



HAL
open science

Les variants de signification indéterminée des gènes de prédisposition au cancer du sein et de l’ovaire : enquête concernant les pratiques des gynécologues et des généticiens

Anna Lamotte

► **To cite this version:**

Anna Lamotte. Les variants de signification indéterminée des gènes de prédisposition au cancer du sein et de l’ovaire : enquête concernant les pratiques des gynécologues et des généticiens. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02307661

HAL Id: dumas-02307661

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02307661>

Submitted on 7 Oct 2019

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**LES VARIANTS DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE DES GÈNES
DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE :
ENQUÊTE CONCERNANT LES PRATIQUES DES GYNÉCOLOGUES ET DES GÉNÉTICIENS**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Anna LAMOTTE [Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 27/09/2019 DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Madame le Professeur Dominique LEROUX

Membres : Madame le Professeur Pascale HOFFMANN

Monsieur le Professeur Didier RIETHMULLER

Madame le Docteur Anne-Cécile PHILIPPE (Directrice de thèse)

Madame le Docteur Clémentine LEGRAND

Madame le Docteur Catherine NOGUES

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETIERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Aux membres du jury :

Pr LEROUX : Veuillez accepter mes sincères remerciements pour votre encadrement tout au long de ce travail et pour avoir accepté de présider ce jury.

Pr HOFFMANN : Merci Pascale pour votre présence dès mes premiers pas en gynécologie-obstétrique. Pour votre regard sur les femmes et la médecine. Pour les idéaux que vous portez et vos convictions profondes.

Pr RIETHMULLER : Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'être présent dans ce jury. Qu'il marque le début d'une collaboration que j'espère enrichissante et fructueuse.

Dr NOGUES : Je vous remercie de l'aide apportée à la diffusion du questionnaire via le Groupe Génétique et Cancer. Merci également pour le travail que vous effectuez, en tant que présidente de ce groupe, pour tous les référentiels qui sont des outils précieux et qui m'ont énormément aidé dans ma rédaction. Merci de me faire l'honneur de venir participer au jury de cette thèse.

Dr LEGRAND : Merci pour ta relecture et ton regard bienveillant. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Dr PHILIPPE : Anne-Cécile, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour ton soutien, ta disponibilité infaillibles et tes relectures minutieuses. Pour ta pratique de la médecine, avec humanité et rigueur, tu es un exemple. J'espère pouvoir continuer à exercer, observer et apprendre à tes côtés.

Concernant ce travail : je remercie le Dr Bidart, et Magalie Peysselon pour leurs explications, mais également le Dr Bonadona pour ses avis éclairés.

Je veux témoigner toute ma reconnaissance aux professionnels que j'ai croisés et qui ont eu à cœur de transmettre leur savoir et leur expérience durant mon internat, chacun à leur manière, et selon leur sensibilité.

◆ Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Grenoble et à son équipe : pour votre professionnalisme et votre disponibilité qui m'ont appris à évoluer en niveau 3. Au Dr Equy pour son sang-froid et sa pédagogie à toute épreuve, au Dr Thong Vanh pour son enthousiasme communicatif, au Dr Guigue pour ses conseils d'obstétricienne et de maman, au Dr Coston pour être toujours là dans les prises de décision difficile, au Dr Dunand pour son intelligence et son humour (et pour toutes les gardes dans la bonne humeur, malgré les voleurs de choucroute), au Dr Gueniffey qui a sauvé mon mémoire de DU d'écho, au Dr Istasse pour sa douceur et sa science vétérinaire, au Dr Michy de m'avoir accordé sa confiance au bloc opératoire et au Dr Reboux que j'espère continuer à découvrir pendant mon clinicat. Merci également au Dr Brouillet pour son encadrement durant mon année recherche.

Je remercie toutes les sages-femmes qui m'ont tellement aidée et appris. Spéciale dédicace à ma brochette Virginie et Audrey. A Po maître d'écho. Sans oublier les IBODEs, auxiliaires de puériculture, infirmières, secrétaires, brancardiers, ASH qui sont des collègues si précieux au quotidien. Je suis très heureuse de vous retrouver en novembre.

◆ Service de Gynécologie-Obstétrique de la Clinique Mutualiste : qui m'a vu grandir depuis mon premier semestre et qui s'est toujours occupé de moi (et de Myrtille) quand j'en avais besoin. Au Dr Eyriey pour son sens de la citation et pour sa présence dans les moments difficiles..., au Dr Reynaud et Coulon pour leur art du forceps, au Dr Fize et ses leçons de chirurgies vaginales. Au Dr Chatrian pour sa justesse et la taille de son cœur, au Dr Veran pour

son idéalisme et les discussions qui font du bien. Au Dr Ioan, au Dr Jacquet et au Dr Vidal pour leur patience et leurs anecdotes croustillantes.

Et surtout un grand merci aux sages-femmes qui m'ont patiemment expliqué l'accouchement physiologique et naturel en premier semestre, ont permis à mes sensations de mécanique obstétricale de naître, et m'ont sensibilisée à l'accompagnement des mères avec pudeur et respect en salle d'accouchement. Je remercie plus particulièrement : Marie-Catherine et Joëlle, Marion pour son accompagnement, Amélie (pour ses aiguilles au creux de la vague) et Amélie (pour l'hypnose... j'ai dormis là non ?!). Merci à Aurel, Nouche et Alexandra équipe inséparable (et presque inépuisable).

◆ Service de Gynécologie Obstétrique de Chambéry : pour l'apprentissage de la rigueur. Particulièrement aux Dr Cabaud et Deyrolle.

◆ Service d'urologie d'Annecy : aux Dr Skowron, Valignat et Gignoux pour leurs leçons de chirurgie, véritables catalyseurs et leur bonne humeur au quotidien.

◆ Service de chirurgie digestive de la Clinique Mutualiste : merci au Dr Voirin pour ses leçons d'anatomie-opératoire, au Dr Stenard pour son sens de la pédagogie et son humour à toutes épreuves, au Dr Putinier et au Dr Gabelle pour leur gentillesse.

◆ Service de radiothérapie : merci au Pr Balosso pour son accueil bienveillant dans le service et merci au Dr Isabelle Gabelle-Flandin de m'avoir prise sous son aile et fait découvrir l'onco-gynéco-radiothérapie. Merci à tous les manip' qui m'ont sauvée plus d'une fois.

◆ Et enfin, au service de Gynécologie et de Sénologie du Centre Léon Bérard à Lyon : au Dr Chopin pour m'avoir ouvert les portes du service et pour ses conseils, au Dr Faure pour sa pédagogie et sa rigueur intellectuelle, son soutien dans les moments difficiles et la relecture de ma thèse. Au Dr Klingler pour les phrases qui claquent, et au Dr Dammacco pour sa bonne

humeur. Au Dr Beurrier toujours zen, au Dr Mouttet toujours disponible et au Dr El Hajj. Ça a été un réel plaisir de terminer mon internat à vos côtés.

A mes co-internes (et presque chronologiquement) : Candice pour ce premier semestre de rigolades, Anastasia, Fabien, Julie, Chloé, Marion, Maryline et PA pour m'avoir chapeauté et aussi pour nos soirées. Mon JB pour son humour tout en finesse. A Clémence (mon bébé Cléclé), Charlotte, Clara, et Davy pour les baignades et les soirées (sonores) à l'internat. A Matthieu et Nico grands frères chirurgiens. A Vérane, Andréa et nos quenelles. Cécile et Cécilia qui traitent (presque parfaitement) le signal et à nos moments de solitudes. Sophie et Laura, pour leur disponibilité/gentillesse quand j'étais asthénique puis contractile. Julia et Stefan mes co-parents-internes. Les poussins : Loulou, Marion, Elia, Florence et Maureen. L'équipe Lyonnaise : Damien (vrai ou faux ?), Camille, Lauriane et Alix. Et tous les autres que j'ai croisés et qui ont partagés ces longues années : Célia (et nos coups de fil râleurs), Manon, Meryam, Dédé, AnnePo, Alienor, Charles... et tous ceux que j'oublie.

A mes compagnons d'externat agités du bocal, en soirée et en vadrouille aux quatre vents : Sarounette, Poipoi, Robich, Fif, Martou, Jas, PA, Raph, Ivanna. A Eve et Marin mes collocoeurs. Au Dr Wroblewski pour m'avoir accueillie dans son service quand j'étais encore au lycée et avoir créé une vocation.

A ma famille pour son soutien indéfectible depuis toujours et à mon indispensable belle-famille.

A mon autre famille : mes amis inoxydables qui se reconnaîtront.

A Myrtille, Rose, Alvaro et Alexandra mes piliers.

RÉSUMÉ

LES VARIANTS DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE DES GÈNES DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE : ENQUÊTE CONCERNANT LES PRATIQUES DES GYNÉCOLOGUES ET DES GÉNÉTICIENS.

Introduction : Le dépistage génétique fait actuellement partie de la pratique clinique courante. Certains variants retrouvés présentent une pathogénicité inconnue, et sont appelés « variants de signification indéterminée » (VUS). Ils représentent jusqu'à 10-15% des altérations de BRCA1/2. L'objectif de notre étude était d'évaluer la façon dont les gynécologues interprètent le dépistage d'un VUS portant sur un gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire.

Matériel et méthodes : 477 gynécologues, et 319 généticiens ou conseillers en génétique ont été invités à répondre à un questionnaire en ligne d'avril à juillet 2019.

Résultats : En ce qui concerne le questionnaire diffusé aux gynécologues 50 personnes ont répondu et concernant celui des généticiens 55 personnes. A propos des VUS : la majorité des gynécologues déclarent connaître leur existence (84 %, n=42) et donnent une information correcte (84 %, n=42). Concernant la surveillance sénologique, évaluée par deux cas cliniques courts : seul 6 % (n=3) et 12 % (n=6) des répondants ont conseillé une surveillance jugée comme adéquate. Concernant une éventuelle chirurgie prophylactique les gynécologues sont plus interventionnistes que les généticiens en présence d'un VUS.

Conclusion : La prise en charge préconisée par les gynécologues aux patientes porteuses de VUS est hétérogène, tant pour la surveillance que pour les chirurgies prophylactiques du cancer du sein et de l'ovaire. Ces données viennent encourager la pluridisciplinarité et la

poursuite des efforts de formation dans un domaine où les connaissances évoluent très rapidement.

MOTS CLÉS : Variants de signification indéterminée, cancer du sein, cancer de l'ovaire, gynécologues, généticiens.

FILIÈRE : DES de Gynécologie-Obstétrique

ABSTRACT

VARIANTS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE OF BREAST AND OVARIAN CANCER

SUSCEPTIBILITY GENES : A SURVEY ON PRACTICES OF GYNECOLOGISTS AND GENETICISTS

Introduction: Genetic screening is now a routine part of clinical practice. Some of the variants, called "variants of undetermined significance" (VUSs), have unknown pathogenicity. They concern up to 10-15% of the cases in BRCA1/2. Our objective was to evaluate how gynecologists understand a VUS for susceptibility gene to breast and ovarian cancer.

Materials and methods: 477 gynecologists, and 319 medical geneticists, or genetic counselors, were invited to complete an online survey from April to July 2019.

Results: Regarding the questionnaire for gynecologists, 50 people answered, and 55 people answered for geneticists survey. A majority of gynecologist have reported being aware of VUSs existence (84%, n=42) and provided the correct information (84%, n=42). Regarding breast screening, evaluated by two short clinical cases, only 6% (n=3) and 12% (n=6) of respondents advised adequate surveillance. About an eventual risk-reducing surgery, gynecologists are more interventionist than geneticists (mastectomy $p = 0.001$; salpingo-oophorectomy $p < 0.0001$) in presence of a VUS.

Conclusion: The management recommended by gynecologists for VUS patients is heterogeneous, both for breast screening and for breast and ovarian risk-reduction surgery.

These data encourage a multidisciplinary approach as well as the continuation of training efforts in a field where knowledge is rapidly developing.

