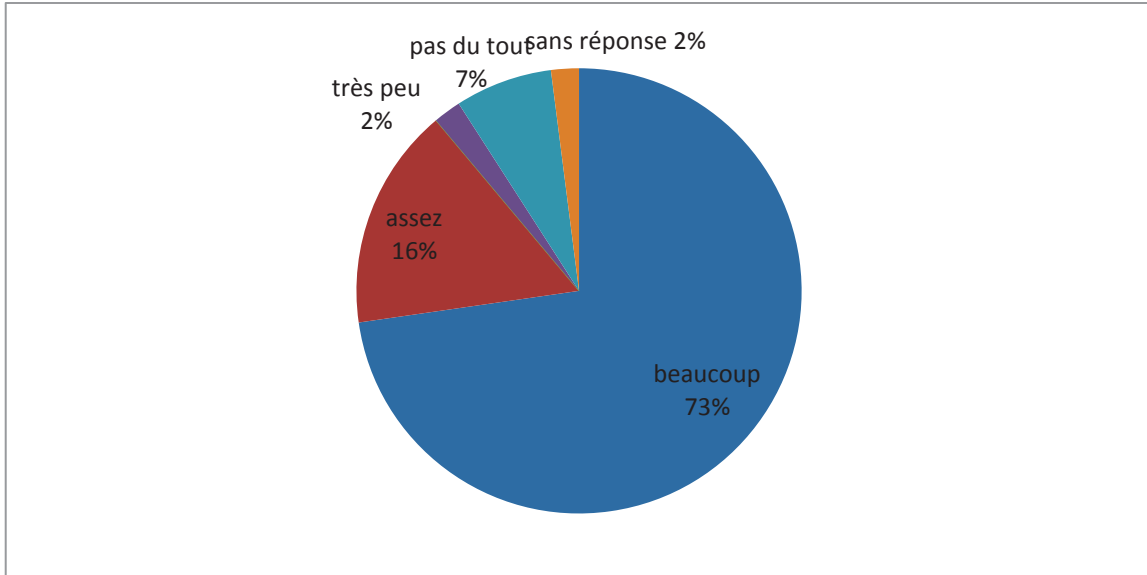
**Figure 6. Répartition des médecins interrogés en fonction de la connaissance de la surveillance spécifique**

Les réponses étaient les suivantes :

Beaucoup à 5%, assez 23%, peu 26%, très peu 14%, pas du tout à **30%** et 2% des médecins restaient sans réponse.

### **2.1.3. Adhésion à la démarche diagnostique**

La question posée était la suivante : Estimez –vous que ce diagnostic est utile pour votre patient ?



**Figure 7. Répartition des médecins en fonction de leur adhésion à la démarche diagnostique**

Les médecins interrogés répondaient beaucoup à **73%**, assez à 16%, très peu à 2%, pas du tout à 7%. 2% restaient sans réponse.

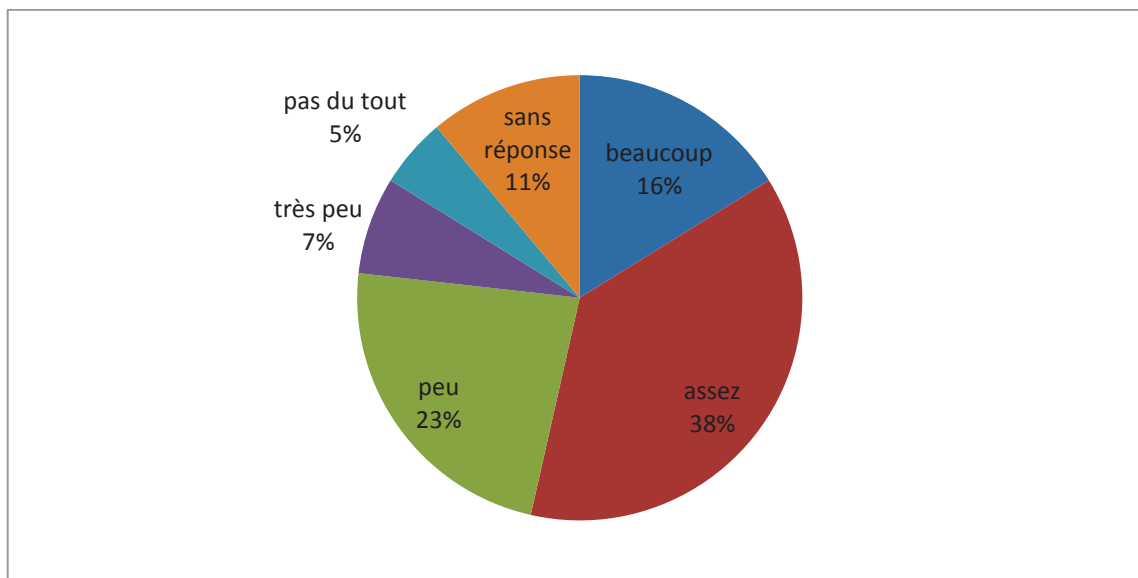
### **2.1.4. Perception du bénéfice de la démarche par leur patient**

A la question qui suit : Pensez-vous que votre patient estime que la connaissance de ce diagnostic chez lui est plutôt utile, ou plutôt délétère ?

**58%** des médecins estimaient que la connaissance de ce diagnostic est jugée par leur patient comme très utile, 19% assez utile, 5% plutôt délétère, 0% très délétère, 18% sans réponse.

### 2.1.5. Estimation du niveau d'anxiété générée

La question était la suivante : Estimez-vous que la connaissance de ce diagnostic génère une anxiété excessive chez votre patient ?



**Figure 8. Estimation par le médecin du niveau d'anxiété généré chez leur patient**

Les praticiens interrogés répondaient : beaucoup 16%, assez **38%**, peu 23%, très peu 7%, pas du tout 5% et 11% sans réponse.

### 2.1.6. Implication dans le dépistage familial

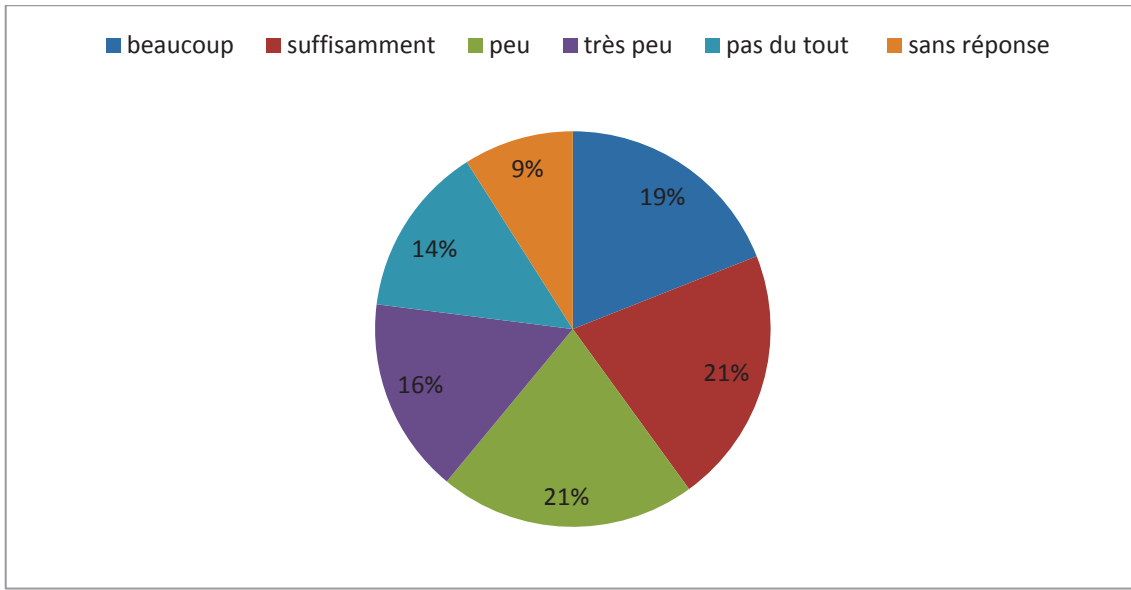
A la question suivante : Avez-vous déjà encouragé votre patient à orienter vers une consultation oncogénétique les autres membres de sa famille afin qu'ils soient eux-mêmes dépistés sur le plan génétique ?

21% déclaraient encourager systématiquement leur patient à orienter vers une consultation d'oncogénétique les autres membres de sa famille afin qu'ils soient eux-mêmes dépistés sur le plan génétique, souvent à 12%, une fois à 23%, jamais à **30%**, sans réponse à 14%.

## 2-2 Place du médecin généraliste dans l'initiation de la démarche et l'organisation de la prise en charge spécifique

### 2.2.1. Place réelle dans le suivi spécifique du patient

La question était la suivante : Etes-vous impliqué dans l'organisation de la surveillance spécifique qu'impose cette prédisposition chez votre patient(e) ?



**Figure 9. Implication du médecin traitant dans l'organisation de la surveillance spécifique**

Les réponses étaient : Beaucoup à 19%, suffisamment à **21%**, peu **21%**, très peu 16%, pas du tout à 14%, sans réponse à 9%.

### **2.2.2. Coordination de la surveillance**

A la question : Qui coordonne cette surveillance ?

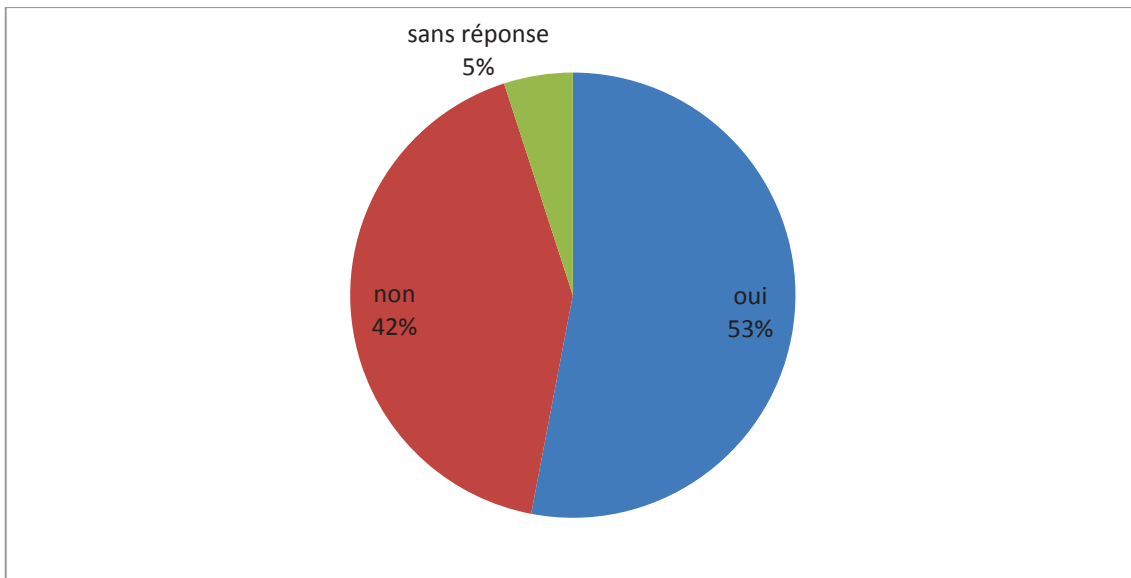
19% des médecins interrogés déclaraient coordonner cette surveillance, **37%** par le spécialiste, 19% par le patient lui-même, autres à **23%**.

Parmi les médecins ayant coché la case autres :

- 13% déclaraient ne pas savoir.
- 2% des patients étaient suivis par l'oncologue.
- Pour 2%, le CHU coordonnait la surveillance.
- Aucune précision n'était donnée pour les 83% restant.

### **2.2.3. Place estimée dans le suivi**

Quelle que soit votre réponse à la question précédente, estimez-vous que ce soit à vous d'assurer cette coordination et/ou l'organisation de cette surveillance ?



**Figure 10. Place estimée dans la coordination/organisation de la surveillance**

**53%** des omnipraticiens interrogés estimaient que le rôle de coordination et/ou organisation de la surveillance leur revenait contre **42%**.

#### **2.2.4. Connaissance du réseau oncogénétique**

Connaissez-vous l'existence des consultations d'oncogénétique ?

**74%** des médecins généralistes déclaraient connaître l'existence des consultations d'oncogénétique, **23%** n'en connaissaient pas l'existence.

**3%** restaient sans réponse.

### **2-3 Connaissances générales du médecin généraliste**

#### **2.3.1. Connaissance du syndrome de prédisposition**

D'une façon générale, connaissez-vous l'existence de ce syndrome de prédisposition, avant que le diagnostic soit porté chez votre patient ?

**63%** annonçaient connaître l'existence de ce syndrome avant que le diagnostic soit porté chez leur patient, **35%** ne connaissaient pas l'existence de ce syndrome.

**2%** restaient sans réponse.

#### **2.3.2 Connaissance de la démarche oncogénétique et la possibilité de tests prédictifs dans les familles**

Connaissez-vous la démarche oncogénétique et la possibilité de tests prédictifs dans les familles ?

**61%** des médecins interrogés rapportaient connaître la démarche, **37%** ne connaissaient pas la démarche oncogénétique et la possibilité de tests prédictifs dans les familles, **2%** restaient sans réponse.

#### **2.4 Difficultés dans la réalisation de la surveillance**

La seule question ouverte du questionnaire faisait référence aux difficultés rencontrées et présagées dans la réalisation de la surveillance :

35% n'avaient pas répondu ce qui peut être difficile à interpréter : manque d'inspiration, peur de perdre du temps à la rédaction ou aucune difficulté.

