



HAL
open science

Quelles évolutions des pratiques oncogénétiques à la suite de l'élargissement des indications d'analyses BRCA1/2 constitutionnelles à visée thérapeutique ?

Mathieu Gontard

► **To cite this version:**

Mathieu Gontard. Quelles évolutions des pratiques oncogénétiques à la suite de l'élargissement des indications d'analyses BRCA1/2 constitutionnelles à visée thérapeutique ?. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04526169

HAL Id: dumas-04526169

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04526169>

Submitted on 29 Mar 2024

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**QUELLES ÉVOLUTIONS DES PRATIQUES ONCOGÉNÉTIQUES À LA SUITE DE
L'ÉLARGISSEMENT DES INDICATIONS D'ANALYSES *BRCA1/2*
CONSTITUTIONNELLES À VISÉE THÉRAPEUTIQUE ?**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 08/03/2024

Par M. Mathieu GONTARD

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Benoît BUSSE

Membres :

M. le Pr Pascal PUJOL (directeur de thèse)

M. le Dr Jean BRETON (tuteur universitaire)

Mme le Dr Natacha DENIS

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

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Émérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Émérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dédicaces

Je dédie cette thèse à la mémoire de Simon et de Jérôme. Vous nous manquez terriblement et vous me manquerez particulièrement lors de cette soutenance de thèse. On continuera à penser très fort à vous dans tous les bons moments de nos vies. On vous aime.

Remerciements

Je souhaite remercier toutes celles et ceux qui ont contribué, directement ou indirectement, à la réalisation de cette thèse.

À mon jury de thèse

Je tiens à remercier chaleureusement le **Pr Pascal Pujol**, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier chef du service d'oncogénétique du CHU de Montpellier, de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Au-delà du partage de votre expertise et de votre accompagnement dans la rédaction de cette thèse, la création de la SFMPP et l'invitation de notre association étudiante à sa première édition ont contribué à nourrir mon intérêt croissant pour cette thématique. Votre approche de la médecine personnalisée orientée vers le bénéfice des patients a été une source d'inspiration essentielle à ce travail et plus largement à mon propre exercice professionnel.

Un très grand merci au **Dr Jean Breton**, Maître de Conférences à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, pour son accompagnement dans la rédaction de cette thèse et son implication en tant que tuteur universitaire. Votre expertise dans le domaine du diagnostic *in vitro*, votre disponibilité et vos suggestions m'ont permis d'améliorer considérablement ce travail. Merci également pour l'accompagnement constant et bienveillant dont vous avez fait preuve au cours de nos études et notamment lors de la création de notre association.

Je souhaite remercier le **Pr Benoît Busser**, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier à l'UFR de Pharmacie de Grenoble, pour son intérêt porté à ce travail et pour avoir accepté de présider mon jury. Votre expertise en oncologie apporte un regard complémentaire à ce travail.

Un très grand merci également au **Dr Natacha Denis**, Praticien Hospitalier au CHU Grenoble Alpes, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Votre vision et expérience d'oncologue clinique sont précieuses pour appréhender ce sujet qui a considérablement évolué ces dernières années et témoigner de l'expérience des patients concernés.

À ceux qui ont contribué à ce travail

Je veux ici remercier également tous les professionnels qui m'ont apporté leur expertise et leur aide sous différentes formes lors de la rédaction de ce travail. Un grand merci notamment aux Pr Antoinette Lemoine, Pr Jean-Louis Mandel, Dr Sylviane Olschwang, Dr

Sophie Frank et Pr Dominique Stoppa-Lyonnet. Merci également à tous mes collègues, notamment Antoine Rousselin, ainsi qu'à tous les professionnels impliqués dans le diagnostic en oncologie avec lesquels j'ai eu la chance d'échanger ces dernières années et qui ont développé ma curiosité et mes connaissances sur cette thématique. Enfin, je souhaite remercier tout particulièrement les Pr Alexandre Harlé, Dr Etienne Muller et Dr Antoine de Pauw pour leur disponibilité et leurs suggestions pertinentes sur certaines parties de cette thèse.

À ma famille et mes amis

Je ne pourrai jamais assez remercier **mes parents** pour l'éducation qu'ils nous ont transmise. Merci du fond du cœur de nous avoir appris à profiter au maximum de la vie et à cultiver le bonheur. Merci pour votre soutien sans faille à tout ce que nous avons entrepris, qu'il s'agisse d'activités sportives ou d'études. Vous pouvez être fiers de la Gontard&Cie que vous avez créée !

Merci également à ma grande **sœur** et mon grand **frère** pour leur soutien et leur amour depuis 32 ans. Grandir à vos côtés a été une chance inestimable et je suis très reconnaissant de pouvoir continuer à vous voir vous épanouir avec vos familles magnifiques.

Je tiens également à remercier le reste de **ma famille**, et notamment mes merveilleuses nièces et mon merveilleux neveu, qui contribuent à mon bonheur au quotidien. Un merci spécial à mes grands-parents Arlette et René avec qui j'ai réalisé ma première collocation durant une grande partie de mes études : à jamais la meilleure !

Un immense merci à tous **mes amis** sans qui ma vie n'aurait pas la même saveur. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été là dans tous les bons et les mauvais moments. Vous êtes ma plus grande richesse et j'ai hâte de continuer à vivre à vos côtés.

Enfin, un merci tout particulier à toi **Lara**, pour ton soutien indéfectible au cours de la rédaction de cette thèse. Ta présence, tes encouragements et ton amour ont été mes plus grandes motivations. Merci d'avoir été là à chaque étape, en faisant preuve d'une patience infinie et en apportant ton concours à la relecture et à l'amélioration de cette thèse. Je me sens extrêmement chanceux de partager ma vie avec une personne aussi exceptionnelle que toi et suis impatient de découvrir toutes les aventures que la vie nous réserve. Je t'aime de tout mon cœur.

« Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre. C'est maintenant le moment de comprendre davantage, afin de craindre moins. » - **Marie Skłodowska-Curie**

TABLE DES MATIERES

Dédicaces	5
Remerciements	6
Liste des figures	11
Liste des tableaux	14
Liste des annexes	15
Liste des abréviations	16
Glossaire	18
Introduction	21
I. Intérêt de la recherche des mutations <i>BRCA1/2</i>	22
A) Mutations des gènes <i>BRCA1/2</i>	22
1) Description et fonction des gènes <i>BRCA1/2</i>	22
2) Origine et classification des mutations	24
3) Conséquence des mutations <i>BRCA1/2</i>	28
B) Prédispositions génétiques au cancer	30
1) Augmentation du risque de cancer	30
2) Dépistage précoce et surveillance	31
3) Stratégie de réduction de risque	33
4) Implications familiales	38
C) Implications cliniques	40
1) Inhibiteurs de PARP	40
2) Sels de platine	51
3) Personnalisation de l'acte chirurgical	54
II. Organisation classique des analyses <i>BRCA1/2</i> constitutionnelles et enjeux	56
A) Dispositif national d'oncogénétique	56
1) Organisation générale	56
2) Consultations d'oncogénétique	59
3) Laboratoires de génétique	70

B) Dispositions légales	91
1) Référentiels et encadrement.....	91
2) Information et consentement des patients.....	92
3) Communication des résultats.....	94
C) Recommandations existantes	95
1) Institut National du Cancer.....	95
2) Société Française de Médecine Prédicative et Personnalisée.....	99
3) Autres recommandations d'analyses <i>BRCA1/2</i> à visée thérapeutique.....	102
D) Enjeux liés à l'élargissement des indications	104
1) Augmentation de l'activité.....	104
2) Contraintes sur la réalisation des tests.....	106
3) Interdisciplinarité.....	109
III. Alternatives organisationnelles _____	111
A) Circuits d'oncogénétique	111
1) Procédures accélérées.....	111
2) Analyses tumorales à visée constitutionnelle.....	113
3) <i>Mainstreaming</i>	117
4) Synthèse.....	122
B) Optimisation des consultations d'oncogénétique	123
1) Consultations de groupe.....	123
2) Consultations à distance.....	124
C) Place des conseillers en génétique	128
D) Perspectives	132
1) Nouvelles approches pour accéder aux analyses <i>gBRCA1/2</i>	132
2) Identification des patients à forte probabilité d'être porteurs.....	139
IV. Discussion _____	142
Conclusion _____	148
Bibliographie _____	150
Annexes _____	187
Serment de Galien _____	199

Liste des figures

<i>Figure 1 : localisation et représentation des exons des gènes BRCA1 et BRCA2.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 2 : représentation simplifiée du mécanisme de la recombinaison homologue.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 3 : représentation des allèles sauvages mutés (en rouge) et sauvages (en vert) entre un individu « sain » et un individu « muté » au niveau constitutionnel (A) ou somatique (B).</i>	<i>27</i>
<i>Figure 4 : illustration de l'application de l'hypothèse de Knudson dans un contexte de mutation gBRCA</i>	<i>28</i>
<i>Figure 5 : illustration de l'application de l'hypothèse de Knudson dans un contexte de mutation sBRCA.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 6 : proportion de mutations BRCA1/2 mono vs bi-allélique en fonction du type de cancer</i>	<i>30</i>
<i>Figure 7 : estimation des risques cumulés de cancer du sein (A) et de l'ovaire (B) chez les individus porteurs de mutations BRCA 1 (bleu) et BRCA2 (orange)</i>	<i>30</i>
<i>Figure 8 : survie globale chez les porteurs de mutations gBRCA1/2 ayant développé un cancer du sein et qui ont appris leur statut gBRCA1/2 avant (en noir) ou après (en orange) le diagnostic de leur cancer</i>	<i>32</i>
<i>Figure 9 : mécanisme d'action général des inhibiteurs de PARP.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 10 : évolution des cancers concernés par une indication d'inhibiteur de PARP remboursée en France</i>	<i>43</i>
<i>Figure 11 : survie sans progression (mois) de l'étude SOLO-1 dans le groupe olaparib (bleu) et contrôle (rouge).....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 12 : survie globale (mois) de l'étude SOLO-1 dans le groupe Olaparib (bleu) et contrôle (rouge) après 7 ans de suivi</i>	<i>45</i>
<i>Figure 13 : survie sans progression (mois) de l'étude EMBRACA dans le groupe talazoparib (bleu) et contrôle (rouge).....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 14 : survie sans progression (mois) de l'étude POLO dans le groupe Olaparib (violet) et contrôle (gris)</i>	<i>48</i>
<i>Figure 15 : survie sans maladie invasive (mois) de l'étude OlympiA dans le groupe Olaparib (jaune) et contrôle (bleu).....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 16 : survie globale (mois) de l'étude OlympiA dans le groupe Olaparib (jaune) et contrôle (bleu).....</i>	<i>50</i>

<i>Figure 17 : représentation des différents dommages à l'ADN causés par les sels de platine</i>	52
<i>Figure 18 : parcours global des cas index et apparentés en oncogénétique</i>	56
<i>Figure 19 : représentation synthétique d'une recherche de mutation constitutionnelle classique</i>	57
<i>Figure 20 : représentation synthétique d'une recherche de mutation tumorale classique</i>	58
<i>Figure 21 : répartition des sites de consultations d'oncogénétique (2020)</i>	59
<i>Figure 22 : proportion de consultations d'oncogénétique à destination des cas index ou de leurs apparentés</i>	60
<i>Figure 23 : calcul du score d'Eisinger ou score INSERM</i>	62
<i>Figure 24 : exemple d'un arbre généalogique à visée oncogénétique</i>	64
<i>Figure 25 : interface en ligne de l'outil CanRisk basé sur le modèle BOADICEA v6</i>	66
<i>Figure 26 : exemple de résultats du score BOADICEA sur l'outil CanRisk</i>	67
<i>Figure 27 : processus général de réalisation d'une analyse NGS au sein d'un laboratoire d'oncogénétique</i>	71
<i>Figure 28 : composition générale d'un fragment de librairie</i>	72
<i>Figure 29 : représentation simplifiée du processus d'enrichissement selon la méthode amplicon (à gauche) ou capture (à droite)</i>	73
<i>Figure 30 : principe du séquençage par détection de photons</i>	75
<i>Figure 31 : principe du séquençage par détection de protons</i>	76
<i>Figure 32 : processus général d'une analyse bio-informatique</i>	76
<i>Figure 33 : combinaisons d'arguments permettant de classifier un variant</i>	79
<i>Figure 34 : synthèse des principales différences entre analyses constitutionnelles et tumorales</i>	86
<i>Figure 35 : place du RIHN au sein des mécanismes de soutien à l'innovation</i>	89
<i>Figure 36 : synthèse du fonctionnement du RIHN</i>	90
<i>Figure 37 : parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA1/2 constitutionnelle</i>	98
<i>Figure 38 : évolution du nombre de consultations d'oncogénétique (totales ou liées à BRCA1/2) de 2013 à 2019 (rapports annuels de l'INCa sur cette période)</i>	104
<i>Figure 39 : évolution du nombre d'analyses BRCA1/2 constitutionnelles réalisées chez des cas index de 2013 à 2019 (rapports annuels de l'INCa sur cette période)</i>	105

<i>Figure 40 : estimation de l'évolution des populations de patients éligibles à une analyse BRCA1/2 en vue de la prescription d'un inhibiteur de PARP au cours du temps.....</i>	<i>106</i>
<i>Figure 41 : évolution du nombre d'ETP d'onco-généticien et de conseillers en génétique comparé à celle du nombre de consultations d'oncogénétique sur la période 2013-2019</i>	<i>107</i>
<i>Figure 42 : délais d'obtention des résultats gBRCA1/2 chez des cas index</i>	<i>108</i>
<i>Figure 43 : délais de réalisation des tests gBRCA1/2 sur la période 2013-2019</i>	<i>112</i>
<i>Figure 44 : représentation générale d'un circuit basé sur une analyse tumorale à visée constitutionnelle</i>	<i>114</i>
<i>Figure 45 : représentation générale d'un circuit basé sur la délégation de prescription d'analyse constitutionnelle à un clinicien.....</i>	<i>118</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : classification des variants selon leur degré de pathogénicité estimé</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 2 : répartition retrouvée entre mutations gBRCA1/2 et sBRCA1/2 en fonction du type de cancer.....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 3 : présentation des principaux inhibiteurs de PARP disponibles</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 4 : synthèse des principales indications d’inhibiteurs de PARP associées à des mutations BRCA1/2</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 5 : principales chimiothérapies à base de sels de platine utilisées dans des cancers associés aux mutations BRCA1/2</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 6 : critères d’adressage en oncogénétique du référentiel SENORIF</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 7 : grille de calcul du score de Manchester.....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 8 : comparaison des méthodes amplicon et capture (124,127,128).....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 9 : exemples d’arguments nomenclaturés en fonction de leur degré de pathogénicité.....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 10 : exemples d’outils utilisables pour l’interprétation des variants gBRCA1/2 ...</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 11 : actes RIHN utilisés dans le domaine de l’oncologie en 2023.....</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 12 : critères personnels ou familiaux fortement évocateurs d’une prédisposition au cancer</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 13 : critères personnels ou familiaux modérément évocateurs d’une prédisposition au cancer.....</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 14 : population pour lesquelles une recherche de mutations BRCA1/2 est recommandée parmi une sélection de référentiels nationaux ou internationaux.....</i>	<i>103</i>
<i>Tableau 15 : sélection d’études ayant évalué des approches d’oncogénétique basées sur le mainstreaming.....</i>	<i>119</i>
<i>Tableau 16 : synthèse des principaux avantages et inconvénients des différents circuits d’oncogénétique</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 17 : études évaluant des approches d’oncogénétique reposant sur des supports digitalisés.....</i>	<i>133</i>

Liste des annexes

<i>Annexe 1 : recommandations de surveillance mammaire et de stratégies de réduction de risque chez les femmes porteuses de mutations gBRCA1/2 indemnes ou atteintes d'un cancer du sein</i>	<i>187</i>
<i>Annexe 2 : recommandations de surveillance et de stratégies de réduction de risque chez les femmes porteuses de mutations constitutionnelles des gènes du panel HBOC – GGC</i>	<i>188</i>
<i>Annexe 3 : exemple de questionnaire d'onco-génétique</i>	<i>189</i>
<i>Annexe 4 : exemples de formulaires de demande d'analyse d'oncogénétique constitutionnelle</i>	<i>190</i>
<i>Annexe 5 : principe du séquençage par synthèse et détection de photons – Approche ...</i>	<i>191</i>
<i>Annexe 6 : arguments considérés pour l'interprétation des variant selon recommandations NGS-Diag</i>	<i>192</i>
<i>Annexe 7 : exemple de compte-rendu d'analyse constitutionnelle positive des gènes BRCA1/2.....</i>	<i>194</i>
<i>Annexe 8 : note d'information du GGC pour une analyse tumorale BRCA1/2</i>	<i>195</i>
<i>Annexe 9 : exemple de consentement écrit en vue d'une analyse constitutionnelle</i>	<i>197</i>
<i>Annexe 10 : parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA1/2 constitutionnelle et/ou tumorale</i>	<i>198</i>

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANPGM : Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BER : *Base Excision Repair*

BRCA1/2m : mutation pathogène du gène BRCA1 ou BRCA2

CEPS : Comité économique des produits de santé

CHU : Centre hospitalier universitaire

CRLCC : Centre régional de lutte contre le cancer

CS : Cancer du sein

CSP : Code de la Santé Publique

COFRAC : Comité français d'accréditation

DGOS : Direction Générale de l'offre de soin

DPI : Dépistage préimplantatoire

DPN : Dépistage prénatal

EGFR : *Epithelial Growth Factor Receptor*

EMA : European Medicines Agency – Agence Européenne du Médicament

ETP : Equivalent temps plein

FFPE : *Formalin-Fixed Paraffin-Embedded*

FIV : Fécondation *in vitro*

gBRCA1/2m : mutation pathogène des gènes BRCA1 ou BRCA d'origine constitutionnelle

GGC : Groupe Génétique et Cancer

HAS : Haute Autorité de santé

HBOC : *Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome* – Syndrome sein-ovaire

HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*

HR : Hazard ratio

gHRRm : *Homologous recombination repair mutation* - Mutation pathogène d'un gène impliqué dans la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %

IMG : Interruption médicale de grossesse

INCa : Institut National du Cancer

LOH : *Loss of heterozygosity* – Perte d'hétérozygotie

MLPA : *Multiplex Ligation-dependent Probe*

NGS : *Next Generation Sequencing* – Séquençage de nouvelle génération (2^{ème} ou 3^{ème})

NIH : *National Institute of Health*

PFMG 2025 : Plan France Médecine Génomique 2025

PSA : *Prostate Specific Antigen*

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RH : Recombinaison homologue

RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature

sBRCA1/2 : mutation pathogène des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* d'origine somatique

SERM : *Selective estrogen receptor modulators* - Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes

tBRCA1/2 : mutation pathogène des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* retrouvée dans une tumeur (sans préjuger de son origine constitutionnelle ou somatique)

VSI : variant de signification incertaine (*VUS - Variant of uncertain significance* en anglais)

Glossaire

Annexectomie : intervention chirurgicale visant à retirer les ovaires et les trompes de Fallope.

Apparenté : individu qui présente un risque d'être porteur d'une mutation génétique qui a été identifiée chez un cas index avec lequel il entretient un lien de parenté.

Autonomie (d'un patient) : capacité d'un patient à prendre des décisions libres et éclairées concernant ses soins (par exemple le choix de la réalisation d'une analyse génétique) en fonction de ses propres valeurs et préférences.

Cas index : individu, souvent atteint d'un cancer, qui présente la plus forte probabilité d'être porteur d'une mutation génétique d'origine constitutionnelle au sein d'une famille.

Intelligence artificielle : ensemble de procédés informatiques permettant d'imiter (voire de surpasser) certaines capacités de l'intelligence humaine pour résoudre des problèmes ou réaliser des tâches diverses.

Cancer du sein ER positif/négatif : cancer du sein dont les cellules expriment/n'expriment pas de récepteurs à œstrogènes.

Cancer triple négatif : cancer du sein dont les cellules n'expriment ni de récepteurs hormonaux, ni de récepteur HER2.

Cancer du sein RH+ : cancer du sein dont les cellules expriment des récepteurs hormonaux.

COVID-19 : maladie principalement respiratoire causée par le coronavirus SARS-CoV-2, caractérisée par des symptômes tels que la fièvre, la toux et la difficulté respiratoire, ayant déclenché une pandémie mondiale à partir de fin 2019 ainsi que des confinements sanitaires plus ou moins importants en France à partir de 2020.

Effet fondateur : phénomène génétique qui se produit au sein de populations isolées (géographiquement ou bien du fait d'une migration au sein d'une nouvelle population) dans lesquelles des mutations génétiques constitutionnelles peuvent se transmettre, entraînant une surreprésentation de celles-ci.

Génétique constitutionnelle : sous-ensemble de la génétique s'intéressant à l'étude des caractéristiques génétiques héritées des individus (présentes dans toutes les cellules d'un individu, héritées de ses parents) .

Génétique somatique : sous-ensemble de la génétique s'intéressant à l'étude des caractéristiques génétiques acquises par des cellules non germinales d'un individu (présentes uniquement dans certaines cellules, issues notamment d'altérations de l'ADN non réparées) .

Mastectomie : intervention chirurgicale visant à retirer un ou les deux seins d'un individu.

Médecine personnalisée : en oncologie, approche médicale visant à adapter les traitements et les interventions médicales d'un individu en fonction notamment de son patrimoine génétique et des altérations moléculaires présentes dans sa tumeur afin d'améliorer l'efficacité du soin et/ou de réduire les effets indésirables.

Pénétrance : proportion d'individus portant une même mutation qui manifeste effectivement le phénotype associé à cette mutation. En oncogénétique, une pénétrance complète signifie que tous les porteurs de la mutation développeront un cancer, tandis qu'une pénétrance incomplète indique que certains porteurs de la mutation peuvent rester indemne de la maladie tout au long de leur vie.

Prédisposition monogénique : en oncogénétique, fait référence à une prédisposition au cancer liée à l'inactivation d'un seul gène. Elle est généralement transmise à la descendance selon un modèle d'hérédité mendélien.

Prédisposition polygénique : en oncogénétique, fait référence à une prédisposition au cancer liée à l'inactivation de plusieurs gènes. Cette dernière peut être associée à des facteurs environnementaux. Elle est généralement plus complexe à déterminer qu'une prédisposition monogénique.

Présentiel (en) : se dit d'une consultation médicale où le patient se trouve au même endroit que l'équipe médicale lors de celle-ci.

Prévention primaire du cancer : ensemble des actes visant à réduire le risque d'apparition d'un cancer chez un individu.

Prévention tertiaire du cancer : ensemble des actes visant à réduire le risque de rechute d'un cancer chez un individu ainsi que les conséquences négatives du premier cancer.

Porteur sain : en oncogénétique, individu porteur d'une mutation génétique associée à une prédisposition au cancer mais qui n'en a pas encore développé. Il peut cependant transmettre cette mutation à sa descendance.

Séquençage de l'ADN : processus visant à déterminer l'ordre précis des nucléotides dans une molécule d'ADN. Il peut être réalisé à l'aide de plusieurs types de technologies tel que le séquençage de nouvelle génération (NGS) ou la méthode de séquençage de Sanger, qui diffèrent par leur vitesse, leur coût et leur capacité de séquençage.

Syndrome sein-ovaire : également appelé syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire, il s'agit d'une prédisposition génétique au cancer liée à l'inactivation constitutionnelle de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Les individus concernés présentent un risque accru de développer certains cancers tels que le cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas par rapport à la population générale.

Thérapie ciblée : médicament qui vise spécifiquement les cellules cancéreuses porteuses de certaines caractéristiques, permettant une approche plus précise et généralement moins toxique pour les cellules saines qu'une chimiothérapie classique.

Introduction

Les révolutions technologiques et scientifiques des dernières années ont considérablement développé le domaine de la médecine personnalisée en oncologie. Cette approche médicale, visant à adapter les traitements et les interventions médicales d'un individu en fonction notamment de son patrimoine génétique et des altérations moléculaires présentes dans sa tumeur, a redessiné la prise en charge de nombreux cancers.

Les mutations des gènes *BRCA1/2* et le syndrome de prédisposition au cancer auxquelles elles sont liées sont un exemple caractéristique de cette nouvelle approche clinique. Après avoir montré un bénéfice dans la prévention du cancer chez les femmes porteuses de ces mutations, la connaissance du statut mutationnel des gènes *BRCA1/2* permet aujourd'hui de donner accès à une nouvelle génération de thérapies ciblées, les inhibiteurs de PARP, qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses présentant une déficience de ces gènes. Leur développement dans différents types de cancers a engendré une augmentation significative des demandes de recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles.

Si le développement concomitant des capacités de séquençage a permis d'absorber jusqu'à les demandes d'analyses d'un point de vue technique, les moyens humains au sein des équipes d'oncogénétique n'ont pas évolué de la même façon et certains lieux de consultations d'oncogénétique arrivent aujourd'hui à saturation. Cela peut impacter les délais avec lesquels les patients reçoivent leurs résultats d'analyses *BRCA1/2*, pouvant entraîner des conséquences sur leur prise en charge. Cette problématique peut également conduire à limiter la population de patients pour lesquels ces analyses sont proposées, afin de diminuer leur nombre.

Après avoir rappelé l'intérêt de la recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles et son organisation en France, ce travail vise à présenter les alternatives organisationnelles développées en oncogénétique pour faire face à l'augmentation de la demande. Il présente également les grandes perspectives qui pourraient faire évoluer la recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles. Il met en avant les expérimentations et recherches d'équipes françaises, particulièrement expertes dans ce domaine, mais offre également une perspective sur des pratiques réalisées à l'étranger.

I. Intérêt de la recherche des mutations *BRCA1/2*

A) Mutations des gènes *BRCA1/2*

1) Description et fonction des gènes *BRCA1/2*

Description

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont été localisés puis décrits au cours des années 1990 (1). Le gène *BRCA1* est localisé sur le chromosome 17 (17q21.31). Il est composé de 23 exons codant un transcrit d'environ 7kb (kilo paires de base). La protéine traduite est composée de 1863 acides aminés. Le gène *BRCA2* est localisé sur le chromosome 13 (13q13.1). Il est composé de 27 exons codant un transcrit d'environ 12kb. La protéine traduite est composée de 3412 acides aminés.

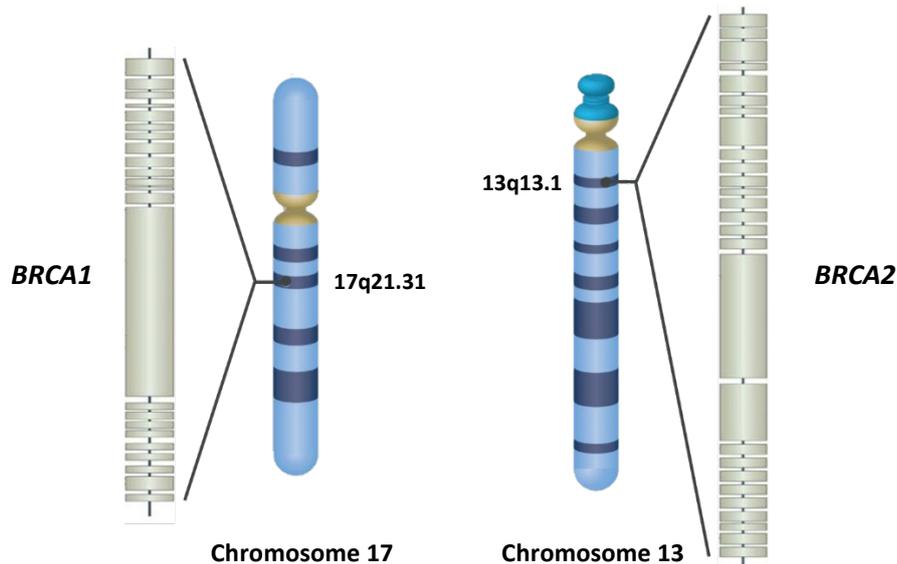


Figure 1 : localisation et représentation des exons des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, adapté de (2-4)

Fonction

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs. Les protéines qu'ils codent ont différentes fonctions participant à la régulation du cycle cellulaire. Elles jouent notamment un rôle essentiel dans la voie de la réparation de l'ADN par recombinaison homologe (RH), mécanisme clé pour le maintien de l'intégrité du génome. Il s'agit d'une importante voie de réparation des cassures double brin de l'ADN qui se produisent dans toutes les cellules via des processus physiologiques (par exemple au cours de la méiose) ou à la suite d'agressions de l'ADN (comme les radiations ionisantes ou les cassures simple brin non réparées) (5,6). Ces cassures étant les plus dangereuses pour le maintien de

l'intégrité du génome leur réparation est particulièrement importante. Comme mentionné ci-après, d'autres voies de réparation des cassures d'ADN existent. Cependant, tous les mécanismes impliqués n'ont pas encore été entièrement élucidés.

Recombinaison homologue

Ce mécanisme de réparation fait intervenir de nombreuses autres protéines telles que RAD51C et RAD51D. Il utilise la séquence homologue de la chromatide sœur non altérée pour réparer la cassure, ce qui permet d'obtenir un résultat très fidèle (7). Cependant elle ne s'opère qu'en phases S ou G2 du cycle cellulaire, moments où l'ADN est à l'état de double brin.

De manière simplifiée la réparation de l'ADN par recombinaison homologue s'effectue en trois grandes étapes :

- La **première étape** consiste à repérer la cassure double brin grâce au complexe MRN qui se lie aux extrémités de l'ADN altéré. Une résection 5' - 3' est effectuée des deux côtés de la cassure afin de créer des fragments 3' simple brin libres qui sont hydroxylés par d'autres enzymes. Cette étape fait notamment intervenir les protéines ATM, BRCA1 et γ H2AX. L'ADN simple brin est stabilisé par la fixation de la protéine RPA.
- La **seconde étape** consiste en la fixation de la protéine RAD51 au niveau des brins réséqués afin de former un filament présynaptique capable d'initier une recherche méthodique de la chromatide sœur (8) qui servira de matrice à la réparation de l'ADN. Le recrutement de RAD51 fait notamment intervenir BRCA1, PALB2 et BRCA2.

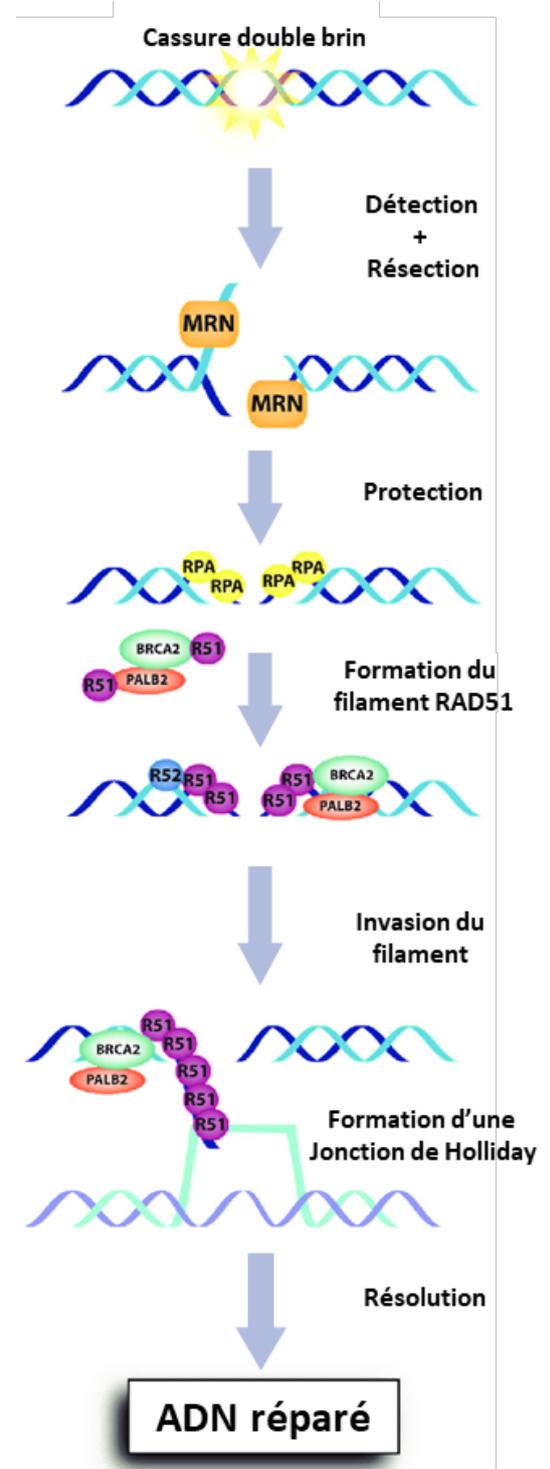


Figure 2 : représentation simplifiée du mécanisme de la recombinaison homologue, adapté de (9)

- La **dernière étape** consiste en l'invasion du filament présynaptique au niveau de la séquence homologue de la chromatide sœur. L'ADN est ensuite synthétisé en utilisant le brin complémentaire comme matrice et le brin envahissant comme amorce. Le brin d'ADN nouvellement synthétisé est alors déplacé du lieu de réplication et relié à l'extrémité 3' cassée de l'autre côté de la cassure (9).

2) Origine et classification des mutations

Diversité des variants

Les séquences des gènes *BRCA1* et *BRCA2* varient légèrement d'un individu à l'autre, on parle de variants.

Cette diversité, qui se manifeste par des séquences nucléotidiques légèrement différentes d'un individu à l'autre ou d'une cellule à l'autre, résulte de mécanismes à la fois endogènes et exogènes tels que :

- Le brassage génétique issu de la méiose et de la fécondation,
- Les erreurs de réplication de l'ADN,
- Les rayonnements ionisants.

Comme développé ci-après, l'utilisation d'un génome dit « de référence » permet de mettre en évidence les éléments de diversité du gène considéré.

Classification

Les variants des gènes *BRCA1/2* peuvent être classifiés selon différentes caractéristiques.

Types d'altérations

Ils peuvent être classifiés dans trois grandes familles en fonction du type d'altération rencontré au niveau de la séquence du gène :

- Les **substitutions nucléotidiques** : remplacement d'un nucléotide par un autre.
 - Non-sens : remplacement du codon par un codon stop,
 - Faux-sens : remplacement du codon par un codon codant un nouvel acide aminé,
 - Même-sens / « silencieuse » : remplacement du codon par un codon codant un acide aminé identique.

- Les **insertions / délétions** : ajout ou perte d'un ou plusieurs nucléotides.
 - Si ajout / délétion d'un nombre de nucléotide multiple de 3 : ajout ou retrait d'un ou plusieurs acides aminés,
 - Si ajout / délétion d'un nombre de nucléotide non multiple de 3 : décalage du cadre de lecture, modification de la séquence d'acides aminés et apparition précoce d'un codon stop.
- Les **grands réarrangements** : ajouts, délétions, inversions, duplications ou translocations de séquences de grande taille.

Pathogénicité

Les variants des gènes *BRCA1/2* peuvent être classifiés en fonction de leur impact sur la fonctionnalité de la protéine codée. En fonction du type de variation nucléotidique et de sa position sur le gène, la protéine codée peut être fonctionnelle, partiellement fonctionnelle ou non fonctionnelle (on parle alors de perte de fonction). L'objectif de l'analyse des variants génétiques est de déterminer la fonctionnalité de la protéine qu'ils produisent et, par conséquent, leur niveau de pathogénicité. Les variants d'un gène n'impliquant pas d'altération de la protéine codée sont considérés comme des polymorphismes. L'allèle porteur de ce variant est appelé « sauvage ». A l'inverse, les variants d'un gène entraînant une perte de fonction de la protéine codée sont considérés comme des mutations pathogènes. On distingue ainsi communément cinq catégories de variants selon leur niveau de pathogénicité :

Classe	Dénomination	Probabilité d'être pathogène
1	Variant bénin	< 1%
2	Variant probablement bénin	≥ 1% et < 5%
3	Variant de signification incertaine (VSI)	≥ 5% et < 95%
4	Variant probablement pathogène	≥ 95% et ≤ 99%
5	Variant pathogène	> 99%

Tableau 1 : classification des variants selon leur degré de pathogénicité estimé (10)

Les variants des gènes *BRCA1/2* dont on considère qu'ils entraînent une perte de fonction des protéines *BRCA1/2* sont les variants de classe 4 et 5 ¹.

¹ Dans la suite de ce travail les variants de classe 4 et 5 des gènes *BRCA1/2* seront dénommés « mutations des gènes *BRCA1/2* ».

Le type d'altération retrouvée dans le variant ne préjuge pas toujours de son degré de pathogénicité :

- si une mutation **non-sens** impliquant l'apparition d'un codon stop très prématuré est souvent considérée pathogène (la protéine codée étant très fortement tronquée), il n'en est pas de même pour d'autres mutations non-sens qui impacteraient des parties terminales de la protéine (ces dernières pouvant se révéler non pathogènes).
- des mutations **même-sens**, alors même qu'elles codent pour un même acide aminé, peuvent être pathogènes. En effet, le changement de codon peut modifier l'encombrement stérique de la séquence du gène ou avoir un impact sur le processus d'épissage.
- des **grands réarrangements** affectant des exons non essentiels au fonctionnement de la protéine peuvent également être considérés comme non pathogènes.

De plus, et contrairement à d'autres gènes associés au cancer tels qu'*EGFR*, il n'existe pas de mutations « *hotspot* » (site d'une séquence d'ADN où seraient concentrées les mutations). Dans le cas des gènes *BRCA1/2*, des mutations pathogènes peuvent apparaître tout au long de leurs séquences, qu'elles soient exoniques ou introniques. A titre d'exemple la principale base française répertoriant des mutations *gBRCA1/2* comptait plus de 2300 mutations pathogènes en 2021 (11).

Ainsi, la détermination du niveau de pathogénicité des mutations est un processus extrêmement complexe. La partie II présentera les approches actuelles permettant de classer les mutations selon ce critère.

Origine

Il existe deux grandes familles de mutations génétiques en fonction de leur origine : les mutations constitutionnelles et les mutations somatiques.

Les mutations constitutionnelles (parfois improprement appelées « germinales » par abus de langage) sont des modifications du patrimoine génétique qui sont présentes dans toutes les cellules d'un individu et qui peuvent être transmises à la descendance. Elles sont généralement héritées de l'un des parents avec un taux de transmission à la descendance de 50% (transmission autosomique dominante).

Quant aux mutations somatiques, il s'agit de modifications génétiques présentes uniquement dans certaines cellules. Elles apparaissent au cours de la vie et ne sont pas transmises à la descendance.

Si un patient est porteur d'une mutation constitutionnelle, toutes les cellules de son corps possèdent cette mutation (sur au moins un allèle). En revanche, dans le cas d'une mutation somatique, ce sont généralement les cellules tumorales qui sont affectées, tandis que les autres cellules demeurent indemnes de la mutation.

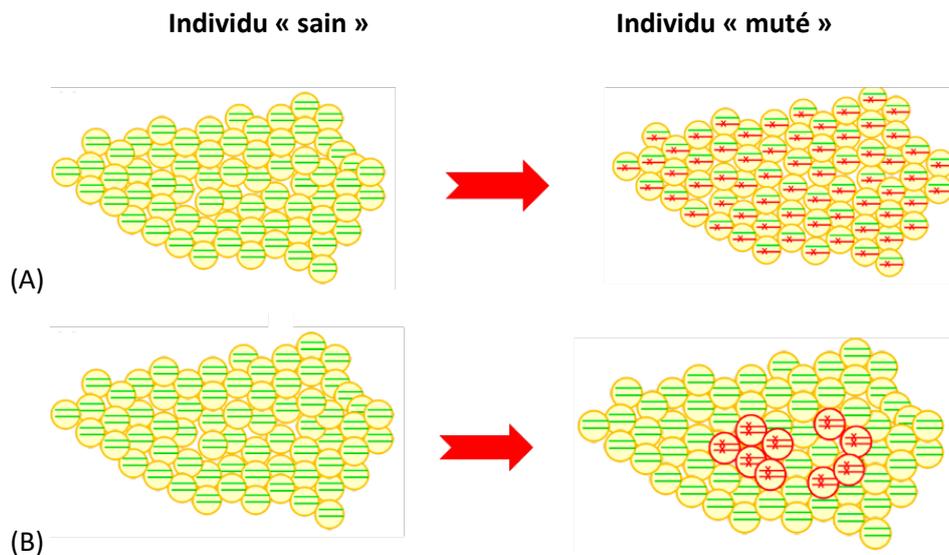


Figure 3 : représentation des allèles sauvages mutés (en rouge) et sauvages (en vert) entre un individu « sain » et un individu « muté » au niveau constitutionnel (A) ou somatique (B).

La part de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles ou exclusivement somatiques varie en fonction des types de cancers associés à celles-ci. Le Tableau 2 présente une estimation de cette répartition²:

Type de cancer	Prévalence mutations g <i>BRCA1/2</i>	Prévalence mutations s <i>BRCA1/2</i>	Ratio constitutionnel / somatique	Ratio <i>BRCA1</i> / <i>BRCA2</i>	Sources
Ovaire	17 %	6 %	73 % / 27 %	66 % / 34 %	(13–16)
Prostate	6 %	6 %	50 % / 50 %	10 % / 90 %	(16–19)
Sein ³	3 à 12%	1,2 à 3,3 %	70 % / 30 % à 80 % / 20 %	45 % / 55 %	(16,20–23)
Pancréas	4 %	1 %	70 % / 30 %	26 % / 73 %	(16,24–30)

Tableau 2 : répartition retrouvée entre mutations g*BRCA1/2* et s*BRCA1/2* en fonction du type de cancer

² Les données de la littérature ne sont pas toujours facilement exploitables car la distinction entre les mutations *BRCA1/2* somatiques et celles tumorales (qui peuvent donc être d'origine constitutionnelle) est souvent floue (12).

³ La prévalence des mutations *BRCA1/2* varie de manière importante dans le cancer du sein en fonction du stade de la maladie et des sous-types concernés, les cancers du sein triple négatifs étant plus fréquemment mutés par exemple.

3) Conséquence des mutations *BRCA1/2*

Une mutation pathogène des gènes *BRCA1/2* entraîne une perte de fonction des protéines qu'ils codent et peut conduire au développement d'un cancer. Le lien entre les gènes *BRCA1/2* et le cancer peut être expliqué par l'hypothèse de Knudson (ou "Two-hit hypothesis") qui postule que le développement tumoral implique qu'un événement se produise sur chaque allèle d'un gène suppresseur de tumeur pour mener au développement tumoral (31–33). Dans le cas d'un individu atteint d'un cancer, cela peut impliquer :

- **Dans un contexte constitutionnel :**
 - Transmission d'une mutation pathogène à la naissance,
 - Apparition d'un second événement sur l'allèle sauvage au cours de la vie (perte du second allèle – *Loss of heterozygosity*, LOH) lors de la réplication cellulaire ou apparition d'une seconde mutation).

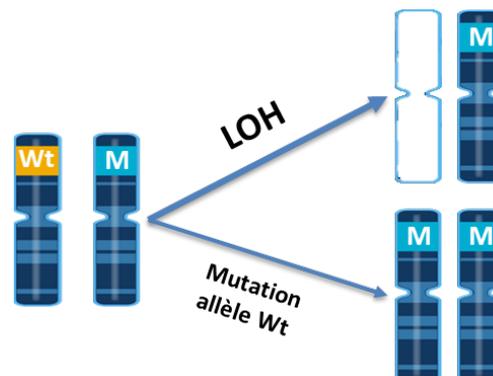


Figure 4 : illustration de l'application de l'hypothèse de Knudson dans un contexte de mutation gBRCA (33)

- **Dans un contexte somatique :**
 - Apparition d'une mutation pathogène au cours de la vie au sein d'une cellule (ex : tissu ovarien) entraînant le développement d'une lignée cellulaire mutée,

- Apparition d'un second événement sur l'allèle sauvage de cette lignée au cours de la vie (seconde mutation ou perte de l'allèle lors de la réplication cellulaire).

