Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Médecine

Année 2023 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 avril 2023

Par Léa VEYRUNE

Amélioration de l'information et de la compréhension du parcours de soin en oncogénétique

Impact de l'analyse tumorale à l'ère de la médecine personnalisée et prédictive

Thèse dirigée par Clémentine PEYRAMAURE

Examinateurs :

Mme le Professeur Catherine YARDIN	Présidente
Mme le Professeur Karine DURAND	Juge
Mme le Docteur Élise DELUCHE	Juge
Mme le Docteur Clémentine PEYRAMAURE	Juge
Mme le Docteur Laurence VENAT	Juge
M. le Docteur Benjamin DAURIAT	Juge

Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Médecine

Année 2023 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 avril 2023

Par Léa VEYRUNE

Amélioration de l'information et de la compréhension du parcours de soin en oncogénétique

Impact de l'analyse tumorale à l'ère de la médecine personnalisée et prédictive

Thèse dirigée par Clémentine PEYRAMAURE

Examinateurs :

Mme le Professeur Catherine YARDIN	Présidente
Mme le Professeur Karine DURAND	Juge
Mme le Docteur Élise DELUCHE	Juge
Mme le Docteur Clémentine PEYRAMAURE	Juge
Mme le Docteur Laurence VENAT	Juge
M. le Docteur Benjamin DAURIAT	Juge

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le 9 septembre 2022

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Élise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2021 au 31-08-2022)

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
SEVE Léa	(du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2022
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2022
BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2022
DARDE Marie-Laure	du 01-09-2021 au 31-08-2023
DESPORT Jean-Claude	du 01-09-2020 au 31-08-2022
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2022
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2022
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2022
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2022

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le 1e mai 2022

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
AVRAM Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
PIRAS Rafaela	MEDECINE D'URGENCE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément

HERAULT Kévin

RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Dans la vie, rien n’est à craindre, tout est à comprendre

Marie Curie née Maria Skłodowska

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

Aux membres du jury

À Madame le professeur Catherine YARDIN

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Vous m'avez accueillie à bras ouverts pour ma nouvelle aventure en génétique et pour cela je vous suis reconnaissante. Merci d'être un modèle dans le relationnel patient-médecin.

À Madame le professeur Karine DURAND

Merci Karine de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Merci de toujours réussir à maintenir une ambiance chaleureuse et pleine d'humour malgré la charge de travail qui est parfois importante. Merci de toujours être à l'écoute de ton équipe et de nous rappeler ce qui est le plus important.

Au docteur Élise DELUCHE

Merci Élise de me faire l'honneur de participer à mon jury. Tu m'as toujours impressionnée par ta capacité à être sur tous les fronts et à vouloir améliorer notre enseignement, notamment avec le projet des consultations simulées.

À ma directrice de thèse, le docteur Clémentine PEYRAMAURE

Je te remercie de m'avoir accompagnée pour ce projet qui était pour toi ton premier encadrement de thèse. Merci pour ton énergie et ta bienveillance depuis qu'on se connaît, que ça soit en tant que chef en oncologie, chef en oncogénétique, directrice de thèse ou amie.

Au docteur Laurence VENAT

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. J'ai toujours admiré votre capacité à montrer des connaissances pointues dans toutes les situations médicales que l'on peut rencontrer.

Au docteur Benjamin DAURIAT

Merci Benjamin d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci d'avoir été présent au cours de ma formation en génétique et merci de nous pousser à aller aux congrès afin de se tenir au courant des dernières innovations et de rencontrer tous les généticiens de France.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À mes anciens et nouveaux collègues

À l'équipe de radiothérapie du CH de Brive. Léopold, merci de m'avoir toujours soutenue et mis en valeur mes capacités. Ester, merci pour ta gentillesse et pour t'être rendu disponible quoi qu'il arrive. Annabelle Gaumier, merci pour ton énergie et ton envie de toujours vouloir progresser. Nathalie Brousse, merci pour ta bonne humeur et tes capacités de déconnade. Merci à l'équipe des manips à laquelle je me suis TRÈS bien intégrée. G

A toute l'équipe d'oncologie d'hospitalisation conventionnelle et d'hôpital de jour du CHU de Limoges. A Julia, sans qui je ne serais pas le médecin que je suis aujourd'hui, merci pour tout : tout ce que tu m'as appris, toute ta gentillesse, tout ton soutien, particulièrement celui dans les moments difficiles, notamment avec cette garde de l'enfer gravée dans ma mémoire. Tu fais partie de ces personnes qui me donnent confiance et espoir car tu ne veux pas que les difficultés de ton parcours se retrouvent dans celui des autres. À mes co-internes. À Freddy pour ton enthousiasme, ta bonne humeur, ta bienveillance ; trop heureuse pour ton nouveau départ à la Réunion avec ta petite famille (si Dune n'a toujours pas de marraine désignée, je suis là, je dis ça, je dis rien). A Clémentine Descours, merci pour ton énergie, ton amour du chocolat et ta capacité à toujours chercher la sclérodermie. À l'équipe paramédicale (Popo, Kévin, à Piou Piou, à Lolo, …), merci de votre gentillesse, j'ai appris tellement auprès de vous. Merci à Sophie Leobon pour son soutien et son énergie dans ce projet de thèse. Merci à Philippe Nallier pour sa gentillesse et ses mots toujours rassurants.

À la team des GRAnapath : Maxence, Mathieu, Émeline, Amélie, Camille, les techniciens au top. Merci d'avoir essayé de me faire comprendre ce qui se passe derrière un microscope.

Aux potis Blastes : Merci pour ce stage de folie : Sarah, MMA (DDX41 rpz), Mathieu (le retour), Fifame, Maxime, Emilien (ou maximilien), Nicolas : le sang de la veine, bilbo le plasmo, dit-moi ta cellule préférée, je te dirai qui tu es !! Miel pops c'est scrounch scrounch !! Vous êtes incroyables ! Merci à David Rizzo et Nathalie Gachard d'avoir toujours valorisé mon travail et pris en compte mon avis. Dédicace à MF. Merci à Marine d'avoir était une coloc de bureau en or.

À l'équipe de génétique de Limoges : Ophélie, merci d'être cette boule d'énergie qui défonce tout sur son passage et sans qui ce semestre aurait été bien terne. Benji, merci pour ton humour de beauf si proche du mien. Merci à Alex, Valentine, Sylvie Bourthoumieu, Françoise Esclaire, Séverine, Valérie, Marion et toutes les techniciennes. À ce congrès au Croisic avec la meilleure galette de ma vie. Merci à Maroussia de la team oncogénétique, pour ton aide dans ce travail.

À la team de blagueurs de la PGMC : Murat, Sylvain, Maëva, Sophie, Alain, Léa.D. Aux dessins de maison de Murat sur le mur du bureau, aux mails « blague » adressés aux étudiants : je m'en souviendrai.

À l'équipe d'oncogénétique de l'Oncopole de Toulouse : Pauline, Camille, Sylvia, Marie-Pierre, Norbert, Edith, Clémence (oui je te compte avec l'Oncopole), Amandine, Marion, Dr Christine Toulas, Nancy, Dr Laurence Gladieff, Pr Rosine Guimbaud, Dr Pierre VandePerre (#Pedro) et la team d'assistantes avec qui on mangeait tous les midis. Merci pour votre accueil dans le Sud-Ouest, pour la bonne ambiance, pour les potins ; merci de m'avoir fait confiance pour que je puisse m'autonomiser comme jamais.

À l'équipe de génétique médicale de Toulouse : Maud, merci pour ton karaoké permanent dans le bureau !! Mathys, Timotéo, mes co-internes en or. Au Dr Patat et Dr Chassaing pour leur connaissances et leurs conseils.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À toutes les équipes de génétique de Clermont-Ferrand (génétique médicale, cytogénétique, biologie moléculaire du CHU et équipe d'oncogénétique du centre Jean Perrin), à Guy et Guilhaume pour m'avoir guidée dans les dédales d'Estaing, à Romane pour la mission « vélo » et le couloir du deuxième (MARACUJAA !), à Laetitia, à Céline, à Gaëlle, à Fanny, à Aurélien, à Florian, au Dr Bénédicte Pontier, au Dr Francannet, à Charlène, à Baptiste, à Myriam (merci pour ta balle géante de gymnastique), à Aldjia, à Emma et Amélie. À Matis, Mathias, Mathilde, Nancy, Léa, Nile.

A toutes les personnes que j'ai croisées dans les structures hospitalières : toi qui faisais le ménage en dermato et qui m'aidais toujours dans les pires situations ; Toi qui m'as donné les codes de la réserve pour que je puisse prendre des madeleines pour ne pas faire d'hypoglycémie pendant la visite ; toi qui m'as fait un plateau de gâteaux de l'Aïd spécialement pour moi ... Vous m'avez donné des petits moments de joie dans un quotidien pas toujours facile et vous m'avez rappelé pourquoi j'étais là, MERCI !

À mes amis

À mes amis qui me suivent depuis le lycée, le collège, voire le primaire avec qui j'ai fait toutes mes conneries : Ava (bientôt les noces de Béryl), Romane (je m'en vais boire chopine pour me rebouter), Vanessa. À nos soirées, nos voyages, nos fous rires, nos private jokes … Mais surtout je compte sur vous pour continuer sur cette lancée.

À ceux que j'ai rencontrés pendant l'externat : Sarah, Livia, Solène, Maëva, Héloïse, Julia, Élodie, Linda, Maeliss, Cécile, Lilia ... À ce stage en HGE (le papa Pageaux) qui nous a rapprochées, à ce panini sur la plage le lendemain de l'ECN, à ces soirées, ces restaurants, ces journées passées à la BU, ce voyage à la Réunion, en Italie, au Canada, … Maeliss, je ne pensais pas que tu aurais une place aussi importante dans ce travail de thèse, ton décès soudain m'a extrêmement marquée : tu me manques.

À la team des gens que j'ai découverts à Brive : Amandine, Antoine (sac à prout), Clara (tu dis ?), Antonin, Sidonie, Alix ... Je vous aime putain ! Merci d'être ces personnes sur lesquelles je peux toujours compter, que ce soit pour faire la fête ou dans les moments plus sérieux !!

À la coloc de la culotte : MC, merci pour ses décompensations du vendredi soir à ranger les épices dans l'ordre alphabétique. France (comme le pays) merci d'être une inspiration, d'être pleine de bonne humeur et gentillesse sans pour autant te laisser marcher sur les pieds. Plop merci pour ces conversations passionnées à refaire le monde ! À Gogo, l'extension de la culotte, toujours prêt pour des nouvelles aventures !

À l'arche de Noé que je vais bientôt retrouver : Xavier merci d'être ce super confident avec qui on peut tout brainstormer. Caxu merci d'être toi, avec ton énergie débordante et toujours à mettre les autres en avant. Dodo, capitaine du complot de la cabane, toujours prête à déconner, à réconforter les gens avec des gâteaux au chocolat et à faire ressortir mon âme d'enfant (qui n'est pas cachée bien loin). À Alfred et Zazou.

À Enora, à Diana (DJ DDDDDiana)

À la superbe coloc de Clermont : Romain (merci pour les manœuvres dans le parking), Pauline (merci pour ces soirées vin moelleux pleines de fous rires), merci pour ces restaurants où vous ne savez pas vous tenir. Mais putain, c'est pas un festival ici !!

À tous ceux que je n'ai pas cités et qui se reconnaîtront.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À ma famille

Maman tu m'as toujours soutenue et remis les pieds sur terre, merci de me faire prendre du recul sur tout ! Tu seras toujours cette petite voix que j'emporte avec moi. Merci pour ton aide dans la création et la réalisation de ce flyer.

Clémence (la baleine d'eau salée, mon orang outang) merci pour tes dessins de folies dans ce travail. Merci d'être pestouillette, « le tien je l'ai déjà mangé », et celle qui fait bruler des œuvres d'art sur le parking de la cité U. Je suis tellement fière d'être ta sœur.

Martin, merci d'être venu pour m'aider dans un moment où j'en avais besoin. Merci pour le lit qui nous aura bien occupé. J'attends ton prochain déménagement pour te rendre la pareil.

Papa, merci pour ta façon maladroite de toujours nous pousser vers l'excellence (tu l'as perdu où ton demi-point ?).

La famille auvergnate (Gilles, Manu ma vraie tante, Antonin, Siméon) avec 6 mois magiques « Martine en Auvergne » : merci pour les randos où l'on s'envole en haut du Pariou, pour le paysage de la reine des neiges, pour les repas tous les lundis soir après l'escalade (vive la croziflette), pour la récolte d'endives, …. Antonin, on va pouvoir se retrouver sur le marché de la belle ville de Jocelyne Lafaille !

Mamie Ni, merci d'être cet exemple d'intelligence et de force. Merci d'être mon encyclopédie privée (pas besoin de Wikipédia avec le Quid). De toujours être en train d'essayer de comprendre ce qui t'entoure sans pour autant l'abîmer. Merci pour ces moments passés dans le canapé à se raconter nos aventures quotidiennes.

Papidou, merci pour ton amour inconditionnel, presque aussi fort que celui que tu as pour le caramel.

A ma marraine, merci de m'inspirer autant et d'être aussi forte.

A Jeanine, ma mamie limousine d'adoption, qui me fait toujours rigoler quand elle me raconte toutes ses aventures de la vie.

A mon GPS, tu me manques énormément, j'aurais bien voulu prendre une photo de toi en train de manger à mon pot de thèse.

A ma mamie Si, je sais que tu es là-haut, avec un grand sourire, en train de boire une coupe de champagne pour moi.

Aux patients

Ceux de génétique, qui m'ont montré qu'on peut toujours aller de l'avant même quand notre destinée semble toute tracée

Ceux d'oncologie, qui m'ont appris à apprécier chaque seconde de la vie

Ceux que j'ai croisés pendant l'externat qui m'ont laissé les examiner alors que j'étais la dixième personne de la journée à le faire

À « la liste », qui grandit au fur et à mesure des années, celle de ces patients que j'ai vus partir et qui resteront toujours dans ma mémoire

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFU : Association Française d'Urologie

AJA : Adolescents ou Jeunes Adultes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated

BER : Base Excision Repair, système de réparation par excision de base

BRCA : BReast Cancer, traduit par cancer du sein

CaPLA : Cancer Prédisposition Limousin Aquitaine

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNV : Copy Number Variation, traduit par variation de nombre de copies

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

DPS : Dépistage PréSymptomatique

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

FALC : Facile À Lire et à Comprendre

Gen'Auv : réseau de prise en charge de personnes à risque GÉNétique de cancer en AUVergne

GENEPY : réseau de prise en charge de personnes à risque GENEtique de cancer en Midi-PYrénées

GGC : Groupe Génétique et Cancer

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hôpital De Jour

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HR : Homologous Recombination, système de réparation par recombinaison homologue

HRD : Homologous Recombination Deficiency, système HR non fonctionnel

HRP : Homologous Recombination Proficient, système HR fonctionnel

INCa : Institut National Du Cancer

iPARP : Inhibiteur de Poly-ADP-Ribose-Polymérase

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NGS : New Generation Sequencing, traduit par séquençage de nouvelle génération

PALB2 : PArtner and Localizer of BRCA2

PARP : Poly-ADP-Ribose-Polymérase

PFMG : Plan France médecine Génomique

PGMC : Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers

PPS : Plan Personnalisé de Soin

Licence CC BY-NC-ND 3.0

PSA : Prostate-Specific Antigen

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

RAD51 : DNA repair protein RAD51 homolog 1

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RH : Recombinaison Homologue

SFOG : Société Française d'Onco-Gynécologie

Ssp : Survie sans progression

TP53 : Tumor Protein 53

TR : Toucher Rectal

VAF : Variant Allele Frequency, traduit par fréquence allélique du variant

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des matières

Introduction 24
État des lieux 26
1.1. La carcinogénèse 26
1.2. L'oncogénétique 28
1.2.1. Généralités 28
1.2.2. Organisation et rôle de l'oncogénéticien 30
1.2.2.1. La démarche diagnostique 30
1.2.2.2. Le rendu de résultat 34
1.2.2.3. Le suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers 36
1.2.3. Les réseaux de suivi 37
1.3. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* 37
1.3.1. Généralités 37
1.3.2. Indications à la consultation oncogénétique 38
1.3.3. Prise en charge associée aux mutations *BRCA* ou aux situations apportant des risques équivalents (*BRCA* like) 40
1.4. iPARP 43
1.4.1. Généralités 43
1.4.2. Indication dans les cancers des ovaires 45
1.4.3. Indications dans le cancer du sein 46
1.4.4. Indication dans les cancers du pancréas 47
1.4.5. Indication dans les cancers de la prostate 48
1.4.6. Un parcours de soin adapté 48
1.4.7. L'impact des inhibiteurs de PARP sur l'oncogénétique 50
1.5. Dans la région du Limousin 51
1.5.1. État des lieux de la pratique actuelle de l'activité autour des gènes *BRCA* 51
1.5.2. Axes d'amélioration possibles 53
Objectifs 55
Matériels et méthodes 56
3.1. Élaboration d'un flyer 56
3.1.1. Mini QCM 56
3.1.2. Conception et stratégie de diffusion d'un support d'information 57
3.1.3. Élaboration de questionnaires pour l'évaluation de l'impact du flyer 60
3.1.3.1. QCM1 60
3.1.3.2. QCM2 60
3.2. Recueil des données 61
3.3. Population cible (professionnels de santé et patients) 61
3.4. Méthodologie pour réaliser l'état des lieux du suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers dans le Limousin 62
3.5. Analyses statistiques 62
Résultats 63
4.1. Description de la population (QCM1 et QCM2) 63
4.2. Le flyer 64
4.3. Usage et impact du flyer (QCM1 et QCM2) 65
4.4. Contenu et aspect du flyer (QCM1 et QCM2) 66
4.5. Compréhension du parcours « somatique – constitutionnel » (QCM1 et QCM2) 67
4.6. Résultats de l'état des lieux du suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers auprès des médecins généralistes du Limousin (QCM3) 68

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Discussion 72
5.1. Évaluation de l'impact du flyer dans le parcours « somatique – constitutionnel » centré sur les gènes *BRCA* 72
5.2. État des lieux auprès des médecins généralistes 74
5.2.1. Accès aux information, niveau de connaissance et pratique des médecins généralistes concernant le suivi des patients en oncogénétique 75
5.2.2. Prospective sur les alternatives 75
5.2.2.1. Apport d'un document papier d'aide au suivi 75
5.2.2.2. Autres propositions 76
5.2.3. Limites et forces de l'enquête auprès des médecins généralistes (QCM3) 78
Conclusion 79
Références bibliographiques 80
Annexes 86
Serment d'Hippocrate 100

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des illustrations

Figure 1 : Illustrations des nombreuses spécificités de la cellule tumorale et les thérapeutiques qui en découlent. 27

Figure 2 : Le principe du double hit de Knudson. 29

Figure 3 : La transmission autosomique dominante. 30

Figure 4 : Carcinogénèse et analyse tumorale, les deux leviers pour comprendre le parcours "somatique - constitutionnel" 32

Figure 5 : Le parcours "somatique - constitutionnel" 34

Figure 6 : Résumé du parcours de soin en oncogénétique 35

Figure 7 : Suivi préconisé pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* et indemne de cancer 41

Figure 8 : Suivi préconisé pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* et atteintes d'un cancer du sein 42

Figure 9 : Les principales protéines associées aux différentes étapes de la recombinaison homologue 44

Figure 10 : Le principe de la létalité synthétique sur lequel se reposent les inhibiteurs de PARP 44

Figure 11 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation *BRCA* constitutionnelle. 49

Figure 12 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle et/ou somatique 50

Figure 13 : Ancienne lettre d'information du CHU de Limoges 51

Figure 14 : Mini QCM envoyé aux médecins de la SFOG 56

Figure 15 : Schéma décrivant la disposition d'un flyer avec 2 plis roulés. 59

Figure 16 : Répartition des spécialités médicales de la population « professionnels de santé » (QCM1) 63

Figure 17 : Temps d'exercice depuis l'obtention du diplôme (QCM1) 63

Figure 18 : Dernier diplôme obtenu par les patients (QCM2) 64

Figure 19 : Évaluation du flyer par les prescripteurs (QCM1) 65

Figure 20 : Notes attribué au flyer concernant son utilité (QCM2) 66

Figure 21 : Notes attribuées au flyer par les patients concernant sa rédaction et sa forme (QCM2) 67

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères d'indication de consultation d'oncogénétique retenus par les textes européens dans le cadre du cancer du sein (28) 38

Tableau 2 : Indication d'une consultation d'oncogénétique dans le cadre de cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas. 39

Tableau 3 : Prise en charge proposé pour les hommes indemnes de cancer porteur d'une mutation *BRCA* 43

Tableau 4 : Inhibiteurs de PARP dans le cancer des ovaires, résumé des études 46

Tableau 5 : Inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein, résumé des études 47

Tableau 6 : Activité d'inclusion dans le réseau CaPLA par le CHU de Limoges, durant les 4 dernières années 52

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de la conception du support proposé par le CHU de Limoges 58

Tableau 8 : Description de la population d'étude (QCM3) 68

Tableau 9 : Répartition des médecins généralistes en Limousin (QCM3) 75

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Introduction

Le cancer est un problème majeur de santé publique qui tient une part importante dans notre système de soin. En France, en 2018 le nombre total de nouveaux cas s'élevait à 382 000 (1). Il représente la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme (2).

La cellule cancéreuse est issue d'une cellule saine qui s'est transformée à la suite d'une accumulation de modifications génétiques appelées mutations. Dans la majorité des cas, les mutations sont acquises par la cellule au cours de sa vie, on parle d'événement somatique. Durant ces dernières années, l'analyse génétique des tumeurs a permis de mettre en avant des mutations récurrentes et de développer des thérapies ciblées visant les conséquences phénotypiques de ces dernières. Face à ces nouveaux traitements en lien avec la médecine personnalisée, les analyses tumorales se sont étendues afin que le plus grand nombre de patients puisse en bénéficier.

Un exemple de traitement en pleine expansion est celui des inhibiteurs de la poly-ADP-ribose-polymérase (iPARP). Ces derniers ont pour cible les cancers pour lesquels, un des systèmes de réparation de l'ADN est défaillant. Cette machinerie de correction nommée recombinaison homologue (RH) met notamment en jeu les protéines codées par les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Ainsi, les mutations des gènes *BRCA* sont de plus en plus analysées au niveau tumoral, afin de donner accès aux iPARP.

En parallèle de ces avancées en oncologie, l'étude des prédispositions génétiques aux cancers a été révolutionnée par les avancées du séquençage de nouvelle génération (NGS). Ces prédispositions sont en lien avec 5 à 10% des cancers (3). Elles correspondent à une mutation constitutionnelle, présente dès la naissance, qui entraîne un surrisque d'apparition de cancer au cours de la vie. Ces mutations sont présentes sur l'ensemble des cellules de la personne porteuse, notamment dans ses gamètes, ce qui rend leur transmission possible. Il existe de nombreuses prédispositions, et les organes concernés par un surrisque de cancer sont spécifiques pour chacune d'entre elles. Ils sont regroupés sous le terme de spectre tumoral. Par exemple, pour les prédispositions liées aux gènes BRCA1 et BRCA2, le spectre tumoral comprend les seins, les ovaires, la prostate, le pancréas et dans une moindre mesure la peau (mélanome).

Les prédispositions génétiques aux cancers sont prises en charge dans le cadre d'une branche de la génétique médicale nommée l'oncogénétique. Cette spécialité s'articule autour de consultations permettant l'information et le prélèvement des patients. Ces consultations concernent des patients suivis pour un cancer chez qui une prédisposition est suspectée. Mais elles peuvent également concerner des personnes indemnes pour qui une prédisposition génétique a déjà été identifiée dans la famille et qui souhaitent connaître leur statut vis-à-vis de cette dernière. Quel que soit le parcours de la personne venue en consultation, si elle s'avère porteuse d'une prédisposition, un suivi spécifique de prévention du risque sera proposé.

Ce dernier est composé d'une surveillance intensifiée et/ou de chirurgie préventive de réduction du risque et ses modalités dépendent du gène impliqué dans la prédisposition. Le but du suivi est de diminuer la mortalité en lien avec le surrisque apporté par la prédisposition (4). Cette surveillance se déroule tout le long de la vie et nécessite une coopération de l'ensemble des acteurs de santé. Le médecin généraliste se retrouve alors au centre de cette organisation et va faire le lien entre les différents intervenants, pouvant se situer aussi bien dans des structures publiques que privées. En 2012, les premiers réseaux de suivi régionaux ont été créés (5) afin

Licence CC BY-NC-ND 3.0

de faciliter cette coordination et jouer un rôle d'expertise. Le réseau Cancer Prédisposition Limousin Aquitaine (CAPLa) est celui de la région Nouvelle Aquitaine.

Avec les avancées technologiques ayant permis un bond en avant aussi bien sur le plan tumoral que constitutionnel, le lien entre ces deux domaines a été mis en avant. L'analyse tumorale est une porte d'entrée à la découverte de mutations constitutionnelles et donc aux prédispositions génétiques aux cancers. En effet, lorsque celle-ci est réalisée, elle va pouvoir identifier, sans pouvoir distinguer de façon certaine, les mutations somatiques et celles constitutionnelles. Si une mutation constitutionnelle est suspectée, une consultation d'oncogénétique est alors recommandée afin de confirmer ou d'infirmer cette prédisposition. La prise en charge du patient s'inclut alors dans un parcours de soin intitulé « somatique – constitutionnel ». En lien avec cette évolution des pratiques, la Loi de bioéthique de 2021 a mis en avant l'obligation d'informer les patients en amont de toutes analyses tumorales de la possibilité d'un tel parcours.

La mise sur le marché des iPARP a été un élément accélérateur dans le développement de ce parcours. Ces traitements, accessibles à la suite d'une analyse tumorale et/ou d'une consultation d'oncogénétique, ont entraîné un changement de paradigme dans ce domaine. L'oncogénétique qui était jusque-là majoritairement ancrée dans la médecine préventive et prédictive est alors devenue un pilier de la prise en charge en oncologie. Ainsi les possibles enjeux familiaux et de suivi d'organes à risque sont maintenant inclus dans le choix quotidien thérapeutique des médecins spécialisés en oncologie. Du fait de l'implication de ces praticiens non experts en oncogénétique et de la relative nouveauté de ces éléments, il semble nécessaire d'améliorer l'information et la compréhension du patient et des acteurs non-généticiens dans ce parcours de soin en lien avec l'oncogénétique.

Ce travail s'est concentré sur la création, la diffusion et l'évaluation, au sein des établissements de santé du Limousin, d'un flyer d'information dans le cadre du parcours « somatique - constitutionnel » autour des gènes *BRCA*. L'enquête permettant d'évaluer l'impact du flyer a également permis d'étudier la compréhension de ce parcours auprès des patients et des médecins impliqués.

De façon secondaire, cette problématique s'est également révélée pertinente dans le cadre du suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique, par leurs médecins généralistes. Ainsi un état des lieux concernant les connaissances et les pratiques à ce sujet, a été réalisé auprès des médecins du Limousin.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

État des lieux

1.1. La carcinogénèse

Le cancer est une maladie dont la place est de plus en plus importante dans notre système de soin. Il représente une maladie fréquente avec une forte mortalité. En 2018, l'INCa et Santé publique France estimaient à 18,1 millions le nombre de nouveaux cas et 9,6 millions le nombre de décès par cancer (1).

Le cancer correspond à une prolifération cellulaire anarchique et excessive avec des capacités de stimulation de l'angiogenèse, d'émancipation par rapport à son environnement et d'envahissement du tissu sain.

Il est issu d'un développement en plusieurs étapes transformant une cellule « saine » en cellule cancéreuse. Ce processus appelé carcinogénèse est en lien avec une accumulation d'évènements génétiques au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN), associée à des événements promoteurs inhérents à l'environnement, au statut hormonal des patients ou au mode de vie par exemple.

L'ADN est la molécule porteuse de l'information génétique sous forme de code à 4 lettres correspondant à des nucléotides. Elle peut être découpée en différentes portions appelées gènes. Un gène est un segment d'ADN qui va coder pour une protéine avec une fonction donnée.

L'ADN peut subir différents types d'altérations dont les mutations font partie.