16% déclaraient n'avoir aucune difficulté.

2% déclaraient : nouveauté dans ma pratique.

7 % annonçaient être freiné par les difficultés psychologiques infligées au patient (décompensation anxio-dépressive...) pouvant être dues à la nécessité soudaine de prendre des décisions d'ordre thérapeutique.

12% éprouvaient de grandes difficultés de relation avec les spécialistes et le monde hospitalier avec un manque de correspondance.

9% étaient confrontés au refus de la part du patient à réaliser les examens complémentaires dans le cadre du suivi soit par peur soit par négligence.

5% annonçaient être en difficulté face aux jeunes qui ne viennent que très peu consulter le médecin généraliste.

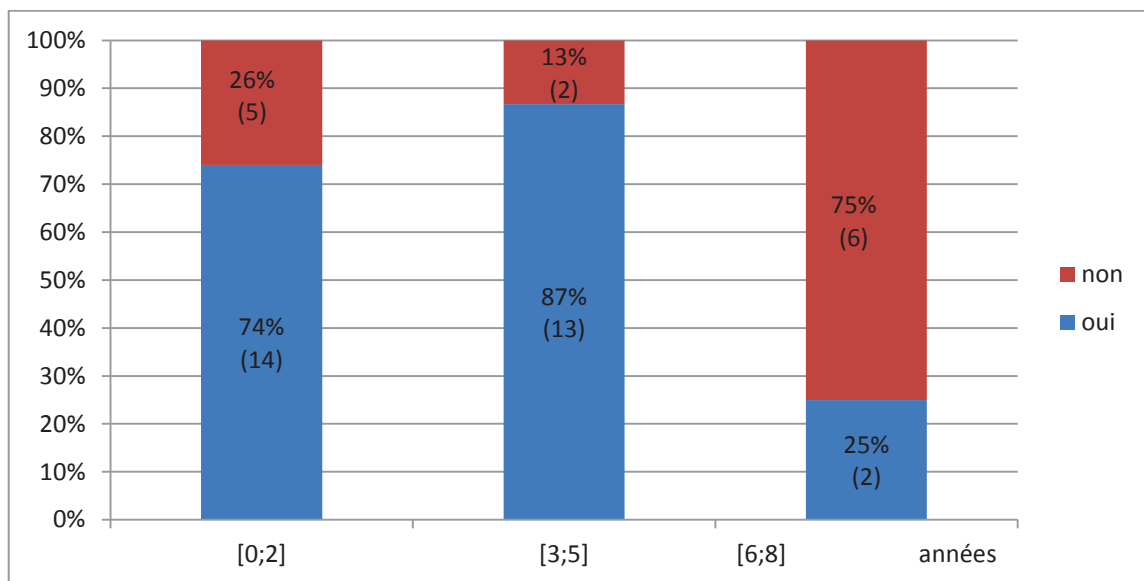
7% déploraient un manque d'information.

5% comparaient le suivi à une lourde charge sur le peu de fois que certains consultent en cabinet.

2% voulaient responsabiliser le patient dans sa surveillance surtout face au problème de changement de médecin traitant.

### 3. Analyse de corrélation

Les caractéristiques de la famille ont-elles influencées certaines réponses des médecins ? Il nous a semblé intéressant de corréler les variables suivantes : le temps écoulé depuis le diagnostic, l'identification ou non d'un spécialiste en début de prise en charge, l'âge du cas le plus jeune atteint de cancer dans la famille du patient, le nombre de personnes ayant développé un cancer dans la famille lié à ce syndrome, l'existence d'apparentés affectés par le cancer et pris en charge par le même médecin traitant, le type de syndrome, avec certaines réponses apportées par les médecins.

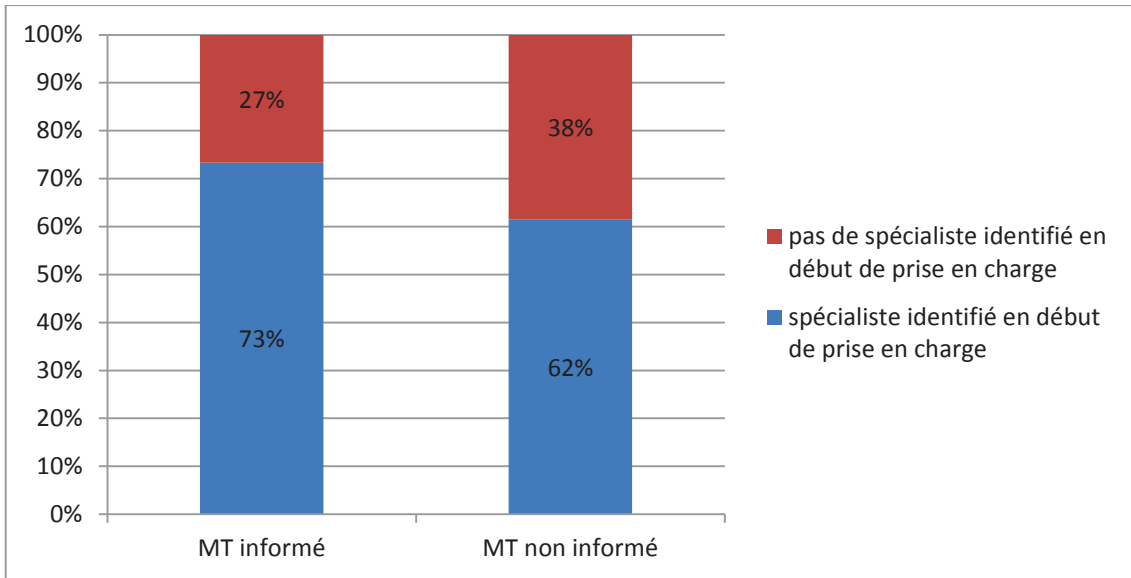


**Figure 11. Connaissance du problème génétique du patient en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic.**

Pour les diagnostics anciens (6-8 ans), seuls 25% des médecins avaient connaissance de la prédisposition de leur patient, alors que 74% d'entre eux en étaient informés lorsque le diagnostic avait été fait pendant les 2 dernières années.

La connaissance de la prédisposition de leur patient n'était pas liée de façon significative au temps écoulé depuis le diagnostic ( $p= 0.17$  selon test de Fisher).

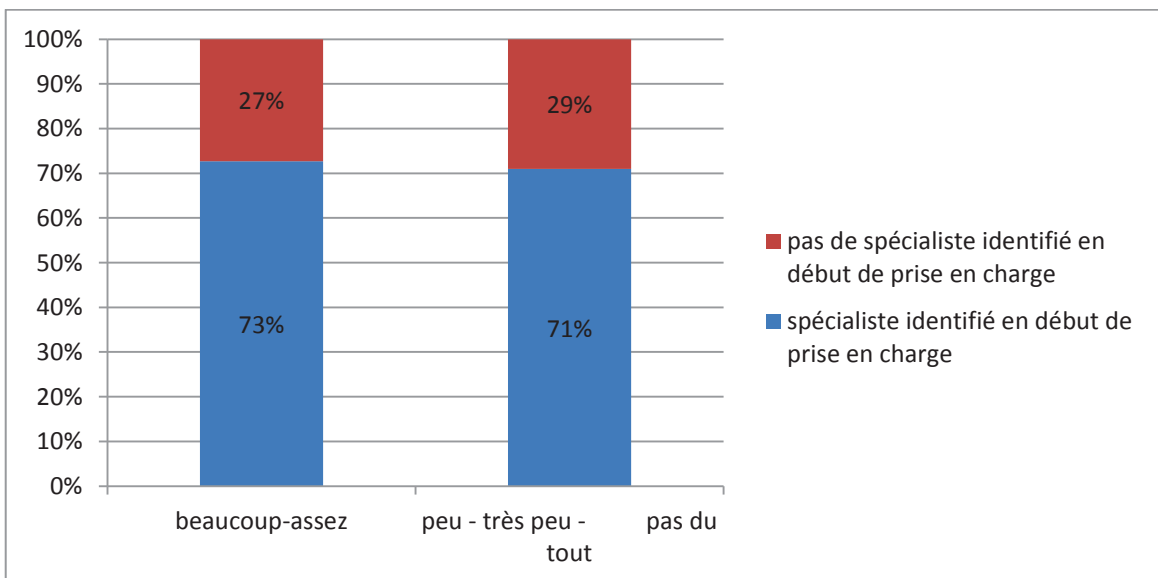




**Figure 12. Connaissance du problème génétique du patient en fonction de l'identification ou non d'un spécialiste dès le début de la prise en charge.**

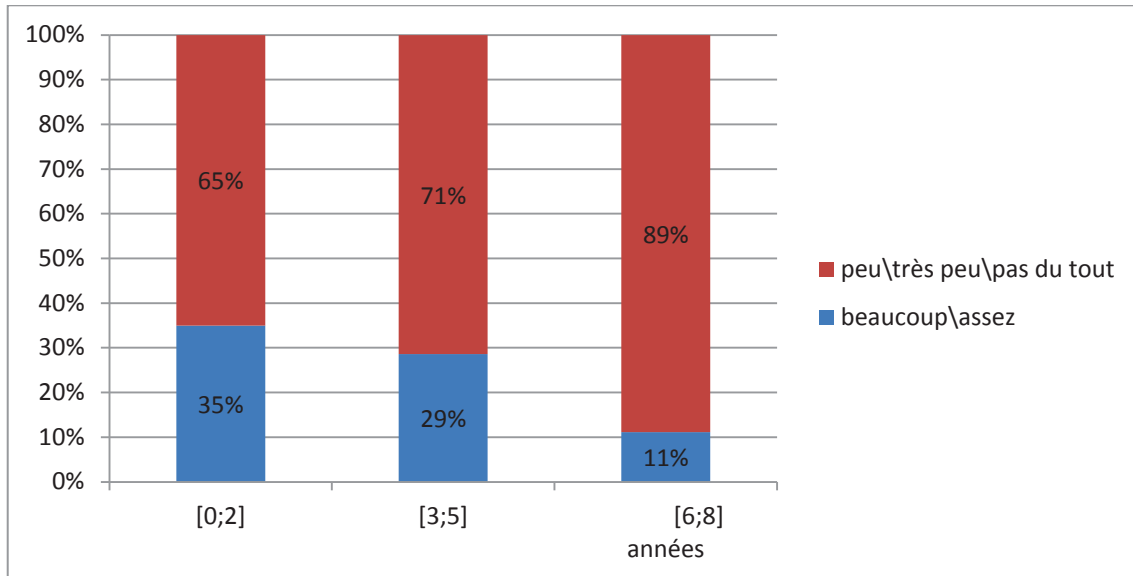
Lorsque les médecins avaient connaissance de la prédisposition de leur patient, un spécialiste était identifié en début de prise en charge à 73% alors que lorsqu'il n'en était pas informé, un spécialiste était identifié dès le début de la prise en charge à 62%.

La connaissance de la prédisposition du patient n'était pas associée de manière significative à l'identification ou non d'un spécialiste dès le début de la prise en charge ( $p=0.35$  selon test de Fisher).



**Figure 13. Connaissance de la surveillance spécifique en fonction de l'identification ou non d'un spécialiste dès le début de la prise en charge.**

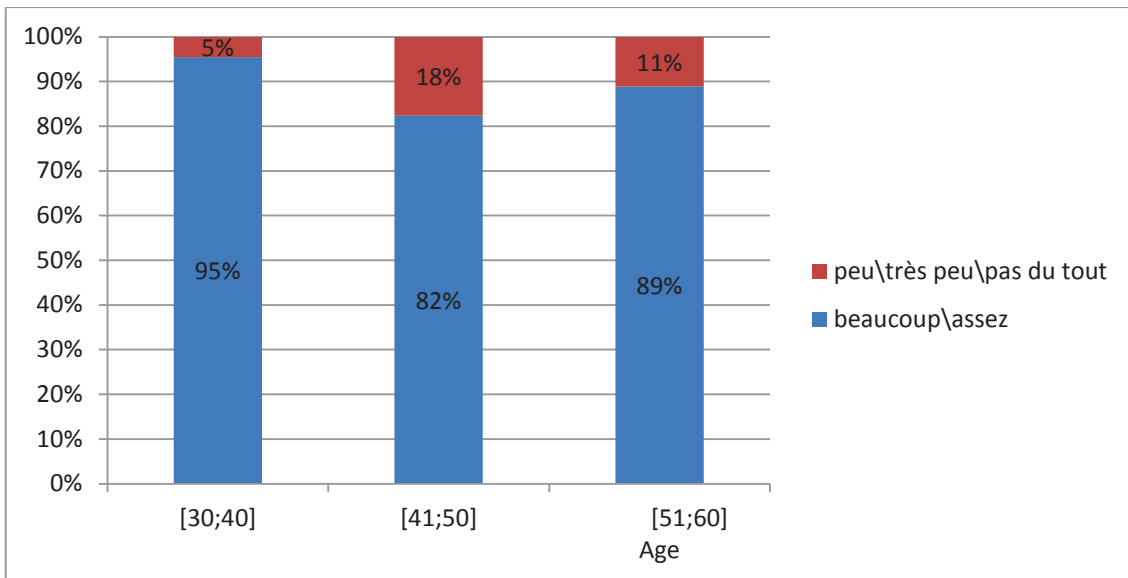
Il en est de même pour la connaissance de la surveillance spécifique. Le niveau de connaissance du médecin traitant n'était pas influencé de manière significative à l'identification ou non d'un spécialiste dès le début de la prise en charge ( $p=0.43$  selon test de Fisher).