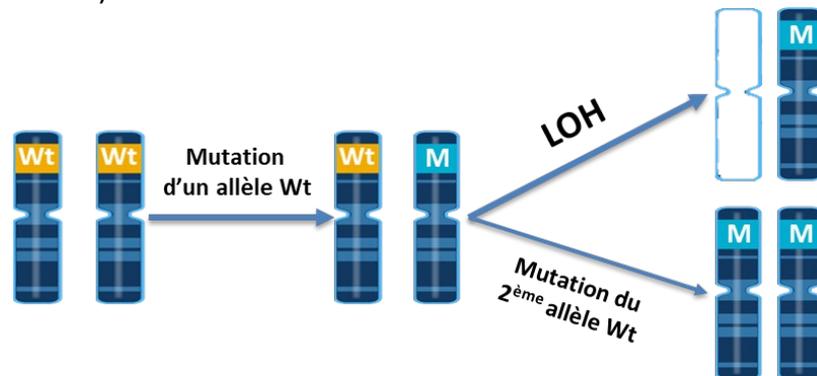


Figure 5 : illustration de l'application de l'hypothèse de Knudson dans un contexte de mutation sBRCA (33)

Comme mentionné précédemment, les gènes *BRCA1/2* jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement du mécanisme de recombinaison homologue qui est clé dans la réparation des cassures double brin de l'ADN. La perte de fonction de ces gènes implique une déficience du mécanisme de recombinaison homologue (5,34). Les cassures double brin de l'ADN sont alors principalement prises en charge par le mécanisme NHEJ (*non-homologous end-joining*) qui est beaucoup moins précis et entraîne de nombreuses erreurs de réparation⁴. Ceci peut aboutir à une instabilité du génome des cellules porteuses de la mutation, résultant en une apparition de mutations favorisant le développement tumoral sur d'autres gènes ou bien en la mort cellulaire par apoptose (35).

Il peut arriver qu'une mutation *BRCA1/2* détectée chez un patient atteint de cancer conserve un caractère mono-allélique. La proportion entre les mutations *BRCA1/2* mono ou bi-allélique varie en fonction du type de cancer et de leur origine constitutionnelle ou somatique (36). La Figure 6 présente cette répartition pour les principaux cancers associés aux mutations *BRCA1/2*.

⁴ Cette explication est une simplification. En réalité la perte de fonction d'un gène de cette voie peut être partiellement compensée par des mécanismes de redondance génomique, d'autres mécanismes de réparation ou même des mécanismes encore inconnus à ce jour.

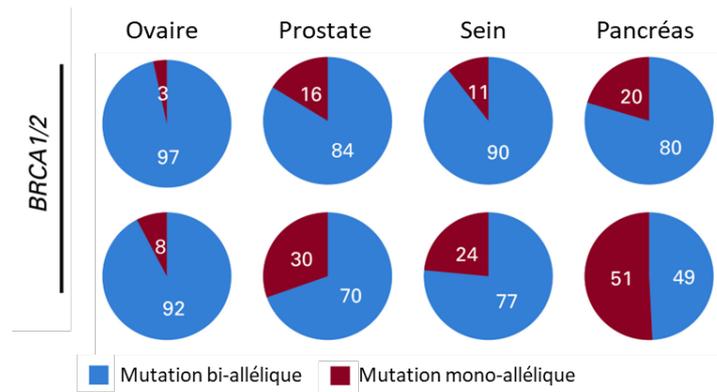


Figure 6 : proportion de mutations BRCA1/2 mono vs bi-allélique en fonction du type de cancer, adapté de (36)

Chez un individu sain porteur d'une mutation constitutionnelle, les éléments mentionnés ci-dessus peuvent notamment augmenter le risque de développer certains cancers (32).

B) Prédipositions génétiques au cancer

1) Augmentation du risque de cancer

Premier cancer

Les mutations constitutionnelles pathogènes des gènes BRCA1 et BRCA2 augmentent le risque de développer certains cancers chez les personnes porteuses de ces mutations. Les femmes porteuses de mutations *gBRCA1* et *gBRCA2* ont respectivement un risque cumulé de développer un cancer du sein d'environ 66 % et 61 % à 70 ans (37), contre un risque cumulé d'environ 10,5 % à 74 ans dans la population générale (38). Les femmes porteuses de mutations *gBRCA1* et *gBRCA2* ont respectivement un risque cumulé de développer un cancer de l'ovaire d'environ 41 % et 15 % à 70 ans(37), contre un risque cumulé d'environ 1,1 % à 74 ans dans la population générale (37,38).

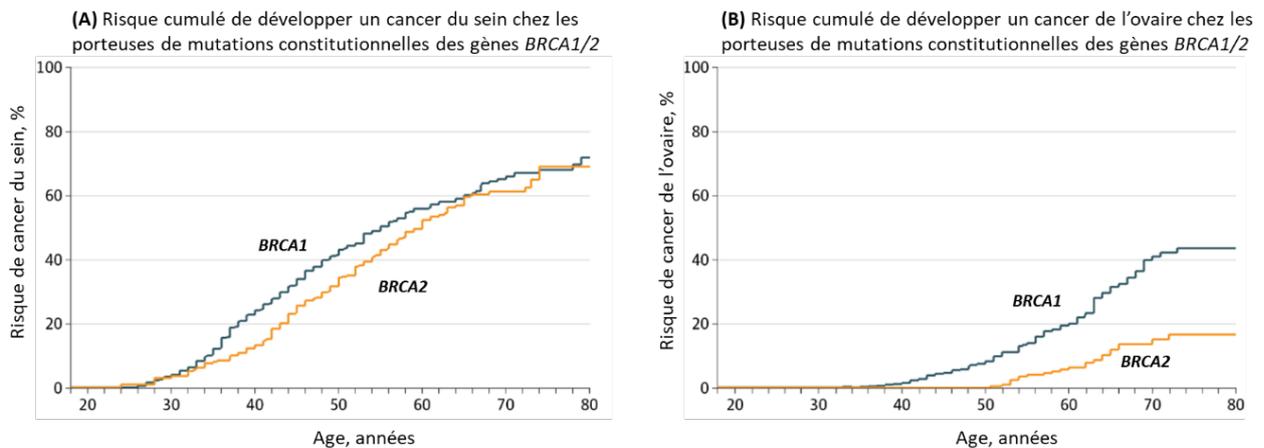


Figure 7 : estimation des risques cumulés de cancer du sein (A) et de l'ovaire (B) chez les individus porteurs de mutations BRCA 1 (bleu) et BRCA2 (orange), adapté de (36)

Bien que dans une moindre mesure par rapport au cancer du sein ou de l'ovaire, les mutations *gBRCA1/2* sont également associées au développement d'autres cancers. Ainsi les individus porteurs de mutations *gBRCA1/2* ont un risque presque doublé (multiplié par 1,9) de développer un cancer de la prostate. Le risque serait même multiplié par 2,6 pour les porteurs de mutations *gBRCA2*, les plus retrouvées dans ce cancer (39). Le risque de développer un cancer du pancréas serait quant à lui multiplié par un facteur compris entre 3,5 et 10 pour les porteurs de mutations *gBRCA2* et de 2,7 pour les porteurs de mutations *gBRCA1* (40).

Récidives

Les porteuses de mutations constitutionnelles pathogènes des gènes *BRCA1* et *BRCA2* présentent également un risque accru de récurrence après un premier cancer. Dans le cas du cancer du sein, pour lequel on dispose du plus de données, le risque d'une rechute au niveau du sein controlatérale serait multiplié par 4 par rapport à des patientes non porteuses de mutation (environ 20 à 40 % de risque à 10 ans) (41). Le risque de récurrence au niveau du sein homolatéral est également augmenté. Comme pour les risques de développement d'un premier cancer ces chiffres varient en fonction du gène considéré (*BRCA1* ou *BRCA2*).

2) Dépistage précoce et surveillance

Cancers du sein et de l'ovaire

En raison du risque accru de cancer du sein ou de l'ovaire dû aux mutations pathogènes constitutionnelles des gènes *BRCA1/2*, des recommandations de suivi ont été élaborées pour les femmes concernées. Ainsi, l'Institut National du Cancer (INCa) recommande la mise en place d'un plan personnalisé de suivi pour les personnes concernées incluant :

- **Avant 30 ans**⁵ : un suivi clinique mammaire annuel (association de l'imagerie uniquement si antécédent familial de cancer précoce),
- **Entre 30 ans et 65 ans** : un dépistage annuel par IRM mammaire et mammographie associé à un examen clinique, en plus de l'examen clinique annuel recommandé (décalé de 6 mois afin d'assurer un examen clinique semestriel),
- **Après 65 ans** : une mammographie annuelle.

⁵ Les recommandations américaines du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) proposent de débiter un suivi clinique mammaire tous les 6 à 12 mois associé à une IRM annuelle dès 25 ans (42). Elles recommandent également de poursuivre l'IRM mammaire annuelle au moins jusqu'à 75 ans.

L'ensemble des recommandations sont synthétisées en Annexe 1.

Une étude datant de 2020 semble être la première à démontrer l'intérêt d'identifier des mutations *BRCA1/2* constitutionnelles avant le développement d'un cancer du sein (43). Cette étude a comparé l'évolution du cancer du sein chez des femmes ayant eu connaissance de leur mutation *BRCA1/2* au moment du diagnostic de leur cancer par rapport à des femmes qui le connaissaient déjà. Ce dernier groupe était uniquement composé de femmes ayant refusé de réaliser une mastectomie prophylactique et étaient suivies selon des recommandations semblables à celles évoquées plus haut. Les femmes qui connaissaient leur statut *BRCA1/2* avant le développement de leur cancer étaient plus souvent diagnostiquées par IRM (64,5 % vs 1,6 % pour les femmes ne connaissant pas leur statut) et à un stade clinique significativement moins élevé (dont 38,1 % vs 3,2 % de carcinome canalaire *in situ* – non invasifs). Les femmes qui connaissaient déjà leur statut *BRCA1/2* ont également moins eu recours à de la chimiothérapie (54,8 % n'en ayant pas nécessité du tout vs 4,8 %), et aucune n'a eu besoin d'une chimiothérapie néoadjuvante (0 % vs 22,2 %). Leurs chirurgies axillaires étaient également moins invasives que le second groupe. Enfin, le groupe qui connaissait son statut *BRCA1/2* avant le développement d'un cancer du sein bénéficiait d'une meilleure survie globale : 94 % étaient en vie à 5 ans vs 78 % soit, après ajustement sur facteurs confondant, un hazard ratio (HR) de 0,16 (Figure 8).

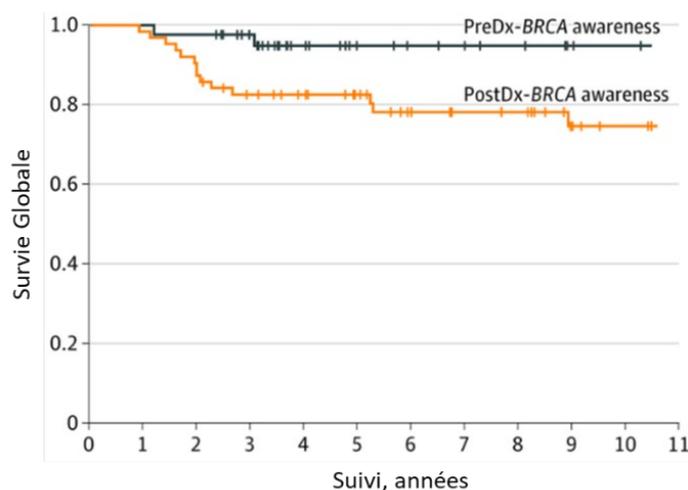


Figure 8 : survie globale chez les porteurs de mutations *gBRCA1/2* ayant développé un cancer du sein et qui ont appris leur statut *gBRCA1/2* avant (en noir) ou après (en orange) le diagnostic de leur cancer (43)

Cancer de la prostate et du pancréas

Outre le cancer du sein et de l'ovaire, les mutations *gBRCA1/2* sont également associées à d'autres cancers, tels que ceux de la prostate et du pancréas. Les risques relatifs de développer ces cancers pour les porteurs de mutations *gBRCA1/2* étant moins établis et à priori moins importants que pour les cancers du sein et de l'ovaire, il existe moins de recommandations de dépistage précoce pour ces situations.

Le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie recommande de débiter un dépistage précoce annuel du cancer de la prostate à partir de 40 ans pour les patients porteurs d'une mutation *gBRCA2* (jusqu'à ce que l'espérance de vie soit estimée inférieure à 10 ans). Ce dépistage associe notamment un toucher rectal, une mesure du PSA total et éventuellement une IRM multiparamétrique dans certaines situations (44).

Un référentiel partagé entre l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy indique qu'un dépistage du cancer du pancréas peut être proposé aux individus dont un parent également au premier degré également porteur de la mutation a développé un cancer du pancréas (45). Dans d'autres situations avec antécédent familial de cancer du pancréas, une surveillance peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Ce dépistage est réalisé à partir de 50 ans (ou plus tôt en fonction de l'histoire familiale). Il est réalisé dans un centre spécialisé par IRM pancréatique et écho-endoscopie pancréatique. Le rythme est à discuter en RCP. Le choix des individus à qui le dépistage est proposé doit également considérer leur espérance de vie et éventuelles comorbidités. La présentation aux individus des bénéfices éventuels (non démontrés à ce jour) et des risques (ex : iatrogénie liée au diagnostic éventuel) est essentielle.

Il n'existe pas de recommandations nationales de dépistage précoce ou de surveillance particulières pour les porteurs de mutations *BRCA1/2* dans d'autres types de cancers.

3) Stratégie de réduction de risque

La connaissance du statut *BRCA1/2* constitutionnel peut également permettre de mettre en place une stratégie de réduction pour prévenir le développement de certains cancers.

Chirurgie prophylactique

La mastectomie (opération de retrait d'un ou des deux seins) et l'annexectomie (opération de retrait des ovaires et des trompes de Fallope) prophylactiques sont les stratégies de

réduction de risque de développer un cancer les plus efficaces (41). Cependant, elles ne sont pas dénuées de risques ; ainsi, le choix doit revenir aux individus après que leur ont été exposés les bénéfices attendus pour leur cas personnel (prenant en compte leurs caractéristiques propres ainsi que celles de leur mutation) ainsi que les risques de ces mesures (impacts psychologiques, risques liés à la chirurgie ou à l'hormonoprévention...). Le choix des individus, qui n'est jamais à prendre dans l'urgence, doit notamment tenir compte de leur âge et de leurs antécédents personnels et familiaux. Un accompagnement psychologique doit également leur être proposé.

Mastectomie prophylactique

L'INCa recommande de discuter d'une mastectomie bilatérale prophylactique avec les femmes concernées de 30 à 65 ans. Il précise la possibilité de conserver la plaque aréolomamelonnaire et de faire suivre ou non la mastectomie d'une reconstruction mammaire (immédiate ou dans un second temps). Au-delà de 65 ans, l'intérêt est à évaluer individuellement. Cette stratégie de réduction de risque est extrêmement efficace pour prévenir l'apparition d'un cancer du sein avec un risque résiduel annuel qui serait inférieur à 1 %. Ce gain se traduit par une amélioration de la survie de l'ordre de 60 % pour les femmes porteuses de mutations *gBRCA1* par rapport à une stratégie de surveillance. Le gain en matière de survie est similaire à celui procuré par une stratégie de surveillance pour les femmes porteuses d'une mutation *gBRCA2* (46).

Annexectomie prophylactique

L'INCa recommande également de discuter avec les femmes concernées d'une annexectomie bilatérale à partir de 40 ans (pouvant être différée jusqu'à 45 ans dans le cas de mutations *gBRCA2*). Dans le cas où un cancer des annexes se serait manifesté à un âge plus jeune dans la famille, l'âge minimum peut être rediscuté à la baisse à la demande de la femme⁶. Cette stratégie est associée à une réduction du risque de développer un cancer des annexes ou du péritoine, avec un risque annuel résiduel de 0,2 % pour les femmes

⁶ Depuis la publication de ces recommandations, une étude française rétrospective et multicentrique incluant 11016 individus appartenant à 448 familles n'a pas identifié d'association statistiquement significative entre l'existence d'un cancer de l'ovaire ou du sein à un jeune âge chez un apparenté et l'âge au diagnostic d'un cancer de l'ovaire ou du sein chez une femme porteuse d'une mutation *gBRCA1/2*. Davantage d'études sont nécessaires mais ceci pourrait remettre en question le fait de tenir compte de l'âge au diagnostic de cancer des apparentés lors du choix d'une stratégie de surveillance ou de réduction de risque (47).

porteuses de mutations *gBRCA1* et de 0,1 % pour celles porteuses de mutations *gBRCA2*. Ce gain se traduit en une amélioration de la survie des femmes de l'ordre de 70 % (48).

Hormonothérapie prophylactique

L'utilisation de modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (*Selective estrogen receptor modulators* - SERM) ou d'inhibiteurs de l'aromatase en prévention primaire ou tertiaire du cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations *gBRCA1/2* est également discutée (41). Au moment de la publication des dernières recommandations de l'INCa, il n'existait pas de données d'efficacité de qualité spécifiques à cette population. Depuis, les résultats de l'étude française LIBER ont été publiés. Cette étude prospective de phase III réalisée en double aveugle et contrôlée contre placebo évaluait l'impact d'un traitement prophylactique par létrozole (inhibiteur de l'aromatase) sur la réduction du risque de développer un cancer du sein chez des femmes porteuses de mutations *gBRCA1/2*. Après un suivi médian de 72,7 mois, l'étude s'est révélée négative et n'a pas mis en évidence de réduction du risque de développer un cancer du sein entre les femmes traitées par létrozole et celles recevant le placebo (49). La qualité de vie et les données de tolérances n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Il est à noter que l'étude n'était peut-être pas assez puissante pour démontrer un effet à la suite d'un recrutement de patientes plus faible qu'attendu (170 au lieu de 270).

Ces thérapies sont cependant généralement connues pour présenter des effets indésirables à prendre en compte dans l'évaluation de la balance bénéfico-risque de cette stratégie de réduction de risque : le tamoxifène (SERM) entraîne une augmentation du risque de cancer de l'endomètre ainsi que du risque de thromboembolie veineuse, tandis que les inhibiteurs de l'aromatase diminuent la densité minérale osseuse et causent des arthralgies.

Davantage d'études prospectives spécifiques à la population des femmes porteuses de mutations *gBRCA1/2* sont nécessaires pour établir la place de ces traitements dans une stratégie de réduction de risque (41). A ce jour ils ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans ces indications contrairement aux Etats-Unis.

Mesures hygiéno-diététiques

Il est établi que certaines habitudes de vie augmentent le risque de développer un cancer (ex : tabagisme, consommation abusive d'alcool, alimentation déséquilibrée...) quand d'autres peuvent le réduire (ex : activité physique régulière, faible consommation de viande rouge, alimentation riche en céréales complètes...) (50,51). Ainsi, 30 à 50 % des cancers dans le monde seraient évitables en suivant des mesures hygiéno-diététiques appropriées.

Plusieurs études ont cherché à déterminer si la mise en place de telles mesures chez les porteurs sains de mutations *gBRCA1/2* pourrait avoir un impact sur leur risque de développer un cancer. La quasi-totalité d'entre elles étant rétrospectives, souvent basées sur de faibles effectifs et ne tenant pas compte des mêmes facteurs confondants – qui sont nombreux – il est très difficile d'établir des liens formels entre ces mesures et une diminution du risque de développer un cancer. Ainsi, les méta-analyses ayant traité de cette question ne permettent pas de dégager des recommandations claires et spécifiques pour les individus porteurs de mutations *gBRCA1/2* par rapport à la population générale (52,53).

Dans l'état actuel des connaissances et malgré l'absence de consensus on peut néanmoins relever que le tabagisme ne semble pas impacter de manière importante le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire chez les patientes mutées (52,54,55). Il en est de même pour la consommation d'alcool aux différentes périodes de la vie (52,54). Cependant le surrisque éventuel pourrait en partie s'expliquer par le stress oxydant créé par l'acétaldéhyde, catabolite de l'alcool, ainsi que par la capacité qu'il pourrait avoir à réduire l'expression de *BRCA2* par un mécanisme spécifique (56). De plus, les niveaux de tabagisme et de consommation d'alcool considérés dans la littérature varient beaucoup, ces données sont à considérer avec précaution.

A l'inverse, l'activité physique régulière pourrait avoir un effet protecteur sur la survenue de cancer du sein dans cette population. Une étude espagnole (57) a notamment recueilli le niveau d'activité physique à l'adolescence et à l'âge adulte de 892 femmes mutées ainsi que les habitudes alimentaires pour 481 d'entre elles. Les résultats montraient que les femmes ayant une activité physique quotidienne à l'adolescence ou à l'âge adulte ont un risque de développer un cancer du sein divisé par deux par rapport aux femmes

sédentaires. Cette différence était accentuée pour les femmes ayant eu une activité physique quotidienne à l'adolescence et à l'âge adulte. Cet effet semble moins évident pour la prévention du cancer de l'ovaire (58) ou de la prostate (59).

Malgré l'absence de consensus, un référentiel français (60) propose quelques **mesures recommandables** à toutes les femmes identifiées comme étant à surrisque de développer un cancer du sein :

- Pratique régulière d'une activité physique
- Limitation de la consommation d'alcool (moins d'1 verre d'alcool/jour)
- Alimentation équilibrée et variée, éviction des aliments ultra-transformés,
- Maintien ou retour à un IMC (Indice de Masse Corporelle) normal < 25 (ou du moins < 30)
- Sevrage du tabac

Beaucoup d'autres facteurs hygiéno-diététiques sont investigués dans cette population, comme le travail de nuit qui pourrait réduire l'expression de *BRCA1/2* (61) ou encore la supplémentation de certains nutriments (62). De nouvelles études prospectives avec de larges cohortes et une méthodologie permettant de réduire les biais sont nécessaires pour identifier des mesures hygiéno-diététiques permettant de réduire le risque de développer un cancer chez des individus mutés.

En France, l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) a mis au point un programme pilote de prévention personnalisée du cancer pour les femmes porteuses de mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1/2* ou *PALB2* (63). Il vise à renforcer l'information de ces femmes sur les mesures de prévention et de dépistage dont elles pourraient bénéficier. Il a également pour objectif d'identifier des facteurs de risques non génétiques qui pourraient être actionnables tels que l'obésité, le manque d'activité physique ou encore le tabagisme. Ce programme va maintenant être déployé dans une dizaine de centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC).

4) Implications familiales

Cas familiaux

L'identification d'une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* chez un individu peut également permettre de rechercher d'autres porteurs de cette mutation au sein de la famille. Sa transmission sur un mode autosomique dominant (le risque pour un parent de la transmettre à sa descendance est de 50 %) et sa pénétrance incomplète explique que des familles peuvent comporter un grand nombre de porteurs sains. L'identification d'une mutation chez un individu peut permettre de proposer au reste des apparentés un test génétique pour évaluer s'ils en sont eux-mêmes porteurs. Si ces derniers s'avèrent être porteurs, ils pourraient alors bénéficier des informations et des mesures adaptées, comme le dépistage précoce ou la mise en place de stratégies de réduction du risque.

Projets parentaux d'enfants

Les projets de reproduction des couples dont l'un des membres est porteur d'une mutation *BRCA1/2* constitutionnelle peuvent être affectés. Les individus dans cette situation abordent cette question de manières très différentes en fonction de leur histoire personnelle (ex : porteur sain ou ayant subi un cancer), familiale (porteurs sains ou présence d'un ou plusieurs parents ayant développé des cancers), valeurs ou encore convictions religieuses. En général, le diagnostic de mutation ne semble pas modifier la volonté d'avoir un nouvel enfant ou non (64). Parfois, le diagnostic d'une mutation peut aboutir à un abandon de projet de grossesses par peur de la transmettre à son enfant (en particulier à une fille) ou bien d'augmenter son propre risque de développer un cancer. Pour d'autres couples, à l'inverse, ce diagnostic peut réactiver une envie de grossesse ou bien avancer le projet parental en prévision d'une annexectomie.

Dans le cas des femmes porteuses de mutation et rencontrant des difficultés à concevoir un enfant, l'aide médicale à la procréation est une option : il n'existe pas de données indiquant un risque accru de cancer du sein à la suite de cette procédure et pas assez de données pour l'envisager dans le cancer de l'ovaire. Pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, le choix de la technique doit être discuté en RCP (45). S'il ne semble pas exister de recommandations claires à ce jour, il semblerait que le taux de succès de la procédure soit meilleur si elle est réalisée avant 30 ans (65). A l'inverse, il est réduit à la

suite d'un cancer et pourrait affecter la qualité de vie des patientes à cause du risque ressenti de transmettre une prédisposition grave (la patiente ayant expérimenté l'épreuve du cancer) ou par le fait de devoir de nouveau suivre un protocole de soins lourd.

Enfin, se pose la question de l'utilisation du dépistage prénatal (DPN) et du dépistage pré-implantatoire (DPI) dans le contexte de parents porteurs de mutations *BRCA1/2* (66). Le premier vise à vérifier si la mutation a été transmise à l'embryon afin d'ouvrir la voie à une possible interruption médicale de grossesse (IMG). Le second vise à sélectionner un embryon non porteur de mutation dans le cadre d'un projet de fécondation *in vitro* (FIV). Ces questions sont éminemment sensibles et renvoient à des considérations éthiques (ex : risques eugéniques), sociétales ou encore spirituelles (45,66). Une équipe française a rédigé un rapport (66) à la demande de l'Agence de la Biomédecine et de l'INCa traitant en partie de cette situation. Ses conclusions sont que les demandes de DPN ou de DPI ne sont *a priori* pas recevables dans le cas de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, considérant notamment que leurs pénétrances sont incomplètes (la mutation conférant un surrisque de développer un cancer mais non une certitude), plutôt tardives et qu'il existe des stratégies de réduction de risque et de dépistage précoce (vues plus haut).

Cependant, reconnaissant le caractère unique de chaque situation et le fait que certaines prédispositions semblent conférer des risques beaucoup plus importants que d'autres, le rapport rappelle que les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) ont toute latitude pour examiner ce type de demandes (la loi n'étant pas un obstacle). Ainsi, un couple dont le porteur de mutation a une histoire familiale particulièrement dramatique (décès de nombreux parents proches ou éloignés liés à la prédisposition) engendrant une grande souffrance psychologique pourrait se voir accepter la réalisation d'un DPN (suivi ou non d'une IMG) ou d'un DPI suivi d'une FIV. D'autres facteurs (par exemple la qualité et la détermination du couple dans sa demande) peuvent être pris en compte. Dans tous ces cas particuliers, l'accompagnement multidisciplinaire est particulièrement important (onco-généticien, psychologue...).

Le rapport recommande également de réévaluer cette position régulièrement à la lumière des progrès médicaux dans la prise en charge des cancers héréditaires qui pourraient faire reconsidérer le niveau de gravité de ces pathologies et donc le niveau de recevabilité des demandes de DPN/DPI.

Enfin, comme mentionné précédemment, les enjeux ne sont pas les mêmes en fonction du gène muté et du genre de l'enfant à naître (un garçon porteur d'une mutation *BRCA1* étant beaucoup moins à risque de développer un cancer au cours de sa vie qu'une fille).

Plusieurs études ont cherché à évaluer l'opinion des individus porteurs de mutations *BRCA1/2* sur cette question. Il en ressort qu'une large majorité des individus sont favorables au DPI dans cette situation, mais pas forcément pour leur cas personnel. L'assentiment pour le DPN est moins important, notamment car il peut impliquer une IMG. Les avis sont très variables là aussi en fonction de l'expérience personnelle (indemne de cancer ou non, histoire familiale...), des convictions philosophiques ou religieuses. Certains patients y sont favorables de par leur volonté de « stopper la transmission » d'une prédisposition ayant eu un fort impact au sein de leur famille quand d'autres ne souhaitent pas par cette décision renier l'expérience vécue par un parent (64).

En France, plusieurs équipes cliniques associées à des CPDPN ont mis en place des protocoles spécifiques pour les traiter demandes de DPI (67). A titre d'exemple, un protocole parisien développé en 2015 prévoit un DPI dans des situations familiales éligibles suivi d'une FIV d'embryons non porteurs de variants pathogènes, quel que soit leur sexe. Entre 2015 et 2023, 29 couples porteurs de mutations *gBRCA1/2* ou *gPALB2* ont été autorisés à suivre ce protocole, aboutissant à 15 FIV ayant donné lieu à 4 naissances. Un nouveau projet de protocole prévoit de transférer également les embryons masculins porteurs de mutations associées à un risque tumoral a priori faible (par exemple *BRCA1* ou *PALB2*) chez l'homme.

C) Implications cliniques

La connaissance d'une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1/2* peut guider la prise en charge de patients atteints de certains types de cancers en orientant vers le choix de certaines thérapies ou en personnalisant certains actes chirurgicaux.

1) Inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose polymérase) sont une classe de médicaments utilisés dans le traitement de certains cancers. Ils agissent en ciblant et en inhibant l'activité de l'enzyme PARP, qui joue un rôle crucial dans la réparation de l'ADN.

Fonction de la protéine PARP

La protéine PARP est une enzyme qui participe à la réparation des cassures simple brin de l'ADN *via* le mécanisme de la réparation par excision de base (BER, *Base Excision Repair*) (34). Lorsqu'une cassure simple brin survient, la PARP détecte la lésion et se lie à la zone endommagée. Ensuite, elle catalyse l'ajout de molécules d'ADP-ribose (polymérisation) sur elle-même et sur d'autres protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. Cette modification, appelée poly(ADP-ribosyl)ation, facilite le recrutement et l'assemblage des protéines de réparation de l'ADN, permettant ainsi à la cellule de réparer les cassures simple brin et de maintenir l'intégrité de son ADN.

Molécules disponibles

Plusieurs inhibiteurs de PARP ont été approuvés en France depuis 2014 pour une utilisation dans diverses indications en oncologie, avec notamment l'olaparib, le talazoparib, le rucaparib et le niraparib (Tableau 3) (68).

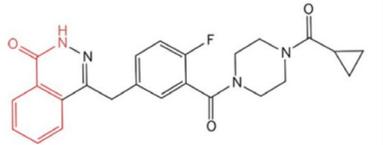
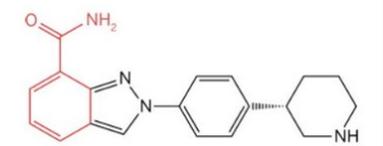
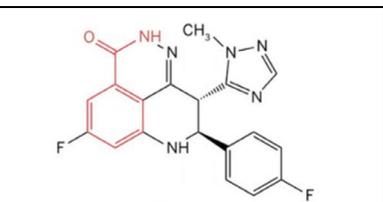
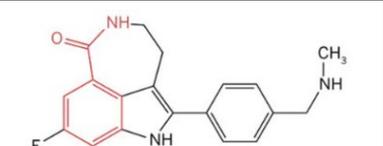
Molécule (Nom commercial)	Formule	Premier accès en France	Laboratoire titulaire de la molécule
Olaparib (Lynparza)		Juillet 2014	Astrazeneca
Niraparib (Zejula)		Octobre 2017	GSK
Talazoparib (Talzenna)		Août 2018	Pfizer
Rucaparib (Rubraca)		Décembre 2019	Pharmaand

Tableau 3 : présentation des principaux inhibiteurs de PARP disponibles, adapté de (69,70)

Modes d'action

Les inhibiteurs de PARP se lient à l'enzyme PARP et bloquent son activité (71). Cette inhibition est médiée par une fixation compétitive de la molécule au niveau du site catalytique de l'enzyme PARP. Au niveau moléculaire, elle s'y fixe grâce à un groupement nicotinamide commun à tous les inhibiteurs de PARP (en rouge sur les formules du Tableau 3) qui remplace le substrat naturel de l'enzyme (nicotinamide adénine dinucléotide - NAD⁺). Cela empêche la réparation des cassures simple brin de l'ADN, qui peuvent alors se transformer en cassures double brin lors de la réplication de l'ADN. Comme vu précédemment, les cassures double brin de l'ADN sont habituellement réparées par le mécanisme de la recombinaison homologue. En cas de déficience de ce mécanisme, due par exemple à une altération des gènes *BRCA1/2* au sein de cellules cancéreuses, d'autres voies de réparation des cassures double brin sont activées (ex : voie NHEJ - *Non-homologous end joining*). Ces dernières étant moins précises, une accumulation d'erreurs de réparation peut aboutir à la mort de la cellule par apoptose. Ce phénomène se nomme la létalité synthétique (72) : la mort de la cellule cancéreuse est obtenue par la combinaison des défauts de deux mécanismes (déficience en recombinaison homologue et en PARP) sans affecter les cellules normales.

Les inhibiteurs de PARP peuvent également augmenter le nombre de cassures double brin, conduisant à une instabilité génomique pouvant induire l'apoptose, par un mécanisme appelé le *trapping* : en se liant à l'enzyme PARP1, l'inhibiteur bloque cette dernière sur la chromatine d'ADN, ce qui crée un complexe inhibiteur-PARP1-ADN qui empêche la réplication de l'ADN. Ce complexe devrait normalement être réparé par la voie de la recombinaison homologue ce qui est impossible en cas de déficience de ce mécanisme (73). Ce mécanisme est plus ou moins important en fonction des différents inhibiteurs de PARP (69).

Enfin, d'autres modes d'action existent ou ne sont pas encore connus à ce jour (73). Une synthèse générale du mode d'action des inhibiteurs de PARP dans des cellules déficientes en recombinaison homologue (ex : car mutées *BRCA1/2*) est représentée en Figure 9.

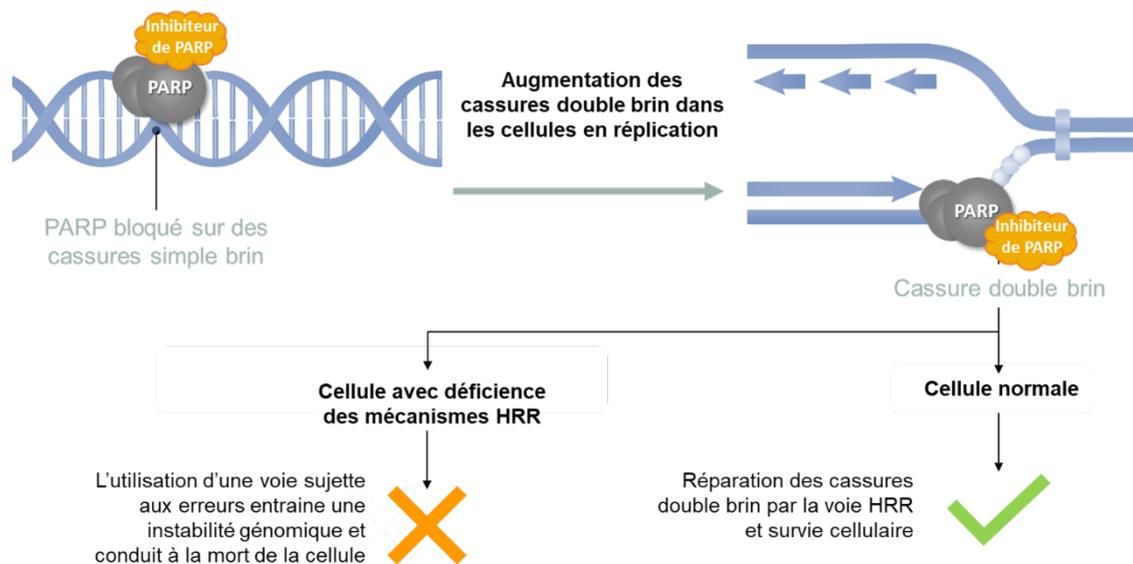


Figure 9 : mécanisme d'action général des inhibiteurs de PARP, adapté de (73)

Indications existantes

Les principaux cancers concernés sont les cancers de l'ovaire, du sein, du pancréas et de la prostate.

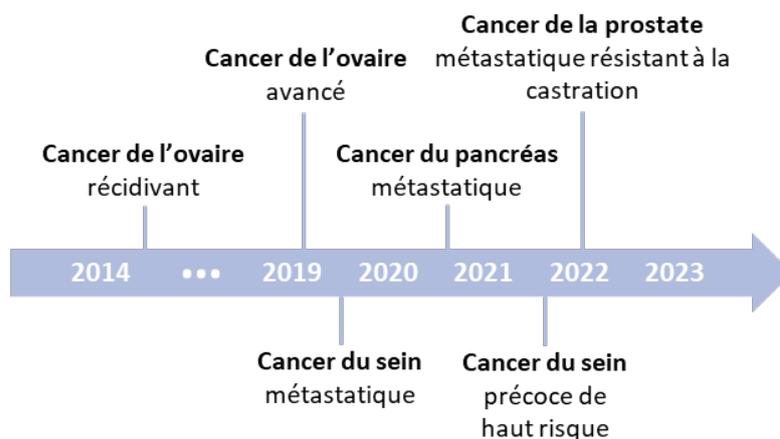


Figure 10 : évolution des cancers concernés par une indication d'inhibiteur de PARP remboursée en France (68,74–77)

En fonction des molécules et des situations tumorales, l'indication des inhibiteurs de PARP peut être conditionnée ou non à la présence d'une altération de la voie de la recombinaison homologe (ex : mutation des gènes *BRCA1/2*). Pour certaines indications, cette altération peut être d'origine constitutionnelle et/ou somatique, ou bien uniquement constitutionnelle. Le Tableau 4 représente les principales indications d'inhibiteurs de PARP associées à une altération des gènes *BRCA1/2*⁷ disponibles en France.

⁷ Plusieurs inhibiteurs de PARP disposent d'indications liées à des altérations d'autres gènes que *BRCA1/2*, ou bien indépendantes d'altérations génétiques.

Type de cancer	Stades	Molécules	Mutation <i>BRCA1/2</i>	
			Constitutionnelle	Somatique
Ovaire	Première ligne	Olaparib	X	X
Prostate	Métastatique résistant à la castration	Rucaparib, Niraparib, Olaparib	X	X
Sein	Précoce HER2 négatif à haut risque de récurrence	Olaparib	X	
	Localement avancé ou métastatique HER2 négatif	Talazoparib, Olaparib	X	
Pancréas	Métastatique	Olaparib	X	

Tableau 4 : synthèse des principales indications d'inhibiteurs de PARP associées à des mutations *BRCA1/2*

Études liées aux indications constitutionnelles et/ou somatiques

Le cancer de l'ovaire avancé et récidivant a marqué le premier usage clinique approuvé des inhibiteurs de PARP, dans une indication conditionnée par l'identification d'une mutation *BRCA1/2* constitutionnelle ou bien somatique (68). Depuis, d'autres indications portant sur les mutations constitutionnelles ou somatiques ont été approuvées. Elles ont ouvert la voie à l'utilisation des inhibiteurs de PARP sur la base d'une mutation identifiée lors d'une analyse tumorale des gènes *BRCA1/2*. Même si l'analyse constitutionnelle n'est pas toujours obligatoire (mais recommandée lors de l'identification d'une mutation au sein de la tumeur ou face à des critères de prédisposition au cancer), la présentation de l'efficacité clinique significative des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire est intéressante pour présenter ces molécules.

Étude SOLO-1

Schéma

L'étude SOLO-1 est une étude de phase III multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité de l'olaparib (*Lynparza*, AstraZeneca) en maintenance par rapport à un placebo dans le cancer de l'ovaire épithélial avancé de haut grade avec mutation constitutionnelle ou somatique des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Le critère principal était la survie sans progression tandis que la survie globale était un critère secondaire.

Résultats

Un total de 391 patientes ont été randomisées entre septembre 2013 et mars 2015 (15,74). Après un suivi médian de 41 mois, la médiane de survie sans progression (SSP) n'était pas atteinte dans le groupe olaparib et atteignait 13,8 mois à partir de la fin de la chimiothérapie dans le groupe placebo avec un hazard ratio (HR) de 0,30 (IC95% [0,23 ; 0,41] ; $P < 0,0001$).

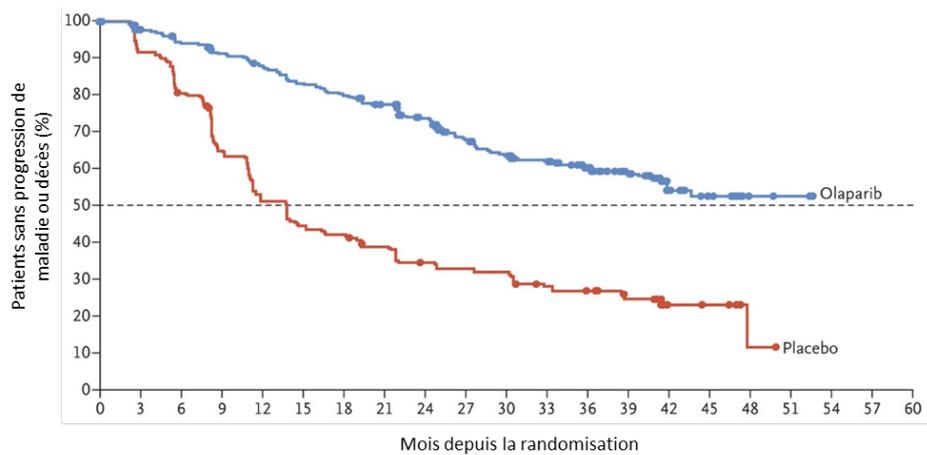


Figure 11 : survie sans progression (mois) de l'étude SOLO-1 dans le groupe olaparib (bleu) et contrôle (rouge) (15)

Dans une analyse de suivi à 5 ans (78), la médiane de SSP était de 56,0 mois dans le groupe olaparib et de 13,8 mois dans le groupe placebo avec un HR de 0,33 (IC95% [0,25 ; 0,43]).

Au moment de la première analyse, les données de survie globale étaient à 21 % de maturité et aucune différence statistiquement significative n'a été constatée avec le groupe témoin (HR= 0,95 ; IC95% [0,60 ; 1,53] ; non significatif). Dans une analyse de suivi à 7 ans (38 % de maturité) (79), la médiane de survie globale était de 75,2 mois dans le groupe placebo et n'était pas atteinte dans le groupe olaparib avec un HR de 0,55 (IC95% [0,25 ; 0,43] ; p=0,004 ; seuil de significativité p<0,0001), bien que 44,3 % des patients du groupe placebo avaient reçu un inhibiteur de PARP après que leur cancer a progressé.

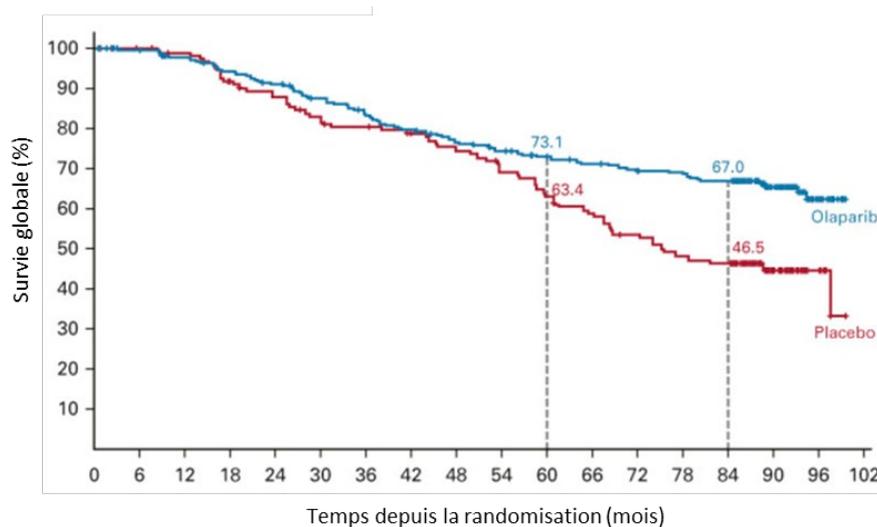


Figure 12 : survie globale (mois) de l'étude SOLO-1 dans le groupe Olaparib (bleu) et contrôle (rouge) après 7 ans de suivi (79)

Au moment de la première analyse, 11,5 % des patients du groupe olaparib ont arrêté leur traitement à la suite d'un événement indésirable contre 2,3 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents dans le groupe olaparib étaient l'hypertension (19 %), les anémies (17 %), les lymphopénies (7 %) et les neutropénies (6 %).

