

CHARTRE DE BONNES
PRATIQUES DES
GYNECOLOGUES
IMPLIQUES
DANS LA PRISE EN
CHARGE DES FEMMES
A RISQUE TRES ELEVE
DE CANCER DU SEIN,
DE L'ENDOMETRE OU
DES ANNEXES

Juin 2023



Accompagnement des Familles à Haut Risque de Cancers
En Alsace – Lorraine



Pour l'Alsace : 03 88 11 52 53 ou 51 / Fax : 03 88 11 51 10

Genecal@chru-strasbourg.fr ou hus_genecal@chru-strasbourg.mssante.fr
Hôpital de Hautepierre – UF6948,
1 avenue Molière 67200 STRASBOURG

Pour la Lorraine : 03 83 15 50 84 ou 83

Genecal@chru-nancy.fr ou Genecal.chru-nancy@medical54.apicrypt.org
CHRU Brabois – Bâtiment de Biologie et Biopathologie, UF 3593
Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY

Cellule de Coordination Alsace-Lorraine Accompagnement des Familles à Haut Risque de Cancers

Coordinatrice Gestionnaire Interrégionale et Alsace: Dr Christine MAUGARD

Coordinatrice Lorraine : Dr Elisabeth LUPORSI

Coordinatrice adjointe : Mme Fanchon GILLMANN

Chargée de mission Alsace : Mme Elodie HASER

Chargées de mission Lorraine : Mmes Hélène de ROMEMONT et Laura WEISS



Cher Confrère, Chère Consœur,

Dans le cadre d'un projet de l'Institut National du Cancer (INCa), un programme d'accompagnement des personnes à haut risque de cancers a été mis en place afin d'accompagner les personnes dans leur démarche de prise en charge et de surveillance sur le long terme. Ce programme se nomme GENEAL en Alsace et en Lorraine (plus d'information sur : <https://www.chru-strasbourg.fr/laccompagnement-des-familles-a-haut-risque-de-cancers-geneal/>).

Ce programme s'intéresse aux personnes à haut risque de cancers mammaires, digestifs et gynécologiques car prédisposées héréditairement. Il permet d'orienter les sujets vers des filières de prise en charge répondant aux bonnes pratiques cliniques dans ce domaine.

Nous voulons répondre aux enjeux suivants :

- Assurer une prise en charge de qualité pour le dépistage et la prévention des cancers héréditaires ;
- Permettre l'égalité d'accès à ces prises en charge.

Une proposition de programme personnalisé de suivi (PPS) est établie pour les personnes concernées. Elle vise à permettre l'accès aux recommandations décrites dans les fiches publiées par l'INCa et par les références interrégionales actualisées de prise en charge du cancer du sein, de l'ovaire et de l'utérus.

Une proposition d'adhésion au programme GENEAL est remise aux personnes :

- porteuses d'un variant pathogène sur un gène de prédisposition à ces cancers ou
- avec un calcul de risque basé sur son histoire familiale justifiant d'une prise en charge à haut risque ou très haut risque.

Les personnes ayant accepté d'adhérer à notre programme nous font part des coordonnées des professionnels de santé qui seront (ou sont déjà) responsables de leur prise en charge. Une copie de la Proposition de Programme Personnalisé de Suivi est alors envoyée à ces derniers et il leur est proposé de signer cette charte de bonnes pratiques pour la prise en charge des personnes à haut risque de cancers.

Tout médecin gynécologue est libre d'adhérer à ce programme en signant cette charte. Il s'engage alors à respecter les bonnes pratiques de dépistage et de prévention de ces cancers héréditaires. Nous l'informerons des mises à jour le cas échéant. **Nous vous proposons d'acter ce partenariat avec le programme GENEAL en renvoyant le coupon réponse présent à la fin du document.**

Nous vous demandons alors de transmettre les résultats des examens à la cellule de coordination GENEAL. Vous pouvez utiliser l'annexe 2 : Feuille de suivi. L'annexe 1 : Prescription des examens de suivi, est un modèle que vous pouvez utiliser pour plus de facilité pour la prescription. Ces documents sont disponibles en version numérique sur la page web Genecal.

Une **liste des professionnels** signataires de la charte pourra être remise aux personnes à haut risque.

Pour tout renseignement, vous pouvez contacter la cellule de coordination GENEAL à l'adresse ci-dessus. En vous remerciant pour votre collaboration.

Docteur Christine MAUGARD
Médecin Généticien- Coordinatrice GENEAL

Docteur Elisabeth LUPORSI
Oncogénéticienne-Coordinatrice GENEAL Lorraine

Fanchon GILLMANN
Pharmacien - Coordinatrice adjointe GENEAL

Elodie HASER, Hélène de ROMEMONT, Laura WEISS
Chargées de mission GENEAL

Charte de bonnes pratiques des gynécologues impliqués dans la prise en charge des femmes à risque très élevé de cancer du sein, de l'endomètre ou des annexes

CONTENU

| | |
|---|----|
| 1. CRITERES GENERAUX | 4 |
| 2. SYNDROME « SEIN-OVAIRE » | 4 |
| 2.1 Rappel : Indications de consultation en génétique oncologique..... | 4 |
| 2.2 Définition des niveaux de risque | 5 |
| 2.3 Synthèse sur les risques de cancer en cas de variant pathogène constitutionnel | 5 |
| 2.3.1 Risques de cancer pour les femmes porteuses d'un variant pathogène sur les gènes <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> | 5 |
| 2.3.2 Risques de cancer pour les femmes porteuses d'un variant pathogène sur le gène <i>PALB2</i> | 6 |
| 2.4 Surveillance pour les femmes à très haut risque de cancers du sein et/ou de l'ovaire | 6 |
| 2.4.1 Surveillance mammaire | 6 |
| 2.4.2 Surveillance pelvienne | 7 |
| 2.4.3 Recommandations..... | 8 |
| 2.5 Chirurgie de réduction du risque pour les femmes à très haut risque de cancers du sein et/ou de l'ovaire | 8 |
| 2.5.1 Chirurgie mammaire de réduction du risque | 8 |
| 2.5.2 Annexectomie prophylactique | 9 |
| 2.5.3 Recommandations..... | 9 |
| 3. SYNDROME DE LYNCH ET LYNCH-LIKE..... | 10 |
| 3.1 Rappel : Indications de consultation en génétique oncologique..... | 10 |
| 3.2 Définition des niveaux de risque | 10 |
| 3.3 Synthèse sur les risques de cancer dans le cadre d'un syndrome de Lynch (variant pathogène gènes <i>MMR</i>) | 10 |
| 3.4 Surveillance pour les femmes à très haut risque de cancers de l'endomètre et des annexes..... | 11 |
| 3.5 Chirurgie de réduction du risque pour les femmes à très haut risque de cancers de l'endomètre et des annexes | 11 |
| REPRESENTANTS DU GROUPE D'EXPERTS EN ALSACE ET EN LORRAINE | 12 |
| GROUPE DE RELECTEURS DU CNGOF | 12 |
| SOURCES..... | 12 |
| ANNEXES..... | 12 |
| LISTE DES CONSULTATIONS DE GENETIQUE ONCOLOGIQUE EN ALSACE ET EN LORRAINE | 19 |