Une mutation correspond à une modification durable de la séquence d'un gène. Ce terme est à présent rattaché aux variations de la séquence d'ADN ayant un impact sur la fonctionnalité de la protéine codée par le gène. On parle également de variation pathogène ou probablement pathogène, car elles produisent une modification fonctionnelle de la protéine codée par le gène qui entraîne un phénotype différent de la normale.

Lorsque les mutations sont acquises par la cellule au cours de sa vie, elles sont appelées somatiques. Elles sont alors propres à la cellule et ne sont pas transmissibles à la descendance.

Le processus de carcinogénèse correspond à une accumulation d'évènements génétiques, tels que des mutations ou des cassures de brin de l'ADN entraînant la formation d'un clone tumoral.

Malgré des altérations quotidiennes de l'ADN, le processus de carcinogénèse reste rare, grâce à un système de réparation de l'ADN qui limite ce phénomène. La carcinogénèse s'explique par un dysfonctionnement de ce système de réparation, en lien avec une mutation des gènes codant pour les protéines impliquées dans ce système. Ainsi face à une baisse de fonctionnalité, la mauvaise réparation va entraîner une accumulation d'évènements génétiques. Ces altérations génétiques vont mettre en défaut des gènes gardiens de l'intégrité de la séquence d'ADN (suppresseur de tumeur) et/ou vont suractiver des gènes favorisant la formation d'une tumeur (oncogènes). Cela va aboutir à un clone tumoral.

Ce phénotype malin comprend de nombreuses fonctionnalités catégorisées par Hanahan et al. (6) qui sont régulièrement mises à jour (7) avec les avancées scientifiques. On peut citer comme exemple : l'instabilité génomique de la cellule cancéreuse ou encore sa capacité à être tolérée par le système immunitaire afin d'éviter d'être détruite par ce dernier. C'est à partir de la modélisation de ces différentes fonctionnalités que des nouveaux traitements sont créés (Figure 1).

Le clone tumoral présentant ce phénotype malin va par la suite proliférer de façon importante et former une tumeur avec des risques de métastases.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

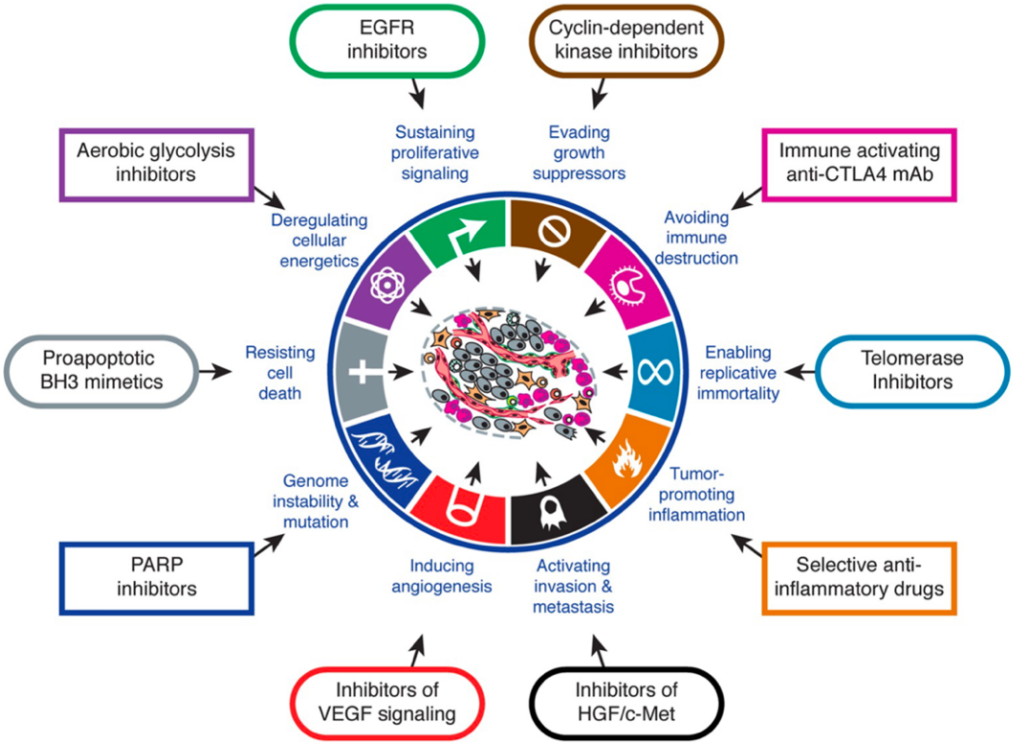


Figure 1 : Illustrations des nombreuses spécificités de la cellule tumorale et les thérapeutiques qui en découlent. Sources : schéma issu de l'article d'Hanahan et al. (11).

L'origine génétique de la formation d'une cellule cancéreuse, a imposé à la recherche médicale de réaliser des analyses moléculaires tumorales. Ces dernières ont par la suite été utilisées en routine et sont actuellement en plein essor (8).

Cet engouement peut s'expliquer par plusieurs éléments. Tout d'abord, leur rôle au sein de la prise en charge en oncologie est de plus en plus important. Que leur indication soit diagnostique, pronostique ou thérapeutique, ces analyses peuvent moduler la prise en charge à tous les niveaux. Concernant l'aspect thérapeutique, il est possible de choisir des traitements qui vont cibler les mutations retrouvées dans la tumeur. Ces traitements ciblés ont une place importante dans la prise en charge des patients en association ou non avec la chimiothérapie (9). Ces analyses permettent également de mettre en avant des facteurs de résistance apparus après la mise en place d'un traitement. Elles deviennent donc essentielles pour une prise en charge optimale et s'inscrivent dans un modèle de médecine personnalisée.

A cela s'ajoute l'innovation technologique apportée par le séquençage de nouvelle génération (NGS), qui permet de réaliser des analyses comprenant de plus en plus de gènes et de plus en plus de patients simultanément.

Ainsi, le nombre d'analyses est en augmentation. Pour exemple, le nombre d'analyses moléculaires tumorales réalisées par la plateforme de génétique moléculaire de cancer (PGMC) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges est passé de 2570 en 2019 à 2800 en 2021, soit une majoration de 8,9%.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.2. L'oncogénétique

1.2.1. Généralités

Parmi l'ensemble des cancers, 5 à 10 % (3) sont en lien avec une prédisposition génétique.

Celle-ci correspond à une augmentation du risque d'apparition de cancer chez un individu, causée par la présence d'une mutation constitutionnelle retrouvée sur un gène spécifique. Il a été identifié plus de 80 gènes de prédisposition aux cancers (10).

Ces mutations constitutionnelles (germinales) sont présentes dès la conception d'un individu, sur l'ensemble des cellules de l'organisme et sont ainsi transmissibles à la descendance. Elles s'opposent aux mutations somatiques qui, elles, sont acquises au cours de la vie de la cellule et ne sont pas transmissibles.

Chaque prédisposition, déterminée par le gène présentant la mutation constitutionnelle, va augmenter le risque d'apparition de cancers dans des organes particuliers, regroupés sous le terme de « spectre tumoral ».

Les mutations constitutionnelles entraînant une prédisposition aux cancers sont majoritairement présentes sur les gènes suppresseurs de tumeur également nommés anti-oncogènes : ils codent pour des protéines qui jouent un rôle primordial dans la diminution d'apparition d'un cancer (limitation des erreurs de réplication de l'ADN, réparation de mutations, …).

Comme tous les autres gènes, les gènes suppresseurs de tumeurs existent en deux copies, l'une héritée de la mère biologique et l'autre héritée du père biologique.

Ces gènes peuvent être le siège de variations génétiques, appelées mutations inactivatrices, qui entraînent une diminution du fonctionnement de la protéine. Ainsi la perte de fonctionnalité de la protéine va entraîner une augmentation du risque de transformation cancéreuse de la cellule, aboutissant à une hausse de la probabilité d'avoir un cancer.

Les gènes suppresseurs de tumeur, nécessitent l'apparition d'un événement inactivateur sur chacune de ses copies (double hit) pour entraîner la carcinogénèse de la cellule, c'est-à-dire sa transformation en cellule cancéreuse. Ce principe a été initialement rapporté par Knudson (11) lors de son étude du gène *RB1* puis complété par Comings (12) en 1973. Deux mécanismes sont à distinguer :

- Dans le cadre de cancer dit sporadique, c'est-à-dire non héréditaire, sans lien avec une prédisposition génétique, les deux mutations inactivatrices apparaissent de façon aléatoire, séquentielle et sont dites somatiques car acquises par la cellule au cours de sa vie.
- Dans le cadre d'une prédisposition aux cancers en lien avec ce même gène suppresseur de tumeur, la première mutation constitutionnelle est déjà présente chez l'individu depuis sa conception. La deuxième copie du gène va acquérir par la suite une mutation somatique qui entraînera l'apparition d'une cellule cancéreuse (Figure 2).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

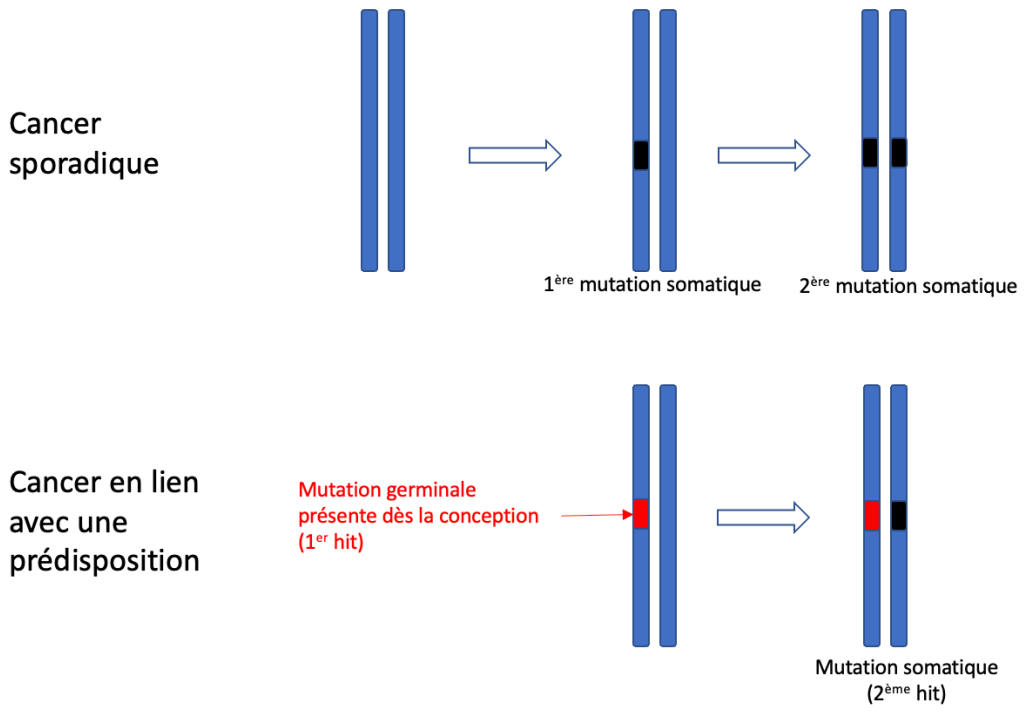


Figure 2 : Le principe du double hit de Knudson.
Sources : schéma réalisé à partir des données de l'article de Knudson et al. (11).

On comprend que le mécanisme de carcinogenèse en lien avec un gène suppresseur de tumeur est bien plus rapide et plus fréquent chez une personne porteuse d'une prédisposition, du fait qu'il y ait déjà un premier hit présent dès la naissance sur l'ensemble des cellules.

Cette augmentation de la probabilité de carcinogénèse explique le surrisque apporté par la prédisposition, qui n'est cependant pas de 100%.

Ce concept explique pourquoi au sein des familles avec prédispositions, il est retrouvé un âge au diagnostic précoce, des cas de cancers bilatéraux ou multifocaux chez une même personne, des personnes présentant plusieurs cancers et le fait qu'il y ait plusieurs cas de cancers sur différentes générations.

La transmission aux apparentés suit dans la majorité des cas, un schéma autosomique dominant défini par deux éléments principaux (13). Le critère autosomique signifie que la prédisposition peut toucher aussi bien les filles que les garçons, car la mutation génétique est portée par un chromosome non sexuel (autosome). Le facteur dominant implique qu'il suffit d'une seule copie touchée par une mutation inactivatrice pour apporter un surrisque de cancers. Il existe de rares prédispositions qui nécessitent une mutation sur chacune des copies du gène (mutation bi-allélique) pour apporter un risque majoré. On parle alors de transmission autosomique récessive.

Dans le cadre d'une transmission autosomique dominante, un parent porteur a un risque sur deux de la transmettre à chaque individu de sa descendance (Figure 3). En effet, il va pouvoir transmettre de façon aléatoire, soit sa copie indemne, soit sa copie présentant la mutation responsable de la prédisposition. L'autre parent transmet de façon aléatoire la moitié de son patrimoine génétique sans prédisposition.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

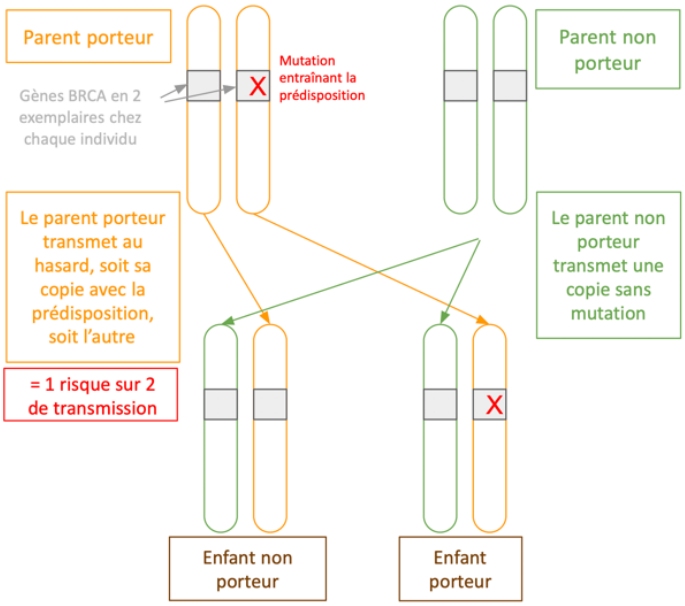


Figure 3 : La transmission autosomique dominante.
Sources : schéma réalisé à partir des données de l'article de Lewis et al.(13).

Les prédispositions génétiques aux cancers font l'objet de diagnostic, de prise en charge et d'enquête familiale réalisés au sein d'une spécialité médicale appelée l'oncogénétique.

1.2.2. Organisation et rôle de l'oncogénéticien

L'oncogénétique est constituée d'un secteur clinique comprenant les consultations avec les patients et leur famille et d'un secteur laboratoire dans lequel sont réalisées les analyses de l'ADN constitutionnel.

Les consultations d'oncogénétique sont recensées sur l'ensemble du territoire français (14), tout comme les laboratoires pratiquant les analyses génétiques constitutionnelles à la recherche de prédisposition aux cancers (15).

1.2.2.1. La démarche diagnostique

Les consultations d'oncogénétique impliquent notamment des médecins généticiens ou oncologues avec une formation spécifique et des conseillers en génétique. Ils font le point sur les antécédents personnels et familiaux en réalisant un arbre généalogique du cas index. Ce dernier correspond à la première personne de la famille qui est reçue en consultation. Il s'agit d'une personne atteinte de cancer qui présente la probabilité d'être porteur d'une prédisposition la plus élevée parmi les membres de sa famille. L'oncogénétique s'inscrit donc dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire en cancérologie.

Le médecin ou le conseiller s'assurent de l'intérêt de réaliser un prélèvement à la recherche d'altération génétique constitutionnelle. Cette décision se fait en prenant en compte notamment les antécédents personnels et familiaux du cas index.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

En effet les recommandations d'indication à une consultation d'oncogénétique, se basent sur des critères que l'on peut regrouper sous 4 catégories (10).

- Le premier groupe d'indication concerne les **antécédents personnels**, avec notamment un âge au diagnostic précoce. Mais également la présence, chez un même individu, de plusieurs cancers du même spectre ou d'un cancer bilatéral ou multifocal. Certaines histologies tumorales particulières peuvent également être en faveur d'une prédisposition et entraîner une proposition de consultation.
- Dans le deuxième, nous retrouvons les **antécédents familiaux**, qui correspondent à un regroupement de cancer du même spectre, sur deux générations ou plus, d'une même branche familiale.

Ces deux premières catégories sont en lien avec le modèle de Knudson précédemment expliqué.

- En troisième indication de consultation d'oncogénétique, on retrouve la notion de « **théranostique** ». Dans ce cadre, l'indication d'un traitement est dépendante des résultats de l'analyse constitutionnelle réalisée en consultation. Par exemple, certaines autorisations de mise sur le marché (AMM) de médicament reposent sur la présence d'une mutation germinale. Si l'oncologue, le chirurgien ou le médecin d'organe jugent que ce médicament précis apporterait un bénéfice au patient, une consultation est alors programmée dans un délai rapide afin de savoir si le patient pourra en bénéficier. On parle dans cet exemple de « théranostique direct ». Dans certaines situations, un parcours « théranostique indirect » est favorisé. L'analyse tumorale sera alors faite en première intention, même si l'indication de prescription est uniquement posée sur une mutation germinale. Cette stratégie va alors se recouper avec le quatrième groupe d'indication :
- **Le parcours « somatique – constitutionnel ».** Ce parcours, résumé par la Figure 5, correspond à une indication de consultation d'oncogénétique découlant des résultats d'une analyse tumorale. En effet, du fait du processus de la carcinogenèse (étapes 3, 4 et 5 de la Figure 4), les mutations retrouvées au sein de la tumeur peuvent être des anomalies génétiques somatiques et constitutionnelles. Cependant l'analyse tumorale ne pourra pas distinguer de façon certaine, l'origine de la mutation. Seul un prélèvement d'ADN constitutionnel réalisé au cours d'une consultation d'oncogénétique, permettra de conclure.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

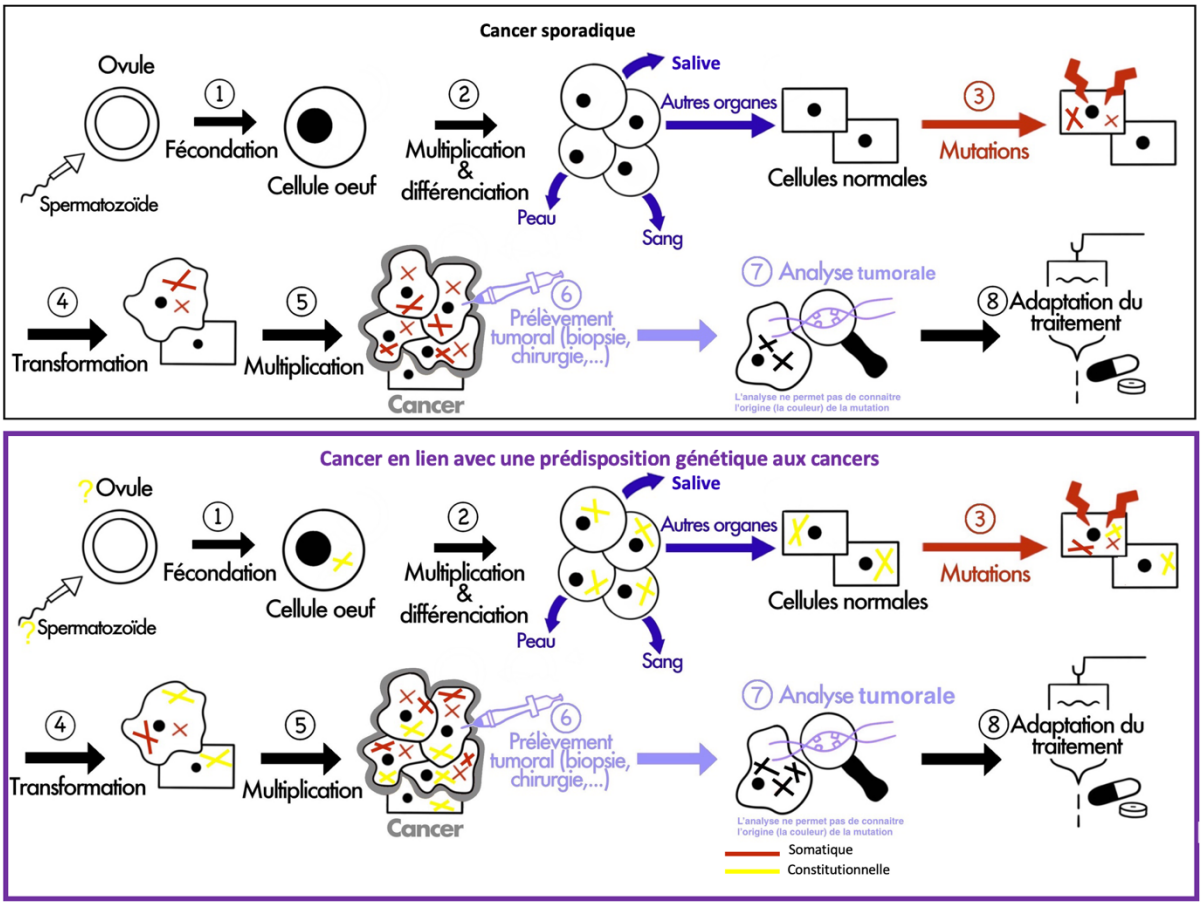


Figure 4 : Carcinogénèse et analyse tumorale, les deux leviers pour comprendre le parcours "somatique - constitutionnel"

Les analyses tumorales peuvent donc être une porte d'entrée à la découverte de prédisposition génétique.

Analyse tumorale = analyse somatique + analyse constitutionnelle

Le parcours « somatique – constitutionnel » se révèle complexe à plusieurs échelles.

Il débute par la prescription d'une analyse tumorale, dans le but d'adapter au mieux le traitement du patient. Cette analyse réalisée par le laboratoire sera interprétée par des biologistes. Ces derniers ont plusieurs critères pouvant faire suspecter une origine germinale des mutations (fréquence allélique du variant VAF, cancer appartenant au spectre de la possible prédisposition, …) qui ne font cependant pas l'objet de consensus. Certaines difficultés peuvent émaner du fait que le gène le plus fréquemment muté de façon somatique (*TP53*), peut également être à l'origine d'un syndrome de prédisposition si la mutation est d'origine constitutionnelle (syndrome de Li Fraumeni). À cela s'ajoute une expertise d'interprétation des biologistes de niveau différent entre le somatique et le constitutionnel et un encadrement légal particulier (agrément distinct pour rendre des résultats somatiques et constitutionnels). C'est au travers du compte rendu de l'analyse que le laboratoire notifie la suspicion d'une origine constitutionnelle de la mutation au prescripteur.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À l'échelle « clinique », l'encadrement de l'annonce d'une mutation possiblement constitutionnelle est également compliqué.

L'analyse tumorale recherchant principalement des mutations somatiques, ne fait pas l'objet d'un consentement écrit. Mais depuis peu, le prescripteur est tenu par la Loi (Article 34 de la LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 faisant référence à l'article L. 1130-2 du code de la santé publique) (16) relative à la bioéthique d'informer le patient de la possibilité qu'une consultation de génétique peut en découler. Concernant les mutations potentiellement germinales découvertes lors de l'analyse tumorale, leur appartenance à la catégorie des données incidentes peut faire débat. Ces dernières sont définies comme étant des résultats découverts fortuitement sans relation directe avec l'indication et relèvent d'une réglementation différente (17). Elles sont, alors, supposées avoir fait l'objet d'un consentement écrit permettant au patient d'affirmer ou de refuser son souhait de connaître ces données, qui peuvent avoir un impact médical et psychologique sur lui et certains membres de sa famille.

Certains gènes, tels que les gènes *BRCA*, sont encadrés par des recommandations. Ainsi toutes mutations tumorales de ces gènes retrouvées dans un cancer du sein, des annexes, de la prostate ou du pancréas doit découler sur une consultation d'oncogénétique. Et ce, quelle que soit la VAF du variant. Mais la majorité des gènes n'a pas de réglementation aussi claire et les décrets d'application de la Loi relative à la bioéthique sont pour l'instant inexistants.

Ainsi pour les cas complexes, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) a été mise en place au sein du CHU de Limoges, réunissant les biologistes du laboratoire d'analyse tumorale et les oncogénéticiens, afin de statuer sur la pertinence de réaliser une consultation d'oncogénétique.

Si la découverte de mutation potentiellement constitutionnelle aboutit à une consultation de génétique alors une analyse complémentaire, après information et consentement du patient, sera réalisée. Cette dernière recherchera sur un prélèvement non tumoral, dit constitutionnel, la mutation retrouvée au sein de la tumeur. Elle permettra de déterminer l'origine de la mutation tumorale.

Si la mutation n'est pas retrouvée dans le prélèvement constitutionnel (sang, salive, …), elle est somatique c'est à dire confinée à la tumeur et non transmissible.

Si elle est retrouvée dans le nouveau prélèvement, la mutation est alors constitutionnelle et pourvoyeuse d'une prédisposition (Figure 4). Elle sera alors transmissible à la descendance et un suivi spécifique ainsi qu'une enquête familiale pourront être initiés.

Ce parcours de soin a été créé afin de fluidifier le circuit du patient et de limiter les « perdus de vue », c'est-à-dire les patients porteurs de prédispositions aux cancers sans diagnostic et/ou suivi adapté. Du fait de l'expansion des analyses tumorales, ce parcours va être de plus en plus fréquent (18).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

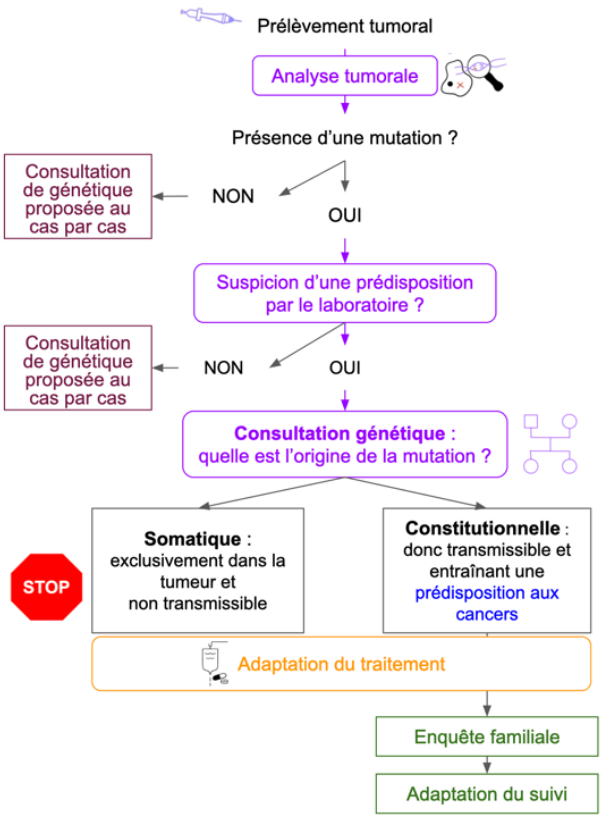


Figure 5 : Le parcours "somatique - constitutionnel"

En plus des critères d'indication à la consultation, l'oncogénéticien doit également considérer les antécédents familiaux afin de choisir le cas index le plus pertinent, c'est à dire la personne la plus informative, celle pour qui les résultats seront extrapolables au reste de la famille.

L'analyse du cas index est réalisée par panel de gènes, c'est-à-dire par une analyse qui teste plusieurs gènes en même temps. L'oncogénéticien retient le panel de gènes le plus approprié à analyser chez le patient.

Une exception peut être faite dans le cadre du parcours « somatique - constitutionnel » où la mutation retrouvée au niveau tumoral sera recherchée de façon ciblée sur l'ADN constitutionnel.

1.2.2.2. Le rendu de résultat

Les résultats sont remis par le prescripteur appartenant à l'équipe d'oncogénétique lors d'une nouvelle consultation individuelle et non directement par le laboratoire (19). Ils peuvent révéler ou non la présence d'une mutation constitutionnelle sur un gène de prédisposition. Un encadrement psychologique est toujours proposé au cours de cette démarche, de façon plus marquée pour les personnes indemnes de cancer (dépistage présymptomatique, DPS) et les adolescents ou jeunes adultes (AJA).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1) Si aucune anomalie génétique n'est détectée chez le cas index, l'oncogénéticien évaluera la nécessité de poursuivre les investigations génétiques (élargissement panel ou Plan France Médecine Génomique, autre cas index plus informatif, recherche de mosaïque) et émettra des recommandations de surveillance pour le cas index et sa famille. Ces dernières seront transmises au reste de la famille par le cas index.