Ces résultats d'efficacité clinique et ceux des autres inhibiteurs de PARP ont fait de cette classe thérapeutique un standard de traitement dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses de *mutations BRCA1/2* (80).

Accès au marché français

Les résultats de cette étude ont permis l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte française en mars 2019 suivie d'une AMM européenne de l'olaparib dans le cancer de l'ovaire épithéliale avancé de haut grade avec mutation constitutionnelle ou somatique des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* en juin 2019 (74). La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis un avis favorable au remboursement du médicament en décembre 2019 en attribuant un service médical rendu (SMR) important et une amélioration de service médical rendu (ASMR) mineure (notamment justifiée par l'absence d'amélioration de survie globale au moment de la première analyse). L'olaparib est remboursé dans cette indication depuis janvier 2021 (81).

Études liées aux indications constitutionnelles

Un résumé de certaines études cliniques évaluant des inhibiteurs de PARP associés à des indications liées à des mutations *BRCA1/2* exclusivement constitutionnelles est présenté ci-dessous.

Étude EMBRACA

Schéma

L'étude EMBRACA est une étude de phase III multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité du talazoparib (*Talzenna*, Pfizer) par rapport à la chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi capécitabine, vinorelbine, éribuline et gemcitabine) dans le cancer du sein HER2 négatif au stade localement avancé ou métastatique avec mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (75,82). Le critère principal était la survie sans progression et la survie globale était un critère secondaire.

Résultats

Un total de 431 patients ont été randomisés entre octobre 2013 et avril 2017 (75). Après un suivi médian de 11,2 mois, la médiane de survie sans progression était de 8,6 mois dans le groupe talazoparib et de 5,6 mois dans le groupe contrôle, soit un HR de 0,54 (IC95% [0,41 ; 0,71] ; $P < 0,001$) avec une différence absolue de 3 mois en faveur du talazoparib.

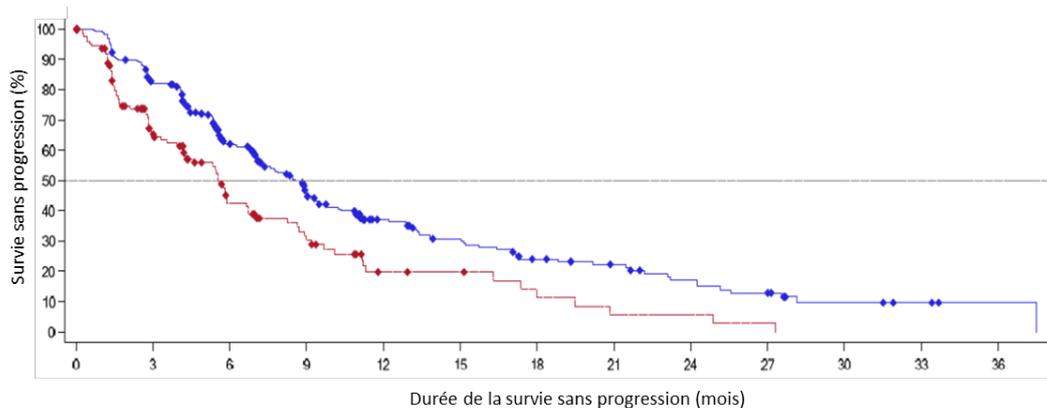


Figure 13 : survie sans progression (mois) de l'étude EMBRACA dans le groupe talazoparib (bleu) et contrôle (rouge) (82)

Au moment de l'analyse, la médiane de survie globale était 22,3 mois dans le groupe talazoparib versus 19,5 mois dans le groupe contrôle, soit un HR de 0,76 (IC95% [0,55 ; 1,06] ; $P = 0,11$), non statistiquement significatif cependant.

Un total de 7,7 % des patients du groupe talazoparib ont arrêté leur traitement à la suite d'un événement indésirable contre 9,5 % dans le groupe contrôle. Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents dans le groupe talazoparib étaient les anémies (38,8 %), les neutropénies (17,8 %) et les thrombopénies (8,0 %).

Bien que ces résultats soient modestes, ils offrent une alternative éventuelle à la chimiothérapie pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique porteurs d'une mutation *gBRCA1/2*.

Accès au marché français

Les résultats de cette étude clinique ont permis l'obtention d'une ATU de cohorte française en août 2018 suivie d'une AMM européenne du talazoparib dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations constitutionnelles *BRCA1/2* en juin 2019. La HAS a émis un avis favorable pour le remboursement du médicament en décembre 2019 en attribuant un service médical rendu

(SMR) important et une amélioration de service médical rendu (ASMR) inexistante (notamment justifiée par l'absence d'amélioration de survie globale dans l'étude EMBRACA). Le talazoparib est remboursé dans cette indication depuis septembre 2021 (83).

Étude POLO

Schéma

L'étude POLO est une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée en double aveugle contre placebo, évaluant l'efficacité de l'olaparib (Lynparza, Astrazeneca) chez les patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas avec mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1/2* et dont la maladie n'a pas progressé après une première ligne de chimiothérapie à base de platine (76,84). Le critère principal était la survie sans progression et la survie globale était un critère secondaire.

Résultats

Un total de 154 patients ont été randomisés dans l'étude (76). La médiane de survie sans progression était de 7,4 mois dans le groupe olaparib et de 3,8 mois dans le groupe contrôle, soit un HR de 0,531 (IC95% [0,346 ; 0,815] ; $p=0,0038$) avec une différence absolue de 3,6 mois en faveur de l'olaparib.

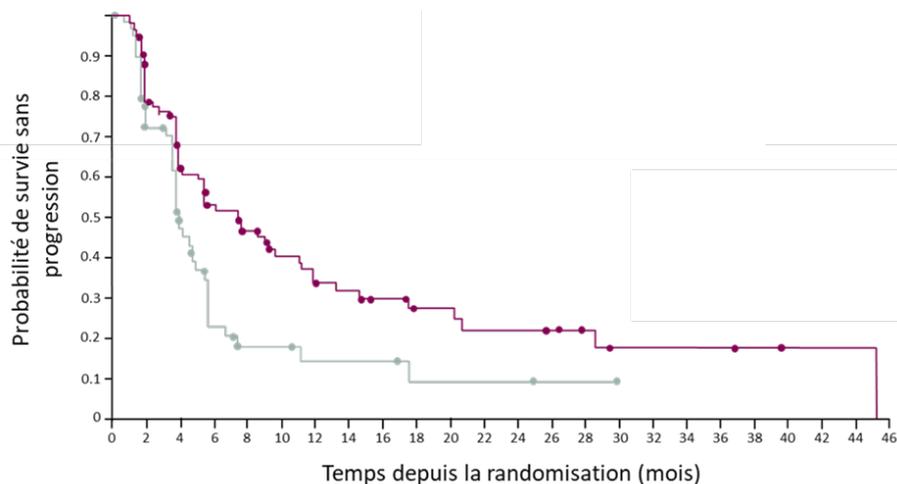


Figure 14 : survie sans progression (mois) de l'étude POLO dans le groupe Olaparib (violet) et contrôle (gris) (84)

Aucune différence n'a été observée au niveau de la survie globale au moment de l'analyse (HR = 0,91 ; IC95 % [0,56 ; 1,46] ; $P=0,68$).

Un total de 5,5 % des patients du groupe olaparib ont arrêté leur traitement à la suite d'un événement indésirable contre 1,7 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents dans le groupe olaparib étaient les anémies (11 %), la fatigue (5 %) et la perte d'appétit (3 %).

Accès au marché français

Les résultats de cette étude clinique ont permis l'obtention d'une ATU de cohorte française en juin 2020 suivie d'une AMM européenne de l'olaparib dans certains cancers du pancréas métastatiques avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2* en juillet 2020. La HAS a émis un avis favorable pour le remboursement du médicament en décembre 2020 dans une indication réduite par rapport à l'AMM en attribuant un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration de service médical rendu (ASMR) inexistante (notamment justifiée par l'absence d'amélioration de survie globale dans l'étude POLO). L'olaparib est remboursé dans cette indication depuis novembre 2022 (85).

Étude OlympiA

Schéma

L'étude OlympiA est une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée en double aveugle contre placebo, évaluant l'efficacité de l'olaparib (Lynparza, AstraZeneca) en traitement adjuvant après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante chez des adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence, avec mutation germinale du gène *BRCA1/2* pendant une durée maximale de traitement de 12 mois (77,86). Le critère principal était la survie sans maladie invasive et la survie globale était un critère secondaire.

Résultats

Un total de 1836 patients ont été randomisés dans l'étude. Après un suivi médian de 2,5 ans, 11,5 % des patients du groupe olaparib ont présenté une récurrence de maladie invasive et 19,5 % dans le groupe placebo, soit un HR de 0,58 (IC 99,5 % [0,41 - 0,82] ; p=0,000073).

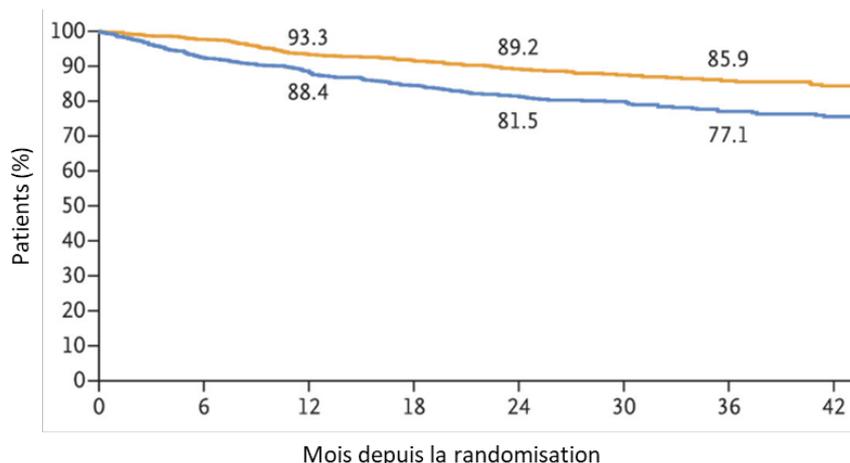


Figure 15 : survie sans maladie invasive (mois) de l'étude OlympiA dans le groupe Olaparib (jaune) et contrôle (bleu) (86)

En matière de survie globale, 8,1 % des patients du groupe olaparib étaient décédés contre 11,9% dans le groupe placebo, soit un HR de 0,68 (IC 98,5 % [0,47 - 0,97] ; p=0,0091).

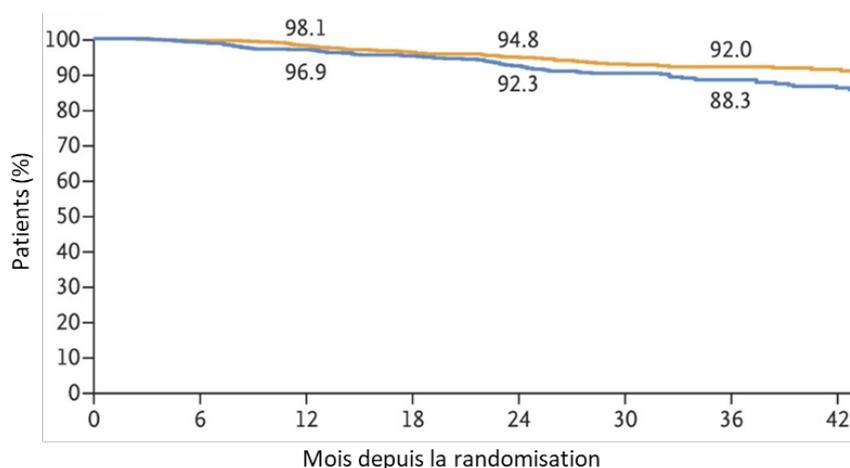


Figure 16 : survie globale (mois) de l'étude OlympiA dans le groupe Olaparib (jaune) et contrôle (bleu) (86)

Un total de 10,8 % des patients du groupe olaparib ont arrêté leur traitement à la suite d'un événement indésirable contre 4,6 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents dans le groupe olaparib étaient les anémies (8,7 %) et les neutropénies (4,9 %).

Accès au marché français

Les résultats de cette étude clinique ont permis l'obtention d'un accès précoce français en mars 2022 suivie d'une AMM européenne de l'olaparib dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2* en août 2022. La HAS a émis un avis favorable pour

le remboursement du médicament dans cette indication en janvier 2023, en attribuant un SMR important et une ASMR modérée. La procédure de fixation du prix de l'olaparib est en cours à date. Dans l'attente d'un remboursement en droit commun, le traitement est temporairement accessible et pris en charge dans le cadre d'un accès précoce (87).

Orientation vers un essai clinique

L'identification d'une mutation *gBRCA1/2* chez un patient peut également lui permettre de rejoindre un essai clinique impliquant un inhibiteur de PARP en développement. En 2023, plusieurs essais cliniques en cours de recrutement en France requéraient l'identification d'une mutation *gBRCA1/2* dans leurs critères d'inclusions (88,89).

2) Sels de platine

Comme développé ci-après, plusieurs études cliniques ont montré que les patients porteurs de mutations *gBRCA1/2* peuvent être plus sensibles aux chimiothérapies à base de sels de platine dans certains types de cancers (90–92).

Molécules disponibles

Les principales chimiothérapies à base de sels de platine utilisées dans des cancers associés aux mutations *BRCA1/2* sont présentées dans le Tableau 5. Bien qu'elles ne disposent pas toutes d'AMM dans les cancers mentionnés, elles peuvent être retenues comme des comparateurs pertinents dans certaines indications (75).

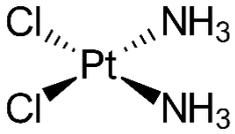
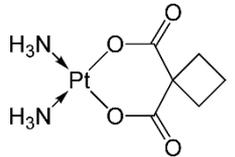
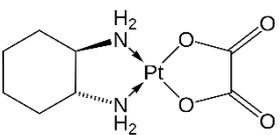
Molécule	Formule	Exemples d'utilisations dans les cancers liés aux mutations <i>BRCA1/2</i>
Cisplatine		Cancer de l'ovaire avancé (AMM) Cancer du pancréas métastatique (Hors-AMM) (76) Cancer du sein métastatique (Hors-AMM) (75)
Carboplatine		Cancer de l'ovaire avancé (AMM) Cancer de la prostate métastatique (Hors-AMM) (93) Cancer du sein métastatique (Hors-AMM) (75)
Oxaliplatine		Cancer du pancréas métastatique (Hors-AMM) (76)

Tableau 5 : principales chimiothérapies à base de sels de platine utilisées dans des cancers associés aux mutations *BRCA1/2* (94)

Modes d'action

Ces chimiothérapies agissent comme des agents alkylants de l'ADN. Lors de leur entrée dans une cellule, elles prennent une forme aqueuse en libérant des ions chlorures ou oxalates, remplacés par des molécules d'eau (95). La molécule formée, chargée positivement, va ensuite interagir avec les éléments nucléophiles au sein de la cellule tels que l'ADN, l'ARN ou encore certaines protéines. L'ADN est la cible la plus importante expliquant l'efficacité de ces molécules. Elles se fixent préférentiellement sur l'azote 7 des cycles imidazole des guanines et des adénines de l'ADN, entraînant quatre principaux types de dommages (Figure 17) :

- Des mono-adduits,
- Des liens intra brins,
- Des liens inter brins,
- Des liens protéine-ADN.

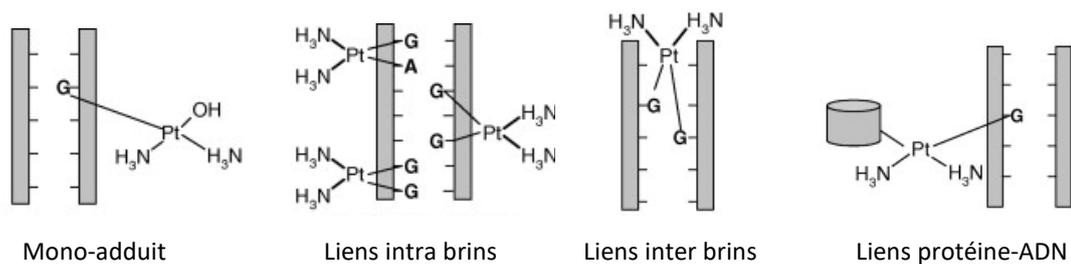


Figure 17 : représentation des différents dommages à l'ADN causés par les sels de platine (95)

Les liens intra brins comptent parmi les plus dommages les plus fréquents. Toutes ces lésions entraînent une modification de la courbure de l'ADN, permettant à un groupe de protéines constitutives de la chromatine (appartenant au groupe *high mobility group* - HMG) de se fixer au niveau du site de lésion. Cela peut avoir pour conséquences de bloquer des mécanismes de réparation de l'ADN, d'empêcher la transcription de facteurs nécessaires à la réplication de l'ADN ou encore d'initier des signaux induisant la mort cellulaire par apoptose. D'autres mécanismes peuvent expliquer l'activation des voies de signalisation conduisant à l'apoptose (95). Enfin, ces dommages à l'ADN entraînent des cassures simple brin et double brin de l'ADN expliquant en partie la meilleure sensibilité de ces traitements chez les patients porteurs de mutations *BRCA1/2*, et donc déficients en recombinaison homologue.

Le mode d'action est alors comparable à celui présenté précédemment pour les inhibiteurs de PARP, expliqué par le concept de la létalité synthétique.

Dans le cas du cancer de l'ovaire, où les chimiothérapies à base de sels de platine sont devenues un traitement standard de première ligne, de nombreuses études ont effectivement démontré que les patientes porteuses de mutations *gBRCA1/2* bénéficiaient d'un meilleur pronostic en matière de survie sans progression et de survie globale par rapport à l'utilisation d'autres chimiothérapies (91,92).

Dans le cas du cancer du sein métastatique HER2 négatif nécessitant une chimiothérapie, les chimiothérapies à base de platine sont préférées aux chimiothérapies à base de taxane (70,96). En effet, une étude prospective comparant l'efficacité du carboplatine par rapport au docetaxel a démontré une meilleure réponse du traitement à base de sels de platine chez les patients porteurs de mutations *gBRCA1/2* avec une survie sans progression allongée (6,8 mois vs 4,4 mois) et un taux de réponses objectives⁸ supérieur (68 % vs 33,3 %) (97). Pour les patients sans mutations *gBRCA1/2*, les résultats des deux chimiothérapies étaient similaires. Une méta-analyse de 2022 a également démontré que les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif métastatique traitées par une chimiothérapie à base de sels de platine répondaient mieux au traitement lorsqu'elles étaient porteuses d'une mutation *BRCA1/2* (90). Le HR de la différence de survie globale entre les patientes mutées *BRCA1/2* et celles non mutées était de 1,9 (IC95% [1,2; 2,9] ; P = 0,004).

Actuellement, il n'existe pas de recommandations claires pour l'utilisation préférentielle de chimiothérapies à base de sels de platine chez les patients porteurs de mutations *gBRCA1/2* dans d'autres situations tumorales. Néanmoins, une méta-analyse suggère une meilleure réponse à ces traitements dans le cancer du pancréas métastatique avec un gain de survie de 10,2 mois (IC95% [5,1 ; 15,4] ; P < 0,001) par rapport à un autre type de chimiothérapie (23,7 vs 12,2 mois) (98). Ces résultats, basés sur un nombre limité de données de qualité, nécessitent confirmation par d'autres études prospectives.

⁸ Proportion de patients dont la tumeur régresse complètement ou partiellement au cours du traitement.

3) Personnalisation de l'acte chirurgical

Les patientes opérées d'un cancer du sein et porteuses d'une mutation *BRCA1/2* constitutionnelle peuvent également se voir proposer une personnalisation de l'acte chirurgical (41,70). Il peut être proposé à la patiente :

- Une chirurgie conservatrice du sein atteint,
- Une mastectomie du sein atteint,
- +/- une mastectomie prophylactique du sein controlatéral.

Ces choix peuvent être immédiats (opérations réalisées en même temps que l'exérèse de la tumeur initiale) ou différés (opération dans un second temps). Comme pour le choix de chirurgies prophylactiques, ce dernier doit être éclairé par la présentation des bénéfices et risques attendus, dépendants des caractéristiques propres des patientes (agressivité du cancer, âge, antécédents...) et leurs préférences. En cas de mastectomie, les patientes peuvent également choisir entre différents types de reconstructions mammaires synthétisées dans un récent rapport corédigé par la HAS et l'INCa (99).

Chirurgie conservatrice ou mastectomie du sein atteint

Une méta-analyse a évalué le risque de récurrence homolatérale après une chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie en fonction du statut *BRCA1/2* des patientes (100). Celui-ci semblait augmenté chez les patientes mutées par rapport aux patientes non mutées (17,3 % vs 11,0 % soit un risque relatif de 1,45 (IC95% [0,98 ; 2,14] ; P=0,07) bien que les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Cette différence semblait s'accroître en ne retenant que les études avec un délai de suivi médian supérieur à 7 ans (risque relatif de 1,51 (IC95% [1,15 ; 1,98] ; P=0,003) statistiquement significatif. La chirurgie conservatrice semble conférer un risque plus important de récurrence locale à 15 ans par rapport à une mastectomie (23,5 % vs 5,5 %). Cependant, une seconde méta-analyse conduite en 2021 n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur la survie globale des patientes porteuses de mutations *BRCA1/2* entre celles qui ont réalisé une chirurgie conservatrice et celles qui ont réalisé une mastectomie du sein atteint (101). D'autre part, il existe peu de données de comparaison entre une mastectomie du sein atteint et une chirurgie conservatrice associée à d'autres mesures prophylactiques telles que l'annexectomie.

Mastectomie controlatérale

Une étude prospective a démontré que la réalisation d'une mastectomie controlatérale diminue le risque de développer un cancer sur ce sein par rapport à une surveillance exclusive (102). Après un suivi moyen de 11,4 ans auprès de 583 patientes porteuses de mutations *gBRCA1/2* et ayant eu un cancer du sein, un total de 2 % des patientes ayant réalisé une mastectomie controlatérale prophylactique et 19 % des patients ayant réalisé une surveillance ont développé un cancer sur le sein controlatéral. En matière de gain de survie, cette stratégie semble apporter un bénéfice à la fois en matière de mortalité spécifique par cancer et de mortalité globale (41). Cependant, cette approche reste sujette à débat, notamment car la plupart des études à disposition ne concernent que des patientes atteintes de cancers de bas risque.

L'intérêt de la recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles n'a fait que grandir à mesure de la meilleure compréhension du rôle de ces gènes et de l'impact de leur inactivation. Le parcours d'oncogénétique des patients s'est progressivement structuré afin de répondre à la demande croissante d'analyses.

II. Organisation classique des analyses *BRCA1/2* constitutionnelles et enjeux

A) Dispositif national d'oncogénétique

1) Organisation générale

Parcours patient

Le parcours patient d'une recherche de mutations constitutionnelles chez un cas index (personne généralement atteinte d'un cancer dont on recherche une origine génétique) peut être schématisé par la Figure 18 ci-dessous :

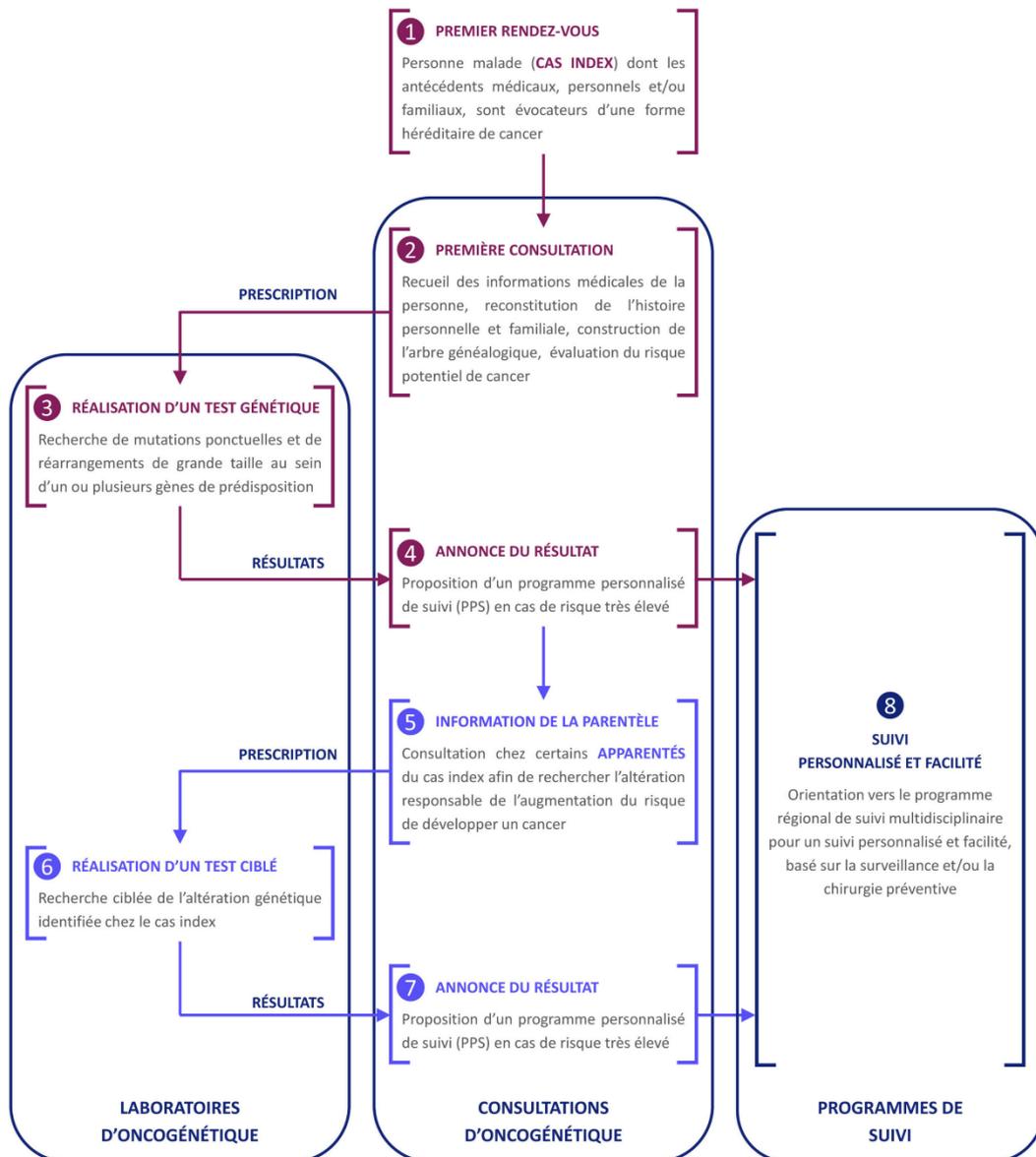


Figure 18 : parcours global des cas index et apparentés en oncogénétique (103)

Nous détaillerons ci-dessous l'organisation et les enjeux propres aux deux premiers acteurs de ce circuit : les consultations d'oncogénétique et les laboratoires d'oncogénétique.

Différents circuits

Deux principaux types de circuits de recherches de mutations existent : celui des recherches de mutations constitutionnelles (génétique constitutionnelle) et celui des recherches de mutations tumorales (génétique somatique), ces dernières pouvant mettre en évidence des mutations d'origine constitutionnelles ou somatiques dont l'origine pourra être déterminée dans un second temps.

Recherche de mutations constitutionnelles

Dans un circuit classique, un patient atteint de cancer est adressé par un oncologue (ou autre spécialiste en oncologie) à une équipe d'oncogénétique composée d'un oncogénéticien pouvant être assisté par un ou plusieurs conseillers en génétique (104). Après avoir informé le patient des enjeux liés à la réalisation d'un test *BRCA1/2* constitutionnel et lui avoir fait signer un consentement, l'onco-généticien prescrit une analyse constitutionnelle des gènes *BRCA1/2*⁹. Un prélèvement sanguin est réalisé et analysé dans un laboratoire de génétique constitutionnelle où l'ADN du patient est extrait des noyaux des globules blancs puis analysé. Un biologiste généticien rend ensuite le résultat au prescripteur du test. L'onco-généticien annonce ensuite le résultat - positif ou négatif - au patient lors d'une consultation. En cas de test positif, ce dernier est confirmé en réalisant une seconde analyse à partir d'un nouveau prélèvement sanguin ou d'un frottis jugal.

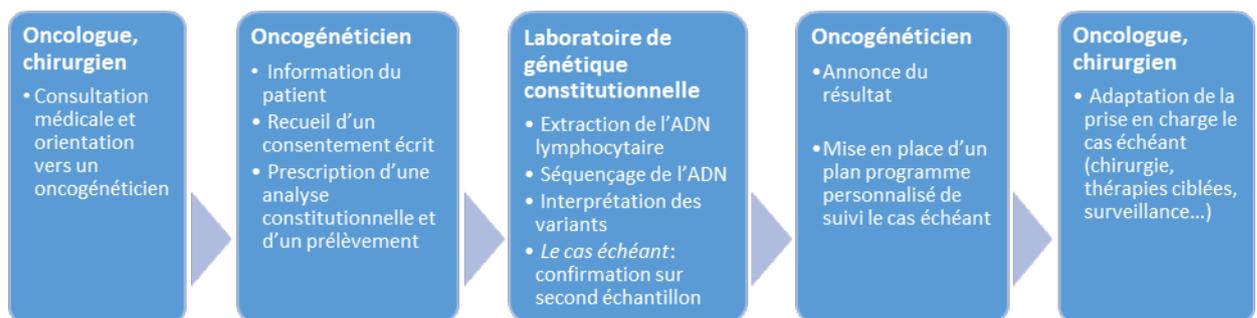


Figure 19 : représentation synthétique d'une recherche de mutation constitutionnelle classique

Recherche de mutations tumorales

Dans un circuit classique, un patient atteint de cancer est vu en consultation par un médecin (oncologue, chirurgien...) qui l'informe des enjeux liés à la réalisation d'une analyse *BRCA1/2* tumorale puis prescrit cette dernière (105). Un échantillon tumoral dédié à l'analyse ou bien préexistant est adressé à un laboratoire d'anatomopathologie qui

⁹ L'analyse peut être restreinte aux gènes *BRCA1/2* ou bien inclure d'autres gènes liés à des prédispositions au cancer

caractérise le type de cancer dont il s'agit et prépare le matériel pour l'analyse génétique. L'échantillon est fixé au formol (tamponné 10 %) et inclus en paraffine pour former un bloc dit FFPE (*Formalin-Fixed Paraffin-Embedded*). Cette étape peut dans de plus rares cas être remplacée par une congélation de l'échantillon. L'anatomopathologiste sélectionne ensuite un matériel de qualité et suffisamment riche en cellules tumorales (au moins 20 à 30 %). Ce matériel est ensuite analysé dans un laboratoire de génétique somatique qui rend le résultat au prescripteur du test. Si une mutation *BRCA1/2* est identifiée dans la tumeur, le patient peut décider de réaliser un test constitutionnel pour confirmer son caractère constitutionnel ou somatique. Le patient est alors orienté vers une équipe d'oncogénétique qui pourra lui prescrire une analyse constitutionnelle. La suite du circuit sera semblable à celui d'une recherche de mutations constitutionnelles.

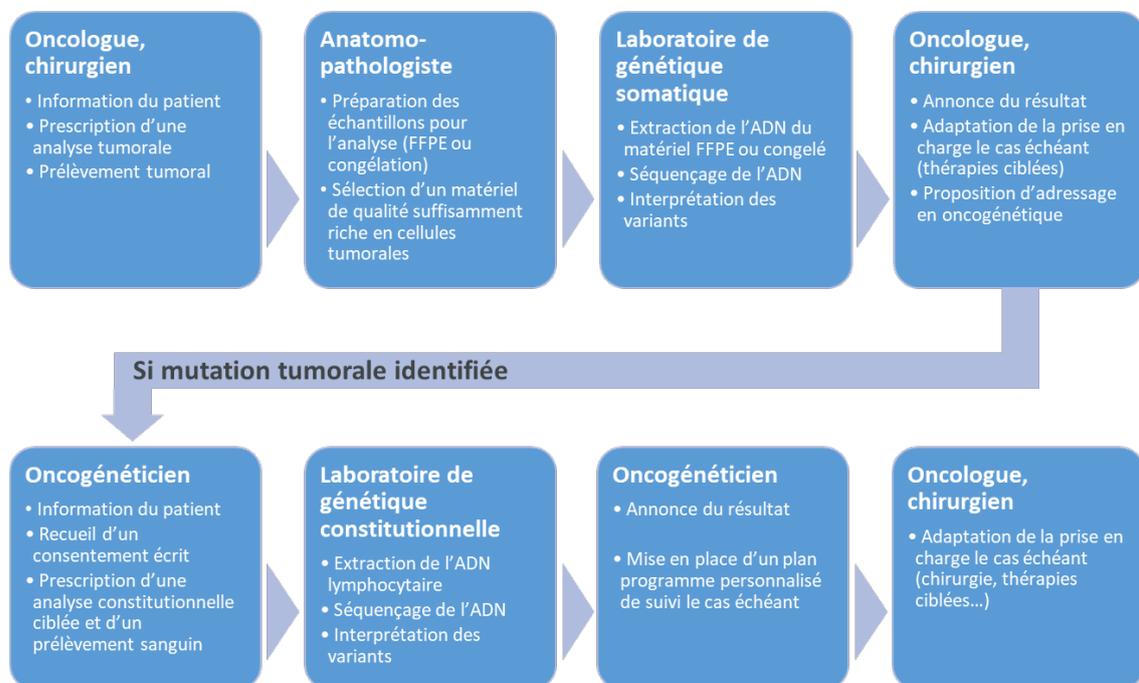


Figure 20 : représentation synthétique d'une recherche de mutation tumorale classique

2) Consultations d'oncogénétique

Organisation nationale

La recherche de mutations constitutionnelles prédisposant à certains cancers s'est considérablement développée depuis le 1^{er} Plan Cancer (2003-2007) et la création du dispositif national d'oncogénétique.

A ce jour, il regroupe 146 sites de consultations situés dans 101 villes en France métropolitaine et d'Outre-mer.

La plupart des sites sont situés dans des établissements publics mais certaines consultations sont dispensées dans des établissements privés.

Les sites comprennent des consultations principales (où la consultation s'effectue dans le lieu de résidence de l'équipe d'oncogénétique) et des consultations avancées (où un oncogénéticien se déplace périodiquement depuis un site de consultation principale). Ce maillage permet de rendre accessibles des consultations de proximité pour une grande majorité de la population.

Un total de 82 774 consultations ont été réalisées en 2020, dont 68 % étaient dédiées au syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome – HBOC*) (106). Les autres motifs de consultations sont liés aux pathologies digestives (18 %) telles que le syndrome de Lynch ainsi qu'à d'autres cancers liés à une origine génétique. Ces consultations concernent des cas index ou bien leurs apparentés.



Figure 21 : répartition des sites de consultations d'oncogénétique (2020) (106)

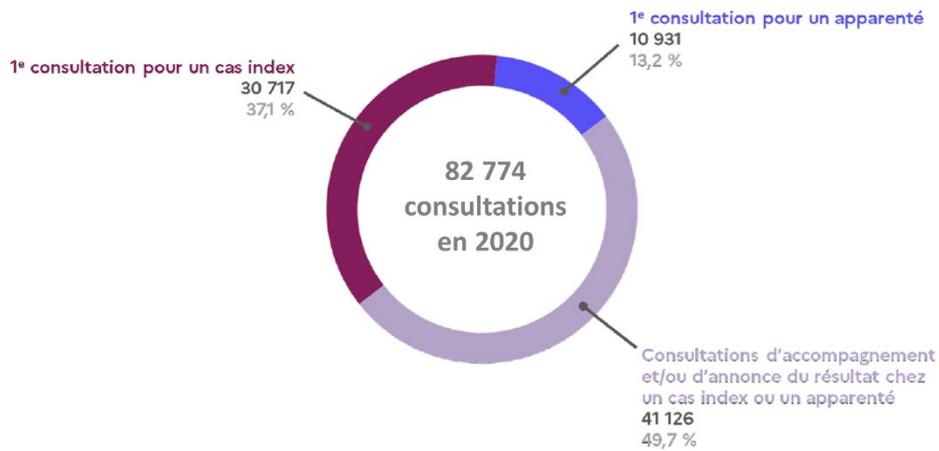


Figure 22 : proportion de consultations d'oncogénétique à destination des cas index ou de leurs apparentés, adapté de (106)

En 2020, un total de 179 onco-généticiens exerçaient en France, consacrant 62,8 équivalent temps-plein (ETP) à leurs activités d'oncogénétique (106). Ils travaillaient en relation avec 87 conseillers en génétique représentant 68 ETP. Les équipes d'oncogénétique peuvent également compter des psychologues et des secrétaires. Elles sont financées par la facturation des consultations et soutenues par l'affectation de crédits de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et de l'INCa (106).

Adressage des patients

Les patients atteints d'un cancer peuvent être orientés vers une consultation d'oncogénétique en vue de la réalisation d'un test constitutionnel *BRCA1/2* dans différentes situations :

- Lorsqu'une mutation *BRCA1/2* a été identifiée au sein de leur tumeur,
- Lorsqu'une mutation *BRCA1/2* permet d'orienter leur prise en charge (choix de la chirurgie, prescription d'inhibiteurs de PARP ou de sels de platines, inclusion dans un essai clinique),
- Lorsque les patients présentent des critères individuels ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique.

Les critères d'adressage (cliniques, individuels ou familiaux) d'un patient vers une consultation d'oncogénétique varient en fonction du type de cancer concerné ainsi que de l'organisation locale définie entre l'équipe clinique et l'équipe d'oncogénétique. Ils assurent un premier filtre visant notamment à ne pas engorger les consultations d'oncogénétique (107).

Le Tableau 6 présente un exemple de critères d'adressage en oncogénétique issus d'un référentiel local de prise en charge du cancer du sein (SENORIF – Référentiel Francilien de Pathologie Mammaire).

Indications de consultations d'oncogénétique
Circuit classique
3 sujets atteints de cancer du sein dont au moins un cas avant l'âge de 60 ans chez des apparentés de premier ou second degré.
2 cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré (ou du deuxième degré), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45-50 ans ou d'une forme bilatérale (si premier cancer diagnostiqué avant 51 ans).
Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentés du premier degré ou deuxième degré si la transmission est paternelle.
Cancer de l'ovaire (hors tumeurs borderline et germinales) avant 76 ans ou séreux de haut grade quel que soit l'âge et statut BRCA tumoral inconnu ou analyse tumorale infaisable.
Cancer du sein avant 41 ans.
Cancer du sein triple négatif avant 51 ans.
Cancer du sein bilatéral si le premier est diagnostiqué avant 51 ans.
Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge.
Situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (PTEN), syndrome de Li-Fraumeni (TP53), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (CDH1).
Toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.
Identification d'une altération tumorale de BRCA1 ou BRCA2 (ovaire, sein ou autre localisation).
Circuit « urgent »
Toute situation pouvant guider le traitement du cancer :
Au moment du primo traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie : pour discuter d'une mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation • Radiothérapie (une mutation TP53 ferait éviter ou limiter la radiothérapie en faisant le choix d'un traitement non conservateur) • Inhibiteur de PARP (cancer de l'ovaire)
En situation métastatique : Inhibiteur de PARP
<i>La perspective d'une mastectomie prophylactique controlatérale n'est a priori pas une indication de circuit urgent</i>

Tableau 6 : critères d'adressage en oncogénétique du référentiel SENORIF (60)

Des experts français ont proposé un algorithme simplifié permettant d'orienter des patients vers une consultation d'oncogénétique sur la base de leurs antécédents familiaux (107). Chaque situation est associée à un nombre de points qu'il convient d'additionner pour obtenir un score. Ce score est à calculer séparément dans chacune des branches familiales, le score le plus important étant retenu.

Identification des familles pouvant justifier une consultation	
Situations	Poids
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30–40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40–50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50–70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l’ovaire	3
Indication	
5 et plus : excellente indication ;	
3 et 4 : indication possible ;	
2 et moins : utilité médicale faible.	

Figure 23 : calcul du score d’Eisinger ou score INSERM (107)

Ce score d’Eisinger ne tient cependant pas compte de certains facteurs majeurs tels que le sous-type de cancer du sein. Son utilisation semble aujourd’hui avoir été remplacée par celle de critères plus élaborés (60).

Selon l’organisation locale, l’adressage peut se faire par exemple par l’envoi d’un courriel ou d’un courrier de l’équipe clinique à l’équipe d’oncogénétique dans lequel sont communiquées de premières informations sur les caractéristiques du patient afin d’évaluer le niveau d’urgence du rendez-vous. En fonction de son organisation locale et des caractéristiques du patient, l’équipe d’oncogénétique définit qui de l’onco-généticien ou du conseiller en génétique est le mieux placé pour prendre en charge le patient.

Déroulement des consultations

Le parcours oncogénétique classique d’un patient est composé de trois étapes (107–111):

- 1) Une **pré-consultation** : elle vise à recueillir les informations médicales et familiales nécessaires pour dessiner l’arbre généalogique des patients en retraçant les cas de cancers apparus dans la famille. De premières informations sur les prédispositions génétiques au cancer peuvent être données au patient et des supports d’information remis.

- 2) Une **consultation** : un onco-généticien ou un conseiller en génétique informe le patient sur les prédispositions génétiques au cancer. Si le patient est éligible à un test *BRCA1/2*, l'équipe d'oncogénétique lui propose sa réalisation après lui avoir délivré une information complète sur la nature de ce test ainsi que ses enjeux. Un consentement éclairé signé par le patient est alors recueilli.

- 3) Une **consultation d'annonce** : le résultat du test est annoncé au patient :
 - ✓ S'il est positif, un plan personnalisé de suivi peut être mis en place et la famille du patient doit être informée,
 - ✓ S'il est négatif ou identifie un variant de signification incertaine, les mesures éventuelles de surveillance du patient dépendront de ses antécédents personnels et familiaux.

Evaluation du risque oncogénétique

Cette évaluation vise à identifier les patients présentant un risque d'être porteurs d'une mutation constitutionnelle prédisposant au cancer. Il s'agit d'un filtre permettant de limiter le nombre de patients à tester afin de limiter le coût des analyses, de ne pas surcharger les laboratoires de génétique et d'éviter d'inquiéter des patients à faible risque. Traditionnellement, et indépendamment d'éventuelles indications thérapeutiques pour ces analyses, des recommandations nationales considèrent qu'un test constitutionnel n'est pas indiqué dès lors que la probabilité qu'il aboutisse à la détection d'une mutation délétère est inférieure à 10 % (107). Le respect de ce critère aboutit à ce qu'environ 5 à 15 % de mutations *gBRCA1/2* soient retrouvées dans la population testée en France (60,106,107).

Arbre généalogique

Comme indiqué précédemment, la première étape de l'évaluation du risque oncogénétique d'un patient consiste en l'élaboration de son arbre généalogique.

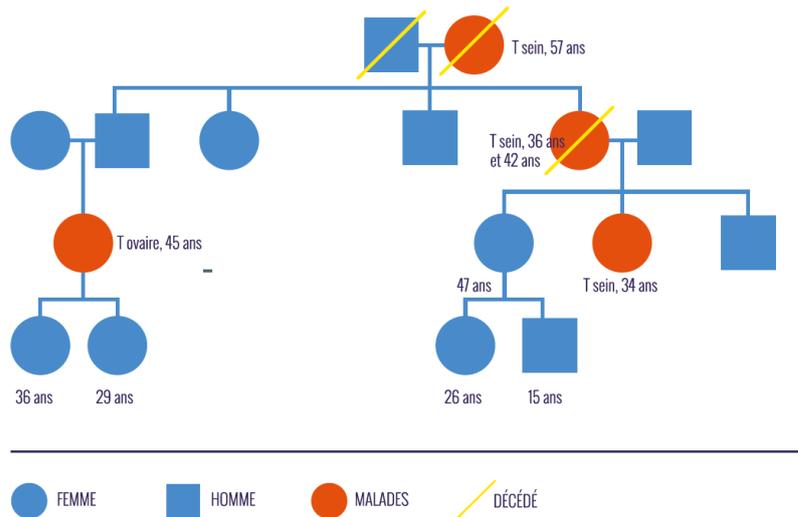


Figure 24 : exemple d'un arbre généalogique à visée oncogénétique (112)

En amont de la consultation d'oncogénétique, il est souvent demandé au patient de compléter un questionnaire afin de récupérer le maximum de ces informations. Un échange téléphonique peut également être organisé pour faire un point d'avancement avec le patient et répondre à ses questions. Cependant, l'échange au cours de la consultation d'oncogénétique révèle souvent des informations omises par le patient et permet de corriger l'arbre généalogique (un exemple de questionnaire d'onco-génétique est présenté en Annexe 3). L'arbre peut être réalisé manuellement sur une feuille de papier ou bien à l'aide d'un logiciel informatique tels que MediFirst-GENETICS (*MédiFirst*) ou DefGEN (*DEF-SYSTEMES*).