**Figure 14. Connaissance sur sa surveillance spécifique en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic.**

Pour les diagnostics les plus anciens, seulement 11% des médecins étaient informés des modalités de surveillance, alors que 35% en étaient informés lorsque le diagnostic avait été fait pendant les deux dernières années.

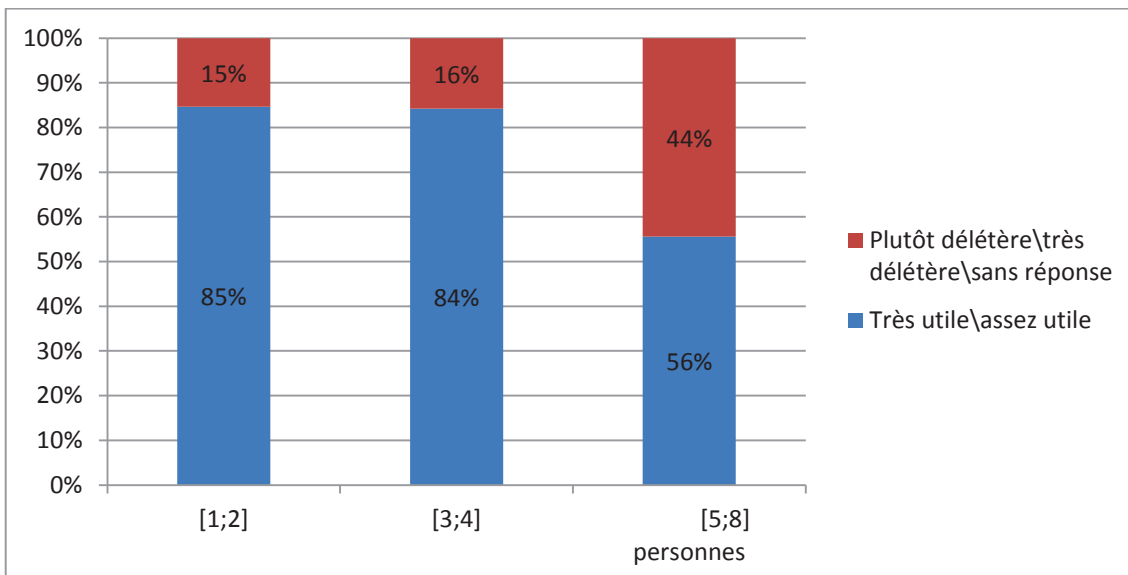
Le temps écoulé depuis le diagnostic n'influait pas de manière significative la connaissance de la surveillance spécifique ( $p= 0.82$  selon test de Fisher).



**Figure 15. Adhésion à la démarche diagnostique en fonction de l'âge du cas le plus jeune atteint de cancer**

Pour la tranche d'âge 30-40 ans, les médecins adhèrent à la démarche diagnostique à 95%, ils y adhèrent à 89% pour la tranche d'âge la plus extrême soit 51-60 ans.

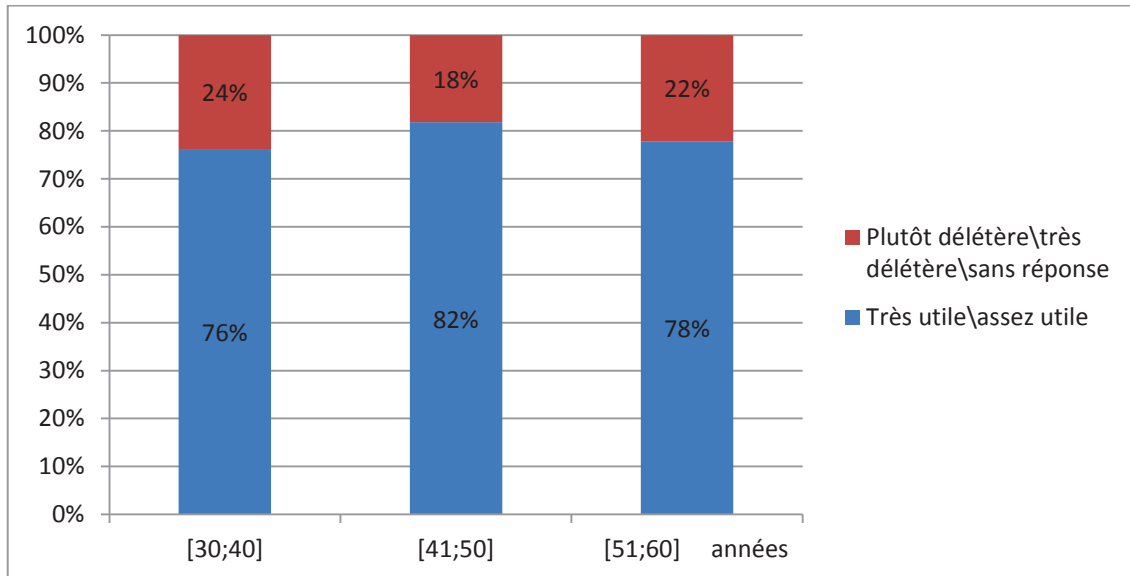
L'adhésion à la démarche diagnostique était associée significativement à l'âge du cas le plus jeune atteint de cancer ( $p= 0.01$  selon test de Fisher).



**Figure 16. Perception du bénéfice de la démarche par leur patient en fonction du nombre de personnes ayant développé un cancer dans la famille lié à ce syndrome**

Dans les cas où 1 à 2 personnes avaient développé un cancer dans la famille lié à ce syndrome, la démarche diagnostique était perçue comme utile à 85% contre 56% lorsque le nombre de personnes touchées était de 5 à 8.

Le nombre de personnes ayant développé un cancer dans la famille lié à ce syndrome n'était pas associé de manière significative à la perception du bénéfice de la démarche ( $p= 0.06$  selon test de Fisher).

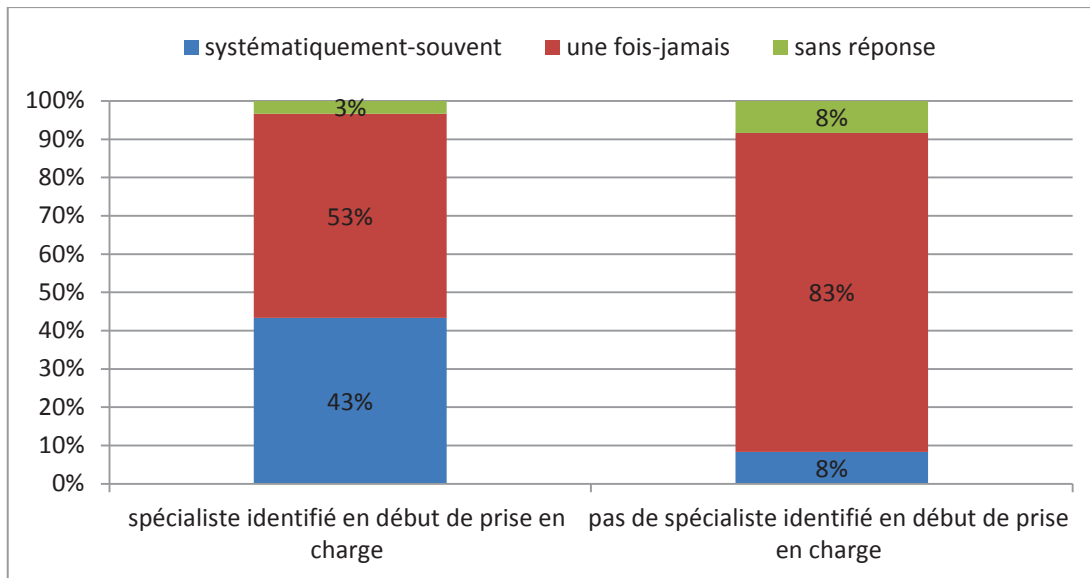


**Figure 17. Perception du bénéfice de la démarche par leur patient en fonction de l'âge du cas le plus jeune atteint de cancer**

L'âge du cas le plus jeune atteint de cancer n'était pas lié de manière significative à la perception du bénéfice de la démarche par leur patient. ( $p= 0.23$  selon test de Fisher).

**L'estimation du niveau d'anxiété générée chez leur patient n'était pas associée de manière significative au nombre de personnes ayant développé un cancer dans la famille lié à ce syndrome** ( $p=0.31$  selon le test de Fisher)

**Elle ne semblait pas non plus corrélérer de manière significative à l'âge du cas le plus jeune atteint de cancer dans la famille.** ( $p=0.85$  selon test de Fisher)

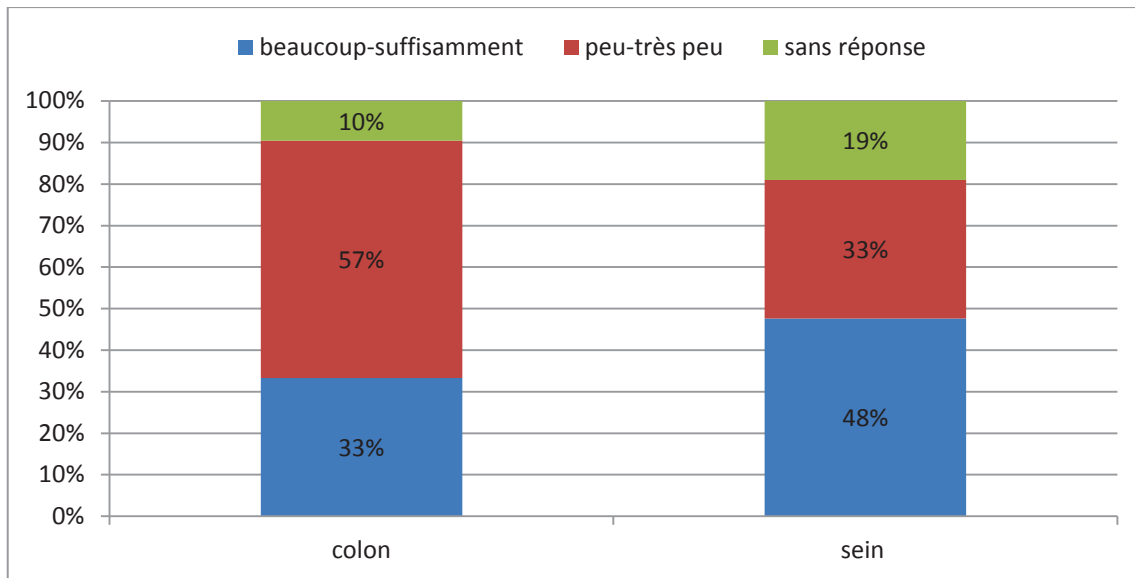


**Figure 18. Implication dans le dépistage familial en fonction de l'identification ou non d'un médecin spécialisé dès le début de la prise en charge.**

Les médecins interrogés encourageaient leur patient à orienter vers une consultation d'oncogénétique les autres membres de la famille systématiquement ou souvent à 43% lorsqu'un spécialiste était identifié en début de prise en charge contre 8% lorsqu'un spécialiste n'était pas identifié en début de prise en charge.

La différence n'était pas significative selon l'identification ou non d'un spécialiste dès le début de la prise en charge ( $p=0.59$  selon test de Fisher).

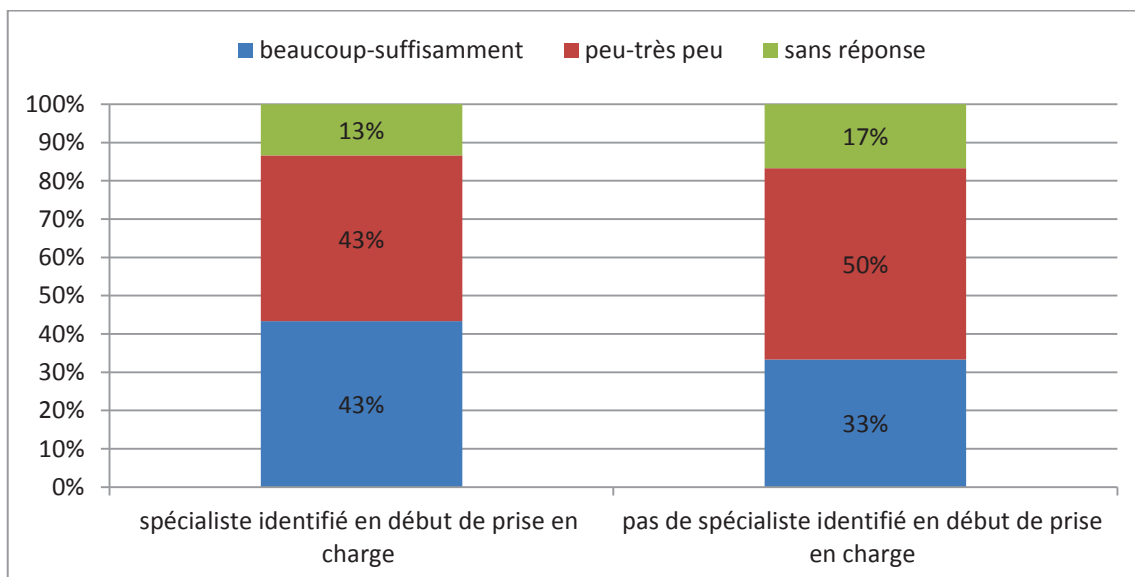
**L'implication dans le dépistage familial ne semble pas associée de manière significative à l'existence d'apparenté affecté par cancer et pris en charge par le même médecin traitant ( $p=0.48$  selon test de Fisher).**



**Figure 19. Place réelle dans le suivi du patient en fonction du type de syndrome**

Pour le syndrome de Lynch, 33% des omnipraticiens déclaraient être beaucoup ou suffisamment impliqués dans l'organisation de la surveillance spécifique, 48% pour le syndrome sein/ovaire.