Il est important que le service d'oncogénétique soit prévenu des nouveaux cas de cancer dans la famille, afin de moduler au mieux ses recommandations.

2) Dans le cas où un variant pathogène est détecté, le cas index est alors porteur d'une prédisposition aux cancers et une prise en charge spécifique sera mise en place. Il doit également informer les membres de sa famille, afin qu'ils viennent à leur tour en consultation d'oncogénétique. En effet, la majorité des prédispositions génétiques aux cancers sont transmises par l'un des deux parents et peuvent donc concerner d'autres membres de la famille.

Il existe dans une minorité des cas, la possibilité de mutation *de novo*, c'est-à-dire une mutation nouvellement apparue chez le cas index. La prédisposition concernera alors uniquement sa descendance et non les générations précédentes.

La consultation des apparentés suit des modalités semblables au cas index. Elle va permettre de définir leur statut (porteur ou non) concernant le facteur génétique prédisposant retrouvé dans la famille et d'édicter la surveillance à mettre en place.

L'enquête familiale pourra être poursuivie de proche en proche, et de génération en génération, selon les résultats de chaque individu. L'ensemble du parcours en oncogénétique est résumé sur la Figure 6.

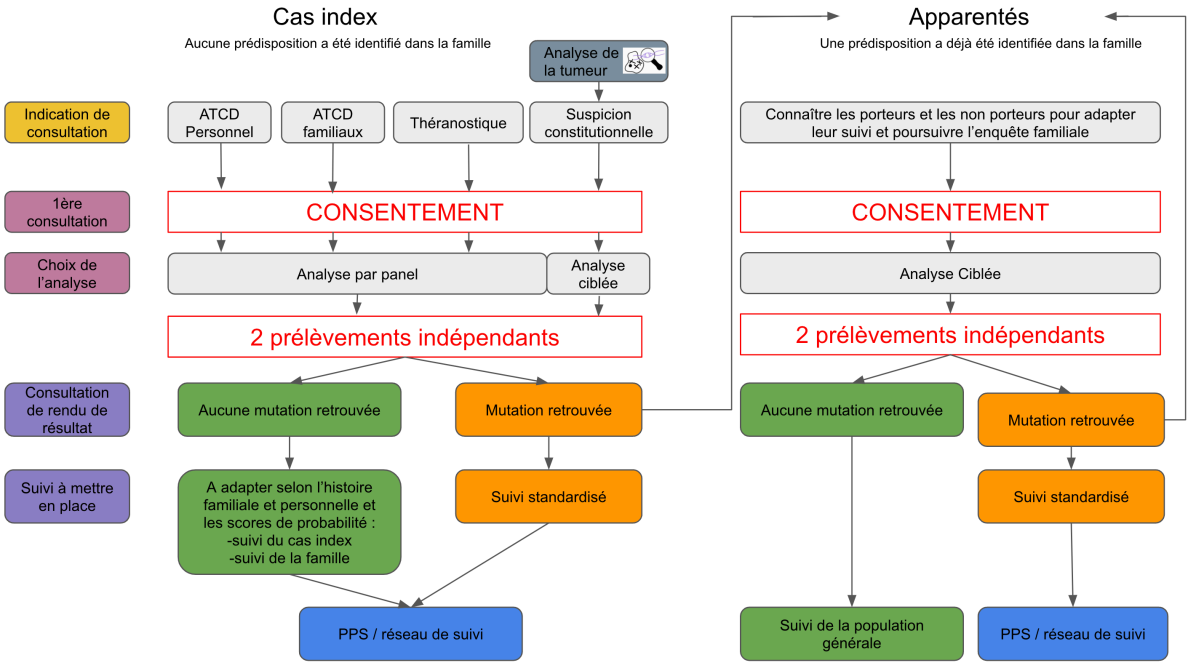


Figure 6 : Résumé du parcours de soin en oncogénétique
Sources : schéma réalisé à partir des données du guide patient intitulé « la consultation d'oncogénétique » créé par l'INCa (10).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.2.2.3. Le suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers

Lors des consultations de rendu de résultats, chez un cas index ou un apparenté, si un diagnostic de prédisposition aux cancers est posé, une surveillance adaptée doit être proposée.

Les recommandations de suivi sont spécifiques du gène concerné par la mutation.

Il existe également des familles où, malgré l'absence de variation mise en évidence, une surveillance spécifique est à mettre en place au vu du nombre important de cas dans la famille. La surveillance est ici mise en place par précaution, du fait de la non-omniscience des connaissances en oncogénétique et des limites des techniques utilisées en laboratoire.

Quelles que soient les raisons de la mise en place du suivi, ce dernier a pour but de diminuer la mortalité et la morbidité apportées par ce surrisque de cancer.

On peut distinguer deux catégories de moyens de prise en charge dans le suivi :

- Le dépistage intensifié, qui a pour objectif de détecter à un stade le plus précoce, un cancer s'il devait apparaître et ainsi améliorer le taux de survie et limiter la lourdeur de la prise en charge. Il ne diminue pas la probabilité d'un événement cancéreux. Une de ses limites est ce que l'on appelle le cancer d'intervalle, qui peut se développer entre deux surveillances correctement réalisées.
- Les interventions de réduction de risque appelées également chirurgie prophylactique, permettent de retirer un organe à risque afin de réduire au maximum la probabilité d'apparition d'un cancer à partir des cellules de cet organe. Le risque post chirurgical n'est cependant pas de 0% car des cellules non visibles lors de l'intervention peuvent persister. Ainsi, même si une intervention prophylactique est réalisée, une surveillance clinique sera maintenue.

Il existe des formes de dépistages qui ont aussi une fonction prophylactique, telle que la coloscopie. Cette dernière va pouvoir à la fois dépister les cancers du côlon le plus précocement possible mais également abaisser le risque de cancer colorectal en retirant les polypes qui peuvent dégénérer.

En fonction du gène muté, le nombre d'organes (spectre tumoral) à surveiller est plus ou moins important et nécessite l'implication de différents soignants. Une prise en charge pluridisciplinaire est alors mise en place.

Certaines prédispositions découvertes chez des adultes nécessitent une consultation d'oncogénétique chez les mineurs de la famille car la surveillance est recommandée de façon précoce (*TP53, PTEN*, …).

Ce suivi nécessite une organisation parfois complexe, dont le coordinateur n'est pas clairement désigné. Le plus souvent l'oncologue va réaliser le suivi pendant les 5 premières années après le diagnostic du cancer mais pour les années suivantes et pour les personnes porteuses d'une prédisposition et indemne de tout cancer, ce rôle est souvent porté par le médecin généraliste. Il est donc primordial d'assurer la continuité des soins entre l'hôpital et la médecine de ville.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.2.3. Les réseaux de suivi

Depuis 2012, pour faciliter ces démarches, chaque région, avec l'appui de l'INCa, a mis en place des réseaux de suivi (CaPLA en Nouvelle Aquitaine, GENEPY dans la région Midi-Pyrénées, Gen'Auv en Auvergne…) (5). Ces derniers s'inscrivent dans un territoire régional (anciennes ou nouvelles régions).

Ces réseaux ont pour objectif de garantir un suivi des patients conforme aux recommandations, en créant une ligne de conduite qui est peut être résumée sous forme de Plan Personnalisé de Soin (PPS).

Ils assurent également la coordination de ce suivi. Que cela soit sur le plan territorial en garantissant un accès au soin équitable à toute la population, que les patients soient suivis dans des établissements privés, publics, en ville ou en zone rurale. Certains ont créé un répertoire de médecins « connaisseurs » des prédispositions génétiques aux cancers dans l'ensemble de la région.

Cette coordination est également à l'échelle personnelle du patient, en s'assurant que l'ensemble des examens ont été réalisés (recueil des résultats) et en mettant en place des notifications si cela n'est pas le cas.

Ces réseaux doivent également assumer une position d'expertise notamment pour les cas difficiles. Certains tiennent une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécifique afin de valider les indications de chirurgies prophylactiques et répondre aux difficultés. D'autres ont également choisi de distribuer à l'ensemble des participants du réseau (spécialistes, généralistes et patients) une information actualisée qui peut prendre la forme d'une newsletter.

Chaque région a développé son réseau avec ses propres modalités. Elles peuvent s'appuyer sur l'utilisation d'un logiciel d'aide au suivi avec des fonctionnalités différentes.

Certains ont mis en place la création d'un dossier informatisé partagé spécifique pour ce suivi, d'autres utilisent un logiciel qui inclut une multitude de prises en charge à laquelle celle centrée sur l'oncogénétique vient s'ajouter.

Le réseau recueille les résultats des examens de suivi, par différentes modalités : directement auprès du patient, déposé par le médecin sur le dossier commun informatisé, envoi de courrier au secrétariat du programme de suivi, …

Si le suivi n'est pas conforme au PPS, certains envoient des rappels directement auprès du patient (GENEPY). Tandis que d'autres préfèrent passer par l'intermédiaire de médecins référents qui vont alors convoquer les patients (CaPLA).

1.3. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*

1.3.1. Généralités

Au regard du rapport de 2020 de l'INCa (20), faisant l'état des lieux annuel de l'activité de l'ensemble des services d'oncogénétique de France, ce sont les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire qui représentent la plus grande part (68%) de cette activité. En tête de liste de ces prédispositions nous retrouvons les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

BRCA1 est localisé sur le bras long du chromosome 17 et *BRCA2* sur le bras long du chromosome 13. Ces deux gènes distincts sont liés par leur implication dans le même complexe de réparation de l'ADN intitulé recombinaison homologue (RH). Ce dernier est essentiel dans

Licence CC BY-NC-ND 3.0

les mécanismes de réparation des cassures double brins de l'ADN. Les gènes *BRCA* sont ainsi des gènes suppresseurs de tumeur.

BRCA est l'acronyme de BReast Cancer qui se traduit de l'anglais par « cancer du sein ». Ces gènes ont été historiquement découverts dans des familles présentant de nombreux cas de cancer du sein, d'où leur nom (21, 22).

En effet, lorsqu'ils sont le siège d'une mutation inactivatrice sur le plan constitutionnel, ils sont pourvoyeurs de prédisposition aux cancers. Le spectre tumoral des gènes *BRCA1* et *BRCA2* comprend les cancers des seins, des annexes (ovaires et trompes) (23), de la prostate, du pancréas (24) et de façon moins probante certains cancers cutanés intitulés mélanome (25).

Leur impact est très élevé au niveau des seins et des annexes. Une femme porteuse d'une mutation de *BRCA1* a 72% (65-79%) de risque de cancer du sein à 80 ans et 44% (36-53%) de risque de cancer des annexes au même âge. Pour celle porteuse d'une mutation *BRCA2* le risque s'élève à 69% (61-77%) à 80 ans pour un cancer du sein et à 17 % (11-25%) à 80 ans pour un cancer des annexes (26).

Les prédispositions liées aux mutations de *BRCA1* ou *2*, n'apportent pas d'augmentation de risque de récidive, mais une hausse du risque d'apparition d'un deuxième cancer, indépendant du premier, de façon homolatérale ou controlatérale (27).

1.3.2. Indications à la consultation oncogénétique

Elles s'inscrivent dans les 4 grandes catégories précédemment énoncées : les antécédents personnels, les antécédents familiaux, le « théranostique direct » et le parcours « somatique - constitutionnel ».

Concernant le cancer du sein, le Tableau 1 résume les critères retenus par les recommandations européennes (28) pour préconiser une consultation oncogénétique. Ces critères sont basés sur un niveau de preuve élevé.

Tableau 1 : Critères d'indication de consultation d'oncogénétique retenus par les textes européens dans le cadre du cancer du sein
Sources : Pujol et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing (28).

Critères individuels	Critères familiaux
-avant l'âge de 40 ans -avant l'âge de 50 ans et bilatéral -avant l'âge de 60 ans et triple négatif -pour tout cancer du sein chez l'homme	-Kc du sein avec deux apparentés au 1er degré présentant un Kc du sein -Kc du sein avec un apparenté au 1er degré présentant un des critères individuels -Tout apparenté d'un porteur de mutation *BRCA*

Kc : cancer

Que cela soit sur le plan individuel ou familial, les textes européens discutent cependant de critères plus larges (29), notamment en augmentant certains seuils d'âge, qui font l'objet d'un niveau de recommandation plus bas.

Ainsi chaque institution a su préciser les seuils d'âge retenus en pratique, sans pour autant être en contradiction avec les recommandations européennes.

Le Tableau 2 rapporte comme exemple les indications retenues par les hôpitaux de la région Occitanie (30).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 2 : Indication d'une consultation d'oncogénétique dans le cadre de cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas.
Sources : réalisé à partir des données des recommandations européennes, de l'INCa et d'Onco Occitanie (30).

	Sein	**Ovaire**	**Prostate**	**Pancréas**
Personnels	- ≤ 40 ans - Triple négatif et ≤ 60 ans - Bilatéral + cas le plus précoce ≤ 50 ans - Sexe masculin	- Haut grade	≤ 50 ans	≤ 60 ans
Familiaux	- 3 Kc du sein dans la même branche parentale au 1er ou 2ème degré quel que soit l'âge - 2 cas de Kc du sein dans la même branche parentale au 1er ou 2ème degré +1 bilatéral ou + 1 diagnostiqué avant 40 ans ou +1 diagnostiqué avant 50 ans et le deuxième diagnostiqué avant 70 ans	1 Kc épithélial de l'ovaire quel que soit le grade + 1 antécédent familial de Kc du sein ou des ovaires au 1er ou 2ème degré	2 Kc de la prostate chez des apparentés au 1er ou 2ème degré dont 1 diagnostiqué avant 55 ans + un antécédent de cancer de l'ovaire / sein / pancréas avant 70 ans	- Kc du pancréas quel que soit l'âge + 1 antécédent familiale au 1er ou au 2ème degré de + Kc du pancréas ou de Kc du sein (≤50 ans pour une femme ; quel que soit l'âge pour un homme) ou + de Kc des ovaires quel que soit l'âge ou + de mélanome malin avant 75 ans ou +de Kc de prostate < 55 ans -Kc du pancréas quel que soit l'âge avec deux apparenté au 1er ou 2ème degré ayant présenté : + Kc du sein + Kc prostatique + mélanome + Kc des ovaires
	Apparenté d'un porteur d'une mutation constitutionnelle de *BRCA*1 ou 2			
Théranostique (principalement iPARP)	- ≤ 36 ans + indication de radiothérapie - Kc du sein HER2-	Kc de l'ovaire de haut grade quel que soit l'âge	Kc de la prostate métastatique hormono-résistant	Kc du pancréas métastatique sensible aux sels de platines
Somatique - constitutionnel	Mutation tumorale *BRCA*	-Test HRD positif - Mutation tumorale *BRCA*	Mutation tumorale *BRCA*	Mutation tumorale *BRCA*

Kc : cancer. iPARP : Inhibiteur de PARP. HER2- : cancer ne présentant pas de surexpression des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2. HRD : Homologous Recombination Deficiency (système HR non fonctionnel).

Concernant les indications théranostiques et celles relevant du parcours « somatique – constitutionnelle », celles-ci se rapportent à des traitements ciblés intitulés les inhibiteurs de la poly-ADP-ribose-polymérase (iPARP) ou les anti PARP qui feront l'objet d'un autre paragraphe.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Si une des indications résumées dans le Tableau 2 est retenue, le patient sera vu en consultation d'oncogénétique. Après une information claire, loyale et appropriée et la signature d'un consentement écrit, une analyse des gènes *BRCA* sera réalisée. Si cette dernière aboutit à un diagnostic de prédisposition aux cancers en lien avec une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2*, un suivi spécifique devra alors être proposé.

1.3.3. Prise en charge associée aux mutations *BRCA* ou aux situations apportant des risques équivalents (*BRCA* like)

La prise en charge concernant le risque de cancer du sein et des annexes a été résumée dans deux frises chronologiques (

Figure 7 et Figure 8) réalisées par l'INCa (23). Le suivi est de façon générale préconisé sans limite d'âge cependant il est toujours sous réserve de l'état général du patient. Il devra être adapté au gène identifié dans la famille (cas particulier de *TP53*). Il sera également à mettre en perspective du pronostic et de la prise en charge d'un cancer si ce dernier est présent.

Chez la femme, deux alternatives sont possibles concernant la prise en charge mammaire.

- En premier lieu, un suivi radiologique. Il comprend une mammographie et une IRM annuelle jusqu'à l'âge de 65 ans puis une mammographie uniquement. Si une IRM est associée, la mammographie sera réalisée avec une seule incidence, alors qu'il y en a habituellement deux. Les examens sont réalisés si possible en début de cycle menstruel et de façon rapprochée. Le suivi mammaire radiologique débutera à l'âge de 30 ans ou 5 ans avant le cas index familial le plus jeune. Dans les cas où la surveillance commence avant 30 ans, la mise en place de la mammographie débutera uniquement à partir des 30 ans, afin de limiter le nombre d'irradiation (31). L'IRM est l'examen mammaire ayant la meilleure sensibilité, permettant ainsi un diagnostic plus précoce des cancers. Cependant une des limites de cet examen est le taux de faux positifs. Ces derniers entraînent donc une augmentation des gestes invasifs (biopsies) aux résultats négatifs.
- La deuxième possibilité repose sur la chirurgie prophylactique. Elle correspond à enlever l'ensemble de la glande mammaire. La mastectomie bilatérale reste la mesure la plus efficace pour diminuer le risque de cancer du sein chez une femme mutée *BRCA* indemne. Concernant la mastectomie controlatérale, elle a pour but de diminuer le risque d'un nouveau cancer sur le sein opposé, chez une personne ayant déjà présenté un cancer. La pertinence de cette dernière est à mettre en balance avec le pronostic du cancer.

Tout geste de mastectomie doit être discuté après concertation entre l'oncogénéticien et le chirurgien, qui prend en charge la patiente (27). Cette procédure entraîne des changements importants et la décision des patientes est encadrée par une prise en charge psychologique et un délai de réflexion légal.

En France, le choix entre une chirurgie prophylactique mammaire et une surveillance est laissé à l'appréciation de la patiente. Il pourra être modulé tout le long de sa vie notamment en fonction de son projet parental (allaitement).

À l'heure actuelle, la chirurgie annexielle prophylactique est mise en avant, du fait de l'absence de dépistage ovarien efficace.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

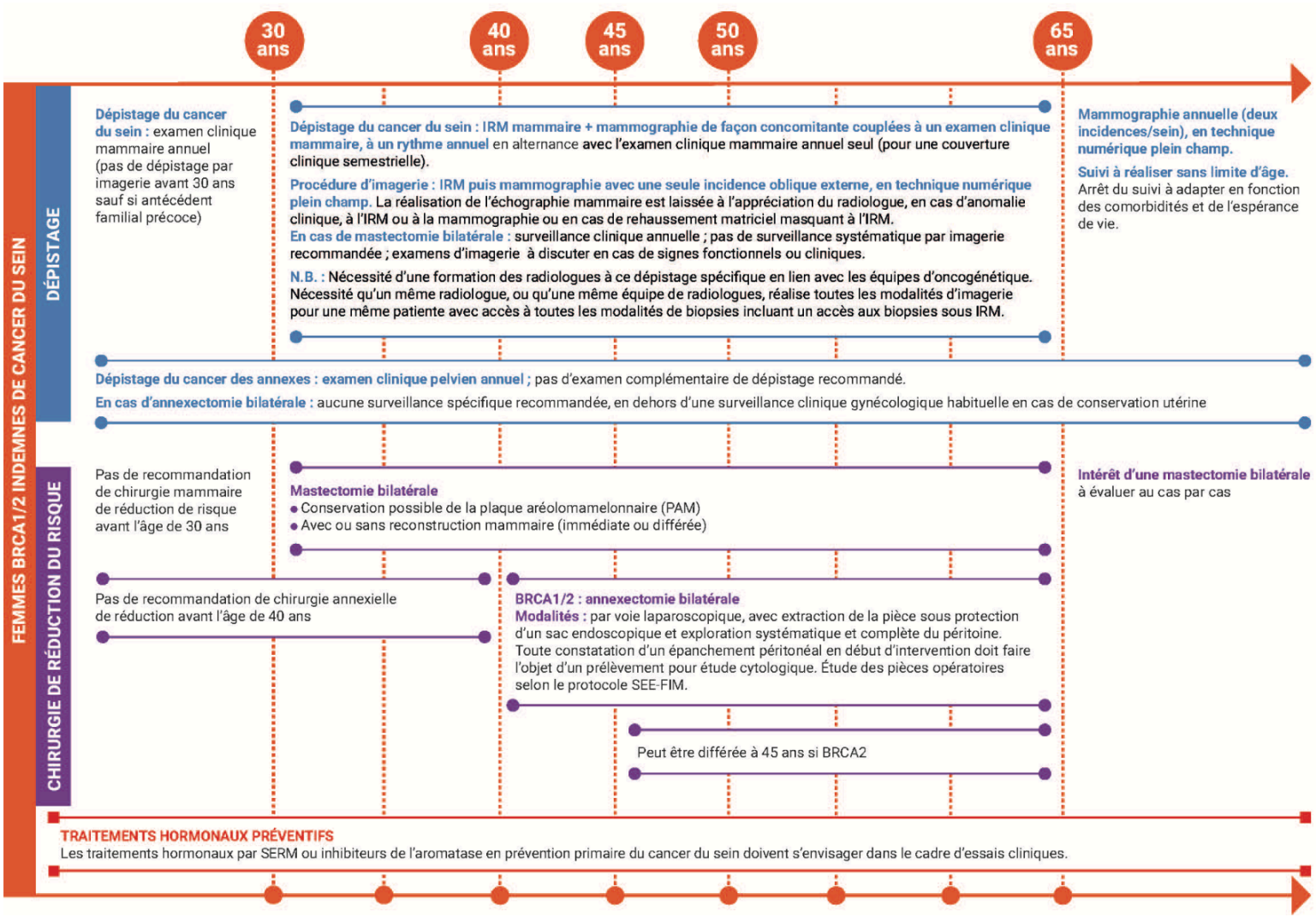


Figure 7 : Suivi préconisé pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* et indemne de cancer
Sources : Brochure d'information proposée par l'INCa intitulée « Femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* (23).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

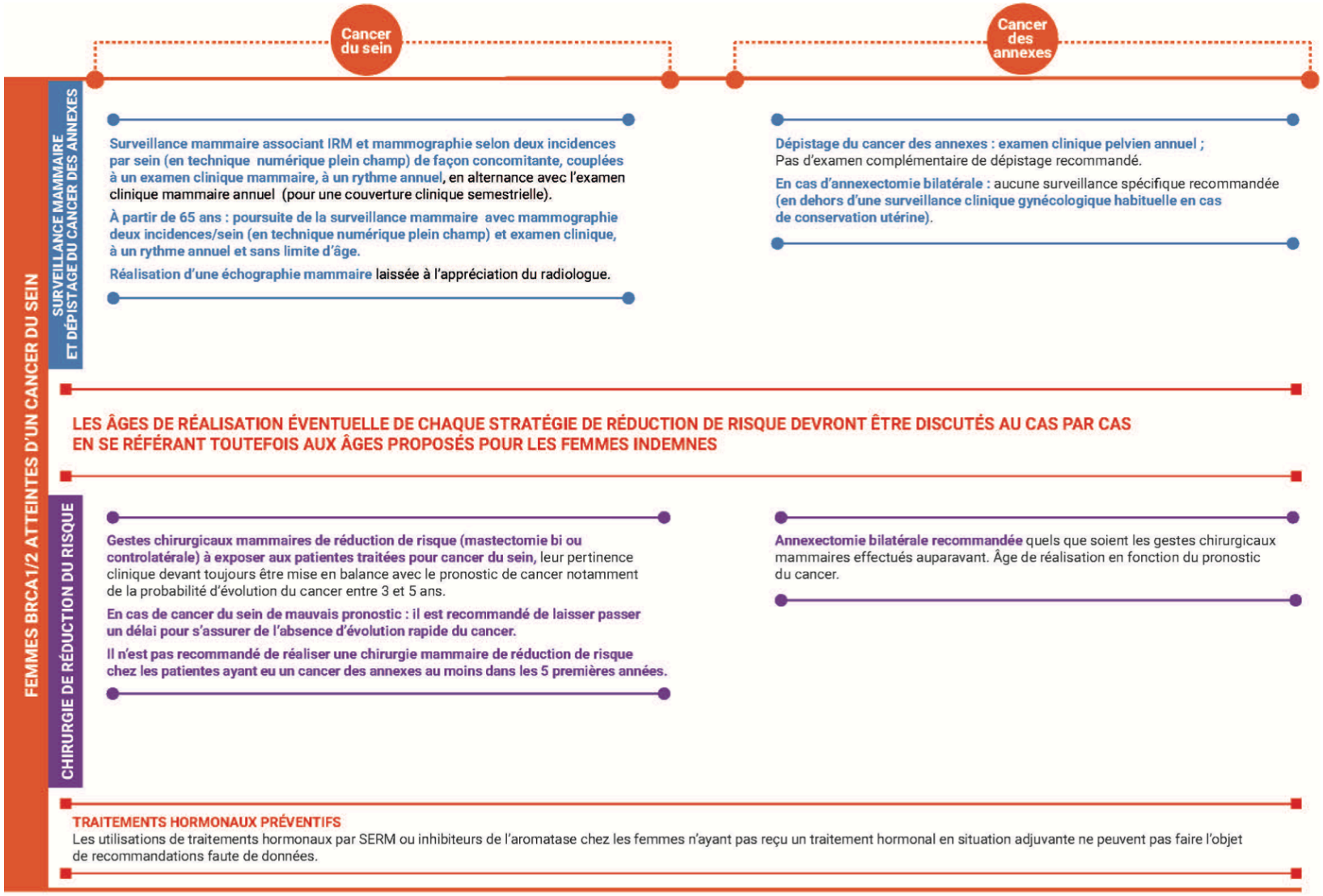


Figure 8 : Suivi préconisé pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA* et atteintes d'un cancer du sein
Sources : Brochure d'information proposée par l'INCa intitulée « Femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* (23).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Concernant l'homme, le suivi préconisé basé sur les recommandations américaines (32) est résumé dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Prise en charge proposé pour les hommes indemnes de cancer porteur d'une mutation *BRCA*
Sources : d'après les recommandations américaines (32) et française (33)

	Dépistage intensifié	Chirurgie prophylactique
Seins	Examen clinique annuel + autopalpation.	Pas de chirurgie proposée
Prostate	≤40 ans selon histoire familiale et gène impliqué. Dosage du PSA + toucher rectal annuels +/- IRM prostatique en fonction de la pratique de chaque centre	

L'association française d'urologie (AFU) (33) et les membres du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (32) s'accordent pour dire que les mutations constitutionnelles des gènes *BRCA* augmentent le risque de cancer de la prostate. En précisant que le risque est plus grand pour *BRCA2* par rapport à *BRCA1*. Ils recommandent un suivi dès l'âge de 40 ans associant un toucher rectal (TR), et un dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) total annuel. Si le TR est anormal et/ou le PSA supérieur à 3 ng/ml, cela doit conduire à la réalisation de biopsie. Les porteurs de mutations *BRCA2* présentent des formes plus agressives avec une mortalité majorée. Dans ce cadre, l'AFU décrit un bénéfice de l'IRM pour les patients de moins de 55 ans porteurs de mutation sur *BRCA2*. Ainsi certaines équipes peuvent choisir d'inclure des IRM prostatiques dans leur suivi.

Le suivi pancréatique pour les femmes comme pour les hommes dépendra de la présence de cas de cancer du pancréas dans l'histoire familiale. Il n'existe pas de consensus sur les modalités de ce dépistage qui est invasif et qui n'a pas montré de bonnes performances. Il est le plus souvent composé d'une écho-endoscopie et/ou d'une IRM pancréatique à un rythme annuel (34).

L'ensemble de ce suivi sera donc préconisé par l'équipe d'oncogénétique ayant réalisé le diagnostic de prédisposition. Il sera également proposé au patient d'intégrer un réseau de suivi régional. Un courrier et/ou un PPS lui sera remis afin de faciliter la coordination de son suivi.