1. CRITERES GENERAUX

L'objectif de cette charte est d'améliorer la qualité de la prise en charge des personnes à très haut risque de cancer du sein, des annexes ou de l'endomètre, tout en conservant une surveillance de proximité pour la population du territoire concerné.

Les conditions requises pour être membre de ce programme de prise en charge sont :

- Respecter les recommandations nationales en vigueur qui sont répertoriées dans cette charte des bonnes pratiques cliniques de dépistage et de prévention des cancers.
- Prescrire la prise en charge de la personne prédisposée selon les recommandations de la proposition de Programme Personnalisé de Suivi (PPS) fourni par le généticien ou l'oncogénéticien (voir ordonnance type ci-jointe – Annexe 1).
- Transmettre les documents de synthèse et les différents comptes rendus de la personne concernée à la cellule de coordination du programme GENEAL et aux médecins désignés par la personne concernée après qu'elle ait donné son accord et signé son adhésion au programme. **Mettre le programme GENEAL en copie du courrier.**
- Informé puis orienter la personne concernée et/ou des membres de sa famille vers une consultation de génétique oncologique si de nouvelles informations sur l'histoire personnelle ou familiale de la personne le justifient.
- Signaler les difficultés majeures rencontrées dans l'accès au dépistage des personnes à très haut risque de cancer (exemple : difficulté d'accès à l'IRM mammaire). Le programme GENEAL relaiera alors ces difficultés auprès de l'INCa.
- Recourir si besoin aux RCPs de recours de Génétique oncologique pour l'accompagnement de suivi dans les cas où la prise en charge est complexe (exemple : une surveillance par imagerie mammaire à commencer avant 30 ans). Pour cela, contacter le site de consultation de génétique oncologique pour ajouter un dossier à l'ordre du jour de la RCP dédiée à cette prise en charge. Présentation des dossiers avec accord de la personne concernée.

Remarque : En l'absence de réactualisation, les recommandations citées dans cette charte font foi.

2. SYNDROME « SEIN-OVAIRE »

2.1 Rappel : Indications de consultation en génétique oncologique

Cf. la référence interrégionale actualisée de prise en charge du cancer du sein du réseau NEON.

Une consultation de génétique oncologique est indiquée en fonction :

- du nombre de cas :
 - existence d'au moins 3 cas de cancer du sein chez des apparentés au 1^{er} ou 2^{ème} degré, quel que soit l'âge au diagnostic ;
 - lorsqu'il n'existe que 2 cas de cancer du sein, si l'un des deux a été diagnostiqué avant 50 ans, ou s'il s'agit d'un cancer du sein bilatéral (diagnostiqué avant 50 ans) ;
 - lorsqu'il n'existe qu'un seul cas de cancer du sein :
 - si diagnostiqué avant 40 ans ;
 - s'il est diagnostiqué chez un homme.
 - Lorsqu'il n'existe qu'un seul cas de cancer de l'ovaire isolé (moins de 70 ans ou si indication théranostique) sauf borderline.
 - si association du cancer du sein avec, chez l'individu ou un apparenté au 1^{er} degré, :
 - un cancer du pancréas ou de la prostate (moins de 61 ans);
 - ou un cancer de l'ovaire ou des trompes ou une carcinose péritonéale primitive, quel que soit l'âge.
- des données histologiques :
 - si cancer du sein triple négatif diagnostiqué avant 70 ans (dont cancer médullaire)

- si au moins 2 cancers du sein de type lobulaire invasif associé ou non à un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes) chez les apparentés au 1er degré ou au 2ème degré quel que soit l'âge
 - si histoire personnelle de cancer lobulaire invasif du sein et d'un cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou de cancer colorectal à cellules indépendantes)
 - si cancer lobulaire du sein invasif bilatéral dont un au moins avant 50 ans chez une femme y compris dans une famille sans cancer digestif à cellules indépendantes.
- de l'intérêt théranostique : à évaluer en fonction des indications des thérapies anticancéreuses actuelles (Ex : inhibiteur de Parp).
 - des apparentés de personnes testées :
 - s'il s'agit d'un apparenté d'une personne porteuse d'un variant pathogène
 - s'il s'agit d'un apparenté au premier degré d'une personne atteinte de cancer dans une famille non-informative pour laquelle le risque de cancer du sein est élevé ou très élevé.
 - autre indication : la notion d'un cancer du sein ou de l'ovaire chez une femme juive d'origine ashkénaze constitue une indication de consultation (cette indication est motivée par l'existence de variants pathogènes fondateurs sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*).

2.2 Définition des niveaux de risque

Ce chapitre concerne les femmes à très haut risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire :

- Les femmes porteuses d'un variant pathogène sur le gène *BRCA1* ou *BRCA2*, qui ont donc un risque très élevé de cancer du sein et des annexes (voir paragraphe 2.3.1) ;
- Les femmes porteuses d'un variant pathogène sur le gène *PALB2*, qui ont un risque très élevé de cancer du sein et des annexes (voir paragraphe 2.3.2).
- Les femmes dont le risque est évalué comme très élevé par le programme GENECAL, ce même si aucun variant pathogène familial n'a été retrouvé (dans ce cas, voir sur le programme personnalisé de suivi si ce risque ne concerne que le cancer du sein ou également le risque de cancer des annexes).