Le type de syndrome n'était pas associé de manière significative à la place réelle du médecin traitant dans le suivi du patient.



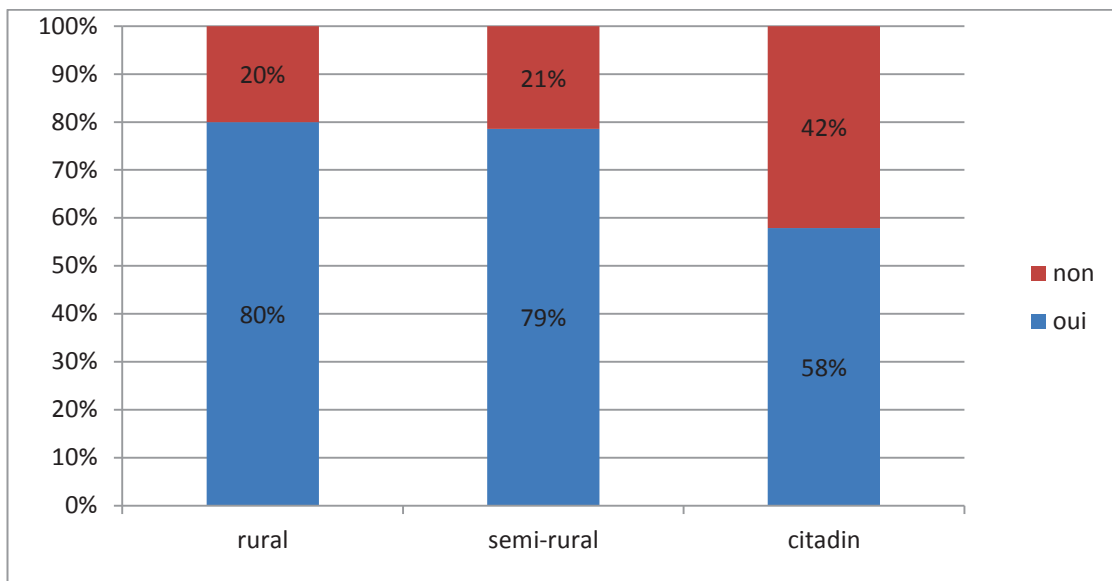
**Figure 20. Place réelle dans le suivi du patient en fonction de l'identification ou non d'un spécialiste dès le début de la prise en charge**

43% des médecins consultés étaient beaucoup ou suffisamment impliqués dans l'organisation de la surveillance spécifique lorsqu'un spécialiste était identifié en début de

prise en charge mais seulement 33% déclaraient être beaucoup ou suffisamment impliqués en l'absence de spécialiste identifié.

L'identification d'un spécialiste dès le début de la prise en charge n'était pas liée de façon significative à la place réelle du médecin traitant dans le suivi du patient qu'impose cette prédisposition.

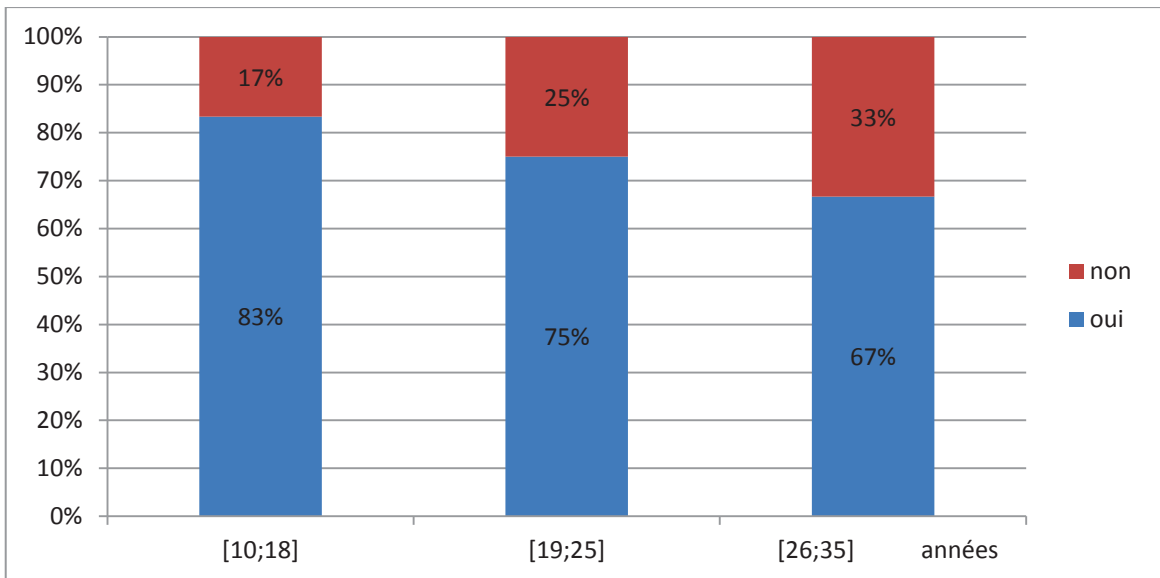
#### 4. Analyse du questionnaire en lui-même



**Figure 21. Connaissance du problème génétique du patient en fonction du milieu**

80% des médecins exerçant en milieu rural avaient connaissance de la prédisposition de leur patient contre 58% seulement en milieu citadin.

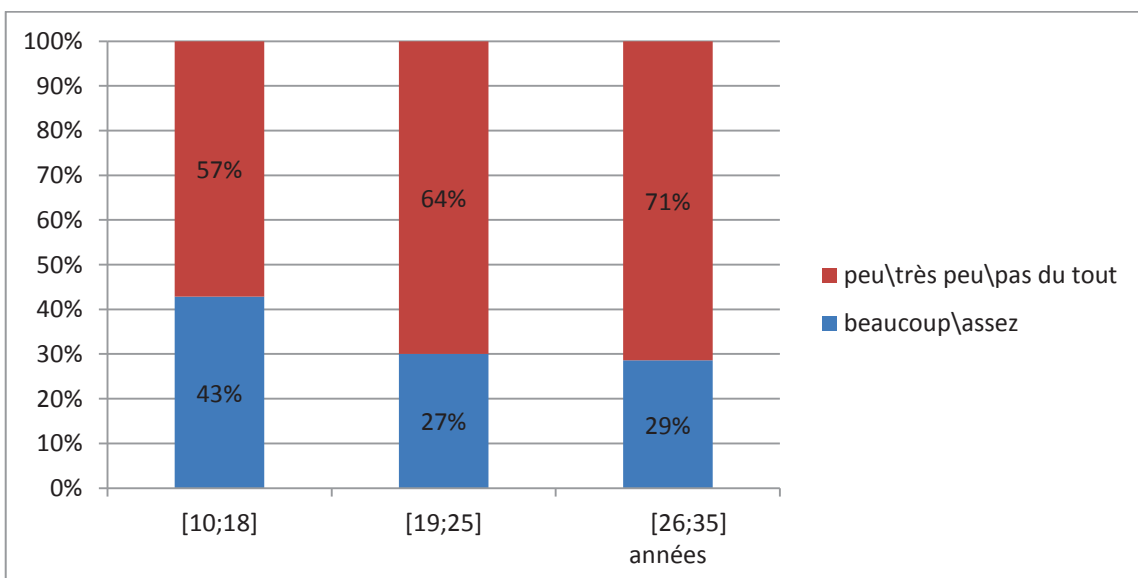
Le milieu d'exercice des médecins n'était pas associé de façon significative à la connaissance de la prédisposition de leur patient ( $p= 0.45$  selon test de Fisher).



**Figure 22. Connaissance du problème génétique du patient en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

Les médecins diplômés 10-18 ans en arrière avaient connaissance du problème génétique de leur patient à 83%, les plus anciens diplômés 26-35 ans en arrière en avaient connaissance à 67%.

Le nombre d'années depuis l'obtention du diplôme n'était pas associé de façon significative à la connaissance de la prédisposition de leur patient ( $p= 0.62$  selon test de Fisher).

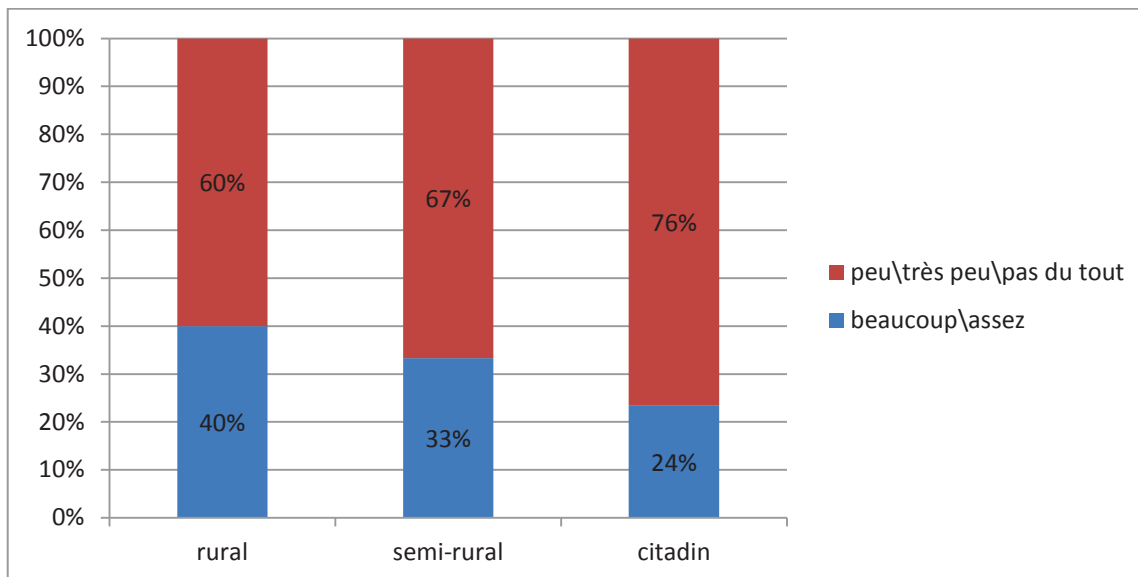


**Figure 23. Connaissance de sa surveillance spécifique en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**



Les « plus jeunes » diplômés avaient connaissance à 43% des modalités de surveillance spécifique contre seulement 29% pour les plus anciens diplômés.

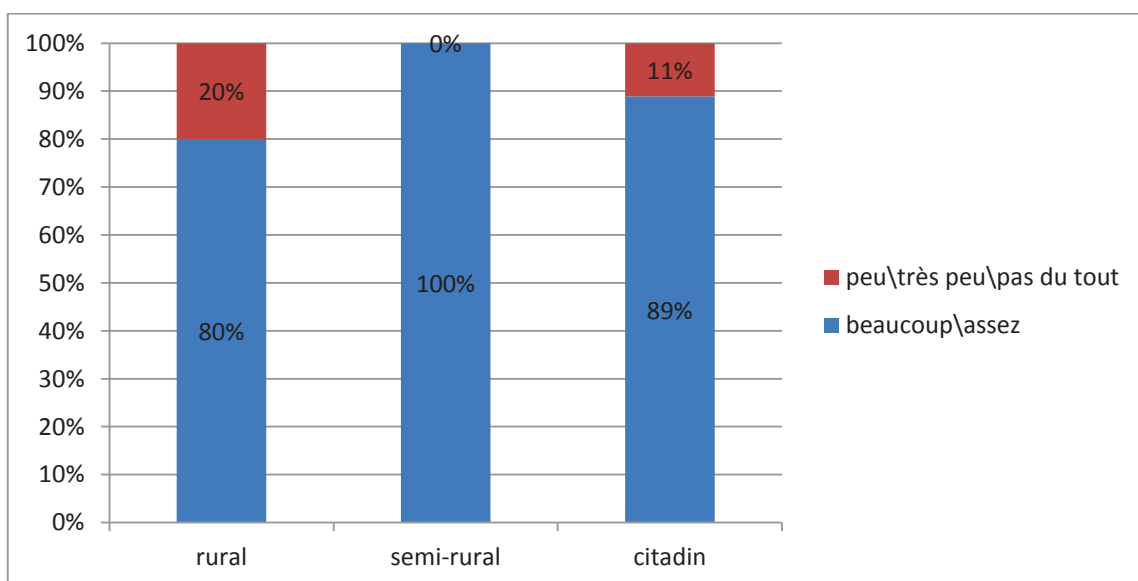
Le nombre d'années depuis l'obtention du diplôme n'était pas lié de façon significative à la connaissance de la surveillance spécifique ( $p= 0.16$  selon test de Fisher).



**Figure24. Connaissance de sa surveillance spécifique en fonction du milieu**

En milieu citadin, 76% des médecins interrogés n'avaient pas connaissance de la surveillance spécifique qu'impose ce diagnostic, 60% pour le milieu rural.