1.4. iPARP

1.4.1. Généralités

Les inhibiteurs de PARP (iPARP) font actuellement l'objet d'un développement majeur. Ces molécules sont efficaces si le système de réparation des cassures de l'ADN, appelé recombinaison homologue (RH), est déficient.

En effet la cellule a un certain nombre d'acteurs permettant la réparation des cassures de l'ADN. Parmi eux, le système par excision de base (BER) comprenant la poly-ADP-ribose-polymérase (PARP) va réparer les cassures simple brin de l'ADN. Tandis que le système par recombinaison homologue (RH) va réparer les cassures double brin. Ce dernier utilise une séquence d'ADN homologue intacte afin de réaliser une réparation de cassure double brin avec peu d'erreur. Ce mécanisme comprend de nombreuses molécules dont les protéines issues des gènes *BRCA1* et *BRCA2* mais également celles issues d'*ATM*, de *RAD51* et de *PALB2*. Les protéines principales impliquées dans cette machinerie complexe sont résumées sur la Figure 9.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

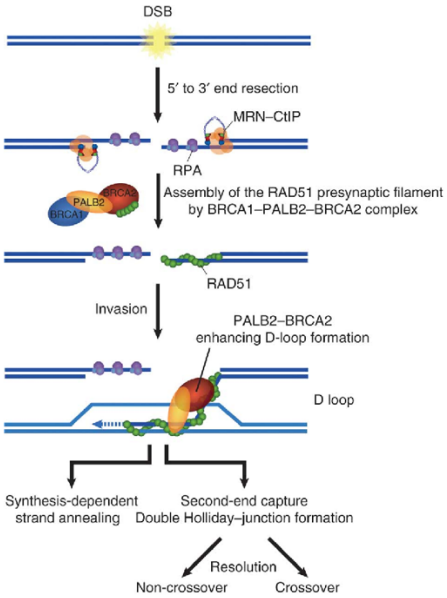


Figure 9 : Les principales protéines associées aux différentes étapes de la recombinaison homologue
Sources : thèse de Denis Velic (35).

Lorsque la RH n'est pas fonctionnelle, la cellule va utiliser des voies alternatives de réparation moins efficaces. Les iPARP vont venir bloquer le système BER, entraînant une accumulation de cassures simple brin qui vont alors être converties en cassures double brin. La cellule tumorale présentant un déficit en RH et traitée par iPARP, va se retrouver avec une accumulation trop importante de cassures double brin et sera alors détruite.

Ce principe est intitulé la létalité synthétique et il est résumé dans la Figure 10 (36).

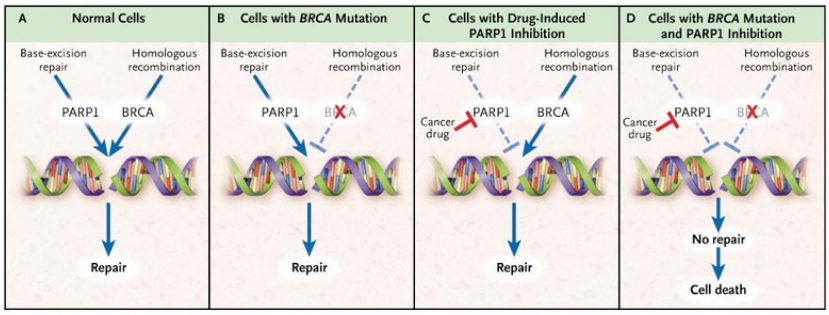


Figure 10 : Le principe de la létalité synthétique sur lequel se reposent les inhibiteurs de PARP
Sources : schéma issu de l'article de Iglehart et al.(36).

Afin d'utiliser ces médicaments de façon efficace, une déficience de la recombinaison homologue (HRD) est recherchée au niveau de la tumeur du patient. Ce statut HRD correspond à une recherche de « cicatrice » moléculaire en lien avec une instabilité du génome tumorale provoquée par un système de réparation par RH non efficace (37). C'est un statut qui peut être en lien avec une mutation des gènes *BRCA* somatique ou constitutionnelle mais qui peut également aller au-delà, car il peut comprendre d'autres éléments d'erreur parmi l'ensemble de la machinerie complexe du système de RH.

A l'heure actuelle, il existe 4 localisations de cancer faisant l'objet de prescriptions des iPARP, apparues dans l'ordre chronologique suivant : cancer des annexes, du sein, de la prostate et du pancréas. Ces indications ont évolué au fil des résultats des essais cliniques.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.4.2. Indication dans les cancers des ovaires

Le cancer de l'ovaire est souvent diagnostiqué à un stade tardif, ce qui explique en partie son fort taux de mortalité. Les iPARP sont arrivés comme un nouvel élément important dans l'arsenal thérapeutique, disponible à de nombreux stades de la prise en charge et avec des résultats plus qu'encourageants.

Chronologiquement la première AMM a été approuvée pour l'olaparib dans le cadre de rechute de cancers épithéliaux de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, de stade avancé sensibles aux sels de platine. Cette AMM découle de résultats d'étude de phase 2 (38) qui ont été par la suite confirmés par des études de phase 3. L'étude SOLO2 a montré que l'olaparib était efficace dans une population mutée *BRCA* sur le plan somatique ou constitutionnel. Les études NOVA et ARIEL3 ont montré respectivement que le niraparib et le rucaparib étaient efficaces dans la même situation mais quel que soit le statut mutationnel des patients. Ainsi même si ces thérapies ciblées sont plus efficaces en cas d'atteinte du système HR, elles peuvent être bénéfiques à l'ensemble des patients.

Cette première indication d'iPARP étant dans un contexte de rechute, elle permet de réaliser la consultation d'oncogénétique et/ou l'analyse tumorale sans urgence au cours de la prise en charge oncologique. Ce nouveau parcours a fait l'objet de premières recommandations de l'INCa écrites en 2017 (39).

Par la suite, les iPARP ont obtenu une AMM dans le cadre d'un traitement de maintenance en première ligne. Ces indications ont été possibles grâce aux études SOLO1, PAOLA1 et PRIMA qui ont respectivement testé l'olaparib seul, l'olaparib associé au bevacizumab et le niraparib dans ce contexte. Ainsi l'olaparib peut être utilisé si une mutation des gènes *BRCA* a été retrouvée sur le plan germinal ou somatique. L'olaparib associé au bevacizumab est lui accessible si la tumeur a un statut HRD. Le niraparib fait lui l'objet de prescription quel que soit le statut mutationnel.

Ce nouveau contexte précoce au cours de la prise en charge a provoqué le développement de parcours « rapides » entre l'oncologie, les laboratoires d'analyse tumorale et l'oncogénétique, entraînant une mise à jour des préconisations de l'INCa (40) en 2019.

Le Tableau 4 résume les principales études ayant permis la mise sur le marché des différents iPARP dans le cancer des annexes.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 4 : Inhibiteurs de PARP dans le cancer des ovaires, résumé des études

Nom de l'iPARP	A quel moment du parcours de soin	Statut mutationnel	Ssp médiane iPARP (mois)	Ssp médiane du placébo (mois)	Nom de l'étude
Olaparib	**En rechute**, après réponse aux sels de platine en 2ème ligne	*BRCA*g-s,	19,1	5,5	SOLO2 (41)
Niraparib	**En rechute**, après réponse aux sels de platine en 2ème ligne	Indifférent	9,3 (groupe sans mutation BRCA)	3,9 (groupe sans mutation BRCA)	NOVA (42)
Rucaparib	**En rechute**, après réponse aux sels de platine en 2ème ligne Stratification sur le statut mutationnel	Indifférent	10,8	5,4	ARIEL3 (43)
Olaparib	En maintenance après réponse aux sels de platine en **1ère ligne**	*BRCA*g-s	À 41 mois Ssp médiane non atteinte dans le groupe olaparib. Ssp à 3 ans = 60%	13,8 Ssp à 3 ans = 27%.	SOLO1 (44)
Olaparib + bevacizumab	En maintenance après une **1ère ligne** comprenant des sels de platine et le bevacizumab	HRD	37,2	17,7	PAOLA1 (45)
Niraparib	En maintenance après réponse aux sels de platine en **1ère ligne**	Indifférent	13,8	8,2	PRIMA (46)

*BRCA*g-s : présence d'une mutation germinale ou somatique sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Ssp : Survie sans progression. HRD : Tumeur présentant une déficience du système de réparation basée sur la recombinaison homologue.

1.4.3. Indications dans le cancer du sein

De façon historique, c'est le cancer du sein qui a été le deuxième cancer à faire l'objet d'indication d'iPARP. L'AMM est cependant conditionnée par l'identification d'une mutation constitutionnelle.

En premier lieu, ce sont les patients métastatiques présentant une tumeur ne comportant pas de surexpression des récepteurs HER2 (HER2-) qui ont pu en bénéficier. Cette population HER2- comprend les cancers du sein dit « triple négatif ». Cette indication a découlé des études OlympiaD et EMBRACA qui ont évalué respectivement l'olaparib et le talazoparib. Cet élément de l'arsenal thérapeutique peut être mis en première ligne métastatique, ainsi un adressage rapide du patient en consultation d'oncogénétique peut être nécessaire, s'il n'a pas été effectué en amont.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Récemment, à la suite de l'étude OlympiA, une nouvelle indication porte sur l'utilisation de l'olaparib en situation adjuvante chez les patients présentant une tumeur localisée HER2- à haut risque qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Le statut à haut risque est défini en fonction du type de traitement reçu (néoadjuvant ou adjuvant) et du statut hormonal de la tumeur (HER2- RH+ ou triple négatif). Il comporte comme éléments déterminants : la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire et la réponse pathologique des cellules cancéreuses à la chimiothérapie néoadjuvante.

Cette nouvelle situation dans la prise en charge oncologique du patient a fait évoluer les circuits de soin, qui sont pour l'instant encadrés par des recommandations de l'INCa rédigées en 2019 (40).

Les iPARP ont ainsi changé le paysage thérapeutique, particulièrement chez les patients porteurs d'un cancer triple négatif.

Le Tableau 5 rapporte les études principales incluant les iPARP dans le cancer du sein.

Tableau 5 : Inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein, résumé des études

Nom de l'iPARP	Population cible	Ssp médiane iPARP (mois)	Ssp médiane autre bras (mois)	Nom de l'étude princeps
Olaparib	Précoce à haut risque, HER2-, traitement local et systémique (chimiothérapie (néo)adjuvante) terminés	À 42 mois Ssp médiane non atteinte. Ssp à 3 ans = 85,9%	À 42 mois Ssp médiane non atteinte. Ssp à 3 ans = 77,1%	OlympiA (47)
Olaparib	M+ ou localisé non résécable, HER2-, ayant déjà reçu des anthracyclines ou des taxanes	7	4,2 dans le bras chimiothérapie standard	OlympiaD (48)
Talazoparib	M+ ou localisé non résécable, HER2-, ayant déjà reçu des anthracyclines ou des taxanes	8,6	5,6 dans le bras chimiothérapie	EMBRACA (49)

iPARP : Inhibiteurs de PARP. HER2- : cancer avec une absence de surexpression des récepteurs HER2. Ssp : Survie sans progression. M+ : métastatique

1.4.4. Indication dans les cancers du pancréas

L'étude de stade III, POLO (50) a montré, pour les patients porteur d'une mutation *BRCA* constitutionnelle et présentant un cancer du pancréas métastatique ayant reçu un schéma thérapeutique comprenant des sels de platine, une médiane de survie sans progression significativement plus longue de 3,6 mois (7,4 mois) dans le bras avec olaparib en maintenance, versus le bras placébo (3,8 mois). L'AMM s'étant alignée sur la population de cet essai, l'olaparib est uniquement disponible pour les patients porteurs d'une mutation germinale des gènes *BRCA*.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.4.5. Indication dans les cancers de la prostate

Le cancer de la prostate est la dernière localisation cancéreuse à avoir fait l'objet d'une AMM. L'indication d'iPARP cible les patients atteints d'un cancer métastatique résistant à la castration avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *2* germinale et/ou somatique et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. Pour cette population, l'étude PROfound (51) a montré une médiane de survie sans progression significativement supérieure dans le groupe recevant de l'olaparib (18,5 mois) comparé à celui recevant un traitement standard (15,1 mois). L'étude TRITON3 (52) publiée récemment, montre que le rucaparib apporte lui aussi une majoration de la survie sans progression dans la même population cible (10,2 mois vs 6,4 mois). Seul l'olaparib a pour le moment une AMM en France.

1.4.6. Un parcours de soin adapté

Le développement récent des iPARP et leur nouvelle place dans la stratégie thérapeutique a entraîné la création de parcours de soin dit « d'accès rapide » jusque-là inexistants. Pour répondre à la demande d'une mise en place rapide de ces traitements par les cliniciens et en tenant compte des moyens et des ressources des institutions, chaque hôpital a développé des stratégies différentes. Dans ce cadre, l'INCa a établi des parcours patients, qui évoluent avec les indications des iPARP.

Dans les cancers du sein et du pancréas, l'accessibilité aux iPARP se fait sous réserve d'une mutation germinale. Ainsi, certains hôpitaux choisissent de réaliser une recherche constitutionnelle au travers de consultations réalisées par l'équipe d'oncogénétique. On parle d'indication « théranostique directe ». Pour cela des moyens humains sont nécessaires pour permettre la réalisation de consultations avec un délai de rendez-vous rapide et ne pas retarder la prise en charge du patient. Une des possibilités est de former les oncologues à réaliser des consultations d'oncogénétique uniquement pour des indications théranostiques. Par la suite, si l'analyse constitutionnelle retrouve une mutation, ce sera alors l'équipe d'oncogénétique qui rendra le résultat en consultation.

Une autre stratégie peut également consister en la réalisation d'une analyse tumorale en premier lieu avant d'enclencher une consultation d'oncogénétique en urgence si une mutation est retrouvée par l'analyse tumorale. On parle alors de « théranostique indirect ». Ce raisonnement est résumé par la Figure 11 issue de la brochure « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique » (40) rédigé par l'INCa. Il est cependant important de connaître les limites de cette stratégie. L'ensemble des événements génétiques, tels que les réarrangements de grandes tailles appelées également variations de nombre de copies (CNV), ne sont pas toujours détectés par l'analyse tumorale. De plus, la qualité de l'ADN tumoral, issu des blocs paraffinés utilisés en anatomopathologie, ne permet pas toujours d'obtenir un résultat conclusif. Ce parcours doit également tenir compte de la suspicion de prédisposition héréditaire apportée par les antécédents personnels et familiaux du patient (53).

Cette prise en charge risque d'évoluer en fonction des futures indications. Des essais cliniques sont en cours dans le but d'élargir la prescription des iPARP aux mutations somatiques (54,55).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

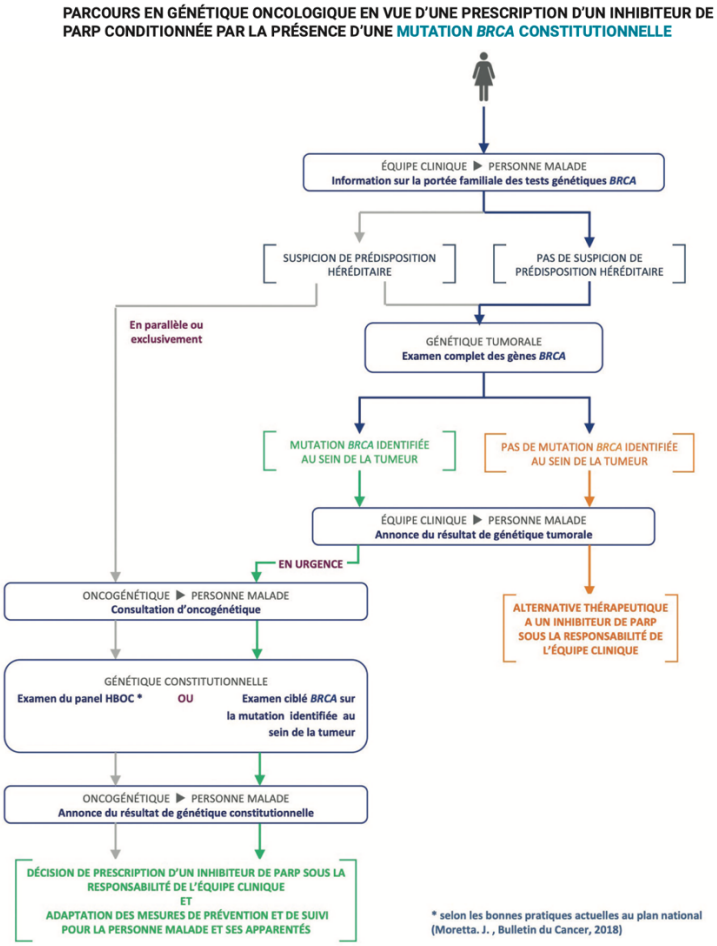


Figure 11 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation *BRCA* constitutionnelle.
Sources : schéma issu du référentiel de l'INCa (40).

Concernant les cancers des ovaires et de la prostate, du fait de la possibilité de bénéficier du traitement si une mutation somatique des gènes *BRCA* est retrouvée, l'analyse tumorale est réalisée en première intention. Comme évoqué précédemment, cette analyse comporte des limites (absence de détections des grands réarrangements) pouvant amener à poursuivre l'enquête génétique par une analyse constitutionnelle. Dans certains cas où il n'y a pas de tissu tumoral suffisant pour faire l'analyse, une des possibilités en cours de développement serait de réaliser une biopsie liquide (56). De plus, comme on peut le voir dans la Figure 12, l'INCa préconise qu'une consultation d'oncogénétique soit réalisée en parallèle s'il existe une suspicion de prédisposition héréditaire.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

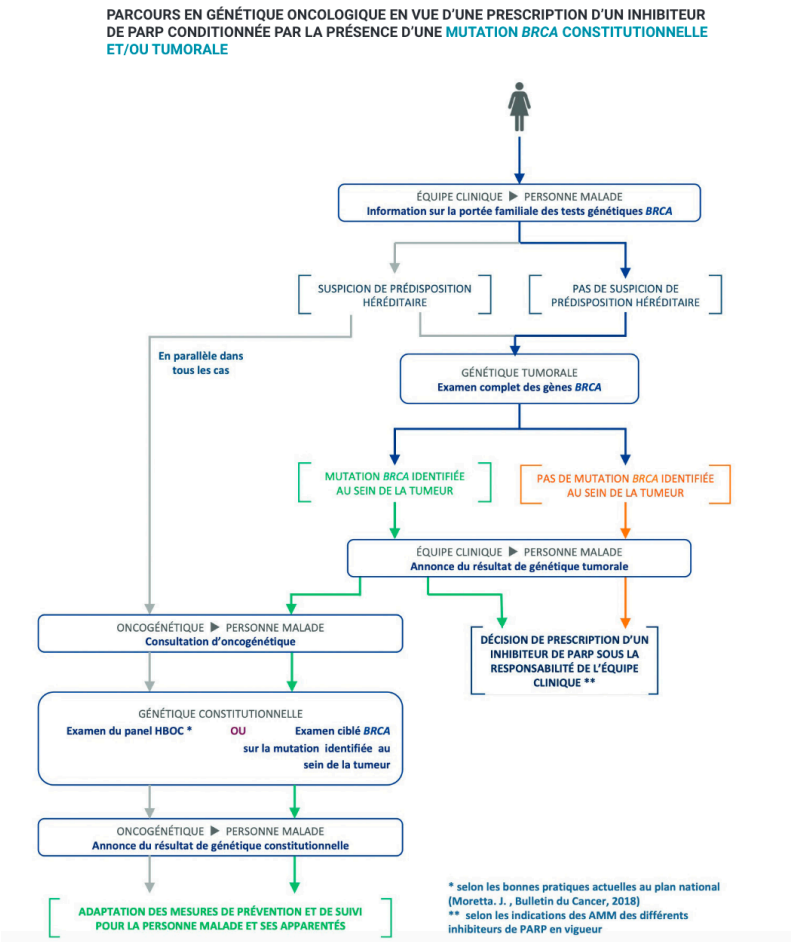


Figure 12 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle et/ou somatique
Sources : schéma issu du référentiel de l'INCa (40).

Quel que soit le cancer concerné par une AMM, la découverte d'une mutation tumorale des gènes *BRCA*, entrainera une consultation d'oncogénétique s'inscrivant dans un parcours « somatique – constitutionnel ». Ainsi la place de l'information en amont de toute analyse tumorale reste primordiale.

1.4.7. L'impact des inhibiteurs de PARP sur l'oncogénétique

Avant l'arrivée des iPARP sur le marché, l'oncogénétique s'inscrivait essentiellement dans une démarche de prévention. Au travers des démarches diagnostiques, l'objectif est de mettre en place un suivi dédié au risque apporté par les prédispositions, de réduire la morbi-mortalité apportée par ces dernières et ainsi d'avoir un impact sur la santé des patients. De cette démarche découle également une enquête familiale qui permet de déterminer quelles sont les personnes concernées par cette prédisposition et devant elles aussi bénéficier de ce suivi. Ce retentissement familial n'est pas toujours considéré par les médecins non experts.

L'apparition des iPARP a transformé ce paradigme, et l'apport de l'oncogénétique dans la prise en charge oncologique est à présent majeur. Il ne s'agit plus uniquement de modifier la surveillance mais également de jouer un réel rôle dans le choix thérapeutique pour les patients. Ainsi le domaine de l'oncogénétique a dû s'adapter au rythme des innovations de la prise en charge oncologique. Il a entraîné la création de parcours spécifiques au service d'une médecine personnalisée qui allient les laboratoires d'analyses tumorales, les médecins spécialisés en oncologie et ceux experts en oncogénétique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.5. Dans la région du Limousin

1.5.1. État des lieux de la pratique actuelle de l'activité autour des gènes *BRCA*

Le territoire du Limousin unit trois départements : la Haute-Vienne, la Corrèze et la Creuse. Il représentait en 2018 un bassin de population de 734 528 habitants (57). Cette ancienne région comporte un seul pôle d'oncogénétique se situant au CHU de Limoges. L'activité en oncologie tout comme les autres secteurs médicaux sont eux répartis dans l'ensemble du territoire. Concernant les cancers du sein, des annexes, du pancréas et de la prostate, l'annuaire de l'offre des soins en Limousin (58) comporte les établissements suivant : CHU Limoges, Clinique des Émailleurs de Limoges, Clinique Chénieux à Limoges, CH de Saint Junien, CH de Brive la Gaillarde, Clinique des Cèdres à Brive la Gaillarde, CH de Tulle, CH de St Feyre, Clinique de la Marche à Guéret.

L'activité de la consultation d'oncogénétique de Limoges est, comme celle de l'ensemble du territoire français, majoritairement portée sur les prédispositions sein/ovaires. Elle comprend des patients issus du parcours « somatique – constitutionnel » *BRCA*, notamment ceux pris en charge par le CHU de Limoges qui comprend des praticiens ayant choisi une stratégie « théranostique indirecte » dans le cadre de cancer du sein. Le CH de Brive a quant à lui choisi une stratégie « théranostique directe » pour ce même cancer.

L'information concernant la possibilité d'une consultation d'oncogénétique à la suite de l'analyse tumorale était jusque-là réalisée à travers d'un support d'information sous forme de lettre, disponible dans les salles de consultation du CHU de Limoges (Figure 13).

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS(ES) SUR LE RISQUE EVENTUEL DE PREDISPOSITION HEREDITAIRE AUX CANCERS ASSOCIES AU SPECTRE DES GENES BRCA

Madame,

Ce document vous a été transmis par votre oncologue ou votre chirurgien.
En effet, vous avez développé un cancer associé au spectre des gènes BRCA (ovaires et/ou péritoine, sein, pancréas, prostate). Afin de vous faire bénéficier, si cela est possible, de certains médicaments utilisés maintenant pour le traitement de ces cancers, des analyses vont être réalisées sur votre tumeur.

Dans certains cas, ces analyses peuvent révéler l'existence d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire.
Cette prédisposition peut également entrainer une augmentation du risque de cancer du pancréas et de la prostate.

Si ces analyses faisaient évoquer chez vous l'existence d'une prédisposition héréditaire, une consultation d'oncogénétique serait organisée.

Lors de cette consultation, nous vous proposerons la réalisation d'analyses complémentaires. Ces analyses se font par une prise de sang et un frottis buccal.

Si une prédisposition est confirmée, il sera possible, pour les membres de votre famille, de déterminer s'ils en sont porteurs ou non. Cette analyse se fera selon les mêmes modalités (prise de sang et frottis buccal) et permettra d'adapter leur suivi en fonction des résultats.

En revanche, si les analyses faites sur votre tumeur ne retrouvent pas d'argument en faveur d'une prédisposition héréditaire et s'il n'y a pas d'autre cas de cancer du sein ou de l'ovaire dans votre famille, ou d'autres cancers appartenant au spectre des gènes BRCA, la probabilité résiduelle d'identifier une anomalie dans le sang est faible et la décision d'une consultation d'oncogénétique sera proposée ou pas au cas par cas.

Je reste à votre disposition et à celle de votre famille pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à me contacter par l'intermédiaire du secrétariat au 05-55-05-60-84.

Figure 13 : Ancienne lettre d'information du CHU de Limoges

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Elle s'accordait avec le bon de demande d'analyse tumorale qui comportait une case mettant en relief la nécessité d'informer les patients d'une possible consultation d'oncogénétique à la suite de cette analyse.

Si à la suite d'une analyse tumorale des gènes *BRCA* une consultation d'oncogénétique est préconisée, et si un diagnostic de prédisposition est porté, alors un suivi spécifique doit être mis en place.

Une fois la consultation de rendu de résultat réalisée, les patients et leur médecin généraliste reçoivent un courrier de la part de l'oncogénéticien avec l'ensemble des modalités du suivi. Un rendez-vous annuel avec le médecin spécialisé en oncogénétique sera également proposé aux patients afin de faire le point sur les examens réalisés et les modalités de la suite de la prise en charge.

Concernant les réseaux territoriaux de suivi, le Limousin est rattaché à la région de la Nouvelle Aquitaine et dépend du réseau « Cancer Prédisposition Limousin Aquitaine » (CaPLA) créé en 2016.

Face à certaines difficultés organisationnelles et au contexte de la pandémie COVID-19, l'inclusion des patients dépendant du Limousin dans CaPLA a été limitée aux apparentés indemnes porteurs d'une prédisposition.

L'activité d'inclusion du CHU de Limoges dans le réseau CaPLA est résumée dans le Tableau 6. Depuis 2016, 85 patients pris en charge en consultation d'oncogénétique sur Limoges ont accepté d'être inscrits dans CaPLA (59). L'activité d'inclusion a été interrompue sur l'année 2021 du fait de la réduction de personnel.

À l'échelle régionale, les inclusions ont varié en fonction de la crise sanitaire (59).

Tableau 6 : Activité d'inclusion dans le réseau CaPLA par le CHU de Limoges, durant les 4 dernières années

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Nb de consultation totale				586	792	636	530	
Nb de positif totaux				83	125	94	77	
Nbre d'apparentés positifs susceptibles d'être inclus dans CaPLA				55	ND	61	45	
Nbre de nouvelles inclusions CaPLA (Sein/ovaire + digestif)	7 (6+1)	18 (12+6)	28 (25 +3)	15 (12+3)	4 (3+1)	0	13 (10+3)	85
Nbre de refus ou d'absence de réponse pour l'inclusion	26						8	34
Nbre de nouvelles inclusions CaPLa à l'échelle de la nouvelle aquitaine (Sein/ovaire + digestif)	95 (62+ 33)	164 (115 +49)	147 (114+ 33)	240 (167+ 73)	152 (108 +44)	111 (73 +38)		909

Nbre : Nombre. (Nombre de cas en lien avec une prédisposition sein/ovaire + nombre de cas en lien avec des cancers digestifs). CaPLA : Cancer Prédisposition Limousin Aquitaine. ND : Non disponible.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1.5.2. Axes d'amélioration possibles

Dans le cadre de l'oncogénétique, un parcours de soin sans faille permet un réel impact sur la mortalité liée aux prédispositions aux cancers. Il existe deux points clés de la prise en charge du patient : le parcours « somatique -constitutionnel » et la coordination du suivi au long terme. Si ces derniers ne sont pas correctement réalisés, ils peuvent aboutir à une absence de diagnostic du patient et donc de sa famille et/ou à l'absence d'un suivi approprié.

