

---

# Recommandations

---

Les recommandations présentées s'appuient sur le travail réalisé pendant 18 mois par un groupe d'experts réunis par l'INSERM à la demande de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Le groupe a travaillé selon la méthodologie de l'Expertise Collective INSERM, à partir d'une documentation internationale large relative à la génétique des cancers du sein et de l'ovaire, leur prise en charge et les modalités d'organisation de cette dernière.

L'ensemble des experts et les commanditaires de l'expertise ont d'emblée été conscients de la difficulté à obtenir un consensus portant sur tous les aspects de la prise en charge dès lors que l'on a affaire à une pratique médicale qui n'est pas encore évaluée. En effet, il s'agit d'un domaine encore trop neuf pour que des standards aient pu d'ores et déjà être établis. Toutefois, le travail de réflexion et d'analyse des références disponibles et la rédaction de recommandations sont apparus comme nécessaires dans le but d'éviter des pratiques médicales non homogènes, mal évaluées et sans références communes.

Ce texte est destiné essentiellement à la communauté médicale amenée à prendre en charge les personnes ayant un risque accru, d'origine génétique, de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. De ce fait même, le présent document prend avant tout en considération les données médicales mais entend attirer l'attention des médecins sur le fait que cette pratique qui n'est pas encore bien définie se heurte à un certain nombre d'incertitudes et de difficultés.

Celles-ci concernent tout d'abord les femmes venues consulter un oncogénéticien : si l'information pour celles d'entre elles qui ne sont pas porteuses de l'anomalie génétique incriminée peut être rassurante, tel n'est pas le cas pour celles qui ont hérité de l'anomalie. Pour ces dernières se pose la question des possibilités qui leur sont offertes de la prise en charge non pas d'une maladie avérée, mais d'un risque de la développer.

En outre, la confirmation, voire l'établissement du diagnostic, nécessitent parfois la collaboration des membres de la famille ; ceux-ci vont être impliqués dans un processus médical sans en avoir eu l'initiative. Une telle collaboration ne va pas de soi dans la mesure où ils ne sont pas à l'origine de la demande. A la différence de la médecine traditionnelle centrée sur la personne soignée et/ou prise en charge, ce type de médecine, mobilisant des tiers étrangers à la relation initiale, est susceptible de mettre en jeu des intérêts contradictoires. Les médecins défendant l'intérêt de leurs patients ne peuvent pas résoudre seuls ce type de contradiction.

A ces difficultés s'ajoute le fait que les prises en charge proposées ne peuvent actuellement plus être considérées comme des activités de pure recherche, sans toutefois constituer une pratique médicale établie. Aussi les médecins doivent-ils tenir compte pour cette pratique à la fois des règles qui régissent la recherche et de celles qui concernent les soins.

Enfin les effets psychologiques d'une telle démarche doivent être pris en considération avec la plus grande attention tant en ce qui concerne les consultantes que les membres de la famille qui peuvent être sollicités par la suite.

Les auteurs, membres du groupe d'expertise dans leur diversité de compétences, de formations et d'expérience se sont efforcés de prendre en compte les particularités des problèmes posés par la prise en charge des risques d'origine héréditaire participant à la genèse de pathologies mettant en jeu le pronostic vital.

Au sein de ce groupe les membres ont été amenés à défendre des priorités différentes, et même parfois opposées, à titre d'exemples :

- assurer une prévention/éviter les complications de la prise en charge,
- agir immédiatement sans certitude/attendre parfois longtemps des certitudes,
- défendre l'intérêt de la personne qui consulte/respecter et ne pas nuire aux membres de la famille...

La résolution de ces oppositions n'a pas été toujours possible et demandera du recul sur ces pratiques.

Les recommandations qui sont issues de ce texte entendent constituer des points de repère définissant ce qui, selon ce groupe d'experts, est aujourd'hui acceptable.

Les auteurs de ce rapport d'expertise collective INSERM-FNCLCC souhaitent que tous les intervenants impliqués dans l'oncogénétique soient conscients qu'il est fondamental de respecter le choix des individus. Pour cela, il faut insister sur le rôle central qu'occupent les processus d'information des personnes concernées. Les médecins doivent s'assurer de la compréhension des informations qu'ils délivrent et tenir compte de leur retentissement psychologique au niveau personnel, familial et social.

L'incertitude sur l'efficacité des interventions médicales étant majeure, ce document n'a que partiellement répondu aux questions sur ce qu'il faut faire mais a voulu fortement détailler les critères permettant de proposer des interventions et les conditions de réalisation de ces dernières lorsqu'elles sont acceptées.

Trois points seront successivement abordés :

- La situation du point de vue épidémiologique, clinique et génétique.
- La consultation d'oncogénétique.
- La prise en charge de deux situations radicalement différentes : celle des femmes déjà atteintes de cancer et celle des femmes indemnes.

## Situation sur les plans épidémiologique, clinique et génétique

Les études d'épidémiologie génétique ont montré qu'environ 5 % des cas de cancer du sein et de l'ovaire sont dus à une prédisposition génétique transmise selon le mode autosomique dominant. Deux gènes ont été identifiés, BRCA1 et BRCA2 permettant ainsi une identification individuelle. Un troisième gène BRCA3 serait sur le chromosome 8. D'autres gènes pourraient également être impliqués. Des variants à faible pénétrance ont été décrits et des interactions significatives avec d'autres gènes ou/et des facteurs environnementaux sont très probables.

L'activité d'oncogénétique doit faire face à des incertitudes de nature différente et une attention particulière doit être portée à la transmission et la compréhension par les personnes des informations délivrées.

Ces incertitudes sont liées

- soit à la génétique et à l'étude familiale :
  - description imprécise de l'histoire familiale entraînant une incertitude du diagnostic en raison d'une difficulté à obtenir des informations fiables sur les membres d'une famille, exemple : on ignore de quoi exactement la personne a été opérée (utérus ou ovaires ?) ;
  - incertitude probabiliste liée aux lois de l'hérédité, exemple : la fille d'un parent porteur d'une mutation a 50 % de risque d'être elle-même porteuse ;
  - incertitude, à titre individuel, sur la pénétrance du caractère ;
- soit à la prise en charge :
  - par manque de données actuelles, exemple : quelle est l'utilité des mammographies pour les femmes à risque ? Quel est le retentissement psychologique des informations délivrées et des options thérapeutiques proposées ?
  - en raison de la variabilité de chaque cas clinique, exemple : les cancers diagnostiqués tôt ont en général un meilleur pronostic, mais il arrive parfois que, même diagnostiqués tôt, la guérison ne soit pas possible.