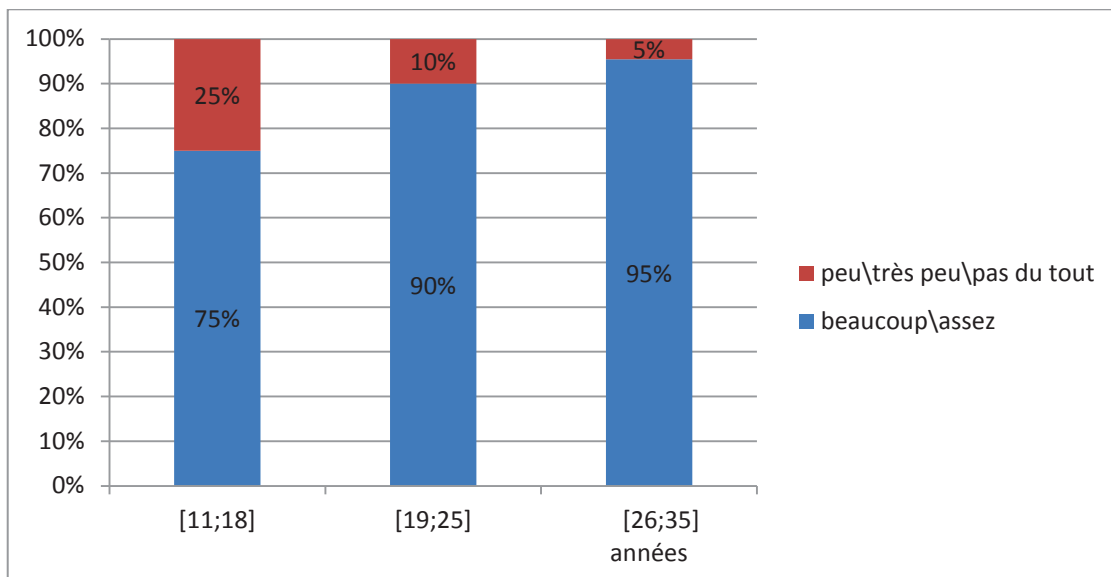
Il n'y avait pas de différence significative entre les trois milieux d'exercice et la connaissance de la surveillance spécifique ( $p= 0.05$  selon test de Fisher).



**Figure 25. Adhésion à la démarche diagnostique en fonction du milieu**

En milieu semi-rural, une majorité de médecins soit 100% adhéraient à la démarche diagnostique (degré d'utilité perçue), les chiffres étaient non négligeables pour les deux autres milieux soit 80 % d'adhésion pour le milieu rural et 89% pour le milieu citadin.

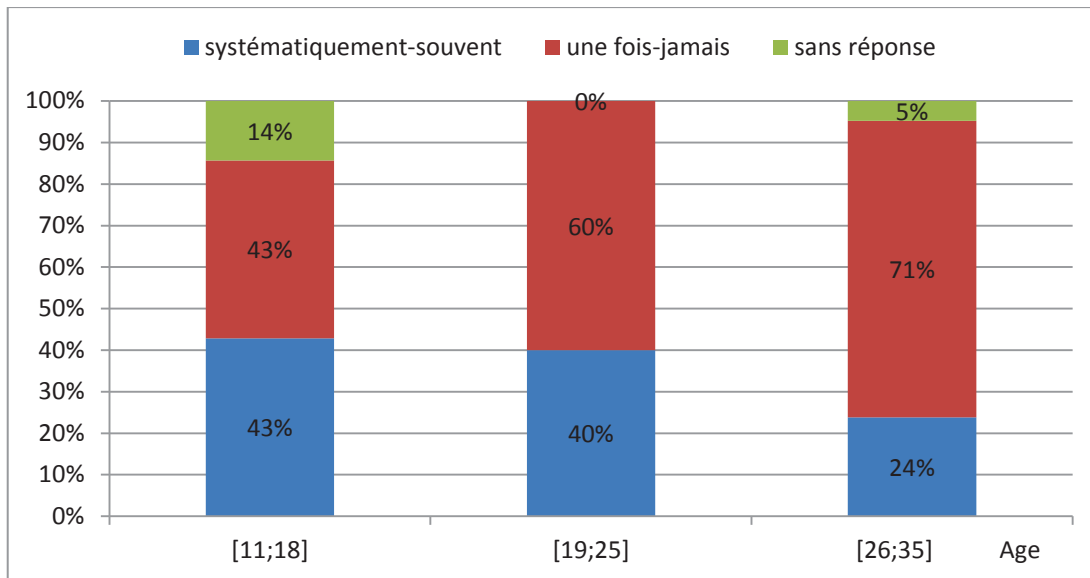
Le milieu d'exercice n'influait pas de manière significative l'adhésion à la démarche diagnostique ( $p= 0.14$  selon test de Fisher).



**Figure 26. Adhésion à la démarche diagnostique en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

Les plus anciens diplômés adhéraient à 95% à la démarche diagnostique soit le chiffre le plus important, les diplômés 11-18 ans en arrière adhérant à 75%.

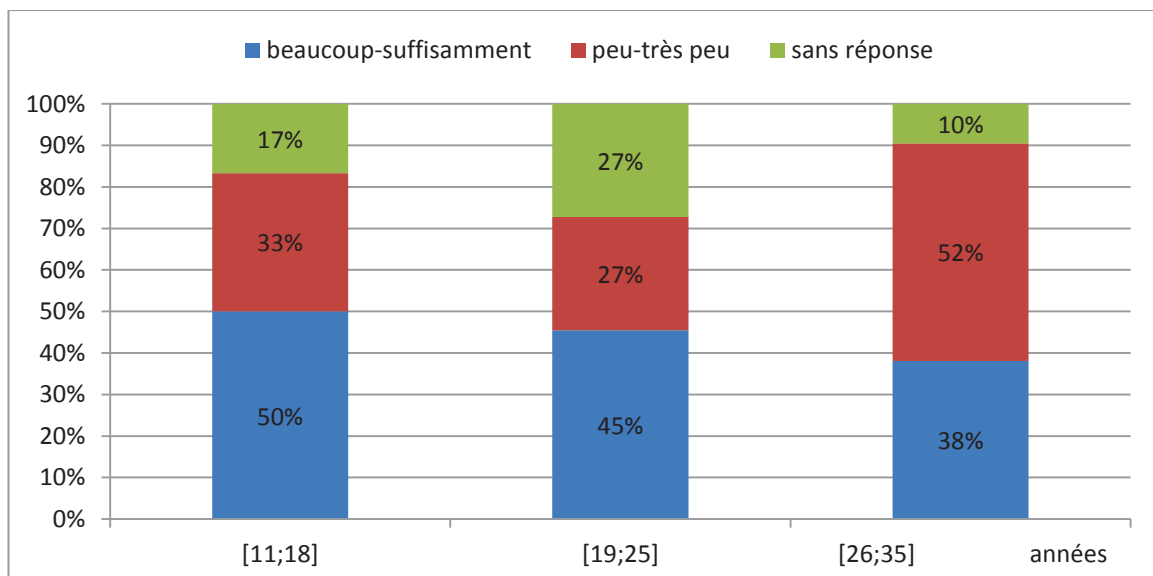
L'adhésion à la démarche diagnostique était associée de façon significative à l'année d'obtention du diplôme ( $p= 0.01$  selon test de Fisher).



**Figure 27. Implication dans le dépistage familial en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

Les anciens diplômés encourageaient de manière systématique ou souvent les patients à orienter les autres membres de leur famille vers une consultation d'oncogénétique dans seulement 24% des cas alors que les plus « jeunes » diplômés (11-18 ans en arrière) les encourageaient systématiquement ou souvent à 43%.

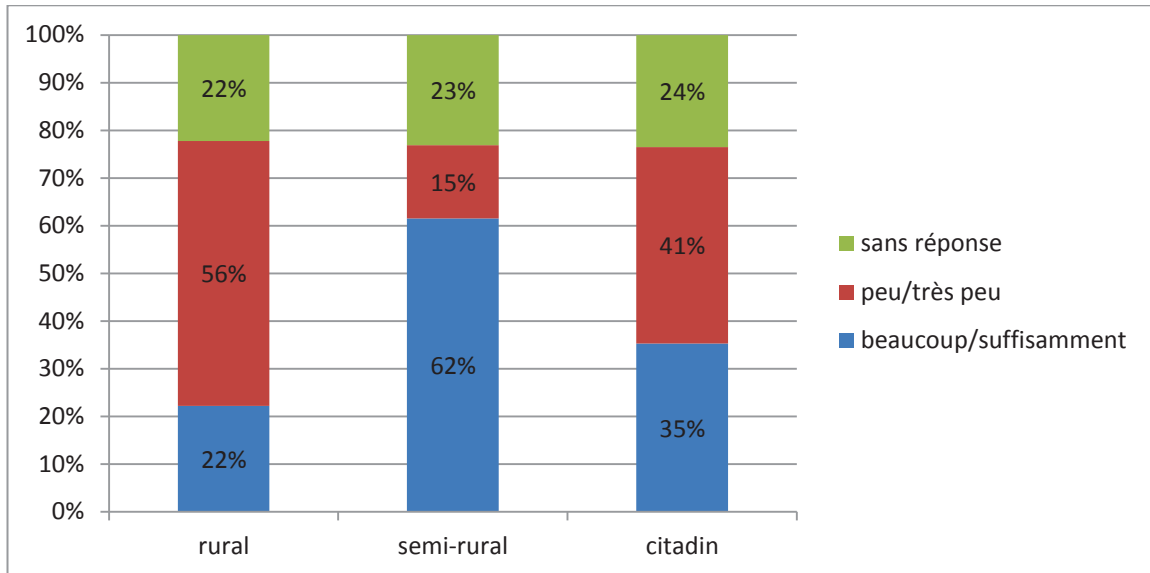
La différence entre les trois tranches d'années n'était pas significative ( $p = 0.05$  selon test de Fisher).



**Figure 28. Place réelle dans le suivi du patient en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

52% des diplômés 26-35 ans en arrière déclaraient n'être impliqués que peu ou très peu dans le suivi du patient. Les plus « jeunes » diplômés étaient beaucoup ou suffisamment impliqués à 50%.

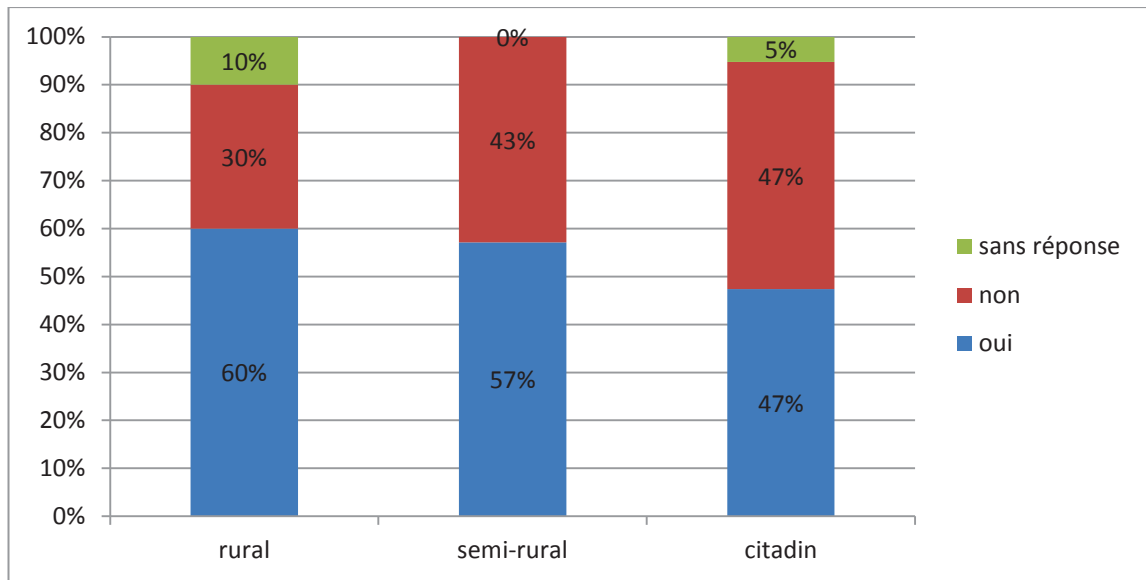
Le nombre d'années depuis l'obtention du diplôme n'était pas lié de façon significative à la place réelle du médecin traitant dans le suivi du patient.



**Figure 29. Place réelle dans le suivi en fonction du milieu**

En milieu semi-rural, 62% des omnipraticiens interrogés déclaraient être beaucoup ou suffisamment impliqués dans le suivi contre 35% en milieu citadin et 22% seulement en milieu rural.

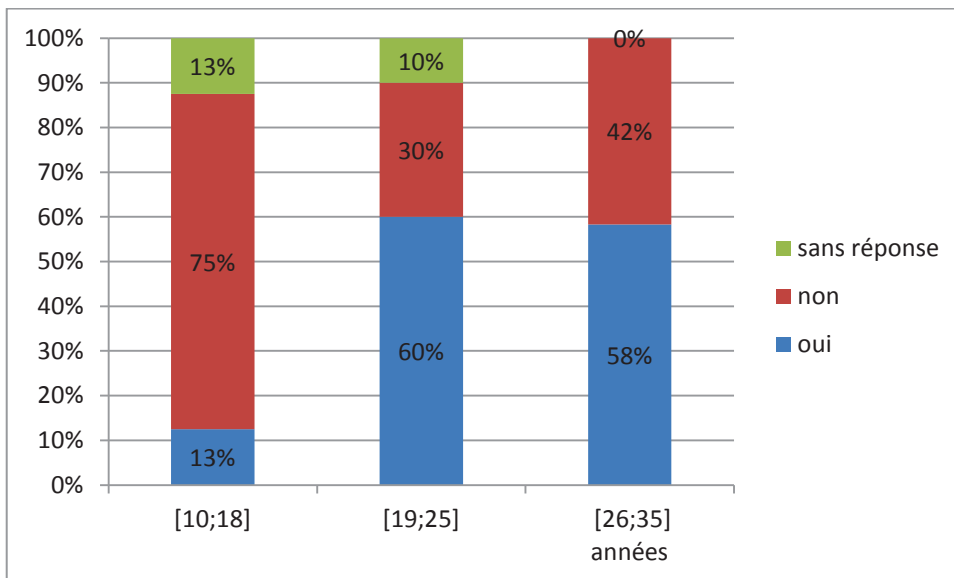
Il n'y avait pas de différence significative entre les trois milieux d'exercice et la place réelle dans le suivi.