KEYWORDS: variants of undetermined significance, breast cancer, ovarian cancer, gynecologists, geneticists

Remerciements	6
RÉSUMÉ	10
ABSTRACT	12
Introduction	15
Forme familiale de cancer du sein et de l’ovaire	15
Syndrome seins-ovaires.....	15
Dépistage génétique.....	15
Les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l’ovaire	19
Variants pathogènes.....	23
Variants de signification indéterminée (Variant of Uncertain Significance, VUS)	25
Dépistage et surveillance sénologique	26
Dépistage organisé du cancer du sein	26
Surveillance sénologique et antécédent de cancer du sein	27
Dépistage et surveillance sénologique des patientes indemnes avec antécédents familiaux	27
Dépistage du cancer du sein et variants de signification indéterminée.....	31
Dépistage du cancer de l’ovaire	31
Traitement prophylactique des formes familiales dans les cancers du sein et de l’ovaire	31
Chirurgie prophylactique et mutations pathogènes	31
Variants de signification indéterminée et traitements prophylactiques.....	33
Matériel et méthodes	35
Résultats	38
Discussion	44
Conclusion	50
Références	52
Annexes	61
Questionnaire à l’attention des généticiens (5 pages) :	61
Questionnaire à l’attention des gynécologues (5 pages) :	66
Tableau 1 : Analyse en sous-groupe des réponses des généticiens	71
Serment d’Hippocrate	72

Introduction

Forme familiale de cancer du sein et de l'ovaire

Syndrome seins-ovaires

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent avec une incidence estimée à 100 / 100 000 personnes par an en 2018 (1). Il est la 1^{ère} cause de décès par cancer chez les femmes. Le cancer de l'ovaire est moins fréquent, avec une incidence de 7,5 / 100 000 personnes par an, mais son pronostic est nettement plus défavorable. Le syndrome seins-ovaires, ou son acronyme anglais HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) Syndrome, est une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante. Il est principalement lié à une altération des gènes BRCA 1 ou BRCA 2. Plus récemment, d'autres gènes ont été identifiés en lien avec ce syndrome (2). Il est estimé qu'entre 2 et 5 % des cancers du sein seraient d'origine génétique, liés à une mutation constitutionnelle, ce taux pouvant atteindre 10 % dans certaines populations. Cependant, peu de données ont été publiées dans la population générale. Considérant les cancers de l'ovaire isolés, les données sont plus précises et il semble que 15 à 20 % des patientes atteintes soient porteuses d'une altération constitutionnelle BRCA (3).

Dépistage génétique

Depuis l'identification des premiers gènes de prédisposition au cancer, BRCA1 et 2, vingt-cinq années se sont écoulées. Le dépistage génétique fait aujourd'hui partie de la pratique clinique courante, et a permis le développement d'une spécialité médicale : l'oncogénétique. En

France le nombre de consultations d'oncogénétique est en augmentation constante depuis 10 ans et le nombre de cas index testé par an a triplé, passant de 9967 patients en 2007 à 29404 patients en 2017 (4).

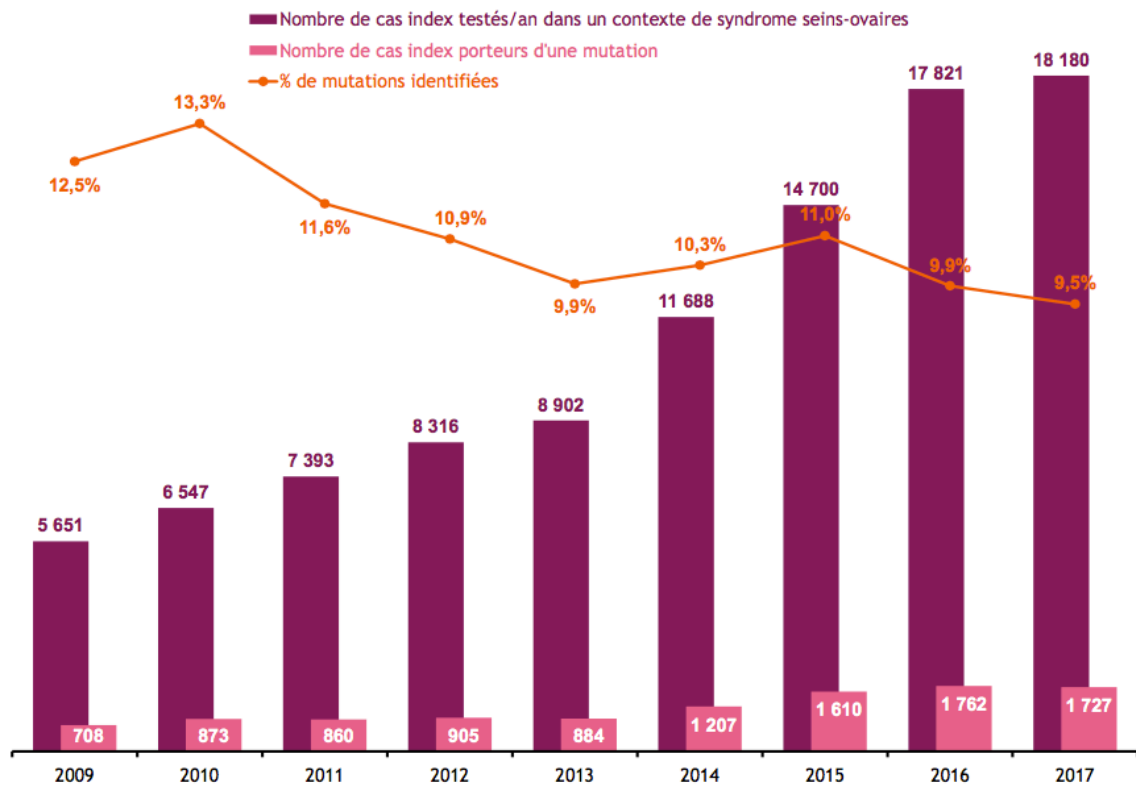


Figure 1 : Nombre de cas index testés, nombre de cas index porteurs d'une mutation et pourcentage de mutations identifiées - INCa 2018 (4).

Plusieurs éléments doivent orienter le médecin à suspecter une forme familiale de cancer (3):

- Le nombre de cas de cancer du sein chez des parents au premier ou deuxième degré dans la même branche parentale (maternelle ou paternelle),
- La précocité de la survenue du cancer du sein (avant 40 ans),
- Un cancer du sein bilatéral,
- La présence de cancers de l'ovaire dans la famille,

- Un cancer du sein chez l'homme.

Il existe en France des indications bien définies de dépistage génétique, en fonction d'un score familial d'analyse de l'arbre généalogique : le score d'Eisinger (ou score INSERM) (5).

CALCUL DU SCORE D'EISINGER ET CONDUITE À TENIR	
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4

RÉSULTATS
3 ou + : consultation d'oncogénétique
Inférieur à 3 : dépistage organisé

Source : Cancer du sein - Quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ? (INCa, septembre 2015)

Figure 2 : Le score d'Eisinger, INCa 2015 (6).

En fonction des données recueillies lors de la première consultation, le généticien peut être amené à prescrire un test de dépistage génétique portant sur différents gènes. Le malade est alors qualifié de cas index. Si une anomalie est retrouvée, les apparentés pourront bénéficier d'un test ciblé portant uniquement sur la mutation pathogène identifiée.

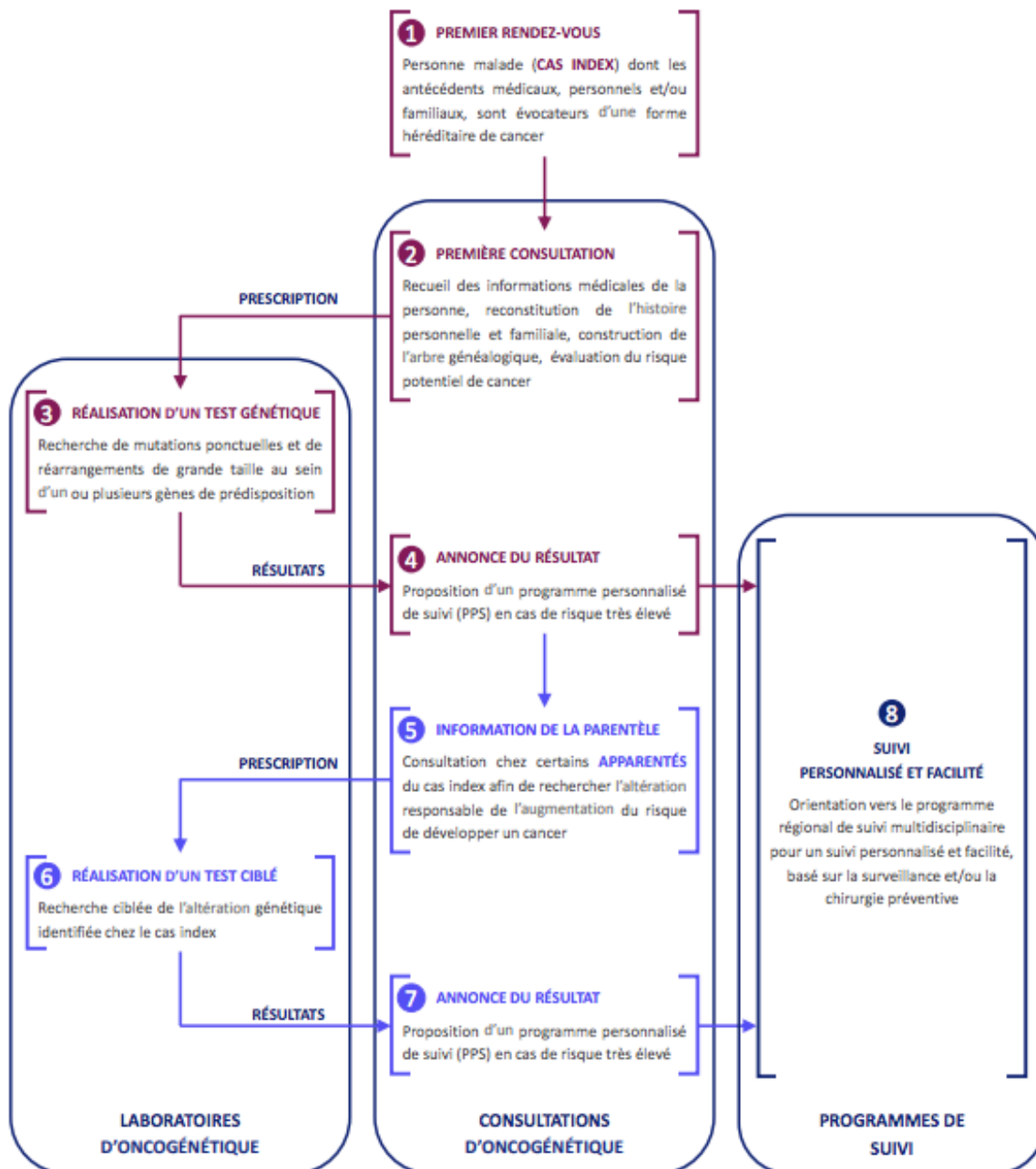


Figure 3 : Parcours global des cas index et apparentés, INCa 2018 (7).

Les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire

Concernant le syndrome seins-ovaires, les mutations portant sur vingt gènes de prédisposition sont décrites (8). En France, le Groupe Génétique et Cancer (GGC) – UNICANCER a établi en novembre 2017 (2) une liste de treize gènes reconnus d'utilité clinique, et dont l'analyse est recommandée devant tout contexte évocateur. Il s'agit des gènes BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et EPCAM. On parle de test de dépistage multigène ou test en panel.

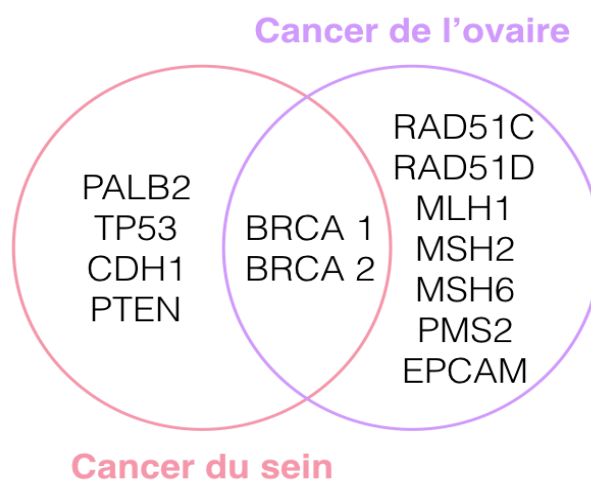


Figure 4 : Les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire.

Voici quelques informations concernant ces différents gènes :

Les gènes BRCA (BREast CANcer) 1 et 2 ont été identifiés et décrits au milieu des années 1990.

- Le gène BRCA1 est localisé sur le chromosome 17 (17q21.31) et code pour une phosphoprotéine du même nom. Il est composé d'environ 6 000 paires de base d'ADN codant. Cette protéine BRCA1 joue un rôle crucial dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'ubiquitination des protéines et le remodelage de la chromatine.(9). Les variants pathogènes du gène BRCA1 décrits aboutissent à

l'expression d'une protéine tronquée, non fonctionnelle. L'instabilité chromosomique qui en résulte joue un rôle crucial dans la cancérogenèse.