Nota Bene : Des recommandations spécifiques de surveillance mammaire s'appliquent aussi aux autres gènes de prédisposition aux cancers du sein que sont *PTEN* (Syndrome de Cowden), *CDH1* (cancer de l'estomac et cancers lobulaires du sein), *TP53* et des ovaires que sont *RAD51C* et *D*. Les recommandations pour ces variants sont résumées dans l'Annexe 5 et seront indiquées dans la proposition de programme personnalisé de suivi.

2.3 Synthèse sur les risques de cancer en cas de variant pathogène constitutionnel

2.3.1 Risques de cancer pour les femmes porteuses d'un variant pathogène sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*

D'après : Kuchenbaecker B., et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416

| | Population générale | Porteuse d'un variant pathogène sur <i>BRCA1</i> | Porteuse d'un variant pathogène sur <i>BRCA2</i> |
|--|---------------------|--|--|
| Risque moyen cumulé de cancer du sein à 80 ans | 10% | 72% (65-79%) | 69% (61-77%) |
| Risque moyen cumulé de cancer de l'ovaire à 80 ans | 1-2% | 44% (36-53%) | 17% (11-25%) |
| Risque moyen de 2nd cancer du sein 20 ans après | | 40% (35-45%) | 26% (20-33%) |

2.3.2 Risques de cancer pour les femmes porteuses d'un variant pathogène sur le gène *PALB2*

D'après : YANG X, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. J Clin Oncol. 2020 Mar 1;38(7):674-685

| | Pas d'histoire familiale de cancer | Porteuse d'un variant pathogène sur <i>PALB2</i> |
|--|------------------------------------|--|
| Risque moyen cumulé de cancer du sein à 80 ans | 10% | 53% (44-63%) |
| Risque moyen cumulé de cancer des annexes à 80 ans | 1-2% | 5% (2-10%) |

2.4 Surveillance pour les femmes à très haut risque de cancers du sein et/ou de l'ovaire

Tenir compte des recommandations du **Programme Personnalisé de Suivi (PPS)** élaboré par le médecin Généticien/Oncogénéticien après consultation de génétique oncologique. Remis à la personne, il identifie le niveau de risque de la personne et détaille les indications et le type de surveillance à réaliser.

Remarque : une femme à risque élevé ou très élevé de cancer du sein a la possibilité d'obtenir une attestation pour prise en charge à 100% des actes d'imagerie mammaire. Elle devra en faire la demande auprès de son généticien qui contactera le médecin conseil de sa CPAM.

2.4.1 Surveillance mammaire

| Surveillance mammaire | Age de début | Fréquence |
|---|--|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> Réaliser un examen clinique mammaire et des aires ganglionnaires (cf Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé - Dépistage et prévention du cancer du sein, Février 2015, HAS): N.B. : Les mammographies sont à proscrire avant 30 ans. En cas de doute à l'examen clinique, une échographie mammaire sera proposée en 1^{ère} intention +/- une IRM mammaire (en l'absence de contre-indication). A discuter avec le radiologue. | A partir de 20 ans | Annuel |
| <ul style="list-style-type: none"> Prescrire le suivi par imagerie en alternance avec l'examen clinique mammaire annuel seul (pour une couverture clinique semestrielle) par la même équipe de radiologues formés ayant accès aux biopsies sous IRM: <ul style="list-style-type: none"> - IRM mammaire (entre J5 et J13) <u>réalisée en premier</u> (examen le plus sensible) jusqu'à 65 ans, - Suivie, au mieux le même jour ou sinon <u>dans un délai de 2 mois maximum</u>, d'une mammographie bilatérale (1 incidence oblique externe par sein). N.B. : 2 incidences/sein si : <ul style="list-style-type: none"> - antécédent personnel de cancer du sein - plus de 65 ans - IRM impossible - Echographie mammaire à l'appréciation du radiologue (en cas d'anomalie clinique, à l'IRM ou à la mammographie ou en cas de rehaussement matriciel masquant à l'IRM) | A partir de 30 ans (sauf cas particuliers : se référer à l'âge indiqué sur le PPS) | Annuel |

Cas particuliers :

- Après chirurgie mammaire bilatérale de réduction du risque (prophylactique ou curative) :
 - Surveillance clinique annuelle seule.
 - Pas de surveillance systématique par imagerie recommandée
 - Les examens d'imagerie seront discutés en cas de signes fonctionnels ou cliniques
 - Si antécédent personnel de cancer du sein, les examens à poursuivre seront précisés par l'oncologue
- En cas de grossesse :
 - Examen clinique mammaire mensuel à faire lors du suivi ;
 - Bilan d'imagerie mammaire à réaliser avant le projet parental si possible.

Situation de dépistage pendant la grossesse: Examen clinique et échographie mammaire aux 2e et 3e trimestre.

Situation de dépistage après l'accouchement : Mammographie et IRM possibles à la date prévue ou décalées après la fin de l'allaitement (à discuter au cas par cas en fonction du délai par rapport au dernier bilan sénologique complet)

Situation diagnostique (point d'appel clinique ou échographique) : mammographie (et IRM) à réaliser.

2.4.2 Surveillance pelvienne

| Surveillance pelvienne | Age de début | Fréquence |
|--|--------------------|-----------|
| Réaliser un examen clinique pelvien si recommandé dans le PPS et après information éclairée sur le déroulement de la consultation. Réaliser une palpation des aires ganglionnaires et une pesée. A poursuivre après chirurgie annexielle bilatérale de réduction du risque L'échographie pelvienne systématique n'est plus recommandée. | A partir de 20 ans | Annuel |

Les signes cliniques de découverte d'un cancer de l'ovaire peuvent inclure notamment (Selon le Guide ALD 30 « Cancer de l'ovaire » de l'HAS 2010):

- Un simple inconfort abdominal ;
- Des douleurs pelviennes ou abdominales ;
- Une augmentation progressive du volume abdominal due à une masse ou à une ascite ;
- Des saignements ;
- Des pertes vaginales anormales ;
- Des symptômes de compression abdominopelvienne : troubles du transit, sub-occlusion, faux besoins, symptômes urinaires (impériosités, pollakiurie) ;
- Plus rarement, un œdème d'un membre inférieur, une phlébite ou une sciatgie par compression veineuse ou radiculaire ;
- Une dyspnée qui peut être en rapport avec un épanchement pleural ;
- Une douleur thoracique ;
- Une altération de l'état général.