**Figure 30. Place estimée dans le suivi en fonction du milieu**

En milieu citadin, 47% des médecins estimaient que le rôle de coordination /organisation de la surveillance leur revenait, chiffre plus important en milieu rural puisqu'ils étaient représentés à 60%.

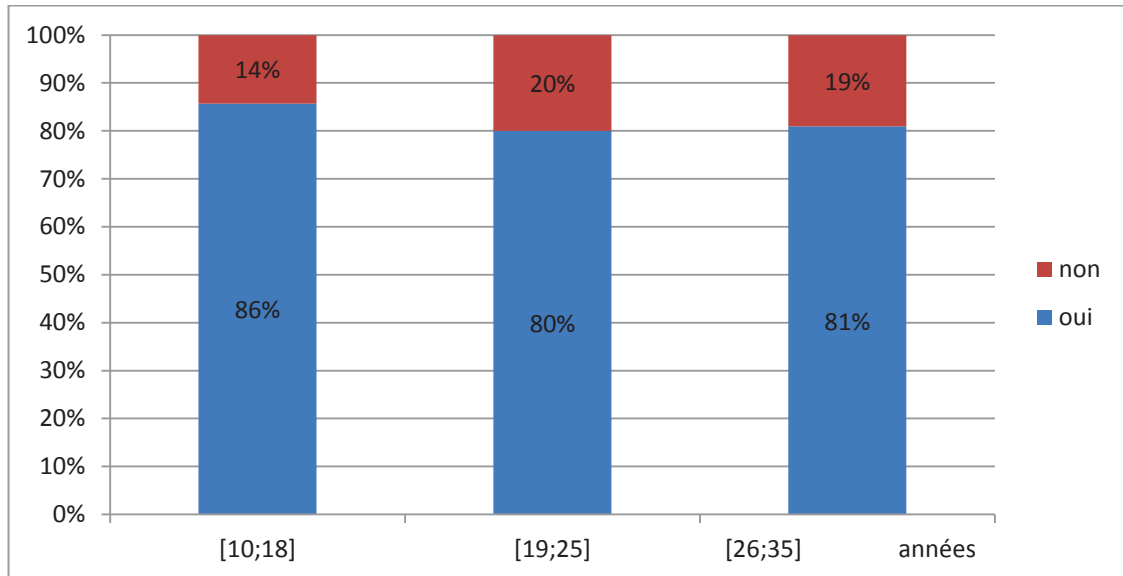
La différence n'était pas significative entre la place estimée dans le suivi et le milieu d'exercice ( $p= 0.41$  selon test de Fisher).



**Figure 31. Place estimée dans le suivi en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

Les plus jeunes diplômés estimaient à 75% des cas que le rôle de coordination /organisation de la surveillance ne leur revenait pas, chiffre moindre pour les plus anciens diplômés qui partageaient le même avis à 42%.

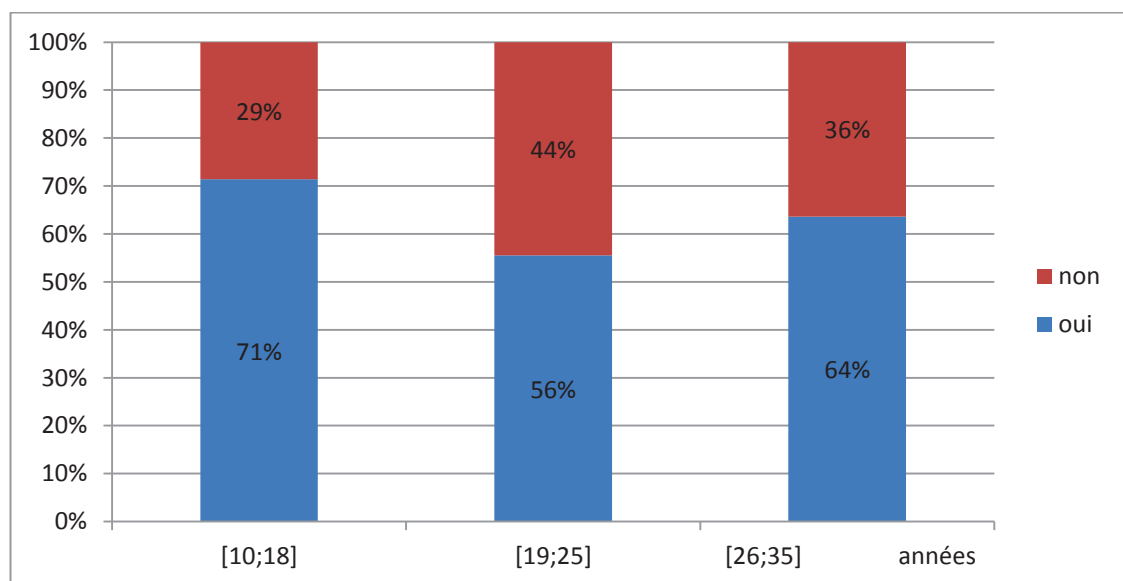
Le nombre d'années depuis l'obtention du diplôme n'était pas lié de manière significative à la place estimée du médecin traitant dans le suivi du patient ( $p= 0.44$  selon test de Fisher).



**Figure 32. Connaissance du réseau oncogénétique en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

Les chiffres obtenus sont assez similaires en ce qui concerne la connaissance du réseau oncogénétique en fonction de l'ancienneté des médecins interrogés mais tout de même une majorité de 86% pour les plus récemment diplômés.

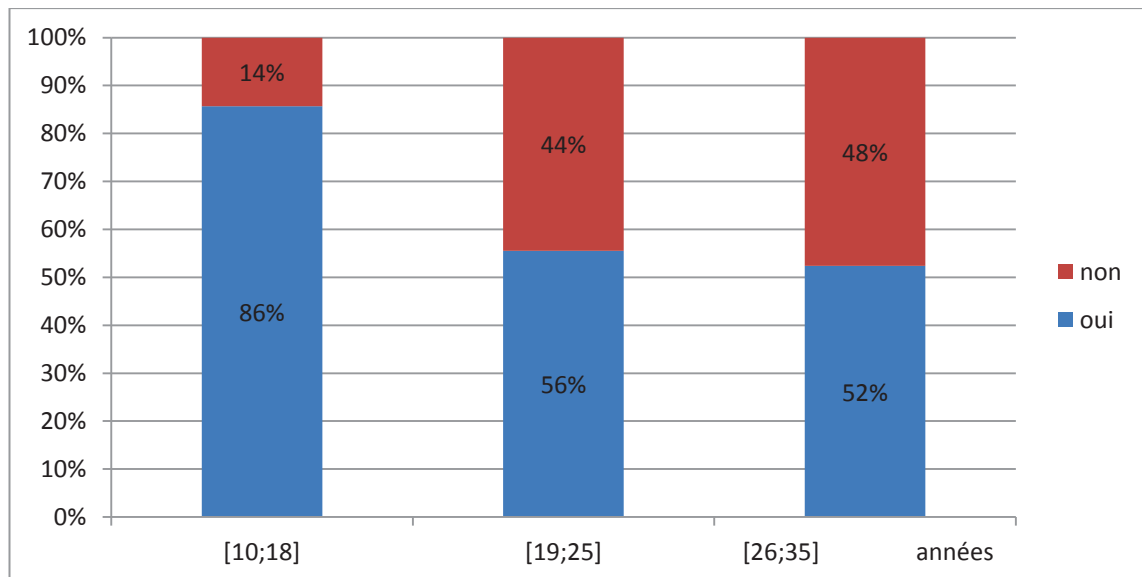
La différence entre les trois classes d'âge n'était pas significative ( $p= 0.12$  selon test de Fisher).



**Figure 33. Connaissance du syndrome de prédisposition en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

On observe un pourcentage supérieur soit 71% pour les diplômés 10-18 ans en arrière en ce qui concerne la connaissance du syndrome de prédisposition.

Le nombre d'années depuis l'obtention du diplôme n'était pas lié de façon significative au niveau de connaissance du médecin traitant sur le syndrome de prédisposition ( $p= 0.51$  selon test de Fisher).



**Figure 34. Connaissance de la démarche oncogénétique et de la possibilité de tests prédictifs dans les familles en fonction du nombre d'années depuis l'obtention du diplôme**

Il n'y avait pas de différence significative entre la connaissance de la démarche oncogénétique et la possibilité de tests prédictifs dans les familles et l'année d'obtention du diplôme ( $p=0.65$  selon test de Fisher).

## V- DISCUSSION

Le médecin généraliste est incontestablement un maillon essentiel dans la chaîne du dépistage, il est au premier plan pour recueillir les antécédents familiaux, éléments principaux dans les cancers héréditaires. Il est le « médecin de famille » et reste l'interlocuteur privilégié.

Dans notre étude, la majorité des médecins traitants ne semblait pas avoir les connaissances requises pour assurer la surveillance spécifique qu'impose ce diagnostic. Ni l'année d'obtention du diplôme, ni le milieu d'exercice ne semblent influencer de manière significative leur degré de connaissance. Par contre, plus le diagnostic est récent, plus les médecins semblent en savoir plus sur les modalités de surveillance malgré l'absence de significativité.

Parmi ceux qui étaient informés du diagnostic de leur patient, 14% déplorent un manque d'information sur la stratégie de surveillance à adopter, manque pouvant être comblé par des propositions de formation pour certains. D'après une enquête interrégionale réalisée en 2010 [4], 87% des médecins généralistes n'avaient pas suivi de formation spécifique en cancérologie depuis la fin de leurs études, la moitié par manque de temps, l'autre moitié par l'absence de formation suffisamment attractive. Pour pallier à ce manque, une formation portant plus spécifiquement sur les cancers héréditaires pourrait être mise en place au même titre que l'obligation à une formation médicale continue sur le cancer depuis le 09-08-2004, loi relative à la politique de santé publique [5]. Quelques médecins généralistes trouveraient également avantageux la mise en place d'un « carnet de bord » de surveillance spécifique de ces maladies.

De nombreuses études ont démontré l'impact positif d'une action d'éducation génétique sur les connaissances du médecin généraliste [35-36].

La société française de médecine générale a élaboré un logiciel gratuit et accessible sur internet : DEPICAN. Il apporte aux médecins généralistes à partir de données cliniques et d'interrogatoire une stratégie à mettre en place adaptée au niveau de risque de leur patient. Il a été développé dans le cadre d'une étude scientifique qui démontrait l'avantage d'un logiciel informatique dans le dépistage des cancers (six cancers référencés



au total) [37]. La mise en place de référentiels sur le dépistage individuel avec les recommandations publiées serait également intéressante.

Pour le syndrome de Lynch, une partie des patients suivaient une surveillance spécifique par coloscopie (fréquence des examens non renseignés) avant la réalisation du test prédictif. Cette proportion aurait dû être plus importante. En effet, même lorsque la mutation n'est pas identifiée, il convient de proposer une surveillance coloscopique lorsqu'il existe un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de cancer colorectal ou d'adénome colorectal avancé. Ces sujets correspondent en effet à la population estimée à « haut risque de cancer colorectal » (cf recommandations ANAES ex-HAS de 2004 sur les indications de coloscopies en population). L'âge du début de cette surveillance dépend de l'âge du cas index ayant développé un cancer colorectal, mais doit être au plus tard de 45 ans. Lorsque la mutation est clairement identifiée chez le cas index, un test négatif chez les apparentés les soustrait à une surveillance inadaptée et coûteuse, leur risque devenant celui de la population générale.

Le manque de communication entre hôpitaux et médecins traitant a déjà été pointé du doigt par de nombreuses études [4-38], état de nouveau confirmé par notre travail. En effet, 30% des médecins n'avaient pas connaissance du diagnostic génétique de leur patient (résultats définitifs non reçus), donnée non influencée de manière significative par l'identification d'un spécialiste dès le début de la prise en charge. Cependant on observe une proportion beaucoup plus faible de médecins informés pour les diagnostics les plus anciens soit 6 à 8 ans avant la date de notre étude. Cela peut s'expliquer par une amélioration de la transmission de l'information ces dernières années, pouvant être lié à l'informatisation des données comme les coordonnées du médecin de famille.

Cette enquête a mis en évidence une bonne corrélation ( $p : 0.01$ ) entre l'année d'obtention du diplôme et l'adhésion à la démarche diagnostique (degré d'utilité perçue par le médecin généraliste). En effet, les anciens diplômés déclarent une meilleure adhésion à la démarche pouvant s'expliquer par une plus longue expérience. L'âge du cas le plus jeune atteint de cancer dans la famille du patient influence également de façon significative l'adhésion à la démarche. Les médecins interrogés sont certainement marqués par l'âge inhabituellement précoce des personnes atteintes de cancer lié à ce syndrome. Dans notre cohorte de patients, les deux syndromes confondus, les cancers se manifestent environ vers 42 ans. D'après la littérature, les CCR dans le syndrome de Lynch

surviennent à un âge relativement jeune d'environ 44 ans contrairement aux tumeurs sporadiques qui apparaissent à un âge moyen de 72 ans. L'âge moyen au diagnostic des cancers du sein en cas de mutation BRCA avoisine les 45 ans tandis que dans la population générale il est de 60 ans.