- Le gène BRCA2 est localisé sur le chromosome 13. Il est plus long que le gène BRCA1 avec environ 10000 paires de base d'ADN codant. La protéine BRCA 2 est impliquée dans les recombinaisons homologues mais l'on connaît moins de chose sur sa fonction précise. BRCA2 serait lié à la recombinaison homologue par sa capacité à recruter RAD51 aux sites de rupture double brin. Les deux protéines sont ainsi qualifiées de « supprimeurs de tumeur ».

Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 se transmettent à la descendance sur le mode autosomique dominant. Si l'un des parents est porteur de la mutation, le risque de transmission est de 50%. Il existe des preuves accablantes de la responsabilité des mutations non-sens, pathogènes, des gènes BRCA1 et 2 dans l'augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire (10)(11)(12). Les données, bien que différentes, sont globalement comparables d'une étude à l'autre. Selon Antoniou (10) pour les mutations pathogènes, le risque cumulé de cancer de l'ovaire à 70 ans est de 39 % pour BRCA1 (IC95% : 22-51) et de 11 % pour BRCA2 (IC95% : 4,1-18) contre 0,92 % dans la population générale. Concernant le cancer du sein, le risque cumulé à 70 ans, est de 65 % (IC95% : 51-75) pour les BRCA 1 et 45 % pour BRCA2 (IC95% : 33-54) contre 12,9 % pour la population générale. Les risques relatifs par tranche d'âge sont résumés dans le tableau 1.

	BRCA1		BRCA2	
	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire
20-29 ans	17 (4,2 - 71)	1	19 (4,5 - 81)	1
30-39 ans	33 (23 - 49)	49 (21 - 111)	16 (9,3 - 29)	1
40-49 ans	32 (24 - 43)	68 (42 - 111)	9,9 (6,1 - 16)	6,3 (1,4 - 28)
50 -59 ans	18 (11 - 30)	31 (14 - 66)	12 (7,4 - 19)	19 (9 - 4,1)
60-69 ans	14 (6,3 - 31)	50 (22 - 114)	11 (6,3 - 20)	8,4 (2,2 - 32)

Tableau 1 : Risques relatifs de cancer du sein et de l'ovaire, concernant les porteurs de mutation pathogène BRCA1 et BRCA2, d'après Antoniou (10)

Le risque de cancer du pancréas, de la prostate et de mélanome est également augmenté pour les atteintes de BRCA2. Pour BRCA1, le risque de cancer de la prostate et du pancréas est controversé (13).

- RAD51 est une recombinaise, protéine clé et cœur catalytique de la recombinaison homologue. BRCA2 charge les monomères RAD51 aux sites de rupture double brin de l'ADN, (14) et son activité de réparation de l'ADN dépend de la formation d'un complexe multi-protéique avec les paralogues de RAD51 : RAD51B, RAD51C, RAD51D, XRCC3, et XRCC2 (15,16). Les mutations pathogènes de RAD51C et D sont responsables d'une prédisposition au cancer de l'ovaire, mais n'augmentent pas le risque de cancer du sein (17–22).

Les mutations pathogènes des gènes TP53, CDH1, et PTEN, provoquent des syndromes tumoraux pleiotropes dont le cancer du sein n'est qu'une composante.

- Les mutations délétères de TP53 sont responsables du syndrome de Li-Fraumeni (23). Ce dernier prédispose aux sarcomes infantiles, aux tumeurs cérébrales, aux carcinomes corticosurrénaux entre autres (24). Les estimations précises et fiables du

risque de cancer du sein font défaut, mais on estime que le risque relatif est proche de 4 (25).

- Les mutations de PTEN sont associées au syndrome de Cowden, et à un risque significativement augmenté de cancer du sein. Le risque cumulé de cancer du sein à 70 ans varie de 77 % à 85,2 % selon les études (26–28).
- Les mutations pathogènes responsables de protéines CDH1 tronquées augmentent également le risque de cancer du sein et sont associées aux cancers gastriques diffus (29).
- Les porteurs de mutations de PALB2 présentent un risque de cancer du sein jusqu'à six fois plus élevé que les non-porteurs (30,31), mais pas de sur-risque concernant le cancer de l'ovaire.
- Les gènes MLH1 MSH2 MSH6 et PMS2 composent le système MMR (MisMatch Repair). Leur rôle est de corriger les éventuelles erreurs de réplication de l'ADN commises par l'ADN polymérase. La mutation d'un de ces gènes est responsable d'une prédisposition à développer des cancers colorectaux sans polypose (HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, du tractus urinaire, du pancréas et de l'intestin. Cet ensemble compose le syndrome de Lynch (32). Le risque cumulé de cancer de l'ovaire à l'âge de 70 ans est de 20 à 24 % pour les mutations pathogènes des gènes MLH1 et MSH2 (33). Ce risque varie en fonction des gènes incriminés, et les données concernant MSH6 et PMS2 sont, à l'heure actuelle, moins informatives, par manque de puissance. L'altération du gène EPCAM est également associé au syndrome de Lynch, car il est impliqué dans la méthylation et la fonctionnalité du promoteur de MSH2 (34).

Variants pathogènes

Un variant pathogène est une altération génétique, qui par ses conséquences sur le protéome est responsable d'une maladie ou augmente la susceptibilité ou la prédisposition à la développer.

Les variants, ou mutations, sont divisés en cinq classes (35), en fonction de leur probabilité d'être pathogènes (cf tableau 2) selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) en 2015 (36). Ces mêmes recommandations préconisent l'utilisation d'une terminologie adéquate : les termes « mutation » et « polymorphisme » devraient ainsi être remplacés par le mot « variant », plus neutre. La probabilité pour un variant d'être pathogène est calculée grâce à un modèle de vraisemblance multifactoriel, intégrant des données bio-informatiques, cliniques, anatomo-pathologiques et moléculaires(37–41).

Classe	Description	Probabilité d'être pathogène
5	Variants pathogènes	> 0,99
4	Variants probablement pathogènes	0,95 – 0,99
3	Variants de signification indéterminée (VUS Variant of Uncertain Significance)	0,05 – 0,949
2	Variants probablement bénins / de faible signification clinique	0,001 – 0,049
1	Variants bénins / sans signification clinique	< 0,001

Tableau 2 : Classification des niveaux de pathogénicité, d'après Plon et al.(35)

Chaque classe est associée à des recommandations cliniques.

Les variants de classe 1 et 2 (bénins et probablement bénins), s'ils sont retrouvés, ne sont pas mentionnés sur les comptes rendus, et les patients ne sont pas informés du résultat car leur présence ne modifie pas le niveau de risque et ne nécessitent pas de prise en charge particulière.

Les variants pathogènes, nécessitent la réalisation d'un test ciblé chez les apparentés et une prise en charge spécifique sur laquelle nous reviendrons plus en détail.

Il existe plusieurs situations possibles en fonction des résultats du dépistage génétique.

- Lorsqu'une mutation pathogène a été identifiée, le résultat est considéré comme positif.
- Si aucune mutation pathogène n'est objectivée, il existe deux situations distinctes :
 - o Un résultat négatif est considéré comme un « vrai négatif » quand la mutation familiale est connue et qu'elle n'est pas retrouvée chez le patient. Dans ce cas son risque individuel de cancer rejoint celui de la population générale (42)(43)(44).
 - o S'il n'existe pas de mutation pathogène familiale identifiée au préalable, les résultats sont plus délicats à interpréter. Cette situation ne peut être interprétée comme une absence de risque et le niveau de risque va être estimé après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est déterminé par l'histoire familiale, avec l'aide de différents outils prédictifs (score BOADICEA...).

Concernant les gènes BRCA 1 et 2, la connaissance et la corrélation phénotypiques des différents variants (ou mutations) ne cessent de s'améliorer. Plus de 1500 variants pathogènes, ou probablement pathogènes, de BRCA1 et 2 ont ainsi été diagnostiqués (45).

L'ajustement des risques liés aux variants repose beaucoup sur l'existence de bases de données internationales, nombreuses aujourd'hui : Breast cancer Information Core (BIC), Leiden Open

Variation Database (LOVD), ClinVar, BRCA Exchange et en France BRCA Share™ (45). Leur but principal est de faciliter l'interprétation des variants rares, en utilisant des données cumulatives, fournies par les chercheurs, les laboratoires et les cliniciens. Cependant leur multiplicité et le manque de reproductibilité des classifications cliniques utilisées, semblent avoir desservi leur objectif premier (46).

Concernant les autres gènes du panel, il existe à l'heure actuelle moins de données que pour les gènes BRCA 1 et 2, leur dépistage en pratique clinique de routine étant plus récent. Cependant les informations cliniques recueillies devraient permettre d'affiner rapidement la classification et les niveaux de pathogénicité.

Variants de signification indéterminée (Variant of Uncertain Significance, VUS)

Une dernière situation peut être rencontrée, il s'agit de la découverte d'un variant de signification indéterminée, ou variant de classe 3. Un variant de classe 3 est une mutation, souvent de type faux-sens, dont les conséquences, sur la fonction du gène et le risque engendré sont inconnus. La probabilité d'être pathogène varie de 0,05 à 0,949. Selon les données publiées, il semble qu'en Europe la fréquence des VUS de BRCA 1 et 2 soit d'environ 15% (47,48), mais chez certaines populations ce taux peut aller jusqu'à 20%. Quand un variant de signification indéterminée est retrouvé chez le cas index, il n'est pas recommandé de chercher ce variant chez les apparentés. Au sein de la classe 3, plusieurs outils permettent l'évaluation de la pathogénicité relative des variants de signification indéterminée. Par exemple, via l'analyse des bases de données décrites précédemment ou des données de la littérature. Mais également par l'utilisation de prédictions *in silico*, et d'outils bioinformatiques. Ainsi, la localisation du variant sur le gène, le caractère de la substitution physico-chimique, s'il est conservatif ou non, les conséquences sur la séquence protéique et

sa structure tridimensionnelle, ou encore la conservation de la séquence entre les espèces sont autant d'éléments indirects que le biologiste peut prendre en compte pour définir un niveau relatif de pathogénicité.

Au fur et à mesure que l'on obtient plus d'informations et de données épidémiologiques sur un variant, celui-ci peut être reclassé non pathogène (classe 1 ou 2) ou pathogène (classe 4 et 5).

En pratique, c'est le biologiste qui procède à la classification du variant. Si besoin il peut discuter du résultat en RCP clinico-biologique (regroupant généticiens et biologistes). C'est le généticien, qui avait au préalable prescrit le dépistage, qui annonce les résultats au patient. A cette occasion, et après discussion en RCP d'oncogénétique (regroupant généticiens et gynécologues/chirurgiens), il va définir des recommandations personnalisées de surveillance et de prise en charge pour le patient et éventuellement ses apparentés.

Dépistage et surveillance sénologique

Dépistage organisé du cancer du sein

A partir de 50 ans, et jusqu'à l'âge de 74 ans, les femmes sont invitées à participer au programme national de dépistage organisé, en l'absence de risque qui justifierait un dépistage spécifique. Le dépistage organisé consiste en un examen clinique mammaire associé à une mammographie, et une échographie si besoin, tous les 2 ans (49).

Surveillance sénologique et antécédent de cancer du sein

En cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire in situ, la HAS recommande la réalisation d'un examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans, puis annuellement. Une mammographie annuelle, unilatérale ou bilatérale selon le type de chirurgie réalisée doit être effectuée, en association avec une éventuelle échographie mammaire. Ce suivi est recommandé sans limite de durée.

Dépistage et surveillance sénologique des patientes indemnes avec antécédents

familiaux

Il existe deux types de surveillance : la surveillance « haut risque simple » ou « très haut risque ».

Concernant les patientes porteuses d'une mutation pathogène de BRCA 1 ou 2, le risque de cancer du sein est considéré comme très élevé et une surveillance « très haut risque » est initiée. L'Institut National du Cancer (INCa) a publié en avril 2017 des recommandations intitulées « Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 »(50). Pour les patientes BRCA mutées indemnes de cancer : l'examen clinique mammaire, bien que peu sensible fait partie du suivi gynécologique habituel. Avant le début du dépistage par imagerie, il est recommandé de réaliser cet examen à un rythme annuel. Le dépistage par imagerie débute à l'âge de 30 ans. Il est réalisé à un rythme annuel, et comprend une IRM mammaire avec mammographie concomitante à un examen clinique et échographie si besoin. A partir du début du dépistage par imagerie, un examen clinique seul est intercalé permettant une surveillance semestrielle. S'il existe un antécédent familial de cancer du sein précoce, il peut être discuté en RCP de débiter le dépistage par imagerie avant 30 ans.

Concernant les patientes ayant un antécédent familial de cancer du sein avec un score Eisinger ≥ 3 , et une recherche de mutation non informative au niveau familial (pas de mutation pathogène identifiée) ou une recherche non réalisée : l'oncogénéticien évalue le niveau de risque personnel.