Remarque pour les femmes indemnes de cancer:

- **Contraception** : les règles de prescription de la contraception sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.
- **Infertilité** : les règles de prise en charge de l'infertilité sont les mêmes que pour les femmes de la population générale

2.4.3 Recommandations

- Appliquer les recommandations actualisées de l'INCa pour les femmes porteuses d'un variant pathogène de *BRCA1* ou *BRCA2* (Cf : 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, INCa, avril 2017) :
 - Aspect psychologique
 - Impact sur la qualité de vie
 - Hormono-prévention
 - Impact de la ménopause précoce, du THM
 - Contraception
 - Traitement de l'infertilité
 - Préservation de la fertilité.
- Appliquer les recommandations actualisées de santé publique de l'HAS pour les femmes à risque très élevé de cancer du sein mais sans mutation identifiée (Cf : Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage – Synthèse, HAS, mars 2014)

2.5 Chirurgie de réduction du risque pour les femmes à très haut risque de cancers du sein et/ou de l'ovaire

2.5.1 Chirurgie mammaire de réduction du risque

| Chirurgie mammaire de réduction du risque | Recommandations générales | Cas particuliers |
|--|---|---|
| <i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>PALB2</i> | Possible entre 30 et 65 ans A valider en RCP Conservation de l'étui cutané possible, dont la plaque aréolo-mamelonnaire | Avant 30 ans et après 65 ans, intérêt d'une mastectomie à discuter au cas par cas. A valider en RCP. Non recommandée dans les 5 ans suivants un cancer des annexes et en cas de cancer du sein de mauvais pronostic et notamment en cas de risque d'évolution rapide. |
| Risque très élevé de cancer du sein, sans mutation associée (selon les recommandations du PPS) | Age de réalisation à discuter au cas par cas A valider en RCP | |

Remarque :

- Elle relève d'une prise de décision personnelle de la personne après exposé des enjeux par un oncogénéticien/généticien et un chirurgien et après un délai de réflexion minimum de 3 mois.
- Sa réalisation n'a jamais de caractère d'urgence dans le cadre du traitement initial du cancer du sein.
- Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la personne dans le cadre de cette procédure.
- Il est nécessaire d'informer les personnes sur les risques majeurs d'insensibilité des reconstructions mammaires chirurgicales, de l'impact de la mastectomie bilatérale sur la sexualité et que la chirurgie de réduction de risque ne réduit pas le risque à 100%.

2.5.2 Annexectomie prophylactique

| Chirurgie annexielle bilatérale de réduction du risque | Recommandations générales | Cas particuliers |
|---|---|--|
| <i>BRCA1</i> | <p>A partir de 40 ans, par voie laparoscopique, avec extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique et exploration systématique et complète du péritoine.</p> <p>Toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique. Etude des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM.</p> <p>Femmes indemnes de cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques après annexectomie bilatérale, qu'elles aient eu ou non une mastectomie ; le THM peut se discuter chez les femmes sans symptômes climatiques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans. <p>Femmes ayant un antécédent de cancer du sein : le THM est contre-indiqué.</p> | Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 40 ans dans la famille. A valider en RCP. |
| <i>BRCA2</i> | <p>A partir de 45 ans.</p> <p>Même recommandations que pour le gène <i>BRCA1</i>.</p> | Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 45 ans dans la famille. A valider en RCP. |
| <i>PALB2</i> | <p>A la ménopause.</p> <p>Même recommandations que pour le gène <i>BRCA1</i>.</p> | Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 50 ans dans la famille. A valider en RCP. |
| Risque très élevé de cancer de l'ovaire, sans mutation associée (selon reco du PPS) | Age de la réalisation à discuter au cas par cas. A valider en RCP | |

Remarque :

- Une information appropriée doit être fournie sur les effets positifs et négatifs de la chirurgie annexielle de réduction du risque pour favoriser l'adaptation psychologique à ce contexte médical que la personne soit ménopausée ou non.
- La salpingectomie ne peut pas être une alternative à l'annexectomie à l'heure actuelle mais peut être discutée en RCP avant l'âge de l'annexectomie.

2.5.3 Recommandations

- Appliquer les recommandations actualisées de l'INCa pour les femmes porteuses d'un variant délétère sur *BRCA1* ou *BRCA2* : (Cf : 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, INCa, avril 2017).
 - Aspect psychologique
 - Modalités de la chirurgie mammaire de réduction du risque (Limites et risque/conservation de la plaque aréolo-mammelonnaire / reconstruction mammaire)
 - Modalités sur la chirurgie annexielle de réduction du risque (gestes à réaliser et voies d'abord / traitement des pièces opératoires d'annexectomie bilatérale)
 - Surveillance avant/après chirurgie mammaire de réduction de risque
 - Surveillance pelvienne avant/après chirurgie annexielle de réduction de risque.
- Recommandations de la [Haute Autorité de Santé - Reconstruction mammaire : de la réflexion à la décision \(has-sante.fr\)](http://www.has-sante.fr) 2023.

3. SYNDROME DE LYNCH ET LYNCH-LIKE

3.1 Rappel : Indications de consultation en génétique oncologique

Cf les références interrégionales actualisées de prise en charge du cancer de l'ovaire (Oncologik : chapitre Oncogénétique) et du cancer de l'endomètre (Oncologik: chapitre Généralités).

Une consultation de génétique oncologique est indiquée :

- Devant tout cas d'adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal de haut grade (OMS) de type séreux, mucineux, endométrioïde, indifférencié, ou à cellules claires, quel que soit l'âge et l'histoire familiale ;
- Devant tout cancer de l'endomètre présentant une instabilité des microsatellites ou une perte d'expression d'au moins un des gènes *MMR*.
- En l'absence d'instabilité des microsatellites, l'indication de consultation reste d'actualité si antécédents familiaux de cancers gynécologiques, digestifs, polypes ou tumeurs cérébrales (suspicion de polypose associée aux polymérasas).

Rappel : Il faut rechercher l'instabilité des microsatellites / et ou une perte d'expression des gènes *MMR* sur la tumeur devant :

- Un cancer de l'endomètre avant 60 ans
- Un cancer de l'endomètre quel que soit l'âge avec un antécédent familial au premier degré d'une tumeur du spectre Lynch (colon/rectum, ovaire, estomac, endomètre, voies biliaires, voies urinaires, intestin grêle).
- Indication de consultation pour les apparentés majeurs dans la branche d'hérédité concernée, qu'ils soient ou non atteints de cancers dans les familles identifiées à risque.