Parmi les médecins n'adhérant que peu/très peu ou pas du tout à la démarche, soit 9% d'entre eux, certains comparent ce diagnostic à une « épée de Damoclès » sur la tête du patient, d'autres parlent de décompensation anxio-dépressive.

Cependant, la majorité de médecins (58%) déclare que cette démarche est perçue comme très utile par leur patient avec une satisfaction d'être informé, un soulagement.

54% des médecins estiment que ce diagnostic génère un niveau suffisant d'anxiété. Ce niveau d'anxiété ne semble pas être influencé par les antécédents familiaux même si cela serait légitime. On note des cas de décompensation anxio-dépressive avec vie familiale gâchée. Pour d'autres, l'anxiété était essentiellement ressentie dans les suites immédiates de l'annonce du diagnostic. Cette anxiété est dans certains cas amplifiée par des informations internet non rassurantes.

D'après une étude transversale canadienne réalisée sur un échantillon de 50 personnes, sur les 23 cas identifiés comme porteurs de la mutation (syndrome de Lynch), 39% des patients avec test prédictif rendu positif se sentaient déprimés suite au diagnostic [39]. Selon une autre étude, des outils d'évaluation des facteurs psychologiques tels que dépression, anxiété, détresse (lacunes dans ce domaine) devraient être mises en place dans l'intérêt des personnes ayant bénéficié de tests génétiques [40].

L'intérêt du soutien psychologique est ainsi renforcé ainsi que le rôle clé du médecin traitant. En effet, l'apaisement des patients est lié pour une grande part au savoir du médecin traitant sur le syndrome, les alternatives à leur proposer en terme de surveillance et à leur aptitude à ouvrir de ce fait une perspective d'échapper à la maladie.

Une étude menée en Angleterre démontre que la délivrance d'une information de haute qualité aux médecins était essentielle afin de les aider à favoriser un choix éclairé et fournir un soutien aux patients qui les consultent avec les requêtes concernant le dépistage [41].

Une majorité de médecins (30%) déclarent ne jamais être impliqués dans le dépistage familial ce qui reste dommageable. L'identification d'un spécialiste semble influencer mais de façon non significative cette implication. Une raison évoquée par un des médecins est que certains patients le font d'eux-mêmes. Le conseil devrait être porté au mieux par son médecin généraliste afin de mieux préparer l'apparenté, de mieux l'informer des risques à la descendance. De nombreuses études, dont une menée aux États-Unis, s'accordent à dire que le conseil du médecin traitant est l'un des déterminants les plus importants pour la participation à un dépistage [42].

Prenons l'exemple de l'homme asymptomatique appartenant à une famille dans laquelle une mutation BRCA a été identifiée. La localisation au sein et l'absence de symptôme ne motiveront en rien ce dernier à se diriger vers une consultation d'oncogénétique, encore moins ces proches. Or le risque de transmission à sa descendance féminine est de 50%. De plus, une surveillance clinique avec palpation par le médecin généraliste et autopalpation des seins leur est préconisée en raison du risque de cancer du sein masculin, une imagerie étant réalisée en cas d'apparition de symptômes ou de gynécomastie, recommandations non officielles mais proches de celles de National Comprehensive Cancer Network [43]. Le médecin traitant est le plus à même de convaincre ses patients de consulter.

Des difficultés avec les patients les plus jeunes ont été rapportées. Ils ne consultent que très peu et lorsque le diagnostic est porté, cela est souvent très mal vécu à un âge aussi jeune. Cela constitue un frein pour certains médecins malgré la précocité de l'âge au diagnostic de cancer.

Plus de la moitié des médecins déclarent n'être impliqués dans l'organisation de la surveillance spécifique qu'impose ce diagnostic que peu/très peu ou pas du tout soit respectivement à 21%, 16%, 14%. Parmi ces médecins, l'absence de correspondance avec l'hôpital est un frein certain. D'autres regrettent ce manque d'implication, de sollicitation, ce « détournement » du patient par les spécialistes le prenant en charge. Très peu de données de la littérature traitent du rôle du médecin généraliste dans le dépistage individuel contrairement au dépistage organisé. Selon une enquête barométrique INCa/BVA septembre 2010, 66% des médecins interrogés jugent leur rôle indispensable dans le dépistage organisé du CCR, 60% pour le cancer du sein [44]. Une meilleure organisation dans le cadre du dépistage organisé avec courriers mis à disposition,

relances ainsi qu'un certain niveau de médiatisation peuvent justifier cette meilleure implication. De plus, il n'existe pas à ce jour de recommandation officielle de l'HAS sur le dépistage personnalisé pour les syndromes sein /ovaire et Lynch ; certains travaux seraient en cours.

Même si cette différence n'est pas significative, on observe tout de même pour le syndrome sein/ovaire une meilleure implication. Ceci est également observé dans la littérature en ce qui concerne le dépistage de masse. En effet, une étude démontrait que, malgré un niveau de preuve élevé sur la réduction de la mortalité liée au cancer (15-20%), 93% des femmes bénéficient de la mammographie de dépistage, alors que seulement 25% des sujets dans la même tranche d'âge ont accès à des outils de dépistage du cancer colorectal [45].

42% des médecins généralistes estiment que ce n'est pas à eux d'assurer la coordination/organisation de la surveillance mais réclament une co organisation, collaboration et surtout un certain niveau d'informations de la part des spécialistes. D'autres déplorent un niveau de formation insuffisant rendant difficile la gestion de l'organisation. Une majorité de « non » s'observe chez les plus jeunes diplômés qui, du fait de leur manque d'expérience, peuvent estimer de meilleure qualité le suivi fait par un spécialiste, et de plus éprouveraient plus de difficultés face à la charge de travail imposée dans un cabinet.

74% des médecins déclarent connaître l'existence de consultations d'oncogénétique mais selon certains généralistes plus particulièrement dans le cadre des maladies orphelines. Ceci explique un pourcentage faible de « oui » sur la connaissance du syndrome avant que le diagnostic soit porté chez le patient ainsi que sur la connaissance de la démarche oncogénétique et la possibilité de tests prédictifs. Ces deux derniers domaines semblent mieux maîtrisés par les plus jeunes diplômés malgré l'absence de significativité. Ces résultats ne sont pas surprenants étant donné la récente expansion de l'oncogénétique.

En Ontario, un projet « éducation génétique » basé sur la mise en place d'un atelier interactif d'une journée complète ainsi que de modules pédagogiques PowerPoint avec notes de conférenciers référencés sur les maladies génétiques : cancer héréditaire du sein et de l'ovaire, cancer héréditaire colorectal... a vu le jour.

Cette étude a démontré qu'en fournissant des informations génétiques pertinentes dans un environnement d'apprentissage interactif, on notait une amélioration de la connaissance et de la confiance des médecins généralistes face à un besoin évident d'éducation génétique [36].

Nous terminons ce chapitre par les limites et biais de notre travail. En effet, comme un grand nombre d'études, celle-ci présente des biais qui sont les suivants :

Seulement 2/3 des médecins généralistes interrogés ont répondu, de ce fait très peu de résultats se sont révélés significatifs. Elargir l'étude à un plus grand nombre de médecins pourrait s'avérer intéressant.

Mes données ne correspondent qu'au travail d'une équipe d'oncogénétique, il serait intéressant d'étendre ce travail à d'autres régions françaises où les médecins sont peut-être mieux (ou moins bien) informés.

Mon échantillon était constitué d'une très nette majorité d'hommes (12% de femmes). Selon les statistiques de 2010, les femmes dans la médecine générale sont représentées à 40.3% (source Eco-santé France).

Pour estimer le niveau d'anxiété des patients, seuls les propos des médecins à l'état « brut » ont été pris en compte, aucune échelle d'évaluation n'a été utilisée.

## VI- CONCLUSION

Deux points défailants ont été révélés par ce travail. Tout d'abord, la transmission des informations aux omnipraticiens de la part des confrères spécialistes, le médecin traitant est le pilier incontestable de la médecine de prévention ; les spécialistes ne doivent pas avoir l'exclusivité de la prise en charge de ces patients à haut risque génétique. Une coopération reste essentielle, dans l'intérêt du patient.

D'autre part les connaissances globales des médecins généralistes sont insuffisantes pour prétendre à une prise en charge optimale des patients prédisposés génétiquement aux cancers.

Ces lacunes limitent l'implication du médecin traitant dans le suivi du patient malgré la volonté d'une majorité d'entre eux et leur position au premier plan pour recueillir les antécédents familiaux, élément clé dans les cancers héréditaires.

Un encadrement par des textes officiels comme pour le dépistage organisé s'avère nécessaire. En effet d'après l'arrêté du 29 septembre 2006, le médecin généraliste tient un rôle central et doit être tenu informé de toutes les modalités concernant le dépistage organisé afin de transmettre à son tour une information de qualité aux patients et ainsi favoriser leur adhésion. Des formations leur sont également proposées avec des outils approuvés par l'INCa [13]. Au même titre, des cours portant spécifiquement sur les cancers héréditaires devraient être mis en place à l'attention des médecins généralistes, ils pourraient prendre la forme de modules interactifs... Des formations organisées par d'autres médecins généralistes contribueraient à combler certains vides. En effet, ayant les mêmes préoccupations, des confrères de la même spécialité sont les mieux placés pour répondre à leurs attentes. La mise en place de recommandations serait souhaitable.

La proportion de cancers héréditaires peut paraître marginale dans certaines patientèles mais cela ne doit pas limiter l'investissement du médecin de famille ; bien au contraire, ces situations rares n'alourdiraient pas significativement la charge de travail au cabinet. La place de certains médecins généralistes est souvent sous-estimée dans cette prise en charge individualisée, fait dommageable d'autant plus qu'une baisse de la morbi-mortalité est bien établie. De plus, la médiatisation des cancers du sein d'origine

génétique par le biais d'une célébrité telle qu'Angelina Jolie contribuant à la levée d'un tabou risque de susciter beaucoup d'interrogations chez un certain nombre de femmes qui se présenteront dans un premier temps chez leur médecin généraliste.

L'un des objectifs de cette étude va dans le même sens qu'un projet en cours des pouvoirs publics avec le plan cancer 2009-2013 (cf annexe) [46] qui est de favoriser une meilleure implication des médecins traitants à travers la mise en place d'actions et recommandations au bénéfice des personnes à risque.

# **ANNEXE I**

## **Références bibliographiques**

1. La situation du cancer en France en 2010. Collection Rapports et synthèses, ouvrage collectif édité par l'institut national du cancer, Boulogne-Billancourt, novembre 2010.

Disponible sur : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

2. Sobol H. Prédispositions génétiques au cancer.

Disponible sur :

[www.collegegenetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genformclin/gencancer.html](http://www.collegegenetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genformclin/gencancer.html)

3. Tardieu E, Thiry-Bour C, Devaux C. Place du médecin généraliste dans le traitement du cancer en Champagne-Ardenne. Bull Cancer 2012 ; 99:557-62.doi

:10.1684/bdc.2012.1574

Nguyen TD, Vincent P, Lamberth F. Perspectives en cancérologie pour les médecins généralistes : enquête interrégionale 2010. Bull Cancer 2011 ; 98 :1143-52.doi

:10.1684/bdc.2011.1450

4. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. JORF 2009 ; 167 :12184-244 [texte n°1]

5. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Journal officiel de la République française Août 2004 Disponible sur :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000625158&dateTexte=&categorieLien=id>

6. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF 2004 ; 185 :14277



7. G. Jeanblanc, M. Michel, C. Rumeau-Pichon et al. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. HAS Avril 2011 ; 53 p.

Disponible sur :

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201105/note\\_de\\_cadrage\\_depistage\\_du\\_cancer\\_du\\_sein\\_identification\\_des\\_femmes\\_a\\_haut\\_risque\\_et\\_modalites\\_de\\_depistag.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201105/note_de_cadrage_depistage_du_cancer_du_sein_identification_des_femmes_a_haut_risque_et_modalites_de_depistag.pdf)

8. Institut de veille sanitaire, Hill,C, Doyon,F, Moussanif,A. Evolution de la mortalité par cancer en France de 1950-2006. Saint Maurice: INVS; 2009

Disponible sur :

[http://www.invs.sante.fr/publications/2009/evolution\\_mortalite\\_cancer\\_france\\_1950\\_2006/rapp\\_sci\\_cancer\\_mortalite\\_web.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/evolution_mortalite_cancer_france_1950_2006/rapp_sci_cancer_mortalite_web.pdf)

10. Lynch HT, Silva E, Snyder C. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. Breast J 2008; 14:3-13

11. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi31-4.

12. D. Lastier, E. Salines, A. Danzon

Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2007-2008, évolutions depuis 2004. InVS Mai 2011 ; 12 p. ISSN : 1956-6964 – ISBN : 978-2-11-099236-9 – ISBN-NET : 978-2-11-128238

Disponible sur :

<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-etsyntheses/maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Programme-de-depistage-du-cancer-dusein-en-France-resultats-2007-2008-evolutions-depuis-2004>

13. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistages des cancers.

Journal Officiel de la République Française Décembre 2006

Disponible sur :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000460656&dateTexte=&categorieLien=id>.

14. Institut national du cancer. Dépistage du cancer du sein. Schéma simplifié des conduites à tenir en fonction du niveau de risque. Boulogne Billancourt : INCa; 2010.