Outils d'évaluation du risque

La combinaison des histoires individuelles et familiales des individus permet généralement d'aboutir à une décision de leur proposer ou non une recherche de mutation *BRCA1/2* constitutionnelle. Plusieurs outils ont cependant été développés pour estimer le risque pour un individu d'être porteur d'une mutation. Ils peuvent être utilisés dans certaines situations par une partie des équipes d'oncogénétique.

Score de « Manchester »

Ce score publié en 2004 a été développé spécifiquement pour estimer le risque pour un individu atteint d'un cancer de l'ovaire ou du sein d'être porteur d'une mutation *gBRCA1/2* (113). Après plusieurs évolutions, sa version actuelle (MSS version 3) intègre notamment les informations suivantes :

- L'âge au diagnostic du cancer,
- Le type de cancer et ses caractéristiques,
- Les antécédents de cancers au sein de la famille.

Le Tableau 7 présente l'ensemble des critères pris en compte ainsi que leur pondération respective.

Caractéristiques	Score	Score du patient	Score des parents ^β
Cancer (âge au diagnostic)^α			
Cancer du sein féminin < 30 ans	11		
Cancer du sein féminin 30 – 39 ans	8		
Cancer du sein féminin 40–49 ans	6		
Cancer du sein féminin 50–59 ans	4		
Cancer du sein féminin > 59 ans	2		
Cancer du sein masculin < 60 ans	13		
Cancer du sein masculin > 59 ans	10		
Cancer épithélial de l'ovaire < 60 ans	13		
Cancer épithélial de l'ovaire > 59 ans	10		
Cancer du pancréas	1		
Cancer de la prostate < 60 ans	2		
Cancer de la prostate > 59 ans	1		
Ajustement en fonction de l'histologie (pour les cas index uniquement)			
Carcinome canalaire <i>in situ</i>	- 2		Pas d'ajustement nécessaire
Carcinome lobulaire	- 2		Pas d'ajustement nécessaire
Ajustement en fonction du grade et des récepteurs (pour les cas index avec carcinome canalaire uniquement)			
Grade 3	2		Pas d'ajustement nécessaire
Grade 2	0		Pas d'ajustement nécessaire
Grade 1	- 2		Pas d'ajustement nécessaire
ER positif	- 1		Pas d'ajustement nécessaire
ER négatif	1		Pas d'ajustement nécessaire
Triple négatif	4		Pas d'ajustement nécessaire
HER2 positif	6		Pas d'ajustement nécessaire
Ajustement pour les cancers de l'ovaire (pour tous les membres de la famille)			
Séieux de haut grade < 60 ans	2		
Ne pas prendre en compte les mucineux, germinaux ou borderline	0		
Ajustement en cas d'absence d'histoire familiale (à compter une seule fois)			
Individu adopté ou absence de connaissance d'apparentés	4		Pas d'ajustement nécessaire
Total		Patient =	Apparentés =
Score de Manchester du patient		Total Patient + Apparentés =	

^α Ne compter que les cancers infiltrants ou carcinomes canaux *in situ*, ne pas compter les carcinomes lobulaires *in situ*

^β Arrêter de compter les parents lorsque l'histoire familiale est passée par 2 femmes âgées de plus de 60 ans non atteintes de cancer

Tableau 7 : grille de calcul du score de Manchester, adapté de (113,114)

Un **score supérieur ou égal à 15** traduit une probabilité d'être porteur d'une mutation *BRCA1/2* égale à 10 %. Le score peut être calculé manuellement ou à l'aide d'outils en ligne tels que CancerCalc (115).

Score BOADICEA et CanRisk

Le score BOADICEA a été développé en 2002 par des équipes académiques et a connu plusieurs évolutions depuis sa première version (116). La version en vigueur (BOADICEA version 6) permet notamment d'estimer la probabilité pour un individu d'être porteur d'une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1/2* en fonction de critères individuels et familiaux (117). Il permet également d'estimer le risque de développer un cancer du sein (ou un second cancer du sein) ou de l'ovaire. Il intègre notamment les informations suivantes :

- L'âge et l'indice de masse corporelle de l'individu concerné,
- Sa consommation d'alcool,
- Pour les femmes : l'âge aux premières règles, l'utilisation d'une pilule contraceptive, le nombre d'enfants, les antécédents médicaux tels qu'un diagnostic d'endométriose,
- Les cancers apparus chez l'individu et dans la famille (ovaire, sein, prostate, pancréas) associés à leurs âges de survenue,
- Le cas échéant : les résultats d'un score de risque polygénique.

Ce score est calculé en utilisant un modèle qui peut être intégré à une suite logicielle ou bien utilisé sur internet grâce à l'outil CanRisk (118).

CanRisk
BOADICEA v6
Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
Bienvenue

Outil CanRisk Résultat 14:25:13

Charger Enregistrer Réinitialiser Préférences

indique les étapes complétées indique un champ obligatoire indique des informations de survol

Saisissez les informations dans n'importe quel ordre en cliquant sur les barres bleues. Veuillez ajouter autant d'informations que possible. Lorsqu'une section est complétée, la barre devient verte. Si certaines informations sont inconnues, la barre ne passera pas au vert ; cela n'empêchera pas le calcul des risques.

Renseignements personnels
Habitudes de vie
Santé des femmes
Enfants
Dépistage du cancer du sein
Antécédents médicaux
Score(s) de risque polygénique
Antécédents familiaux

Calculer Imprimer l'arbre généalogique

Figure 25 : interface en ligne de l'outil CanRisk basé sur le modèle BOADICEA v6 (119)

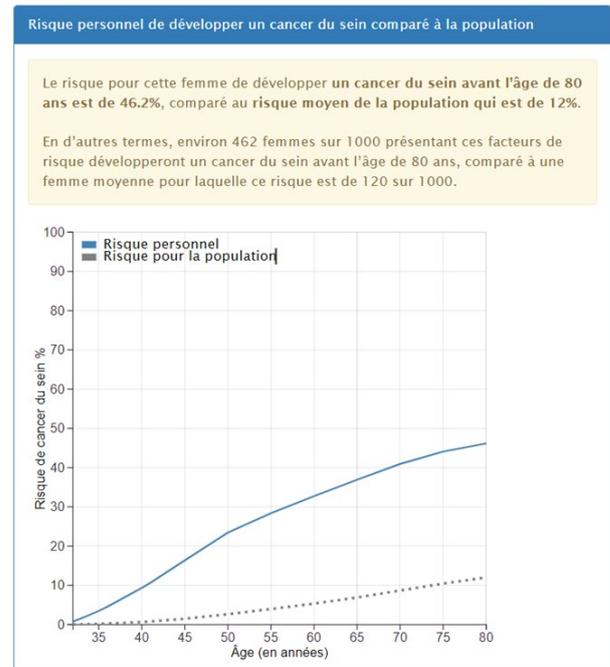
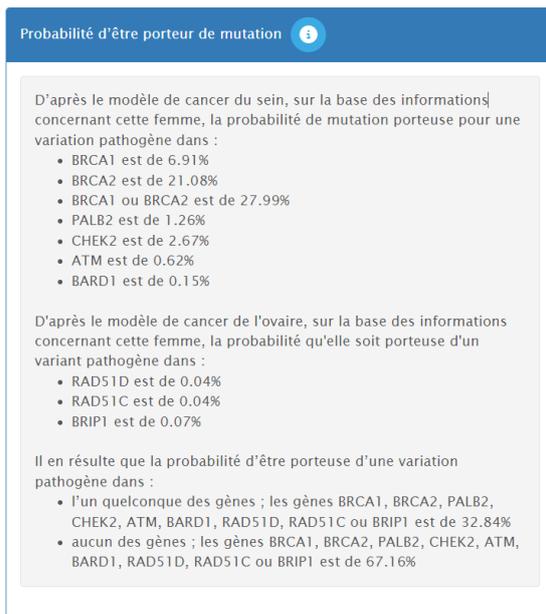


Figure 26 : exemple de résultats du score BOADICEA sur l'outil CanRisk (119)

D'autres outils peuvent être utilisés tels que le modèle Gail-NCI, le Claus risk ou encore le score BRCAPRO (116). Tous ces modèles présentent des risques de biais et certains ont été développés uniquement pour le cancer du sein. Ils doivent tous être utilisés avec prudence (116).

Prescription de l'analyse

Autorisations

Prescripteurs

La prescription d'une analyse de génétique constitutionnelle à visée médicale peut être réalisée, selon les situations, par (104,120) :

- Un **médecin généticien** : il s'agit d'un médecin titulaire d'un Diplôme d'Études Spécialisées de génétique médicale, dont la création remonte à 1995 (99). Ce dernier s'obtient après 8 semestres de spécialisation.
- Un **conseiller en génétique** : profession créée en 2004, il exerce sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique. La loi de bioéthique de 2021 consacre la possibilité pour un conseiller en génétique de prescrire certaines analyses constitutionnelles dans des conditions bien définies qui seront abordées dans la section « Place des conseillers en génétique » ci-dessous.

- Un **médecin non-généticien** : il doit connaître la situation clinique du patient, les implications familiales de l'analyse et être capable d'interpréter les résultats de celle-ci. Il doit également travailler en lien avec une équipe de génétique clinique. Il ne peut prescrire une analyse constitutionnelle qu'aux patients symptomatiques pour lesquels on suspecte une prédisposition génétique (par exemple, atteints d'un cancer associé aux mutations *gBRCA1/2*).

Dispositions générales

Quel que soit le prescripteur, il doit s'assurer de fournir au patient en amont de la prescription une information exhaustive, claire et compréhensible sur l'analyse. Il doit notamment s'assurer que le patient a bien saisi les implications possibles des résultats, pour lui-même et pour ses proches. La prescription doit être conforme aux protocoles nationaux de diagnostic et de soins et aux recommandations professionnelles.

Individus asymptomatiques

La prescription d'analyses constitutionnelles pour un individu asymptomatique est réservée aux médecins exerçant au sein d'une équipe dotée de qualifications cliniques et génétiques et déclarée auprès de l'Agence de la biomédecine (121). Cette équipe doit identifier ses membres ainsi que leurs rôles et services d'affectation respectifs. Elle spécifie également les pathologies qu'elle prend en charge dans le cadre de la prescription de tests génétiques chez des sujets asymptomatiques.

Panels de gènes

Pour les patients présentant des critères évocateurs d'une prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire, les analyses constitutionnelles ne se limitent généralement plus aux gènes *BRCA1/2* (106) : en France, le Groupe Génétique et Cancer (GGC) a défini en 2018 une liste de 13 gènes à analyser dans cette situation (122). Il s'agit des gènes ***BRCA1***, ***BRCA2***, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*. Cet ensemble de gènes à analyser de manière simultanée s'appelle un panel, celui-ci étant souvent appelé « panel *HBOC* » (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome*), « panel Sein-Ovaire » ou encore « panel GGC ».

Ces gènes ont été sélectionnés après une analyse approfondie de la littérature scientifique pour leur utilité clinique : leur mutation peut conférer un surrisque de développer certains

cancers et son identification peut permettre la mise en place de stratégies de réduction de risque ou de surveillance renforcée pour les individus et leurs familles (une synthèse de ces dernières est rapportée en Annexe 2) (122). Leur identification permet également d'orienter la prise en charge de patients, comme pour le cas des mutations du gène *TP53* qui exposent à un surrisque de cancer secondaire après radiothérapie (cette dernière étant dans ce cas évitée ou limitée en lui préférant par exemple une mastectomie dans le cas d'un cancer du sein) (60). Plusieurs de ces gènes sont liés au syndrome de Lynch, prédisposition génétique à différents cancers – en particulier colorectal - liée à l'altération constitutionnelle de gènes du mécanisme de réparation des mésappariements de l'ADN (106).

Les mutations de ces gènes restent moins fréquentes que celles des gènes *BRCA1/2* : en 2020 sur 17 890 tests rapportés à l'INCa, 1 206 mutations *gBRCA1/2* ont été identifiées contre 384 mutations pour les autres gènes de ce panel (soit 76 % des identifications pour *BRCA1/2*).

[Formulaire de prescription](#)

Après que le patient a été informé et qu'il a donné son consentement pour la réalisation d'une analyse constitutionnelle (dans les conditions décrites dans la partie « Information et consentement des patients » ci-dessous), le prescripteur de l'analyse complète un formulaire de prescription (également appelé « bon de demande » ou encore « fiche navette ») à destination du laboratoire d'analyse. Il comporte en général :

- Un champ d'**identification du patient** (avec au moins 3 critères discriminants),
- Un champ d'**identification du prescripteur** de l'analyse,
- Le **motif** de l'analyse et le **niveau d'urgence** requis,
- La description de l'**analyse souhaitée** (ex : gènes *BRCA1/2*, panel *HBOC*),
- La confirmation que le patient a bien été **informé** et que son **consentement écrit** a été recueilli,
- Des informations sur le **prélèvement** (préleveur, type de matériel),
- *Le cas échéant* : la **mutation *BRCA1/2*** qui a été retrouvée au sein de la tumeur du patient ou bien chez un membre de sa famille,

Il est généralement demandé d'associer d'autres documents utiles pour l'interprétation de l'analyse : arbre généalogique, renseignements cliniques, résultats d'analyses génétiques d'apparentés... Des exemples de formulaires de prescription d'analyses constitutionnelles sont présentés en Annexe 4.

Dans le cas d'une analyse tumorale des gènes *BRCA1/2* d'autres informations sont à préciser sur le formulaire, notamment des renseignements anatomopathologiques sur le prélèvement, tels que :

- Le type histologique,
- Le type de matériel tumoral (congelé ou FFPE),
- Le type de prélèvement,
- Le pourcentage de cellules tumorales dans le prélèvement analysé.

3) Laboratoires de génétique

Organisation nationale

Une fois prescrites et après la réalisation des prélèvements, les analyses de recherche de mutations *BRCA1/2* sont effectuées au sein de laboratoires de génétique constitutionnelle et/ou somatique en fonction de la nature de la demande. Les laboratoires de génétique se sont considérablement développés depuis la création de l'INCa en 2005. Depuis, d'autres laboratoires, notamment privés, ont initié une activité de génétique des tumeurs et/ou constitutionnelle (106). Tous ces laboratoires ne réalisent pas forcément d'analyses des gènes *BRCA1/2*, ces dernières nécessitant une expertise particulière. A ce jour, il existe **47 laboratoires** réalisant ces analyses en France, dont :

- **4** avec une activité exclusivement constitutionnelle,
- **15** avec une activité exclusivement tumorale (parfois uniquement pour certains cancers),
- **28** avec une activité mixte constitutionnelles/tumorale.

La majorité des laboratoires sont situés dans des établissements publics (ou privés à but non lucratif) mais plusieurs laboratoires privés proposent désormais ce type d'analyses (9 en 2024).

Réalisation technique

La technique la plus utilisée pour la recherche de mutations *BRCA1/2* est le séquençage de l'ensemble des régions exoniques (et d'une partie des régions introniques) de ces gènes par un séquenceur haut débit de deuxième génération. Cette analyse réalisée au sein d'un laboratoire de génétique (constitutionnelle ou somatique) suit généralement les étapes suivantes :



Figure 27 : processus général de réalisation d'une analyse NGS au sein d'un laboratoire d'oncogénétique

Extraction de l'ADN

En génétique constitutionnelle, l'ADN du patient est issu le plus souvent d'un prélèvement de sanguin ou bien d'un frottis jugal. En génétique somatique, il peut être extrait d'un tissu FFPE ou congelé issu d'un prélèvement tumoral (ex : biopsie, pièce opératoire). Ce prélèvement aura été préparé et sélectionné par un anatomopathologiste en prenant soin qu'il contienne suffisamment de cellules tumorales. Un prélèvement sanguin peut également permettre d'identifier de l'ADN tumoral circulant (ADN issu de la tumeur et relargué dans le sang).

L'extraction est réalisée manuellement ou à l'aide d'un automate. Puis la concentration et la qualité de l'ADN sont évaluées pour s'assurer qu'elles sont suffisantes pour la suite du processus.

Constitution des librairies

Cette étape vise à préparer et sélectionner l'ensemble des fragments d'ADN que l'on souhaite séquencer (par exemple, uniquement les exons des gènes *BRCA1/2*) pour former ce que l'on appelle la librairie de séquençage. Ces fragments doivent être d'une taille d'environ 250pb pour pouvoir être séquencés. De petites séquences nucléotidiques sont ensuite ajoutées aux extrémités de chaque fragment d'ADN, telles que (123):

- des **adaptateurs** :
 - pour permettre de fixer le fragment au support de séquençage,
 - pour permettre l'amorçage du séquençage,
- un **index** qui permet d'associer le fragment à un patient donné et ainsi de séquencer l'ADN de plusieurs patients en même temps : c'est ce qu'on appelle le multiplexage.



P5/P7 = fixation au support de séquençage, Index= identification du patient, PS lecture = zone d'amorçage du séquençage,
Insert d'ADN = fragment d'ADN à séquencer

Figure 28 : composition générale d'un fragment de librairie (123)

D'autres séquences peuvent être ajoutées aux extrémités, telles que les index moléculaires (*unique molecular index* – UMI) qui permettent d'identifier chaque fragment d'ADN

individuellement. Les portions d'ADN à séquencer sont ensuite sélectionnées puis amplifiées afin qu'il y en ait suffisamment pour l'étape de séquençage. Cette étape d'enrichissement peut se faire selon deux principales méthodes.

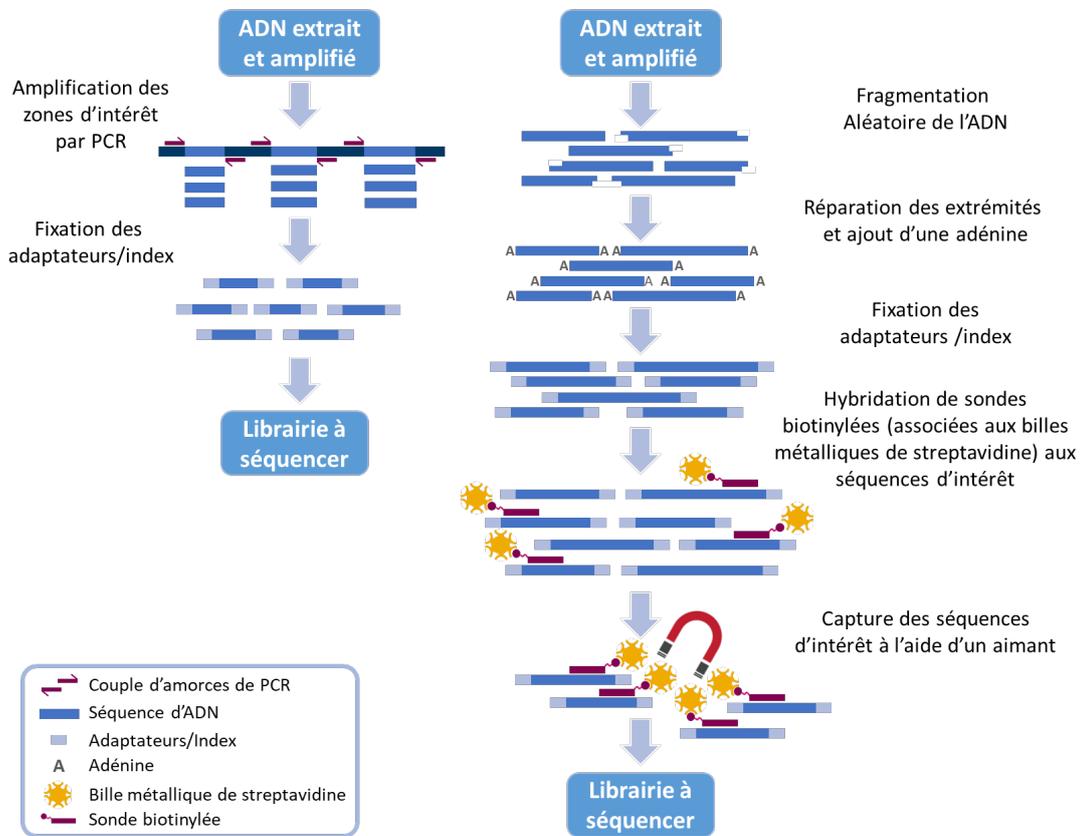


Figure 29 : représentation simplifiée du processus d'enrichissement selon la méthode amplicon (à gauche) ou capture (à droite), adapté de (124–126)

Méthode amplicon

Il s'agit de la méthode historique qui consiste à amplifier des séquences d'intérêt par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) : après une première étape d'amplification générale de l'ADN extrait, un grand nombre de couples d'amorces vont permettre la réplication de toutes les portions d'ADN que l'on souhaite séquencer (125).

Méthode capture

C'est une méthode plus récente. Après une première étape d'amplification générale de l'ADN extrait, l'ADN est fragmenté (par une technique enzymatique ou par sonication¹⁰) afin d'obtenir morceaux de tailles compatibles avec le séquençage (124,126). Les extrémités des portions d'ADN sont réparées si elles ont été endommagées par la fragmentation aléatoire afin que les morceaux d'ADN soient de nouveau à l'état double brin. Puis une adénine est

¹⁰ Méthode de fragmentation de l'ADN basée sur l'utilisation d'ultra-sons.

ajoutée à leur extrémité pour qu'ils ne se raccordent pas entre eux. Les portions d'ADN d'intérêt sont hybridées avec des sondes d'ADN complémentaires biotinylées (c'est-à-dire associées à de la biotine) qui se fixent elles-mêmes à des billes métalliques recouvertes de streptavidine (protéine ayant une très forte affinité pour la biotine). Une fois les sondes hybridées à leurs séquences complémentaires, elles sont séparées du reste de l'ADN grâce à un aimant.

Choix de la méthode

Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients, dont une partie est résumée dans le Tableau 8. Cependant, ces critères peuvent varier fortement d'un fournisseur à l'autre et des options techniques peuvent être associées à ces méthodes (par exemple des UMI) pour compenser leur faiblesse intrinsèque ce qui rend toute généralisation impossible.

	Méthodes amplicon	Méthodes capture
+	<ul style="list-style-type: none"> • Simplicité • Coût • Rapidité • Grand nombre de kits commerciaux disponibles • Faible quantité d'ADN requise 	<ul style="list-style-type: none"> • Séquençage de grands panels facilité • Détection des grands réarrangement possible (<i>gBRCA1/2</i>) • Faux positifs • Faux négatifs • Meilleure couverture de séquençage • Facilité pour ajouter des gènes
-	<ul style="list-style-type: none"> • Complexité d'ajouter de gènes dans un panel (design des amorces) • Faux négatifs • Faux positifs • Uniformité de couverture plus faible • Détection des grands réarrangements plus difficile 	<ul style="list-style-type: none"> • Complexité d'utilisation • Durée de réalisation allongée • Coût • Quantité d'ADN requise

Tableau 8 : comparaison des méthodes amplicon et capture (124,127,128)

La plupart des analyses *BRCA1/2* constitutionnelles sont aujourd'hui réalisées à partir d'une méthode basée sur la capture. Les analyses *BRCA1/2* tumorales étaient historiquement réalisées grâce à des méthodes amplicon mais depuis quelques années les laboratoires semblent utiliser majoritairement des méthodes basées sur la capture (129).

La constitution des librairies peut se faire à l'aide de kits commerciaux ou bien développés sur mesure par les laboratoires eux-mêmes.

Séquençage de l'ADN

Les bibliothèques constituées sont ensuite séquencées à l'aide d'un séquenceur haut débit de deuxième génération¹¹. Cette étape vise à « lire » tous les fragments d'ADN qui ont été sélectionnés et enrichis. Elle est généralement réalisée selon deux approches principales (130).

Approche par détection de photons

Il s'agit de l'approche la plus utilisée pour la recherche de mutations *BRCA1/2* en France, qui consiste en un séquençage par synthèse. Une solution contenant les bibliothèques à séquencer est chargée sur une *Flow cell* – lame de verre faisant office de support de séquençage - recouverte d'oligonucléotides qui permettent de fixer chaque fragment à séquencer. Ensuite, ces derniers sont répliqués à l'aide d'une polymérase pour former des clusters de séquences identiques autour des fragments initiaux. Des réactifs sont ensuite successivement ajoutés, notamment des nucléotides à marqueurs fluorescents qui émettent une fluorescence à chaque fois qu'ils s'ajoutent en regard d'une base complémentaire. Chaque base est associée à une couleur spécifique¹² détectée et enregistrée sous forme d'une photographie. L'analyse des images successives permet de déduire la séquence d'ADN de chaque fragment.

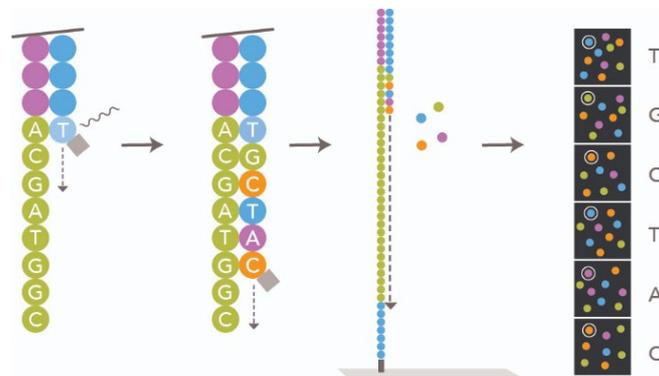


Figure 30 : principe du séquençage par détection de photons (131)

Davantage d'explications sur le principe de cette méthode sont présentées en Annexe 5.

¹¹ L'analyse des mutations *gBRCA1/2* par séquençage de 3^{ème} génération, qui repose sur la lecture directe de longues séquences nucléotidiques, se développe cependant depuis 2023.

¹² En fonction du séquenceur utilisé la chimie du séquençage peut nécessiter moins d'une couleur différente par nucléotide.

Approche par détection de protons

Les fragments d'ADN à séquencer sont répliqués par PCR dans des microréacteurs constitués à partir d'une émulsion huile/eau. L'objectif est que chaque goutte contienne un fragment d'ADN à répliquer ainsi qu'une bille à la surface de laquelle il pourra être cloné un grand nombre de fois. Les billes sont ensuite chargées sur une puce contenant des puits, chaque puits pouvant accueillir une seule bille. Des réactifs sont ensuite successivement ajoutés dans les puits, notamment des nucléotides qui s'ajoutent progressivement en regard des bases complémentaires des fragments à séquencer. A chaque ajout de nucléotides, des ions hydrogène H^+ sont libérés et entraînent une différence de potentiel plus ou moins importante au sein du puits. La variation de potentiel est détectée par une couche de semi-conducteurs permettant de l'associer aux bases d'ADN correspondantes.

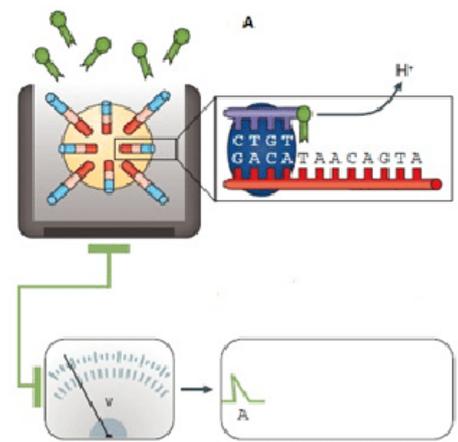


Figure 31 : principe du séquençage par détection de protons (133)

Analyse bio-informatique

Cette étape consiste en l'exploitation des données brutes issues du séquenceur pour les rendre interprétables. Le processus général est synthétisé dans la Figure 32 (132–135).

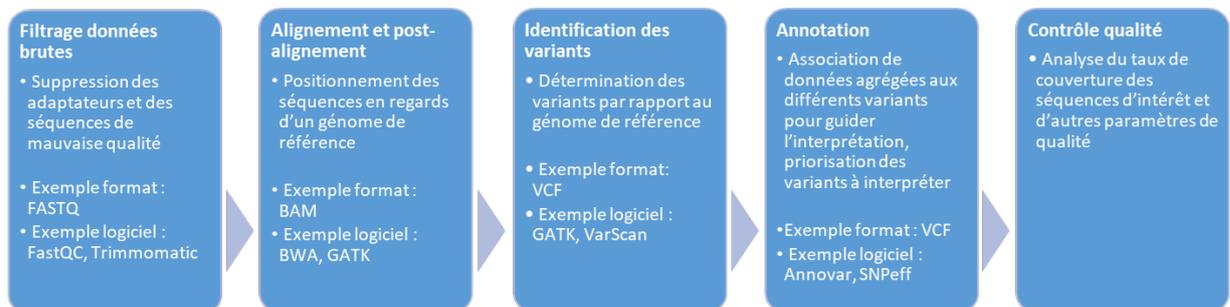


Figure 32 : processus général d'une analyse bio-informatique

Les séquences de tous les fragments, appelées « *read* », sont conservées dans un fichier au **format FASTQ** qui intègre la séquence concernée ainsi qu'un score de qualité (indicateur de la confiance que l'on peut accorder à ce *read*). Si l'ADN de plusieurs patients a été séquencé simultanément, la première étape est celle du démultiplexage qui vise à attribuer chaque séquence au patient correspondant grâce à l'utilisation d'index. Ensuite, les portions de séquences correspondant à des adaptateurs ou bien à des séquences de mauvaise qualité sont retirées de l'analyse.

Pour chaque *read* (dont la taille varie généralement entre 50pb et 150pb selon la technique utilisée) est ensuite déterminée sa position sur le génome. Pour cela, ils sont alignés sur un génome humain dit « de référence » qui représente le génome type d'un humain sain. Cette étape permet d'assigner à chaque fragment ses coordonnées génomiques dans un fichier au **format BAM**. Elle permet de calculer deux paramètres importants :

- La profondeur de séquençage : nombre de lectures (minimal ou moyen) d'une base, exprimée en X^{13} ,
- La couverture de séquençage : proportion de la zone génomique d'intérêt séquencée à une profondeur donnée, exprimée en %¹⁴.

Les variants sont ensuite mis en évidence à l'aide d'un programme qui crée un fichier au **format VCF** contenant des informations de base : position génomique du variant, allèle de référence, allèle alternatif, profondeur de séquençage du variant... C'est l'étape d'appel des variants (*variant calling* en anglais). Ces derniers sont ensuite annotés en y associant de nombreuses informations : le gène auxquels ils correspondent, la fréquence de ces variants au sein des populations issue de bases de données, leurs effets anticipés sur la fonction des protéines qu'ils codent ou encore des prédictions de pathogénicité. Toutes ces informations sont condensées dans un fichier qui peut également être au **format VCF**.

Les dernières étapes consistent en la sélection des variants présentant le plus d'intérêt pour l'analyse en vue de leur interprétation ainsi qu'un contrôle final de qualité de l'analyse.

Ces analyses peuvent être partiellement réalisées par des solutions embarquées au sein des séquenceurs. Elles peuvent également être réalisées à l'aide d'outils par des bio-informaticiens intégrés au sein des laboratoires ou externalisés chez des prestataires externes.

Interprétation des variants

Cette étape vise à classer les différents variants identifiés selon leur niveau de pathogénicité en se basant sur différents arguments et en utilisant divers outils.

¹³ Ex : une profondeur minimale de 20X signifie que chaque base d'ADN d'une séquence a été séquencée au moins 20 fois.

¹⁴ Ex : une couverture de 95% des régions exoniques de *BRCA1* à 200X signifie que toutes ces régions ont été séquencées au moins 200 fois.

Principes généraux

Les recommandations de l'ACMG/AMP (*American College of Medical Genetics & Association for Molecular Pathology*) (136) publiées en 2015 proposent des critères permettant d'homogénéiser l'interprétation des variants constitutionnels. Elles ont été traduites en français, enrichies grâce au travail d'autres sociétés savantes (137) et transcrites dans des recommandations françaises émises par un groupe de travail du réseau NGS-Diag qui associe diverses sociétés savantes et associations professionnelles impliquées dans le domaine du séquençage génétique et de l'interprétation des variants¹⁵. Une seconde version de ces recommandations françaises a été publiée en 2021 (138).

Les arguments considérés comportent notamment (mais non exclusivement) :

- Des **données épidémiologiques** (ex : un variant retrouvé chez une grande partie de la population est un argument en faveur de son caractère bénin),
- Des **données structurales** (ex : un variant entraînant un changement d'acide aminé identique qu'un autre variant déjà classé comme pathogène est un argument en faveur de son caractère pathogène),
- Des **données fonctionnelles** (ex : des études fonctionnelles *in vitro* bien menées montrant un impact non délétère du variant est un argument en faveur de son caractère bénin),
- Des **données de ségrégation** (ex : un variant retrouvé chez plusieurs familles développant significativement plus de cancers liés à *BRCA1/2* est un argument en faveur de son caractère pathogène),
- Des **données bibliographiques** (ex : un variant déjà classé comme bénin dans une base de données avec des sources documentées est un argument en faveur de son caractère bénin).

Une liste plus complète des arguments considérés ainsi que leurs poids respectifs est présentée en Annexe 6. Ces arguments sont catégorisés selon une nomenclature définie en fonction de leur importance respective.

¹⁵ L'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM), l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF), le Réseau d'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (AchromPuce) ainsi que le Groupe Génétique et Cancer (GGC).

Arguments en faveur de la pathogénicité du variant :	
Très fort	Exemple : PVS1 = variant ayant un effet nul prédit dans un gène où la perte de fonction est le mécanisme pathogène connu
Fort	Exemple : PS3 = études fonctionnelles <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> bien établies montrant un impact délétère du variant sur le gène ou son produit
Moyen	Exemple : PM2 = variant absent des bases de données de populations contrôles GnomAD, ExAC et 1000 génomes
Faible	Exemple : PP4 = phénotype ou histoire familiale spécifique en faveur de la pathologie associée au gène comprenant le variant
Arguments en faveur du caractère bénin du variant :	
Suffisant	Exemple : BA1 = fréquence allélique > 5 % dans les bases de données de population contrôles
Fort	Exemple : BS3 = études fonctionnelles bien établies montrent un impact non délétère du variant
Faible	Exemple : BP1 = variant faux-sens dans un gène où seuls les variants tronquant sont décrits comme associés à la pathologie

Tableau 9 : exemples d'arguments nomenclaturés en fonction de leur degré de pathogénicité (138)

Ces arguments sont ensuite pondérés puis combinés pour déterminer le niveau de pathogénicité du variant.

<input type="checkbox"/> PATHOGENE	<input type="checkbox"/> PROBABLEMENT PATHOGENE	<input type="checkbox"/> DE SIGNIFICATION INCERTAINE	<input type="checkbox"/> PROBABLEMENT BENIN	<input type="checkbox"/> BENIN
<input type="checkbox"/> PVS1 + PS	<input type="checkbox"/> PVS1 + PM	<input type="checkbox"/> Critères insuffisants	<input type="checkbox"/> BS + BP	<input type="checkbox"/> BA1
<input type="checkbox"/> PVS1 + 2PM	<input type="checkbox"/> PS + PM	<input type="checkbox"/> Critères contradictoires	<input type="checkbox"/> 2BP	<input type="checkbox"/> 2BS
<input type="checkbox"/> PVS1 + PM + PP	<input type="checkbox"/> PS + 2PP			
<input type="checkbox"/> PVS1 + 2PP	<input type="checkbox"/> 3PM			
<input type="checkbox"/> 2PS	<input type="checkbox"/> 2PM + 2PP			
<input type="checkbox"/> PS + 3PM	<input type="checkbox"/> 1PM + 4PP			
<input type="checkbox"/> PS + 2PM + 2PP				
<input type="checkbox"/> PS + PM + 4PP				

Figure 33 : combinaisons d'arguments permettant de classer un variant (138)

Certains arguments sont nécessairement associés ou bien mutuellement exclusifs. Des calculateurs ont été développés afin d'automatiser le calcul des combinaisons.

Outils d'aide à l'interprétation

Bases de données de populations

Ces bases de données permettent d'identifier la fréquence à laquelle un variant est retrouvé au sein des populations. Elles s'appuient sur de très grandes cohortes d'individus dont on dispose des données génomiques. Un variant de *BRCA1/2* fréquemment retrouvé en population générale constitue un argument en faveur de sa non-pathogénicité (s'il était pathogène un grand nombre d'individus seraient touchés par des cancers liés à *BRCA1/2*). La base gnomAD est l'une des plus utilisées : elle contient des données d'exomes et de génomes entiers provenant de différentes sources. Sa version v4.0 (novembre 2023)

contient des données génétiques provenant de plus de 800 000 individus (139). En France, un projet pilote (PopGen) porté par le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) et intégré à l'initiative *French Exome Projet*, vise à analyser les génomes de plus de 10 000 individus répartis sur tout le territoire afin de disposer d'une vision de la variabilité génomique en France. Le séquençage des génomes était en cours en février 2023 et seront ensuite accessibles sur le site du *French Exome Projet* (140–142).

Bases de données de variants

D'autres bases de données peuvent être utilisées afin d'identifier si le variant a déjà été décrit dans la littérature ou par une autre équipe de génétique. Elles peuvent être spécifiques au domaine de l'oncologie ou non. Certaines s'intéressent uniquement aux variants constitutionnels ou somatiques. Enfin, certaines bases de données sont spécifiques à certains gènes tels que *BRCA1/2*, ou certains types de cancer.

Le niveau de fiabilité de ces bases de données est variable : certaines bases sont associées à des groupes d'experts qui valident régulièrement le niveau de pathogénicité des variants reportés, tandis que d'autres ne fournissent que peu d'information sur les preuves soutenant la classification, sont ouvertes à n'importe quels contributeurs et sont rarement mises à jour. Par ailleurs, les critères de pathogénicité retenus peuvent varier d'une base à l'autre. Enfin, un variant provenant d'un même patient peut être répertorié dans plusieurs bases, engendrant un risque de biais. Dans le cas des gènes *BRCA1/2*, une étude a rapporté un taux de discordances de 26,7 % de entre les classifications observées dans la base ClinVar, la plus importante, et celles d'un laboratoire commercial (*Myriad Genetics*) utilisant une méthodologie d'interprétation exhaustive (143). Ces discordances ont également été mises en évidence entre différentes bases, avec des taux de discordance sur des variants classifiés comme pathogènes allant jusqu'à 35 % entre deux bases (144). Enfin, une étude a montré qu'une réanalyse des classifications des variants *BRCA1/2* retrouvées dans les bases conduisait à reclassifier une part importante de ceux-ci, mettant en avant la nécessité de les actualiser régulièrement avec l'aide de groupes d'experts (145). L'utilisation de ces bases nécessite donc d'être très prudent et de toujours interroger l'interprétation qui a été réalisée au regard de l'objectif diagnostic. Le laboratoire américain privé *Myriad Genetics*, qui dispose d'une base de variants *BRCA1/2* de plus de 27

ans corrélés à l'histoire clinique de plusieurs millions de patients, a commencé à partager certains d'entre eux sur la base publique ClinVar (146,147).

Les laboratoires de génétique peuvent également constituer une base locale de variants afin d'archiver les interprétations qu'ils ont réalisées. Ces bases peuvent leur permettre de retrouver un variant qui aurait été identifié chez un autre patient de leur laboratoire, ou bien de réévaluer la classification d'un variant à la lumière de nouvelles informations et ainsi être en mesure de revenir vers un patient ou sa famille en cas d'implication préventive, thérapeutique ou simplement rassurante (dans le cas d'un variant initialement de signification incertaine).

La base FROG (*French OncoGenetics*) est une initiative nationale visant à centraliser les variants associés au cancer interprétés au sein de laboratoires de génétique français appartenant au réseau GGC (UNICANCER¹⁶). Présentée officiellement en janvier 2022, elle rassemble à ce jour plus de 13 350 variants de 13 gènes (dont plus de 8 470 variants de *BRCA1/2*) identifiés chez plus de 47 481 patients au sein des 21 laboratoires membres du consortium depuis les années 1990 (11,148,149). Accessible en ligne pour les membres du consortium, cette base devrait bientôt être accessible à d'autres laboratoires, renforçant ainsi la qualité de l'analyse des variants en oncogénétique.

Recherches bibliographiques

Certains variants peuvent nécessiter une recherche bibliographique approfondie afin d'évaluer leur niveau de pathogénicité. Celle-ci peut permettre d'identifier d'autres variants qui entraînent un même changement d'acide aminé, de repérer des régions particulièrement importantes pour la fonction de la protéine codée ou encore d'obtenir des résultats de tests fonctionnels qui auraient pu être réalisés sur un variant. Elle peut également servir à identifier d'autres cas de patients porteurs du variant analysé et pour lesquels une sensibilité à un traitement aurait été rapportée (par exemple, une réponse à des sels de platine pour un variant *BRCA1* peut être un argument en faveur de sa pathogénicité).

¹⁶ Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

Outils de prédiction *in silico*

Différents outils peuvent être utilisés pour tenter de prédire l'impact d'un variant sur la fonction de la protéine qu'il code (150). Certains de ces outils visent à prédire l'effet d'un variant sur l'épissage de l'ARN et sont à manier avec grande précaution car leurs résultats peuvent être discordants¹⁷ (138,151). D'autres logiciels permettent d'apprécier la pathogénicité des variants faux-sens en calculant deux types de scores :

- Score de Grantham : évaluation de la distance physico-chimique entre deux acides aminés (moins elle est grande, moins le risque de pathogénicité est élevé)
- Scores de conservation évolutionnaires : évaluation de la conservation d'un acide aminé au sein de différentes espèces (plus un acide aminé d'une séquence sera conservé à travers différentes espèces, plus il y a de chances que son maintien soit important).

Ils peuvent également se baser sur niveau de fonctionnalité du domaine codé par ce variant (138). Enfin, certains outils agrègent différents arguments pour évaluer le niveau de pathogénicité des variants. Ces outils peuvent être combinés. Des biologistes français ont comparé un grand nombre d'outils disponibles, les plus performants sont reportés dans le Tableau 10 (150).

Agrégateurs de données

Des outils ont été développés afin d'agrèger différentes catégories de données évoquées précédemment pour annoter automatiquement les variants et proposer une première évaluation automatique de leur niveau de pathogénicité. Ces outils peuvent être académiques ou commerciaux, ces derniers pouvant être intégrés à des suites logicielles. En effet, les solutions bio-informatiques commerciales telles que celles proposées par *Sophia Genetics* ou *SeqOne* intègrent généralement différents outils permettant d'annoter les variants et d'agrèger des données pour faciliter leur interprétation (par exemple l'outil Alamut™ pour *Sophia Genetics*).

¹⁷ L'ANPGM a édité des recommandations nationales pour l'étude des impacts d'un variant sur l'épissage (151).