3.2 Définition des niveaux de risque

Ce chapitre de la charte concerne les femmes à très haut risque de cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire dans un contexte de syndrome de Lynch ou Lynch-like dont :

- Les femmes porteuses d'un variant pathogène d'un des gènes *MMR* (*MLH1* ou *MSH2* ou *MSH6* ou *PMS2* ou *EPCAM*), c'est-à-dire les femmes atteintes d'un syndrome de Lynch ;
- Les femmes, et leurs apparentées au premier degré, avec une analyse somatique évocatrice d'un syndrome de Lynch mais chez laquelle il n'a pas été retrouvé de variant pathogène constitutionnel d'un des gènes cités plus haut (famille Lynch-like).

3.3 Synthèse sur les risques de cancer dans le cadre d'un syndrome de Lynch (variant pathogène d'un des gènes *MMR*)

D'après : Dominguez-Valentin M et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med. 2020 Jan;22(1):15-25.

| | Pas d'histoire familiale de cancer | <i>MLH1</i> | <i>MSH2</i> | <i>MSH6</i> | <i>PMS2</i> |
|---|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Risque moyen cumulé de cancer de l'endomètre à 75 ans | | 37% [30.1–46.5] | 48.9% [40.2–60.7] | 41.1% [28.6–61.5] | 12.8% [5.2–49.5] |
| Risque moyen cumulé de cancer de l'ovaire à 75 ans | 1-2% | 11% [7.4–19.7] | 17.4% [11.8–31.2] | 10.8% [3.7–38.6] | 3% [0.5–43.3] |
| Risque moyen cumulé de cancer féminin du côlon à 75 ans | 11.3% | 48.3% [40.9–57.4] | 46.6% [39.1–55.4] | 20.3% [11.8–40.5] | 10.4% [2.9–40.8] |
| Risque moyen cumulé de cancer urothélial féminin à 75 ans | | 3.8% [1.9–8.4] | 18.7% [13.5–26.5] | 5.5% [2.2–26.9] | 3.7% [0.7–33.8] |

3.4 Surveillance pour les femmes à très haut risque de cancers de l'endomètre et des annexes

Tenir compte des recommandations du Programme Personnalisé de Suivi (PPS) élaboré par le médecin Oncogénéticien/Généticien après la consultation de Génétique Oncologique. Remis à la personne consultante, il identifie son niveau de risque et détaille les indications et le type de surveillance à réaliser.

| Surveillance pelvienne | Age de début | Fréquence |
|--|--------------------|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Réaliser un examen clinique pelvien selon les recommandations du PPS. A poursuivre après chirurgie utérine et annexielle de réduction du risque. • Interrogatoire à la recherche de saignement anormal. | A partir de 30 ans | Annuel |
| <ul style="list-style-type: none"> • Echographie pelvienne au mieux par voie endovaginale +/- sus-pubienne avec : <ul style="list-style-type: none"> - mesure de l'épaisseur endométriale - surveillance des annexes Doit être réalisée par un échographiste, ayant eu une formation et une spécialisation en échographie pelvienne. Compte-rendu d'examen descriptif de l'utérus (taille et forme de l'utérus, aspect et vascularisation de l'endomètre, myomètre...), des annexes (aspect, taille et vascularisation des ovaires, aspect des trompes...) ainsi que du reste du pelvis (épanchement liquidien...). | | Annuel |
| <ul style="list-style-type: none"> • Prélèvement endométrial, à la pipelle de Cornier si possible, tous les 2 ans. Examen à réaliser en l'absence avérée de grossesse. Compte-rendu anatomo-pathologique (prélèvement contributif ou non). | | Tous les 2 ans |

Pour les autres recommandations dont la surveillance colique, urothéliale et dermatologique, faire appliquer les recommandations actualisées du Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHG), de l'INCa et du Plan Personnalisé du Suivi fourni par GENECAL.

(Cf : Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène *MMR* dans le syndrome de Lynch, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2009.

Fiche GENMAD 2017 du CNPHG - Conseils de prise en charge du syndrome de Lynch)

3.5 Chirurgie de réduction du risque pour les femmes à très haut risque de cancers de l'endomètre et des annexes

| Chirurgie de réduction du risque | Recommandations générales | Cas particuliers |
|--|--|--|
| Syndrome de Lynch (<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>) | Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale à partir de 45 ans | Age plus précoce à discuter si cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 40 ans dans la famille. A valider en RCP. |
| Lynch-like | Pas de recommandation actuellement | A valider en RCP. |

REPRESENTANTS DU GROUPE D'EXPERTS EN ALSACE ET EN LORRAINE

- Dr Elodie GAPP-BORN, gynécologue, CH Pasteur, Colmar
- Dr Michèle SCHEFFLER, gynécologue libérale, Nancy
- Dr Antoine GUIHENEUF, gynécologue libéral, Mulhouse

GROUPE DE RELECTEURS DU CNGOF

- Dr Martine Boisserie-Lacroix, radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux
- Pr Carole Mathelin, sénologue, ICANS, Strasbourg
- Pr Nathalie Chabbert Buffet, Centre femmes à risque réseau sein à risque APHP INCA, Hop Tenon, Paris
- Dr Marc Espié, oncologue, Hop Saint Louis, Paris
- Dr Edith Kermarrec, radiologue, Paris
- Pr Vincent Lavoue, Chef de service de Gynécologie, CHU de Rennes
- Dr Sébastien Molière, radiologue, CHRU Strasbourg

SOURCES

- 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, INCa, avril 2017
- Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage – Synthèse, HAS, mars 2014.
- Guide ALD 30 « Cancer de l'ovaire » - HAS 2010.
- Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène *MMR* dans le syndrome de Lynch – INCa - Avril 2009
- Fiche GENMAD 2017 du CNPHG - Conseils de prise en charge du syndrome de Lynch
- Référence interrégionale de prise en charge du cancer du Sein – Oncologik : chapitre Oncogénétique
- Référence interrégionale de prise en charge du cancer de l'ovaire – Oncologik : chapitre Oncogénétique
- Référence interrégionale de prise en charge du cancer de l'endomètre – Oncologik : chapitre Généralités (<http://www.oncologik.fr>).