Il n'existe pas de méthode standard recommandée, mais les oncogénéticiens peuvent utiliser plusieurs outils, notamment statistiques, basés sur des études épidémiologiques de grande ampleur. Le modèle BOADICEA (51) est largement utilisé. Développé par l'Université de Cambridge, il prend en compte la sévérité de l'histoire familiale concernant les cancers du sein et de l'ovaire, mais également de la prostate et du pancréas. Il permet de calculer les risques tumoraux annuels en fonction de l'âge chez les femmes indemnes mais également de second cancer du sein ou de l'ovaire pour les femmes touchées. Dans d'autres situations il permet également de calculer de manière prédictive le risque de mutation pathogène BRCA 1 et 2. Il intègre les effets d'une composante polygénique non expliqués par les mutations BRCA 1 et 2 seules quand elles sont retrouvées. Cependant il ne prend pas en compte les facteurs de risque individuel. D'autres modèles existent et sont également utilisés par certaines équipes : il s'agit des modèles de Claus (52), BRCAPRO (53) et IBIS (54). Il semble qu'hormis certaines situations particulières, les risques calculés par les différents modèles soient globalement superposables (55). Le score d'Eisinger peut également être utilisé afin de graduer ce risque. A l'aide de ces différents modèles biomathématiques, et après avis éventuel d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (comprenant généticiens, gynécologues et/ou chirurgiens), le risque va être qualifié d'élevé, ou de très élevé chez ces femmes pour lesquelles aucune mutation n'a été mise en évidence (cf. Figure 5).

- En cas de risque élevé (ou surveillance haut risque simple) : la HAS recommande la réalisation d'un examen clinique annuel à partir de l'âge de 20 ans. Il est recommandé de débiter la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein le plus jeune chez les apparentés, avant 50 ans et au plus tôt à partir de 40 ans. Il convient de réaliser un suivi par mammographie en association avec une échographie mammaire éventuelle, à un rythme annuel. A partir de 50 ans, elle sera proposée tous les 2 ans, selon le programme national de dépistage organisé. Les dossiers complexes, ou le maintien du rythme annuel de surveillance, doivent être discutés au cas par cas.

- En cas de risque très élevé (ou surveillance très haut risque) : il est recommandé de réaliser une surveillance mammaire clinique et radiologique identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation délétère des gènes BRCA 1 ou BRCA 2 comme décrit précédemment.

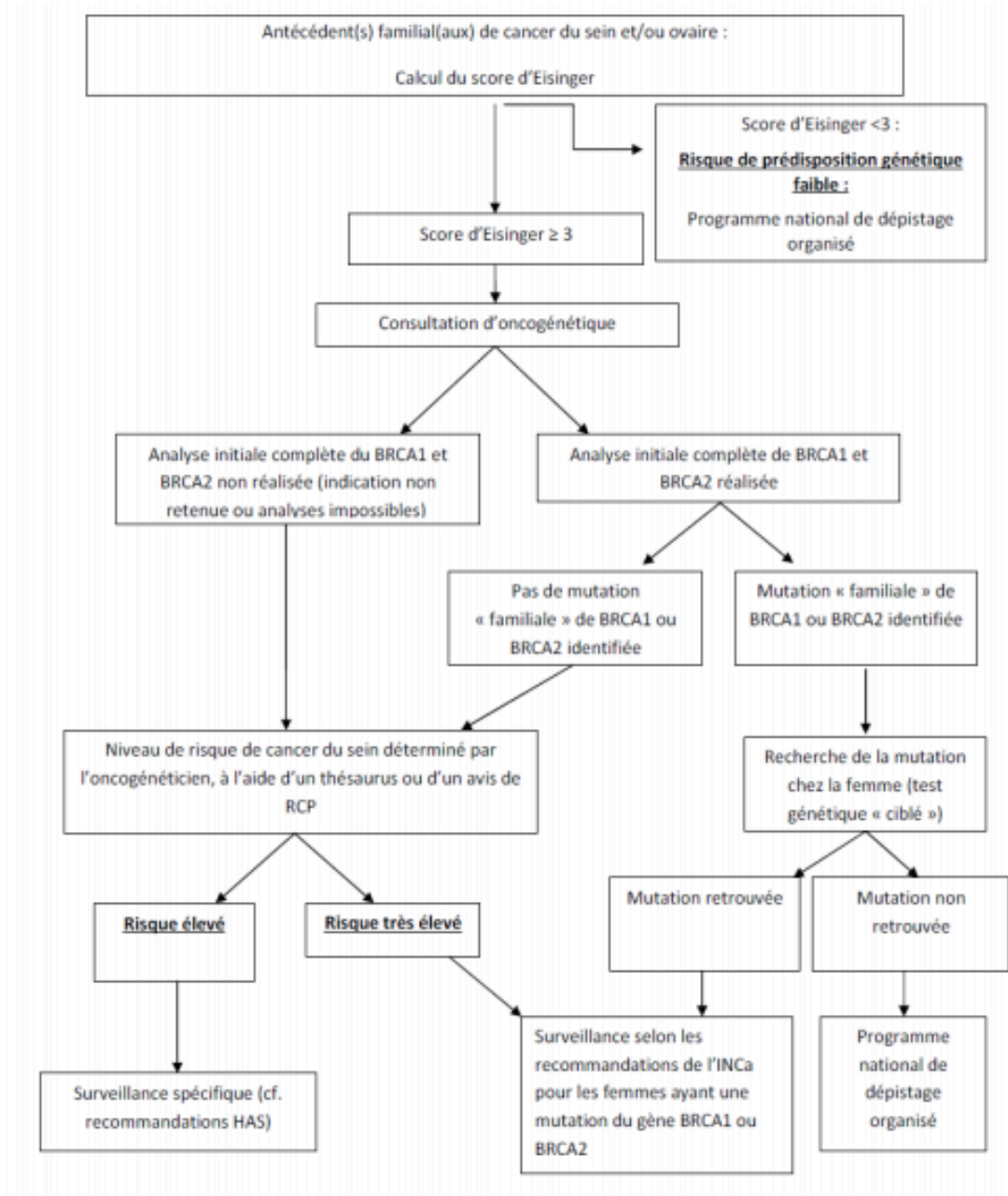


Figure 5 : Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage - HAS 2014 – Synthèse (49)

Dépistage du cancer du sein et variants de signification indéterminée

Le programme de surveillance sénologique des patientes porteuses de variants de signification indéterminée, est établi en fonction de l'histoire familiale, indépendamment de la présence du variant.

Ainsi, comme pour les patientes chez qui aucune mutation familiale n'a été retrouvée, le niveau de risque va être déterminé à l'aide des outils décrits précédemment.

Dépistage du cancer de l'ovaire

Contrairement au cancer du sein il n'existe aucune méthode fiable de dépistage des cancers de l'ovaire. L'examen clinique, l'échographie endovaginale, et le dosage du CA-125 sont des méthodes peu sensibles et ne répondent pas aux critères d'un test de dépistage. Leur déploiement n'a pas fait preuve d'intérêt concernant la mortalité dans la population BRCA 1 et 2 mutée (56–59). Les recommandations ne retiennent pas d'examen de surveillance des annexes aux patientes porteuses d'une mutation prédisposant au cancer de l'ovaire(50).

Traitement prophylactique des formes familiales dans les cancers du sein et de l'ovaire

Chirurgie prophylactique et mutations pathogènes

Les patientes présentant une mutation pathogène de BRCA1/2 peuvent bénéficier d'une chirurgie de réduction du risque :

- La mastectomie bilatérale est discutée à partir de l'âge de 30 ans, avec conservation possible de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). La reconstruction mammaire peut être réalisée de manière immédiate ou différée. Dans ce cas la surveillance est uniquement clinique, annuelle, et les examens d'imagerie sont réalisés sur signes d'appel.
- L'annexectomie bilatérale est discutée à partir de 40 ans, mais peut être différée à 45 ans en cas de mutation de BRCA2. Elle est réalisée par voie laparoscopique. Il est recommandé de réaliser un bilan échographique, afin de s'assurer de l'absence d'anomalie visible au niveau des annexes, avant de réaliser le geste (50).

Les patientes présentant une mutation pathogène de PALB2, CDH1, PTEN, TP53 peuvent bénéficier d'une mastectomie bilatérale prophylactique, au même titre que les patientes BRCA mutées. Pour ces gènes il n'existe pas de prise en charge préventive spécifique du cancer de l'ovaire, mais le dossier doit être discuté en RCP en cas d'antécédent familial.

Les patientes présentant une mutation pathogène de RAD51C et de RAD51D peuvent bénéficier d'une annexectomie bilatérale à partir de 45 ans. Concernant les gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 la chirurgie ovarienne ou utérine de réduction des risques est à discuter selon les référentiels du syndrome de Lynch. La chirurgie prophylactique mammaire n'a pas sa place dans la prise en charge des anomalies des gènes RAD51C et D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. L'ensemble des conduites à tenir gène par gène, est résumé dans le tableau 3.

En l'absence de mutation familiale identifiée, dans les risques élevés et a fortiori très élevés, les indications de chirurgie prophylactique sont discutées au cas par cas en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

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

Abréviations:

CS = Cancers du sein / CO = Cancers de l'ovaire / HF = Histoire familiale / PEC = Prise en charge / MC = Maladie de Cowden

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire / CRR = Chirurgie de réduction des risques

Références:

* Recommandation Haute Autorité de santé 2014: Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage

** © / Synthèse INCa, avril 2017- Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels

Tableau 3 : Recommandations de prévention ou de dépistage des personnes porteuses d'une mutation d'un des gènes analysés dans le panel GGC-UNICANCER, d'après (2).

Variants de signification indéterminée et traitements prophylactiques

Aucun traitement prophylactique chirurgical n'est recommandé par la présence d'un variant de signification indéterminée portant sur un gène de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire. La chirurgie prophylactique doit être discutée en RCP, en fonction des antécédents personnels et familiaux uniquement.

Les variants de signification indéterminée, qui sont actuellement fréquemment dépistés, semblent être peu connus des cliniciens et parfois source d'incompréhension et d'angoisse chez les patients, alors même que la demande de test de dépistage génétique est en augmentation.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la façon dont les gynécologues interprètent le dépistage d'un variant de signification indéterminée portant sur un gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. L'objectif secondaire était plus largement de questionner les gynécologues sur les problématiques soulevées par l'oncogénétique, et l'organisation de la collaboration entre gynécologues et généticiens.

Matériel et méthodes

Avant de débiter notre étude a reçu l'approbation du Comité d'Éthique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG) en avril 2019, et le numéro IRB permettant sa publication.

Deux questionnaires ont été rédigés et corrigés en réunion avec l'équipe d'oncogénétique et de chirurgie du centre de cancérologie de la femme du CHU de Grenoble.

Le questionnaire à l'attention des généticiens était composé de 19 questions à choix simple. 7 questions portaient sur les caractéristiques du répondant (expérience, structure d'exercice...), 3 portaient sur l'organisation locale de leur unité de génétique, et 9 concernaient les variants de signification indéterminée (information, prise en charge...). Concernant ces 9 dernières questions, les réponses étaient qualitatives binaires (oui/non) ou ordinales (systématiquement/parfois/rarement/jamais/Ne sais pas). Il s'agissait d'un questionnaire en ligne. Le lien, accompagné d'un court texte d'introduction, a été envoyé par mail à 319 personnes, médecin et conseiller en génétique via le Groupe Génétique et Cancer d'UNICANCER.

Le questionnaire à l'attention des gynécologues était composé de 17 questions, 14 à choix simple et 3 à choix multiples. 4 questions portaient sur les caractéristiques du répondant (âge, formation, activité, structure d'exercice...), 6 portaient sur les connaissances en oncogénétique et l'organisation de la filière, les 7 dernières concernaient plus précisément les variants de signification indéterminée dont 2 cas cliniques courts, visibles dans la figure 6.

Il s'agissait d'un questionnaire en ligne. Les 2 questionnaires sont consultables en annexe. Le lien accompagné d'un court texte d'introduction a été envoyé par mail aux chirurgiens

sénologues appartenant au Groupe des chirurgiens du French Breast Cancer Intergroup d'UNICANCER, et à 477 médecins des CHU français.

Les questions à propos de la prise en charge des porteurs de VUS mentionnaient uniquement les gènes BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D et PALB2. En effet les altérations des autres gènes du panel, qui présentent un caractère syndromique pléiotrope, auraient pu être un biais jugé important.

Cas clinique 1 :

Patiente de 38 ans, indemne de pathologie cancéreuse.

Sa mère et sa grand-mère maternelle ont présenté un cancer du sein à l'âge de 42 ans et de 73 ans. Sa mère a bénéficié d'un dépistage génétique en raison du caractère triple négatif de sa tumeur, dont voici le résultat : « Présence d'un variant nucléotidique de signification inconnue c.9004G>A (p.Glu3002Lys), à l'état hétérozygote, sur le gène BRCA2. Absence de variants pathogènes mis en évidence ».