## Epidémiologie

D’un point de vue global, en France, le cancer du sein est responsable chaque année de 10 000 à 11 000 morts (environ 26 000 cas incidents) et le cancer de l’ovaire d’environ 3 000 morts (environ 4 000 cas incidents). Ces données correspondent à l’ensemble des cancers qu’ils soient liés, ou non, à une prédisposition génétique.

Concernant le nombre de cancers se développant chez des personnes ayant une prédisposition d’origine génétique, les chiffres de 5 à 10 % étant habituellement proposés, on peut estimer entre 1 300 et 2 600 le nombre de cancers du sein et entre 200 et 400 le nombre de cancers de l’ovaire liés chaque année à une prédisposition génétique (Tableau I).

**Tableau I Estimation pour la France de l’incidence et de la mortalité annuelle pour les cancers du sein et de l’ovaire et pour les formes liées à une prédisposition génétique**

	Incidence annuelle	Mortalité annuelle	Incidence annuelle liée à une prédisposition	Estimation de la mortalité annuelle liée à une prédisposition
Cancer du sein	26 000	10 000 à 11 000	1 300 à 2 600	500 à 1 100
Cancer de l’ovaire	4 000	2 800 à 3 200	200 à 400	150 à 300

Au niveau individuel, les femmes ayant une altération du gène *BRCA1* ont (Tableau II) :

- environ 80 %<sup>1</sup> de risque de développer un cancer du sein avant l’âge de 80 ans (le risque cumulé de cancer du sein est de 8 % pour les femmes non porteuses du gène muté), la mortalité du cancer du sein étant de 40 %, 30 % des femmes ayant une mutation de *BRCA1* risquent de mourir<sup>2</sup> d’un cancer du sein (pour les femmes sans prédisposition génétique la probabilité de mourir d’un cancer du sein est de 3 %) ;
- 40 %<sup>3</sup> de risque de développer un cancer de l’ovaire (le risque cumulé de cancer de l’ovaire est de 0,9 % pour les femmes non porteuses du gène muté), la mortalité du cancer de l’ovaire étant de l’ordre de 75 %, 30 %<sup>4</sup> des femmes ayant une mutation de *BRCA1* risquent de mourir d’un cancer de l’ovaire (0,7 % pour une femme sans risque génétique).

1. Entre 56 % et 87 % selon les publications.

2. Sous réserve d’une mortalité équivalente dans les formes dites sporadiques et dans les formes associées à une mutation constitutionnelle. Sans tenir compte de la mortalité liée à un second cancer du sein.

3. Entre 16 % et 84 % selon les publications.

4. Une publication récente semble indiquer une mortalité moindre des cancers de l’ovaire se développant chez des femmes ayant une mutation *BRCA1*. Le chiffre de 30 % ici évalué pourrait être moindre 25 ou 20 % mais reste considérablement plus élevé que le 0,6 % de la population générale.

**Tableau II Evaluation des risques dans la population tout venant et dans celle des porteurs de mutations délétères.** Hypothèses : mortalité indépendante de l'existence ou non de la mutation. Espérance de vie de l'ordre de 80 ans

	Probabilité de développer un cancer du sein	Probabilité de mourir d'un cancer du sein	Probabilité de développer un cancer de l'ovaire	Probabilité de mourir d'un cancer de l'ovaire
Population « générale »	8 %	3 %	0,9 %	0,7 %
Mutation BRCA1	80 %	30 %	40 %	30 %

Les données de pénétrance (80 % et 40 %) sont issues de l'analyse de population très sélectionnées et pourraient entraîner de ce fait même une surestimation. Par ailleurs s'il n'est pas encore possible pour l'instant de définir par mutation un profil de risque, il est possible qu'existe des mutations à plus faible pénétrance. Les indications des différentes prises en charge médicales doivent tenir compte de ces données.

On peut évaluer à une femme sur 500 le nombre de femmes ayant ce niveau de risque conféré par une mutation de BRCA1<sup>5</sup> prédisposant au cancer du sein/ovaire, soit environ 57 000 femmes dont 32 000 entre 25 et 70 ans.

Une analyse portant sur le « nombre d'années de vie perdues » pourrait être faite en formulant de nombreuses hypothèses, en particulier, sur un profil de mortalité équivalent (taux et délai entre diagnostic et décès). L'âge au moment du diagnostic des formes liées à une prédisposition est de 17 ans environ plus précoce que celui des formes sporadiques (43 ans versus 60 ans).

Un cancer du sein diminue donc l'espérance de vie d'environ 10 ans en contexte sporadique (à 60 ans âge moyen d'incidence, l'espérance de vie moyenne est de plus de 20 ans) et de 18 ans en contexte génétique (à 43 ans âge moyen d'incidence, l'espérance vie moyenne est de l'ordre de 36 ans).

Malgré des progrès significatifs et réguliers dans la prise en charge médicale des patientes atteintes de cancer du sein, la mortalité est toujours préoccupante et aucune amélioration spectaculaire n'est prévisible dans un délai rapproché.

L'ensemble de ces données justifie une réflexion sur la prise en charge des femmes à haut risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire.

Les données épidémiologiques sur les facteurs de risque associés sont parcellaires et sans doute à ce jour peu fiables.

En attendant le résultat d'études plus spécifiques et plus précises il peut être utile (mais discutable) de considérer que les facteurs de risque reconnus en

5. Et à environ une femme sur 250 le nombre de femmes ayant une mutation d'un gène dominant de prédisposition.

contexte non héréditaire (population générale) auraient une action équivalente chez les personnes ayant une anomalie constitutionnelle les prédisposant aux cancers du sein ou de l'ovaire. Cette hypothèse doit être faite avec prudence et ne pas entraîner de décisions médicales majeures.

### Formes cliniques

D'un point de vue sémiologique, il est rappelé qu'une même présentation clinique individuelle peut correspondre à

- des altérations constitutionnelles de gènes différents<sup>6</sup> (qu'ils soient identifiés, localisés ou évoqués)
- une absence d'altération génétique constitutionnelle<sup>7</sup>.

Il n'existe aucun critère pathognomonique permettant à partir d'une présentation clinique d'évoquer avec certitude l'implication d'un gène donné, cependant il existe des arguments d'orientation

- sur le caractère de prédisposition génétique constitutionnelle : diagnostic à un âge inhabituellement jeune, à un degré moindre la bilatéralité, voire certaines caractéristiques morphologiques ou biologiques des cellules tumorales,
- sur un gène plus particulièrement incriminé (cancer du sein chez l'homme et *BRCA2*).

L'histoire naturelle des cancers liés à une prédisposition semble différente de celle des cancers dits sporadiques (âge d'apparition, tumeur proliférative, indifférenciée). Paradoxalement malgré ces éléments, il semble que le pronostic de ces cancers ne soit pas plus défavorable en termes d'espérance de vie ; selon certaines publications récentes, il pourrait même être meilleur.