Type	Exemples	Commentaires	Conditions d'accès
Bases de données de populations	gnomAD (v4.0)	La plus importante (>800 000 individus). Agrège les données d'exome ou de génome d'un grand nombre de sources (notamment bases ExAC et 1000 genomes)	Libre
	dbSNP	Base publique hébergée par le <i>National Center for Biotechnology Information</i> (NCBI)	Libre
	French Exome Project (FrEx)	Projet pilote PopGen associé au PFMG 2025 visant à séquencer le génome de plusieurs milliers de français	LA = Libre LP = ND
Bases de données de variants - Généralistes	ClinVar	Base publique de variants constitutionnels et somatiques hébergée par le (NCBI). Classification notée sur 4 en fonction du niveau de preuves disponibles (3/4 = revue par un panel d'expert)	Libre
	LOVD	Plus de 14 000 variants uniques de <i>BRCA1/2</i>	Libre
	HGMD	Base de variants constitutionnels avec plus de 6 500 variants <i>BRCA1/2</i>	LA = SI LP = P
Bases de données de variants - Oncologie	FrOG	Base française contenant plus de 8 000 variants <i>BRCA1/2</i>	Avec conditions
	BRCA Exchange	Issue du projet international BRCA Challenge de mise en commun de variants <i>BRCA1/2</i> et de leur classification par différents groupes d'experts. Plus de 72 000 variants dont ≈ 10 % validés par le consortium d'experts	Libre
	SoVaD	Base française spécialisée dans le partage de variants somatiques rares	Avec conditions
	OncoKB	Hébergée par le <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> . Associe des informations cliniques aux près de 800 variants <i>BRCA1/2</i> répertoriés	LA = LR / P LP = P
	COSMIC	Base de variants somatiques. Plus de 5 000 échantillons tumoraux avec mutations <i>BRCA1/2</i>	LA = Libre LP = P
Recherches bibliographiques	PubMed	Principal moteur de recherche bibliographique, hébergé par le <i>NCBI</i>	Libre
	LitVar2	Identifie les publications pertinentes liées à un variant. Normalise automatiquement le nom du variant pour rechercher tous les synonymes. Hébergée par le (NCBI).	Libre
	Google Scholar	Moteur de recherche bibliographique	Libre
	Mastermind	Moteur de recherche bibliographique spécifique à la génomique	Variable
Outils de prédiction <i>in silico</i>	SIFT PolyPhen-2 UMD-Predictor	Effet des mutations faux-sens	Variable
	CADD / REVEL / Eigen	Outils intégrant plusieurs algorithmes de prédiction	Variable
	MaxEntScan GeneSplicer SPiP	Effet des mutations sur l'épissage	Variable
Agrégateurs de données	MobiDetails	Portail accessible en ligne et développé par une équipe française qui permet d'annoter et d'interpréter des variants. Agrège un grand nombre d'outils	Libre
	VarSome	Portail accessible en ligne permettant d'annoter et d'interpréter des variants	Variable
	Franklin (Genoox)	Portail accessible en ligne permettant d'annoter et d'interpréter des variants	Variable
	Cancer Genome Interpreter (CGI)	Outil permettant notamment l'annotation des données génomiques issues du séquençage	Variable
	Integrative Genomics Viewer (IGV)	Outil permettant notamment la visualisation des données génomiques issues du séquençage	Libre

LA = laboratoires académiques, LP = laboratoires privés, LR = Libre pour recherche, SI = Sur Inscription, P = Payant, ND = Non Déterminé

Tableau 10 : exemples d'outils utilisables pour l'interprétation des variants *gBRCA1/2* (152,153)

Rapport d'analyse

Pour chaque analyse constitutionnelle, un compte-rendu d'analyse individuel est réalisé par le laboratoire de génétique constitutionnelle et remis au prescripteur de l'analyse. Ce rapport doit contenir un certain nombre d'informations communes à toute analyse de biologie médicale ainsi que certaines informations spécifiques aux analyses de génétique constitutionnelle définies par arrêté (104) et faisant l'objet de recommandations de l'ANPGM (104,154). Doivent notamment apparaître :

- L'**identification** précise du patient (avec au moins trois critères discriminants),
- L'**indication** de l'analyse,
- La **méthode** d'analyse :
 - Gènes analysés,
 - Technique d'enrichissement,
 - Séquenceur,
 - Suite logicielle bio-informatique,
 - Couverture et profondeur de séquençage attendues.
- Les **limites** de l'analyse et de son interprétation,
- Les **variants de classe 4 et 5** identifiés¹⁸ (transcrits selon une nomenclature conforme) et les conséquences induites pour le patient et ses apparentés,
- La description des **confirmations d'analyse** réalisées (à minima une seconde analyse sur un échantillon différent).

Certaines de ces informations peuvent être précisées en annexe du compte-rendu ou transmises uniquement sur demande. Ce rapport doit être signé par un biologiste agréé par l'Agence de la Biomédecine pour ce type d'analyses et une copie doit en être conservée par le laboratoire de génétique constitutionnelle pour une durée de 30 ans (121). Un exemple de compte-rendu d'examen constitutionnel des gènes BRCA1/2 est présenté en Annexe 7.

Pour les analyses tumorales des gènes *BRCA1/2*, d'autres informations nécessaires à l'interprétation de l'analyse peuvent être ajoutées aux comptes rendus, telles que :

¹⁸ Les variants de signification incertaine peuvent être communiqués mais de manière bien séparée des variants pathogènes (en remarque ou en annexe par exemple).

- Des renseignements anatomopathologiques sur le prélèvement :
 - Le type histologique,
 - Le type de matériel tumoral (congelé ou FFPE),
 - Le type de prélèvement,
 - Le pourcentage de cellules tumorales dans le prélèvement analysé,
- La technique d'extraction d'ADN utilisée.

S'il y en a, et de manière optionnelle, les options thérapeutiques associées à la détection d'une mutation au sein de la tumeur peuvent être indiquées. Un modèle de compte rendu pour ces analyses a été proposé par l'INCa (155).

Cas des grands réarrangements

Les grands réarrangements constitutionnels des gènes *BRCA1/2* sont retrouvés à des fréquences plus ou moins élevées en fonction de l'origine des individus. Une étude réalisée sur plus de 48 000 participants suspectés d'être porteurs d'une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire a révélé une prévalence de grands réarrangements de *BRCA1/2* allant de 0 à 15,8 % selon leur origine ethnique, et pouvant atteindre 21,4 % pour les individus considérés à haut risque (156). Ces anomalies représentaient entre 5,9 % et 9,9 % de l'ensemble des anomalies identifiées sur les gènes *BRCA1/2*. Le gène *BRCA1* était bien plus souvent sujet à ces anomalies que le gène *BRCA2* (90 % vs 10 %), ce qui concorde avec la littérature qui décrit ce premier gène comme étant bien plus susceptible d'être affecté (157)¹⁹. Une étude française indique que les grands réarrangements de *BRCA1* représentent 9,5 % de l'ensemble des anomalies de *BRCA1/2* et estime ce chiffre entre 10 à 30 % selon les populations, mettant en avant la nécessité d'analyser ces anomalies au même titre que les mutations ponctuelles (158). De plus, la majorité de ces grands réarrangements sont pathogènes (159).

Plusieurs techniques telles que la PCR quantitative permettent de diagnostiquer les grands réarrangements (157). Parmi les techniques existantes, la Multiplex Ligation-Dependent Probe (MLPA) est devenue la méthode de référence, et est utilisée dans plus de 86 % des laboratoires (hors Etats-Unis) selon une étude de 2018 (160,161).

¹⁹ Des exceptions existent comme une population portugaise dans laquelle un grand réarrangement constitutionnel de *BRCA2* compte pour environ 1/4 des anomalies de *BRCA1/2* (157).

Cependant, les grands réarrangements constitutionnels peuvent également être détectés par des techniques NGS à condition que leur solution bio-informatique soit adaptée. Ainsi, grâce au développement important du NGS ces dernières années, cette méthode est de plus en plus utilisée en première intention pour la détection de ces anomalies. Comme vu dans la partie «

Choix de la méthode », les techniques utilisant une méthode d'enrichissement basée sur la capture peuvent permettre de mieux détecter les grands réarrangements. Cependant, une équipe française a démontré que certaines techniques basées sur un enrichissement par amplicon pouvaient parfaitement convenir avec une analyse bio-informatique adéquate (162). Enfin, une étude française et une étude canadienne ont démontré la possibilité de détecter des grands réarrangements constitutionnels des gènes BRCA1/2 à l'aide d'une technique NGS à partir de prélèvements tumoraux (163,164). Cela présuppose que le matériel tumoral soit de bonne qualité, présent en quantité suffisante et que toutes les étapes du séquençage soient maîtrisées et optimisées. Cela reste cependant très difficile pour les grands réarrangements d'origine somatique. En pratique, le diagnostic d'un grand réarrangement détecté par NGS nécessite confirmation par une seconde technique telle que la MLPA (157). En cas d'analyse tumorale négative il convient également de réaliser une analyse constitutionnelle.

Différences pratiques entre analyses constitutionnelles et tumorales

Si le principe du séquençage reste le même pour les analyses constitutionnelles et tumorales, quelques caractéristiques diffèrent comme présenté en Figure 34.

	Analyse constitutionnelle	Analyse tumorale
Prélèvement	Sang total ou frottis jugal	Echantillon tumoral
Qualité ADN	Très bonne	Mauvaise
Méthode d'enrichissement	Capture ++	Amplicon ou capture
Profondeur	30X	Entre 200X (mini) et 1000X
Détection grands réarrangements	Possible en NGS	Plus difficile
Taux de non-contributifs	Très faible	4-20 % selon cancers
Interprétation	Recommandations spécifiques	
Gènes généralement analysés (objectif)	Panel HBOC ++ (prédisposition + thérapeutique)	BRCA1/2 (thérapeutique)
Confirmation	Systématique sur 2 ^{ème} échantillon	Selon pratique du laboratoire

Figure 34 : synthèse des principales différences entre analyses constitutionnelles et tumorales (165)

C'est notamment le cas de la profondeur de lecture nécessaire qui est nettement moins élevée pour les analyses constitutionnelles (profondeur de 30X) par rapport aux analyses tumorales (200X à 300X minimum et jusqu'à 500X à 1000X dans certains laboratoires). Le choix de la profondeur de séquençage visée varie en fonction de plusieurs paramètres (70,166,167). Cette différence s'explique par le fait que les mutations somatiques ne sont présentes que dans une fraction des cellules utilisées pour l'analyse (contrairement aux mutations constitutionnelles présentes à minima sur 50 % des allèles), ce qui nécessite d'augmenter la profondeur pour maintenir une sensibilité suffisante. Cela résulte également de la qualité de l'ADN utilisé qui est très bonne dans le cas d'une analyse constitutionnelle et assez dégradée pour les analyses tumorales (notamment à cause de l'étape de fixation des tissus au formol). Cet ADN dégradé entraîne un taux de non-contributivité – c'est-à-dire la proportion d'analyses ne permettant pas de conclure à un résultat – plus élevé pour les analyses tumorales que pour analyses constitutionnelles.

Les techniques NGS utilisées peuvent également différer : les laboratoires de génétique constitutionnelle utilisent dans une très grande majorité des techniques d'enrichissement basées sur la capture quand certains laboratoires de génétique tumorale utilisent encore des méthodes basées sur l'amplicon. Comme évoqué précédemment, on observe ces dernières années une utilisation croissante des techniques basées sur la capture pour toutes les analyses des gènes *BRCA1/2*, à minima au sein des laboratoires ayant une activité mixte (129).

L'étape d'interprétation des variants peut également légèrement différer entre une analyse constitutionnelle et une analyse tumorale. Cette dernière nécessite notamment de s'intéresser au contexte clinique du patient afin d'estimer le niveau d'actionnabilité des mutations retrouvées (c'est-à-dire le niveau d'impact que la mutation peut avoir pour orienter la prise en charge du patient). Des recommandations françaises spécifiques ont été proposées en 2021 pour intégrer des considérations spécifiques aux analyses tumorales (152), ainsi que des recommandations internationales en 2022 (168). Enfin, dans le cas de l'analyse des gènes *BRCA1/2*, ces derniers sont plus souvent analysés seuls lors d'une analyse tumorale alors que les analyses constitutionnelles intègrent généralement l'analyse des autres gènes du panel « *HBOC* » du GGC.

Accréditations

Depuis 2020 tous les laboratoires de biologie médicale ont l'obligation légale de suivre la norme internationale ISO 15189. Le contrôle du respect de cette norme est assuré en France par le Comité français d'accréditation (COFRAC) qui audite les laboratoires et délivre les accréditations pour chacune de leurs analyses.

Les laboratoires réalisant des analyses *BRCA1/2* constitutionnelles doivent également obtenir une autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS) de leur territoire. Les praticiens validant les résultats d'analyses doivent être titulaires du titre de biologiste médical, justifier d'une expertise suffisante et être agréés par l'Agence de la Biomédecine (autorisation à renouveler tous les 5 ans). Pour conserver leur agrément, ils doivent assurer un renouvellement continu de leurs connaissances en participant aux travaux de sociétés savantes ou en assistant à des congrès par exemple (121).

Les développeurs de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* qui fournissent les laboratoires sont également soumis à la directive européenne qui encadre ces derniers (directive 98/79/CE) (169). Cette directive est progressivement remplacée le nouveau règlement européen des dispositifs de diagnostic *in vitro* (170). L'application de ce règlement, initialement prévue en 2022, a été repoussée jusqu'en 2028 (avec des étapes d'application intermédiaires) pour notamment donner aux fournisseurs de matériels de diagnostic *in vitro* le temps nécessaire pour faire évaluer leurs produits conformément aux nouveaux standards (171,172).

Financement

A ce jour, les analyses *BRCA1/2* sont partiellement remboursées via le mécanisme du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Ce mécanisme de financement temporaire créé en 2015 vise à prendre en charge les actes innovants de biologie et d'anatomocytologie le temps que soient collectées suffisamment de données pour permettre leur évaluation et leur éventuelle inscription à la nomenclature des actes remboursés (173,174). C'est l'un des trois piliers du soutien institutionnel à l'innovation en santé, au même titre que les accès précoces pour les médicaments et que le forfait innovation pour les actes médicaux innovants.

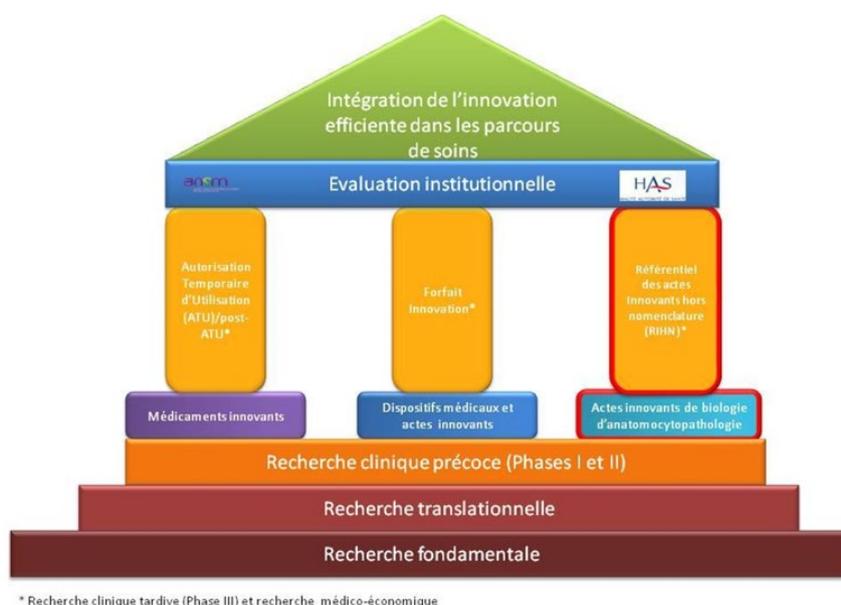


Figure 35 : place du RIHN au sein des mécanismes de soutien à l'innovation (173)

Le RIHN est une enveloppe fixe de 493 millions d'euros en 2022 qui finance aujourd'hui de nombreux actes diagnostiques utilisés en pratique clinique et en attente d'évaluation par la HAS (175). Parmi les 235 actes qui y sont inscrits, ceux qui concernent les analyses de séquençage haut débit dans le domaine de l'oncologie sont résumés dans le Tableau 11.

Code acte RIHN	Libellé de l'acte RIHN	Valorisation maximale	Note de commentaire
14-3-1-Génétique constitutionnelle postnatale			
N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index)	882,90 €	Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM)
N351	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	1 503,90 €	
N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	2 205,90 €	
14-3-2-Génétique somatique des cancers			
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	882,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	1 503,90 €	
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	2 205,90 €	

Tableau 11 : actes RIHN utilisés dans le domaine de l'oncologie en 2023 (176)

Les analyses *BRCA1/2* tumorales utilisent généralement l'acte N452 qui autorise une base de remboursement maximale de 882,9€. Les analyses *BRCA1/2* constitutionnelles utilisent l'acte N350 lorsque ces gènes seuls sont analysés, ou l'acte N453 lorsqu'un panel *HBOC* est réalisé dans le cadre d'une suspicion de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire

selon les recommandations de l'ANPGM (177), avec des bases de remboursement maximales respectives de 882,9€ et 1503,9€.

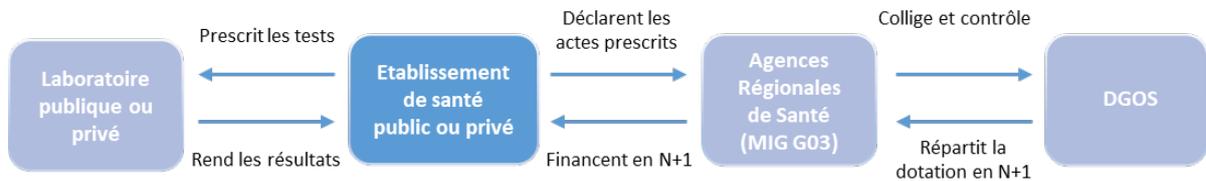


Figure 36 : synthèse du fonctionnement du RIHN, adapté de (174,176)

Dans la pratique, les établissements de santé prescripteurs d'analyses *BRCA1/2* déclarent dans le logiciel FICHSUP la quantité d'analyses qu'ils ont prescrites dans l'année en les associant aux codes actes correspondants. Les laboratoires qui effectuent les tests indiquent également la quantité d'analyses réalisées pour leurs différents clients (exceptés pour les laboratoires privés qui ne sont pas concernés par cette déclaration). Ces informations sont ensuite transmises à l'ARS de l'établissement prescripteur puis colligées par la DGOS. Une fois contrôlées, les données permettent à la DGOS de répartir l'enveloppe du RIHN aux établissements prescripteurs au prorata de la quantité d'analyses qu'ils ont prescrites, en tenant compte pour chaque acte du coût réel du test et au maximum de la valorisation maximale prévue au RIHN. L'enveloppe budgétaire étant fixe, le montant remboursé aux établissements prescripteurs couvre généralement environ 50 % du montant qu'ils ont déclaré à l'ARS. Le reste à charge est couvert par l'établissement prescripteur. Le principe de fonctionnement du mécanisme est synthétisé en Figure 36.

L'intérêt médical des analyses *BRCA1/2* devrait être évalué dans les prochains mois ou années par la HAS (178). Si elle recommande le remboursement de ces analyses, des commissions réaliseront une évaluation technique et scientifique afin de hiérarchiser l'acte associé (179). L'union nationale des caisses d'assurance maladie fixera ensuite un tarif à cet acte pour son remboursement dans le droit commun. Ce système pose néanmoins des questions quant au remboursement des actes réalisés dans des établissements publics ou privés à but non lucratifs (180).

B) Dispositions légales

1) Référentiels et encadrement

La réalisation des tests *BRCA1/2* constitutionnels ou tumoraux sont soumis à différents textes et référentiels :

- **Code de la Santé Publique (CSP)** : ses articles L1130-1 à L1133-10 et R1131-1 à R1131-18 cadrent la réalisation des tests de génétique constitutionnelle et somatique (120,121).
- **Code civil** : ses articles 16-10 à 16-13 traitent de l'identification des caractéristiques génétiques d'une personne (181) .
- **Arrêté du 27 mai 2013** : conformément à l'article L. 1131-2 du Code de la Santé Publique, il retranscrit les règles de bonnes pratiques de la HAS et de l'Agence de la biomédecine pour la réalisation des tests constitutionnels à visée médicale. Il a été actualisé une première fois en 2022 (104).
- **Les lois de bioéthiques** : ces lois sont souvent l'occasion de faire évoluer les règles qui cadrent la recherche de mutations constitutionnelles ou tumorales dans le Code de la Santé Publique et le Code Civil. Les dernières lois ayant été publiées dans ce domaine sont (182):
 - la Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique,
 - la Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique,
 - la Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Ces textes encadrent toutes les étapes de ces analyses, notamment la qualification des prescripteurs, l'information des patients, les conditions de leur réalisation technique et celles du rendu des résultats aux patients.

La loi de bioéthique de 2021 définit pour la première fois la distinction entre analyses constitutionnelles et tumorales au sein du Code de la Santé Publique (183). Elle indique également que les analyses constitutionnelles sont soumises aux articles 16-10 à 16-13 du Code Civil. Dans le cadre d'une analyse tumorale, la loi précise que si le résultat suggère qu'une mutation détectée pourrait être d'une origine constitutionnelle, le patient doit être invité à se rendre dans une consultation d'oncogénétique. Il doit être informé de cette éventualité avant la réalisation de l'analyse tumorale. Les modalités de cette information sont définies par décret Un décret, non publié à ce jour, doit également préciser les conditions dans lesquelles ces analyses peuvent être prescrites (184).

La loi de bioéthique de 2004 a créé l'Agence de la Biomédecine qui tient un rôle important dans l'encadrement des tests *gBRCA1/2*, notamment :

- Elle évalue les dossiers et donne les agréments nécessaires aux praticiens qui réalisent ces tests,
- Elle suit l'évolution quantitative de réalisation de ces tests,
- Elle émet des recommandations de bonnes pratiques pour leur réalisation.

La réalisation des tests génétiques est également soumise à d'autres référentiels comme le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), le marquage CE pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (directive européenne en cours de remplacement par un règlement européen), loi Informatique et liberté ou encore le Code pénal.

2) Information et consentement des patients

Les référentiels cités plus haut encadrent précisément les conditions de prescription des analyses génétiques et en particulier les dispositions relatives à l'information des patients et au recueil de leur consentement.

Information

Lorsqu'une analyse constitutionnelle est réalisée dans le cadre du soin, le patient doit être informé de la nature du test réalisé et de ses différentes implications. Cette information doit notamment mettre en avant :

- L'**objectif** de la réalisation du test,
- Les **caractéristiques de la maladie** associée,
- Les possibilités de **traitements** si une mutation est retrouvée,
- Les **limites du test** (par exemple la possibilité d'échec),
- La **possibilité** pour le patient de **ne pas réaliser le test** ou de décider de ne pas être tenu informé de son résultat,
- Les **conditions de communication** du résultat en donnant une estimation du délai de rendu,
- Dans le cas où d'autres gènes que *BRCA1/2* sont analysés : une information sur ces gènes et les conséquences éventuelles de leur mutation.

Le patient doit également être informé des implications familiales du test et de l'obligation d'informer sa famille si une mutation constitutionnelle est identifiée. Le praticien lui explique les risques que ferait courir une absence d'information à sa famille et les bénéfices dont ceux-ci pourraient bénéficier (par exemple, des mesures de prévention). Un document écrit est alors rédigé avec le patient pour déterminer les modalités de communication envers sa parentèle (il peut être finalisé une fois les résultats de l'analyse connus) : le patient peut décider de les informer lui-même ou bien demander à un praticien de le faire à sa place.

Toutes ces informations doivent être données lors d'une consultation individuelle par un praticien qui connaît la maladie et ses composantes génétiques. Dans le cas contraire, le patient doit être orienté vers un praticien plus approprié. Les informations doivent être adaptées au niveau de compréhension du patient. Le praticien remet ensuite une attestation validant qu'il a transmis toutes ces informations au patient. Un exemplaire est également versé au dossier médical de ce dernier.

Dans le cas d'une analyse tumorale des gènes *BRCA1/2*, un décret applicable depuis le 1^{er} janvier 2024 précise dans l'article R 1131-4-2 du Code de la Santé Publique les dispositions relatives à l'information préalable des patients (184). Ces derniers doivent être informés de la portée potentiellement constitutionnelle de cette analyse, avec ses implications possibles pour eux-mêmes et leur famille. Ils doivent également être informés qu'en cas de détection de mutation au sein de leur tumeur ils pourront être invités à consulter un médecin qualifié en génétique qui pourra leur proposer la réalisation d'une analyse constitutionnelle. Le prescripteur de l'analyse doit rédiger une attestation indiquant que ces informations ont été délivrées au patient. Elle doit être conservée dans le dossier médical du patient.

Consentement éclairé

Une fois le patient informé, et s'il accepte la réalisation d'un test constitutionnel, son consentement écrit est recueilli et conservé au sein du dossier médical (121). Il doit notamment comporter :

- Des précisions sur le **test réalisé** ainsi que l'**indication** dans laquelle il a été prescrit,
- L'attitude souhaitée de la part du patient en cas de **découverte d'autres anomalies** que celles pour lequel le test a été réalisé,
- L'accord du patient en cas de conservation de son matériel génétique pour des **analyses futures**.

Un exemple de consentement est présenté en Annexe 9. Dans le cas d'une analyse tumorale, aucun consentement écrit n'est légalement requis à ce jour. Certains établissements formalisent cependant la délivrance de l'information préalable en faisant signer une note d'information au patient. Le GGC a proposé un modèle type pour les recherches tumorales de mutations *BRCA1/2* (Annexe 8). Cette note explique les différences entre mutations constitutionnelles et somatiques, explicite le fait qu'une consultation d'oncogénétique sera proposée au patient en cas d'identification d'une mutation tumorale, et apporte des informations sur la nature des gènes *BRCA1/2*.

3) Communication des résultats

La communication du résultat d'une analyse constitutionnelle doit être réalisée par le prescripteur de cette dernière et dans des conditions définies au moment de la prescription (par un médecin ou un conseiller en génétique exerçant sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique) (104). Le compte rendu doit être conservé dans le dossier médical du patient. Il ne peut être rendu directement au patient par le laboratoire ayant réalisé l'analyse. La communication doit être accompagnée d'informations sur l'impact de la mutation retrouvée pour le patient, pour sa famille ainsi que sur les modalités possibles d'information envers cette dernière. En cas de besoin, le patient peut être orienté vers une consultation d'oncogénétique, notamment pour mettre en place des mesures de surveillance pour sa famille et lui-même. Un accompagnement psychologique doit également être envisagé.

C) Recommandations existantes

1) Institut National du Cancer

En 2017, l'INCa a publié de premières recommandations de parcours d'oncogénétique pour les patientes éligibles à un inhibiteur de PARP dont la prescription est conditionnée à la détection d'une mutation *BRCA1/2* tumorale dans le cancer de l'ovaire. Ces dernières ont été actualisées en 2019 pour intégrer notamment les indications d'inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire avancé (ainsi que des trompes de Fallope et du péritoine) nouvellement diagnostiqué et conditionnées à la présence d'une mutation constitutionnelle ou somatique des gènes *BRCA1/2*. Elles sont également intégrées les indications dans le cancer du sein métastatique conditionnées à la détection de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles (185). Bien qu'elles soient orientées uniquement vers les indications d'analyses liées aux inhibiteurs de PARP et même si elles n'intègrent pas les dernières indications de ces traitements, ces recommandations offrent un exemple d'articulation intéressant entre la génétique tumorale et constitutionnelle avec l'objectif de maintenir des délais de recherche mutationnelles compatibles avec la prise en charge des patientes.

Cancer de l'ovaire

Dans le cas du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine, où les prescriptions d'un inhibiteur de PARP sont conditionnées par l'identification d'une mutation *BRCA1/2* tumorale (d'origine constitutionnelle ou somatique), ces recommandations définissent deux situations en fonction de la présence ou non de critères individuels ou familiaux évocateurs d'une prédisposition au cancer.

Ces critères ont été définis comme suit :

- Patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire diagnostiqué **avant 70 ans**,
- Présence de **critères familiaux évocateurs** d'une prédisposition génétique au cancer.

Patientes sans critères individuels et/ou familiaux :

Pour ces patientes *a priori* moins à risque d'être porteuses de mutations *gBRCA1/2* et sachant que les mutations recherchées peuvent être d'origine somatique, la réalisation d'un test tumoral est proposée en première intention. Dans cette situation, c'est le clinicien prenant en charge la patiente (oncologue, chirurgien...) qui lui apporte les informations sur le test, ses conditions de réalisation et sa portée éventuellement familiale (cf partie « Recherche de mutations tumorales »). Il lui remet une note d'information puis prescrit une recherche tumorale des gènes *BRCA1/2*. Il annonce ensuite les résultats du test à la patiente et l'oriente systématiquement vers une consultation d'oncogénétique en cas de mutation identifiée au sein de sa tumeur. La patiente se verra alors proposer une analyse constitutionnelle pour confirmer l'origine de la mutation (analyse ciblée sur la mutation identifiée dans la tumeur ou bien analyse de panel *HBOC*).

Patientes avec critères individuels et/ou familiaux :

Ces patientes présentant des critères de risque se voient également prescrire une analyse tumorale en première intention, mais elles sont également orientées systématiquement et d'emblée vers une consultation d'oncogénétique qui pourra aboutir à la prescription d'une analyse constitutionnelle des gènes *BRCA1/2*.

L'Annexe 10 synthétise la proposition de parcours patient pour la recherche de mutations *BRCA1/2* dans le cancer de l'ovaire.

Cancer du sein métastatique

Dans le cas du cancer du sein métastatique où la prescription de deux inhibiteurs de PARP est conditionnée par l'identification d'une mutation *BRCA1/2* constitutionnelle, les recommandations de l'INCa définissent deux situations en fonction de la présence ou non de critères individuels ou familiaux évocateurs d'une prédisposition au cancer.

Ces critères ont été définis comme suit :

- Patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué **avant 35 ans**,
- Patientes atteintes d'un cancer du sein **triple négatif diagnostiqué avant 50 ans**,
- Présence de **critères familiaux évocateurs** d'une prédisposition génétique au cancer.

Patientes sans critères individuels et/ou familiaux :

Pour ces patientes *a priori* moins à risque d'être porteuses de mutations *gBRCA1/2*, la réalisation d'un test tumoral est proposée en première intention (alors même que l'indication est uniquement constitutionnelle). Dans cette situation, comme mentionné plus haut, c'est le clinicien prenant en charge la patiente (oncologue, chirurgien...) qui lui apporte les informations sur le test, ses conditions de réalisation et sa portée éventuellement familiale (cf partie « Recherche de mutations tumorales »). Il lui remet une note d'information puis prescrit une recherche tumorale des gènes *BRCA1/2*. Il annonce ensuite les résultats du test à la patiente et la redirige systématiquement vers une consultation d'oncogénétique en urgence en cas de mutation identifiée au sein de sa tumeur. Une analyse constitutionnelle sera également proposée à la patiente pour confirmer l'origine de la mutation. Une analyse ciblée sur la mutation identifiée dans la tumeur peut être réalisée, ou bien une analyse de panel *HBOC*.

Patientes avec critères individuels et/ou familiaux :

Ces patientes présentant des critères de risque sont immédiatement orientées vers une consultation d'oncogénétique qui pourra aboutir à la prescription d'une analyse constitutionnelle des gènes *BRCA1/2*. Le clinicien de la patiente peut également prescrire une analyse tumorale dans les conditions décrites plus haut.

La Figure 37 synthétise la proposition de parcours patient pour la recherche de mutations *gBRCA1/2* dans le cancer du sein métastatique.

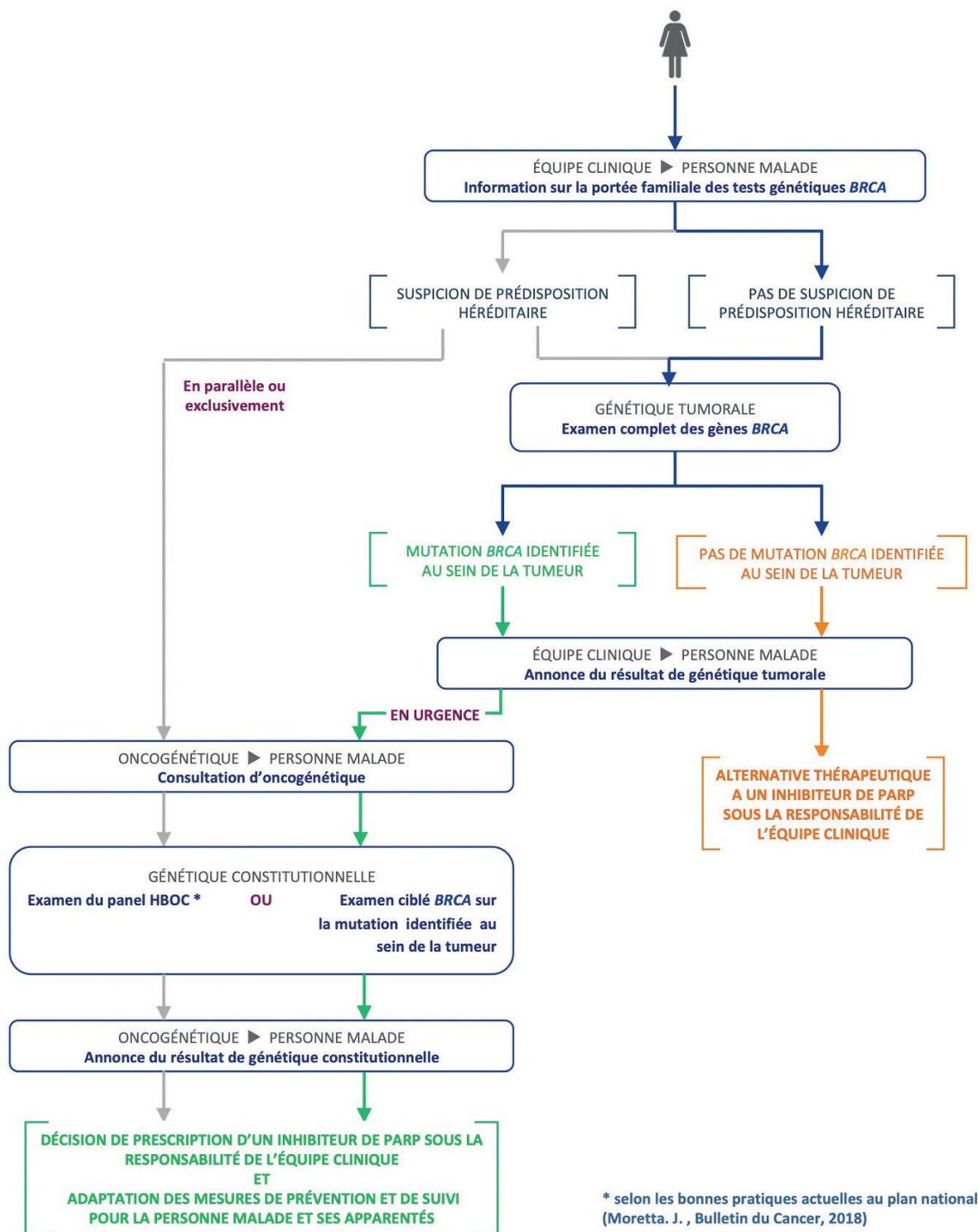


Figure 37 : parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA1/2 constitutionnelle (185)

Ces recommandations de l'INCa ne contiennent pas de préconisations pour les nouvelles indications d'inhibiteurs de PARP disponibles depuis 2019, notamment dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce de haut risque ou encore dans le cancer du pancréas métastatique.

Préconisations générales

Ces recommandations de l'INCa mettent en avant la nécessité pour les cliniciens prenant en charge des patientes atteintes de cancers liés aux gènes *BRCA1/2* de travailler en lien étroit avec une équipe d'oncogénétique. Elles précisent que leur collaboration doit être formalisée afin notamment d'établir les critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer qui nécessitent d'orienter systématiquement les patientes vers une consultation d'oncogénétique. Cette formalisation permet également d'assurer que toutes les informations nécessaires sont fournies par le clinicien non-généticien à la patiente en amont de la réalisation d'une analyse tumorale.

De la même façon, elles recommandent qu'un partenariat soit formalisé entre le laboratoire de génétique somatique et celui de génétique constitutionnelle s'ils sont différents afin notamment de collaborer dans l'interprétation des variants retrouvés au sein des tumeurs.

2) Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée

La Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMP) a coordonné un groupe d'experts internationaux composé de généticiens, d'oncologues, de chirurgiens, d'anatomopathologistes, d'éthiciens et de représentants d'associations de patients afin d'élaborer des recommandations pour guider les recherches de mutations *BRCA1/2* dans le cadre de la pratique clinique.

Ce travail a abouti à une synthèse détaillée de la bibliographie existante autour de la recherche de mutations *BRCA1/2* (70). En particulier il détaille :

- Les probabilités d'être porteur d'une mutation *gBRCA1/2* en fonction de différents critères individuels ou familiaux,
- Les options thérapeutiques conditionnées à l'identification d'une mutation *gBRCA1/2*.

Les principales recommandations du groupe d'experts sont présentées ci-dessous.

Indications pour la recherche de mutations gBRCA1/2

Prévention

Pour un patient présentant des critères personnels ou familiaux **fortement évocateurs** d'une prédisposition au cancer (Tableau 12), une analyse des gènes BRCA1/2 doit lui être proposée après qu'il a été informé par un spécialiste en génétique.

Pour les patients présentant un **risque modéré** d'être porteurs d'une mutation gBRCA1/2, la décision de prescrire une analyse BRCA1/2 devrait se prendre en considérant leur histoire familiale et leurs critères individuels, après leur avoir exposé les enjeux lors d'une consultation d'oncogénétique dédiée.

Pour les patients présentant un **risque faible** d'être porteurs d'une mutation gBRCA1/2 et pour ceux dont la connaissance du statut mutationnel n'a pas de valeur thérapeutique démontrée, la réalisation d'un test n'est pas recommandée en routine. Cependant, ces patients peuvent se voir prescrire un test s'ils le souhaitent et dans certaines conditions, sachant qu'environ 50 % des porteurs de mutations gBRCA1/2 n'ont pas d'antécédents familiaux connus. Les experts estiment que cela pose tout de même de nombreuses questions, notamment celle du coût de réalisation des analyses et de sa prise en charge.

Critères de risque élevé
Individuels (Cancer du sein)
Age au diagnostic ≤ 40 ans
Age au diagnostic ≤ 50 ans : bilatéral ou sujet à un effet fondateur
Age au diagnostic ≤ 60 ans : cancer triple négatif
Homme
Familiaux
Cancer du sein (CS) avec 2 cancers du sein chez des parents de 1 ^{er} degré
CS avec parent de 1 ^{er} degré concerné par un des critères individuels cités précédemment
Apparenté porteur d'une mutation gBRCA1/2
Thérapeutiques
Cancer épithélial de l'ovaire*
CS métastatique hormono-résistant ou triple négatif
Cancer de la prostate métastatique hormono-résistant
Cancer du pancréas métastatique sensible aux sels de platine

* non-mucineux et incluant les cancers primitifs du péritoine et des trompes de Fallope

Tableau 12 : critères personnels ou familiaux fortement évocateurs d'une prédisposition au cancer (70)

Critères de risque modéré
Individuels (Cancer du sein)
Age au diagnostic 40-45 ans
Age au diagnostic > 60 ans : cancer triple négatif
Bilatéral (premier cancer > 50 ans)
Age au diagnostic > 50 ans : sujet à un effet fondateur
Familiaux ou combinés
CS avec 2 CS chez des parents de 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} degré
CS avec critère de risque élevé chez un parent de 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} degré
CS avec un CS ≤ 50 ans chez un parent de 1 ^{er} degré
CS avec un CS bilatéral chez un parent de 1 ^{er} degré (premier CS > 50 ans)
CS avec un cancer de la prostate (Gleason ≥7, métastatique ou ≤ 60 ans) chez un parent de 1 ^{er} degré
CS avec un cancer du pancréas chez un parent de 1 ^{er} degré
CS avec 2 cancers de la prostate (Gleason ≥7, métastatique ou ≤ 60 ans) ou du pancréas ou un mélanome chez un parent proche
Cancer de la prostate ou du pancréas chez un sujet à un effet fondateur (origine juive Ashkénaze ou islandaise)
Association de ≥ 2 cas de cancer de la prostate ou du pancréas dans une branche maternelle ou paternelle
Individu avec un parent de 1 ^{er} degré porteur d'un critère de risque élevé et ne pouvant pas être testé (décédé ou autre raison)

Tableau 13 : critères personnels ou familiaux modérément évocateurs d'une prédisposition au cancer

Personnalisation du traitement du cancer du sein

Pour les patientes diagnostiquées d'un cancer du sein et présentant des critères de risque élevé (Tableau 12), une analyse constitutionnelle des gènes *BRCA1/2* doit être considérée si le statut mutationnel peut orienter la personnalisation du traitement en :

- Privilégiant une mastectomie (ipsi ou bilatérale) au lieu d'une chirurgie conservatrice,
- Evitant la radiothérapie en cas de mastectomie (pour des femmes considérées à bas risque de récurrence).

Dans le cas des femmes à haut risque de récurrence (forte histoire familiale, cancer triple négatif, âge jeune ou appartenant à une famille où une mutation a déjà été mise en évidence) souhaitant réfléchir à une chirurgie prophylactique, il est proposé qu'une analyse puisse être réalisée dans des délais très courts après qu'une information complète leur a été donnée. Celle-ci doit être délivrée aux patientes par une équipe multidisciplinaire impliquant un chirurgien, un oncologue et un représentant d'une équipe d'oncogénétique afin qu'elles puissent faire un choix éclairé quant à la personnalisation de leur traitement. Il est proposé que cette information puisse être donnée par un médecin non-généticien formé en coordination avec une équipe d'oncogénétique.

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique nécessitant une chimiothérapie, la recherche de mutations g*BRCA1/2* est recommandée puisqu'elle peut les orienter vers une chimiothérapie à base de sels de platine, plus efficace que celles à base de taxanes dans cette situation.

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif, l'analyse des gènes *BRCA1/2* est également recommandée car cela peut ouvrir la voie à l'utilisation d'inhibiteurs de PARP en remplacement d'une ligne de chimiothérapie.

Utilisation d'inhibiteurs de PARP

Une recherche de mutations *BRCA1/2* devrait être proposée pour les patients qui pourraient potentiellement bénéficier d'un inhibiteur de PARP s'ils sont atteints :

- D'un cancer du sein métastatique HER2 négatif,
- D'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration,
- D'un cancer du pancréas métastatique,
- D'un cancer de l'ovaire avancé de haut grade.

Cette recherche doit être proposée quel que soit le niveau de risque des patients d'être porteur d'une mutation *BRCA1/2*. En effet, 10 à 75 % des patients atteints de ces types de cancers et porteur de mutations *gBRCA1/2* ne présenteraient aucun critère de risque mentionnés dans les différents référentiels internationaux. Il est proposé que l'information préalable des patients puisse être apportée par un praticien non-généticien (ex : oncologue ou chirurgien) travaillant en coordination avec une équipe d'oncogénétique.

Analyses tumorales

Dans les cas où une analyse tumorale des gènes *BRCA1/2* est nécessaire, les recommandations rappellent que le patient doit être informé de la portée éventuellement constitutionnelle de celle-ci. Des programmes de formation doivent être développés pour permettre aux praticiens de délivrer une information de qualité.

3) Autres recommandations d'analyses *BRCA1/2* à visée thérapeutique

D'autres référentiels nationaux ou internationaux ont défini des recommandations pour la recherche de mutations *gBRCA1/2* à visée thérapeutique. Le Tableau 14 présente les populations pour lesquelles cette recherche est recommandée parmi une sélection de référentiels.