Cas clinique 2 :

Vous recevez en consultation une jeune femme de 30 ans, dont la sœur est en cours de prise en charge pour un cancer du sein à l'âge de 36 ans, isolé sur le plan familial.

Cette dernière a bénéficié d'une analyse génétique, ne retrouvant pas de variant pathogène, mais un variant de signification indéterminée sur le gène BRCA1.

Figure 6 : Cas cliniques du questionnaire à l'attention des gynécologues.

Pour les cas cliniques, les réponses théoriques attendues concernant la surveillance sénologique étaient : dépistage organisé (réponse D) pour le premier, et surveillance « haut risque simple » (HAS 2014) à partir de 40 ans pour le second (réponse C).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels Microsoft Excel 16.27, XLSTAT 2019.3.1 (Addinsoft 2019) et R-3.5.0 (R Core Team 2018), en utilisant le test exact de Fisher,

et pour les données qualitatives ordinales les tests de Cochran-Armitage et de Kruskal-Wallis (à l'exclusion de la réponse « Ne sais pas »).

Résultats

Concernant le questionnaire à l'attention des généticiens, 55 personnes ont répondu d'avril à juillet 2019. Les caractéristiques des répondants sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous.

DESCRIPTION INDIVIDUEL		DESCRIPTION DE LA STRUCTURE D'EXERCICE	
Profession		Nombre de patients dépistés HBOC / an	
	n= %		n= %
Médecins	23 41,8	<100	6 10,9
Conseiller génét.	32 58,2	100-300	20 36,4
Expérience		300-500	15 27,3
	n= %	500-1000	8 14,5
<5 ans	17 30,9	>1000	6 10,9
5-10 ans	17 30,9	NC	0 0,0
>10 ans	21 38,2	Nombre de variants pathogènes HBOC / an	
Structure d'exercice			n= %
	n= %	<20	8 14,5
CH	9 16,4	20-50	33 60,0
CHU	28 50,9	50-100	8 14,5
Clinique	2 3,6	>100	5 9,1
CLCC	16 29,1	NC	1 1,8
Consultations HBOC réalisées / an		Nombre de VUS HBOC / an	
	n= %		n= %
<100	3 5,5	<20	16 29,1
100-300	13 23,6	20-50	20 36,4
300-500	15 27,3	50-100	10 18,2
>500	24 43,6	>100	5 9,1
		NC	4 7,3

Tableau 3 : Caractéristiques des répondants au questionnaire à l'attention des généticiens (HBOC : Hereditary Breast Ovarian Cancer syndrom, VUS : variant of uncertain significance)

Les réponses au questionnaire à l'attention des généticiens sont regroupées dans le tableau

4.

	Oui		Non		NC	
COMPTE RENDU DU LABORATOIRE	n=	%	n=	%	n=	%
VUS mentionné si dépisté	55	100,0	0	0,0	0	0,0
Si VUS arguments de pathogénicité relative	46	83,6	8	14,5	1	1,8
Information si le variant change de classe à posteriori	43	78,2	6	10,9	6	10,9

	Toujours		Parfois		Rarement		Jamais		NC	
INFORMATION	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
Compte rendu donné au patient	51	92,7	4	7,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nuancée si VUS plutôt bénin	26	47,3	22	40,0	3	5,5	2	3,6	2	3,6
Nuancée si VUS plutôt pathogène	26	47,3	18	32,7	7	12,7	2	3,6	2	3,6
Réunion clinico-biologique	13	23,6	21	38,2	7	12,7	14	25,5	0	0,0

	Toujours		Parfois		Rarement		Jamais		NC	
PRISE EN CHARGE SI VUS	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
Surveillance sénologique modifiée*	2	3,6	5	9,1	20	36,4	25	45,5	3	5,5
Chirurgie mammaire préventive*	1	1,8	3	5,5	4	7,3	45	81,8	2	3,6
Chirurgie ovarienne/annexielle préventive*	1	1,8	5	9,1	8	14,5	39	70,9	2	3,6

*indépendamment de l'histoire familiale

Tableau 4 : Réponses au questionnaire à l'attention des généticiens (VUS : variant of uncertain significance, NC : ne sais pas), n=55 répondants.

L'analyse en sous-groupes pour les réponses sur la prise en charge a permis de mettre en évidence une différence significative :

- en fonction de la profession exercée :
 - o Concernant la surveillance sénologique (à la question : la présence d'un VUS modifie-t-elle votre surveillance sénologique indépendamment de l'histoire familiale ?) : sur les 32 conseillers en génétique aucun n'a répondu « toujours », 1 a répondu « parfois », 12 ont répondu « rarement », 17 ont répondu « jamais » (et 2 « ne sais pas »). Sur les 23 médecins : 2 ont répondu « toujours », 4 « parfois », 8 « rarement », et 8 « jamais » (et un « ne sais pas » (p-value=0,017).

- Concernant la réalisation d'une chirurgie ovarienne ou annexielle préventive (à la question : la présence d'un VUS modifie-t-elle vos recommandations concernant la réalisation d'une chirurgie ovarienne et/ou annexielle préventive ?): sur les 32 conseillers en génétique aucun n'a répondu « toujours », 1 a répondu « parfois », 3 ont répondu « rarement », 26 ont répondu « jamais » (et 2 « ne sais pas »). Sur les 23 médecins : un a répondu « toujours », 4 « parfois », 5 « rarement », et 13 « jamais » (p-value=0,009).
- en fonction du nombre de consultations réalisées par an :
 - concernant la réalisation d'une chirurgie ovarienne ou annexielle préventive : sur les 31 répondants réalisant moins de 500 consultations pour le syndrome HBOC par an : aucun n'a répondu « toujours », aucun a répondu « parfois », 6 ont répondu « rarement », 23 ont répondu « jamais » (et 2 « ne sais pas »). Sur les 24 répondants réalisant plus de 500 consultations pour le syndrome HBOC par an : un a répondu « toujours », 5 ont répondu « parfois », 2 ont répondu « rarement », 16 ont répondu « jamais ». (p-value = 0,039).

Il n'était pas observé de différence significative pour les questions de prise en charge en fonction du nombre d'années d'expérience, de la structure d'exercice, du nombre de dépistages, ou du nombre de variants pathogènes et de classe 3 dépistés par an dans la structure d'exercice. L'ensemble des résultats en sous-groupes est présenté dans le tableau 1 en annexe.

Concernant le questionnaire à l'attention des gynécologues, 50 personnes ont répondu. Les caractéristiques des répondants sont résumées dans le tableau 5.

Age :	n=	%	Activité principale :	n=	%
<40 ans	22	44	Chirurgie oncologique et/ou sénologique	29	58
40-50 ans	19	38	Chirurgie gynécologique	11	22
51-60 ans	6	12	Obstétrique	2	4
>60 ans	3	6	Gynécologie médicale	5	10
			Autre	3	6
Formation :	n=	%	Structure d'exercice	n=	%
Gynécologue - Obstétricien	43	86	Centre Hospitalier	6	12
Gynécologue Médical	4	8	Centre Hospitalo-Universitaire	30	60
Chirurgien général	2	4	Clinique	5	10
Autre	1	2	Centre de lutte contre le cancer	9	18

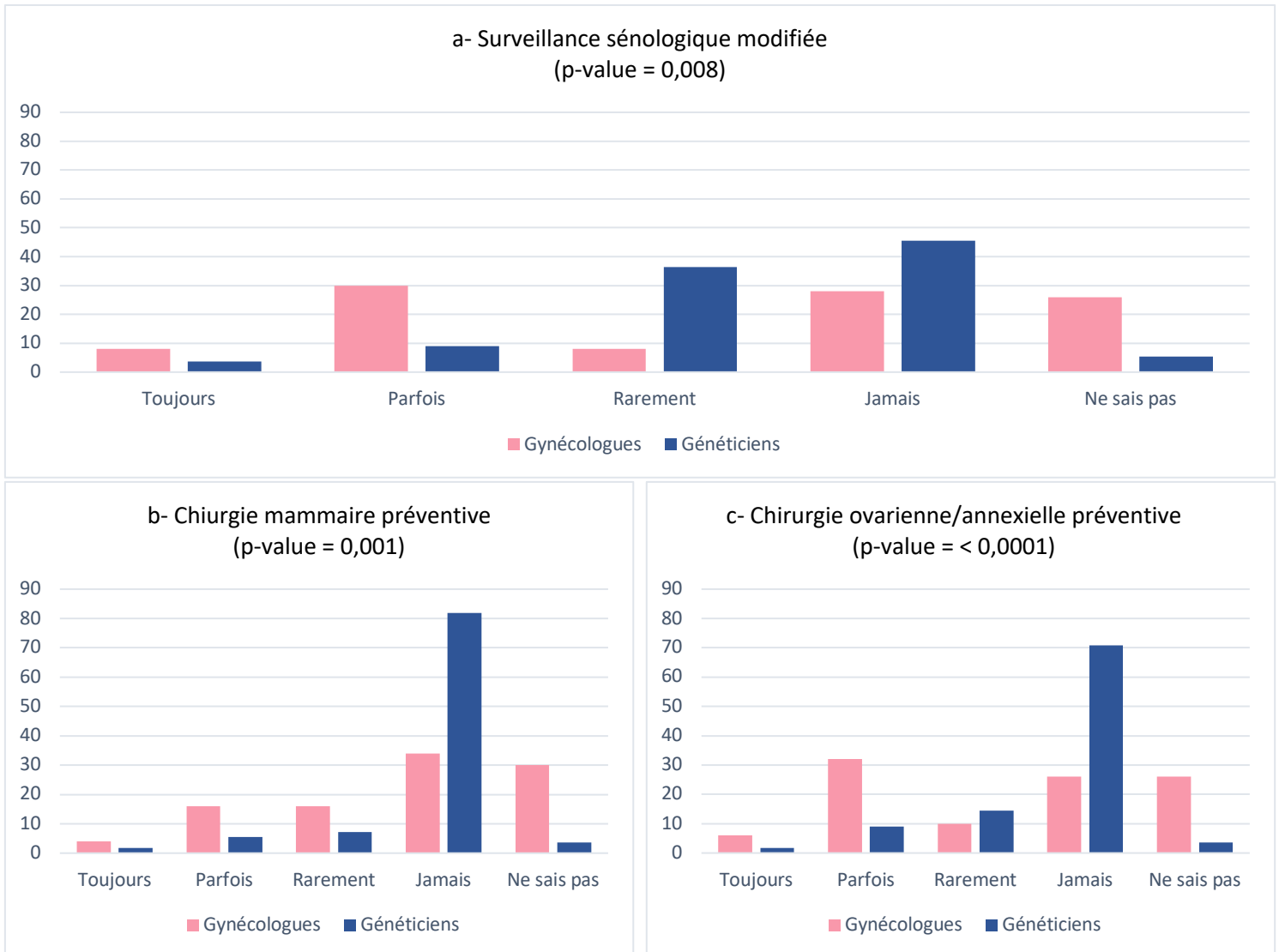
Tableau 5 : Caractéristiques des répondants au questionnaire à l'attention des gynécologues
Les réponses des gynécologues et/ou chirurgiens sénologues concernant les variants de
signification indéterminée et les cas cliniques sont résumées dans le tableau 6.

Service de génétique référent	n=	%	CAS CLINIQUE 1	n=	%
			Information à la patiente concernant les VUS		
Oui	48	96	Correcte*	42	84
Non	0	0	Incorrecte	7	14
NC	2	4	Ne sais pas	1	2
Suivi des recommandations des oncogénéticiens	n=	%	Surveillance sénologique	n=	%
Oui systématiquement	44	88	Surveillance très haut risque (INCa 2017)	7	14
Oui parfois	4	8	Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 37 ans	25	50
Oui mais rarement	1	2	Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 40 ans	15	30
Non jamais	0	0	Dépistage organisé**	3	6
Ne sais pas	1	2			
Interprétation du CR des tests génétiques	n=	%	CAS CLINIQUE 2	n=	%
			Surveillance sénologique		
Se sent capable	19	38	Surveillance très haut risque (INCa 2017)	14	28
Ne se sent pas capable	17	34	Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 31 ans	27	54
Ne sait pas	14	28	Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 40 ans**	6	12
			Dépistage organisé	3	6
Connaissance de l'existence des VUS	n=	%			
Oui	42	84			
Non	8	16			
Ne sais pas	0	0			

Tableau 6 : Réponses au questionnaire à l'attention des gynécologues et des sénologues,

(* mutation dont on ne peut établir si elle augmente le risque de cancer ; **réponses attendues)

Les réponses aux questions de prise en charge, concernant les 2 questionnaires, sont résumées dans les figures ci-dessous.