Le spectre d'expression tumorale est mal connu en dehors du sein (et de l'ovaire essentiellement pour *BRCA1*). Les liens génotypes-phénotypes pour l'atteinte ovarienne sont mal connus. Un risque relatif de 4 a été décrit pour le côlon. Si ce niveau de risque était confirmé, il serait sans doute proche du risque accru observé pour les apparentés au premier degré de personnes ayant développé un cancer du côlon avant 50 ans, situation où les pratiques sont en faveur d'une politique de dépistage basée sur l'endoscopie. Concernant le risque accru de cancer de la prostate dans les familles où existe un risque génétique de cancer du sein, les données sont encore insuffisantes pour modifier les standards de dépistage du cancer de la prostate.

Les liens entre les anomalies génétiques et l'expression clinique (corrélations génotypes-phénotypes) semblent concerner à la fois le spectre d'expression tumorale et des paramètres à valeur pronostique potentielle. Des avancées dans ce domaine seront peut-être à même de nuancer les prises en charge médicales.

---

6. Hétérogénéité génétique.

7. Phénocopies.

## Biologie moléculaire

Malgré l'existence de mutations fréquentes et récurrentes, il existe une grande diversité de mutations observées limitant pour l'instant la mise en place de recherche des mutations par une approche de type séquençage orienté. Le taux de néo-mutations semble faible.

Il n'existe pas actuellement de technique d'analyse en biologie moléculaire simple et fiable à 100 %. Des améliorations sont attendues dans ce domaine.

Le taux de mutations détectées par les stratégies existantes (par rapport à un standard optimal associant critères cliniques épidémiologiques et analyse de liaison) est de l'ordre de 10 % à 80 % selon la sélection des familles et les moyens mis en œuvre par les laboratoires.

La spécificité est de l'ordre de 99,5/100 pour *BRCA1* et de 95/100 pour *BRCA2* en ne prenant comme mutation que des mutations tronquantes déjà répertoriées ou des substitutions de cystéine dans le motif « doigt de zinc ».

## La consultation

La recherche de mutation *BRCA1* n'apparaît pas justifiée sur une grande échelle et a fortiori en population générale pour les raisons suivantes :

- L'impact médical et psychologique des tests en eux-mêmes est encore peu évalué.
- La prise en charge médicale n'a pas fait la preuve de son efficacité réelle et se situe à mi-chemin de la recherche et des soins.

Lorsqu'elle est proposée, elle constitue un acte médical nécessitant impérativement au moins deux consultations spécialisées, une avant la réalisation du test et une au moment de la communication des résultats.

Les consultations d'oncogénétique posent des problèmes particuliers :

- Si plus de la moitié des consultants sont déjà atteints de cancer<sup>8</sup>, d'autres sont des personnes indemnes de toute pathologie tumorale. Pour ces dernières on est cependant parfois amené à confirmer une prédisposition et l'éventualité de la transmission d'une anomalie génétique à leurs descendants.
- Le recueil initial de l'information passe par la reconstitution de l'arbre généalogique (histoire familiale). Cette étape est à la fois délicate car elle fait intervenir des tiers à la consultation, et douloureuse pour les consultantes car pratiquement toutes, même celles pour lesquelles le risque génétique ne sera pas retenu, ont une histoire familiale où coexistent plusieurs cancers.
- La prise en charge des personnes à risques va s'effectuer sur une longue période (des dizaines d'années).

8. Ce chiffre correspond aux pratiques actuelles, dans les centres français ayant organisé et évalué des consultations d'oncogénétique.

- Parmi les possibilités d'interventions, certaines comme la chirurgie prophylactique sont mutilantes et irréversibles.
- La consultation a un retentissement psychologique au niveau personnel, familial et des conséquences sociales.
- Il y a un décalage persistant entre les progrès scientifiques, les applications thérapeutiques et les attentes du public.
- Enfin il existe, pour les personnes ayant une mutation délétère, un risque considérable de survenue de pathologies graves, redoutées et encore fréquemment mortelles.

Pour ces raisons il est très important de rappeler l'importance du respect de certaines règles relatives aux interventions médicales :

- Il faut que l'action envisagée pour la personne lui procure un bénéfice. Pour respecter cet objectif majeur, les médecins doivent affronter une double difficulté :
  - celle de la nature du bénéfice attendu : espérance de vie, qualité de vie, dignité, conséquences psychologiques et sociales,
  - celle de la mesure : les interventions proposées (simples consultations, suivi par imagerie, chirurgie prophylactique, hormono-interventions) présentent toutes des inconvénients potentiels. Le bénéfice attendu est donc un rapport entre les risques et les avantages.

La possibilité de sauver des vies ne peut cependant servir à elle seule à justifier tous les types d'interventions et elle doit être mise en balance avec les échecs, les insuffisances et leur acceptabilité.

- Il faut examiner la réalité de la demande des personnes consultantes et leur laisser le libre choix des décisions (principe désigné par la suite sous le terme d'autonomie).

Il convient d'éviter toutes pressions à finalités médicales ou scientifiques et de chercher à limiter les pressions familiales afin que les personnes accèdent librement et volontairement aux consultations. Grâce aux informations et aux conseils qui leur seront délivrés, les personnes doivent avoir la maîtrise des choix et des décisions.

### **La première consultation d'oncogénétique et ses indications**

Toutes les femmes qui le souhaitent doivent pouvoir bénéficier de ce type de consultation sous réserve de l'examen de la réalité de la demande et du caractère personnel de cette dernière. Celle-ci doit s'exprimer en dehors de pressions de nature scientifique, médicale ou familiale.

Il est souhaitable que la personne ne vienne pas consulter de son propre chef mais après en avoir discuté avec son médecin traitant qui pourra l'orienter et l'informer. Cette orientation vers la consultation devrait être faite en fonction du contexte familial, mais actuellement il faut reconnaître son extrême difficulté car les médecins connaissent mal les problèmes posés par les formes de cancer héréditaire.

Le niveau supposé de risque et la réalité de la demande de la consultante sont deux critères importants. C'est le second qui doit, en priorité, être pris en compte. En effet, une femme à faible niveau de risque mais très inquiète et souhaitant cette consultation peut légitimement y être adressée, alors que pour une femme, appartenant à une famille à très haut risque, qui est réticente, la consultation doit être différée, peut-être indéfiniment.

Le but de la consultation, après avoir vérifié la réalité de la demande, est d'évaluer le risque de cancer héréditaire chez la femme qui consulte. Parfois le risque est relativement facile à évaluer, par exemple,

- trois cas de cancers du sein déclarés chez des personnes unies par des liens de parenté au premier degré dans la même branche parentale,
- deux cas peuvent suffire, si un cancer du sein est diagnostiqué avant 40 ans, si un cas est un cancer du sein chez un homme ou s'il existe au moins un cancer de l'ovaire.