Type de cancer	Référentiel	Recommandations	Sources
Ovaire	Saint-Paul-de-Vence (France)	gBRCA1/2 et/ou tBRCA1/2 pour tous les cancers de l'ovaire avancés de haut grade (R)	(80)
	ESMO (Europe)	gBRCA1/2 et/ou tBRCA1/2 pour tous les cancers de l'ovaire avancés de haut grade (R)	(186)
	ASCO (Etats-Unis)	gBRCA1/2 pour tous les cancers de l'ovaire épithéliaux et tBRCA1/2 en l'absence de mutation constitutionnelle (R)	(187)
	NCCN (Etats-Unis)	gBRCA1/2 pour tous les cancers de l'ovaire épithéliaux (R) gBRCA1/2 pour tous les cancers de l'ovaire éligibles à un inhibiteur de PARP (R)	(42)
Sein	Saint-Paul-de-Vence (France)	gBRCA1/2 des cancers du sein HER2 négatifs avancés (R) gBRCA1/2 des cancers du sein TN HER2 négatifs précoces (R) gBRCA1/2 des cancers du sein HER2 négatifs recevant une chimiothérapie néoadjuvante (C) gBRCA1/2 des cancers du sein HER2 négatifs éligibles à un inhibiteur de PARP selon FR anatomocliniques (AE)	(188)
	ESMO (Europe)	gBRCA1/2 pour tous les cancers du sein métastatique HER2 négatifs (R) gBRCA1/2 pour tous les cancers du sein précoces éligibles à un inhibiteur de PARP ou avec une histoire familiale (R)	(189,190)
	ASCO (Etats-Unis)	gBRCA1/2 pour tous les cancers du sein ≤ 65 ans (R) gBRCA1/2 pour tous les cancers du sein éligibles à un inhibiteur de PARP (R)	(191)
	NCCN (Etats-Unis)	gBRCA1/2 pour tous les cancers du sein ≤ 50 ans (R) gBRCA1/2 pour tous les cancers du sein TN ou éligibles à un inhibiteur de PARP (au stade métastatique ou précoce de haut risque HER2 négatif) (R)	(42)
Prostate	ESMO (Europe)	gBRCA1/2 pour tous les cancers de la prostate métastatiques avec histoire familiale (R) tBRCA1/2 pour tous cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration (C)	(192)
	NCCN (Etats-Unis)	gBRCA1/2 et tBRCA1/2 pour tous cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration (R)	(193)
Pancréas	ESMO (Europe)	gBRCA1/2 généralement recommandé	(194)
	ASCO (Etats-Unis)	gBRCA1/2 et tBRCA1/2 pour tous cancers du pancréas métastatiques (R)	(195)
	NCCN (Etats-Unis)	gBRCA1/2 pour tous les cancers du pancréas éligibles à un inhibiteur de PARP (R)	(42)

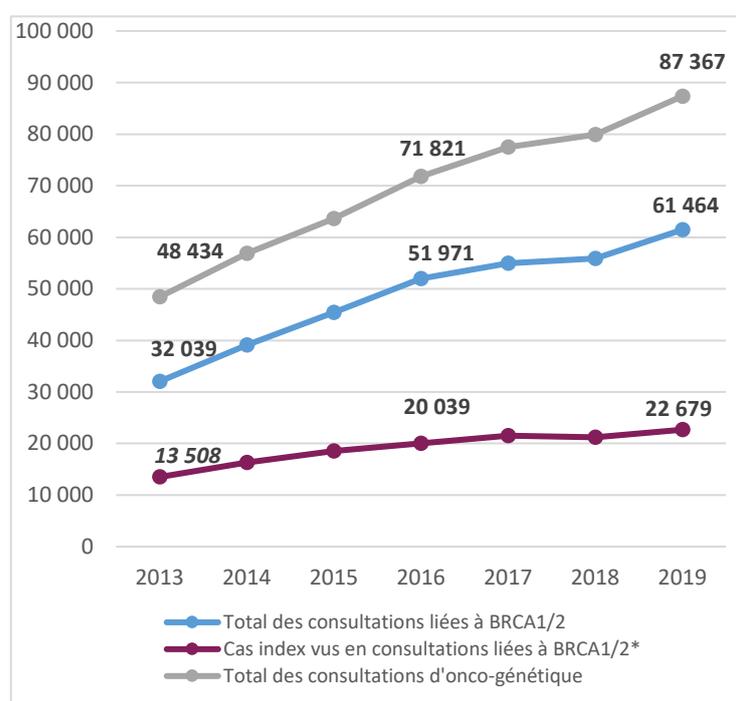
AE = avis d'experts, C = à considérer, R = recommandé ; ASCO = American Society of Clinical Oncology, ESMO = European Society for Medical Oncology, FR = facteur de risque, NCCN = National Comprehensive Cancer Network, TN = cancer du sein triple négatif

Tableau 14 : population pour lesquelles une recherche de mutations BRCA1/2 est recommandée parmi une sélection de référentiels nationaux ou internationaux

D) Enjeux liés à l'élargissement des indications

1) Augmentation de l'activité

Le nombre de consultations d'oncogénétique relatives au syndrome sein-ovaire a considérablement augmenté ces dernières années, passant de 32 039 consultations en 2014 à 61 464²⁰ en 2019²¹, soit **92 % d'augmentation en 7 ans** (Figure 38). Ce nombre a même triplé en 10 ans. Le nombre de consultations pour d'autres motifs a également suivi une tendance similaire. Les consultations liées au syndrome sein-ovaire représentaient 71 % de l'ensemble des consultations d'oncogénétique en 2019 (196).



* Données manquantes pour la période 2013-2015, estimations basées le nombre de consultations de cas index toutes indications et la proportion de consultations liées à BRCA1/2 sur cette période

Figure 38 : évolution du nombre de consultations d'oncogénétique (totales ou liées à BRCA1/2) de 2013 à 2019 (rapports annuels de l'INCa sur cette période)

Le nombre d'analyses *BRCA1/2* constitutionnelles réalisées chez des cas index a également fortement augmenté, passant de 8 902 en 2013 à 21 624 en 2019, soit 143 % d'augmentation en 7 ans (Figure 39). Le nombre d'analyses *BRCA1/2* tumorales a très probablement fortement augmenté également mais il n'est pas tenu de registre national pour suivre cette évolution.

²⁰ Données manquantes pour un site de consultation.

²¹ Les données de 2019 sont préférées à celles de 2020 qui ont été fortement impactées par la crise du COVID-19 (106).

Cette augmentation de la demande s'explique d'une part par la structuration du suivi des patients porteurs de mutations *gBRCA1/2* ainsi que de leurs apparentés. Ce suivi s'est notamment développé grâce aux recommandations de l'INCa dédiées à cette population (en 2009 puis actualisées en 2017) ainsi que celles de la HAS pour l'identification des femmes à haut risque de cancer en 2014 (41,197).

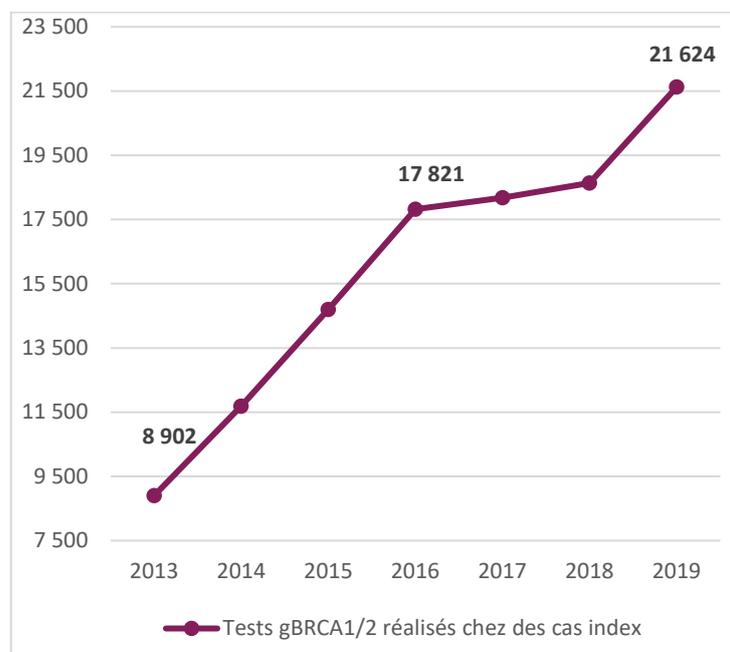


Figure 39 : évolution du nombre d'analyses *BRCA1/2* constitutionnelles réalisées chez des cas index de 2013 à 2019 (rapports annuels de l'INCa sur cette période)

L'augmentation du nombre d'analyses s'explique également par la mise à disposition de plusieurs inhibiteurs de PARP sur le marché français à partir du début des années 2010, d'abord sous la forme d'essais cliniques (89,198), d'autorisations temporaires d'utilisation (68) puis d'indications remboursées et accessibles en pharmacie de ville à partir de 2018 (199). Cette accessibilité de thérapies ciblées nécessitant la détection de mutations *BRCA1/2* s'est accompagnée de l'élaboration de premières recommandations INCa pour fluidifier le parcours d'oncogénétique des patientes concernées en 2017 (185).

L'accessibilité aux inhibiteurs de PARP dans plusieurs autres indications, notamment certains cancers de la prostate métastatiques, devrait continuer d'augmenter les besoins de recherche de mutations *BRCA1/2*.

La Figure 40 présente une estimation de l'évolution des populations de patients éligibles à une analyse *BRCA1/2* en vue de la prescription d'un inhibiteur de PARP au cours du temps²².

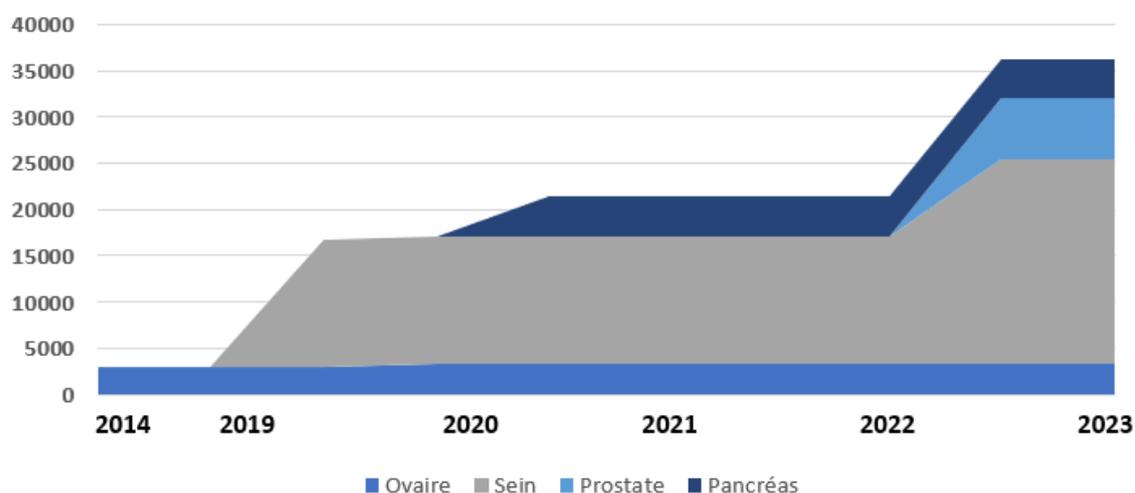


Figure 40 : estimation de l'évolution des populations de patients éligibles à une analyse *BRCA1/2* en vue de la prescription d'un inhibiteur de PARP au cours du temps (68,74–77)

De plus, il n'existe pas de registre national permettant de s'assurer que tous les patients ayant reçu un résultat de test *BRCA1/2* tumoral positif soit effectivement adressés vers une consultation d'oncogénétique (200). Enfin, des études ont montré qu'environ 50 % des individus porteurs de mutations *gBRCA1/2* ne présenteraient d'histoire familiale évocatrice et que les critères généralement retenus pour orienter un patient vers une analyse génétique ne permettent pas d'identifier une proportion significative d'entre eux (70,201,202). Ainsi, on ne peut exclure l'éventualité d'une sous-estimation de la demande qui soit progressivement rattrapée dans les prochaines années.

2) Contraintes sur la réalisation des tests

Ressources humaines

L'élargissement des indications d'analyses *gBRCA1/2* à visée thérapeutique pose une question de disponibilité en ressources humaines : celle des équipes d'oncogénétique ainsi que celle des professionnels réalisant les tests *gBRCA1/2*. En effet, l'augmentation très

²² Estimation réalisée à partir des données figurant dans les rapports d'évaluation de la Commission de la Transparence de la HAS pour chaque nouvelle indication, dont certaines sont basées sur l'identification de mutations constitutionnelles et/ou somatiques. Pour le cancer du pancréas, seuls sont retenus les patients atteints d'un cancer métastatique ou localement avancé qui ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine.

importante d'activité vue précédemment ne s'est pas accompagnée d'une augmentation similaire des effectifs des professionnels concernés. A titre d'exemple, sur la période 2013-2019 le nombre d'équivalent temps plein (ETP) d'onco-généticiens et de conseillers en génétique a augmenté de 34 % quand le nombre de consultations d'oncogénétique a progressé de 80 % .

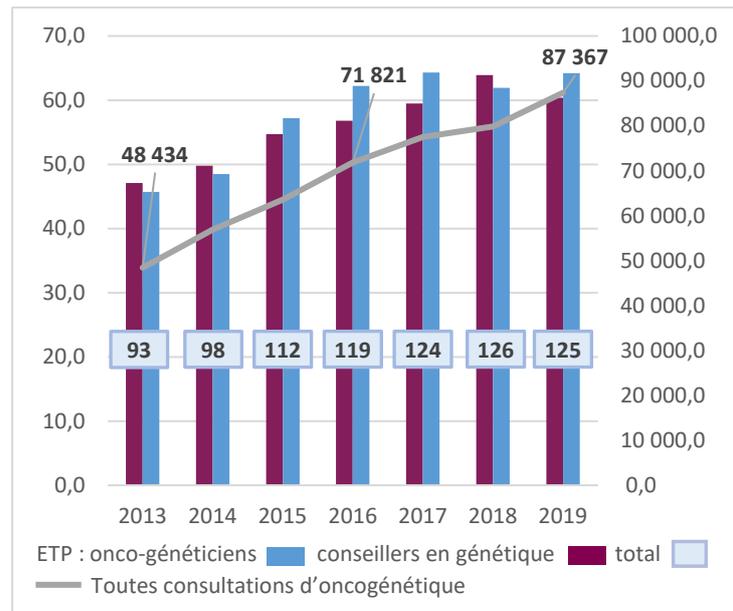


Figure 41 : évolution du nombre d'ETP d'onco-généticien et de conseillers en génétique comparé à celle du nombre de consultations d'oncogénétique sur la période 2013-2019 (rapports annuels de l'INCa sur cette période)

Cette problématique est mise en avant par le dernier rapport oncogénétique de l'INCa qui indique que certaines consultations d'oncogénétique sont arrivées à saturation en 2019 du fait de l'augmentation de la demande à moyens constants (106). De plus, une enquête réalisée auprès d'internes en génétique semble indiquer une forte préférence de ces derniers pour des domaines autres que ceux de l'oncologie, ce dernier ayant la préférence de 2 à 14% des internes interrogés (203). Ceci pourrait accentuer les difficultés de recrutement à l'avenir.

Délais de réalisation

Les délais de réalisation des tests *BRCA1/2* chez des cas index (incluant les délais de première consultation d'oncogénétique et les délais d'obtention du résultat) se sont considérablement réduits sur la période 2013 – 2019, et ce malgré une augmentation continue du nombre de tests réalisés (Figure 42).

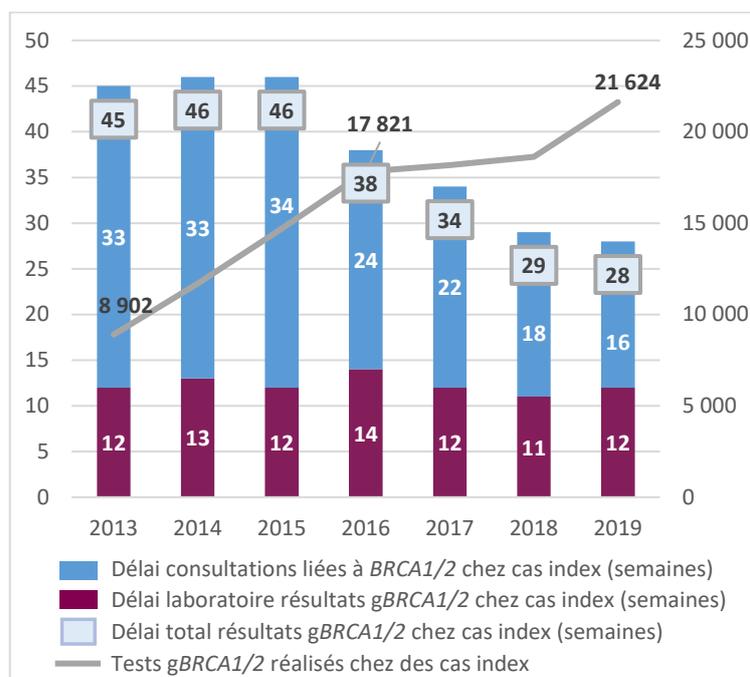


Figure 42 : délais d'obtention des résultats *gBRCA1/2* chez des cas index (rapports annuels de l'INCa sur cette période)

Si le délai d'obtention d'une première consultation d'oncogénétique est resté relativement stable sur la période, le délai de réalisation des tests *gBRCA1/2* a quant à lui significativement diminué grâce, notamment, aux progrès techniques et aux indications de tests urgents : alors que le délai médian de rendu de résultat était supérieur à 33 semaines jusqu'en 2015, il a ensuite baissé pour atteindre 16 semaines en 2019 (106). Ce chiffre masque néanmoins de fortes disparités entre les indications de tests liées à la prescription d'inhibiteurs de PARP qui peuvent être prioritaires et d'autres indications. Il masque également l'hétérogénéité des délais en fonction des établissements : le dernier rapport de l'INCa fait état de consultations d'oncogénétique et de laboratoires pour lesquels les délais se sont allongés pour les indications de tests classiques au profit de celles plus urgentes (106).

Financement

L'augmentation de la demande s'accompagne également de problèmes de financement, aussi bien pour l'activité des consultations d'oncogénétique que pour la réalisation des analyses génétiques (106). Pour les consultations, les établissements ont parfois du mal à pérenniser le financement des postes de conseillers en génétique ou à les valoriser suffisamment pour qu'ils soient attractifs.

Pour ce qui est des analyses, le mécanisme du RIHN entraîne un reste à charge pour les établissements prescripteurs pouvant engendrer des difficultés d'accès pour certains d'entre eux (environ 50 % des montants déclarés étant effectivement remboursés) (175). Ces difficultés ont notamment été mises en avant dans un rapport de 2021 coordonné par la Ligue contre le cancer et Unicancer et expliquant que le mécanisme de financement actuel entraîne une iniquité d'accès aux tests selon le lieu de prise en charge des patients (204). Le même constat avait été réalisé par l'Inspection Générale des Affaires Sociales dans son rapport d'évaluation du 3^{ème} plan Cancer en 2020 (205).

3) Interdisciplinarité

Collaboration oncogénétique et cliniciens

Bien que les relations entre cliniciens et onco-généticiens aient toujours existé, l'élargissement des indications de tests *gBRCA1/2* à visée thérapeutique a considérablement renforcé leur rapprochement. En effet, les résultats de ces tests sont aujourd'hui essentiels pour les cliniciens puisqu'ils peuvent directement orienter la prise en charge de certains de leurs patients.

Les recommandations INCa rappellent la nécessité d'orienter les patients vers des consultations d'oncogénétique lorsqu'ils présentent « des critères évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer » (185). Cependant, ces critères ne sont pas toujours connus ou maîtrisés de tous les cliniciens, et les consultations cliniques ne permettent pas toujours de les identifier.

De plus, l'élargissement des indications des tests *gBRCA1/2* à de nouveaux types de cancers développe un besoin d'identification de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique dans des établissements qui n'y étaient pas habitués (par exemple, établissements prenant en charge des cancers de la prostate mais sans activité dans le

domaine de la séno-gynécologie). Bien que les consultations d'oncogénétique se soient développées de manière assez homogène sur le territoire, ces établissements n'ont pas toujours de circuit d'oncogénétique bien défini pour adresser leurs patients vers des consultations.

Enfin, certains établissements prenant en charge des patients restent éloignés des lieux de consultations d'oncogénétique, notamment pour les patients qui éprouvent des difficultés à se déplacer.

Interconnexion génétique somatique et constitutionnelle

Comme mentionné précédemment, l'arrivée des indications de tests *gBRCA1/2* à visée thérapeutique a ouvert la voie à la réalisation de tests *BRCA1/2* tumoraux pour les patients ne présentant pas de critères évocateurs de mutations *gBRCA1/2*. Cela renforce le besoin de collaboration entre les laboratoires de génétique constitutionnelle et les laboratoires de génétique somatique, comme le soulignent les recommandations de l'INCa. Ces dernières encouragent les biologistes d'un laboratoire de génétique somatique et ceux d'un laboratoire de génétique constitutionnelle amenés à tester les mêmes patients à formaliser un partenariat afin notamment d'assurer une homogénéisation dans leur interprétation des variants (185).

L'augmentation importante de la demande de recherches de mutations *gBRCA1/2* à visée thérapeutique a rendu nécessaire l'adaptation de certains parcours d'oncogénétique afin de maintenir des délais de rendu de résultats compatibles avec la prise en charge des patients et de garantir l'accès des patients quel que soit leur lieu de prise en charge.

III. Alternatives organisationnelles

A) Circuits d'oncogénétique

Les équipes prenant en charge des patients atteints de cancers liés à des prédispositions génétiques ont mis en place différentes stratégies pour faire face à l'augmentation de la demande d'analyses constitutionnelles à visée thérapeutique.

1) Procédures accélérées

Description

Le développement des options thérapeutiques pour les patients porteurs de mutations *gBRCA1/2* a conduit de nombreux établissements à mettre en place des consultations d'oncogénétique d'« urgence » à destination des patients concernés (106). Dans cette organisation, le parcours d'oncogénétique habituel n'est que peu modifié, seule la rapidité d'obtention des rendez-vous et celle du rendu de résultat le sont. Les équipes d'oncogénétique définissent généralement chaque semaine des créneaux de consultation dédiés à ces rendez-vous urgents. Dans certains centres, un formulaire de prescription spécifique est prévu pour ces demandes de consultations urgentes (206). Dans d'autres établissements la notion d'urgence peut être mise en évidence sur le formulaire habituel ou bien être discutée lors d'une RCP par exemple. Les laboratoires de génétique peuvent eux aussi s'organiser pour prioriser au mieux ces analyses.

En 2019 ²³, au moins 3 757 consultations d'oncogénétique liées à une recherche des gènes *BRCA1/2* ont été réalisées suivant cette organisation, pour un total de 22 679 consultations dans cette indication pour des cas index, représentant ainsi 17 % des consultations de cas index. Les patients concernés ont obtenu une première consultation dans un délai moyen de 10 jours (minimum = 1 jour, maximum = 28 jours). Le délai global moyen de rendu des résultats de test pour ces patients était de 37 jours (minimum = 3 jours, maximum = 69 jours). La Figure 43 présente les délais observés en vraie vie avec ce type de circuit dans un contexte de recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles chez des cas index comparés aux délais généraux :

²³ Pour rappel les données de 2019 sont préférées aux dernières existantes qui datent de 2020 étant donné les risques de biais liés à la crise du COVID-19 (106).

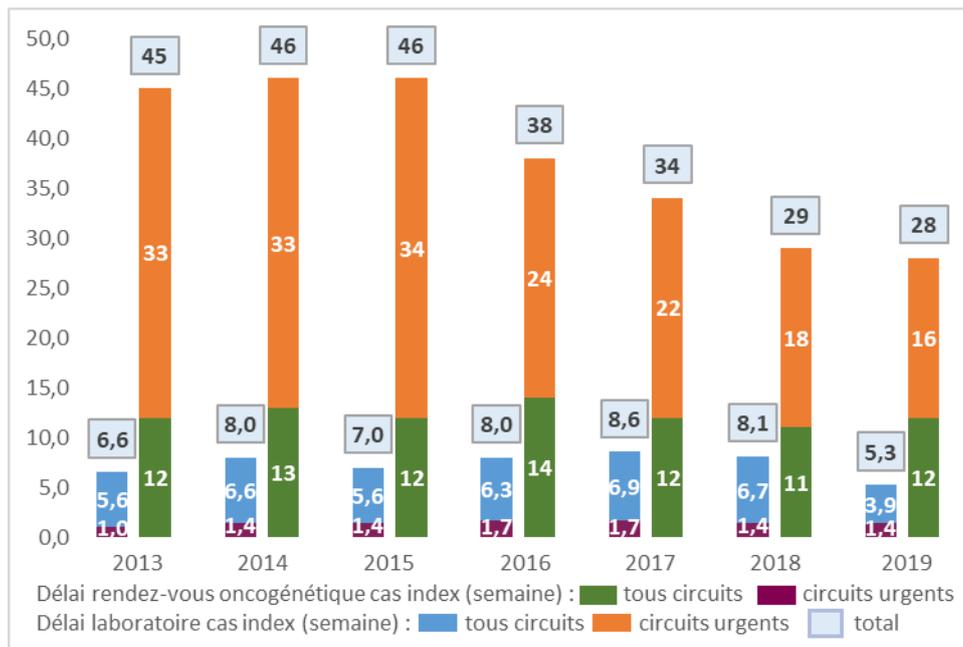


Figure 43 : délais de réalisation des tests gBRCA1/2 sur la période 2013-2019 (rapports annuels de l'INCa sur cette période)

Avantages

Cette organisation permet de capitaliser sur les filières d'oncogénétique existantes sans modifier profondément le parcours des patients. Elle permet également d'envisager la prescription d'analyse de panels de gènes plus élargie en première intention (panel *HBOC*) si les antécédents personnels ou familiaux du patient y invitent. La bonne information des patients est alors garantie par l'implication directe de l'équipe d'oncogénétique (oncogénéticien et/ou conseiller en génétique) qui sera à même d'expliquer aux patients la nature de ces autres gènes et les conséquences de leur mutation. Cette équipe s'assurera qu'un plan de suivi personnalisé adapté soit proposé aux patients porteurs d'une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1/2* et les accompagnera dans l'information de ses apparentés afin que ces derniers puissent également se voir proposer un test. Elle s'assurera également que les patients non porteurs de mutations mais présentant une histoire familiale fortement évocatrice d'une prédisposition au cancer se voient proposer un plan de suivi personnalisé. Enfin, cette équipe sera mieux préparée à annoncer des résultats de signification incertaine pour les gènes analysés et à mettre en place les mesures de suivi éventuelles pour les patients concernés.

La prescription d'une analyse constitutionnelle permet également de diminuer le taux de tests non-contributifs par rapport à une analyse tumorale et de mieux détecter les anomalies plus complexes telles que les grands réarrangements (165).

Limites

Comme vu précédemment, l'une des limites de cette organisation est le manque d'effectifs au sein de certaines équipes d'oncogénétique qui ne permet pas toujours de faire face à l'augmentation de l'activité. Il peut en résulter un allongement des délais d'analyses, principalement pour les individus apparentés pour lesquels le résultat de l'analyse est moins urgent. Les créneaux de consultations d'urgence peuvent également arriver à saturation dans certains établissements.

Cette organisation implique aussi d'ajouter des consultations supplémentaires pour des patients dont l'analyse est recommandée dans un but thérapeutique mais dont les critères individuels ou familiaux n'auraient pas orienté vers une consultation d'oncogénétique et qui ont un faible risque d'être porteurs d'une mutation *BRCA1/2*. Cette consultation additionnelle peut également être lourde pour des patients éloignés du lieu de consultation.

Enfin, cette organisation implique que l'établissement où exerce l'équipe d'oncogénétique soit responsable du financement des analyses. En effet, comme vu précédemment, c'est le prescripteur de l'analyse qui est aujourd'hui responsable de son financement avec bien souvent un reste à charge pour l'établissement où il exerce. Cette règle peut donc impacter les finances de l'établissement concerné quand bien même les patients analysés n'y sont pas forcément pris en charge pour le traitement de leur cancer.

2) Analyses tumorales à visée constitutionnelle

Description

Comme mentionné précédemment, les analyses tumorales des gènes *BRCA1/2* se sont considérablement développées grâce aux évolutions technologiques ainsi que l'arrivée d'indications de traitements conditionnées à la recherche de mutations tumorales (constitutionnelles et/ou somatiques). L'INCa a également proposé que ces analyses tumorales soient utilisées pour identifier des mutations constitutionnelles à des fins thérapeutiques chez des patients à faible risque d'être porteurs de mutations *gBRCA1/2* dans le cancer du sein métastatique (185). Cette organisation est utilisée dans certains établissements pour l'identification de mutations *gBRCA1/2* à visée thérapeutique dans le cancer du sein précoce et le cancer du pancréas . Un clinicien (par exemple un chirurgien

ou un oncologue) informe alors le patient dans les conditions présentées précédemment et prescrit une analyse tumorale des gènes *BRCA1/2* (207). En cas d'identification d'une mutation pathogène dans sa tumeur, le patient est orienté vers une consultation d'oncogénétique pour se voir proposer une analyse constitutionnelle. Si la nature constitutionnelle de la mutation est confirmée, le traitement du patient peut être adapté, une stratégie de réduction de risque peut être discutée et un plan individuel de surveillance mis en place.

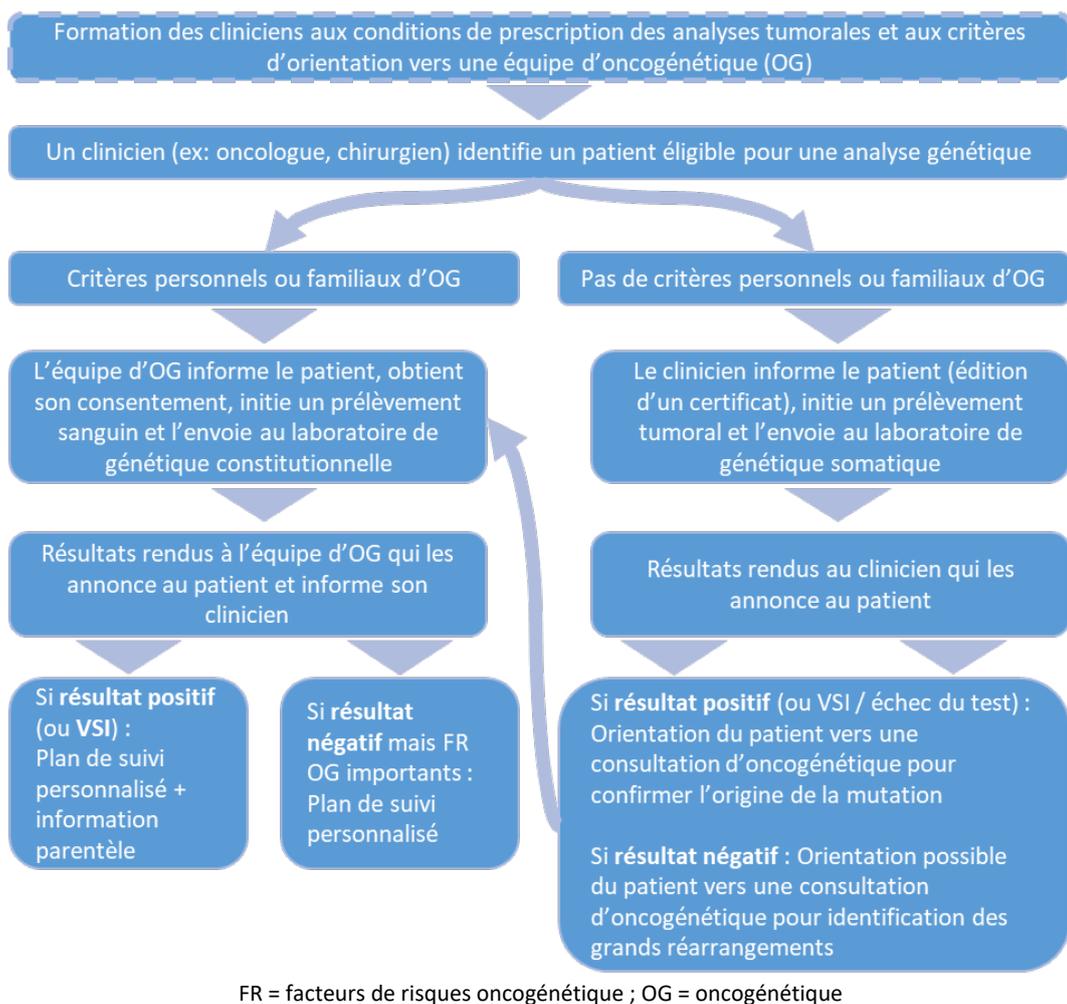


Figure 44 : représentation générale d'un circuit basé sur une analyse tumorale à visée constitutionnelle (185,207)

La possibilité d'utiliser ce type d'approche pour la recherche de mutations *gBRCA1/2* à visée thérapeutique dans le cancer du sein a été inscrite dans les dernières recommandations nationales de Saint-Paul-De-Vence pour les situations suivantes (188):

- Cancers du sein localisés ou métastatiques en l'absence d'antécédents familiaux,
- Cancers du sein métastatiques triples négatifs ou RH positifs hormono-résistants si l'accès à une analyse *gBRCA1/2* rapide n'est pas possible.

Ces recommandations précisent que l'analyse tumorale doit inclure la détection des grands réarrangements ou bien être complétée par une analyse *gBRCA1/2* en cas de résultat négatif. Ce circuit peut être identique pour tous les patients du centre ou bien ne concerner que des patients à moindre risque d'être porteurs de mutations *gBRCA1/2*. Dans ce dernier cas, qu'on peut qualifier de circuit « mixte », les patients identifiés comme étant à plus fort risque sont orientés d'emblée vers une consultation d'oncogénétique.

Avantages

Cette organisation permet de capitaliser sur les circuits d'analyses tumorales des gènes *BRCA1/2* qui se sont structurés et ce notamment à la suite de l'arrivée des inhibiteurs de PARP dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. Elle permet d'homogénéiser les circuits d'analyses pour les établissements prenant en charge différents cancers nécessitant ces recherches. Cette approche peut également permettre d'optimiser l'organisation du laboratoire réalisant les analyses en mutualisant les recherches de patients présentant différents cancers (ce qui peut permettre de réduire les délais d'analyses en atteignant plus rapidement le seuil de remplissage des *Flowcell* de séquençage). Si d'autres altérations sont recherchées au niveau tumoral dans certains cancers, cela permet d'optimiser les ressources en ajoutant les gènes *BRCA1/2* aux panels existants.

La prescription de ces analyses ne nécessitant pas de consultation dédiée, celle-ci peut se faire proche du diagnostic après information du patient. Ainsi, les délais peuvent être raccourcis par rapport à une prescription d'analyse en consultation d'oncogénétique qui nécessite des rendez-vous supplémentaires. Ceci limite également le nombre d'interlocuteurs et de consultations pour le patient.

Enfin, cette organisation réduit très considérablement le nombre de patients orientés vers des consultations d'oncogénétique puisqu'entre 85 % et 95 % des patients atteints d'un cancer liés aux mutations *BRCA1/2* ne présentent pas de mutations dans leur tumeur (Tableau 2).

Limites

Comme mentionné précédemment, les analyses tumorales ne dédouanent pas le clinicien d'une bonne information des patients sur la nature de l'analyse et sa portée potentiellement constitutionnelle. Une attestation confirmant qu'elle a été délivrée doit

également être rédigée. Or, tous les cliniciens ne sont pas à l'aise ou suffisamment formés pour communiquer cette information (208). De plus, elle est généralement réalisée proche du diagnostic alors que les chirurgiens et oncologues ont déjà beaucoup d'informations à transmettre à leur patient sur le reste de leur prise en charge, à un moment où ce dernier peut être naturellement bouleversé par l'annonce de la maladie, et donc moins réceptif aux informations. Une mauvaise réalisation de cette information peut considérablement compliquer les consultations d'oncogénétique qui suivront le cas échéant.

De plus, les patients ne présentant pas de mutations des gènes *BRCA1/2* peuvent être porteurs d'autres anomalies génétiques les prédisposant au cancer. Il est ainsi important de pouvoir identifier les patients présentant des critères individuels ou familiaux évocateurs afin de les orienter vers une consultation d'oncogénétique. Ces critères ne sont pas toujours bien connus des cliniciens, ces derniers ne pouvant pas forcément consacrer le temps nécessaire à cette identification lors de leurs consultations.

Une autre limite de cette organisation est le taux d'échec plus importants de ces analyses par rapport aux analyses constitutionnelles pour les raisons évoquées précédemment (notamment la moindre qualité de l'ADN utilisé). Ceci peut entraîner un retard dans l'obtention du résultat, le temps de réaliser une nouvelle analyse tumorale ou bien de prescrire puis réaliser une analyse constitutionnelle. Ces analyses doublées engendrent un surcoût pour l'établissement prescripteur. De plus, et malgré les avancées dans le domaine, tous les laboratoires réalisant des analyses tumorales ne sont pas en mesure de détecter toutes les anomalies des gènes *BRCA1/2* et notamment les grands réarrangements (qui comme mentionné précédemment ne sont pas anecdotiques).

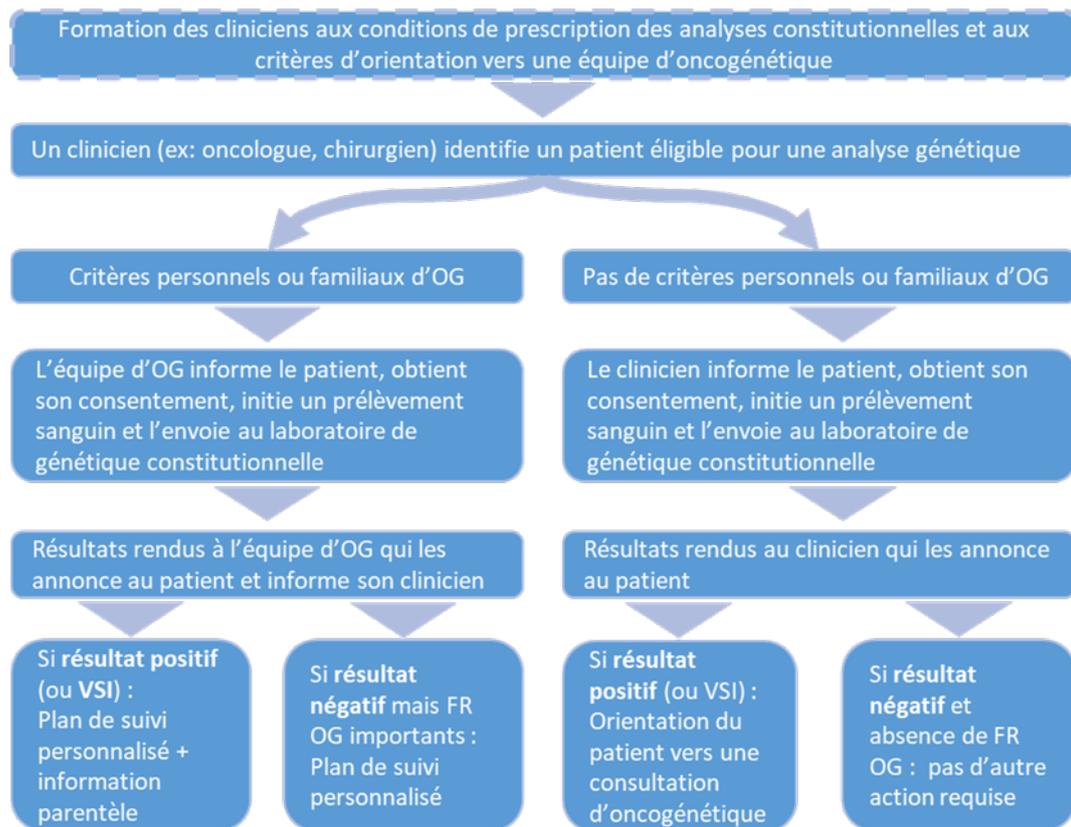
Enfin, cette organisation nécessite de pouvoir rapidement confirmer le caractère constitutionnel des mutations identifiées dans la tumeur, ce qui implique d'avoir un circuit bien défini en place entre l'équipe clinique et l'équipe d'oncogénétique d'une part, et entre le laboratoire de génétique somatique et celui de génétique constitutionnelle d'autre part. Par ailleurs, la possible coexistence de plusieurs circuits d'analyses au sein d'un même établissement prescripteur (avec des cliniciens adressant des échantillons dans différents laboratoires) peut compliquer cette formalisation.

3) *Mainstreaming*

Description

Développée à l'origine dans des pays anglo-saxons, le *mainstreaming* est une approche qui consiste à déléguer la prescription de l'analyse *BRCA1/2* constitutionnelle à un clinicien prenant en charge un patient atteint de cancer (par exemple un chirurgien ou un oncologue) (209–211). Comme rappelé dans la partie « Prescripteurs » ci-dessus, la loi autorise cette pratique si les conditions de prescription sont réunies : le clinicien doit apporter toutes les informations au patient avant de lui proposer la réalisation de l'analyse puis recueillir son consentement écrit. Il prescrit ensuite l'analyse *gBRCA1/2* et annonce le résultat au patient. Le prescripteur non qualifié en génétique doit également travailler en lien avec une équipe de génétique clinique. En cas de détection d'une mutation pathogène, le patient est invité à prendre rendez-vous avec une équipe d'oncogénétique pour mettre en place un plan de suivi personnalisé et proposer une recherche de l'anomalie chez ses apparentés. La possibilité d'utiliser ce type d'approche pour la recherche de mutations *gBRCA1/2* à visée thérapeutique dans le cancer du sein a été inscrite dans les dernières recommandations nationales de Saint-Paul-De-Vence (188). Il y est cependant bien rappelé que ce type de circuit doit être mis en place en collaboration avec l'équipe d'oncogénétique locale.

Comme pour l'approche tumorale, ce circuit peut concerner tous les patients d'un centre ou bien uniquement ceux répondant à certains critères. Il peut s'agir par exemple des patients sans critères d'oncogénétique pour lesquels il existe une indication thérapeutique de tester. Les critères d'adressage sont alors à définir entre l'équipe clinique et l'équipe d'oncogénétique.



FR = facteurs de risques oncogénétique ; OG = oncogénétique

Figure 45 : représentation générale d'un circuit basé sur la délégation de prescription d'analyse constitutionnelle à un clinicien (209–211)

Cette approche nécessite une formation des cliniciens afin qu'ils soient capables d'accompagner le patient. Certains sont formés localement par leur équipe d'oncogénétique référente quand d'autres réalisent des diplômes inter-universitaires dédiés (209,212). Dans une étude présentée en 2022, une équipe du Royaume-Uni a montré qu'une formation de 8h à destination de professionnels de santé non-généralistes considérablement améliorer leur préparation pour informer les patients dans le cadre d'une prescription d'analyse constitutionnelle (213). En France, de plus en plus de ressources sont par ailleurs mises à disposition des cliniciens pour les accompagner dans ces prescriptions, comme des formations en lignes développées dans le cadre du projet PFMG 2025 ou des journées de formations organisées par des sociétés savantes (214,215). Plusieurs équipes ont évalué la mise en place de ce type d'organisation pour la réalisation d'analyses constitutionnelles portant sur les gènes *BRCA1/2* a minima. Une sélection d'entre elles est présentée dans le Tableau 15.

Étude (année)	Pays	Cancers concernés	Nombre de participants	Source
Étude MCG George et al (2016)	Royaume-Uni	Ovaire	207	(216)
Bednar et al (2017)	Etats-Unis	Ovaire	197	(217)
Étude MaGiC Yoon et al (2017)	Malaisie	Ovaire	208	(218)
Étude ENGAGE Colombo et al (2018)	Etats-Unis, Italie, Espagne	Ovaire	634	(219)
Rahman et al (2018)	Royaume-Uni	Ovaire	122	(220)
Étude CHARLOTTE Enomoto et al (2019)	Japon	Ovaire	634	(221)
Étude MCG-Breast Kemp et al (2019)	Royaume-Uni	Sein	259	(222)
Benusiglio et al (2020)	France	Ovaire / Sein	234	(209)
Hamilton et al (2021)	Etats-Unis	Ovaire / Pancréas / Prostate	386	(223)
Scheinberg et al (2021)	Australie	Prostate	66	(224)
Abusamra et al (2022)	Etats-Unis	Prostate	275	(225)
Étude DISCOVER Vlaming et al (2022)	Pays-Bas	Prostate	En recrutement	(210)
Ramsey et (2023)	Etats-Unis	Pancréas	245	(226)

Tableau 15 : sélection d'études ayant évalué des approches d'oncogénétique basées sur le *mainstreaming*

Selon les études, les modalités d'informations des patientes en amont de la prescription de l'analyse variaient : par exemple les personnes qui transmettaient l'information aux patientes pouvaient être des oncologues, des chirurgiens, des infirmières ou encore des gynécologues. La formation reçue par ces professionnels pouvait également différer. Certaines études comparaient le *mainstreaming* à une organisation de conseil génétique traditionnelle. Une équipe française (hôpital de la Pitié – Salpêtrière – Sorbonne Université, Paris) a également présenté ce type d'organisation dans une publication scientifique (209). D'autres établissements français expérimentent également ce type d'approche pour certains patients, notamment l'Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) et le CRLCC de Dijon ainsi que le CHU de Limoges (211,227).