Au sein du parcours « somatique – constitutionnel », un défaut d'information est noté à deux niveaux : le premier concerne les praticiens puisqu'il n'y a pas de systématisation des consultations spécialisées en oncogénétique dès lors qu'une mutation d'origine constitutionnelle suspectée a été mise en évidence par le laboratoire. Le second concerne les patients : certains se présentent à la consultation sans réellement saisir la raison de leur venue.

La loi relative à la bioéthique de 2021 (Article 34 de la LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 faisant référence à l'article L. 1130-2 du code de la santé publique) (16) a redéfini de façon précise les analyses génétiques constitutionnelles afin d'introduire la définition des analyses somatiques. De plus, elle apporte la notion d'information obligatoire du patient en amont de tout test génétique somatique susceptible de révéler une anomalie constitutionnelle, d'une telle possibilité. Les décrets issus de cette loi qui pourraient faciliter sa mise en pratique n'ont pas encore été rédigés.

L'obligation d'information dans ce cadre est donc récente, et pousse à un changement de pratique de la part des prescripteurs qui ne sont pas experts dans ce domaine.

La notion d'information du patient et de consentement libre et éclairé de la personne a été formalisée dans la Loi du 4 mars 2002 (60) (article 3 Art. L. 1111-4.et Art. L. 1110-5 de la loi dite de Kouchner). Dans le cadre de la génétique constitutionnelle c'est l'article 16-10 du code civil (17) qui apporte des précisions : le consentement doit ici être écrit et mentionner la finalité de l'examen.

En plus de l'information orale apportée par les soignants lors des consultations, des outils tels que des plaquettes d'information destinées aux patients, peuvent être utiles. Ces documents écrits ne se substituent en aucun cas à l'information orale mais ils sont là pour compléter cette dernière (61). Le patient peut alors se reporter aux documents et les utiliser comme supports de discussion avec les soignants qui le prennent en charge.

L'utilité de ses supports écrits d'information a été prouvée à de nombreuses reprises.

Johnson et al (62) a démontré que l'information orale associée à une support écrit était plus impactante que l'information orale seule. Little et al. (63) a mis en lumière que des supports papier permettaient d'augmenter la satisfaction et la sensation de communication efficace des patients lors des consultations. Fleissig et al. (64) a également montré que les flyers d'information distribués en amont d'une consultation permettent d'augmenter l'adhésion du patient à son parcours de soin.

Ainsi, les brochures d'information accompagnent le patient dans sa compréhension des différentes étapes de sa prise en charge et lui apportent des éléments pertinents pour prendre des décisions justes. Cela le rend actif et autonome dans ses soins. Les supports papier d'information aident également à la création d'une relation de confiance. Le cheminement du patient dans son parcours de soin est ainsi facilité.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ces outils sont déjà très utilisés en génétique et en oncologie. Dans le domaine de l'oncologie on retrouve le programme SOR SAVOIR PATIENT (65) qui avait pour but de créer de nombreuses brochures à destination des patients. De multiples supports ont également été créés par l'INCa (66).

L'axe principal d'amélioration envisagé concerne la relation « praticien hospitalier-patient ».

Dans la cadre du parcours « somatique - constitutionnel » l'information intègre des éléments de génétique qui nécessitent une réelle expertise ainsi qu'un temps spécifique. De ce fait, elle est difficilement intégrée aux consultations des spécialités d'organe et peut se mélanger aux informations concernant l'annonce oncologique.

Devant l'ensemble de ces éléments, un flyer d'information pourrait avoir un impact important sur la compréhension et l'adhésion aux parcours du soin « somatique – constitutionnel » centré sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Un des axes secondaires est centré sur la relation « ville-hôpital ».

Un défaut de coordination entre spécialistes et médecin généraliste des personnes porteuses d'une prédisposition génétique au cancer dans le Limousin a été mis en évidence. Il est notamment illustré par le nombre d'inclusion très faible dans le réseau de suivi régional. Ce dernier semble peu adapté aux spécificités territoriales.

Des alternatives et/ou des améliorations sont à rechercher afin que le patient puisse bénéficier du meilleur suivi possible et qu'il n'y ait pas de « perdu de vue ». Un support papier d'aide au suivi peut être envisagé.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Objectifs

Ce projet avait pour but l'amélioration de l'information et de la compréhension du patient et des médecins non-généticiens, concernant le parcours de soin en oncogénétique.

Le développement fulgurant des analyses tumorales, leur lien avec le diagnostic de prédisposition et la mise sur le marché des iPARP a conduit à l'évolution de la place de l'oncogénétique au sein de la prise en charge des patients en oncologie. Cette transformation a entraîné avec elle, des changements dans la Loi relative à la bioéthique et l'implication de praticiens non experts dans ce parcours de soin. Les gènes *BRCA* étant à la fois les gènes analysés au niveau tumoral et/ou constitutionnel dans le cadre de la prescription des iPARP, et ceux impliqués dans la majorité des prédispositions génétiques aux cancers, ce travail s'est centré sur eux.

L'**objectif principal** de cette thèse était la conception et la distribution d'un flyer d'information portant sur le parcours "somatique - constitutionnel" axé sur l'analyse des gènes *BRCA*.

Ce flyer, à destination des patients, devait traiter de la possibilité d'une consultation d'oncogénétique découlant de l'analyse tumorale des gènes *BRCA1* et *2*. Il avait pour but d'apporter de l'information au patient en étant utilisé comme support d'explication lors de la consultation et/ou comme aide à la compréhension lorsque le patient rentre chez lui.

Il était destiné à être distribué au sein du CHU de Limoges et des autres établissements de santé du Limousin ayant une activité en lien avec l'oncologie.

Les **objectifs secondaires** de ce projet étaient multiples.

- En premier lieu, l'évaluation de l'impact de ce flyer d'information auprès des patients et des professionnels a été réalisée. L'information et la compréhension du parcours « somatique – constitutionnel », au sein de ces deux populations ont également été analysées. Cette démarche s'est faite au travers de questionnaires qui ont été distribués en parallèle du flyer. Si le flyer est validé, l'idée de généraliser ce type de support à d'autres gènes pourra être développée dans un travail futur.

Il existe un autre point clé du parcours d'oncogénétique, pour lequel l'information et la compréhension du patient et des praticiens non experts sont essentielles : la coordination du suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers.

- Ainsi un des objectifs secondaires portait sur la réalisation d'un état des lieux des connaissances et des pratiques actuelles des médecins généralistes du Limousin, concernant ce suivi. Cette enquête a été conçue au travers d'un questionnaire informatisé distribué via l'ordre des médecins.
- Le troisième objectif secondaire était de mettre en lumière, à travers cette dernière enquête, des axes de réflexion pour améliorer la coordination du suivi du patient tel que l'utilité de la création d'un support papier d'aide au suivi.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Matériels et méthodes

3.1. Élaboration d'un flyer

Le projet s'est porté sur la création d'un flyer d'information destiné aux patients sur la possibilité d'un parcours « somatique – constitutionnel » dans le cadre d'analyses tumorales des gènes *BRCA*.

Concernant l'élaboration d'un document écrit d'information, la HAS (61) a publié des recommandations d'élaboration de brochure d'information pour les patients et préconise en premier lieu d'analyser la pertinence d'un tel projet.

3.1.1. Mini QCM

Afin d'évaluer la pertinence d'un flyer informatif, le questionnaire ci-dessous (Figure 14) a été adressé aux médecins de la société française d'onco-gynécologie (SFOG) en juin 2022.

Dans le cadre de la prise en charge en oncologie, les biopsies ou pièces opératoire du patient sont analysées par des techniques de biologie moléculaire. Ces analyses tumorales génétiques permettent une prise en charge optimale des cancers (aide au diagnostic, pronostic et théranostique) mais peuvent mener à la découverte d'anomalies constitutionnelles, c'est à dire présentes dans l'ensemble des cellules de l'organisme et transmissibles. La présence de ces altérations constitutionnelles oriente le patient vers une consultation d'oncogénétique afin de mettre en place une surveillance adaptée pour lui et sa famille.

Depuis 2021, la nouvelle loi de Bioéthique rend obligatoire l'information du patient, avant tout examen tumoral, concernant la possibilité d'une orientation en consultation d'oncogénétique.

Avez-vous connaissance de cette nouvelle loi ?

Oui/Non

Informez-vous les patients de la possibilité d'une telle orientation ?

Oui/Non

Un support écrit (type flyer) afin d'informer le patient vous serait-il utile ?

Oui/Non/ Ne sais pas

Figure 14 : Mini QCM envoyé aux médecins de la SFOG

L'enregistrement des réponses a été réalisé jusqu'au 1er septembre 2022.

Les réponses obtenues, au nombre de 28, étaient toutes exploitables.

Vingt-quatre personnes (soit 85,7%) ont dit avoir connaissance de la nouvelle loi de bioéthique qui rend obligatoire l'information en amont des analyses tumorales. Quatre (soit 14,3%) ont répondu ne pas la connaître.

Six médecins, soit 21,4%, ont répondu qu'ils n'informent pas le patient de la possibilité d'un parcours « somatique - constitutionnel ». 22 personnes, soit 78,6%, ont répondu qu'ils les informent.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

3 médecins soit 10,7% ont répondu qu'ils ne pensaient pas qu'un flyer serait utile dans cette démarche d'information. 24 médecins (soit 85,7%) de la population, ont répondu qu'un support papier leur serait utile. Une personne est sans opinion.

Ces résultats permettent de conclure que la majorité des médecins interrogés pensent qu'un flyer d'information serait utile dans le cadre du parcours « somatique-constitutionnel ». De plus, 21,4% ont répondu ne pas informer leur patient ce qui met en relief l'impact que peut avoir un flyer sur les pratiques des prescripteurs.

Ces résultats ont permis de valider le projet exposé dans cette thèse.

3.1.2. Conception et stratégie de diffusion d'un support d'information

Les recommandations de la HAS (61) préconisent de commencer l'élaboration du support papier en déterminant son thème, ses objectifs, sa population cible et le format que l'on souhaite créer. À cela s'ajoute l'élaboration d'une stratégie de diffusion. Par la suite, il est important de déterminer des messages principaux s'appuyant sur des données actualisées de la littérature scientifique mais également en recherchant les supports papiers déjà existants sur le sujet pour ne pas faire de doublon.

Ces dépliants s'adressent à une population tout venant et la forme tout comme le fond doivent être adaptés. Il existe différentes méthodes qui permettent d'évaluer si un flyer, dans son format, sa structure et sa rédaction, est adéquat pour les patients. L'une des plus utilisée est la « barker able leaflet design (BALD) method » (67) qui s'appuie notamment sur la longueur des phrases, la taille de la police, et le taux d'espace blanc présent.

Une fois la première version du flyer créé, la HAS (68) recommande de tester la brochure afin de voir les points à améliorer. Cette évaluation comprend notamment la présentation, la quantité et la compréhension des informations, l'utilité et la lisibilité des illustrations et le caractère pratique du document. De plus, il est important d'apprécier l'impact de la brochure avec ses conditions d'utilisation et la satisfaction globale des utilisateurs qu'ils soient patients ou soignants.

L'ensemble des caractéristiques définies lors de la conception du flyer est résumé dans le Tableau 7.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de la conception du support proposé par le CHU de Limoges

Thème	Analyse des gènes *BRCA*, quels enjeux pour vous ?
Public/ Population cible (a)	Cancers du sein, des ovaires, de la prostate ou du pancréas.
Messages et Objectifs principaux (b)	1. Information sur la réalisation d'une analyse tumorale de *BRCA* 2. Adaptation des traitements selon les résultats 3. Consultation oncogénétique pouvant en découler + implications de cette consultation sur le cas index et les apparentés.
Objectifs secondaires	1. Définitions principales (somatique/constitutionnel, autosomique dominant) 2. Coordonnées de la consultation d'oncogénétique
Diffusion / Accessibilité (c)	Salles de consultation des différents intervenants des établissement de santé du Limousin
Structure du document (d)	Flyer A4 (Figure 15)
Rédaction	1. Formulation adaptée à un public large. Méthode « facile à lire et à comprendre » (FALC) (69) non retenue 2. Utilisation du « vous » pour personnaliser l'information 3. Utilisation d'une forme active
Finalisation	1. Conception d'une maquette 2. Lecture double : personnel médical + personnes en dehors du domaine médical (10^{aine} de personnes)
Cycle de vie	Mise à jour prévue dans 5 ans
Évaluation du flyer (e)	1. QCM adressé aux praticiens (QCM1) 2. QCM adressé aux patients (QCM2)

(a) Public/ Population cible : Ensemble de patients pris en charge en oncologie dans le Limousin susceptibles d'avoir une analyse tumorale de *BRCA1* et *BRCA2* correspondant aux patients pris en charge pour un cancer du sein, des annexes (ovaires et trompes), du pancréas et de la prostate. Cette population cible peut être atteinte *via* l'ensemble des services des centres hospitaliers du Limousin où la prescription d'analyse tumorale des gènes *BRCA* est réalisée.

(b) Messages et Objectifs principaux : Ensemble défini après discussion collective au sein du service d'oncogénétique du CHU de Limoges, bibliographie à la recherche d'informations scientifiques vérifiées et recherche de support papier déjà existant.

Prospection de support papier portant sur la possibilité d'une consultation d'oncogénétique à la suite d'une analyse tumorale de façon générale ou ciblée sur *BRCA*. Recherche réalisée en utilisant les mots clés « information » « analyse génétique tumorale », « testing *BRCA* », « anti PARP » par moteur de recherche. Partage d'expérience lors de congrès, cours magistraux et

Licence CC BY-NC-ND 3.0

avec les différentes équipes rencontrées sur l'Oncopole de Toulouse et au Centre Jean Perrin à Clermont Ferrand.

Un des principaux formats de support retrouvé est une lettre d'information adressée aux patients. En exemple, il existe celui du Groupe Génétique et Cancer (GGC) (70), auquel est associé une partie dédiée à la signature du patient pouvant être assimilée à un consentement écrit. L'institut Curie a également choisi ce format associé à un lien vers une vidéo explicative.

Un des autres formats retrouvés est la brochure informative notamment utilisée par l'Oncopole de Toulouse, l'INCa (40) et certains laboratoires (AstraZeneca, MSD) (71).

A ceci viennent s'ajouter des supports informatiques sous forme de lien vidéo (associés ou non aux supports écrits) ou de site web. On peut citer celui du plan France médecine génomique 2025 (PFMG) (72).

(c) Diffusion / Accessibilité : Distribution dans les salles de consultation concernées afin qu'il soit remis par le médecin. De façon directe au CHU de Limoges. Pour les autres établissements, envoie par courrier d'un lot de flyers afin qu'ils soient distribués sur place. La distribution à Limoges et l'envoi dans les centres périphériques ont été réalisés le 1er octobre 2022. Le flyer était associé au QCM2 et une enveloppe de retour était jointe.

(d) Définition de la structure du document :

Figure 15 : Schéma décrivant la disposition d'un flyer avec 2 plis roulés.
Sources : Comment concevoir un dépliant avec un deux plis roulés par Printdeal.be (73)

La structure a été réfléchie afin que les messages clés et le format du flyer soient cohérents. Le flyer est plié en 3 avec 2 plis roulés, en couleur mais qui resterait lisible en noir et blanc. La lecture se fait dans l'ordre croissant des numéros de pages indiqués sur la Figure 15.

-Face n°1 : titre

-Face n°2 : une analyse tumorale des gènes *BRCA* est réalisée. Pour qui ? pourquoi ? Quelles conséquences ?

-Face n°3 : résumé du déroulement de la consultation d'oncogénétique avec analyse permettant de faire la différence entre mutation somatique et constitutionnelle

-Face n°4 : schéma récapitulatif du parcours « somatique – constitutionnel »

-Face n°5 : explication de la transmission autosomique dominante des mutations constitutionnelles des gènes *BRCA*

-Face n°6 : coordonnées de la consultation d'oncogénétique, glossaire, identification d'association de patients. Date de création, noms des créateurs, sources d'informations scientifiques utilisées.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(e) Évaluation du flyer : Les associations *BRCA* France (74) et Geneticancer (75) ont également été contactées afin d'avoir leur avis. Malgré plusieurs relances, aucune réponse n'a été obtenue.

3.1.3. Élaboration de questionnaires pour l'évaluation de l'impact du flyer

La conception de deux questionnaires afin d'évaluer l'impact du flyer dans la pratique des prescripteurs et l'utilité de ce dernier du point de vue du patient a été entreprise. Ceci permettra à terme de proposer un flyer institutionnel, validé.

Ces questionnaires permettent également d'évaluer la compréhension du parcours « somatique - constitutionnel » par ces deux populations.

3.1.3.1. QCM1

Le questionnaire disponible en Annexe 2 est composé de 24 questions. Il est anonyme, informatisé par « google forms », et adressé *via* les messageries professionnelles aux prescripteurs d'analyses tumorales des centres du Limousin.

Le questionnaire a été construit afin :

- d'évaluer l'impact du flyer dans la pratique des prescripteurs (faciliter l'information donnée, gain de temps, distribution).

- d'évaluer son utilité pour le patient du point de vue du prescripteur.

Quatre items ont été évalués : Compréhensible par le patient / Adapté à sa situation / Utile / Complet, selon 5 degrés de satisfaction. Ces items devaient obtenir plus de 50% de réponses au-dessus de 3/5 afin d'être validés.

- d'analyser les connaissances, la compréhension et la mise en pratique du prescripteur concernant la Loi de bioéthique et les recommandations associées aux prescriptions des analyses tumorales.

- d'évaluer le fond, la forme du flyer et les éléments pertinents du flyer en vue d'une future mise à jour.

3.1.3.2. QCM2

Le questionnaire disponible en Annexe 3 est composé de 24 questions. Il est anonyme, sous forme papier plié en 3 et remis aux patients en main propre lors de la consultation spécialisée au même moment que le flyer. Une enveloppe de retour y est également associée.

Le questionnaire a été construit afin :

- d'évaluer, du point de vue du patient, l'impact et l'utilité du flyer dans sa compréhension et le déroulement de son parcours.

- d'évaluer la compréhension des messages clés concernant le parcours « somatique – constitutionnel » par le patient. Et de rechercher des éléments modulateurs de cette compréhension.

- d'évaluer le fond, la forme du flyer et les éléments pertinents du flyer pour la future mise à jour.

Les réponses aux questions évaluant l'impact et l'utilité du flyer du point de vue du patient étaient classées en deux catégories : flyer considéré « utile » ou « non utile ».

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La question qui permettait d'évaluer ces éléments est précisée ci-dessous :

Veuillez cocher la case correspondant à votre niveau de satisfaction concernant le flyer. Échelle de 0 à 10 : 0 = pas du tout d'accord, 10 = complètement d'accord.

Concernant l'information contenue dans le document, pensez-vous qu'elle vous a été utile

(Item 1) Pour votre compréhension personnelle ?

(Item 2) Pour poser des questions à votre médecin ?

(Item 3) Pour dialoguer avec votre entourage ?

Si le patient avait attribué un score entre 6 et 10, à deux des trois items, le flyer était alors considéré comme « utile ». Pour toute autre réponse à ces items, le flyer était alors considéré comme « non utile ».

Concernant la compréhension des messages clés par le patient, les réponses aux questions dédiées étaient classées en deux catégories : « le patient a compris » et « le patient n'a pas compris ». On catégorisait les réponses en « le patient a compris » si ce dernier avait répondu oui aux 3 questions suivantes : « Cette analyse peut conduire à vous proposer une consultation de génétique », « Ce prélèvement va permettre d'adapter au mieux votre traitement » et « Cette analyse peut potentiellement révéler un risque de cancer pour vous et certains membres de votre famille ». Toutes autres réponses à ces 3 questions étaient catégorisées comme « le patient n'a pas compris ».

Si le nombre de réponses s'avéraient suffisant (minimum de 5 réponses par catégorie de sous-groupes), des analyses en sous-groupe par test du Chi2 à la recherche de facteur modulateur de la compréhension pourront être réalisées. Les critères de sous-groupe envisagés étaient : l'âge, le sexe, le niveau d'études, le lieu de prise en charge, le type du cancer.

3.2. Recueil des données

Pour le QCM1 et le QCM2, le recueil des données s'est étalé sur une période de 5 mois, de novembre 2022 à mars 2023.

Les données du QCM1 ont été recueillies grâce au tableau Excel en lien avec le « google forms », qui reporte de façon automatique les réponses obtenues dans ce tableau.

Les réponses obtenues sous forme papier pour le QCM2 étaient stockées dans une bannette dédiée dans un bureau sécurisé. Un numéro a été attribué à chaque questionnaire obtenu. Un tableau Excel a été créé afin de reporter, une à une, l'ensemble des réponses.

Le QCM2 et les modalités de recueil de données le concernant ont été validés par le Comité d'éthique du CHU de Limoges (demande 2022_549 ; numéro de dossier 572-2022-228).

3.3. Population cible (professionnels de santé et patients)

Le QCM1 s'adressait à l'ensemble des prescripteurs d'analyse tumorale des gènes *BRCA* du Limousin. Un mail a été envoyé dans les services des établissements présents sur l'annuaire de l'offre des soins en Limousin (58), précédemment listés, pouvant prendre en charge des patients présentant un cancer (oncologues) du sein, des annexes (gynécologues), de la prostate (urologues) et du pancréas (hépato-gastro-entérologues et chirurgiens digestifs). Cet ensemble de services recoupe parfaitement la liste des prescripteurs d'analyses tumorales des gènes *BRCA* de l'année 2021 fournie par la plateforme d'analyse génétique et moléculaire des cancers (PGMC) du CHU de Limoges.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

A la suite de ces démarches, nous avons eu l'accord du service d'oncologie de Brive, de l'ensemble du centre hospitalier de St Junien, de quelques médecins de la clinique des Émailleurs, en plus de celui du CHU de Limoges.

Le QCM2 s'adressait à l'ensemble des patients du Limousin susceptibles d'avoir une analyse tumorale des gènes *BRCA* (voir recommandations selon chaque organe précédemment décrites) et ayant reçu le flyer d'information. Cela correspondait aux patients se présentant en consultation des médecins de la population cible du QCM1.

3.4. Méthodologie pour réaliser l'état des lieux du suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers dans le Limousin

Le parcours « somatique – constitutionnel » n'est pas le seul moment de la démarche d'oncogénétique où des personnes non expertes sont impliquées et ont un rôle d'information auprès du patient. Le suivi des personnes porteuses de prédispositions génétiques aux cancers relève des mêmes modalités. Ainsi un état des lieux des pratiques dans ce domaine a été réalisé auprès des médecins généralistes du Limousin.

Un questionnaire (QCM3) disponible en Annexe 4 a été créé. Il est anonyme, informatisé via « google forms » et le temps de réponse n'excède pas 5 minutes.

Le QCM3 a été conçu afin :

- d'évaluer l'accessibilité aux informations, le niveau de connaissance et la pratique dont les médecins généralistes du Limousin disposent concernant le suivi des personnes porteuses d'une prédisposition génétique aux cancers.

- de mettre en lumière des éléments qui pourraient être modifiés ou mis en place pour favoriser la coordination de ce suivi (proposition de développement d'un support écrit d'aide au suivi, lien avec le réseau régional de suivi, alternatives, …).

Les réponses de certaines questions étaient sous la forme de choix multiples comprenant les possibilités suivantes : -Tout à fait -Assez -Pas vraiment -Pas du tout.

Pour une meilleure appréhension des résultats, les réponses « Tout à fait » et « Assez » ont été regroupées en une seule catégorie « oui », tout comme les réponses « Pas vraiment » et « Pas du tout » qui ont été analysées sous forme de catégorie « non ».

Cette enquête a été menée auprès des médecins généralistes libéraux travaillant dans le Limousin. Il a été distribué de façon dématérialisée par le conseil départemental de l'ordre des médecins au travers de listes de diffusion, à 375 médecins en Haute-Vienne, 160 en Corrèze et 82 en Creuse, soit 617 médecins au total. Le recueil des données s'est étalé entre août 2022 et mars 2023. Il a été possible au travers du tableau Excel en lien avec les questionnaires « google forms ».

3.5. Analyses statistiques

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyse statistique R software (V.4.1.1 ; R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Résultats

4.1. Description de la population (QCM1 et QCM2)

D'octobre 2022 au 15 mars 2023, 12 professionnels de santé et 7 patients ont participé à notre étude destinée à évaluer notre brochure d'information et la compréhension du parcours « somatique – constitutionnel ».

Description du groupe de professionnels de santé :

La Figure 16 montre la répartition des spécialités médicales et chirurgicales exercées par les 12 professionnels de santé.

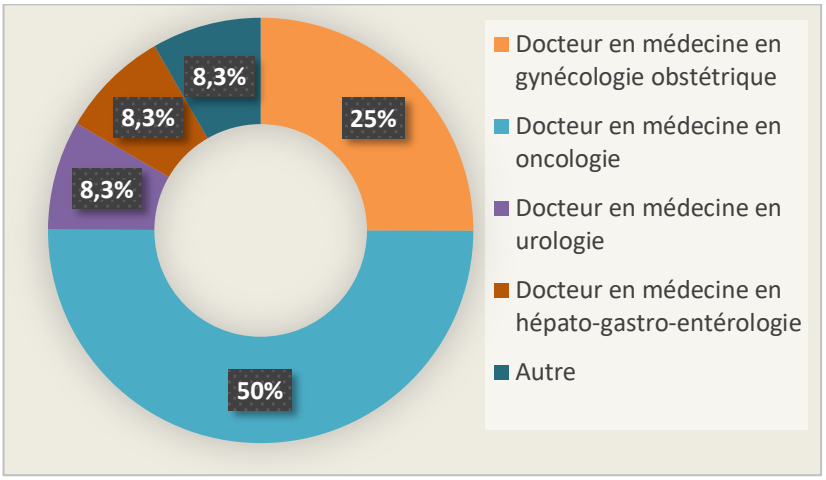


Figure 16 : Répartition des spécialités médicales de la population « professionnels de santé » (QCM1)

La Figure 17 décrit la durée de leur expérience professionnelle.

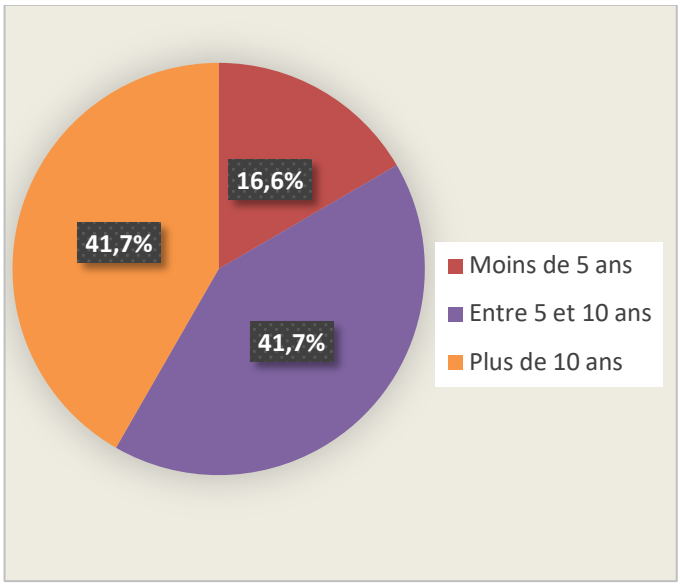


Figure 17 : Temps d'exercice depuis l'obtention du diplôme (QCM1)

Sur l'ensemble des 12 professionnels de santé, 9 personnes (soit 75%) travaillaient au CHU de Limoges, 2 personnes (16,7%) au CH de Brive et 1 personne (8,3%) à la clinique des Émailleurs.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Parmi les 12 réponses, 2 (16,7%) personnes ont répondu ne pas prescrire d'analyse tumorale. Parmi les 10 personnes (83,3%) prescrivant ces analyses, 1 personne en prescrivait 1 à 10 par an, 6 réalisaient entre 10 et 30 prescriptions annuelles et 3 personnes ont répondu en prescrire plus de 30 par an.

Description du groupe des patients :

Il était composé de 5 femmes (71,4%) et de 2 hommes (28,6%).