D'autres situations peuvent correspondre à un niveau de probabilité a priori élevé mais l'analyse doit tenir compte :

- du nombre de cas,
- de leur distribution dans l'arbre familial,
- voire de particularités cliniques comme la bilatéralité, ou l'existence de cancers multiples chez une même personne...

Le médecin oncogénéticien nuancera le tableau initial en tenant compte, entre autres,

- du nombre de cas observés/nombre de cas observables,
- de la fiabilité des diagnostics rapportés.

Au terme de la première consultation et selon le contexte familial et le niveau de risque, on peut proposer un diagnostic moléculaire de susceptibilité héréditaire.

### **Le diagnostic moléculaire et ses indications**

Concernant les indications d'analyse de biologie moléculaire, deux facteurs doivent être pris en compte :

- L'acceptation de cette analyse par les personnes après que les informations nécessaires leur aient été délivrées. Celle-ci doit s'exprimer strictement en dehors de toutes pressions de nature scientifique, familiale ou de « curiosité médicale ».

Les informations doivent préciser les limites des tests, les conséquences médicales et non médicales attendues ou prévisibles d'un test positif et celles d'un test négatif. Le délai d'attente des résultats doit être indiqué, la réalisation des tests chez des mineurs doit être limitée aux pathologies susceptibles d'être prises en charge avant l'âge de 18 ans, ce qui exclut donc le cas étudié du risque de cancer du sein et de l'ovaire.

- La probabilité a priori de trouver une mutation. Sont actuellement considérées comme légitimes les propositions d'analyses pour des personnes chez

qui la probabilité a priori de trouver une mutation est supérieure à 25 % et comme non légitimes les analyses lorsque le risque a priori est inférieur à 5 %.

Lorsque les capacités de laboratoires sont insuffisantes, les analyses doivent être réservées en priorité aux familles ayant le niveau de probabilité le plus élevé et/ou aux individus pour lesquels des décisions médicales doivent être prises.

Là encore, l'acceptabilité et la compréhension du sens et des conséquences des analyses de biologie moléculaire sont les critères majeurs. Si une femme à très forte probabilité d'appartenir à une famille à risque est réticente, les analyses ne doivent pas être réalisées. Concernant le cas inverse il sera difficile aux médecins d'empêcher la multiplication des analyses portant sur des sujets à faible risque si ces derniers en expriment la demande.

Il est souhaitable dans un objectif de progrès des connaissances que les prélèvements (sérothèque, tumorothèque, DNAthèque) des personnes identifiées comme ayant un risque accru (sur des arguments épidémiologiques ou biologiques) soit conservés pendant une période au moins égale à 50 ans (deux générations). Ceci doit être réalisé dans le respect des règles légales sur la confidentialité et celles relatives à l'étude génétique des caractéristiques des personnes.

### Suivi de la consultation

Le suivi de ces personnes à haut risque (établi sur des arguments familiaux ou de génétique moléculaire) se fera en collaboration avec l'équipe pluridisciplinaire dans le cadre d'un réseau compétent.

Le suivi et la prise en charge médicale de ces femmes doit bénéficier :

- de l'assurance d'un soutien psychologique pour les femmes particulièrement angoissées, qu'elles soient ou non à risque accru, angoissées par l'absence de réponse définitive ou malgré un test négatif ; cela suppose une grande disponibilité de tous les intervenants ;
- d'une évaluation, qui nécessite une communication des informations entre les différents acteurs de la prise en charge avec l'accord des femmes<sup>9</sup> ;
- d'un contrôle de qualité des procédures (par exemple mammographie, chirurgie et histologie).

Ces objectifs seront d'autant mieux atteints que seront mis en œuvre des protocoles évaluatifs.

---

9. L'inscription sur le carnet de santé des différentes consultations est laissée à la discrétion des personnes qui viennent consulter. Le collectif est très réservé quant à l'inscription dans ce carnet des résultats de biologie moléculaire.

## Règles d'organisation

Les règles applicables aux consultations d'oncogénétique ont été rappelées dans plusieurs documents. La prise en considération de ces règles est nécessaire.

Concernant l'organisation de la consultation deux possibilités existent :

- soit, elle est assurée par un médecin ayant une expérience et une formation dans les deux domaines (oncologie et génétique),
- soit, deux consultations sont réalisées par deux médecins différents.

Les décisions relatives à la prise en charge médicale, s'inscrivant dans un objectif défini par rapport aux consultants, doivent se prendre au sein d'une équipe pluridisciplinaire pouvant mobiliser les différentes compétences suivantes :

- oncologue
- généticien
- spécialiste en biologie moléculaire
- chirurgien
- spécialiste de l'imagerie médicale
- endocrinologue et/ou gynécologue
- psychologue clinicien
- spécialiste de l'évaluation.

L'ensemble de ces acteurs doit avoir bénéficié d'une formation ou d'une expérience spécifique à la prise en charge du risque génétique en cancérologie, doit participer à des réunions régulières et structurées (au moins deux fois par an).

Dans un domaine où plus qu'ailleurs les connaissances évoluent rapidement, la formation continue est une absolue nécessité. Il serait souhaitable, en raison de la dimension sociale particulièrement importante de cette activité, que les médecins soient sensibilisés aux sciences humaines.

La prise en charge, pour les personnes qui le souhaitent, doit se faire dans des structures d'un accès facile, sous réserve du respect de l'impératif de la pluridisciplinarité définie plus haut. Le suivi serait réalisé de manière optimale grâce à un réseau articulant les médecins au centre responsable de la première consultation, centre pluridisciplinaire ayant une activité dépassant un seuil minimum.

Ces critères devraient faire l'objet à l'avenir d'une formalisation et d'une quantification par les structures ayant en charge les politiques d'accréditation.

Dans le cadre d'une prise en charge dans un réseau à compétences multiples l'accent doit être mis sur la formation de tous les acteurs de santé susceptibles d'être en relation avec les consultants, formations non uniquement médicales mais portant sur la psychologie, le droit, la sociologie, l'économie et l'éthique médicale.

## Principes généraux

Dans le contexte d'incertitude majeure dans lequel se prennent les décisions, il convient de mettre l'accent sur :

- la prudence nécessaire qui doit accompagner toutes les communications auprès des médias non médicaux,
- l'information des personnes susceptibles d'être impliquées dans la prise en charge du risque génétique et ce, à tous les stades (avant la consultation, avant la prise de sang, avant la transmission des résultats et lors des choix de prise en charge),
- la formation de tous les acteurs<sup>10</sup> susceptibles d'être impliqués dans la prise en charge des personnes potentiellement à risque accru (sur des arguments épidémiologiques ou biologiques).