Si historiquement la plupart des études évaluant le *mainstreaming* pour les analyses *gBRCA1/2* concernaient des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, de plus en plus de recherches s'orientent vers les patients atteints de cancer du sein, de la prostate et du pancréas (Tableau 15).

Avantages

Cette organisation permet d'initier l'analyse *BRCA1/2* constitutionnelle au sein du parcours clinique habituel du patient et ce dès le diagnostic à partir du moment où les critères de prescription sont réunis. Ne nécessitant pas de consultation supplémentaire ou de confirmation de la nature constitutionnelle de la mutation, c'est l'organisation potentiellement la plus rapide pour obtenir un résultat. Dans l'étude MCG (*Mainstreaming Cancer Genetics*) il a par exemple été constaté une division par quatre du délai pour obtenir le résultat de l'analyse *gBRCA1/2* (216). Elle peut permettre de compenser de manière agile le manque d'effectifs au sein des équipes d'oncogénétique de certaines régions et leur redonner du temps pour l'accompagnement des patients porteurs de mutations constitutionnelles ainsi que leurs familles. Ce circuit peut également faciliter l'accès à un premier conseil génétique à des patients pris en charge dans des établissements éloignés d'une consultation d'oncogénétique. Enfin, comme pour les consultations urgentes, cette organisation permet de réduire les taux de non contributifs et de mieux détecter les anomalies complexes de *BRCA1/2*.

Les études qui ont évalué l'approche du *mainstreaming* ont mis en évidence un haut niveau de satisfaction des patients (228). Dans l'étude ENGAGE, par exemple, 99 % des patients se disaient satisfaits avec l'information reçue par leur oncologue avant la réalisation du test (219). Au total, 94 % des patients étaient heureux que l'information leur ait été donnée dans une consultation existante plutôt que lors d'une consultation dédiée avec un autre professionnel. Les études ayant évalué la satisfaction des oncologues ayant transmis l'information et prescrit les analyses montrent également que ces derniers sont très satisfaits avec cette approche, avec par exemple plus 84 % des oncologues qui exprimaient leur satisfaction.

L'équipe parisienne de la Pitié-Salpêtrière-Sorbonne Université a présenté un bilan positif de la mise en place de son circuit. Entre octobre 2021 et juillet 2023, un total de 95 patientes ont été testées selon ce circuit avec la participation de sept prescripteurs préalablement formés par l'équipe d'oncogénétique (229). Le délai moyen d'analyse était de 35 jours. Au total, dix patientes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* ont été identifiées et orientées vers l'équipe d'oncogénétique.

Limites

Cette approche nécessite plusieurs prérequis très importants. Le clinicien prescripteur doit être suffisamment formé pour pouvoir délivrer une information préalable complète sur la nature du test et ses conséquences éventuelles pour le patient et ses apparentés. Il doit également prévoir avec le patient de quelle façon ces derniers seront contactés en cas de mutation pathogène et recueillir un consentement écrit. Ces étapes prennent du temps de consultation, qui s'ajoute aux autres informations que le clinicien doit délivrer au patient. Ainsi, tous les cliniciens ne se sentent pas disposés à réaliser cette prescription (208,230). Ceci semblait particulièrement marqué chez les chirurgiens dans une étude ayant évalué la mise en place d'un tel circuit (230). Un temps administratif est également requis pour l'équipe clinique.

Cette approche nécessite aussi une forte collaboration avec l'équipe d'oncogénétique, sans laquelle elle ne peut être mise en place. Il convient notamment de valider les informations qui seront transmises au patient en amont de la réalisation du test et de définir les modalités d'adressage en oncogénétique en l'absence de mutation *BRCA1/2* ou en cas de résultat complexe. En effet, les prescriptions se limitent en général aux gènes *BRCA1/2* directement nécessaires pour décider de la prise en charge clinique du patient. Les panels de gènes de type *HBOC* sont plus compliqués à expliquer aux patients, notamment l'implication pronostique des mutations de ces gènes.

Si le clinicien est insuffisamment formé, cette approche peut le placer dans des situations difficiles et face à des questions auxquelles il peut ne pas savoir répondre. Ceci a été mis en évidence dans des enquêtes menées auprès de médecins français non-généralistes mais prescripteurs d'analyses constitutionnelles (231,232). Les résultats de ces enquêtes ont notamment montré qu'une part des médecins n'avaient pas une bonne connaissance de la réglementation encadrant ces prescriptions et de la nécessité de définir les modalités d'information de la parentèle en cas de résultat positif. Certains ont également éprouvé des difficultés à répondre à des questions sur l'implication des mutations au-delà de leur spécialité d'origine ou face à des demandes très particulières (par exemple autour du DPN/DPI). Enfin, une majorité des médecins n'était pas à l'aise pour expliquer l'implication pronostique du résultat. Ces situations peuvent mettre à mal la relation de confiance entre le clinicien et son patient. En cas de mutation *BRCA1/2* identifiée, une mauvaise

information préalable des patients peut également compliquer les consultations d'oncogénétique qui suivront.

Comme pour l'approche tumorale, cette organisation pose également la question de la prise en charge des analyses dans le cas où le prescripteur est extérieur à la structure où exerce son équipe d'oncogénétique référente. Pour ces prescripteurs, la gestion des analyses chez les apparentés, notamment leur organisation et leur prise en charge, peut également être un frein.

Enfin, l'annonce du résultat au patient devant être effectuée par le prescripteur de l'analyse il n'est théoriquement pas envisageable de déléguer les annonces d'analyses positives à des onco-généticiens.

4) Synthèse

Le Tableau 16 présente une synthèse des principaux avantages et inconvénients des différentes approches d'oncogénétique.

	Procédures accélérées	Analyses tumorales à visée constitutionnelle	Mainstreaming
+	<ul style="list-style-type: none"> • Equipe experte pour l'information des patients • Meilleure qualité de l'analyse (taux d'échec faible et détection des grands réarrangements) • Gestion des VSI • Analyse panel <i>HBOC</i> facilitée si besoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisable dès le diagnostic • Délais raccourcis • Diminution des patients vus en OG • Nombreux laboratoires de génétique somatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidité • Moins de consultations pour le patient • Diminution des patients vus en OG • Meilleure qualité de l'analyse (taux d'échec faible et détection des grands réarrangements)
-	<ul style="list-style-type: none"> • Délais (pour les patients urgents et non urgents) • Nombres de patients vus en OG • Consultation additionnelle pour le patient (parfois éloignée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins bonne qualité de l'analyse (taux d'échec plus important et détection des grands réarrangements plus difficile ou non réalisée) • Information préalable au patient (attestation nécessaire) • Orientation des patients en OG si résultat positif ou FR • Gestion des VSI 	<ul style="list-style-type: none"> • Information préalable au patient (formation et temps nécessaire) • Consentement écrit • Orientation des patients en OG si FR • Gestion des VSI • Rendus de résultats au-delà de <i>BRCA1/2</i> si panel réalisé

FR = facteurs de risques oncogénétique ; OG = oncogénétique

Tableau 16 : synthèse des principaux avantages et inconvénients des différents circuits d'oncogénétique

B) Optimisation des consultations d'oncogénétique

1) Consultations de groupe

Elles consistent à organiser des ateliers d'information à destination de plusieurs individus à la fois (206,233). Ces ateliers peuvent notamment contenir des informations sur les prédispositions génétiques au cancer, sur le principe des tests génétiques et leurs impacts thérapeutiques, individuels et familiaux éventuels ainsi que sur leur réalisation pratique. Ils sont généralement animés par des conseillers en génétique et/ou des onco-généticiens. Une expérience anglaise a également évalué la diffusion de supports audio-visuels lors de ces sessions en groupe (234). Ces réunions d'information peuvent être suivies d'une session d'échanges entre les individus et l'équipe de génétique qui les coordonnent (206,235). Elles durent en habituellement entre 30mn et 1h30. Les groupes sont généralement composés de moins de 10 individus en France, mais peuvent atteindre 50 personnes dans certains pays (206,235,236). Ce type de consultation est généralement complété d'une ou plusieurs consultations individuelles, notamment pour recueillir le consentement écrit des individus dans le cas où ces derniers accepteraient la réalisation d'une analyse constitutionnelle. Dans certaines organisations le consentement peut également être signé à distance. Il n'est parfois proposé qu'à un profil de patients particulier, par exemple ceux ne présentant pas de critères individuels ou familiaux évocateurs d'une prédisposition au cancer et/ou éligibles à une thérapie nécessitant l'identification d'une mutation *gBRCA1/2*. En France, ce type de consultations a notamment été expérimenté à l'hôpital de la Pitié – Salpêtrière – Sorbonne Université (Paris) ainsi qu'à l'Institut Bergonié (Bordeaux) (206,235).

Plusieurs études ont évalué la mise en place de consultations de groupe (234–238). Elles génèrent habituellement un niveau élevé de satisfaction des patients, au même titre que les consultations traditionnelles. Aucune différence significative n'a été mise en évidence au niveau du stress ressenti par les patients ou leur niveau de connaissance acquise. Le taux d'acceptation de l'analyse *gBRCA1/2* était généralement identique également. Plusieurs études ont évalué le temps consacré par l'équipe d'oncogénétique par patient pour ces consultations d'information préalables à la réalisation d'un test. La plupart d'entre elles ont montré des réductions de l'ordre de 55 % pour celles réalisées en groupe

(234,235,237). Cette réduction était portée à 93 % pour le modèle impliquant de grands groupes (236). Ce mode de consultation peut également favoriser une émulation entre les participants (235). En France, les expérimentations d'implémentation de consultations de groupe ont rapporté des taux de satisfaction générale des patients entre 93 % et 95 % (206,235).

Ce mode de consultation peut tout de même générer des craintes, notamment autour du partage d'informations confidentielles ou bien sur l'autonomie du patient, une dynamique de groupe favorable à la réalisation d'analyses génétiques pouvant influencer un patient dans sa décision. Certaines études ont également montré qu'environ 8 % des patients ayant réalisé une consultation de groupe déclaraient ne pas l'avoir trouvée adaptée à leur situation personnelle ou bien qu'ils auraient préféré une consultation traditionnelle (206,238)

2) Consultations à distance

L'essor des technologies de communication a permis l'émergence de consultations à distance, réalisées par téléphone ou plus récemment par visioconférence. Celles-ci peuvent contribuer à maintenir la prise en charge de patients vivant dans des zones éloignées de lieux de soins ou bien rencontrant des difficultés à se déplacer. En France, la télémédecine (dont la téléconsultation est un sous ensemble) a été introduite par la loi « HPST » de 2009 puis a accédé à un remboursement pérenne sous conditions en 2018 (239).

Dans le domaine de l'oncogénétique, l'essentiel des études publiées évaluant ces approches concernait historiquement des pays anglo-saxons (Etats-Unis, Australie et Canada), malgré quelques expériences publiées en Europe, par exemple en Suède (240,241,233). Mais la période du COVID-19 et des confinements qu'elle a connus a considérablement développé l'utilisation des consultations médicales à distance à travers le monde afin de maintenir une prise en charge médicale pour les patients tout en diminuant les risques de contagion (242–244). En France, 20 % des consultations d'oncogénétique de l'année 2020 ont été réalisées par téléphone ou par visio-conférence (soit plus de 15 000 consultations), la plupart des équipes d'oncogénétique utilisant cette modalité pour la première fois (106). La peur liée au COVID-19 a incité des patients à poursuivre les consultations à distance en dehors des périodes de confinement lorsque le choix leur été laissé, comme l'a montré une étude italienne (245).

Téléphone

Les consultations d'oncogénétique à distance peuvent être réalisées par téléphone. Les patients sont alors contactés par l'équipe d'oncogénétique qui leur apporte toutes les informations préalables à la réalisation du test par téléphone. Cette organisation nécessitant très peu de d'organisation, elle peut être rapidement mise en place ce qui explique qu'elle ait été choisie par certains établissements lors de la période du COVID-19 (244). Une revue de la littérature de 2021 a analysé les données d'études randomisées comparant des consultations d'oncogénétique réalisées par téléphone par rapport à des consultations traditionnelles (246). Elle incluait notamment une méta-analyse et représentait un total de 2753 patients, tous américains. Les résultats indiquent que les consultations par téléphone sont non-inférieures par rapport aux consultations en présentiel en matière de détresse liée au cancer ou de connaissances acquises. L'utilisation du téléphone permet d'éliminer la barrière de lieu, le téléphone étant accessible à la quasi-totalité de la population française (247). Ceci facilite la prise en charge des patients à mobilité réduite et représente un gain de temps de transport qui peut être important, ainsi qu'un gain économique et écologique. Elle permet également de diminuer la barrière de temps, les patients pouvant attendre leur consultation depuis le lieu de leur choix.

Les inconvénients de ce mode de communication sont notamment l'absence de contact visuel qui ne permet pas à l'équipe d'oncogénétique de percevoir le langage non verbal du patient. Une étude randomisée a également montré un taux plus faible de réalisation d'analyses *BRCA1/2* chez les patients ayant été informés par téléphone plutôt qu'en présentiel (84 % vs 90 %) (248). De plus, plusieurs études mentionnées précédemment étaient enrichies en patients dont le niveau socio-économique était élevé et peu représentatif de la population ce qui pourrait biaiser leur conclusion. Enfin, les consultations par téléphone ne sont généralement pas remboursées en France (249).

Visio-conférence :

Les consultations d'oncogénétique à distance peuvent également être réalisées en visio-conférence. L'équipe d'oncogénétique envoie alors un lien de connexion vers un logiciel de visio-conférence généralement sécurisé pour que le patient se connecte depuis le lieu de son choix. Ces consultations peuvent également être réalisées depuis un établissement de soin proche du patient qui met à sa disposition un moyen de connexion et l'accompagne

dans la démarche. La téléconsultation est le mode de consultation à distance privilégié en France, les consultations par téléphone ayant été remboursées uniquement lors de la période du COVID-19 (249). Ces consultations se sont fortement développées depuis 2020 et de nombreuses expériences ont été réalisées en France au sein de CRLCC, de CHU ou encore dans le secteur libéral (250–253). Les études ayant comparé les consultations d'oncogénétique en visio-conférence à celles réalisées en présentiel sont cependant essentiellement anglo-saxonnes (233).

De nombreux avantages y sont mis en évidence. La téléconsultation diminue, voire élimine, la barrière de lieu en permettant au patient de se connecter de chez lui ou depuis un centre de soins proche de son domicile. Ceci facilite la prise en charge des patients à mobilité réduite et représente un gain de temps de transport qui peut être important. La barrière de temps est également diminuée, le patient pouvant patienter depuis son domicile. Le contact visuel étant maintenu, l'équipe d'oncogénétique peut percevoir le langage corporel du patient ainsi que des éléments de communication non verbale. Les études réalisées n'ont globalement pas mis en évidence de différences significatives en matière de connaissance acquises par les patients, de satisfaction, d'anxiété ou de sentiment de dépression par rapport à des consultations en présentiel (233). Ce mode de consultation répondait même significativement davantage aux attentes des patients.

Les principaux inconvénients mis en évidence sont la nécessité de disposer d'un matériel informatique, d'une connexion internet et des compétences nécessaires pour initier la visio-conférence. Tous les patients ne sont pas aussi à l'aise avec l'utilisation des visio-conférences ce qui peut rendre ce type de consultations plus compliqué pour certains d'entre eux. Plusieurs expériences ont montré qu'environ un tiers des patients ayant réalisé une consultation par visio-conférence auraient préféré une consultation en présentiel, mettant en évidence l'importance de proposer ce type de consultations au bon profil de patient (233). Il faut cependant noter qu'une partie des patients concernés accepteraient tout de même de nouvelles consultations à distance. De plus, la plupart de ces études ont été réalisées avant le COVID-19. Le niveau d'acceptabilité de la population pour ce mode de consultation est susceptible d'avoir évolué depuis.

Expériences françaises :

En France, plusieurs retours d'expériences portant sur l'implémentation de consultations d'oncogénétique à distance, notamment lors du COVID-19, ont été présentés et permettent de vérifier si les données présentes dans la littérature anglosaxonne sont extrapolables à la population française. Les CRLCC et CHU du Nord-Est du pays (Dijon, Nancy, Strasbourg, Reims et Besançon) ont notamment interrogé leurs patients ayant bénéficié de ce type de consultations (250). Sur un total de 465 patients ayant répondu au questionnaire, le taux de satisfaction global était de 96 %. Un total de 78 % des patients choisiraient ce type de consultation à l'avenir s'ils en avaient le choix, 22 % privilégiant une consultation classique. Les avantages mis en avant sont notamment le gain de temps de transport pour 94 % d'entre eux (1h30 de temps médian). Cet élément est un facteur clé de préférence pour une consultation à distance, 90 % des patients ayant plus de 2h30 de transport vers le centre de prise en charge se disant favorables. Le fait de ne pas avoir à prendre de jour de congés pour 76 % des patients âgés de 30 à 50 ans est également mis en avant. L'âge semblait également être un paramètre important à prendre en compte : bien que la satisfaction pour les consultations à distance fût très haute pour tous les patients de moins de 70 ans (autour de 80 %) , cette proportion diminuait considérablement au-delà. Ainsi, elle chutait à 50 %, avec une très nette préférence pour le téléphone par rapport à la visio-conférence. Ceci met en évidence la persistance d'une fracture numérique intergénérationnelle, bien que la période du COVID-19 a considérablement développé l'usage de la visio-conférence au sein de cette tranche d'âge (247). Les CRLCC d'Ile-De-France ont également partagé les résultats de leurs expérimentations de téléconsultation (252). Sur un total d'environ 1000 téléconsultations, environ un tiers des patients ont répondu à un questionnaire. Parmi eux, 27 % à 49 % indiquaient vivre à plus d'une heure de transports de leur lieu de consultation traditionnel. La satisfaction générale des patients était très haute, avec environ 96 % de patients satisfaits, dont près de 80 % qualifiant leur satisfaction de très bonne ou d'excellente. Les autres indicateurs évalués dans le questionnaire de satisfaction étaient également très positifs, malgré quelques problématiques techniques liées à la visio-conférence qui ont parfois nécessité de réaliser la consultation par téléphone. Finalement, 76 % des patients affirmaient qu'ils auraient aimé réaliser une téléconsultation même s'ils n'y avaient pas été contraints par le COVID-19, dont 27 % uniquement par visio-conférence et 7 % uniquement

par téléphone. Les 16 % de patients qui n'auraient pas souhaité renouveler l'expérience étaient majoritairement concernés par des consultations d'annonce de résultat, principalement positifs. Ceci peut s'expliquer par la particularité de ces consultations qui sont plus longues et peuvent être émotionnellement plus difficiles.

C) Place des conseillers en génétique

Généralités

La profession de conseiller en génétique a été créée en France en 2004 à une période où la génétique s'est considérablement développée grâce aux avancées technologiques (254). L'objectif était d'accompagner les médecins généticiens dans l'augmentation de la demande de conseil génétique. Les conseillers en génétique apportent des informations et un accompagnement aux individus en amont et en aval de la réalisation de tests génétiques, en s'adaptant à ces derniers. Ils exercent au sein d'établissements de santé publics et privés autorisés à prescrire ces analyses génétiques.

Environ 190 conseillers en génétique étaient en poste en France en 2020 (255), et 87 exerçaient dans le domaine de l'oncogénétique soit environ 45 % du total (106). Ils consacraient environ 68 ETP à des activités d'oncogénétique (le reste des ETP étant consacré au domaine de la génétique médicale hors oncologie).

Formation

La première formation française délivrant le diplôme de conseiller en génétique a été celle de la faculté de médecine d'Aix-Marseille II qui propose un Master « Conseil en génétique et médecine prédictive » (256). Une enquête nationale publiée en 2021²⁴ ayant mis en avant une nécessité de doubler les effectifs de conseillers en génétique à l'horizon 2030, deux nouvelles formations ont été créées en 2022 (255):

- Master « Conseiller en Génétique et Médecine Prédictive (CGMP) » de l'université Lyon 1 (257),
- Master « Ethique - Parcours : Conseil en génétique » de l'université Paris Cité (258).

²⁴ Diffusée par l'intermédiaire de l'Association Francophone de Génétique Clinique (AF-GC) et le Groupe Génétique et Cancer (GGC), composantes de la Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH).

Les prérequis sont généralement d'être titulaire d'un niveau universitaire minimum équivalent à une licence scientifique, de préférence avec des connaissances dans le domaine de la génétique et/ou de la biologie. Peuvent également être admis des infirmiers ou sage-femmes en reconversion professionnelle ou encore des étudiants en médecine, en pharmacie ou en odontologie ayant validé leur 3^{ème} année d'études (254,256,258). La formation au sein de ces masters est d'une durée de 2 ans.

Une fois formés, les conseillers en génétique ont la possibilité de demander une certification auprès de l'*European Board of Medical Genetics* (259). Il s'agit d'une structure européenne indépendante fondée en 2012 qui délivre notamment des certifications pour des laboratoires de génétique, des médecins généticiens, des conseillers en génétiques ainsi que des masters qui les forment. La certification individuelle coûte entre 150 et 200€ et est à renouveler tous les 5 ans. Elle permet une meilleure reconnaissance des compétences et facilite l'exercice à l'étranger.

Missions

Le Code de la santé publique précise les missions du conseiller génétique dans son article L1132-1 (260). Ainsi il peut, « *sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, participer au sein d'une équipe pluridisciplinaire :*

1° A la délivrance des informations et conseils aux personnes et à leurs familles susceptibles de faire l'objet ou ayant fait l'objet d'un examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales défini à l'article L. 1131-1, ou d'une analyse aux fins du diagnostic prénatal défini à l'article L. 2131-1 ;

2° A la prise en charge médico-sociale, psychologique et au suivi des personnes pour lesquelles cet examen ou cette analyse est préconisé ou réalisé. »

Les conseillers en génétique peuvent également être chargés de l'évaluation et de la gestion du risque génétique, de la réalisation d'arbres généalogiques... (254). Ils peuvent réaliser des consultations en binôme avec des médecins qualifiés en génétique en répartissant les missions : le conseiller en génétique peut par exemple réaliser une première consultation pour réaliser l'arbre généalogique du patient et lui apporter les informations préalables à la réalisation du test, puis le médecin peut recueillir le consentement du patient et réaliser la prescription de l'analyse (206). Dans certains centres, des consultations entièrement gérées par des conseillers en génétique ont été

mises en place, par exemple pour des patients présentant une indication thérapeutique d'analyse *BRCA1/2* mais sans antécédents individuels ou familiaux évocateurs (206).

Une étude française de 2016 indiquait que les missions des conseillers en génétique variaient d'une équipe d'oncogénétique à l'autre en fonction de plusieurs critères tels que : leur niveau d'expérience professionnelle, leurs qualités humaines, la volonté de l'oncogénéticien de déléguer des tâches ainsi que la relation de confiance construite avec ces derniers (261).

La loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique élargit les missions des conseillers en génétique afin de soulager l'exercice des médecins généticiens et de diminuer les délais d'attente des consultations d'oncogénétique (262). Ainsi, les conseillers en génétique peuvent depuis lors prescrire certains tests génétiques dans des conditions précisées par le décret du 29 novembre 2022 (263). Ce décret précise qu'un protocole d'organisation doit être rédigé entre le médecin généticien et le conseiller en génétique sous sa responsabilité, puis partagé à l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire du service. Il précise notamment :

- Les conditions d'exercice du conseiller en génétique au sein de l'équipe multidisciplinaire ;
- Les procédures de partage d'informations entre le conseiller en génétique et le médecin qualifié en génétique qui le supervise ;
- Les circonstances, spécifiées selon le type d'examens, les maladies concernées ou les situations des patients, où le conseiller peut prescrire des analyses génétiques ;
- Le cadre dans lequel un conseiller en génétique peut communiquer aux personnes concernées les résultats des analyses.

L'Agence de biomédecine devrait prochainement proposer une trame générique de protocole d'organisation pour que chaque équipe d'oncogénétique puisse définir le sien. Cette évolution législative s'accompagne de la reconnaissance de cette mission dans les dernières recommandations nationales de prise en charge clinique du cancer du sein de Saint-Paul-De-Vence (188).

Ces professionnels peuvent également remplir d'autres missions : ils peuvent être impliqués dans le suivi des patients porteurs de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles,

participer aux RCP, animer des consultations d'oncogénétique de groupe, coordonner des études observationnelles dans le domaine de la génétique ou encore fluidifier les échanges avec les laboratoires de génétique réalisant les analyses de leurs patients (206,235).

Les conseillers en génétique peuvent ainsi efficacement compléter le travail des oncogénéticiens en réalisant certaines tâches qui leur incombait auparavant. Les récentes évolutions législatives consacrant leur droit de prescription d'analyses *BRCA1/2* permettent d'envisager différentes organisations au sein des équipes d'oncogénétique afin de compléter encore davantage le rôle des oncogénéticiens. Une enquête nationale de 2023 auprès de conseillers en génétique montre que ces derniers ont pris une place importante dans l'organisation des consultations d'oncogénétique liées à des prescriptions d'inhibiteurs de PARP : environ 50 % des répondants indiquent que ces consultations sont gérées exclusivement par des conseillers en génétique au sein de leur établissement (227).

Comparaisons internationales

Environ 7 000 conseillers en génétique exerceraient dans le monde (dans environ 28 pays), dont environ 60 % en Amérique du Nord (264). Une étude de 2012 estimait le nombre de conseillers en génétique à 494 en Europe ainsi que 122 infirmières en génétique (265). Parmi ceux-ci, 300 étaient originaires du Royaume-Uni, premier pays européen à développer le métier de conseiller en génétique dans les années 1980 (254).

Les missions des conseillers en génétiques européens ont beaucoup évolué au cours des dernières décennies, mais de très fortes disparités existent d'un pays à l'autre au niveau (266–268) :

- Des voies d'accès à la formation,
- Du contenu de la formation,
- De l'étendue des missions confiées aux conseillers en génétique.

Dans certains pays les conseillers en génétiques peuvent travailler de manière autonome au sein de services d'oncologie. Directement intégrés à ces services, ils peuvent accompagner les cliniciens dans l'identification des patients nécessitant une consultation d'oncogénétique. Ils peuvent également directement prescrire des analyses *gBRCA1/2* dans une approche comparable au *mainstreaming* présenté précédemment. Plusieurs études ont évalué ce type d'organisation pour des patientes atteintes d'un cancer de

l'ovaire ou du sein par rapport à une organisation traditionnelle (233). Elles étaient conduites aux Etats-Unis et en Australie notamment. Plusieurs avantages de cette approche ressortent de ces études :

- Un meilleur taux d'orientation des patientes éligibles en consultation d'oncogénétique,
- Un meilleur taux de prise de rendez-vous en oncogénétique des patients orientés vers ces consultations,
- Une réduction des délais d'obtention de la consultation d'oncogénétique et du résultat de l'analyse constitutionnelle.

Dans certains pays anglo-saxons, les conseillers en génétique peuvent également travailler au sein de laboratoire de génétique publics ou privés (269). Ils peuvent alors réaliser des prestations de conseil génétique à destination de clients cliniciens ou particuliers lorsque que les tests génétiques sont en accès libre. D'autres conseillers en génétique orientent leur carrière vers l'industrie pharmaceutique et biotechnologique (269).

D) Perspectives

1) Nouvelles approches pour accéder aux analyses gBRCA1/2

Circuits digitalisés

Face à l'augmentation du nombre de patients à tester et aux difficultés citées précédemment, plusieurs études ont été mises en place ces dernières années pour évaluer la faisabilité de circuits d'oncogénétique sollicitant beaucoup moins les équipes d'oncogénétique et d'oncologie (270–273). Elles évaluent des approches dans lesquelles une partie ou la totalité des consultations d'oncogénétique reposent sur des supports digitalisés, les équipes d'oncogénétique conservant principalement un rôle de support pour les patients qui le nécessiteraient. Ils réorientent ainsi l'essentiel de leur activité vers l'accompagnement des patients pour lesquels une mutation gBRCA1/2 a été détectée ainsi que pour leurs apparentés. La plupart de ces études sont anglosaxonnes et leur transposition en France semble impossible dans le cadre juridique actuel. Elles offrent cependant une perspective intéressante qui pourrait nourrir la réflexion quant à l'organisation des circuits d'oncogénétique dans le futur.

Étude (année)	Pays	Population	Schéma d'étude	Nombre de participants	Source
Étude TARGET (2022)	Etats-Unis	Cancers de la prostate métastatiques	A : CG par CGT ou CGTT B : CG via PD (possibilité de CGT à la demande)	346	(272,274)
Étude MAGENTA (2023)	Etats-Unis	Gp 1 : Femmes ≥ 30 ans avec BC ou HF de cancers Gp 2 : Femmes ≥ 30 ans avec HF de HRR	A : V + CGTT pré/post-test facultatives B : V + CGTT post-test uniquement C : V + CGTT pré/post-test obligatoires (contrôle) D : V + CGTT pré-test uniquement	3839 Gp 1: 3125 Gp 2: 714	(270)
Étude BRCA-DIRECT (1 ^{ère} Ph 2022, 2 ^{ème} Ph en cours)	Royaume-Uni	Femme ≥ 18 ans avec un cancer du sein avancé ou précoce de haut grade	A : CG par plateforme en ligne (possibilité de CGT à la demande) B : CG par CGTT	1 ^{ère} Ph : 130 2 ^{ème} Ph : 1000	(271)
Étude eReach (en cours)	Etats-Unis	Cancers avancés de l'ovaire / sein / prostate / pancréas	A : CGT pré-post test (contrôle) B : CGT pré test / CG via PD C : CG via PD pré test / CGT post test D : CG via PD pré-post test	560	(273)

BC = cancer du sein ≤45 ans ou triple négatif ≤60 ans ; CG = Conseil génétique ; CGT = CG traditionnel ; CGTT = CGT par téléphone ; PD = plateforme digitale ; Gp = cohorte; HF = histoire familiale de certains cancers ; HF HRR = histoire familiale de mutations *gHRR* incluant *gBRCA1/2* ; V = vidéo d'information

Tableau 17 : études évaluant des approches d'oncogénétique reposant sur des supports digitalisés (270–273)

Deux études incluant des patientes atteintes de cancers du sein ont déjà produit des résultats publiés.

L'étude **MAGENTA** est une étude randomisée américaine visant à évaluer l'impact de ne pas réaliser de consultation d'oncogénétique (par téléphone) avant et/ou après la réalisation d'une analyse *gHRR* chez des femmes atteintes personnellement d'un cancer du sein ou avec des facteurs de risques génétiques (270). Une première cohorte de femmes étaient atteintes de cancer du sein (≤ 45 ans ou triple négatif ≤ 60 ans) ou bien avaient une histoire familiale évocatrice d'une prédisposition au cancer (par exemple un cancer de l'ovaire ou un cancer du sein masculin chez un membre de la famille). Une seconde cohorte était composée de femmes indemnes de cancer mais dont un membre de la famille était porteur d'une mutation constitutionnelle pathogène d'un gène *HRR*²⁵. Après inclusion, toutes les participantes visionnaient une courte vidéo d'information expliquant les risques

²⁵ Parmi l'un des gènes suivants : *BRCA1/2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* ou *PMS2*

génétiques liés au cancer ainsi que le principe et les implications des analyses génétiques associées. Elles étaient ensuite randomisées dans l'un de ces quatre groupes :

- **Groupe A** : **pas** de consultations d'oncogénétique **obligatoires avant et/ou après** la réalisation du test,
- **Groupe B** : consultation d'oncogénétique **obligatoire après** la réalisation du test uniquement,
- **Groupe C** : consultations d'oncogénétique **obligatoires avant et après** la réalisation du test (groupe contrôle),
- **Groupe D** : consultation d'oncogénétique **obligatoire avant** la réalisation du test uniquement.

Toutes les participantes avaient la possibilité de contacter un conseiller en génétique si elles avaient des questions en amont de la réalisation de l'analyse. Elles signaient un consentement en ligne puis des kits salivaires leurs étaient envoyés. Les analyses étaient ensuite réalisées dans un laboratoire privé centralisé. Toutes les participantes pour lesquelles une mutation *HRR* pathogène était identifiée devaient réaliser une consultation d'oncogénétique traditionnelle par téléphone pour recevoir leurs résultats, quel que soit leur groupe. Elles étaient invitées à compléter des questionnaires 3 mois, 12 mois et 24 mois après l'annonce de leurs résultats.

Le critère principal de l'étude était le niveau de détresse lié au cancer des participantes appartenant à la cohorte de femmes atteintes d'un cancer du sein ou avec une histoire familiale évocatrice de cancer, 3 mois après l'annonce de leurs résultats.

Au total, 3839 femmes ont été randomisées, dont 3125 dans la cohorte atteinte d'un cancer du sein ou avec une histoire familiale évocatrice et 714 dans la cohorte avec un membre de la famille porteur d'une mutation *HRR*. Moins de 5 % des participantes ont requis un soutien complémentaire par téléphone. Les trois groupes d'intervention étaient non-inférieurs au groupe contrôle pour le critère principal de la détresse liée au cancer évalué 3 mois après le rendu des résultats. Environ 19 % des patientes étaient très stressées à 3 mois, sans différences statistiquement significative entre les différents groupes. Cette proportion diminuait à environ 14% au bout de 12 mois, de manière identique dans tous les groupes. Aucune différences statistiquement significatives n'étaient constatées entre

les différents groupes sur les niveaux de dépression, d'anxiété ou de regret d'avoir réalisé l'analyse génétique 3 mois après le rendu des résultats. Il n'a pas non plus été constaté de différence sur la proportion de patientes réalisant l'analyse génétique, ce taux étant même plus haut pour les deux groupes de participantes pour lesquelles la consultation de génétique avant la réalisation du test n'était pas obligatoire. Ceci pourrait indiquer que ces consultations, bien que réalisées à distance, peuvent être un frein à la réalisation de ces analyses pour certains individus.

Les investigateurs de l'étude ont prévu de suivre certains comportements des participantes notamment leurs habitudes de dépistage du cancer ou la communication d'un risque génétique au sein de leur famille, ces deux thématiques étant habituellement largement abordées lors des consultations d'oncogénétique traditionnelles.

Cette étude présente certaines limitations. Les consultations d'oncogénétique étaient réalisées par téléphone, de nombreuses études ayant démontré la non-infériorité de ce mode de consultation aux Etats-Unis. Ceci limite l'extrapolation de ces résultats à la France où cette pratique a beaucoup moins été évaluée. Le niveau moyen d'éducation des participantes était également non représentatif de celui de la population du pays. Enfin, le taux de mutation détecté, compris entre 3,2 % et 5,5 % selon les groupes, indique que les participantes appartenaient à priori à des groupes de faible risque, posant la question de la transposabilité des résultats chez des femmes à haut risque d'être porteuses d'une mutation *HRR*.

L'étude **BRCA-DIRECT** est une étude randomisée visant à évaluer la non-infériorité d'un circuit d'analyse constitutionnelles *BRCA1/2* et *PALB2* entièrement digitalisé et intégré à la prise en charge des cancers du sein au Royaume-Uni par rapport aux pratiques standards (271). Une première phase était conduite chez 130 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce ou métastatique²⁶ afin de collecter de premiers retours et d'adapter le circuit aux besoins avant d'étendre le recrutement à environ 1000 patientes. Les patientes n'étaient pas sélectionnées selon des critères d'oncogénétique.

²⁶ Les femmes atteintes de carcinomes canauxaires *in situ* de haut grade étaient éligibles

Après inclusion, les patientes étaient randomisées entre deux groupes :

- **Groupe 1** : les patientes recevaient une information préalable à la réalisation de l'analyse via une plateforme entièrement digitalisée accessible depuis un appareil connecté à internet.
- **Groupe 2** : les patientes étaient invitées à prendre rendez-vous pour une consultation d'oncogénétique réalisée par téléphone.

La plateforme digitalisée utilisée par les patientes du groupe 1 était composée de 21 diapositives contenant les informations habituellement communiquées aux patients lors d'une consultation d'oncogénétique traditionnelle. Toutes les patientes avaient la possibilité de contacter un spécialiste en génétique via une ligne d'assistance téléphonique. Elles signaient un consentement en ligne avant de récolter de la salive à l'aide de kits salivaires mis à leur disposition au sein de cliniques ou à domicile. L'analyse génétique était réalisée dans un laboratoire autorisé. Les patientes ont été préalablement randomisées pour recevoir leurs résultats de manière digitale ou rapidement via consultation téléphonique avec un spécialiste en génétique (respectivement 97,5 % vs 2,5 %). Celles dont le résultat était négatif recevaient l'information selon leur randomisation mais toutes les patientes pour lesquelles un variant pathogène ou de signification incertaine était détecté recevaient le résultat lors d'un appel avec un spécialiste en génétique. Les résultats étaient également communiqués par courrier à la patiente et à son médecin généraliste. Ce courrier contenait un rappel de l'histoire familiale de la patiente telle qu'elle l'avait complétée dans des questionnaires ainsi qu'une synthèse des mesures de surveillance à mettre en place le cas échéant. Une copie était également adressée par courriel à l'équipe clinique prenant en charge le cancer de la patiente.

Le critère principal de l'étude était la proportion de patientes consentant à réaliser l'analyse génétique. Les critères secondaires incluaient la satisfaction des patientes et des professionnels impliqués selon la méthode utilisée pour délivrer l'information préalable au test, les connaissances des patientes liées aux analyses *BRCA1/2* mesurées une semaine après la signature du consentement, leur anxiété par rapport à la réalisation du test à différents moments du processus, le niveau d'utilisation de la ligne d'assistance téléphonique ou encore le délai de réalisation de l'analyse génétique.

Au total, 130 patientes ont été randomisées dans la première phase de l'étude. La proportion de patientes consentant à réaliser l'analyse génétique était très élevée dans les deux groupes de patientes : 94 % pour les patientes recevant l'information préalable de manière digitalisée et 95 % pour celles recevant cette information lors d'une consultation d'oncogénétique téléphonique. Toutes les patientes du groupe 1 ayant reçu l'information préalable ont consenti au test (4 patientes de ce groupe s'étant retirées de l'étude avant d'avoir accès à l'information), et deux patientes du groupe 2 ont refusé, ce qui correspond à un taux de réalisation du test de 98 % parmi les patientes ayant reçu une information préalable. L'assistance téléphonique a été utilisée par environ 25 % des patientes, principalement pour des questions d'ordre logistique. En effet, seules 4 % des patientes ont réclamé davantage d'informations à propos du résultat de leur analyse. Le délai médian de rendu des analyses à partir de la signature du consentement était de 28 jours et était comparable entre les deux groupes. Le niveau global de satisfaction était élevé dans les deux groupes avec 86 % des patientes évaluant leur satisfaction à 4 ou 5 sur 5. Les médecins impliqués dans cette étude ont cependant mis en avant le frein que représente la maîtrise des outils informatiques par certains patients. Les patients recrutés devaient également avoir une bonne maîtrise de l'anglais, ce qui pourrait être un frein pour certains individus.

Après quelques adaptations du circuit, l'étude s'est poursuivie avec le recrutement de 1140 patients. Les premiers résultats publiés ne montraient pas de différences significatives entre le groupe de patientes ayant reçu une information préalable par téléphone et ceux l'ayant reçue via la plateforme digitale en matière de connaissances acquises ou d'anxiété notamment (275).

Agents conversationnels

Plusieurs équipes cliniques et génétiques à l'étranger ont cherché à développer et évaluer l'utilisation d'agents conversationnels digitalisés pour accompagner les patients pour lesquels une recherche de mutation *gBRCA1/2* pourrait être recommandée. Ces outils peuvent avoir plusieurs fonctions. Ils peuvent permettre d'identifier les individus pour lesquels une recherche de mutation devrait être réalisée. Certains de ces agents conversationnels se sont montrés efficaces pour réaliser cette tâche et bien acceptés par les individus qui les ont utilisés (276,277). D'autres outils visent à apporter de l'information sur les prédispositions liées au cancer. Un agent conversationnel a par exemple été

développé par une équipe norvégienne afin de répondre à des questions portant sur le syndrome sein-ovaire en amont d'une consultation d'oncogénétique (278). Une première évaluation a mis en évidence une très bonne acceptation de l'outil par les patients qui ont apprécié le fait de pouvoir l'interroger aux moments de leur choix. Il leur a permis de mieux préparer leur consultation d'oncogénétique pour en faire un moment plus utile pour eux, orienté vers des questions davantage réfléchies. Le fait que l'outil ait été développé par des spécialistes de génétique les a rassurés quant à son utilisation. Tous les participants considéraient qu'il s'agissait d'un outil complémentaire et utile pour préparer leurs consultations, mais aucun n'envisageait qu'il puisse remplacer ces dernières. Cependant, le développement de cet outil a été long et difficile à mettre en place (279).

Le lancement en 2022 de ChatGPT par OpenAI a révolutionné le domaine des agents conversationnels. Cet outil d'intelligence artificielle est basé sur des grands modèles de langage. Ce type de technologie est capable de comprendre et de générer du texte de manière contextuelle après avoir été entraîné avec de grandes quantités de données textuelles puisées notamment sur internet (280). L'utilisation de ChatGPT et d'autres grands modèles de langage sont déjà investigués dans tous les champs de la médecine (281–283). Une enquête conduite en 2023 auprès de 118 conseillers en génétique américains a montré qu'environ un tiers d'entre eux utilisaient ChatGPT dans leur travail (284). Parmi ceux-ci, les principaux cas d'usage reportés consistaient en la génération de brochures d'information à destination des patients, en la rédaction de synthèses à la suite de consultations ou encore à l'élaboration de brouillon de lettres de rendus de résultats d'analyses. D'autres conseillers en génétique utilisaient l'outil dans le domaine de l'éducation ou pour des travaux de recherche. La grande majorité des utilisateurs mettaient en avant un gain de temps administratif. Ceci leur permettait de consacrer davantage de temps à leurs consultations. Ils pointaient cependant la création de fausses informations par ChatGPT. Ce phénomène, appelé « hallucinations », est bien connu et est un risque associé aux différents grands modèles de langage (283). Les conseillers en génétique interrogés mettent également en avant les risques liés à la confidentialité des données sensibles. Ce point explique que seuls deux répondants aient déjà transféré des données sensibles dans l'outil.

Une équipe américaine a cherché à évaluer la capacité de ChatGPT (version 3.5) à répondre à des questions de patients portant sur trois prédispositions génétiques²⁷, dont la prédisposition au cancer liée à *BRCA1* (285)²⁸. Ces questions portaient sur différents aspects des prédispositions, allant de questions assez généralistes à d'autres plus spécifiques et complexes à appréhender. Les réponses de l'outil étaient évaluées par des conseillers en génétique et des onco-généticiens. Les résultats ont montré que l'outil était capable de répondre à des questions complexes portant sur les syndromes de prédisposition au cancer évalués, avec des réponses se rapprochant souvent de celles qui pourraient être données lors d'une consultation. Près de 40 % des réponses ont été considérées comme justes par l'ensemble des évaluateurs. Le reste des réponses étaient considérées fausses (18 %) ou bien ne faisaient pas l'objet d'un consensus entre les évaluateurs. Les auteurs mettaient en avant que les réponses fausses étaient parfois très bien construites ce qui pourrait influencer négativement les patients. Ils soulignent également l'incapacité de l'outil à s'adapter aux caractéristiques du patient et aux circonstances. Ce type d'outil est également limité par le type de données utilisées pour leur entraînement : il s'agit généralement de données en libre accès dont le niveau de fiabilité peut fortement varier. Le fait que les données scientifiques de qualité sont souvent payantes peu représenter un biais dans l'apprentissage de ces modèles. De nombreux développements sont encore nécessaires pour mettre au point de grands modèles de langage spécifiquement entraînés pour apporter des informations sur la recherche de mutations *gBRCA1/2* mais ils pourraient représenter à l'avenir des outils complémentaires aux consultations réalisées avec des spécialistes de génétique.