Deux patients résidaient dans la Haute-Vienne, 2 en Corrèze, 2 en Dordogne, et un en Indre.

Le niveau d'études des patients était évalué par le dernier diplôme obtenu et sont résumés dans la Figure 18.

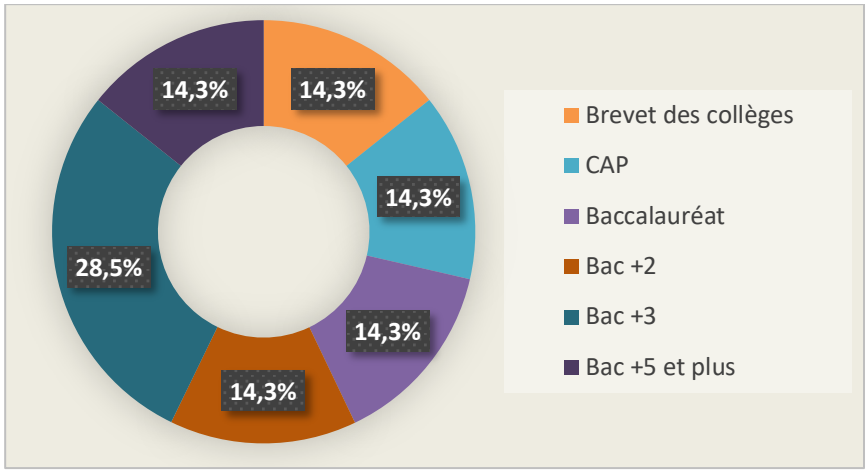


Figure 18 : Dernier diplôme obtenu par les patients (QCM2)

La médiane d'âge au diagnostic était de 56 ans.

Concernant la prise en charge médicale, 3 patients (soit 42,8%) étaient pris en charge pour un cancer du sein, 2 pour un cancer de l'ovaire (28,6%), un patient pour un cancer de la prostate (14,3%) et un pour un cancer du pancréas.

Six patients (soit 85,7% de la population) ont été pris en charge sur le CHU de Limoges, une personne (soit 14,3%) a été prise en charge sur la polyclinique des Émailleurs de Limoges.

4.2. Le flyer

La conception du flyer s'est étalée sur 5 mois, de mai 2022 à octobre 2022. Ce travail a abouti à un dépliant final intitulé « Analyse des gènes *BRCA* : quels enjeux pour vous ? », présenté en Annexe 1. Ce document est composé d'un schéma résumant le parcours « somatique – constitutionnel » et d'un schéma illustrant la transmission autosomique dominante. Il contient également plusieurs paragraphes de texte et les messages principaux sont présentés sous forme d'encadrés.

Mille exemplaires ont été imprimés et mis à disposition dans les établissements de santé le 1er octobre 2022 : 500 à Limoges, 350 à Brive et 150 à St Junien. Le flyer a également été envoyé sous format numérique à deux médecins d'établissements privés.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

4.3. Usage et impact du flyer (QCM1 et QCM2)

Réponses des professionnels de santé (QCM1)

100% des professionnels de santé ont dit avoir remis le flyer aux patients concernés.

Pour 9 professionnels (soit 75%), le flyer a permis de relayer l'information au patient. 2 personnes (soit 16,7%) ont répondu que ce n'était pas le cas et 1 personne (8,3%) « ne sait pas ».

6 professionnels (soit 50%) ont répondu que le flyer leur avait permis de gagner du temps lors de l'information aux patients. 3 professionnels (soit 25%) ont répondu que non et 3 personnes ont répondu « ne pas savoir » si le flyer avait eu un impact sur la durée du temps consacré à l'information.

La Figure 19 présente les résultats aux questions 14 à 17 destinées à évaluer si le flyer est adapté au patient du point de vue des prescripteurs. Tous les items (Compréhensible par le patient/ Adapté à sa situation/ Utile /Complet) ont obtenu une majorité de notes supérieures à 3. Ainsi ils ont été validés par les professionnels de santé.

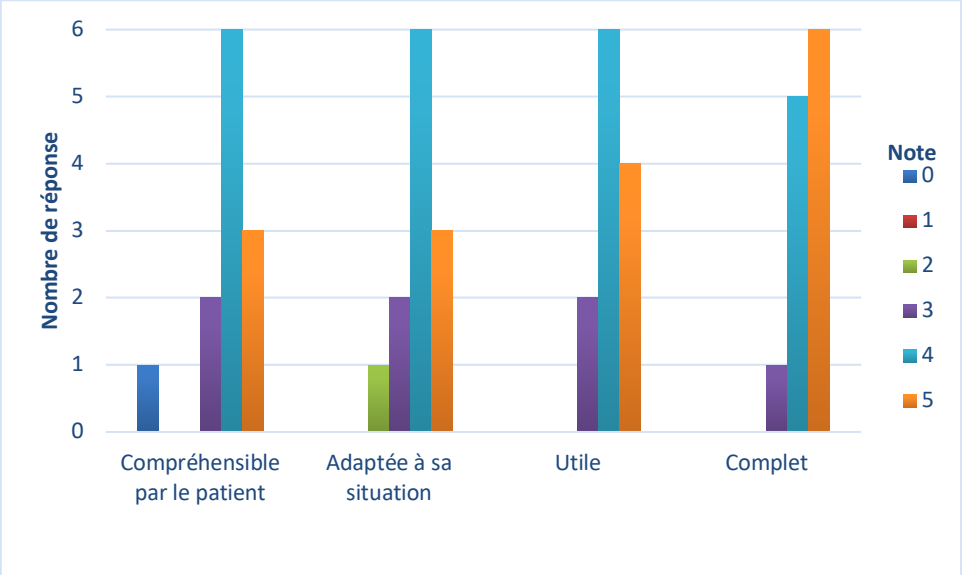


Figure 19 : Évaluation du flyer par les prescripteurs (QCM1)

Réponses des patients (QCM2)

Le flyer « Analyse des gènes *BRCA* : quels enjeux pour vous ? » leur a été remis par différents professionnels : 3 patients l'ont reçu de la part de leur oncologue, 2 de la part de l'équipe d'oncogénétique et un de la part de leur urologue. Un patient n'a pas répondu à cette question.

La Figure 20 résume les notes obtenues (comprises en 0 et 10) par le flyer sur les questions permettant d'évaluer l'impact de ce dernier sur leur parcours de soin.

Un patient a attribué une note inférieure à 6 à propos de l'utilité du flyer à sa compréhension personnelle. Les 6 autres ont attribué une note de 10.

Deux personnes ont donné une note inférieure à 6 concernant l'utilité du flyer pour poser des questions à ses médecins. 5 patients ont attribué une note de 10 pour cet item.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

1 personne a attribué une note de 1 au flyer concernant son utilité pour dialoguer avec son entourage. 1 personne a attribué une note de 9 et 5 personnes ont attribué la note de 10 pour cet item

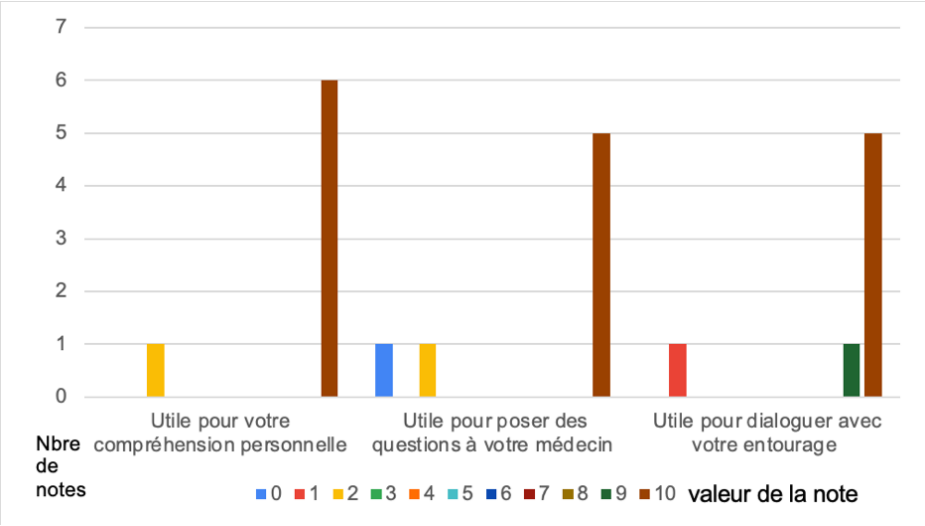


Figure 20 : Notes attribué au flyer concernant son utilité (QCM2)

Au total, 6 patients sur 7 ont rempli les critères de la catégorie de réponse « le flyer est utile ».

L'ensemble des patients recommanderait le flyer. 6 personnes sur 7 (85,7%) le recommanderaient à leur proche. 3 personnes (42,9%) le recommanderaient à une personne malade et 2 personnes (28,6%) à leur médecin généraliste.

4.4. Contenu et aspect du flyer (QCM1 et QCM2)

Les 12 professionnels interrogés ont estimé que la qualité de l'information présente sur le flyer était satisfaisante.

6 patients sur 7 ont donné une note supérieure à 6/10, à l'item « les termes employés sont compréhensibles ». 1 patient a donné une note inférieure à 6.

8 professionnels (soit 66,7%) ont répondu qu'ils trouvaient que le schéma « résumé » (Figure 5) était l'élément le plus utile du dépliant. 3 personnes (25%) ont répondu que c'était le texte et 1 personne (8,3%) que c'était le schéma sur la transmission des prédispositions en lien avec les gènes *BRCA*.

11 professionnels (soit 91,7%) ont estimé que la qualité de l'impression et les couleurs du flyer permettaient une bonne lisibilité du flyer. 1 personne (soit 8,3%) a pensé que ce n'était pas le cas.

6 patients sur 7 ont donné une note supérieure à 6/10 à l'item « Le format est adapté avec un flyer lisible et concis ». La Figure 21 résume l'ensemble des notes attribuées par les patients.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

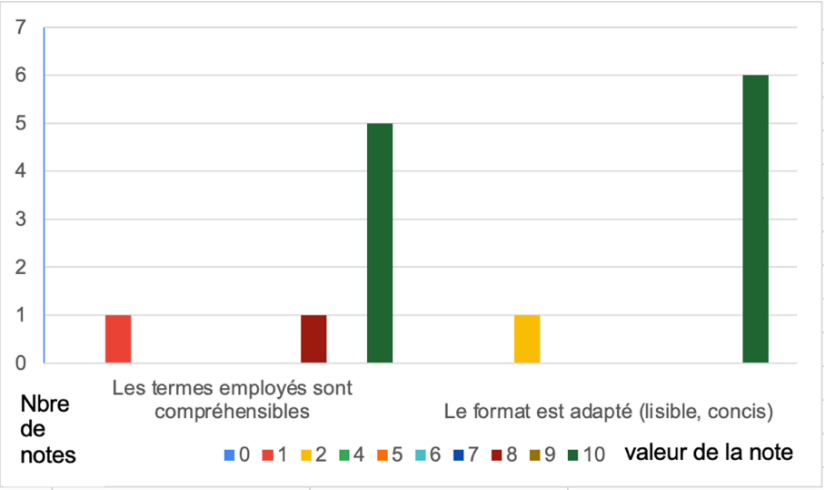


Figure 21 : Notes attribuées au flyer par les patients concernant sa rédaction et sa forme (QCM2)

Concernant une vidéo explicative additionnelle

41,7% (soit 5 personnes) des professionnels ont estimé qu'une vidéo explicative additionnelle serait utile. 41,7% (soit 5 personnes) ont pensé le contraire. 16,7% (2 personnes) ont répondu « ne pas savoir ».

Après avoir visionné la vidéo proposée, 66,7% des professionnels (soit 8 personnes) ont estimé qu'il serait utile de la proposer aux patients *via* le flyer, 25% (soit 3 personnes) pensaient que non, et 8,3% (soit 1 personne) était indécise.

71,4% des patients (soit 5 patients) ont pensé que le lien vers la vidéo serait utile sur le flyer, 14,3% (soit une personne) a estimé que cela serait inutile et 1 personne n'a pas répondu.

4.5. Compréhension du parcours « somatique – constitutionnel » (QCM1 et QCM2)

La compréhension du parcours « somatique -constitutionnel » a été évaluée du point de vue des professionnels de santé et du patient.

Concernant les pratiques des professionnels de santé, 3 professionnels (25%) ont répondu que les analyses tumorales permettent d'obtenir des informations sur les anomalies somatiques et constitutionnelles, tandis que 9 (soit 75% de la population) ont répondu qu'elles permettent d'obtenir des informations uniquement sur les anomalies somatiques.

Un professionnel (soit 8,3% de la population) a dit ne pas être informé des modalités de la nouvelle loi relative à la bioéthique. 8 (soit 91,7%) ont dit les connaître.

6 personnes, soit 50%, ont dit ne pas savoir évaluer, au vu des résultats de l'analyse tumorale, si une consultation de génétique était nécessaire. Le reste de la population interrogée, soit 6 personnes, s'est estimé capable d'une telle évaluation.

100% des professionnels de santé ont dit informer leur patient d'un possible parcours « somatique – constitutionnel » découlant des analyses tumorales des gènes *BRCA*.

11 personnes (soit 91,7%) ont répondu qu'un flyer, de façon générale, serait utile pour informer les patients de la possibilité d'une consultation de génétique à la suite des résultats de l'analyse tumorale. Une personne (8,3%) ne pensait pas que cela soit utile.

Concernant la compréhension du parcours de soin par les patients, un patient (soit 14,3% de la population) a répondu ne pas avoir été informé par son médecin qu'une analyse tumorale allait être réalisée. Six personnes (85,7%) ont dit en être informés.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

L'ensemble des patients a déclaré s'être senti à l'aise avec les termes médicaux et biologiques utilisés par leur médecin.

L'ensemble des patients a compris que l'analyse tumorale peut potentiellement révéler un risque de cancer pour eux-mêmes et leur famille.

85,7% des réponses (6 personnes) ont montré que les patients ont compris que l'analyse tumorale était utile pour adapter au mieux leur traitement. Une personne soit 14,3% a répondu « je ne sais pas ».

85,7% des patients (6 personnes) ont compris que cette analyse pouvait mener à une consultation de génétique. Une personne soit 14,3% a répondu « je ne sais pas ».

Ainsi, 5 patients sur 7 (71,4%) ont rempli les critères de la catégorie « le patient a compris ».

De façon générale, 6 patients (85,7%) sur 7 pensaient qu'il serait utile d'avoir un flyer d'information dans le cadre des analyses tumorales. 1 patient était sans avis.

4.6. Résultats de l'état des lieux du suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers auprès des médecins généralistes du Limousin (QCM3)

Pour réaliser un état des lieux du suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers, le QCM3 a été adressé aux médecins généralistes du Limousin. Entre août 2022 et mars 2023, 101 personnes ont répondu à ce questionnaire. L'ensemble des résultats décrivant la population est résumé dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Description de la population d'étude (QCM3)

		Effectif	Pourcentage
Sexe	Femme	65	64,4
	Homme	36	35,6
Année de pratique depuis leur thèse	Plus de 5 ans	83	82,2
	Entre 2 et 5 ans	11	10,9
	Moins de 2 ans	7	6,9
Département de lieu de travail	Haute-Vienne	75	74,2
	Corrèze	20	19,8
	Creuse	2	2
	Sans réponse	4	4
Lieu de travail majoritaire	Cabinet	96	95
	EHPAD	1	1
	Domicile	1	1
	Autres	2	2
	Sans réponse	1	1

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Accès aux informations, niveau de connaissance et pratique en lien avec l'oncogénétique des médecins généralistes en Limousin

97% (soit 98 personnes) de la population interrogée a déclaré ne pas avoir eu l'opportunité de réaliser un passage au sein du service de génétique ou d'oncogénétique durant leur cursus. 3% de la population a eu cette possibilité.

90,1% (soit 91 personnes) des médecins ont dit ne pas connaitre une source fiable d'information pour des recommandations d'oncogénétique. 6 personnes, soit 5,9%, ont déclaré en connaitre une. Et 4 personnes (4%) ne savaient pas.

Quatre personnes ayant précisé la source utilisée ont cité le service d'oncogénétique du CHU de Limoges. 2 personnes ont répondu s'appuyer sur des revues médicales telles que « Prescrire » et « Exercer ». Une personne a indiqué se référer à des sites web spécialisés en oncologie.

81,2% des médecins (82 personnes) ont dit connaitre le service d'oncogénétique le plus proche de leur lieu de travail. 18,8% (19 personnes) ont dit ne pas le connaitre.

92% (93 médecins) ont déjà rencontré une personne porteuse d'une prédisposition génétique aux cancers dans leur patientèle. 2 personnes (2%) ont déclaré ne pas en avoir rencontré. 5 personnes (5%) ne savaient pas et 1 personne n'a pas répondu.

Sur leur dernière année d'activité, 91,1% (92 médecins) ont rencontré entre 0 et 10 patients concernés par ce genre de prédispositions et 8,9% (9 médecins) en ont rencontré entre 10 et 20.

Concernant la prédisposition rencontrée de façon majoritaire lors de leur dernière année d'activité, 44,5% (45 médecins) ont pris en charge des patients porteurs d'une mutation *BRCA1*, 14,9% (15 médecins) des patients porteurs de mutation *BRCA2*, 13,9% (14 personnes) des patients porteurs d'une mutation *APC* et 12,9% (13 médecins) des patients porteurs d'une mutation en relation avec un syndrome de Lynch. Un médecin (soit 0,9%) a vu en majorité des prédispositions liées au gène *TP53* également appelé syndrome de Li Fraumeni. 2 médecins (2%) ont dit n'en avoir rencontré aucune, 4 (soit 4%) ont dit ne pas savoir et 7 (soit 6,9%) n'ont pas répondu à la question.

83,2% des médecins ont relaté utiliser le courrier du généticien comme référence afin de réaliser un suivi adapté aux patients (75 personnes « Tout à fait » et 9 « Assez) et 15,8% ont dit ne pas l'utiliser (10 « Pas vraiment », 6 « Pas du tout »). Une personne n'a pas répondu.

Le PPS est utilisé par 59,4% des médecins généralistes interrogés (37 « Tout à fait » et 23 « Assez »). 39,6% des médecins (23 « Pas vraiment » et 17 « Pas du tout ») ont déclaré ne pas l'utiliser. Une personne n'a pas répondu.

Pour mettre en place des rappels de suivi, les médecins généralistes ont déclaré utiliser leur propre logiciel de gestion des dossiers dans 65,3% des cas (somme des 49 réponses « tout à fait » et de 17 « assez »). 33,7% (25 « pas vraiment » et 9 « pas du tout ») ont répondu ne pas utiliser cette stratégie. 1 personne n'a pas répondu.

Concernant les réseaux régionaux de suivi, 13,9% des médecins (soit 14 personnes) ont déclaré avoir été sollicités par l'un d'entre eux. 84,2% (soit 85 personnes) ont déclaré ne pas l'avoir été et 2% ne savaient pas.

Si on leur proposait, 23,8% (soit 24 médecins) accepteraient de faire partie de l'un des réseaux, 29,7% (30 médecins) refuseraient et 46,5% (47 médecins) restent indécis à ce sujet.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

73,3% des médecins ont déclaré ne « pas du tout » ou « pas vraiment » utiliser des schémas pour étayer leurs explications concernant les prédispositions aux cancers (42+32). 25,7% (22 « Assez » et 4 « Tout à fait ») ont déclaré le faire. Une personne n'a pas répondu.

Proposition d'une brochure d'aide au suivi

89,1% des médecins (soit 90 personnes) interrogés utiliseraient un support écrit dédié à une prédisposition s'ils en avaient en leur possession. 4% (4 personnes) ne l'utiliseraient pas et 6,9% (7 personnes) ont dit « ne pas savoir ».

Si un flyer d'information portant sur le suivi des prédispositions existait, il serait « tout à fait » ou « assez » utilisé comme un support d'explication pour 92% des médecins (69+24). Et il ne serait « pas vraiment » ou « pas du tout » utilisé dans 8% (4+4) des cas.

82,2% des médecins généralistes ont estimé que ce flyer leur permettrait de gagner du temps lors de l'information au patient (62 « tout à fait » et 21 « assez »). 17,8% ne pensaient pas que cela soit le cas (11 « Pas vraiment » et 7 « Pas du tout »).

75 personnes interrogées (soit 74,2%) remettraient le flyer directement au patient. 10 médecins (9,9%) ne le remettraient pas. 14 personnes (soit 13,9%) ont répondu « ne pas savoir » et 2 personnes n'ont pas répondu.

54 personnes (soit 53,5%) ont répondu « non », quand on leur demandait s'ils laisseraient le flyer en libre accès. 28 personnes (soit 27,7%) ont répondu oui, 16 personnes (15,8%) ont répondu « ne pas savoir » et 3 personnes n'ont pas répondu à cette question.

A propos de la forme d'un possible flyer d'aide au suivi, 44 personnes (soit 43,6%) voudraient des images, 35 personnes (soit 34,7%) plutôt des textes courts, 18,8% (soit 19 personnes) plutôt des textes explicatifs. Trois médecins ont précisé qu'ils souhaitaient voir apparaître des mots-clés et des schémas et que le document soit sous forme numérique.

Les éléments que les médecins souhaitaient voir apparaitre en priorité sont à 80,2 % (81 personnes) un schéma explicatif, 75,2% (76 personnes) le suivi préconisé, 70,3% (71 médecins) les coordonnées du centre d'oncogénétique le plus proche. 58,4% souhaitaient obtenir des informations générales sur la prédisposition sur la brochure, et 33,7% souhaitaient que le spectre tumoral soit décrit sur cette dernière.

Vingt réponses significatives ont été enregistrées pour la question libre portant sur des propositions d'amélioration dans la coordination du suivi.

Les propositions de même type ont été regroupées et sont présentées ci-dessous par nombre d'occurrences décroissant :

- Recevoir une information et des directives claires et précises pour le patient et l'ensemble de sa famille ;
- Améliorer la coordination entre hôpital et médecine de ville, notamment en garantissant l'accès au courrier de suivi, aussi bien pour le patient que pour le médecin généraliste via le dossier numérique partagé par exemple ;
- Recevoir des informations et les rappels automatiques spécifiques au suivi par la CPAM comme cela est fait pour le dépistage généralisé, les consultations dentaires ou le suivi des grossesses sur Ameli ;
- Former et informer les médecins généralistes (organiser des réunions entre médecin généraliste et oncogénéticien) ;

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Programmer l'ensemble des examens de suivi du patient sur une journée ;
- Mieux informer le patient en précisant notamment les conséquences possibles d'un dépistage intensifié, particulièrement lorsqu'il débuté à un âge précoce ;
- Assurer le remboursement des déplacements au CHU de Limoges des patients porteurs de prédisposition.
- Garder le patient actif dans son parcours de soin.

Les résultats obtenus par le dépouillement des trois questionnaires sont discutés dans le paragraphe suivant.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Discussion

5.1. Évaluation de l'impact du flyer dans le parcours « somatique – constitutionnel » centré sur les gènes *BRCA*

Ce projet a permis la conception et la distribution de 1000 flyers intitulés « Analyse des gènes *BRCA*, quels enjeux pour vous ? ». Les questionnaires QCM1 et QCM2 conçus dans l'optique d'évaluer l'impact de ce flyer sur l'information aux patients ainsi que la compréhension du parcours « somatique-constitutionnel » ont obtenu des réponses de la part de 7 patients et de 12 professionnels de santé.

Le nombre de réponses obtenues pour cette enquête par rapport au nombre de flyers distribués est très faible. Pour expliquer la raison de ce faible taux de réponse, il faudrait connaitre, entre autres, le nombre de consultations qui pourraient aboutir à la remise du flyer et le nombre de flyers réellement remis dans ce cas. Estimer ces données pourrait constituer en soi un travail d'enquête.

Il est également possible que les prescripteurs aient mis quelque temps à intégrer l'utilisation du flyer dans leur pratique.

De plus, l'absence d'affranchissement des enveloppes de retour a pu constituer un frein au nombre de réponses obtenues de la part des patients.

Une fois le flyer validé de façon institutionnelle par la direction de communication du CHU de Limoges, la brochure sera alors accessible sur la plateforme de gestion de contenu, ce qui permettra à un plus grand nombre de praticiens d'en prendre connaissance et de l'utiliser.

Malgré leur nombre restreint, les personnes qui ont répondu à notre enquête correspondent à notre population cible.

En effet, du côté professionnel, les praticiens majoritairement représentés sont les oncologues (50%) et les gynécologues (25%). Concernant les patients interrogés, la population est majoritairement féminine (71,4%) et les deux cancers principaux sont celui du sein (42,8%) et celui des ovaires (28,6%). Ces données sont en accord avec une activité de prescription des iPARP, et donc d'analyse tumorale des gènes *BRCA*, orientée de façon historique vers les cancers du sein et des ovaires.

La majorité des professionnels travaille au CHU de Limoges (75%) et la majorité des patients (85,7%) ayant répondu est prise en charge dans cette même structure. Cela peut être expliqué par une plus grande activité en oncologie de la part de cet établissement par rapport aux autres établissements de santé de l'enquête. De plus, le mode de diffusion du flyer et du QCM2 a pu avoir un impact. En effet, les flyers ont été déposés en main propre au CHU de Limoges alors que les autres établissements les ont reçus par courrier.

Le lieu de résidence des patients n'est pas seulement restreint au territoire du Limousin mais s'élargit aux départements limitrophes (Dordogne, Indre). Ainsi, comme déjà observé par expérience, les établissements de santé du Limousin drainent une patientèle plus large que celle dépendant directement de leur territoire.

La majorité des professionnels (83,4%) ont plus de 5 ans d'expérience dans leur activité et 75% de cette population prescrit plus de 10 analyses tumorales par an. Ainsi nous nous adressons à une population expérimentée dans le domaine. Pour les 2 personnes qui déclarent ne pas prescrire d'analyse tumorale, elles ne correspondent pas à notre population cible à proprement parler. Mais ce sont probablement des professionnels de santé participant au parcours

Licence CC BY-NC-ND 3.0

d'oncogénétique sans être prescripteurs : conseillers en génétique, médecins pour qui les analyses tumorales sont décidées en RCP… Ils jouent donc un rôle dans l'information et la compréhension du parcours en lien avec l'oncogénétique et restent pertinents dans notre étude.

Le niveau d'étude et la médiane de l'âge au diagnostic des patients auraient pu constituer des critères de catégorie pour une analyse en sous-groupe. Cette analyse supplémentaire n'a cependant pas pu être réalisée au vu du petit nombre de réponses.

Concernant l'impact et l'utilisation du flyer, 75% des professionnels considèrent que le flyer a permis de relayer l'information aux patients, 50% estiment qu'il leur a fait gagner du temps. 100% des professionnels interrogés l'ont remis au patient. Ainsi ces résultats démontrent que le flyer est utile à l'information du point de vue des professionnels. Dans le cadre d'une mise à jour ultérieure du flyer, il faudra étudier avec les professionnels comment adapter le flyer pour qu'il réponde mieux au critère « gain de temps ».

Les patients ont reçu ce flyer des mains des soignants appartenant à notre population cible mais également de l'équipe d'oncogénétique. Le document s'avère donc utile au-delà du périmètre étudié : il pourrait donc être distribué plus largement dans les salles de consultation d'oncogénétique pour une information des patients lors de leur première consultation.

Ce support papier a aussi démontré son utilité du point de vue du patient : la majorité des patients a rempli les critères pour considérer que « le flyer est utile ». Ceci signifie qu'il a eu un impact dans leur compréhension personnelle du parcours de soin et dans le dialogue avec leur médecin et leurs proches.

Le contenu et la présentation du flyer ont été évalués par les professionnels de santé et les patients.

Du point de vue des professionnels de santé, le flyer est complet, compréhensible par le patient, adapté à sa situation et la qualité de l'information proposée est satisfaisante.

De même, le flyer est considéré comme compréhensible par la majorité des patients. Cette accessibilité de l'information est illustrée par le fait qu'ils le recommanderaient à leurs proches. Cet élément est essentiel dans la conception du flyer est devra rester une priorité lors de la mise à jour.

La lisibilité a également été approuvée par les prescripteurs et les patients.

Le schéma « résumé » apparaît comme l'élément essentiel du flyer, sur lequel les professionnels s'appuient lors de leur explication. Il pourra donc être mis en avant lors des améliorations de la brochure.