La distinction majeure porte sur l'état de la personne qui consulte : atteinte ou non atteinte de pathologie tumorale. Dans la mesure où les médecins sont peu formés à une relation de soins qui ne serait que préventive, il est souhaitable qu'ils intègrent les spécificités de cette relation centrée sur :

- l'identification d'un risque plus que le diagnostic d'une pathologie,
- une gestion à long, voire à très long terme,
- l'information et le choix éclairé de la personne,
- et dans le cadre de la génétique la mobilisation indirecte de personnes non présentes lors de la consultation (enfants, parents au sens large...).

Une distinction doit également être faite entre une approche de santé publique valorisant l'analyse de l'efficacité globale et une pratique de médecine individuelle dans laquelle la prise en charge de la personne joue un rôle primordial. Dans le cadre de cette expertise, les questions les plus aiguës relèvent de la pratique individuelle.

## Recommandations sur la prise en charge

Ces dernières sont proposées dans l'état actuel des connaissances. Un comité de suivi sera chargé d'actualiser annuellement ces recommandations.

Sauf précision particulière, ces recommandations concernent les femmes dont le risque génétique a été identifié au niveau individuel par des analyses de biologie moléculaire. Pour guider la décision, trois catégories sont définies à partir de deux seuils : un seuil au-delà duquel la procédure est envisagée (avec parfois un sous-groupe où l'intervention est recommandée<sup>11</sup>), un seuil en deçà duquel l'intervention est rejetée, la troisième catégorie est une catégorie intermédiaire où les décisions seront individualisées. Ces trois groupes permettent d'éviter les effets frontières trop abrupts.

---

10. Gynécologues, chirurgiens, psychologues, médecins généralistes...

11. On pourra noter par la suite que si la mastectomie prophylactique est envisagée, elle n'est jamais recommandée.

Quelles que soient les positions ici décrites, c'est la personne intéressée qui joue le rôle le plus important dans le choix des différentes stratégies de prise en charge. Les médecins ont un devoir d'information et de conseil en s'aidant des recommandations ici présentées.

### **Pour les femmes indemnes de pathologie cancéreuse**

L'utilisation d'une contraception orale, dans l'état actuel des connaissances, n'est pas contre-indiquée en raison de l'existence d'un risque génétique, de même que le traitement hormonal substitutif. Une attention particulière doit être cependant apportée concernant les informations sur les avantages et les inconvénients de telles médications. Comme pour les cancers sporadiques, il est sans doute préférable d'éviter de provoquer une hyperœstrogénie et donc de choisir à la fois la contraception orale et le traitement hormonal substitutif en tenant compte de la composition, des dosages et du type de molécules.

Il est aussi sans doute préférable de limiter le nombre des stimulations ovariennes, notamment pour la fécondation médicalement assistée, en cas de risque génétique établi de cancer de l'ovaire.

#### STRATÉGIES DE PRÉVENTION PRIMAIRE DU CANCER DU SEIN<sup>12</sup>

- La prévention portant sur le mode de vie apparaît à ce jour à la fois illégitime (par exemple conseiller une grossesse précoce...) et sans fondement scientifique suffisant (par exemple conseiller un régime particulier...). Cependant, des informations sur les possibilités de chirurgie prophylactique ovarienne après 40 ans doivent être données aux femmes afin qu'elles puissent décider au mieux de leur projet parental avec leur conjoint ou compagnon.
- L'utilisation du tamoxifène en préménopause n'est pas retenue comme outil de prévention primaire. La raison principale est la stimulation ovarienne secondaire à la prise de cette molécule en situation préménopausique. L'utilisation du tamoxifène pourrait être envisagée après la ménopause mais cette option, n'est pas recommandée à ce jour en raison :
  - du nombre déjà important de femmes, ayant une mutation, atteintes de cancer avant 50 ans (plus de 50 %)
  - du risque non évalué de cancer iatrogénique de l'endomètre dans cette population
  - de l'existence d'essais internationaux en cours dont les résultats devraient être disponibles dans un avenir proche.
- La prévention hormonale par d'autres agents de chimioprévention n'est pas recommandée en essai clinique car les bases scientifiques actuelles n'apparaissent pas suffisantes ou sont controversées. Une recherche préclinique est souhaitable.

12. La chirurgie prophylactique pourrait être assimilée à une stratégie de prévention primaire, cependant cette possibilité a été analysée dans un chapitre autonome pour bien marquer le caractère différent de cette approche (cf. Partie IV : Prise en charge des personnes, chap. 18 à 24).

#### STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN (EN DEHORS DE L'IMAGERIE)

- L'autopalpation n'est pas recommandée à titre systématique en raison à la fois de son efficacité non démontrée et du report sur les femmes suivies d'une part de responsabilité dans leur prise en charge. En revanche, les femmes qui souhaitent assurer une autopalpation doivent bénéficier d'un apprentissage guidé.
- Un examen clinique des seins par un médecin devrait être pratiqué 2 ou 3 fois par an dès l'âge de 20 ans. Un examen clinique des seins très attentif doit également être réalisé systématiquement dès la première visite de grossesse, au cours des suivantes et en post-partum.
- Les médecins devraient encourager les femmes à ne pas négliger certains symptômes (nodules, déformations...), cette attitude est également valable pour les femmes dont le risque héréditaire n'a pu être confirmé ou infirmé par une analyse de biologie moléculaire.
- Aucun marqueur sérique ne doit être proposé à ce jour en dehors d'un protocole d'évaluation.

#### STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN PAR IMAGERIE

Concernant la prescription de dépistage mammographique systématique, aucune donnée n'existe sur une éventuelle efficacité d'une telle stratégie pour les femmes ayant un risque génétique, cependant cette option paraît justifiée (malgré les hypothèses parfois avancées de risque de cancers radio-induit) avec une préférence pour les règles suivantes :

##### *Planification*

- Age de début, 30 ans, et éventuellement plus tôt selon l'histoire familiale (cas très précoce) ou individuelle (anomalie clinique).
- Une mammographie pourrait être pratiquée avant une grossesse si cette dernière était prévue et dans les 6 mois du post-partum.
- Mammographie annuelle couplée à un examen clinique.
- Cette surveillance doit être poursuivie tant que le gain espéré n'est pas compromis par l'espérance de vie limitée des femmes suivies (pathologie ou vieillissement).

##### *Organisation et techniques utilisées*

- Comparaison des clichés antérieurement réalisés.
- Deux incidences par sein<sup>13</sup> (face et oblique externe).
- Première lecture immédiate permettant de décider d'une incidence supplémentaire ou d'une échographie. L'échographie doit être systématique si la

---

13. Cette radiographie s'apparente à un acte diagnostique qui ne peut être assimilé aux techniques du dépistage de masse.

mammographie est jugée insuffisante ou chez une femme qui n'a pas atteint l'âge du dépistage mammographique, pour évaluer une anomalie clinique.