15. Tesson Florence. Dépistage des cancers gynécologiques chez les femmes médecins. Thèse de doctorat en médecine année 2013. Université Pierre et Marie Curie Paris 6.

16. Institut national du cancer. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Boulogne Billancourt : INCa; 2009.

17. Sabourin J.C. Les cancers héréditaires de la sphère gynécologique vus par le pathologiste. Annales de pathologies(2010) 30S, S88-S89

18. De Pauw A, Jolissaint L, Fréneaux P. Les formes héréditaires des cancers de l'ovaire. Bull Cancer 2012 ; 99 :453-62.doi10.1684/bdc.2012.1544

19. Wilson JMG, Jungner G. The principles and practice of screening for disease. OMS. Genève, 1968

20. Ramus SJ, Gayther SA.The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer.Mol Oncol 2009;3:138-50

21. Eisinger F,Bressac B,Castaigne D et al.Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire(mise à jour 2004).Bull cancer 2004;91:219-37

22. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Recommandations professionnelles. Institut National du Cancer(INCa)

Disponible sur <http://www.e-cancer.fr>

23. Guide HAS Cancer colorectal. Janvier 2012

Disponible sur [www.has.fr](http://www.has.fr)

24. Lynch HT, de la Chapelle A.Hereditary colorectal cancer. N Engl.J. Med 2003;348 :919-32

25. Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I. Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutation. Br J Cancer 2000,83:1643-1645
26. InVs. Evaluation épidémiologique du dépistage organisé du CCR en France. Résultats 2009-2010
27. ANAES, Recommandations pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse, indication en dehors du dépistage en population, avril 2004
28. Schischmanoff P.O., Lagorce C. et al, Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) Diagnostic et prise en charge : Utilisation pratique de la génétique dans la prise en charge des adénocarcinomes coliques = Use of genetics in the management of adenocarcinomas of the colon. Gastroentérologie clinique et biologique, 2005. 29 (10) : p. 1028-1034.
29. Saurin J-C., Recherche systématique du syndrome HNPCC dans une population générale de cancers colorectaux. Cancérologie digestive, 2006, suppl. à la lettre du CREGG.
30. Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR dans le syndrome de Lynch  
  
Disponible sur  
  
[http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/pec\\_risque\\_colorectal\\_endometrial.pdf](http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/pec_risque_colorectal_endometrial.pdf)  
  
Institut national du cancer 2009
31. Olschwang S, Eisinger F ; Analyse des gènes du MMR dans le syndrome de Lynch. Cancérologie digestive vol.2 n°2-2010-104-110 10.4267/2042/32416
32. Bonaiti B, Alarcon F, Bonadona V et al. A new scoring system for the diagnosis of BRCA ½ associated breast-ovarian cancer predisposition. Bull cancer 2011; 98:779-95
33. Bonaiti-Pellie C, Andrieu N, Arveux P et al. Oncogénétique : estimation des besoins de la population en France pour les dix ans à venir. Bull Cancer 2009 ; 96 :875-900
34. Umar A, Boland CR, Terdiman JP and al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96:261-268

35. Bethea J, Qureshi N ,Drury N. The impact of genetic outreach education and support to primary care on practitioner's confidence and competence in dealing with familial cancers. *Community Genet.* 2008;11(5):289-94. doi: 10.1159/000121400.

36. June C Caroll, MD,Andrea L Rideout, MS, Brenda J. Wilson. Genetic education for primary care providers. Improving attitudes, knowledge and confidence. *Canadian Family Physician* Decembre 2009 vol 55 n°12 e 92-e 99

37. Dépican (dépistage informatisé des cancers)

Disponible sur : <http://www.sfm.org/>

38. Denis B, Schon G, Ruetsch M, Grall JC et al. Dépistage des cancers: auto-évaluation des dossiers médicaux de 37 médecins généralistes .*Presse Med* 2007;36(2 Pt 1):217-23.

39. Esplen M.J., Madlensky L., Butler K. et al., Motivations and psychological impact of genetic testing for HNPCC. *American journal of medical genetics*, 2001. 103(1) : p. 9-15.

40. Vadaparampil S.; Ropka M.; Stefanek M. et al.Measurement of psychological factors associated with genetic testing for hereditary breast, ovarian and colon cancers. *Family Cancer*, 2005. 4 (2): p. 195-206.

41. Chris Woodrow, Linda Rozmovits, Paul Hewitson, and al. Bowel cancer screening in England: a qualitative study of GPs' attitudes and information needs.*BMC Fam Pract.* 2006; 7: 53. Published online 2006 September 18. doi: 10.1186/1471-2296-7-53

42. Jensen LF, Mukai TO, Andersen B and al. The association between general practitioner attitudes towards breast cancer screening and women's screening participation. *BMC Cancer* 2012, 12:254

Disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/254>

43. Brachot-Simeonova I, Morin G, Gillaux C et al. Quelle prise en charge pour les hommes asymptomatiques, porteurs d'une mutation du gène BRCA 1ou 2 ? Résultat d'une enquête de pratique auprès des centres d'oncogénétique français. *Bull Cancer* 2012 ; 99 :417-23 doi : 10.1684/bdc.2012.1552

44. Médecins généralistes et dépistage des cancers. Enquête barométrique INCA/BVA Septembre 2010.

Disponible sur :

[http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/9400-medecins-generalistes-et-depistage-des-cancers](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9400-medecins-generalistes-et-depistage-des-cancers)

45. Eisinger François, Jean-Yves Blay, Jean- François Morère and al. 2008. "Cancer Screening in France: Subjects' and Physicians' Attitudes." *Cancer Causes and Control* Vol. 19(4): 431-434.

46. Ministère de la santé et des sports, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan cancer 2009-2013. Boulogne Billancourt: INCa; 2009.

Disponible sur :

[http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_cancer\\_2009-2013.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_cancer_2009-2013.pdf)

## ANNEXE II

Berrached Fatima

Mail : XXXXXXXXX@gmail.com

Tel: XX.XX.XX.XX.XX

Cher Confrère,

Vous êtes le médecin traitant de ...

Ce patient a été vu en consultation d'oncogénétique et a été identifié comme porteur d'une mutation génétique lui conférant une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire, lié à une mutation d'un gène BRCA. Cette prédisposition nécessite un suivi et une prise en charge adaptés.

Dans le cadre de mon travail de thèse, je vous adresse ce questionnaire afin de mieux évaluer le rôle du médecin traitant dans la prise en charge de ce type de prédisposition.

J'attends avec impatience vos réponses indispensables pour la suite de mon travail et vous remercie du temps que vous m'accordez.

1. Etiez-vous informé que votre patient était porteur de ce syndrome de prédisposition génétique ?

Oui  Non

2. Estimez-vous avoir reçu des informations claires sur la surveillance spécifique qu'impose ce diagnostic ?

Beaucoup

Assez

Peu

Très peu

- Pas du tout
- Sans réponse

Commentaires éventuels :

.....  
.....  
.....  
....

3. Estimez-vous que ce diagnostic est utile pour votre patient ?

- Beaucoup
- Assez
- Peu
- Très peu
- Pas du tout
- Sans réponse

Commentaires éventuels :

.....  
.....  
.....  
....

4. Pensez-vous que votre patient estime que la connaissance de ce diagnostic chez lui est plutôt utile, ou plutôt délétère?

- Très utile
- Assez utile
- Plutôt délétère
- Très délétère
- Sans réponse
- Commentaires éventuels :

.....  
.....  
.....  
.....

5. Estimez-vous que la connaissance de ce diagnostic génère une anxiété excessive chez votre patient ?

- Beaucoup
- Assez
- Peu
- Très peu
- Pas du tout
- Sans réponse

Commentaires éventuels :

.....  
.....  
.....  
.....



6. Avez-vous déjà encouragé votre patient à orienter vers une consultation oncogénétique les autres membres de sa famille afin qu'ils soient eux-mêmes dépistés sur le plan génétique ?

- Oui, systématiquement
- Oui, souvent
- Oui, une fois
- Jamais
- Sans réponse

Commentaires éventuels :

.....

.....

.....

7. Etes-vous impliqué dans l'organisation de la surveillance spécifique qu'impose cette prédisposition chez votre patient(e) ?

- Beaucoup
- Suffisamment
- Peu
- Très peu
- Sans réponse

Commentaires éventuels :

.....

.....

.....

8. Qui coordonne cette surveillance ?

Vous

Le spécialiste (préciser lequel, sans donner son nom : gastro-entérologue, gynécologue) : .....

Le patient lui-même

Autre :.....

9. Quelle que soit votre réponse à la question précédente, estimez-vous que ce soit à vous d'assurer cette coordination et/ou l'organisation de cette surveillance ?

Oui

Non

10. Quel(s) type(s) de difficultés avez-vous rencontré ou prévoyez-vous dans la réalisation de cette surveillance ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

11. Connaissez-vous l'existence des consultations d'oncogénétique ?

Oui

Non

12. D'une façon générale, connaissiez-vous l'existence de ce syndrome de prédisposition, avant que le diagnostic soit porté chez votre patient ?

- Oui
- Non

13. Connaissiez-vous la démarche oncogénétique et la possibilité de tests prédictifs dans les familles ?

- Oui
- Non

## ANNEXE III

### Plan cancer 2009-2013

Le plan cancer 2009-2013 a émis le souhait que à côté des programmes organisés visant des personnes à risque moyen, des actions et recommandations soient développées pour prendre en compte des « risques aggravés ou des susceptibilités particulières », lorsque les moyens de dépistage et les bénéfices attendus le permettent. L'action 14.3 (« Favoriser l'accès aux examens adaptés aux niveaux de risque »), pilotée par l'INCa en partenariat avec les acteurs concernés, prévoit d'élaborer et de diffuser des recommandations visant à améliorer les conditions de dépistage des personnes à risque élevé et très élevé et à favoriser l'accès aux stratégies de dépistage adaptées et l'adhésion de la population concernée. Elle prévoit également d'informer sur les niveaux de risque et de former les professionnels de santé à mieux orienter les personnes à risque élevé et très élevé en précisant notamment les modalités d'accès aux consultations d'oncogénétique. L'action 16.1 (« Augmenter l'implication des médecins traitants dans les dispositifs de programmes nationaux de dépistage organisé des cancers »), également pilotée par l'INCa en partenariat avec les acteurs concernés, prévoit de mettre à disposition des médecins traitants des outils de formation, d'information et d'inclusion dans les programmes de dépistage. Ces outils doivent permettre aux médecins généralistes de proposer une stratégie de détection précoce et de dépistage adaptée à chaque niveau de risque et les aider à l'inclusion dans les programmes de dépistage des personnes ciblées. La mesure 23 vise à développer des prises en charge spécifiques pour les personnes porteuses de prédisposition génétique.

## LISTE DES ABREVIATIONS

|              |  |
|--------------|--|
| <b>ACR</b>   | American College of Radiology                            |
| <b>ADN</b>   | Acide DesoxyriboNucléique                                |
| <b>ANAES</b> | Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé |
| <b>BRCA</b>  | BReast CAncer  |
| <b>CCR</b>   | Cancer Colorectal  |
| <b>CHU</b>   | Centre Hospitalier Universitaire                         |
| <b>HAS</b>   | Haute Autorité de Santé                                  |
| <b>HNPCC</b> | Human Non Polyposis Colorectal Cancer                    |
| <b>INCa</b>  | Institut National du Cancer                              |
| <b>IRM</b>   | Imagerie par Résonance Magnétique                        |
| <b>MMR</b>   | MisMatch Repair  |
| <b>PAF</b>   | Polypose Adénomateuse Familiale                          |

Une enquête rétrospective a été réalisée auprès de soixante médecins généralistes sélectionnés par tirage au sort. Elle portait sur la place du médecin généraliste dans la prise en charge des personnes génétiquement prédisposées aux cancers héréditaires (syndrome de Lynch et syndrome du cancer sein/ovaire). 30% des omnipraticiens n'avaient pas connaissance que leur patient était porteur du syndrome. En ce qui concerne la surveillance spécifique, 40% ne la connaissaient que peu ou très peu, 30% pas du tout. Une majorité des médecins généralistes soit 73% adhérait à la démarche oncogénétique. 58% estimaient que la connaissance de ce diagnostic était jugée par leur patient comme très utile avec une satisfaction d'être informé, un soulagement. Pour 53% d'entre eux, la coordination/organisation de la surveillance doit tenir du rôle du médecin traitant pourtant seulement 19% déclaraient y être « beaucoup » impliqués. Certaines réponses des médecins ont été corrélées aux variables suivantes : temps écoulé depuis le diagnostic, identification d'un spécialiste dès le début de la prise en charge, nombre de personnes atteintes de cancer dans la famille du patient avec âge du cas le plus jeune. Très peu de résultats se sont avérés significatifs du fait du faible effectif d'où l'intérêt d'élargir l'étude à un plus grand nombre de médecins. On retiendra le manque de transmission des informations aux médecins généralistes de la part des confrères spécialistes ainsi qu'un niveau de connaissance insuffisant dans le domaine des cancers héréditaires, d'où l'intérêt d'une formation plus spécifique. Des textes officiels précisant mieux le rôle du médecin traitant contribueraient à une meilleure implication.

---

**Discipline administrative** : Médecine générale

---

**Mots-clés** : Enquête rétrospective, cancers héréditaires, surveillance spécifique, démarche oncogénétique, confrères spécialistes, textes officiels

---

Faculté de médecine de Rouen – 22 boulevard Gambetta – 76183 ROUEN Cedex – France

---

**Directeur de thèse** : Docteur VIDAL Marc