Les prescripteurs sont partagés sur la valeur ajoutée d'une vidéo explicative complémentaire. Cependant, la vidéo présentée comme exemple a suscité leur intérêt ainsi que celui des patients. L'ajout d'un lien vers une vidéo sur le flyer nécessitera donc une sélection parmi les vidéos déjà existantes pour déterminer la plus appropriée.

En parallèle de l'évaluation du flyer, cette enquête avait également pour but de mesurer la compréhension du parcours « somatique – constitutionnel ».

Dans la population des professionnels de santé, seulement 25% savent que les analyses tumorales permettent d'obtenir des informations à la fois sur les mutations somatiques et sur celles constitutionnelles. De plus, 50% des professionnels interrogés disent ne pas savoir évaluer si une consultation de génétique est nécessaire à la suite des résultats de l'analyse

Licence CC BY-NC-ND 3.0

tumorale. Ces données d'enquête sont issues, comme décrit précédemment, d'une population expérimentée dans le domaine de l'oncologie. Elles impliquent donc la nécessité d'amélioration de la formation en génétique de ces professionnels.

Au sein de la population des patients, les messages clés ont été compris par 5 patients sur 7 soit 71,4%. Les messages clés non compris par les patients sont variables, ce qui ne permet pas de mettre en avant un élément précis à améliorer.

Cette enquête comporte des limites. Comme dans l'ensemble des études issues de questionnaire, il existe un biais de sélection de notre population : une personne déjà informée sur et/ou intéressée par le sujet de l'enquête sera plus encline à répondre au questionnaire. De plus, la distribution du QCM2 et la motivation du patient pour y répondre dépendent du prescripteur ; ainsi le biais de sélection existant avec le QCM1 se répercute sur le QCM2.

Le nombre peu important de réponses, particulièrement du côté des patients, entraîne une puissance faible de notre étude, rendant irréalisables les analyses en sous-groupe portant sur les éléments modulateurs de la compréhension. L'ensemble de nos conclusions a donc besoin d'être réévaluée à une plus grande échelle. La petite taille de la population met en avant un défaut dans la communication concernant ce projet.

L'absence de concertation avec des associations de patients est également à regretter et constitue une limite dans la conception du flyer.

Un des points forts de cette étude est d'avoir combiné des résultats obtenus de deux populations différentes, patients et professionnels, et qui se révèlent concordants.

Cette enquête a donc permis la conception et la distribution d'un flyer d'information validé par les professionnels de santé ainsi que par les patients. Elle a également permis de mettre en évidence des limites de la compréhension du parcours « somatique – constitutionnel » par les professionnels non experts en génétique.

5.2. État des lieux auprès des médecins généralistes

De façon secondaire, ce projet s'est également penché sur un autre moment clé du parcours en oncogénétique : la coordination du suivi à mettre en place un fois le diagnostic de prédisposition génétique aux cancers établi. Dans ce contexte, un état des lieux auprès des médecins généralistes du Limousin a été réalisé à l'aide du QCM3.

La population ayant répondu à notre questionnaire est formée de 101 médecins et représente 16,3% des médecins du Limousin recensés par l'ordre. Sa distribution sur le plan territorial se rapproche de celle rapportée par l'ordre (Tableau 9). La population de Haute-Vienne est cependant sur-représentée par rapport à celle de Creuse au sein des répondants. Une des raisons réside probablement dans une disparité territoriale concernant la prise en charge des patients avec un suivi oncogénétique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 9 : Répartition des médecins généralistes en Limousin (QCM3)

	Population attendue	Population ayant répondu
Haute-Vienne	60,8%	74,2%
Corrèze	26%	19,8%
Creuse	13,2%	2%

Une nette majorité de femmes (64,4%) est retrouvée dans notre population ce qui reflète la féminisation du milieu médical. Nous n'avons cependant pas pu obtenir de chiffre de référence de la part de l'ordre pour comparer le sex ratio.

5.2.1. Accès aux information, niveau de connaissance et pratique des médecins généralistes concernant le suivi des patients en oncogénétique

90,1% des médecins disent ne pas connaître de sources fiables pour s'informer sur le sujet de l'oncogénétique alors que 92% d'entre eux disent avoir déjà rencontré un patient relevant de cette problématique. Leur activité est sporadique (91,1% rencontrent 0 à 10 patients par an), ce qui est concordant avec la prévalence de ces prédispositions rares. Cependant, ils semblent peu informés alors que leur rôle n'est pas minime.

Le type de prédispositions rencontrées dans leurs expériences professionnelles correspond bien à la répartition de l'activité nationale en oncogénétique. En effet, une majorité des consultations s'intéressent aux prédispositions aux cancers du sein et des ovaires, avec notamment les gènes *BRCA*, suivies par les prédispositions en lien avec des cancers digestifs.

83,2% des médecins interrogés s'appuient sur le courrier de l'oncogénéticien pour mettre en place le suivi du patient porteur de prédisposition génétique aux cancers.

Seuls 13,9% des médecins généralistes ont déjà été sollicités par un réseau de suivi qui propose notamment un service de notifications. 29,7% refuseraient de faire partie de ces réseaux si cela leur était proposé. 65,3% des médecins utilisent leur propre logiciel pour mettre en place les rappels de suivi.

Les réseaux régionaux de suivi sont donc peu connus et mal acceptés par les médecins généralistes du Limousin, qui préfèrent assurer le suivi des patients par leurs propres moyens. Ce constat appelle à une adaptation de la communication autour des réseaux et/ou à trouver des alternatives pour la coordination du suivi.

5.2.2. Prospective sur les alternatives

5.2.2.1. Apport d'un document papier d'aide au suivi

La majorité des médecins généralistes interrogés (89,1%) est en faveur de la mise en place d'une brochure papier pour l'aide au suivi. Les résultats montrent qu'elle serait utilisée comme un support d'explication (92%) avec l'objectif de leur faire gagner du temps lors de la consultation (82,2%). D'après les réponses aux questionnaires, les médecins préfèreraient ne pas la laisser en accès libre et la remettre en main propre au patient. Ce choix semble en adéquation avec l'activité ponctuelle que représente les patients d'oncogénétique.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les éléments les plus attendus sur cette brochure sont des schémas et des résumés explicatifs et notamment un schéma sur les prédispositions. Le calendrier des examens préconisés est aussi réclamé. Les coordonnées du centre d'oncogénétique de Limoges devraient également apparaître.

Ainsi la conception d'un support papier d'aide au suivi pourrait découler de cette enquête.

5.2.2.2. Autres propositions

La dernière question du QCM3 a permis de mettre en lumière de nombreux éléments pouvant être discutés et mis en place afin d'améliorer le suivi. Ces éléments sont regroupés en 4 catégories.

<u>Définition d'un suivi accessible par tous les acteurs</u>

Les médecins généralistes sont demandeurs de recommandations claires et concises donnant la conduite à tenir pour le patient mais aussi pour sa famille.

Pour cela, il semble important d'établir un plan de suivi lisible et compréhensible à la fois par le patient et par ses médecins.

Actuellement en France, l'information est transmise par le biais d'un courrier de l'oncogénéticien et/ou par un document synthétique appelé plan personnalisé de soin (PPS).

L'Annexe 5 présente un exemple de PPS pour les prédispositions en lien avec une mutation des gènes *BRCA*. Ce dernier est proposé par l'Oncopole de Toulouse dans le cadre d'une inclusion dans le réseau GENEPY.

Le CHU de Limoges a pour l'instant opté pour une information à travers un courrier type qui est créé et personnalisé à la fin de la consultation. Une version plus synthétique du courrier pourrait constituer un PPS susceptible de faciliter le suivi. Le service d'oncologie de Limoges, auquel la consultation d'oncogénétique est rattachée, rédige déjà en routine des PPS pour les prises en charge oncologiques, ce qui pourrait faciliter la mise en place de cet outil en oncogénétique.

Un autre point abordé par les médecins généralistes concerne le besoin de faciliter l'accès au PPS, aux courriers et aux autres supports d'informations, tant pour les patients que pour les médecins. Ils proposent par exemple d'utiliser un dossier médical partagé numérique. Cela semble envisageable grâce aux outils numériques de santé déjà existants, notamment « mon espace santé ».

<u>Coordination du suivi hôpital – ville</u>

-Un PPS informatisé pourrait être proposé afin de lier une application de rappel de rendez-vous au calendrier d'examens préconisés par l'oncogénéticien à l'image de ce qui existe déjà à l'Oncopole de Toulouse.

À Toulouse le PPS numérique est géré par une secrétaire du réseau de suivi.

L'équipe du centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand est, elle, en train de basculer d'un format papier à un format informatique en s'appuyant sur un logiciel dédié à la prise en charge en génétique. Ce dernier permet de générer un dossier patient qui inclut l'arbre généalogique, crée un plan de suivi et envoie des rappels au patient si les résultats de l'examen n'ont pas été obtenus.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La mise en place et la gestion de ces outils informatiques sont le plus souvent possibles grâce à un financement dédié à la coordination des soins en oncologie. Ainsi, le poste de secrétaire du réseau GENEPY est financé par des fonds obtenus à la suite d'un appel à projet de l'INCa.

-Une autre approche de coordination, réalisée par certains médecins des services d'oncogénétique comme ceux de Limoges et de Clermont-Ferrand, est de proposer au patient un rendez-vous annuel avec un oncogénéticien. Cette entrevue permet de vérifier que l'ensemble des résultats a bien été adressé aux médecins référents et que le patient possède bien les prescriptions nécessaires à la poursuite de son suivi.

-Le QCM3 a permis de mettre en lumière la possibilité d'organiser des rappels de suivi à travers des outils de santé déjà existants. L'idée d'utiliser des outils numériques déjà en place est intéressante, il est cependant nécessaire d'évaluer sa compatibilité avec notre problématique : suivi sur le long cours …

La CPAM effectue déjà ces démarches pour d'autres pathologies à travers des courriers ou via Ameli. À titre d'exemple, il existe dans le cadre de la grossesse un calendrier personnalisé des examens médicaux accessibles par l'application et le site Ameli (CPAM) avec une réception mois par mois des informations pratiques concernant le suivi (76).

Pour l'ensemble du suivi médical, il est possible pour le patient d'activer son compte « mon espace santé » (77), accessible par ordinateur ou au travers d'une application mobile. Cela permet d'accéder à son dossier médical et de dialoguer avec l'équipe soignante.

L'équipe chargée du marketing travaillant sur le service « Mon espace santé » relate qu'une fonctionnalité agenda est prévue et devrait être disponible courant du deuxième semestre 2023. Cela permettra d'ajouter des rendez-vous ou des rappels personnalisés. Elle travaille aussi à la personnalisation de messages de prévention avec notamment des rappels de dépistages. Enfin, les PPS peuvent être transmis aux patients en utilisant la messagerie sécurisée liée au compte ou en déposant directement le document dans le dossier médical partagé du patient.

-Un autre dispositif qui facilite le suivi des patients, cité en exemple par les médecins dans le questionnaire, est celui des hôpitaux de jour (HDJ). Ainsi, l'ensemble des examens est réalisé sur une même journée et présente l'avantage de limiter les allers-retours répétés pour les patients. Ce système permet aussi une certaine rentabilité pour l'hôpital et permet de dégager un financement pour un poste dédié à la gestion des rendez-vous. Cependant, cette organisation n'est possible que si la population de personnes porteuses de prédispositions est suffisamment importante pour maintenir une activité régulière d'hôpital de jour. Dans ce cadre, elle a pu se développer dans les services où l'activité d'oncogénétique est reliée à celle des services d'endocrinologie ou de médecine interne.

<u>Formation des médecins généralistes</u>

En plus de l'organisation de la coordination du suivi, ce travail a également mis en lumière une demande de formation de la part des médecins généralistes concernant les sujets d'oncogénétique. Ces formations pourraient prendre la forme de sessions agréées de formation continue ou d'invitations à des congrès ou évènements régionaux dédiés à l'oncogénétique.

Par ailleurs, la communication entre le service d'oncogénétique et les médecins généralistes pourrait être améliorée : mise en place d'une adresse électronique dédiée, amélioration de la visibilité du pôle d'oncogénétique sur internet, …

De plus, il serait intéressant de contacter les revues telles que « Prescrire » ou « Exercer » pour réaliser des articles sous forme de « boite à outils » susceptibles d'intéresser le plus grand nombre de médecins généralistes.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Droit des patients concernant la prévention en oncogénétique

Un autre sujet abordé dans les réponses est l'information concernant le droit des patients suivis pour une prédisposition génétique aux cancers, particulièrement s'ils sont indemnes. La création d'un support d'information pourrait être envisagée. Ce type de support pourrait détailler la notion de secret médical renforcé qui permet de protéger au mieux leurs données génétiques. Ils seraient ainsi mieux avertis face aux investigations des assurances, des banques ou des mutuelles. Des informations sur le remboursement des examens et du transport liés au suivi ainsi que des informations sur la balance bénéfice/risque d'un dépistage intensifié précoce pourraient être également indiquées.

5.2.3. Limites et forces de l'enquête auprès des médecins généralistes (QCM3)

La principale limite de notre étude réside dans certains biais de sélection de la population. Premièrement, les médecins ne prenant pas en charge de patient dans un contexte oncogénétique n'ont peut-être pas répondu au questionnaire, ce qui expliquerait la sur-représentation des médecins travaillant en Haute-Vienne. Deuxièmement, le format numérique du questionnaire a pu entraîner une sur-représentation des médecins généralistes à l'aise avec les nouvelles technologies.

Une des forces de cette enquête est l'importance du nombre de réponses obtenues, qui permet de tirer des conclusions représentatives de notre population cible.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion

L'oncogénétique est une discipline centrée sur le diagnostic et la prise en charge des prédispositions génétiques aux cancers. Celles-ci sont en lien avec des mutations constitutionnelles héréditaires qui augmentent le risque de cancer au cours de la vie. Les mutations des gènes *BRCA,* qui majorent le risque de cancer du sein, des ovaires, de la prostate et du pancréas sont les principales indications aux consultations d'oncogénétique.

Le développement de nouvelles thérapies sur mesure, telles que les iPARP, a généré une augmentation importante de l'activité des équipes d'oncogénétique avec des demandes de consultations en urgence. La mise en place rapide du parcours « somatique – constitutionnel » nécessaire à une médecine personnalisée a entraîné la rédaction d'une Loi de Bioéthique. En effet, si certaines analyses tumorales n'auront d'implication qu'au niveau oncologique (choix du traitement), d'autres généreront des conséquences plus étendues : prédisposition à d'autres pathologies tumorales imposant un suivi spécialisé, enquête familiale impliquant les apparentés, retombées psychologiques …

La réduction de la morbi-mortalité assurée par un traitement personnalisé et un suivi adapté impose de dispenser une information claire, loyale et adaptée. Cette démarche facilite une adhésion du patient au projet de soins. Le nombre d'intervenants dans le parcours de soin oncologique est important avec des disparités dans les connaissances en génétique. La pratique clinique a donc mis en évidence la nécessité de développer un support permettant aux praticiens de délivrer une information claire et systématisée.

Dans ce contexte, il a été proposé de réaliser un flyer d'information centré sur le parcours « somatique – constitutionnel » des gènes *BRCA*. Cette étude a permis la conception et la réalisation du flyer « Analyse des gènes *BRCA* : quels enjeux pour vous ? » ainsi que sa distribution en 1000 exemplaires. Son impact a également été évalué. L'intérêt du projet, malgré le petit nombre de données, a été prouvé : l'utilité du flyer dans l'apport d'information et dans l'amélioration de la compréhension du parcours de soin a été validée par la majorité des médecins et patients interrogés. Il serait important de poursuivre le recueil de données afin d'obtenir un plus grand nombre de résultats. Cette étude a également mis en avant les limites de la compréhension de ce parcours par les médecins non experts en oncogénétique et la nécessité de poursuivre la communication autour de ces sujets.

De façon secondaire, ce projet s'est également porté sur la coordination du suivi des personnes porteuses de prédispositions génétiques aux cancers. L'enquête auprès de 101 médecins généralistes du Limousin a montré que, malgré leur rôle majeur au sein de ce parcours, ces professionnels manquent d'informations et de formation sur le sujet. Cet état des lieux a également confirmé que le réseau CaPLA était peu utilisé dans ce cadre. De nombreux axes possibles d'amélioration ont été mis en lumière : disposer d'un PPS concis facilement accessible par le médecin et le patient, favoriser la coordination hôpital-ville avec des instrument numériques de santé, mettre en place un carnet de suivi comprenant un calendrier des examens à réaliser, former davantage les médecins généralistes à l'oncogénétique …

Ainsi la réalisation d'un flyer d'information destinés aux patients dans le parcours « somatique - constitutionnel » et la réalisation d'un état des lieux de la coordination du suivi des patients porteurs de prédisposition génétiques aux cancers, vont permettre l'amélioration de l'information et de la compréhension de parcours de soin oncogénétique auprès des patients et des professionnels non experts en oncogénétique. Ce travail pourra se poursuivre par la rédaction de flyers équivalents concernant d'autres gènes mais également par la conception de document d'aide au suivi, ou au travers de la formation de ces professionnels.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Références bibliographiques

1. Incidence des cancers en France [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers
2. Madelon DDG. DRESS : l'état de santé de la population en France [Internet]. Le Département d'Information Médicale : DIM. 2017 [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: https://www.departement-information-medicale.com/blog/2017/05/23/dress-letat-de-sante-de-la-population-en-france/
3. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 janv 2005;23(2):276-92.
4. Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, Sanchez MA, Masetti R. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. Ann Ital Chir. 2019;90:1-2.
5. Oncogénétique et patients à risque : des programmes interrégionaux pour un suivi adapté - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Un-suivi-adapte
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 4 mars 2011;144(5):646-74.
7. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. janv 2022;12(1):31-46.
8. Syn NLX, Yong WP, Goh BC, Lee SC. Evolving landscape of tumor molecular profiling for personalized cancer therapy: a comprehensive review. Expert Opin Drug Metab Toxicol. août 2016;12(8):911-22.
9. Pujol P, Peylet B, Ferry L. Dépasser la chimio. Paris: Humensciences; 2022.
10. La consultation d'oncogénétique - Parcours de soins [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Parcours-de-soins/Consultation-d-oncogenetique
11. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. avr 1971;68(4):820-3.
12. Comings DE. A general theory of carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. déc 1973;70(12):3324-8.
13. Lewis RG, Simpson B. Genetics, Autosomal Dominant. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557512/
14. Organisation du dispositif national d'oncogénétique - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 20 déc 2022]. 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
15. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation - Les plateformes de génétique moléculaire des cancers [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur:

Licence CC BY-NC-ND 3.0

https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes

16. Article 34 - LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1) - Légifrance [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000043884441
17. Article 16-10 - Code civil - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006419306/
18. Schneider BP, Stout LA, Philips S, Schroeder C, Scott SF, Hunter C, et al. Implications of Incidental Germline Findings Identified In the Context of Clinical Whole Exome Sequencing for Guiding Cancer Therapy. JCO Precis Oncol. nov 2020;4:1109-21.
19. HAS. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal
20. Oncogénétique en 2020 - Consultations & laboratoires, suivi en 2019 et 2020 - Ref : ADONCOG22 [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Oncogenetique-en-2020-Consultations-laboratoires-suivi-en-2019-et-2020
21. Stratton MR, Wooster R. Hereditary predisposition to breast cancer. Curr Opin Genet Dev. févr 1996;6(1):93-7.
22. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 21 déc 1990;250(4988):1684-9.
23. INCa. 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 [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque
24. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 6 janv 2021;19(1):77-102.
25. Adams DJ, Bishop DT, Robles-Espinoza CD. Melanoma predisposition-A limited role for germline BRCA1 and BRCA2 variants. Pigment Cell Melanoma Res. janv 2020;33(1):6-7.
26. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 20 juin 2017;317(23):2402-16.
27. INCa. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - Ref : RECOCHIRPRO09 [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Chirurgie-prophylactique-des-cancers-avec-predisposition-genetique
28. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. Eur J Cancer. 1 mars 2021;146:30-47.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

29. Neviere Z, De La Motte Rouge T, Floquet A, Johnson A, Berthet P, Joly F. How and when to refer patients for oncogenetic counseling in the era of PARP inhibitors. Ther Adv Med Oncol. 28 févr 2020;12:1758835919897530.

30. Référentiels et recommandations/Onco-occitanie [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: https://www.onco-occitanie.fr/pro/referentiels-recommandations

31. INCa. Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque - Ref : RECOBRCATHES17 [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Thesaurus-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque

32. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al. Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 1 déc 2015;13(12):1534-61.

33. Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. nov 2022;32(15):1275-372.

34. Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M, Levink IJM, Koopmann BDM, Chuidian M, et al. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals. Gastroenterology. mars 2022;162(3):772-785.e4.

35. Vélic D. Élaboration et analyse de molécules inhibitrices de protéines de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue [Internet] [Doctorat en biologie cellulaire et moleculaire]. Universite Laval, Quebec, Canada et Universite de Nantes, Nantes, France; 2016. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj7ysXO5rX9AhV4WaQEHWVsDWwQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fdam-oclc.bac-lac.gc.ca%2Fdownload%3Fis_thesis%3D1%26oclc_number%3D1132083296%26id%3Dea8d84a3-697f-4ae9-97d0-2f8d2b14cafb%26fileName%3D32868.pdf&usg=AOvVaw2xEkWIMx_nyLO7XmnusHAj

36. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality--a new direction in cancer-drug development. N Engl J Med. 9 juill 2009;361(2):189-91.

37. Gonzalez D, Stenzinger A. Homologous recombination repair deficiency (HRD): From biology to clinical exploitation. Genes Chromosomes Cancer. mai 2021;60(5):299-302.

38. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 12 avr 2012;366(15):1382-92.

39. INCa. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique. Oncologie. juin 2017;19(5-6):191-8.

40. INCa. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique - Ref : OPPREPARC19 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-

Licence CC BY-NC-ND 3.0

publications/Inhibiteurs-de-PARP-preconisations-pour-un-parcours-en-genetique-oncologique

41. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. sept 2017;18(9):1274-84.
42. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 1 déc 2016;375(22):2154-64.
43. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 28 oct 2017;390(10106):1949-61.
44. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 27 déc 2018;379(26):2495-505.
45. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 19 déc 2019;381(25):2416-28.
46. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 19 déc 2019;381(25):2391-402.
47. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 24 juin 2021;384(25):2394-405.
48. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 10 août 2017;377(6):523-33.
49. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 23 août 2018;379(8):753-63.
50. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA* -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 25 juill 2019;381(4):317-27.
51. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 28 mai 2020;382(22):2091-102.
52. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 23 févr 2023;388(8):719-32.
53. Pauley K, Koptiuch C, Greenberg S, Kohlmann W, Jeter J, Colonna S, et al. Discrepancies between tumor genomic profiling and germline genetic testing. ESMO Open. août 2022;7(4):100526.
54. UNICANCER. PERSONALIZED MEDICINE GROUP / UCBG UC-0105/1304: SAFIR02_Breast - Evaluation of the Efficacy of High Throughput Genome Analysis as a

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mars [cité 4 janv 2023]. Report No.: NCT02299999. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299999

55. GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group. MAZEPPA: Phase II PRODIGE-GERCOR Study to Evaluate MAintenance Therapy With Olaparib or Selumetinib Plus Durvalumab According to BRCAness and KRAS Somatic Status Personalized in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 déc [cité 4 janv 2023]. Report No.: NCT04348045. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348045
56. Ploussard G, Beauval JB, Mathieu R, Barret E, Brureau L, Créhange G, et al. Recherche d'altérations des gènes de réparation de l'ADN dans le cancer de la prostate : mise au point pratique du Comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Prog En Urol. 1 mars 2022;32(3):155-64.
57. Recensement 2018 : population stable et vieillissante en Limousin [Internet]. France 3 Nouvelle-Aquitaine. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: https://france3-regions.francetvinfo.fr/nouvelle-aquitaine/recensement-2018-population-stable-vieillissante-limousin-1911752.html
58. Structures et offre de soins en cancérologie - Onco-Nouvelle-Aquitaine [Internet]. https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/structures-et-offre-de-soins-en-cancerologie/
59. Dispositif CaPLA - Onco-Nouvelle-Aquitaine [Internet]. https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/projets/dispositif-capla/
60. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002-303 mars 4, 2002.
61. HAS—Service des recommandations professionnelles Service de communication 2 avenue du Stade de France, F 93218 Saint Denis La Plaine cedex, France Correspondance: site: www has sante fr. Élaboration d'un document écrit d'information à l'intention des patients et des usagers du système de santé (1re partie). Oncologie. 1 févr 2006;8(2):182-96.
62. Johnson A, Sandford J, Tyndall J. Written and verbal information versus verbal information only for patients being discharged from acute hospital settings to home. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003716.
63. Little P, Dorward M, Warner G, Moore M, Stephens K, Senior J, et al. Randomised controlled trial of effect of leaflets to empower patients in consultations in primary care. BMJ. 21 févr 2004;328(7437):441.
64. Fleissig A, Glasser B, Lloyd M. Encouraging out-patients to make the most of their first hospital appointment: to what extent can a written prompt help patients get the information they want? Patient Educ Couns. sept 1999;38(1):69-79.
65. Carretier J, Brusco S, Déchelette M, Delavigne V, Leichtnam-Dugarin L, Philip T, et al. Les SOR SAVOIR PATIENT, un programme d'information et d'éducation des patients atteints de cancer et de leurs proches. Bull Infirm Cancer. 2006;6(1):19-22.
66. Guides patients - Publications sur le cancer [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Guides-patients#collection_50779

Licence CC BY-NC-ND 3.0

67. Vinay BC, Shastry CS, Kodangala S, Mateti UV, Bhat K. Development and validation of patient information leaflet for coronary heart disease patients. Perspect Clin Res. juin 2021;12(2):83-6.

68. HAS. Comment élaborer une brochure d'information pour les patients ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_678507/fr/comment-elaborer-une-brochure-d-information-pour-les-patients

69. La méthode Falc s'ouvre à la littérature [Internet]. Mon Parcours Handicap. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/actualite/la-methode-falc-souvre-la-litterature

70. Note-info-étude-tumorale-BRCA_GGC.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: https://www.institutpaolicalmettes.fr/wp-content/uploads/2020/09/2019_25janv_Note-info-%C3%A9tude-tumorale-BRCA_GGC.pdf

71. LYNPARZA® (olaparib) [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://www.lynparza.com

72. La médecine génomique appliquée aux cancers [Internet]. PFMG 2025. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: https://pfmg2025.aviesan.fr/patients-et-famille/la-medecine-genomique-appliquee-aux-cancers/

73. Comment concevoir un dépliant avec un 2 plis roulés [Internet]. Printdeal.be. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: https://www.printdeal.be/fr/blog/show/produits/comment-concevoir-un-depliant-avec-un-deux-plis-roules

74. Association BRCA France [Internet]. BRCA France, cancer du sein et hérédité. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://www.brcafrance.fr/

75. Geneticancer [Internet]. 2020 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://geneticancer.org/

76. Ameli Grossesse [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/famille/maternite-paternite-adoption/grossesse

77. Mon espace santé - Vous avez la main sur votre santé [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: https://www.monespacesante.fr/

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexes

Annexe 1. Version finale du flyer « Analyse des gènes *BRCA* : quels enjeux pour vous ? » 87
Annexe 2. QCM1, questionnaire à destination des médecins prescripteurs impliqués dans le parcours « somatique - constitutionnel » 88
Annexe 3. QCM2, questionnaire destiné aux patients impliqués dans le parcours « somatique - constitutionnel » 93
Annexe 4. QCM3, questionnaire à destination des médecin généralistes du Limousin 94
Annexe 5. PPS *BRCA* du réseau GENEPY 99

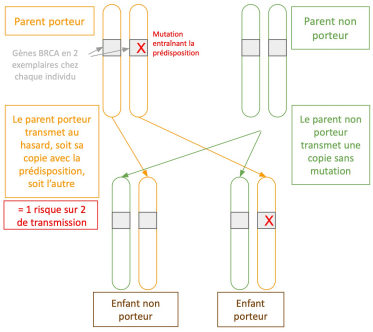
Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 1. Version finale du flyer « Analyse des gènes *BRCA* : quels enjeux pour vous ? »

La transmission des prédispositions liées aux gènes BRCA

Le corps humain est constitué de milliards de cellules renfermant notre information génétique sous forme de gènes (ADN).