- Deuxième lecture systématique.
- L'IRM ne peut être utilisée seule et doit faire l'objet de protocoles évaluatifs.
- Les examens doivent être pratiqués dans des centres ayant une expérience et une pratique suffisante des examens sénologiques et ayant adhéré à un centre assurant le contrôle de qualité.
- En cas d'anomalie douteuse (Catégorie 3 à 5 de l'*American College of Radiology*) la décision d'effectuer une biopsie ou de surveiller doit être prise de manière collégiale.

### *Indications*

- Les femmes ayant une anomalie constatée par des analyses de biologie moléculaire.
- En ce qui concerne les femmes pour lesquelles il n'est pas possible d'obtenir cette information, il est utile de proposer une surveillance de cette nature à celles qui ont plus de 25 % de risque d'avoir un gène de prédisposition. Il n'est pas justifié de la proposer aux femmes qui ont moins de 1 à 5 % de risque d'avoir une anomalie génétique constitutionnelle. Ces dernières doivent se voir proposer les stratégies « standard » de prise en charge.

### *Procédure*

Les femmes auxquelles cette stratégie est proposée doivent être informées :

- que malgré l'absence de certitude concernant son efficacité, cette procédure est jugée capable de réduire la mortalité due au cancer du sein,
- que le dépistage doit être régulier pour être efficace,
- qu'une anomalie clinique perçue même quelque temps après un examen de dépistage normal est une raison suffisante pour consulter un médecin qui jugera de l'opportunité de réaliser ou non à nouveau un examen d'imagerie,
- que certaines équipes craignent une augmentation des cancers radio-induits.

## STRATÉGIES DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE POUR LE CANCER DU SEIN

Il est rappelé qu'il s'agit d'une mutilation (un sein reconstruit ne sera jamais un vrai sein) et que cette intervention n'est justifiée que si elle présente un intérêt thérapeutique<sup>14</sup>. La détermination de ce dernier relève de l'appréciation du médecin et donc de sa responsabilité propre. La demande d'une patiente de procéder à une telle intervention est en soi insuffisante pour la légitimer. En revanche, les médecins doivent recueillir, préalablement à l'intervention, le consentement de la femme.

14. Article 16-3 du *Code civil*.

La protection apportée par la chirurgie prophylactique mammaire n'est pas absolue. Cette information, ainsi que la fréquence et la nature des conséquences doivent être précisées aux femmes chez qui ce geste chirurgical est envisagé.

Le groupe d'experts est opposé à cette pratique dans toutes les conditions suivantes :

– femme de moins de 30 ans,

ou

– probabilité inférieure à 25 %<sup>15</sup> d'avoir un gène de prédisposition.

Cependant la chirurgie prophylactique peut être réalisée (mais n'est jamais préconisée) uniquement chez des femmes ayant une mutation pathogène identifiée.

En effet en l'absence de protocole de chimioprévention aujourd'hui disponible, accepter uniquement une stratégie de dépistage c'est accepter :

– qu'environ 80 % des femmes suivies auront un cancer,

– et que, dans l'hypothèse d'une réduction de mortalité (hypothétique) de l'ordre de 30 à 50 %<sup>16</sup> obtenue par un dépistage, tel que décrit ici, environ 20 % des femmes seraient amenées à mourir d'un cancer du sein.

Si un geste chirurgical est envisagé, il est indispensable de satisfaire aux critères suivants :

- que la décision soit prise de façon collégiale pluridisciplinaire,
- qu'aucune pathologie grave associée ne réduise l'espérance de vie de la personne,
- qu'une information soit faite auprès de la personne sur les alternatives possibles, leur efficacité et les inconvénients attendus,
- qu'une consultation auprès d'un psychologue clinicien intégré dans l'équipe pluridisciplinaire soit proposée, étant donné les difficultés psychologiques liées à ce geste<sup>17</sup>, et ce d'autant plus que le risque d'avoir une mutation est faible,
- qu'un délai de réflexion d'au moins 6 mois soit respecté,
- que soient respectées les procédures techniques : mastectomie totale bilatérale avec proposition de reconstruction de bonne qualité immédiate,

---

15. *Exemple* Dans une famille où le tableau clinique est typique (plus de 3 cas de cancer du sein précoces), ou aucune mutation n'a pu être recherchée (personnes décédées) et où la personne qui consulte est apparentée à une femme atteinte (sa tante par exemple) par l'intermédiaire d'un homme (son père). Dans ce cas la personne de plus de 30 ans qui consulte a moins de 25 % de probabilité d'être porteuse d'une anomalie génétique.

16. 50 % est une valeur très optimiste faisant l'hypothèse d'une efficacité optimisée par la fréquence annuelle, l'utilisation systématique de la double incidence et de la double lecture. Cette évaluation sans doute non réelle n'est utilisée que pour la suite du calcul et mettre ainsi en évidence que même avec des hypothèses très favorables au dépistage, la mortalité attendue est encore très élevée.

17. Même suivie d'une reconstruction, la mastectomie est un geste entraînant des répercussions psychiques sérieuses tant pour la patiente que pour son entourage.

- que soient respectées les recommandations de l'ANDEM concernant les implantations de prothèses mammaires,
- qu'un suivi psychologique et d'évaluation soit proposé à la patiente.

#### STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DE L'OVAIRE

A partir de l'âge de 35 ans :

- un examen pelvien clinique bi-annuel est préconisé,
- une échographie endovaginale, incluant la technique de Doppler pulsé, peut être réalisée de manière annuelle (de préférence dans un cadre évaluatif), en début de cycle pour les femmes non ménopausées,
- l'utilisation des marqueurs sériques comme le CA 125 n'est pas préconisée en dehors d'un protocole de recherche.

#### STRATÉGIES DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE POUR LE CANCER DE L'OVAIRE

Il est rappelé qu'il s'agit d'une mutilation et que cette intervention n'est justifiée que si elle présente un intérêt thérapeutique. La détermination de ce dernier relève de l'appréciation du médecin et donc de sa responsabilité propre. La demande d'une patiente de procéder à une telle intervention est en soi insuffisante pour la légitimer. En revanche les médecins doivent recueillir, préalablement à l'intervention, le consentement de la femme.

La protection apportée par la chirurgie prophylactique ovarienne n'est pas absolue. Cette information, ainsi que la fréquence et la nature des conséquences doivent être précisées aux femmes chez qui ce geste chirurgical est envisagé.