ANNEXES

- Annexe 1. GENECAL Prescription du suivi par imagerie dans un contexte de prédisposition sein-ovaires
- Annexe 2. GENECAL Feuille de suivi pour les femmes à très haut risque de cancer du sein et/ou des annexes et/ou de l'endomètre
- Annexe 3. Femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1/2* et indemnes de cancer - Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017
- Annexe 4. Femmes porteuses d'une mutation sur *BRCA1/2* et atteintes d'un cancer du sein - Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017
- Annexe 5. GENECAL recommandations pour les autres gènes HBOC

Annexe 1

Prescription du suivi par imagerie dans un contexte de prédisposition sein-ovaires

Médecin prescripteur :

Identité de la personne suivie :

Nom de naissance :

Nom d'usage :

Prénom :

Date de naissance :

Bilan d'imagerie mammaire à réaliser :

- IRM mammaire (jusqu'à 65 ans) à réaliser en premier et en 1ère partie de cycle
- Mammographie de dépistage, en technique numérique plein champ, avec :
 - 1 incidence oblique externe par sein (pour les femmes indemnes de cancer du sein âgées de 30 à 65 ans)
 - 2 incidences par sein (pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein ou pour toutes les femmes âgées de plus de 65 ans)
- Echographie mammaire à l'appréciation du radiologue (en cas d'anomalie clinique, à l'IRM ou à la mammographie ou en cas de rehaussement matriciel masquant à l'IRM)

Signature du prescripteur :

- Copie au programme GENEAL,
- Pour un adhérent au programme alsacien : UF6948, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 STRASBOURG ou par Fax au 03.88.11.51.10 ou hus.geneal@chru-strasbourg.mssante.fr
 - Pour un adhérent au programme lorrain : UF3593, Bât. de Biologie et Biopathologie, CHRU Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY ou Geneal.chru-nancy@medical54.apicrypt.org

- Copie au médecin traitant : Dr

Annexe 2

**Fiche de suivi pour les femmes à risque très élevé de cancer
du sein et/ou des annexes et/ou de l'endomètre**

Envoyer une copie à GENEAL après chaque consultation

- Pour un adhérent au programme alsacien : UF6948, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 STRASBOURG ou par Fax au 03.88.11.51.10 ou hus.geneal@chru-strasbourg.mssante.fr
- Pour un adhérent au programme lorrain : UF3593, Bât. de Biologie et Biopathologie, CHRU Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY ou Geneal.chru-nancy@medical54.apicrypt.org

Identité de la femme suivie

Nom de naissance :

Nom d'usage :

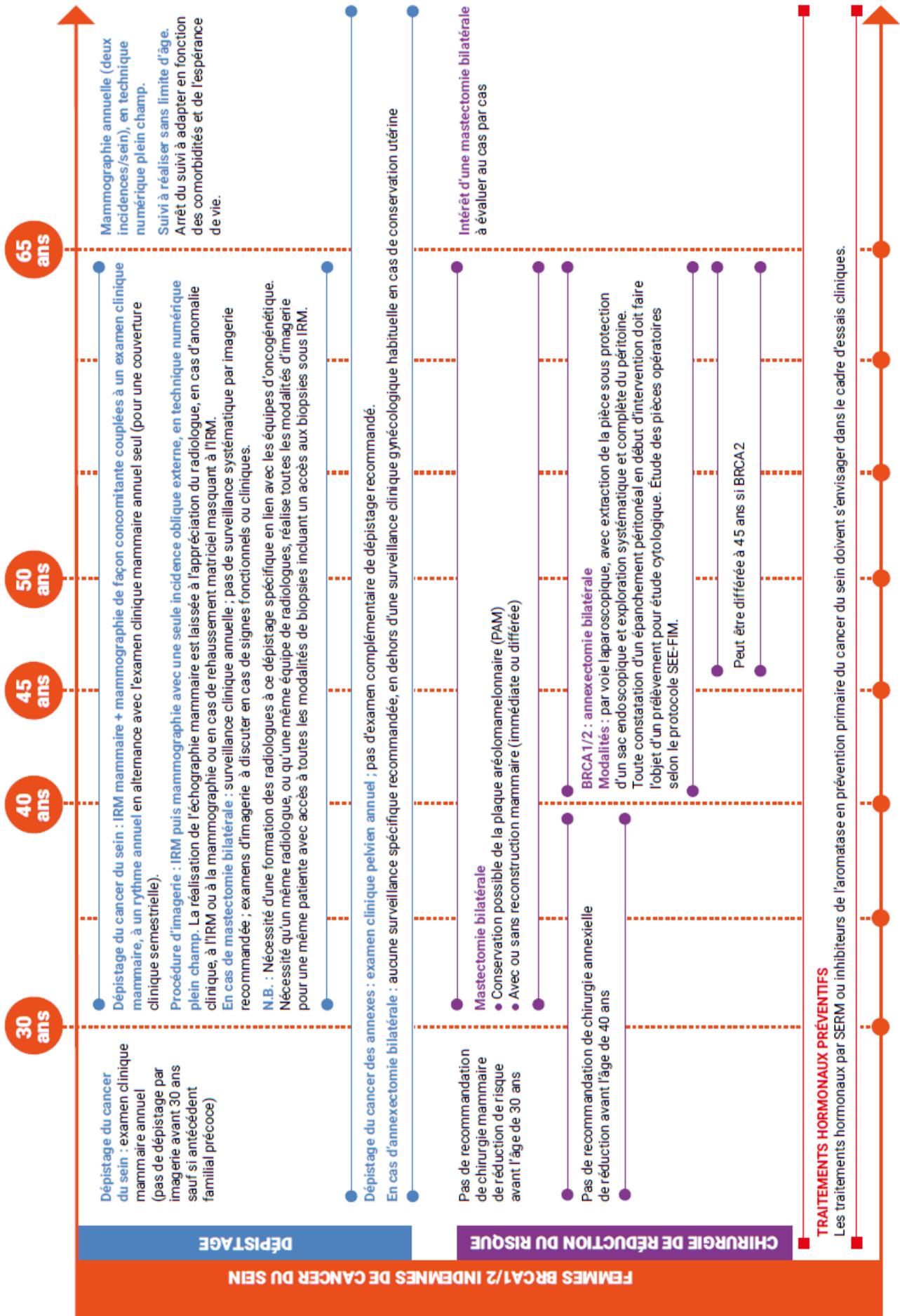
Prénom :