Figures 7 (a, b et c) : Prise en charge des patients porteurs de VUS (des gènes BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D et PALB2), indépendamment de leur histoire familiale, en pourcentage de déclarant par questionnaire (105 réponses, 50 « gynécologues » et 55 « généticiens »).

Enfin, les réponses à la question (à choix multiple) « Comment avez-vous été formé aux questions d'oncogénétique ? », sont résumées dans la figure 8.

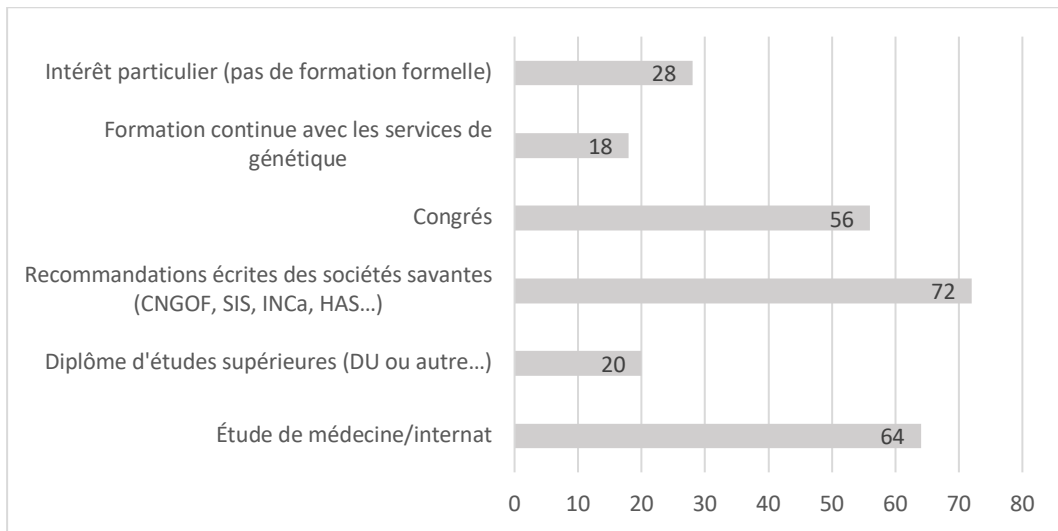


Figure 8 : Moyens de formation des gynécologues et des sénologues à l'oncogénétique, en pourcentage. (n = 50 répondants, question à choix multiple).

Discussion

La réalisation de cette étude était initialement motivée par deux constats : le premier étant que les gynécologues et les chirurgiens sénologues sont de plus en plus confrontés en pratique clinique à la prise en charge de patiente porteuse d'un variant de signification indéterminée d'un des gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Le second étant que la mention d'une anomalie d'un des gènes de prédisposition pouvait être la source de surveillance et de traitement prophylactique excessif chez ces patientes. Les chirurgies prophylactiques quand elles sont indiquées ne sont pas des chirurgies anodines. En effet la mastectomie bilatérale est responsable d'un profond bouleversement de l'image corporelle des patientes et présente un risque de complication locale non négligeable, notamment en cas de reconstruction mammaire immédiate (60,61). L'annexectomie bilatérale quant à elle va induire une ménopause précoce. Elle entraîne un impact sur la qualité de vie et une diminution de l'effet protecteur hormonal sur le système nerveux et cardiovasculaire entre autres (57,62,63). Ces chirurgies doivent donc être réalisées avec des indications strictes, chez les patientes qui en tirent un bénéfice certain.

On rappelle que les patientes porteuses d'un VUS ne devraient pas avoir de prise en charge spécifique au vu du résultat génétique et que la décision de surveillance et/ou de traitement prophylactique est basée uniquement sur l'histoire familiale, après discussion en RCP d'oncogénétique.

Nous souhaitons donc comprendre ce qui était à l'origine de cette prise en charge parfois excessive : une demande des patientes, une méconnaissance des professionnels, une disparité des pratiques entre les centres de génétique, un défaut de communication entre les services de génétique et de gynécologie ? Les hypothèses étaient nombreuses. La réalisation

de deux questionnaires semblait être une façon de toutes les aborder. Il a été décidé d'interroger d'une part les médecins généticiens et les conseillers en génétique, d'autre part les gynécologues et sénologues (regroupant les chirurgiens sénologues, les gynécologues obstétriciens, et les gynécologues médicaux) qui s'occupent du suivi et de la prise en charge des patientes.

Les résultats concernant le questionnaire à l'attention des généticiens objectivent que les VUS sont systématiquement mentionnés sur les comptes rendus du laboratoire, par 100 % des répondants. Un compte rendu de pathogénicité relative y est associé dans 84 % des cas.

L'information de pathogénicité relative est donnée par les généticiens aux patients « systématiquement » par 47 % des répondants (que le VUS soit « plutôt bénin » ou « plutôt pathogène »). Cependant lorsque le VUS est « plutôt pathogène » ils ont tendance à moins donner l'information aux patientes que lorsqu'il est « plutôt bénin ». Ceci pourrait traduire la difficulté induite par les recommandations internationales actuelles de donner un résultat « de signification indéterminée », tout en informant sur un effet pathogène possible, et sans prise en charge spécifique. A contrario, présenter des arguments rassurants au patient, en faveur du caractère potentiellement bénin d'un VUS semble moins délicat.

Un résultat qui peut porter à discussion est que 25 % des répondants déclarent ne « jamais » discuter des résultats de variants de signification indéterminée en réunion clinico-biologique (cf tableau 4). Pourtant les résultats et notamment la pathogénicité relative peuvent être difficile d'interprétation. Concernant la question de la surveillance sénologique, nous avons constaté que 45,5 % des généticiens ne modifient « jamais » ou 36,4 % que « rarement » leurs recommandations sur la présence d'un VUS (indépendamment de l'histoire familiale). Concernant la chirurgie prophylactique : 81,8 % déclarent ne « jamais » prendre en compte le VUS au niveau mammaire, contre 70,9 % au niveau ovarien (cf tableau 4). Ces résultats sont

globalement en accord avec les recommandations actuelles et sont cohérents avec la balance bénéfice/risque de chaque item. En effet, il semble qu'une surveillance même excessive représente moins de risque que de réaliser une chirurgie prophylactique dont l'efficacité n'est pas démontrée. L'analyse en sous-groupe ne retrouve pas de résultats statistiquement différents entre les structures d'exercice ce qui confirme des pratiques plutôt homogènes entre les établissements. En effet les généticiens se réunissent régulièrement dans le cadre du Groupe Génétique et Cancer, et travaillent à l'harmonisation des pratiques. Ces résultats sont évidemment soumis à la faible puissance statistique d'un échantillonnage de petite taille. Il semble également licite de mentionner les limites des informations recueillies par questionnaire et leur généralisation (contrôle de l'échantillonnage, représentativité et biais d'auto-sélection entre autres) (64).

La majorité des gynécologues interrogés sont en relation et travaillent avec un service de génétique référent (96 %, n=48), connaissent l'existence des variants de signification indéterminée (84 %, n=42) et donnent une information correcte concernant les VUS (84 %, n=42). Mais seul 38 % se sentent capables d'interpréter un compte rendu de test génétique. Les gynécologues sont plus fréquemment interventionnistes que les généticiens en présence d'un variant de signification indéterminée et ce de manière statistiquement significative (figure X), en contradiction avec les recommandations actuelles.

Les résultats de la surveillance sérologique, basée sur les cas cliniques, sont très différents de ce qui était attendu. En effet, concernant le cas clinique n°1 seul 6 % (n=3) des répondants ont préconisé un dépistage organisé. Et concernant le cas clinique n°2 seul 12 % (n=6) des répondants ont conseillé une surveillance de type haut risque simple (HAS 2014) à partir de 40 ans. Là encore, ces résultats semblent être contradictoires avec les recommandations de surveillance actuelle. Ces résultats confirment la méconnaissance des gynécologues

concernant la surveillance des patientes indemnes porteuses de variants de signification indéterminée et probablement plus largement des formes familiales de cancer du sein. Positivement, ils ont, dans le même temps, confirmé à quel point ils s'appuient et font confiance aux généticiens pour les aiguiller face à ces dossiers complexes.

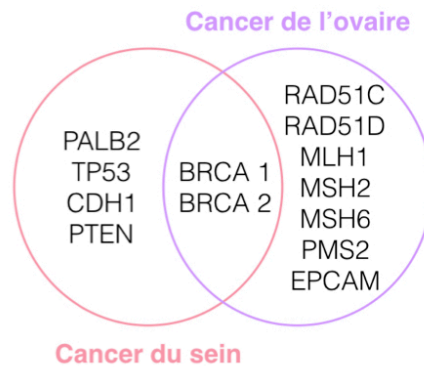
Les conséquences possiblement néfastes sur la glande mammaire des mammographies répétées sont estimées à environ à 20 cas de cancer du sein pour 100 000 personnes qui suivent le programme de dépistage pendant 10 ans (65). Ce chiffre semble légèrement supérieur pour les populations BRCA mutées (66), et les études expérimentales vont dans le même sens (67). La radio-sensibilité de la glande mammaire est augmentée chez les femmes jeunes. C'est avec l'arrière-pensée que les mammographies ne sont pas des examens anodins, en plus du coût financier qu'elles représentent que les indications de surveillance ont été mises à jour en 2014 et 2017. En l'absence de variant pathogène décelé, l'avis du généticien est au cœur de la décision, en déterminant le niveau de risque (surveillance pour risque élevé ou très élevé). Au vu des résultats, il semble que ces recommandations de surveillance soient difficiles à mettre en œuvre pour les gynécologues. Cela encourage une coopération entre les services de génétique et de gynécologie. La réalisation de réunions pluridisciplinaires permettrait de familiariser les gynécologues, et les gynécologues en formation, avec les stratégies d'évaluation du risque. Cela permettrait également une mise à jour régulière des pratiques car les connaissances en génétique évoluent de manière très rapide.

Une étude a été réalisée par Eccles et al. en 2015 au Royaume-Uni et portait sur la compréhension des résultats génétiques des VUS BRCA 1 et 2 par les spécialistes du cancer du sein (chirurgiens et oncologues) (68). Elle objectivait également une grande variation des réponses concernant l'interprétation des rapports génétiques et la prise en charge des patients. Les autres études évaluant les connaissances en oncogénétique des praticiens non-

génétiens s'intéressent généralement aux variants pathogènes. Ainsi en 2003, selon Daskum, seuls 21 % des gynécologues-obstétriciens interrogés étaient capables de répondre correctement à 4 questions de connaissance sur les aspects génétiques du cancer du sein et les tests de dépistage. La formation des gynécologues à l'oncogénétique doit donc être encouragée. Le référentiel récent de l'INCa concernant les « femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1 ou BRCA 2 » est une première étape essentielle. L'information concernant les gènes du panel, la classification des variants, et la nouvelle terminologie abrogeant le terme « mutation » devrait pouvoir être diffusée plus largement aux gynécologues et ce d'autant que nos résultats confirment qu'ils s'appuient majoritairement sur les référentiels pour maintenir leurs connaissances à jours (figure 8). Voici un exemple de fiche d'information pour les gynécologues concernant les VUS qui pourrait être diffusée :

Les variants de signification indéterminée des gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : conduite à tenir en pratique gynécologique

- ◆ Le dépistage génétique porte actuellement sur 13 gènes :



On parle de test multi-gènes, ou test en panel.

- ◆ En 2015, l'American College of Medical Genetics and Genomics a publié plusieurs recommandations:
 - Le terme de « mutation » devrait progressivement être remplacé par le mot « variant » jugé plus neutre.
 - Les variants sont classés en 5 groupes allant de bénin (classe 1) à pathogène (classe 5).
 - Les variants de classe 3 sont appelés variants de signification indéterminée. On ne peut définir s'ils augmentent ou non le risque de cancer.
- ◆ Prise en charge d'une patiente porteuse d'un variant de signification indéterminée :
 - Il est recommandé de ne pas tenir compte de ce résultat génétique
 - Le généticien va déterminer le niveau de risque de la patiente en fonction de son histoire familiale
 - Le niveau de risque détermine la surveillance sénologique selon les recommandations de l'HAS en 2014 et INCa 2017.
 - L'indication de chirurgie prophylactique, basée uniquement sur l'histoire familiale et le niveau de risque, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire oncogénétique.

Figure 9 : Fiche d'information concernant les VUS à destination des gynécologues.