Le groupe d'experts est opposé à cette pratique dans toutes les conditions suivantes :

- femme de moins de 35 ans,
- ou
- femme de moins de 40 ans sans enfant,
- ou
- probabilité d'avoir un gène de prédisposition inférieure ou égale à 12,5 %<sup>18</sup>.

La chirurgie prophylactique ovarienne est recommandée dans la situation suivantes :

- personne ayant une mutation considérée comme pathogène,

18. *Exemple* Dans une famille où le tableau clinique est typique (plusieurs cas de cancer du sein et au moins un cas de cancer de l'ovaire), où aucune mutation n'a pu être recherchée (personnes décédées) et où la personne qui consulte est apparentée à une femme atteinte (la sœur de son grand-père par exemple) par l'intermédiaire de deux hommes (son père et son grand-père). Dans ce cas la personne de plus de 35 ans qui consulte a moins de 12,5 % de probabilité d'être porteuse d'une anomalie génétique.

et

- femme ayant eu le nombre d'enfants qu'elle souhaitait avoir,

et

- existence d'arguments cliniques ou génétiques évoquant la possibilité d'un syndrome sein-ovaire.

Il est envisageable de réaliser ce geste dans la situation suivante :

- femmes ayant 50 % ou plus de probabilité d'avoir le gène de prédisposition,

et

- femme ayant eu le nombre d'enfants qu'elle souhaitait avoir,

et

- existence d'arguments cliniques ou génétiques évoquant la possibilité d'un syndrome sein-ovaire.

Quand un geste chirurgical est envisagé, il est indispensable de demander l'accord explicite de la personne concernée dans le respect de son autonomie et il est nécessaire que soient respectés tous les critères suivants :

- que la décision soit prise dans un cadre pluridisciplinaire,
- qu'aucune pathologie grave associée ne réduise l'espérance de vie de la personne,
- qu'une information soit faite auprès de la personne sur les alternatives, leurs efficacités et les inconvénients attendus,
- qu'une consultation auprès d'un psychologue clinicien intégré dans l'équipe pluridisciplinaire soit proposée, étant donné les difficultés psychologiques liées à ce geste, et ce d'autant plus que le risque d'avoir une mutation est faible,
- que soit respecté un délai de réflexion d'au moins 3 mois,
- que soient respectées les procédures techniques suivantes : cœlioscopie sauf contre-indication. L'intervention doit débiter par une exploration soigneuse de toute la cavité abdominale : l'épiploon doit être exploré dans son ensemble. Le liquide souvent spontanément présent dans le cul-de-sac de Douglas doit être prélevé pour examen cytologique. Les ovaires doivent être examinés de près grâce au pouvoir grossissant de l'endoscope. L'objectif de la chirurgie est d'enlever largement l'annexe pour éviter le phénomène de l'ovaire rémanent. L'extraction doit se faire sous la protection d'un sac endoscopique afin d'éviter le contact de la surface de l'ovaire avec la paroi abdominale. Dans certains cas, une hystérectomie peut être envisagée en raison d'une pathologie utérine associée ;
- qu'un suivi psychologique et une procédure d'évaluation soient proposés à la patiente.

Par ailleurs un traitement hormonal substitutif est préconisé en respectant les précautions décrites plus haut.

## POSITION DE PRINCIPE

Malgré l'absence d'argument scientifique définitif sur l'efficacité des prises en charge médicales, la position du groupe est que l'absence de prise en charge spécifique des femmes à haut risque n'est pas acceptable.

Le niveau minimum doit comporter : un suivi médical fréquent, une possibilité de soutien psychologique et un suivi mammographique différent de celui des femmes sans risque génétique. Le niveau souhaitable est celui de procédures définies par un protocole écrit et bénéficiant de procédures d'évaluation régulières.

### **Pour les femmes atteintes de cancer du sein, recommandations sur la prise en charge initiale**

#### CHIRURGIE

- Concernant les indications respectives de mastectomie et de chirurgie conservatrice, il n'existe pas assez d'informations pour orienter les pratiques mais en tout état de cause les indications de mastectomie seront sans doute plus fréquentes dans cette situation que dans les cas sporadiques.
- L'ovariectomie prophylactique est recommandée selon les procédures précédemment décrites dans les situations suivantes :
  - Le cancer du sein n'a pas un mauvais pronostic.
  - Il s'agit d'un syndrome familial sein-ovaire ou d'une mutation particulière dans un syndrome clinique sein seul.

#### TRAITEMENT ADJUVANT

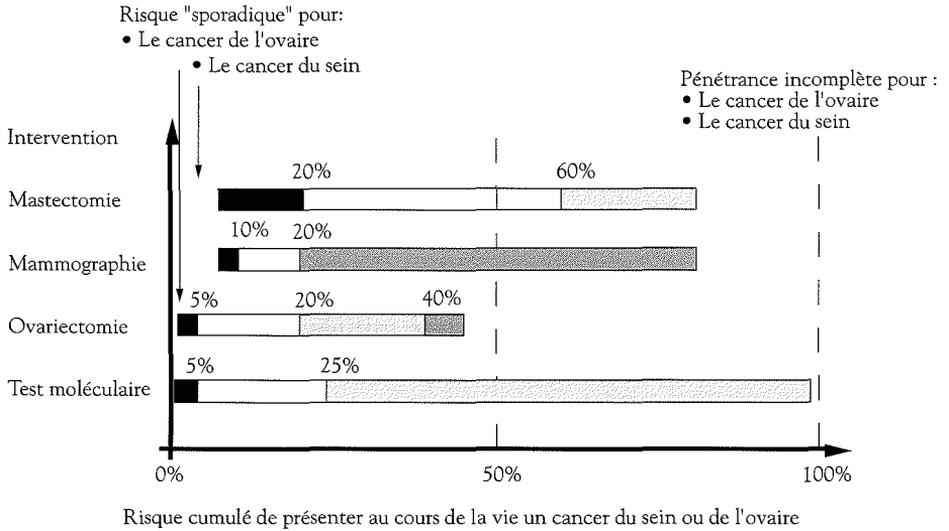
Aucune modification n'a été envisagée concernant les indications de thérapie adjuvante, ni pour la chimiothérapie ni pour l'hormonothérapie.

#### PRISE EN CHARGE SECONDAIRE

On peut considérer que les indications de dépistage pour le sein controlatéral sont proches de celles retenues pour une femme à risque génétique indemne de cancer. Une mastectomie controlatérale ne peut être envisagée, à titre préventif, que si le traitement de la tumeur a été une mastectomie totale.

**Pour les femmes atteintes de cancer de l'ovaire, recommandations sur la prise en charge initiale**

Aucune modification des pratiques existantes n'a été retenue pour ce groupe de patientes.