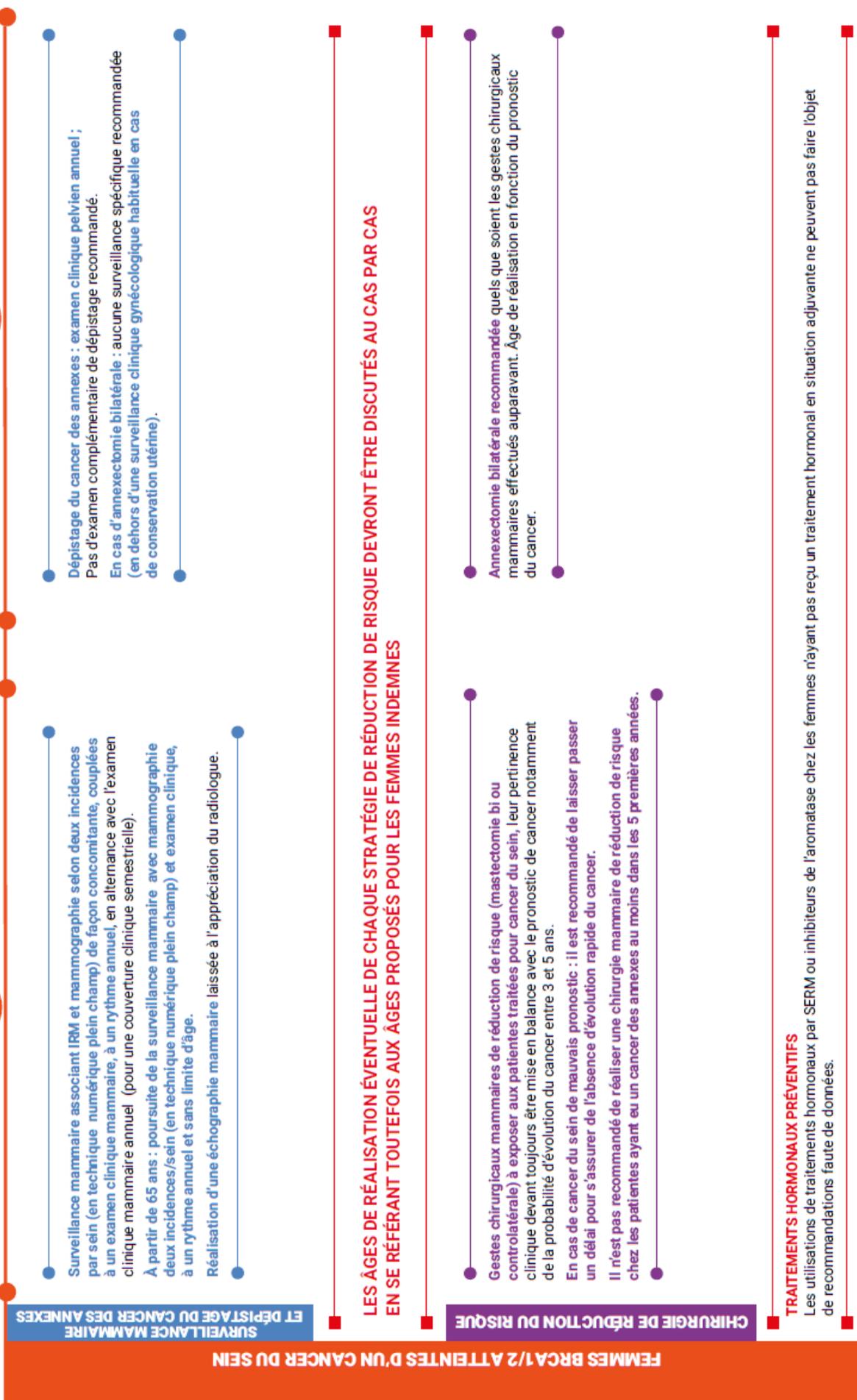
Date de naissance :

Tampon du Gynécologue

| Date de consultation | Examen gynécologique réalisé | Précision sur l'examen réalisé selon le PPS | Examen clinique mammaire réalisé | Prescription imagerie | Evènements éventuels (grossesse, pathologie, chirurgie,...) |
|----------------------|--|---|--|--|---|
| | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> +/- Echographie | |
| | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> +/- Echographie | |
| | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> +/- Echographie | |
| | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> +/- Echographie | |
| | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Mammographie <input type="checkbox"/> +/- Echographie | |

Notes : ...





Annexe 5 : Recommandations pour les autres gènes du panel HBOC

| Variant pathogène sur le gène ⁽¹⁾ : | RECOMMANDATIONS |
|---|--|
| <p>PTEN</p> <p>(syndrome de Cowden) ⁽²⁾</p> | <p>A. Si hypertrophie virginal et mastopathie bénigne précoce</p> <ul style="list-style-type: none"> - dès 20 ans (ou avant si symptomatique): Examen clinique mammaire et IRM mammaire annuellement. <li style="padding-left: 40px;">△ Les mammographies sont à éviter avant 30 ans. - A partir de 30 ans : suivi par imagerie annuelle comme pour le gène BRCA. - Mastectomie de réduction du risque à discuter en RCP avec accompagnement psychologique <p>B. Si mastopathie bénigne mineure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir de 25 ans : examen clinique mammaire et échographie mammaire annuels. <li style="padding-left: 40px;">△ Les mammographies sont à éviter avant 30 ans. - A partir de 30 ans : suivi par imagerie annuelle comme pour le gène BRCA. <ul style="list-style-type: none"> - Une échographie endo-vaginale, avec surveillance de l'endomètre (mesure de l'épaisseur endométriale), des ovaires et des trompes tous les ans à partir de 35-40 ans (Ou 5 ans avant le cancer de l'endomètre le plus jeune dans la famille). - L'hystérectomie (ablation de l'utérus) de réduction du risque peut être envisagée si symptomatique. |
| <p>CDHI</p> | <ul style="list-style-type: none"> • A partir de 20 ans : examen clinique mammaire et aires ganglionnaires annuellement. <li style="padding-left: 40px;">△ Les mammographies sont à éviter avant 30 ans. • A partir de 30 ans : suivi par imagerie annuelle comme pour le gène BRCA. - Mastectomie de réduction du risque à discuter en RCP avec accompagnement psychologique. |
| <p>TP53⁽³⁾</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique mammaire, IRM mammaire et échographie mammaire dès 20 ans (ou avant si symptomatique) et annuellement. <li style="padding-left: 40px;">△ Les mammographies sont contre indiquées à tout âge. - Mastectomie de réduction du risque à discuter en RCP avec accompagnement psychologique. |
| <p>RAD51C et D</p> | <p>Niveau de risque mammaire à évaluer à partir du modèle Canrisk, donné dans la Proposition de Programme Personnalisé de Suivi et selon les recommandations HAS 2014.</p> <hr/> <p>Annexectomie de réduction du risque recommandée à partir de 45 ans</p> |