Conclusion

D'après les réponses des gynécologues à notre questionnaire : la majorité d'entre eux semble informée de l'existence des variants de signification indéterminée et de leur définition. La prise en charge préconisée aux patientes porteuses est hétérogène, tant pour la surveillance que pour une éventuelle chirurgie prophylactique du cancer du sein et de l'ovaire. Comme attendu les réponses des généticiens sont au contraire plus uniformes. Cependant les gynécologues déclarent majoritairement travailler avec un service d'oncogénétique référent et suivre les recommandations émises de manière systématique. Ces données viennent encourager l'intérêt du travail en équipe pluridisciplinaire et la poursuite des efforts de formation continue dans un domaine où les connaissances évoluent très rapidement.

THÈSE SOUTENUE PAR : LAMOTTE Anna

TITRE : LES VARIANTS DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE DES GÈNES DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE : ENQUÊTE CONCERNANT LES PRATIQUES DES GYNÉCOLOGUES ET DES GÉNÉTICIENS

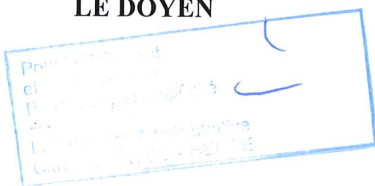
CONCLUSION :

D'après les réponses des gynécologues à notre questionnaire : la majorité d'entre eux semble informée de l'existence des variants de signification indéterminée et de leur définition. La prise en charge préconisée aux patientes porteuses est hétérogène, tant pour la surveillance que pour une éventuelle chirurgie prophylactique du cancer du sein et de l'ovaire. Comme attendu les réponses des généticiens sont au contraire plus uniformes. Cependant les gynécologues déclarent majoritairement travailler avec un service d'oncogénétique référent et suivre les recommandations émises de manière systématique. Ces données viennent encourager l'intérêt du travail en équipe pluridisciplinaire et la poursuite des efforts de formation continue dans un domaine où les connaissances évoluent très rapidement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 3/9/2019

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'D. Leroux', written over a horizontal line.

Pr. Dominique LEROUX

Références

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019.
2. GGC - UNICANCER. Quels gènes analyser face à un risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire ? 2017 nov
3. INCa. Oncogénétique en 2016 - consultations et laboratoires Février 2017
4. INCa. Oncogénétique en 2017 - consultations et laboratoires. Février 2019;
5. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P-H, Lansac J, Lefranc J-P, et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. Bull Cancer (Paris). mars 2004;91(3):219-37.
6. INCa. Cancer du sein - Quelles modalités de dépistage pour quelles femmes? 2015.
7. INCa. Parcours global des cas index et apparentés en oncogénétique. 2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>
8. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med. 4 juin 2015;372(23):2243-57.
9. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. Nature. 23 nov 2000;408(6811):429-32.
10. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case

Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* mai 2003;72(5):1117-30.

11. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol.* 10 avr 2007;25(11):1329-33.

12. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 5 juin 2013;105(11):812-22.

13. Corsini C, Pujol P. Oncogénétique des cancers pelviens. /data/traites/gy/00-55502/ [Internet]. 17 août 2016 [cité 15 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1073982>

14. Golmard L, Castéra L, Krieger S, Moncoutier V, Abidallah K, Tenreiro H, et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2017;25(12):1345-53.

15. Thacker J. A surfeit of RAD51-like genes? *Trends Genet TIG.* mai 1999;15(5):166-8.

16. Schild D, Lio YC, Collins DW, Tsomondo T, Chen DJ. Evidence for simultaneous protein interactions between human Rad51 paralogs. *J Biol Chem.* 2 juin 2000;275(22):16443-9.

17. Pelttari LM, Heikkinen T, Thompson D, Kallioniemi A, Schleutker J, Holli K, et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet.* 15 août 2011;20(16):3278-88.

18. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, Kallioniemi A, Schleutker J, Gylfe A, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet.* juill 2012;49(7):429-32.

19. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RMM, Ramsay E, Hughes D, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 26 avr 2012;44(5):475-6; author reply 476.
20. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 7 août 2011;43(9):879-82.
21. Li J, Meeks H, Feng B-J, Healey S, Thorne H, Makunin I, et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. *J Med Genet.* janv 2016;53(1):34-42.
22. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2015;33(26):2901-7.
23. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol.* 20 juill 2015;33(21):2345-52.
24. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 30 nov 1990;250(4985):1233-8.
25. UNICANCER Groupe Génétique et Cancer. Prédiposition liée à une mutation constitutionnelle du gène TP53 [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/sites/default/files/TP53.pdf>
26. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 1 avr 2013;50(4):255-63.

27. Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2012;18(2):400-7.
28. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 17 juin 2010;8(1):6.
29. Pharoah PDP, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 1 déc 2001;121(6):1348-53.
30. Thompson ER, Rowley SM, Li N, McInerny S, Devereux L, Wong-Brown MW, et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2016;34(13):1455-9.
31. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 7 août 2014;371(6):497-506.
32. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology.* mai 1993;104(5):1535-49.
33. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 8 juin 2011;305(22):2304-10.
34. Kempers MJE, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol.* janv 2011;12(1):49-55.
35. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the

interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* nov 2008;29(11):1282-91.

36. ; On behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee, Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* mai 2015;17(5):405-23.

37. Goldgar DE, Easton DF, Deffenbaugh AM, Monteiro ANA, Tavtigian SV, Couch FJ, et al. Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: application to BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* oct 2004;75(4):535-44.

38. Chenevix-Trench G, Healey S, Lakhani S, Waring P, Cummings M, Brinkworth R, et al. Genetic and histopathologic evaluation of BRCA1 and BRCA2 DNA sequence variants of unknown clinical significance. *Cancer Res.* 15 févr 2006;66(4):2019-27.

39. Easton DF, Deffenbaugh AM, Pruss D, Frye C, Wenstrup RJ, Allen-Brady K, et al. A systematic genetic assessment of 1,433 sequence variants of unknown clinical significance in the BRCA1 and BRCA2 breast cancer-predisposition genes. *Am J Hum Genet.* nov 2007;81(5):873-83.

40. Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, Thomas A. Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat.* nov 2008;29(11):1342-54.

41. Lindor NM, Guidugli L, Wang X, Vallée MP, Monteiro ANA, Tavtigian S, et al. A review of a multifactorial probability-based model for classification of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance (VUS). *Hum Mutat.* janv 2012;33(1):8-21.

42. Korde LA, Mueller CM, Loud JT, Struewing JP, Nichols K, Greene MH, et al. No evidence of excess breast cancer risk among mutation-negative women from BRCA mutation-positive families. *Breast Cancer Res Treat.* 1 janv 2011;125(1):169-73.
43. Katki HA, Gail MH, Greene MH. Breast-cancer risk in BRCA-mutation-negative women from BRCA-mutation-positive families. *Lancet Oncol.* 1 déc 2007;8(12):1042-3.
44. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, et al. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* janv 2009;100(2):421-5.
45. Béroud C, Letovsky SI, Braastad CD, Caputo SM, Beaudoux O, Bignon YJ, et al. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants. *Hum Mutat.* 2016;37(12):1318-28.
46. Vail PJ, Morris B, van Kan A, Burdett BC, Moyes K, Theisen A, et al. Comparison of locus-specific databases for BRCA1 and BRCA2 variants reveals disparity in variant classification within and among databases. *J Community Genet.* oct 2015;6(4):351-9.
47. Lindor NM, Goldgar DE, Tavtigian SV, Plon SE, Couch FJ. BRCA1/2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management. *The Oncologist.* 2013;18(5):518-24.
48. Ready K, Gutierrez-Barrera AM, Amos C, Meric-Bernstam F, Lu K, Hortobagyi G, et al. Cancer risk management decisions of women with BRCA1 or BRCA2 variants of uncertain significance. *Breast J.* avr 2011;17(2):210-2.
49. Haute Autorité de santé. Haute Autorité de santé 2014 - Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Synthèse. 2014;34.
50. INCa. Synthèse - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, 2017.

51. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer*. 22 avr 2008;98(8):1457-66.
52. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1 févr 1994;73(3):643-51.
53. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2002;20(11):2701-12.
54. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 15 avr 2004;23(7):1111-30.
55. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. [Estimation of individual breast cancer risk: relevance and limits of risk estimation models]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2009;96(10):979-88.
56. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dørum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet*. sept 2009;46(9):593-7.
57. Fang CY, Cherry C, Devarajan K, Li T, Malick J, Daly MB. A prospective study of quality of life among women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):594-600.
58. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, et al. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. août 2017;37(4):1005-23.

59. Hermsen BBJ, Olivier RI, Verheijen RHM, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer*. 7 mai 2007;96(9):1335-42.
60. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 14 janv 1999;340(2):77-84.
61. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA*. 19 juill 2000;284(3):319-24.
62. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 1 sept 2010;304(9):967-75.
63. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 1 avr 2011;121(1):163-8.
64. Marie-Ève Gingras et Hélène Belleau. Avantages et désavantages du sondage en ligne comme méthode de collecte de données : une revue de la littérature. mai 2015;21.
65. Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;(22):119-24.
66. Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 4 févr 2009;101(3):205-9.

67. Frankenberg-Schwager M, Gregus A. Chromosomal instability induced by mammography X-rays in primary human fibroblasts from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Radiat Biol.* nov 2012;88(11):846-57.
68. Eccles BK, Copson E, Maishman T, Abraham JE, Eccles DM. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. *BMC Cancer.* 25 nov 2015;15(1):936.

Annexes

Questionnaire à l'attention des généticiens (5 pages) :

07/09/2019

Etude GYNVUS : les variants de signification indéterminée en pratique gynécologique

Etude GYNVUS : les variants de signification indéterminée en pratique gynécologique

Connaissances et appréhension des praticiens GENETICIENS

*Obligatoire

1. Adresse e-mail *

2. 1 - Vous êtes : *

Une seule réponse possible.

- Médecin
 Conseiller en génétique
 Autre : _____

3. 2 - Votre expérience dans le domaine de la génétique : *

Une seule réponse possible.

- <5ans
 5-10 ans
 >10 ans

4. 3 - Structure d'exercice : *

Une seule réponse possible.

- Centre Hospitalier
 Centre Hospitalo-Universitaire
 Clinique
 Centre de lutte contre le cancer
 Autre : _____

5. 4 - A combien estimez-vous annuellement le nombre de consultations d'oncogénétiques que vous réalisez, pour les cancers seins/ovaires (moyenne des 2 dernières années) ? *

Une seule réponse possible.

- <100 patients
 100 à 300 patients
 300 à 500 patients
 >500 patients
 Ne sais pas

6. 5 - A combien estimez-vous le nombre de patients testés annuellement (uniquement les cas index/test initial), pour les cancers seins/ovaires, dans votre lieu d'exercice (moyenne des 2 dernières années) : *

Une seule réponse possible.

- <100 patients
- 100-300 patients
- 300-500 patients
- 500-1000 patients
- >1000 patients
- Ne sais pas

7. 6 - A combien estimez-vous le nombre de variants pathogènes (classe 5 uniquement) dépistés annuellement, pour les cancers seins/ovaires, dans votre lieu d'exercice (moyenne des 2 dernières années) : *

Une seule réponse possible.

- <20 patients
- 20 à 50 patients
- 50 à 100 patients
- >100 patients
- Ne sais pas

8. 7 - A combien estimez-vous le nombre de variants de signification indéterminée (classe 3) dépistés annuellement, pour les cancers seins/ovaires sur les gènes BRCA1/2 PALB2 et RAD51 C et D, dans votre lieu d'exercice (moyenne des 2 dernières années) : *

Une seule réponse possible.

- <20 patients
- 20 à 50 patients
- 50 à 100 patients
- >100 patients
- Ne sais pas

9. 8 - Les patients reçoivent-ils une copie du compte rendu des résultats génétiques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas

10. 9 - Ces comptes rendus de résultats génétiques mentionnent-ils la présence de variants de signification indéterminée (classe 3) quand ils sont dépistés ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sais pas

11. 10 - Le biologiste inclut-il dans le compte rendu du résultat de variant de signification indéterminée (classe 3), un compte rendu complémentaire argumentant les éléments de classification et/ou de pathogénicité relative ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sais pas

Vous arrive-t-il de nuancer l'information délivrée au patient concernant la signification des variants de signification indéterminée (classe 3), basée sur les conclusions du biologiste :

12. 11 - En cas de variant de signification indéterminée (classe 3) plutôt de caractère bénin : *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
 Oui parfois
 Oui mais rarement
 Non jamais
 Ne sais pas

13. 12 - En cas de variant de signification indéterminée (classe 3) plutôt de caractère pathogène : *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
 Oui parfois
 Oui mais rarement
 Non jamais
 Ne sais pas

14. 13 - Les dossiers des patients porteurs de variants de signification indéterminée (classe 3) sont-ils présentés lors d'un staff clinico-biologique au sein de votre établissement : *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
 Oui parfois
 Oui mais rarement
 Non jamais
 Ne sais pas

15. **14 - Préconisez-vous aux patients porteurs de variants de signification indéterminée (classe 3) de reconsulter après un temps donné, pour s'assurer que la classification du variant n'est pas modifiée par l'évolution des données clinico-biologiques ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas

16. **15 - Si cette classification venait à changer les patients en seraient-ils systématiquement avertis ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sais pas

Plus précisément, concernant les variants de signification indéterminée (classe 3) portant sur les gènes BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D et PALB2 :

17. **16 - Vous arrive-t-il de faire une distinction entre les différents variants de signification indéterminée (classe 3) dans le suivi et la prise en charge des patients ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas

18. **17 - Modifient-ils vos recommandations concernant la surveillance sénologique des patientes (indépendamment de leur histoire familiale) ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas

19. 18 - Modifient-ils vos recommandations concernant la réalisation d'une chirurgie mammaire préventive (indépendamment de leur histoire familiale) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas

20. 19 - Modifient-ils vos recommandations concernant la réalisation d'une chirurgie ovarienne et/ou annexielle préventive (indépendamment de leur histoire familiale) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas

21. Commentaires libres :

Questionnaire à l'attention des gynécologues (5 pages) :

07/09/2019

Etude GYNVUS : les variants de signification indéterminée en pratique gynécologique

Etude GYNVUS : les variants de signification indéterminée en pratique gynécologique

Connaissances et appréhension des praticiens CLINICIENS

*Obligatoire

1. Adresse e-mail *

2. 1 - Age : *

Une seule réponse possible.