**Recommandations : principales stratégies préventives selon le risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire.**

■ Exclu □ Pas de position ▨ Proposé ▩ Recommandé

Les recommandations présentées ci-dessus concluent le travail d'Expertise Collective INSERM et s'appuient sur la littérature internationale publiée jusqu'en mai 1997. Ce travail a été réalisé par le groupe d'experts suivants :

N. ALBY, psychologue, Ligue nationale contre le cancer, Paris

A. BREMOND, chirurgien et organisateur des campagnes de dépistage, professeur des universités Centre Léon-Bérard, Lyon

J. DAUPLAT, chirurgien, professeur des universités, CAC Clermont-Jean-Perrin, Clermont-Ferrand

F. EISINGER, interniste, praticien hospitalier, *Rapporteur du groupe d'expertise*, Institut Paoli-Calmette Marseille

M. ESPIÉ, oncologue médical, maître de conférence des universités, hôpital Saint-Louis, Paris

J. FEINGOLD, pédiatre et généticien, directeur de recherche INSERM U155, *Président du groupe d'expertise*, Paris

F. KUTTENN, endocrinologue, professeur des universités, hôpital Necker, Paris

M. LEBRUN, psychanalyste, psychiatre, professeur des universités, Louvain, Belgique

J.P. LEFRANC, chirurgien, professeur des universités, hôpital de la Salpêtrière, Paris

J. PIERRET, sociologue, directeur de recherche CNRS, CNRS-INSERM U304, Paris

H. SOBOL, généticien, praticien hospitalier, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

D. STOPPA-LYONNET, généticienne, praticien hospitalier, Institut Curie, Paris

D. THOUVENIN, professeur des universités, directeur du Centre d'études du vivant, université Paris-VII (Denis Diderot), Paris

H. TRISTANT, radiologue, activité libérale, Paris

*et avec la collaboration de*

C. BONAÏTI, généticienne, directeur de recherche INSERM U351, IGR, Villejuif

J.-N. BUY, gynécologue, professeur des universités, Hôtel-Dieu, Paris

F. DEMENAI, généticienne, directeur de recherche INSERM U358, hôpital St-Louis, Paris

P. DOSTATNI, ingénieur de recherche INSERM, SC 12, Centre de documentation sur la bioéthique, Paris

J.-J. DUBY, directeur scientifique, UAP, Paris

C. JULIAN-REYNIER, épidémiologiste, chargée de recherche INSERM U379, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

A.-C. KOEGER, rhumatologue, praticien hospitalier, hôpital de la Salpêtrière, Paris

C. LEHMANN, psychanalyste, activité libérale, IGR, Paris

J.-P. MOATTI, économiste, directeur de recherche INSERM U379, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

J.-Y. PETIT, chirurgien, *European Institut of Oncology*, Milan, Italie

S. PETOIN, chirurgien-plasticien, praticien hospitalier, Paris

H. PUJOL, chirurgien, président de la FNCLCC, clinique Val-d'Aurelle, Montpellier

H. SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, professeur des universités, CRLC Val-d'Aurelle, Montpellier

D. SERIN, oncologue, activité libérale, clinique St-Catherine, Avignon

P. SCHAFFER, santé publique, professeur des universités, faculté de médecine, Strasbourg

M. TOSI, biologiste moléculaire, chef de laboratoire, INSERM U276, Institut Pasteur, Paris.

La coordination scientifique a été réalisée par PAUL JANIAUD (Directeur du SC 15), assisté de SONIA GABRSCEK et CATHERINE CHENU, avec la contribution d'un ingénieur de l'information, MYRIAM CACHELOU (DIC-DOC), et de PHILIPPE GUILLAUMET (SC 02).

---

# Etudes souhaitables selon le collectif de l'expertise dans le cadre d'une prédisposition génétique

---

L'analyse effectuée dans le cadre de l'expertise collective a fait ressortir que des données vraisemblablement utiles n'existaient pas encore dans la littérature. Ces dernières pourraient être obtenues par des études dont une liste est proposée ici.

Ces travaux devront être réalisés dans le respect des dispositions législatives et réglementaires. Le collectif de l'expertise insiste une fois encore sur la qualité de l'information qui doit être donnée aux personnes susceptibles de participer à ces recherches (tant du côté des chercheurs que des personnes sollicitées).

Les études proposées dans ce texte sont définies par leurs objectifs, la méthodologie, volontairement, n'a pas été décrite. Le choix des études « prioritaires » s'est fait en fonction de leur intérêt pour les patients et de leur faisabilité tels qu'ils ont pu être estimés par le collectif de l'expertise.

Les études suivantes apparaissent souhaitables :

- analyse des interactions facteurs de risque génétique - facteurs de risque non génétique en particulier les épisodes de la vie génitale et les médications hormonales exogènes (contraception et traitement hormonal substitutif de la ménopause),
- analyse en population de la prévalence des formes héréditaires ou familiales,
- analyse comparée de la mortalité des formes génétiques et sporadiques,
- détermination des paramètres génétiques : mutation de novo, hétérogénéité génétique, pénétrance, expressivité...,
- études mécanistiques sur le mode d'action des protéines codées par les gènes de prédisposition,

- recherche d'autres gènes de prédisposition,
- recherche de mutations à faible pénétrance,
- études sur la manière dont les informations sont données au consultants, et sur la manière dont ils se les approprient,
- études sur l'influence sur les représentations des problèmes sociaux des médecins français, des normes culturelles nord-américaines véhiculé par les revues scientifiques,
- études de l'impact psychologique des consultations ou des tests de biologie moléculaire,
- analyses anthropologiques et sociologiques,
- rôle, place et impact de la presse grand public,
- analyse de coûts,
- recherche sur des molécules permettant d'envisager une chimio-prévention,
- analyse de l'apport de l'autopalpation dans ces populations,
- études comparatives mammographie et échographie versus mammographie, échographie et IRM,
- analyse de l'apport des marqueurs tumoraux dans le dépistage du cancer de l'ovaire.

Les études suivantes apparaissent très importantes :

- corrélation génotype-phénotype,
- recherches sur l'optimisation des techniques de déterminations des altérations génétiques,
- études quantitatives et qualitatives sur les aspects psychologiques à tous les stades de la prise en charge (initiale jusqu'au suivi à long terme),
- analyse du fonctionnement des réseaux de prise en charge (études éventuellement comparatives ?),
- études de révélation de préférences des femmes dont la prise en charge est assurée.

Les deux études qui apparaissent prioritaires au collectif de l'expertise sont :

- la mise en place d'une cohorte suivie de manière prospective de personnes ayant une mutation identifiée, le suivi médical et psychologique serait assuré à la fois pour les personnes indemnes et pour les personnes atteintes d'un cancer,
- la mise en place d'un registre de chirurgie prophylactique.