Au sein de ces cellules**, chacun de nos gènes est présent en 2 exemplaires :** une copie héritée de notre mère, l'autre de notre père. La mutation d'un seul exemplaire des gènes BRCA suffit à augmenter le risque de cancer. Cette **prédisposition,** n'est pas liée au sexe, elle peut concerner aussi bien les hommes que les femmes.



A chaque grossesse, chacun des parents transmet au hasard, par les ovules ou les spermatozoïdes, un exemplaire de l'ensemble de ses gènes. Ainsi, lorsque le parent est porteur d'une prédisposition, il y a **1 risque sur 2** de la transmettre à l'enfant.

Consultation d'oncogénétique

1er sous-sol – ascenseur G
CHU de Limoges DUPUYTREN 1,
2 avenue Martin Luther King

secretariat.oncogenetique@chu-limoges.fr
Tél. : 05 55 05 60 84 (de 9h à 12h30)
Fax : 05 55 05 63 98

Pour plus d'informations

Association de patients BRCA

BRCA FRANCE
https://www.brcafrance.fr

Glossaire

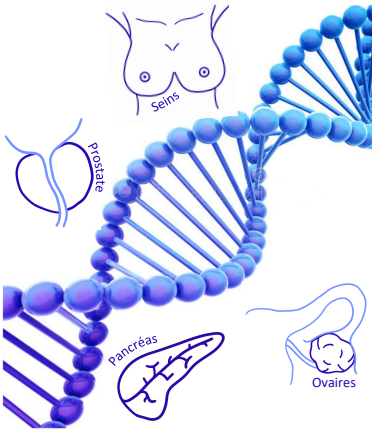
Gène : fragment d'ADN qui lorsqu'il est lu, permet la fabrication d'une protéine avec une fonction précise dans l'organisme.

Mutation : modification du gène entrainant la synthèse d'une protéine dont la fonction est altérée.
Dans le cas de mutation des gènes BRCA, cela entraîne un surrisque de cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate et parfois du pancréas.

BRCA : Acronyme de BReast CAncer, qui signifie « cancer du sein » en anglais. Nom donné à deux gènes découverts dans des familles avec de nombreux cancers du sein.

Septembre 2022. Conception : Léa VEYRUNE
Dessins : Clémence VEYRUNE
Projet : CHU Limoges
Source : INCa https://www.e-cancer.fr

CC BY NC SA



ANALYSE DES GÈNES BRCA : QUELS ENJEUX POUR VOUS ?

La recherche de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 chez les patients atteints d'un cancer

Pour qui ? *Pourquoi ?* *Quelles conséquences ?*

Pour qui ?

Ce document vous a été transmis par votre oncologue ou votre chirurgien car vous avez développé un cancer sur l'un des organes suivants : **ovaire, sein, prostate ou pancréas.**

Pourquoi ?

Une **analyse génétique de votre tumeur** va être réalisée pour **rechercher** des mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2.

Cette analyse est essentielle car vos médecins ont besoin des résultats afin **d'adapter au mieux votre traitement.**

Les gènes BRCA1 et BRCA2 ont été initialement découverts dans des familles avec de nombreux cancers du sein.

Ainsi, certaines de leurs mutations sont héréditaires et augmentent le risque de cancers. C'est ce qu'on appelle une **prédisposition génétique au cancer.**

Quelles conséquences ?

Lorsque l'analyse de votre tumeur est réalisée, une mutation potentiellement héréditaire peut être retrouvée. Dans ce cas, une consultation d'oncogénétique est nécessaire afin d'évaluer ce risque.

A noter : La plupart du temps, l'analyse ne retrouvera pas d'argument pour une **prédisposition** et la consultation d'oncogénétique sera proposée au cas par cas.

La consultation d'oncogénétique

Avant votre venue en consultation, vous recevrez un premier document à remplir et à retourner au secrétariat. Ce dernier permet de résumer vos antécédents familiaux.

Lors de la consultation, nous réaliserons ensemble un **arbre généalogique** et nous vous proposerons la réalisation **d'analyses complémentaires**. Ces analyses se font par une prise de sang et un frottis buccal.

Elles permettent de déterminer si la mutation identifiée dans la tumeur :

- se trouve uniquement dans les cellules tumorales : mutation dite « **somatique** ». Elle n'est **pas transmissible**. Si tel est votre cas, l'enquête génétique s'arrêtera là.

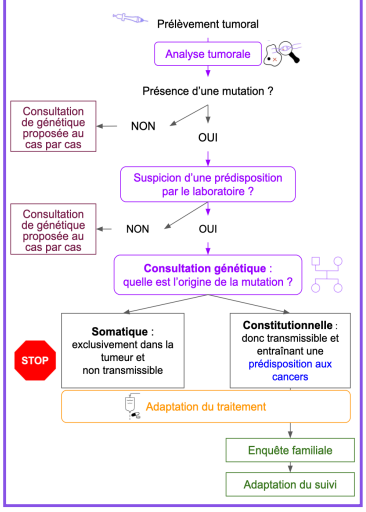
- se retrouve dans toutes les cellules de votre organisme, y compris dans les cellules reproductrices (spermatozoïdes et ovules) : mutation dite « **constitutionnelle** ».

Cette mutation est alors **transmissible** et entraîne une **prédisposition au cancer :** c'est-à-dire une augmentation du risque de cancer, au niveau du sein, de l'ovaire, de la prostate et parfois du pancréas.

Les personnes porteuses d'une **prédisposition** ne développent pas forcément un cancer, mais elles sont exposées à un risque plus important que celui de la population générale. Elles nécessitent donc une **prise en charge particulière.**

Cette **prédisposition** est transmissible (cf. page « transmission »). Ainsi, si elle est confirmée chez vous, il vous sera nécessaire **d'en informer les membres de votre famille**. Afin de déterminer s'ils sont eux aussi porteurs de cette **prédisposition,** ils auront alors, la possibilité de venir en consultation d'oncogénétique.

En résumé



Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2. QCM1, questionnaire à destination des médecins prescripteurs impliqués dans le parcours « somatique - constitutionnel »

Dans le cadre de la prise en charge en oncologie, les prélèvements tumoraux (biopsies, pièces opératoires ou myélogramme) du patient sont analysées par des techniques de biologie moléculaire. Ces analyses génétiques tumorales permettent une prise en charge optimale des cancers (aide au diagnostic, pronostic et théranostique) mais peuvent mener à la découverte d'anomalies constitutionnelles, c'est à dire présentes dans l'ensemble des cellules de l'organisme et transmissibles. La présence de ces altérations constitutionnelles reflète une prédisposition génétique aux cancers et oriente le patient vers une consultation d'oncogénétique afin de mettre en place une surveillance adaptée pour lui et sa famille.

Depuis 2021, la loi de Bioéthique rend obligatoire l'information du patient, avant tout examen tumoral, concernant la possibilité d'une telle orientation. (Article 34 de la LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique faisant référence à l'article L. 1130-2 du code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000043884441)

Dans ce cadre, pour les patients chez qui une analyse tumorale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est utile (certains cancers du pancréas, du sein, des ovaires, ou de la prostate), nous mettons en place un support écrit intitulé "Enjeux du testing *BRCA*" afin d'aider à l'information du patient. Vous trouverez notre flyer joint à ce questionnaire.

(Q1) Quelle profession exercez-vous ?

□ Docteur en médecine en gynécologie obstétrique

□ Docteur en médecine en gynécologie médicale

□ Docteur en médecine en oncologie

□ Docteur en médecine en hépato-gastro-entérologie

□ Docteur en médecine en urologie

□ Docteur en médecine en chirurgie digestive

□ Docteur en médecine spécialisé dans un autre domaine

□ Infirmier

□ Autre (précisez) :

(Q2) Depuis combien de temps exercez-vous (à partir de votre soutenance de thèse) ?

□ Moins de 5 ans

□ Entre 5 et 10 ans

□ Plus de 10 ans

(Q3) Dans quel centre exercez-vous actuellement ?

□ CHU de Limoges

□ CH de Brive

Licence CC BY-NC-ND 3.0

□ CH de Saint Junien

□ CH de St Feyre

□ Clinique François Chénieux à Limoges

□ Clinique des Émailleurs

□ Autres (précisez) :

(Q4) Prescrivez-vous des analyses génétiques tumorales dans votre activité professionnelle courante ?

□ Oui

□ Non

(Q4 bis) Si oui, combien par an ?

□ De 1 à 10

□ De 10 à 30

□ Plus de 30

(Q5) D'après vous, ces analyses tumorales permettent d'obtenir des informations

□ Sur les mutations somatiques uniquement

□ Sur les mutations constitutionnelles uniquement

□ Sur les mutations somatiques et constitutionnelles

(Q6) Avez-vous connaissance de la nouvelle loi de bioéthique qui préconise l'information du patient, avant tout examen tumoral, concernant la possibilité d'une orientation en consultation de génétique ?

□ Oui

□ Non

(Q7) Savez-vous systématiquement évaluer si, au vu des résultats de l'analyse tumorale, une consultation en oncogénétique est nécessaire ?

□ Oui

□ Non

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(Q8) Informez-vous vos patients d'une possible orientation en consultation de génétique ?

□ Oui

□ Non

(Q8 bis) Si vous n'informez pas vos patients, pourquoi ?

□ Vous rencontrez des difficultés à l'expliquer

□ Vous craignez d'induire un stress inutile

□ Vous n'aviez pas connaissance jusque-là de la nouvelle Loi de Bioéthique.

□ Autres : (précisez)

(Q9) Est-ce qu'un support écrit tel qu'un flyer, vous serez utile pour informer le patient ?

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

Concernant le flyer " Analyse des gènes *BRCA* : Quels enjeux pour vous ? " que nous vous mettons à disposition ce jour (pièce jointe au mail).

(Q10) Quel élément trouvez-vous le plus utile :

□ le schéma sur la transmission

□ Le texte

□ Le schéma résumé

□ Autres : (précisez)

(Q11) Remettriez-vous ce flyer aux patients ?

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

(Q12) Diriez-vous que ce flyer vous a aidé à relayer l'information au patient ?

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(Q13) Vous a-t-il permis de gagner du temps lors de l'information du patient ?

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

Échelle de 0 à 5 : veuillez cochez la case correspondant à votre niveau de satisfaction concernant les items suivants (0 pas du tout d'accord, 5 complètement d'accord) :

Items	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Concernant le flyer « Analyse des gènes *BRCA* : Quels enjeux pour vous ?», selon vous ce document est						
(Q14) Compréhensible par le patient						
(Q15) Adapté à sa situation						
(Q16) Utile						
(Q17) Complet						

(Q18) La qualité de l'information présente sur ce document vous semble satisfaisante ?

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

(Q19) D'après vous, la qualité de l'impression et les couleurs sont lisibles :

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

Le flyer « Analyse des gènes *BRCA* : Quels enjeux pour vous ?» est normalement distribué avec un questionnaire papier adressé au patient (QCM2) afin d'évaluer leur compréhension et l'utilité du flyer. Si ce n'était pas le cas, le questionnaire « patient » se trouve en pièce jointe, pourriez-vous l'imprimer et le donner aux patients concernés. Merci.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

(Q20) En plus du flyer, une vidéo explicative complémentaire vous semblerait utile ?

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

Vous trouverez si dessous un lien pour une vidéo explicative réalisée par l'Oncopole (hôpital spécialisé en oncologie) de Toulouse. https://youtu.be/5lWUSsteavs

(Q21) Cela vous semblerait utile de rajouter un QR code relayant cette vidéo explicative sur le flyer « Analyse des gènes *BRCA* : Quels enjeux pour vous ? » ?

□ Oui

□ Non

□ Ne sais pas

(Q22) Avez-vous des suggestions pour améliorer l'information aux patients ? (Réponse libre)

Réponse libre

Merci d'avoir pris le temps pour remplir ce questionnaire !! Si vous avez des suggestions ou besoin que l'on vous envoie d'avantage de flyer, n'hésitez pas à me contacter par mail.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 3. QCM2, questionnaire destiné aux patients impliqués dans le parcours « somatique - constitutionnel »

Pour mieux vous connaître :
Quelle est votre date de naissance ?
……/……/……

Vous êtes :
□ un homme
□ une femme
□ je ne souhaite pas me prononcer

Dans quelle ville résidez-vous (nom et code postal) ?
……

Quel est votre niveau d'étude ?
□ Brevet des collèges
□ CAP
□ Baccalauréat
□ Bac +2
□ Bac +3
□ Bac +5 et plus

Dans quel(s) établissement(s) avez-vous été pris(e) en charge pour votre cancer ?
□ CHU Limoges (Haute Vienne)
□ CH de Brive (Corrèze)
□ CH de Saint Junien (Haute Vienne)
□ Autre (précisez) : ……..

Vous êtes ou avez été pris(e) en charge pour un cancer :
□ du sein
□ du pancréas
□ de la prostate
□ de l'ovaire
□ autre (précisez) : ……..

Quelle est l'année de découverte de votre cancer ? ……..

2

Vous êtes ou avez été pris(e) en charge pour un cancer et un prélèvement de cellules tumorales a été réalisé afin d'être analysé (biopsie, chirurgie) :

Votre médecin vous a-t-il expliqué que des analyses génétiques tumorales pouvaient être réalisées ?
□ Oui □ Non □ Je ne sais pas

Vous êtes-vous senti(e) à l'aise avec les termes médicaux et biologiques qui ont été utilisés lors des explications ?
□ Oui □ Non □ Je ne sais pas

Suite à l'entretien avec votre médecin, vous avez compris que :

1. Ce prélèvement peut être utilisé pour la recherche médicale.
□ Oui □ Non □ Je ne sais pas

2. Cette analyse peut potentiellement révéler un risque de cancer pour vous et certains membres de votre famille.
□ Oui □ Non □ Je ne sais pas

3. Ce prélèvement va permettre d'adapter au mieux votre traitement.
□ Oui □ Non □ Je ne sais pas

4. Cette analyse peut conduire à vous proposer une consultation de génétique.
□ Oui □ Non □ Je ne sais pas

3

Pour une information plus complète, pensez-vous qu'un support écrit vous serait utile ?
□ Oui
□ Non
□ Je ne sais pas

Concernant le document « Analyse des gènes BRCA : quels enjeux pour vous ? », pouvez-vous répondre aux questions suivantes :

□ On **ne** m'a **pas** remis ce dépliant : le questionnaire s'arrête ici, merci de votre participation. N'oubliez pas de déposer ou de nous renvoyer ce questionnaire.

□ J'ai reçu ce dépliant :

Il vous a été remis par (plusieurs réponses possibles) :
□ Votre chirurgien
□ Votre oncologue
□ Une infirmière
□ Autre (précisez) : ……..

4

Veuillez **cocher** la case correspondant à votre niveau de satisfaction concernant le flyer.
Échelle de 0 à 10 : 0 = pas du tout d'accord, 10 = complètement d'accord.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Concernant la présentation du document, considérez-vous que …											
Les termes employés sont compréhensibles											
Le format est adapté (lisible, concis)											
Concernant l'information contenue dans le document, pensez-vous qu'elle vous a été utile …											
Pour votre compréhension personnelle											
Pour poser des questions à votre médecin											
Pour dialoguer avec votre entourage											

Recommanderiez-vous ce document ?
□ Oui
□ Non
□ Je ne sais pas

Si oui, à qui ?
□ Une personne malade
□ Un proche
□ Votre médecin généraliste
□ Autre (précisez) :

5

Vous trouverez ci-dessous un lien vers une vidéo explicative réalisée par l'Oncopole (hôpital spécialisé en oncologie) de Toulouse.

https://youtu.be/5lWUSsteavs

Cela vous semblerait-il utile de relayer cette vidéo sur le flyer « **Analyse des gènes BRCA : quels enjeux pour vous ?** » ?
□ Oui
□ Non
□ Je ne sais pas

Avez-vous des suggestions pour améliorer l'information aux patients ? (Réponse libre)

……

……

UN GRAND MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION

Pour toute question, n'hésitez pas à vous adresser au service de **consultation d'oncogénétique** du CHU de Limoges :
05 55 05 60 84 (de 9h à 12h30)
secretariat.oncogenetique@chu-limoges.fr

6

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement suivi(e) ou avez été suivi(e) pour un cancer dans un centre hospitalier du Limousin.
Nous souhaiterions connaître votre avis sur l'information qui vous a été donnée concernant les **analyses génétiques réalisées sur les prélèvements de vos cellules tumorales**.

Nous vous proposons donc de répondre par écrit ou en ligne, à un questionnaire bref (**environ 5 minutes**), de façon **anonyme.**
Vos réponses sont importantes pour aider l'ensemble du personnel qui vous accompagne à évaluer, améliorer et adapter l'information que vous recevez. Cela permet de vous suivre au mieux et de vous rendre acteur de votre prise en charge.

Nous vous remercions chaleureusement pour le temps que vous nous accorderez.

Si vous êtes à l'hôpital de Limoges, nous vous suggérons de remplir le questionnaire sur place et de le remettre au secrétariat. Si cela n'est pas possible, merci d'envoyer votre réponse sous pli affranchi à l'aide de l'enveloppe de retour ou à l'adresse ci-dessous.

Sophie LEOBON
Coordonnateur Projets Cancérologie
Oncologie Médicale, CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

1

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 4. QCM3, questionnaire à destination des médecin généralistes du Limousin

État des lieux de la place de l'oncogénétique dans la pratique des médecins généralistes du Limousin

Dans le cadre d'une thèse d'exercice en médecine, je m'intéresse au parcours de soin des patients présentant une prédisposition génétique aux cancers.
Ces prédispositions sont en lien avec 5 à 10% des cancers et sont mises en évidence par les services d'oncogénétique. Elles sont représentées en majorités par les patients porteurs de mutations sur les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *APC* (Polypose Adénomateuse Familiale), ou porteur d'un syndrome de Lynch (mutation dans les gènes *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Il en existe bien entendu beaucoup d'autres, plus rares.
Chaque prédisposition nécessite la mise en place d'un suivi adapté afin de limiter le risque de la survenu d'un cancer. Le médecin généraliste à un rôle central dans ce suivi, et de façon générale dans l'aide à la prise de décision des patients.
Ce questionnaire rapide (moins de 5 minutes) a pour but de faire l'état des lieux de la place de l'oncogénétique dans votre pratique et de voir comment le suivi des patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers pourrait être améliorer.

Pour mieux vous connaitre

Vous êtes :
☐Un homme
☐Une femme
☐Je ne souhaite pas le préciser

Depuis combien d'années exercez-vous en tant que médecin généraliste ?
☐Moins de 2 ans
☐Entre 2 et 5 ans
☐Plus de 5 ans

Vous exercez en majorité dans quelle ville (code postal) ?
……..

Vous exercez de façon majoritaire :
☐En cabinet
☐A domicile
☐En Ephad
☐Autres (précisez) : …….

Durant votre formation, vous avez pu passer dans le service de génétique ou d'oncogénétique ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Licence CC BY-NC-ND 3.0

État des lieux : que représente l'oncogénétique dans votre activité de tous les jours.

Avez-vous déjà rencontré une personne porteuse d'une prédisposition génétique au cancer dans le cadre de votre activité professionnelle ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Durant votre dernière année d'activité, combien de patients concernés par ces prédispositions avez-vous suivi ?
☐0 – 10
☐10 – 20
☐20 – 40
☐Plus de 40

Si oui, durant votre dernière année d'activité, quelle prédisposition est la majoritaire dans votre patientèle ?
☐*BRCA1*
☐*BRCA2*
☐Lynch
☐*PALB2*
☐PAF (Polypose adénomateuse familiale)
☐Autres

Connaissez-vous une source fiable d'information pour rester à jour sur les recommandations en oncogénétique ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Si oui, laquelle utilisez-vous ? : (réponse libre)

Connaissez-vous le service d'oncogénétique le plus proche de votre lieu de travail ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Suivi des patients avec une prédisposition génétique aux cancers.

Pour le suivi des patients avec une prédisposition aux cancers, vous vous reportez au courrier du généticien à chaque consultation ?
☐Tout à fait
☐Assez,
☐Pas vraiment
☐Pas du tout

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Vous utilisez le plan personnalisé de soin (PPS) ?
☐Tout à fait
☐Assez,
☐Pas vraiment
☐Pas du tout

Utilisez-vous votre propre logiciel pour mettre en place des rappels pour que la surveillance soit bien réalisée ?
☐Tout à fait
☐Assez,
☐Pas vraiment
☐Pas du tout

Utilité d'un support papier complémentaire

Lors de l'explication des principes de l'oncogénétiques utilisez-vous des schémas ?
☐Tout à fait
☐Assez,
☐Pas vraiment
☐Pas du tout

Nous proposons la création de support écrit (flyer) spécifique pour chacune des prédispositions les plus communes.
Si nous mettions ce support écrit à votre disposition : l'utiliseriez-vous ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Si oui,

Est-ce que vous utiliseriez ces flyers comme support d'explication lorsque vous informer le patient ?
☐Tout à fait
☐Assez
☐Pas vraiment
☐Pas du tout

Est-ce que vous utiliseriez ces flyers afin de gagner du temps lors de l'information du patient ?
☐Tout à fait
☐Assez
☐Pas vraiment
☐Pas du tout

Remettriez-vous les flyers directement au patient ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Disposeriez-vous les flyers en libre accès dans votre lieu de travail ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Quel élément trouvez-vous le plus utile dans un support écrit d'information ?
☐Les images
☐Le texte
☐Le résumé
☐Autre (précisez) : …….

Sur ce flyer, quels éléments souhaiteriez-vous voir apparaitre (plusieurs réponses possibles) ?
☐Schéma explicatif
☐Information générale sur la prédisposition
☐Coordonnées du centre d'oncogénétique
☐Ensemble du spectre tumoral en lien avec la prédisposition
☐Suivi classique préconisé (quels examens, quelle fréquence)
☐Autres (précisez) :

Réseau de suivi : chaque région ou ancienne région travaille pour mettre en place un réseau de professionnel (en ville ou dans des centres hospitaliers publics ou privés) compétents dans le suivi des patients porteurs de prédispositions génétiques aux cancers. De plus le réseau s'assure de centralisé le recueil des résultats des examens de surveillance, et émet une alerte si les modalités du suivi ne respectent pas le plan de soin personnalisé (PPS) remis au patient lors de la consultation d'annonce.

Avez-vous déjà été sollicité par un réseau de suivi régional en oncogénétique (CaPLA, GENEPY, …)
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Avez-vous accepté de faire partir de ce réseau ?
☐Oui
☐Non
☐Ne sais pas

Les réseaux de suivi jouent également un rôle dans les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) validant les chirurgies prophylactiques et dans la diffusion des dernières recommandations auprès des professionnels de santé et des patients.

Avez-vous des idées pour améliorer le suivi des patients présentant une prédisposition génétique aux cancers ? (Réponse libre)
……..
……..

Merci pour votre participation

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Si vous avez des questions sur le projet ou sur l'oncogénétique en général.
N'hésitez pas à me contacter via le service de génétique du CHU de Limoges.
Léa VEYRUNE (interne de génétique médicale)
lea.veyrune@chu-limoges.fr

Consultation d'oncogénétique de Limoges
1er sous-sol – ascenseur G
CHU de Limoges DUPUYTREN 1, 2 avenue Martin Luther King, 87000 Limoges
secretariat.oncogenetique@chu-limoges.fr
Tél. : 05 55 05 60 84 (de 9h à 12h30)
Fax : 05 55 05 63 98

Liens utiles :
https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Parcours-de-soins/Consultation-d-oncogenetique

https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Un-suivi-adapte

https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque

https://www.e-cancer.fr/content/download/63364/570221/file/GUIPOL11.pdf

https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/prises-en-charge/oncogenetique/

https://www.onco-occitanie.fr/pro/referentiels-recommandations?field_specialites_target_id%5B0%5D=240&field_type_reference_target_id%5B0%5D=290

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 5. PPS *BRCA* du réseau GENEPY

PLAN PERSONNALISE DE SUIVI
Réseau GENEPY

Suivi par (oncogénéticien référent) : **Identifiant GénéPy :**

NOM : **PRENOM** : **AGE :** **Date de naissance :**
Nom de jeune fille :

PROPOSITION DU PLAN PERSONNALISE DE SUIVI

EXAMEN	RENDEZ-VOUS A PRENDRE POUR	A RENOUVELER
Examen clinique mammaire		Tous les 6 mois
Examen gynécologique		Tous les 6 mois
IRM mammaire **A réaliser en premier entre le 4ème et le 14ème jours du cycle jusqu'à l'âge de 65 ans**		Tous les 12 mois
Mammographie		Tous les 12 mois
Échographie mammaire		Tous les 12 mois
Chirurgie prophylactique mammaire **Recommandations à partir de 30 ans**		
Chirurgie prophylactique annexielle **Recommandations à partir de 40 ans**		

1er jour des règles = 1er jour du cycle

REMARQUE : Tant qu'il n'y a pas de changement dans les recommandations de surveillance, le PPS reste valable tel qu'il a été établi initialement.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Amélioration de l'information et de la compréhension du parcours de soin en oncogénétique : impact de l'analyse tumorale à l'ère de la médecine personnalisée et prédictive

Introduction : l'oncogénétique est une discipline centrée sur le diagnostic et la prise en charge des prédispositions génétiques aux cancers. Parmi les voies d'accès à ce diagnostic, les analyses tumorales au travers du parcours « somatique – constitutionnel » prennent une part de plus en plus importante du fait du développement de la médecine personnalisée. Ce circuit de soin, tout comme la coordination du suivi spécifique au prédisposition sont des éléments clés pour s'assurer de la prise en charge optimale des patients en oncogénétique afin de limiter la mortalité et la morbidité de ces prédispositions. **Méthode** : conception, réalisation, distribution et évaluation de l'impact d'un flyer d'information sur la possibilité d'une consultation génétique à la suite d'une analyse tumorale des gènes *BRCA*. De façon secondaire, état des lieux des pratiques de suivi des prédispositions aux cancers auprès des médecins généralistes du Limousin au travers d'un questionnaire transmis par l'ordre des médecins. **Résultats** : 12 réponses de la part de médecins et 7 réponses de patients ont permis de valider l'utilité du flyer « Analyses des gènes *BRCA* : quels enjeux pour vous ? ». 101 médecins généralistes ont répondu au questionnaire et ont mis en avant des éléments à améliorer pour favoriser la bonne coordination du suivi oncogénétique. **Conclusion** : Des changements harmonisés de pratique sont nécessaires de la part des médecins spécialisés en oncologie et des médecins généralistes, avec l'appui de l'équipe d'oncogénétique, afin de limiter le nombre de patients sans prise en charge oncogénétique adaptée dans le Limousin.

Mots-clés : *place des gènes BRCA en oncologie, inhibiteurs de PARP, parcours « somatique – constitutionnel », flyer d'information, parcours de soin en oncogénétique dans le Limousin*

Improving information and understanding of oncogenetic care pathway: impact of tumor analysis in the era of predictive and tailored medicine

Introduction: oncogenetics is a medical specialty focused on identifying and following-up patients with germline cancer predisposition. This discipline is being restructured as tumor analysis is becoming a leading test for tailored medicine and can be a gateway to germline predisposition discovery. Being certain that patients pursue the right care pathway and follow the appropriate risk reduction surveillance are the key elements to reduce morbidity and mortality coming from these predispositions. **Method**: A patient information leaflet (PIL) on the possibility of oncogenetic clinics following *BRCA* tumor testing was designed, produced, dispensed, and its impact was evaluated. Meanwhile, a questionnaire targeting general practitioners (GP) from Limousin was distributed through « l'ordre des médecins » to draw an overview of their habits surrounding oncogenetic surveillance. **Results**: thanks to 12 answers from doctors and 7 from patients, the PIL « *BRCA* testing: what impact on your care? » utility was validated. 101 answers from the GPs questionnaire were obtained and highlighted many important items that can improve coordination surveillance. **Conclusion**: Harmonized changes in practice are necessary on the part of oncology specialists and GPs, with the support of the oncogenetic team, in order to limit the number of patients with germline cancer predisposition who have inadequate care in Limousin.

Keywords: *BRCA* genes, "from tumor analysis to germline predisposition" care pathway, patients information leaflet, oncogenetic specific care pathway in Limousin, PARP inhibitors