Attention : d'autres organes à risque sont à surveiller pour les syndromes cités ci-dessus (voir le plan personnalisé de Suivi édité par le programme Genecal).

Références :

- (1) Fiches Panel du Groupe Génétique et Cancer. 2018
- (2) Bubien V, *et al.* High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. J Med Genet 2013 ;50 :255-263
- (3) Frebourg T, *et al.*; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. Eur J Hum Genet. 2020 Oct;28(10):1379-1386

ENGAGEMENT

(à photocopier ou scanner et à renvoyer au programme Genecal)

- Pour l'Alsace : UF6948, Hôpital de Haute-pierre, 1 avenue Molière, 67200 STRASBOURG ou par Fax au 03.88.11.51.10 ou par mail Genecal@chru-strasbourg.fr
- Pour la Lorraine : UF3593, Bât. de Biologie et Biopathologie, CHRU Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY ou par mail Genecal@chru-nancy.fr

Identification du professionnel :

Nom : Adresse professionnelle :

Prénom : CP :

Spécialité : Ville :

Tél : Fax :

E-mail :

N° identification professionnelle :

Domaine(s) d'exercice :

- Gynécologie médicale (suivi) Chirurgie du sein Chirurgie gynécologique

Je soussigné(e)souhaite adhérer au programme GENEAL.

Je déclare accepter les conditions d'engagement citées dans la charte ci-joint. Mon adhésion au programme ne me décharge en rien de mes responsabilités vis-à-vis de mes patients, ni de mes obligations déontologiques.

Je m'engage à transmettre les comptes rendus de consultation et d'examen à la cellule de coordination GENEAL.

J'accepte de faire partie d'une liste de médecin qui pourra être communiquée aux personnes à haut risque de cancer. Je pourrai à tout moment, si je le désire, arrêter ma participation au programme, en le signalant à la structure de coordination. J'en informerai alors mes patients.

Je serai destinataire des Newsletters du programme GENEAL qui me tiendront informé(e) des dernières recommandations en génétique oncologique.

Fait à le.....

Signature du professionnel :

LISTE DES CONSULTATIONS DE GENETIQUE ONCOLOGIQUE EN ALSACE ET EN LORRAINE

BAS RHIN

Hôpital de Hautepierre

UF6948 - Consultations de Génétique Oncologique

1 Avenue Molière
67098 STRASBOURG Cedex

Dr Christine MAUGARD
Dr Morgane BOEDEC
Dr Cynthia DENIS

Conseillers en génétique :
M. Jorel SALOMON
Mme Laurène REBATTU

Secrétariat : 03 88 11 57 85

Institut de cancérologie Strasbourg Europe

Consultations de Génétique Oncologique

17 Rue Albert Calmette
67200 STRASBOURG, France
BP 23025

Dr Cynthia DENIS

Conseillers en génétique :
M. Nicolas TARIS

Secrétariat : 03 68 76 73 06

HAUT RHIN

Hôpital Pasteur

Consultations de Génétique Oncologique

Service d'Hématologie et Oncologie
39 avenue de la Liberté
68024 COLMAR Cedex

Dr Jean-Marc LIMACHER
Dr Emilie HUTT
Dr Christine MAUGARD

Conseillers en génétique :
M. Jorel SALOMON
Mme Laurène REBATTU

Secrétariat : 03 89 12 51 53

Centre Hospitalier E. Muller

Consultations de Génétique

20 avenue du Dr René Laennec
68070 MULHOUSE Cedex

Dr Emmanuelle GINGLINGER
Dr Morgane BOEDEC

Conseiller en génétique :
M. Jean-Philippe COLLIN

Secrétariat : 03 89 64 82 44

MOSELLE

Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville

Service de Génétique

Site de Mercy – Hôpital Femme, mère,
enfant
1 allée du Château – CS45001
57085 METZ Cedex 03

Dr Elisabeth LUPORSI
Dr Viorica CIORNA

Conseillers en génétique :
Mme Florence ROUSSELET
M. Adrien BILLON

Secrétariat : 03 87 34 51 35

Site de Thionville
1-3 rue du Frescaty
57100 THIONVILLE

Dr Elisabeth LUPORSI

Conseillers en génétique :
Mme Florence ROUSSELET
M. Adrien BILLON

Secrétariat : 03 82 55 83 35

Centre Hospitalier de Sarrebourg

Service de Génétique

25 Avenue du Général de Gaulle
57400 SARREBOURG

Dr Elisabeth LUPORSI

Conseillers en génétique :
Mme Florence ROUSSELET
M. Adrien BILLON

Secrétariat : 03 87 23 24 80

MEURTHE ET MOSELLE

Centre Hospitalier Universitaire

Consultations de Génétique Oncologique

Rue du Morvan
54511 VANDOEUVRE LES NANCY

Dr Jean-Marie RAVEL
Dr Ludovic MANSUY
Dr Marie MULLER

Conseillères en génétique :
Mme Axelle RIVIERE
Mme Mélanie CLOTEAU
Mme Léa ABED

Secrétariat : 03 83 15 36 22

Institut de Cancérologie de Lorraine

Consultations de Génétique Oncologique

6 avenue de Bourgogne
54511 VANDOEUVRE LES NANCY

Dr Pierre LEHAIR
Dr Yolanda FERNANDEZ

Conseillères en génétique :
Mme Dominique SAINT-DIZIER
Mme Chloé VIOLIN

Secrétariat : 03 83 59 85 42