- <40 ans
 40-50 ans
 51-60 ans
 >60 ans

3. 2 - Vous êtes (de formation) : *

Une seule réponse possible.

- Gynécologue - Obstétricien
 Gynécologue Médical
 Chirurgien général
 Autre : _____

4. 2bis - Quelle est votre activité principale :

Une seule réponse possible.

- Chirurgie oncologique et/ou sénologique
 Chirurgie gynécologique
 Obstétrique
 Gynécologie médicale
 Autre : _____

5. 3 - Structure principale d'exercice : *

Une seule réponse possible.

- Cabinet de ville
 Centre Hospitalier
 Centre Hospitalo-Universitaire
 Clinique
 Centre de lutte contre le cancer
 Autre : _____

6. 4 - Comment avez-vous été formé aux questions d'onco-génétiques : *

Plusieurs réponses possibles.

- Étude de médecine/internat
- Diplôme d'études supérieures (DU ou autre...)
- Recommandations écrites des sociétés savantes (CNGOF, SIS, SFR, INCa, HAS...)
- Congrès
- Formation continue avec les services de génétique
- Intérêt particulier (pas de formation formelle)
- Autre : _____

7. 5 - Travaillez-vous avec un service de génétique référent : *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne suis pas certain(e) de ma réponse à cette question

8. 6 - Lorsque les patientes ont bénéficié d'une consultation d'oncogénétique, par quel moyen accédez-vous aux informations : *

Plusieurs réponses possibles.

- Vous recevez un compte rendu de la consultation
- La patiente vous transmet le compte rendu de la consultation
- La patiente vous transmet le compte rendu du laboratoire de génétique
- Information orale de la patiente
- Autre : _____

Les onco-généticiens émettent en consultation des recommandations de suivi et de prise en charge du patient, en fonction de son niveau de risque estimé.

9. 7 - Suivez-vous ces recommandations ? *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas

10. 8 - Lorsque vous choisissez une conduite à tenir différente de celle recommandée par les onco-généticiens, pourquoi le faites-vous ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Défaut d'information des onco-généticiens : absence de compte rendu de la consultation
- Défaut d'information des onco-généticiens : arguments jugés insuffisamment exposés
- Demande des patientes
- Expérience personnelle
- Principe de précaution
- Données de la littérature scientifique
- Autre : _____

11. 9 - Vous sentez vous capable d'interpréter les comptes rendus de tests génétiques émis par le laboratoire ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne suis pas certain(e) de ma réponse à cette question

12. 10 - Avez-vous connaissance de l'existence des variants de signification indéterminée ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne suis pas certain(e) de ma réponse à cette question

Les variants de signification indéterminée portant sur les gènes BRCA1, BRCA2, RAD51 et PALB2 :**13. 11 - modifient-ils vos recommandations aux patientes concernant leur surveillance sénologique (indépendamment de leur histoire familiale) ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas/pas concerné

14. 12 - modifient-ils vos recommandations aux patientes concernant la réalisation d'une chirurgie mammaire préventive (indépendamment de leur histoire familiale) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas/pas concerné

15. 13 - modifient-ils vos recommandations aux patientes concernant la réalisation d'une chirurgie ovarienne et/ou annexielle préventive (indépendamment de leur histoire familiale) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui systématiquement
- Oui parfois
- Oui mais rarement
- Non jamais
- Ne sais pas/pas concerné

CAS CLINIQUE 1 :

Patiente de 38 ans, indemne de pathologie cancéreuse.

Sa mère et sa grand-mère maternelle ont présenté un cancer du sein, à l'âge de 42 ans et de 73 ans. Sa mère a bénéficié d'un dépistage génétique en raison du caractère triple négatif de sa tumeur, dont voici le résultat :

« Présence d'un variant nucléotidique de signification inconnue c.9004G>A (p.Glu3002Lys), à l'état hétérozygote, sur le gène BRCA2. Absence de variants pathogènes mis en évidence »

16. 14 - Quelles informations donnez-vous à la patiente ? *

Une seule réponse possible.

- Il s'agit d'une mutation qui augmente le risque de cancer du sein de manière significative
- Il s'agit d'une mutation bénigne
- Il s'agit d'une mutation dont on ne peut établir si elle augmente ou non le risque de cancer
- Ne sais pas

17. 15 - Quelle surveillance sénologique mettez-vous en place ? *

Une seule réponse possible.

- Surveillance très haut risque (INCa 2017)
- Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 37 ans
- Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 40 ans
- Dépistage organisé

CAS CLINIQUE 2 :

Vous recevez en consultation une jeune femme de 30 ans, dont la sœur est en cours de prise en charge pour un cancer du sein à l'âge de 36 ans, isolé sur le plan familial.

Cette dernière a bénéficié d'une analyse génétique, ne retrouvant pas de variant pathogène, mais un variant de signification indéterminée sur le gène BRCA1.

18. 16 - Quelle surveillance sénologique proposez-vous à votre patiente ? *

Une seule réponse possible.

- Surveillance très haut risque (INCa 2017)
- Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 31 ans
- Haut risque simple (HAS 2014) à partir de 40 ans
- Dépistage organisé

07/09/2019

Etude GYNVUS : les variants de signification indéterminée en pratique gynécologique

Fourni par
 Google Forms

<https://docs.google.com/forms/d/1Rc-U8Pv2NeGueTgh-JTHXj4ksxCCbHrkeE9GO2oNSTZA/edit>

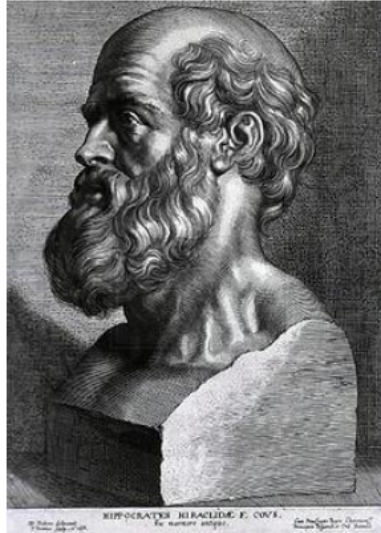
5/5

Tableau 1 : Analyse en sous-groupe des réponses des généticiens

(*indépendamment de l'histoire familiale)

	Toujours		Parfois		Rarement		Jamais		NC		
	2 (3,6)		5 (9,1)		20 (36,4)		25 (45,5)		3 (5,5)		
	n= (%)	n= (%)	n= (%)	n= (%)	n= (%)	n= (%)	n= (%)	n= (%)	n= (%)	n= (%)	p-value
Surveillance sérologique modifiée*											
Conseiller en génétique (n=32) / Médecin (n=23)	0 (0)	/ 2 (8,7)	1 (3,1)	/ 4 (17,4)	12 (37,5)	/ 8 (34,8)	17 (53,1)	/ 8 (34,8)	2 (6,3)	/ 1 (4,3)	0,017
Consultation par an : <500 patients (n=31) / >500 patients (n=24)	0 (0)	/ 2 (8,3)	1 (3,2)	/ 4 (16,7)	13 (41,9)	/ 7 (29,2)	14 (45,2)	/ 11 (45,8)	3 (9,7)	/ 0 (0)	0,126
Nombre de dépistage par an : <300 (n=26) / >300 patients (n=29)	2 (7,7)	/ 0 (0)	4 (15,4)	/ 1 (3,4)	8 (30,8)	/ 12 (41,4)	10 (38,5)	/ 15 (51,7)	2 (7,7)	/ 1 (3,4)	0,060
Variants pathogènes par an : <50 (n=41) / >50 patients (n=13)	1 (2,4)	/ 1 (7,7)	5 (12,2)	/ 0 (0)	15 (36,6)	/ 5 (38,5)	17 (41,5)	/ 7 (53,8)	3 (7,3)	/ 0 (0)	0,636
VUS par an : <50 (n=36) / >50 patients (n=15)	2 (5,6)	/ 0 (0)	4 (11,1)	/ 1 (6,7)	12 (33,3)	/ 7 (46,7)	15 (41,7)	/ 7 (46,7)	3 (8,3)	/ 0 (0)	0,456
Chirurgie mammaire préventive*											
1 (1,8)			3 (5,5)		4 (7,3)		45 (81,8)		2 (3,6)		
Conseiller en génétique (n=32) / Médecin (n=23)	0 (0)	/ 1 (4,3)	1 (3,1)	/ 2 (8,7)	2 (6,3)	/ 2 (8,7)	27 (84,4)	/ 18 (78,3)	2 (6,3)	/ 0 (0)	0,147
Consultation par an : <500 patients (n=31) / >500 patients (n=24)	0 (0)	/ 1 (4,2)	0 (0)	/ 3 (12,5)	3 (9,7)	/ 1 (4,2)	26 (83,9)	/ 19 (79,2)	2 (6,5)	/ 0 (0)	0,077
Nombre de dépistage par an : <300 (n=26) / >300 patients (n=29)	1 (3,8)	/ 0 (0)	1 (3,8)	/ 2 (6,9)	4 (15,4)	/ 0 (0)	19 (73,1)	/ 26 (89,7)	1 (3,8)	/ 1 (3,4)	0,219
Variants pathogènes par an : <50 (n=41) / >50 patients (n=13)	0 (0)	/ 1 (7,7)	2 (4,9)	/ 1 (7,7)	4 (9,8)	/ 0 (0)	33 (80,5)	/ 11 (84,6)	2 (4,9)	/ 0 (0)	0,386
VUS par an : <50 (n=36) / >50 patients (n=15)	1 (2,8)	/ 0 (0)	3 (8,3)	/ 0 (0)	3 (8,3)	/ 1 (6,7)	27 (75)	/ 14 (93,3)	2 (5,6)	/ 0 (0)	0,164
Chirurgie ovarienne/annexielle préventive*											
1 (1,8)			5 (9,1)		8 (14,5)		39 (70,9)		2 (3,6)		
Conseiller en génétique (n=32) / Médecin (n=23)	0 (0)	/ 1 (4,3)	1 (3,1)	/ 4 (17,4)	3 (9,4)	/ 5 (21,7)	26 (81,3)	/ 13 (56,5)	2 (6,3)	/ 0 (0)	0,009
Consultation par an : <500 patients (n=31) / >500 patients (n=24)	0 (0)	/ 1 (4,2)	0 (0)	/ 5 (20,8)	6 (19,4)	/ 2 (8,3)	23 (74,2)	/ 16 (66,7)	2 (6,5)	/ 0 (0)	0,039
Nombre de dépistage par an : <300 (n=26) / >300 patients (n=29)	1 (3,8)	/ 0 (0)	3 (11,5)	/ 2 (6,9)	6 (23,1)	/ 2 (6,9)	15 (57,7)	/ 24 (82,8)	1 (3,8)	/ 1 (3,4)	0,057
Variants pathogènes par an : <50 (n=41) / >50 patients (n=13)	0 (0)	/ 1 (7,7)	4 (9,8)	/ 1 (7,7)	8 (19,5)	/ 0 (0)	27 (65,9)	/ 11 (84,6)	2 (4,9)	/ 0 (0)	0,914
VUS par an : <50 (n=36) / >50 patients (n=15)	1 (2,8)	/ 0 (0)	5 (13,9)	/ 0 (0)	5 (13,9)	/ 3 (20)	23 (63,9)	/ 12 (80)	2 (5,6)	/ 0 (0)	0,160

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