2) Identification des patients à forte probabilité d'être porteurs

L'identification des patients porteurs de mutations *BRCA1/2* a considérablement évolué ces dernières années. Comme mentionné dans la partie « Inhibiteurs de PARP », plusieurs de ces molécules ont obtenu des indications conditionnées par l'identification d'une mutation *BRCA1/2* constitutionnelle et/ou somatique. C'est notamment le cas dans le cancer de l'ovaire avancé. Ces indications ont conduit l'INCa à élaborer en 2019 des recommandations de circuit d'oncogénétique proposant une recherche de mutations

²⁷ Ainsi que la prédisposition au cancer lié au gène *MLH1* et l'hémochromatose héréditaire liée au gène *HFE*

²⁸ Article à l'état de prépublication au moment de la rédaction de cette thèse

BRCA1/2 au sein des tumeurs pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé sans suspicion de prédisposition héréditaire au cancer (185). Les patientes pour lesquelles une mutation tumorale est identifiée sont alors orientées vers une consultation d'oncogénétique pour se voir proposer une analyse constitutionnelle. Ces recommandations n'intègrent pas encore le cancer de la prostate avancé pour lequel plusieurs inhibiteurs de PARP possèdent des indications conditionnées par l'identification de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles ou somatiques. Cependant, on peut imaginer qu'un parcours semblable à celui proposé pour le cancer de l'ovaire soit recommandé à l'avenir, conduisant un grand nombre de patients porteurs d'une mutation *gBRCA1/2* à être pré-identifiés à l'aide d'une analyse tumorale.

Dans le cas du cancer du sein précoce ou du cancer du pancréas avancé, où les indications d'inhibiteurs de PARP actuelles sont conditionnées uniquement à l'identification de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles, on peut également imaginer à l'avenir qu'il soit proposé de réaliser une pré-identification des patients à l'aide d'une analyse tumorale pour tous ceux qui ne présentent pas de critères d'oncogénétique. C'est le parcours actuellement proposé pour le cancer du sein métastatique (185). De plus, plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité d'inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein ou du pancréas métastatique au-delà des mutations *gBRCA1/2* (286,287). Elles sont justifiées par de précédentes études ayant montré des taux de réponse aux inhibiteurs de PARP semblables chez les patients porteurs de mutations constitutionnelles par rapport à ceux porteurs de mutations exclusivement somatiques, comme cela a été mise en évidence dans une méta-analyse (288). Ces études pourraient aboutir à de nouvelles indications conditionnées par l'identification de mutations *BRCA1/2* au sein des tumeurs, renforçant le rôle de ces analyses tumorales dans l'identification des patients porteurs de mutations constitutionnelles.

Au-delà des recherches tumorales de mutations *BRCA1/2*, d'autres analyses permettant de mettre en évidence une anomalie constitutionnelle de ces gènes se sont développées ces dernières années. C'est notamment le cas des analyses de déficience en recombinaison homologue (*Homologous recombination deficiency* - HRD). Ces analyses visent à identifier une inactivation de la voie de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue au sein de la tumeur. Cette inactivation peut être causée par des mutations pathogènes des gènes

BRCA1/2, constitutionnelles ou somatiques, ou bien par des mutations sur d'autres gènes HRR tels que *RAD51C* ou *PALB2* (289). Elle peut également être causée par des inactivations de certains de ces gènes par des mécanismes épigénétiques, comme c'est le cas avec l'hyperméthylation des promoteurs du gène *BRCA1* (289). Dans le cas de l'ovaire avancé, on estime qu'environ 50 % des tumeurs présentent une déficience en recombinaison homologue et qu'environ un tiers seraient dues à des mutations *BRCA1/2* constitutionnelles (13,15,16). L'efficacité d'un inhibiteur de PARP en association au bévacicumab a été évaluée dans les cancers de l'ovaire avancés présentant une HRD (263). Ceci a abouti à une indication reposant sur ce critère ayant obtenu une ASMR 3 et un SMR important (290). Différents tests permettant d'identifier cette HRD ont été développés à la suite de cette étude, dont l'utilisation a fait l'objet de recommandations nationales publiées en 2023 (80). Ils reposent généralement sur l'identification de « cicatrices » au sein de l'ADN des tumeurs, signes qu'une anomalie touche la voie de la recombinaison homologue. Si ces analyses concernent aujourd'hui uniquement le cancer de l'ovaire avancé, on peut imaginer qu'elles se développent à l'avenir dans d'autres types de cancers. Plusieurs études évaluant ce critère, à minima à titre exploratoire, sont effectivement en cours dans d'autres types de cancers (291–293). Si elles aboutissaient à de nouvelles indications, ces analyses HRD pourraient représenter une nouvelle façon de pré-identifier des patients à forte probabilité d'être porteurs de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles.

Enfin, plusieurs équipes de recherche ont récemment développé des outils d'intelligence artificielle visant à identifier les patients à haute probabilité d'être porteurs de mutations *gBRCA1/2* ou d'une HRD sur la base de l'analyse morphologique de leurs analyses d'anatomopathologie (294,295). Les lames de tissus tumoraux issus de blocs FFPE sont scannées puis analysées par un modèle d'intelligence artificielle qui identifie des marqueurs phénotypiques caractéristiques d'une déficience en recombinaison homologue. Certains modèles ont déjà obtenu des résultats prometteurs dans le cancer du sein (295). Ces analyses présupposent que les établissements aient la possibilité de scanner les lames d'analyses de leurs patients mais le développement de la pathologie digitale devrait considérablement s'accélérer dans les prochaines années, fortement soutenu par des investissements publics et privés. Si ces modèles se perfectionnaient et s'intégraient au soin courant, ils pourraient représenter une nouvelle voie de pré-identification des patients

à forte probabilité d'être porteurs d'une mutation *BRCA1/2* constitutionnelle. Cela pourrait concerner des patients ne correspondant ni à des critères d'oncogénétique, ni à des critères cliniques de réaliser une recherche de mutations *BRCA1/2*. Cependant, le risque important de faux négatifs inhérent à ces modèles ne permet pas à ce jour de se passer d'une analyse génétique en première intention pour les patients présentant des indications d'analyses *BRCA1/2*.

Toutes ces approches permettant de pré-identifier des patients à forte probabilité d'être porteurs de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles renforcent la nécessité d'une bonne coordination entre le domaine de la génétique des tumeurs et celui de la génétique constitutionnelle afin que les patients qui le nécessitent soient orientés vers des consultations d'oncogénétique.

IV. Discussion

La meilleure compréhension du rôle des gènes *BRCA1/2* et l'identification de mesures de réduction de risque et de traitement utiles lorsqu'ils sont inactivés ont considérablement développé leur analyse chez des patients atteints de certains cancers. Cette évolution a été soutenue par des progrès technologiques majeurs et une structuration des capacités de séquençage et d'oncogénétique qui ont permis de faire face à l'augmentation de la demande d'analyses.

Augmentation des analyses BRCA1/2

Cependant, cette demande devrait continuer à croître sous l'effet conjugué de l'élargissement des critères d'éligibilité aux inhibiteurs de PARP ainsi qu'à une meilleure identification des patients dont la connaissance du statut *BRCA1/2* pourrait orienter la prise en charge. Pour ces derniers, les critères historiques utilisés en oncogénétique visent notamment à contrôler la proportion de patients à analyser et peuvent présenter des limitations. On estime en effet qu'environ 50 % des porteurs de mutations *gBRCA1/2* ne présenteraient pas d'histoire familiale (202). Et ce serait par exemple 20 à 77 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et porteuses de mutations qui ne correspondraient pas aux critères d'analyses en fonction des recommandations considérées (70,201). Ceci peut engendrer une perte de chance pour les patients non identifiés ce qui implique de dissocier les critères d'analyses *gBRCA1/2* en fonction de la finalité de celles-ci. Certains

experts, telle que le Pr Mary-Claire King (qui a mis en évidence l'association des mutations *gBRCA1* au risque de cancer), plaident quant à eux pour un élargissement des critères d'analyses *BRCA1/2* constitutionnelles chez toutes les femmes à partir de 30 ans (296). Les recommandations américaines de l'ASCO de 2024 ont également élargi les critères d'analyses à toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein âgées de moins de 65 ans et à une grande partie des patientes au-delà de 65 ans (191). En France, les consultations médicales de prévention à 25, 45 et 65 ans remboursées depuis 2023 pourraient représenter une nouvelle opportunité pour identifier des individus à l'histoire familiale évocatrice d'une prédisposition génétique au cancer (297). Enfin, certains chercheurs tels que Fabrice André (Institut Gustave Roussy, Villejuif) plaident pour un développement des analyses de panels de gènes pour tous les cancers métastatiques (298). Cela pourrait à terme permettre de redéfinir la façon dont sont abordés les cancers, en prenant davantage en compte leur profil moléculaire plutôt que leur organe d'origine. De cette façon, des mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1/2* pourraient être identifiées au-delà des cancers de l'ovaire, du sein, du pancréas et de la prostate.

Le coût et la durée de la réalisation des analyses *gBRCA1/2* ont longtemps été des freins importants conditionnant les populations de patients auxquelles elles étaient proposées. Bien qu'ils restent des barrières importantes, ils se sont atténués ces dernières années grâce à la diminution des coûts de séquençage et à l'augmentation du nombre de laboratoires de génétique. Le développement des analyses *BRCA1/2* par séquençage de 3^{ème} génération promet d'importantes réductions dans le délai de séquençage tandis que l'intelligence artificielle pourrait considérablement accélérer l'étape d'interprétation des variants (299,300). A l'étranger, plusieurs études médico-économiques ont d'ores et déjà démontré que ces analyses pouvaient être coût-efficace dans des populations plus ou moins élargies (301). Enfin, l'évaluation en cours des analyses *BRCA1/2* réalisées par NGS devrait aboutir prochainement à leur remboursement, ce qui devrait accompagner l'augmentation de la demande d'analyses (178).

*Adaptations des circuits d'analyse de mutations *gBRCA1/2*...*

L'élargissement des indications des analyses *BRCA1/2* constitutionnelles pose néanmoins la question de l'évolution concomitante des capacités de conseil génétique afin que les analyses puissent être proposées aux patients concernés dans des conditions éthiques, en

garantissant notamment leur autonomie. Les indications à visée thérapeutique nécessitent également que les délais de rendu de résultats soient compatibles avec la prise en charge des patients, alors qu'elles ne revêtaient auparavant pas de caractère urgent. Plusieurs approches ont été mises en place pour faire évoluer les parcours d'oncogénétique pour des indications thérapeutiques. La première a consisté à réserver des créneaux de consultation dédiés aux patients pour lesquels le statut *BRCA1/2* pouvait orienter la prise en charge. Mais l'augmentation du nombre de patients concernés et la faible évolution des moyens humains disponibles ont amené certaines consultations d'oncogénétique à saturation ²⁹ (106). Des établissements ont choisi d'intégrer une pré-sélection de certains patients à l'aide d'analyses tumorales. Cette stratégie s'est considérablement développée depuis l'actualisation des recommandations de l'INCa de 2019 (185). Elle ne doit cependant pas faire oublier le devoir d'information des patients sur le caractère potentiellement constitutionnel de ces analyses, comme l'ont rappelé les décrets d'application de la dernière loi de bioéthique entrés en vigueur le 1^{er} janvier 2024 (302). Cette solution est confrontée à des enjeux techniques, la qualité des prélèvements analysés ne permettant pas de détecter avec assurance toutes les mutations *BRCA1/2* d'origine constitutionnelle. Elle nécessite également une collaboration étroite entre les laboratoires de génétique somatique et constitutionnelle prenant en charge un même patient. Enfin, des circuits dans lesquels des cliniciens prescrivent eux-mêmes les analyses *gBRCA1/2* de leurs patients se sont développés. Ces organisations impliquent une formation adaptée pour ces cliniciens afin qu'ils soient en mesure d'apporter toutes les informations nécessaires à leurs patients avant de recueillir leur consentement. Elles nécessitent une très bonne coordination entre le clinicien prescripteur et son équipe d'oncogénétique afin que la répartition des missions de chacun soit clairement définie.

En parallèle de ces évolutions, des optimisations ont été apportées à différentes étapes du parcours diagnostique des patients. De nombreuses ressources d'information digitales sont aujourd'hui accessibles aux patients et peuvent leur permettre de revenir sur les informations transmises en consultation. Des réunions d'information mutualisées peuvent également permettre de libérer des créneaux de consultation. Les consultations d'oncogénétique réalisées à distance représentent un outil intéressant pour les patients

²⁹ Le rapport de l'INCa ne permet cependant pas de quantifier le nombre de sites de consultations concernés.

éloignés d'un site de consultation d'oncogénétique. Si elles étaient déjà pratiquées dans des pays anglosaxons, la crise du COVID-19 a considérablement développé leur expérimentation en France. Cette période a permis à de nombreux établissements d'évaluer la faisabilité, les avantages mais également les limites de ce type d'approches. Cependant, davantage d'études nationales seraient nécessaires pour confirmer les résultats obtenus dans les pays anglosaxons. En effet, une grande partie de la littérature issue de ces pays souffre de biais de recrutement, les populations d'études étant souvent peu représentatives sur différentes caractéristiques tel que le niveau socio-culturel des participants. De plus, le choix de réaliser une consultation à distance n'était pas toujours laissé aux participants de ces études, et lorsque c'était le cas une proportion non négligeable d'entre eux préféraient réaliser la consultation en présentiel. L'élaboration de bonnes pratiques pour la mise en place de consultations à distance pourrait permettre de définir les prérequis nécessaires à leur utilisation comme la bonne sélection des individus auxquels elles sont proposées.

Le rôle des conseillers en génétique s'est également considérablement renforcé ces dernières années. Les dernières évolutions législatives consacrent leur droit de prescrire certaines analyses génétiques et leur expertise leur permet d'intervenir dans différentes configurations organisationnelles. Au-delà des consultations d'oncogénétique traditionnelles, ils peuvent ainsi intervenir dans l'organisation de consultations de groupe, dans des téléconsultations ou encore accompagner des équipes cliniques dans le cadre d'un circuit de délégation de prescription d'analyses constitutionnelles. Cela fait d'eux des acteurs clés pour le développement de l'organisation des circuits d'oncogénétique.

Quel que soit le parcours d'oncogénétique mis en place, il est essentiel qu'il réponde aux besoins des différentes parties prenantes impliquées : les équipes cliniques, d'oncogénétique, les laboratoires de génétique et bien sûr les patients. Ces besoins peuvent varier en fonction des moyens humains et matériels à disposition des centres et selon l'histoire de chaque patient. Il est donc essentiel que les différents acteurs se concertent pour définir des parcours réalisables pour tous, garantissant les besoins des patients et conservant une certaine flexibilité pour s'adapter lorsque cela est nécessaire. Dans l'idéal, ces parcours pourraient être formalisés à l'écrit et rendus accessibles à tous (par exemple sur le site internet du réseau régional de cancérologie local) afin que les

missions de chacun soient clairement exposées. Il en est de même pour les laboratoires de génétique somatique et laboratoires de génétique constitutionnelle analysant les mêmes patients : l'INCa recommande dans ces situations qu'un partenariat soit formalisé (185). Ces préconisations vont toutes dans le sens de créer des ponts entre les différentes spécialités impliquées dans le parcours d'oncogénétique afin que chacun comprenne son rôle. Cela permet également de mieux appréhender les contraintes et les besoins des autres acteurs du parcours afin de trouver les meilleurs compromis en matière d'organisation. Enfin, la bonne coordination entre la génétique somatique et constitutionnelle est particulièrement importante à l'heure où les inhibiteurs de PARP se développent vers des indications liées à des altérations retrouvées au sein des tumeurs, et non plus exclusivement constitutionnelles. Le maintien de l'orientation en oncogénétique des patients pour lesquels ce type d'altération est identifiée est donc essentiel.

De nouvelles approches sollicitant moins les cliniciens et les équipes d'oncogénétique sont en cours d'investigation à l'étranger. Elles reposent sur une digitalisation partielle ou complète du parcours d'information et d'annonce de résultats aux patients et pourraient permettre d'envisager à l'avenir un élargissement des indications d'analyses au-delà des patients atteints de cancer. Elles pourraient également s'appuyer sur des solutions d'intelligence artificielle basées sur de grands modèles de langage, spécifiquement entraînées pour répondre à des questions dans le domaine de la génétique. Leur implémentation en France nécessiterait cependant d'importantes modifications législatives. Il faudrait également être en mesure de garantir la sécurité des données échangées, les résultats d'oncogénétique d'un patient étant l'une des données les plus sensibles qui soient. Enfin, ces évolutions ne pourraient être envisagées qu'après des études nationales démontrant la faisabilité et la non-infériorité de ce type de circuits pour les différentes populations auxquelles ils pourraient être proposés.

... et au-delà des mutations gBRCA1/2

Le lien entre les mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1/2* et le risque accru de développer certains cancers est connu depuis une trentaine d'années. Depuis, de nombreux progrès ont été réalisés pour quantifier ce risque et proposer des mesures adaptées. Malgré cela, beaucoup d'inconnues entourent encore ces gènes. Or, de nombreux autres gènes sont associés à des surrisques plus ou moins importants de

développer des cancers. C'est par exemple le cas de ceux intégrés au panel *HBOC* du GGC dont les mutations représentent des prédispositions monogéniques au cancer (une mutation sur un gène étant associée au développement du cancer) (122). Les mutations de ces gènes sont moins connues que celles de *BRCA1/2* et nécessitent encore des études pour mieux comprendre leur niveau de pénétrance. L'interprétation de leurs variants peut être un défi pour les laboratoires de génétique étant donné qu'ils sont moins représentés au sein des bases de variants. Toutes ces raisons expliquent que certains parcours d'oncogénétique à visée thérapeutique séparent les recherches de mutations *BRCA1/2* de celles des autres mutations. De plus, aucune thérapie ciblée ne dispose aujourd'hui d'indication conditionnée à la recherche de mutations constitutionnelle de ces gènes. Cependant, certains d'entre eux tels que *PALB2*, *PTEN* ou *CDH1* appellent déjà à des mesures de surveillance ou de chirurgie de réduction de risque particulières (122). Les recommandations de l'ESMO proposent même la recherche des mutations de *PALB2* dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 négatif (190). Cela pourrait poser la question à l'avenir d'appliquer à certains de ces gènes les mêmes stratégies diagnostiques que pour les gènes *BRCA1/2*.

Au-delà des gènes *HBOC*, de nouvelles prédispositions au cancer seront certainement identifiées à l'avenir. Le projet France Médecine Génomique 2025 pourrait par exemple permettre d'identifier des prédispositions polygéniques au cancer, associées à l'inactivation combinée de plusieurs gènes. Ces prédispositions demanderont beaucoup d'implication des équipes d'oncogénétique pour accompagner les patients sur ces sujets plus difficiles à appréhender que les prédispositions liées à *BRCA1/2*. Cela renforce la nécessité de disposer de circuits d'oncogénétique flexibles pour garantir la prise en charge des patients à l'avenir.

Conclusion

Initialement utilisée dans le champ de la prévention, la recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles est devenue un enjeu majeur pour la prise de décision thérapeutique dans plusieurs cancers. Les révolutions technologiques des dernières années ont permis d'améliorer leur détection et de réduire les délais de rendu de résultats. Mais l'élargissement des indications d'analyses à visée thérapeutique a rendu nécessaire la mise en place de nouveaux parcours d'oncogénétique afin de garantir des conditions de prise en charge compatibles avec les besoins des patients.

Des solutions adaptées aux enjeux et aux moyens locaux ont été implémentées, accompagnées par la profession de conseillers en génétique qui est devenue un pilier de la prise en charge oncogénétique au cours des dernières années. La mise en place de ces alternatives organisationnelles s'est accompagnée d'un renforcement de la collaboration entre cliniciens et équipes d'oncogénétique, ainsi qu'entre les laboratoires de génétique somatique et ceux de génétique constitutionnelle. Ces collaborations sont particulièrement importantes à l'heure où un nombre croissant d'indications d'inhibiteurs de PARP ne nécessitent plus l'identification de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles pour être prescrits, afin que les patients porteurs de telles mutations et leurs apparentés puissent être identifiés et accompagnés.

À l'avenir, l'élargissement des indications de recherches de mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1/2* ou d'autres gènes de prédisposition au cancer nécessitera sans doute de nouvelles évolutions des parcours d'oncogénétique. Une attention particulière devra être apportée afin que ces analyses continuent d'être proposées d'une façon qui respecte l'autonomie des individus, leur consentement éclairé et qui évite toute dérive eugénique contraire à l'éthique.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mathieu GONTARD

TITRE : QUELLES ÉVOLUTIONS DES PRATIQUES ONCOGÉNÉTIQUES À LA SUITE DE L'ÉLARGISSEMENT DES INDICATIONS D'ANALYSES *BRCA1/2* CONSTITUTIONNELLES À VISÉE THÉRAPEUTIQUE ?

CONCLUSION

Initialement utilisée dans le champ de la prévention, la recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles est devenue un enjeu majeur pour la prise de décision thérapeutique dans plusieurs cancers. Les révolutions technologiques des dernières années ont permis d'améliorer leur détection et de réduire les délais d'analyses. Mais l'élargissement des indications d'analyses à visée thérapeutique a rendu nécessaire la mise en place de nouveaux parcours d'oncogénétique afin de garantir des conditions de prise en charge compatibles avec les besoins des patients.

Des solutions adaptées aux enjeux et aux moyens locaux ont été implémentées, accompagnées par la profession de conseillers en génétique qui est devenue un pilier de la prise en charge oncogénétique au cours des dernières années. La mise en place de ces alternatives organisationnelles s'est accompagnée d'un renforcement de la collaboration entre cliniciens et équipes d'oncogénétique, ainsi qu'entre les laboratoires de génétique somatique et ceux de génétique constitutionnelle. Ces collaborations sont particulièrement importantes à l'heure où un nombre croissant d'indications d'inhibiteurs de PARP ne nécessitent plus l'identification de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles pour être prescrits, afin que les patients porteurs de mutations et leurs apparentés puissent être identifiés et accompagnés.

A l'avenir, l'élargissement des indications de recherches de mutations constitutionnelles de *BRCA1/2* ou d'autres gènes de prédisposition au cancer nécessitera sans doute de nouvelles évolutions des parcours d'oncogénétique. Une attention particulière devra être apportée afin que ces analyses continuent d'être proposées d'une façon qui respecte l'autonomie des individus, leur consentement éclairé et qui évite toute dérive eugénique contraire à l'éthique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 26/02/24

LE DOYEN DE LAFACULTÉ DE PHARMACIE:

Pour l'administrateur provisoire
et par délégation
Pour le doyen empêché
La Directrice Administrative
Caroline VAN DER HEIJE

Pr Michèle SÈVE

LE DIRECTEUR DE THÈSE



Pr Pascal PUJOL

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE



Dr Jean BRETON

Bibliographie

1. Stoppa-Lyonnet D. De l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 au développement des inhibiteurs de PARP. *La Lettre du Cancérologue*. févr 2021;(2).
2. BRCA1 BRCA1 DNA repair associated [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/672>
3. PubChem. BRCA2 - BRCA2 DNA repair associated (human) [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/BRCA2/human>
4. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. déc 2007;7(12):937-48.
5. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell*. 19 nov 2015;60(4):547-60.
6. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. juin 2016;60:49-58.
7. Prochiantz A. Les désordres du génome et leur réparation [Internet]. 2013 oct 14; Collège de France. Disponible sur: <https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/longevite-cerebrale/les-desordres-du-genome-et-leur-reparation>
8. Liu S, Miné-Hattab J, Villemeur M, Guerois R, Pinholt HD, Mirny LA, et al. In vivo tracking of functionally tagged Rad51 unveils a robust strategy of homology search. *Nat Struct Mol Biol*. 21 août 2023;1-10.
9. Velic D, Couturier A, Tedim Ferreira M, Rodrigue A, Poirier G, Fleury F, et al. DNA Damage Signalling and Repair Inhibitors: The Long-Sought-After Achilles' Heel of Cancer. *Biomolecules*. 20 nov 2015;5:3204-59.
10. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the

- interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* nov 2008;29(11):1282-91.
11. Caputo SM, Golmard L, Léone M, Damiola F, Guillaud-Bataille M, Revillion F, et al. Classification of 101 BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance by cosegregation study: A powerful approach. *Am J Hum Genet.* 7 oct 2021;108(10):1907-23.
 12. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol.* 2019;11:543-61.
 13. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 29 juin 2011;474(7353):609-15.
 14. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2014;20(3):764-75.
 15. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine.* 27 déc 2018;379(26):2495-505.
 16. Westphalen CB, Fine AD, André F, Ganesan S, Heinemann V, Rouleau E, et al. Pan-cancer Analysis of Homologous Recombination Repair-associated Gene Alterations and Genome-wide Loss-of-Heterozygosity Score. *Clin Cancer Res.* 1 avr 2022;28(7):1412-21.
 17. Lang SH, Swift SL, White H, Misso K, Kleijnen J, Quek RGW. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol.* 16 juill 2019;55(3):597-616.
 18. de Bono JS, Fizazi K, Saad F. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with

metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. ESMO 2019; 2019 sept 29.

19. European Medicines Agency: EMA/541236/2020 – Lynparza-H-C-3726-II-0036 : EPAR – Assessment Report , 2020.
20. Pujol P, Yauy K, Coffy A, Duforet-Frebourg N, Gabteni S, Daurès JP, et al. Predominance of BRCA2 Mutation and Estrogen Receptor Positivity in Unselected Breast Cancer with BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Cancers (Basel)*. 4 juill 2022;14(13):3266.
21. Li G, Guo X, Tang L, Chen M, Luo X, Peng L, et al. Analysis of BRCA1/2 mutation spectrum and prevalence in unselected Chinese breast cancer patients by next-generation sequencing. *J Cancer Res Clin Oncol*. oct 2017;143(10):2011-24.
22. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol*. août 2016;27(8):1532-8.
23. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 10 août 2017;377(6):523-33.
24. Rosen MN, Goodwin RA, Vickers MM. BRCA mutated pancreatic cancer: A change is coming. *World J Gastroenterol*. 7 mai 2021;27(17):1943-58.
25. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *JCO*. oct 2015;33(28):3124-9.
26. Hu C, Hart SN, Bamlet WR, Moore RM, Nandakumar K, Eckloff BW, et al. Prevalence of Pathogenic Mutations in Cancer Predisposition Genes among Pancreatic Cancer Patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. janv 2016;25(1):207-11.

27. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 20 oct 2017;35(30):3382-90.
28. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 14 août 2017;32(2):185-203.e13.
29. Stoof J, Harrold E, Mariottino S, Lowery MA, Walsh N. DNA Damage Repair Deficiency in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Preclinical Models and Clinical Perspectives. *Front Cell Dev Biol*. 12 oct 2021;9:749490.
30. Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, Geva R, Epelbaum R, Rolfe L, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol*. 16 mai 2018;2:PO.17.00316.
31. Lee EYHP, Muller WJ. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. oct 2010;2(10):a003236.
32. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 25 janv 2002;108(2):171-82.
33. Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. avr 1971;68(4):820-3.
34. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature*. janv 2012;481(7381):287-94.
35. Frey MK, Pothuri B. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:4.
36. Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, Frampton GM, Ross JS, Gregg JP, et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. *JCO Precis Oncol*. 30 avr 2020;4:PO.19.00345.

37. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 20 juin 2017;317(23):2402-16.
38. G Defossez. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Santé publique France*; 2019.
39. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *The Prostate*. 2019;79(8):880-95.
40. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 1 oct 2021;26(10):1784-92.
41. Institut national du cancer. FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. *INCa*; 2017.
42. NCCN. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic - Version 2.2024. 2023.
43. Hadar T, Mor P, Amit G, Lieberman S, Gekhtman D, Rabinovitch R, et al. Presymptomatic Awareness of Germline Pathogenic BRCA Variants and Associated Outcomes in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncology*. 1 sept 2020;6(9):1460-3.
44. Ploussard G, Fiard G, Barret E. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée. *Progrès en Urologie*. 2022;
45. Institut Curie, Institut Gustave Roussy. Référentiel de surveillance et de prise en charge des femmes à risque très élevé de cancer du sein et/ou des ovaires. 2019.
46. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2019;177(3):723-33.

47. Imbert-Bouteille M, Corsini C, Picot MC, Mizrahy L, Akouete S, Huguet H, et al. No Association of Early-Onset Breast or Ovarian Cancer with Early-Onset Cancer in Relatives in BRCA1 or BRCA2 Mutation Families. *Genes (Basel)*. 20 juill 2021;12(7):1100.
48. Marchetti C, Felice FD, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Women's Health* [Internet]. 2014 [cité 4 sept 2023];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271468/>
49. Pujol P, Roca L, Lortholary A, Lasset C, Dugast C, Berthet P, et al. Five year letrozole versus placebo in BRCA1/2 germline mutations carriers: Final results of LIBER, a double-blind randomized phase III breast cancer prevention trial. *JCO*. 20 mai 2020;38(15_suppl):1534-1534.
50. Kerschbaum E, Nüssler V. Cancer Prevention with Nutrition and Lifestyle. *Visc Med*. août 2019;35(4):204-9.
51. Alimentation - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alimentation>
52. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 13 mai 2014;106(6):dju091.
53. Coletta AM, Peterson SK, Gatus LA, Krause KJ, Schembre SM, Gilchrist SC, et al. Diet, weight management, physical activity and Ovarian & Breast Cancer Risk in women with BRCA1/2 pathogenic Germline gene variants: systematic review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 7 mars 2020;18(1):5.
54. Li H, Terry MB, Antoniou AC, Phillips KA, Kast K, Mooij TM, et al. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2

- Mutation Carriers: Results from The BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* févr 2020;29(2):368-78.
55. Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, et al. The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 1 juin 2018;142(11):2263-72.
56. Tan SLW, Chadha S, Liu Y, Gabasova E, Perera D, Ahmed K, et al. A Class of Environmental and Endogenous Toxins Induces BRCA2 Haploinsufficiency and Genome Instability. *Cell.* 1 juin 2017;169(6):1105-1118.e15.
57. Pollan M, Torres A, Ramon Y Cajal T, Llorca G, Castello A, Fisas D, et al. Effects of lifestyle and diet as modifiers of risk of breast cancer (BC) in BRCA1 and BRCA2 carriers. *JCO.* 20 mai 2017;35(15_suppl):1505-1505.
58. Zhong S, Chen L, Lv M, Ma T, Zhang X, Zhao J. Nonoccupational physical activity and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* nov 2014;35(11):11065-73.
59. Benke IN, Leitzmann MF, Behrens G, Schmid D. Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 1 mai 2018;29(5):1154-79.
60. Institut Curie, Institut Gustave Roussy, APHP. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN – SENORIF. 2021.
61. Bracci M, Ciarapica V, Eléxpuru Zabaleta M, Tartaglione MF, Pirozzi S, Giuliani L, et al. BRCA1 and BRCA2 Gene Expression: Diurnal Variability and Influence of Shift Work. *Cancers (Basel).* 9 août 2019;11(8):1146.
62. Yerushalmi R, Bargil S, Ber Y, Ozlavo R, Sivan T, Rapson Y, et al. 3,3-Diindolylmethane (DIM): a nutritional intervention and its impact on breast density in healthy BRCA carriers. A prospective clinical trial. *Carcinogenesis.* 15 oct 2020;41(10):1395-401.
63. Véron L, Delaloge S, Caron O. Premiers résultats du programme INTERCEPTION de prévention personnalisée des cancers pour les femmes à risque augmenté de cancer

- du sein en raison d'une prédisposition génétique. 2024 janv; Assises de génétique Paris.
64. Pellegrini I, Prodromou N, Coupier I, Huiart L, Moretta J, Noguès C, et al. Avoir un enfant et accéder au DPN/DPI pour des femmes porteuses d'une mutation BRCA ? Malades et indemnes appréhendent la question différemment. Bulletin du Cancer. nov 2014;101(11):1001-8.
 65. Laot L, Sonigo C, Nobre J, Benachi A, Dervin T, El Moujahed L, et al. Should Preimplantation Genetic Testing (PGT) Systematically Be Proposed to BRCA Pathogenic Variant Carriers? Cancers (Basel). 24 nov 2022;14(23):5769.
 66. Dominique Stoppa-Lyonnet. Place du diagnostic prénatal, de l'interruption médicale de grossesse et du diagnostic préimplantatoire dans les formes héréditaires de cancers. Médecine de la Reproduction. 1 janv 2010;12(1):45-51.
 67. Borghese R, Sonigo C, Mayeur A. Diagnostic pré-implantatoire pour syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire : l'expérience Parisienne. 2024 janv; Assises de génétique Paris.
 68. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence, Olaparib, Cancer de l'ovaire récidivant. 2015 juin.
 69. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. Science Translational Medicine. 26 oct 2016;8(362):362ps17-362ps17.
 70. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. Eur J Cancer. mars 2021;146:30-47.
 71. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. Molecular Cell. 19 nov 2015;60(4):547-60.

72. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Léthalité synthétique. Disponible sur:
<http://51.68.80.15/search/results?titre=l%C3%A9talit%C3%A9%20synth%C3%A9tique>
73. D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair* (Amst). nov 2018;71:172-6.
74. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence, Olaparib, Cancer de l'ovaire avancé [Internet]. 2019 déc. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135597/fr/lynparza-ovaire-11122019-avis-ct17990
75. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence, Talazoparib, Cancer du sein métastatique [Internet]. 2019 déc. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18008_TALZENNA_PIC_INS_Avis3_CT18008.pdf
76. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence, Olaparib, Cancer du pancréas [Internet]. 2020 déc. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18846_LYNPARZA_pancreas_PIC_EI_AvisDef_CT18846.pdf
77. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence, Olaparib, Cancer du sein précoce [Internet]. 2023 janv. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19971_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19971.pdf
78. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 déc 2021;22(12):1721-31.
79. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 20 janv 2023;41(3):609-17.

80. Joly F, Ray-Coquard I. Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence des cancers gynécologiques. Bulletin du Cancer. juin 2023;110(6):6S1-4.
81. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 26 janvier 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043087698>
82. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. New England Journal of Medicine. 23 août 2018;379(8):753-63.
83. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 17 août 2021 modifiant l'arrêté du 28 juillet 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/texte_jo/JORFTEXT000043957441
84. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. New England Journal of Medicine. 25 juill 2019;381(4):317-27.
85. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 4 novembre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2022/11/4/SPRS2229855A/jo/texte>
86. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 24 juin 2021;384(25):2394-405.
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 sept 2023]. LYNPARZA (olaparib) - Cancer du sein. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3329237/fr/lynparza-olaparib-cancer-du-sein

88. ARCAGY/ GINECO GROUP. Niraparib With beVAcizumab After Complete cytoreduction in Patients With ovarian Cancer (NIRVANA-1) [Internet]. 2022 [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05183984>
89. AstraZeneca. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 [cité 1 janv 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032823>
90. Jia X, Wang K, Xu L, Li N, Zhao Z, Li M. A systematic review and meta-analysis of BRCA1/2 mutation for predicting the effect of platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast*. 2 sept 2022;66:31-9.
91. Tan DSP, Kaye SB. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2–Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. mai 2015;(35):114-21.
92. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association Between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in Women With Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA*. 25 janv 2012;307(4):382-9.
93. Ploussard G, Roubaud G, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Créhange G, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. *Progrès en Urologie*. 1 nov 2022;32(15):1373-419.
94. EMA. European Medicines Agency. [cité 25 oct 2023]. European Medicines Agency. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
95. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*. 1 févr 2007;33(1):9-23.
96. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology,

- American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. JCO. 20 juin 2020;38(18):2080-106.
97. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. Nat Med. mai 2018;24(5):628-37.
 98. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, Spada F, Cella CA, Laffi A, et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BReast CAncer genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. 1 nov 2019;80.
 99. Haute Autorité de Santé. INFORMER LES FEMMES sur la RECONSTRUCTION MAMMAIRE après mastectomie totale. 2023 mars.
 100. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. avr 2014;144(3):443-55.
 101. Davey MG, Davey CM, Ryan ÉJ, Lowery AJ, Kerin MJ. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. Breast. avr 2021;56:26-34.
 102. Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. International Journal of Cancer. 2015;136(3):668-77.
 103. Organisation du dispositif national d’oncogénétique - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 30 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

104. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027513617>
105. Haute Autorité de Santé. Évaluation des actes de préparation, qualification et sélection d'un échantillon tissulaire ou cellulaire pour analyse de génétique somatique des cancers. 2019 déc.
106. Oncogénétique en 2020 /consultations & laboratoires, suivi en 2019 et 2020, collection Appui à la décision, Institut national du cancer, juin 2022.
107. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. [Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers (2004 update)]. *Pathol Biol (Paris)*. mai 2006;54(4):230-50.
108. Institut national du cancer. La consultation d'oncogénétique [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/content/download/303627/4331599/file/FicheConsultOnco%202020.pdf>
109. Comment se déroule la consultation d'oncogénétique ? [Internet]. Oncogénétique. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.oncogenetique.fr/fiche/comment-se-deroule-la-consultation-doncogenetique/>
110. COHENHAGUENAUER O, ESPIE M. Prise en charge des personnes à haut risque génétique de cancer du sein dans le GH Saint-Louis – Lariboisière – Fernand-Widal. 2018.
111. Basset N, Desseignés C, Boucher C, Coulet F, Benusiglio PR. Les trois temps de la prise en charge oncogénétique : la consultation, l'analyse en laboratoire et le suivi personnalisé. *Annales de Pathologie*. 1 avr 2020;40(2):63-9.
112. Quelques outils utiles avant la réalisation d'un test génétique [Internet]. Oncogénétique. [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.oncogenetique.fr/fiche/les-outils-score-eisinger-arbre-genealogique/>

113. Evans DG, Harkness EF, Plaskocinska I, Wallace AJ, Clancy T, Woodward ER, et al. Pathology update to the Manchester Scoring System based on testing in over 4000 families. *J Med Genet.* oct 2017;54(10):674-81.
114. Sonic Genetics. Assessing the chance of a BRCA mutation [Internet]. Disponible sur: https://www.sonicgenetics.com.au/media/13854/shg-mkt-0081-003-hereditarybreastovarian_manchester-score_tb.pdf
115. CancerCalc [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cancercalc.com/manchester.html>
116. De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Imagerie de la Femme.* 1 juin 2014;24(2):97-104.
117. Yang X, Eriksson M, Czene K, Lee A, Leslie G, Lush M, et al. Prospective validation of the BOADICEA multifactorial breast cancer risk prediction model in a large prospective cohort study. *J Med Genet.* déc 2022;59(12):1196-205.
118. Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham AP, Archer S, Babb de Villiers C, et al. CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* mars 2021;30(3):469-73.
119. CanRisk [Internet]. [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.canrisk.org/fr/>
120. Titre III : Examen des caractéristiques génétiques, identification par empreintes génétiques et profession de conseiller en génétique (Articles L1130-1 à L1133-10) - Légifrance [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006154980/#LEGISCTA000024325292
121. Section 1 : Examen des caractéristiques génétiques d'une personne et identification par empreintes génétiques à des fins médicales (Articles R1131-1 à R1131-18) - Légifrance [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006190207/#LEGISCTA000006190207

122. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenaer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*. 1 oct 2018;105(10):907-17.
123. Séquençage : la technologie d'Illumina [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/courses/sequencing-illumina-technology-wbt-frca/story_html5.html?iframe
124. Singh RR. Target Enrichment Approaches for Next-Generation Sequencing Applications in Oncology. *Diagnostics (Basel)*. 24 juin 2022;12(7):1539.
125. Strengman E, Barendrecht-Smouter FAS, de Voijs C, de Vree P, Nijman IJ, de Leng WWJ. Amplicon-Based Targeted Next-Generation Sequencing of Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. In: Murray SS, éditeur. *Tumor Profiling: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer; 2019 [cité 4 févr 2024]. p. 1-17. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9004-7_1
126. Singh RR. Next-Generation Sequencing in High-Sensitive Detection of Mutations in Tumors: Challenges, Advances, and Applications. *J Mol Diagn*. août 2020;22(8):994-1007.
127. Samorodnitsky E, Jewell BM, Hagopian R, Miya J, Wing MR, Lyon E, et al. Evaluation of Hybridization Capture Versus Amplicon-Based Methods for Whole-Exome Sequencing. *Human Mutation*. 2015;36(9):903-14.
128. Meek MH, Larson WA. The future is now: Amplicon sequencing and sequence capture usher in the conservation genomics era. *Molecular Ecology Resources*. 2019;19(4):795-803.
129. Gen&Tiss. Programmes nationaux d'Evaluation Externe de la Qualité 2021-2022. 2023 janv 20.

130. Pervez MT, Hasnain MJ ul, Abbas SH, Moustafa MF, Aslam N, Shah SSM. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. *Biomed Res Int.* 29 sept 2022;2022:3457806.
131. Images | Illumina images for general use [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://emea.illumina.com/company/news-center/multimedia-images.html>
132. Cabello-Aguilar S, Vendrell JA, Solassol J. A Bioinformatics Toolkit for Next-Generation Sequencing in Clinical Oncology. *Curr Issues Mol Biol.* 4 déc 2023;45(12):9737-52.
133. Jiménez-Santos MJ, García-Martín S, Fustero-Torre C, Di Domenico T, Gómez-López G, Al-Shahrour F. Bioinformatics roadmap for therapy selection in cancer genomics. *Mol Oncol.* nov 2022;16(21):3881-908.
134. Jäger N. Bioinformatics workflows for clinical applications in precision oncology. *Seminars in Cancer Biology.* 1 sept 2022;84:103-12.
135. ACGS. Guidelines for development and validation of software, with particular focus on bioinformatics pipelines for processing NGS data. 2016.
136. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* mai 2015;17(5):405-24.
137. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* janv 2017;19(1):4-23.
138. NGS-Diag. Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses en NGS - Version 2. 2021.

139. gnomAD [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur:
<https://gnomad.broadinstitute.org/>
140. Herzig AF, Velo-Suárez L, FrEx Consortium, FranceGenRef Consortium, Dina C, Redon R, et al. How local reference panels improve imputation in French populations. *Sci Rep.* 3 janv 2024;14(1):370.
141. POPGEN [Internet]. PFMG 2025. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur:
<https://pfm2025.aviesan.fr/le-plan/projets-pilotes/popgen/>
142. Explore FrEx Database [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur:
<https://lysine.univ-brest.fr/FrExAC/>
143. Gradishar W, Johnson K, Brown K, Mundt E, Manley S. Clinical Variant Classification: A Comparison of Public Databases and a Commercial Testing Laboratory. *Oncologist.* juill 2017;22(7):797-803.
144. Vail PJ, Morris B, van Kan A, Burdett BC, Moyes K, Theisen A, et al. Comparison of locus-specific databases for BRCA1 and BRCA2 variants reveals disparity in variant classification within and among databases. *J Community Genet.* oct 2015;6(4):351-9.
145. Mighton C, Charames GS, Wang M, Zakoor KR, Wong A, Shickh S, et al. Variant classification changes over time in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med.* oct 2019;21(10):2248-54.
146. Matloff E. Forbes. [cité 19 nov 2023]. Myriad Genetics (MYGN) To Share Guarded BRCA Variant Information In Public Database. Disponible sur:
<https://www.forbes.com/sites/ellenmatloff/2022/11/03/myriad-genetics-mygn-to-share-guarded-brca-variant-information-in-public-database/>
147. « Myriad Genetics, Inc. »[submitter] AND « BRCA2 »[gene] - ClinVar - NCBI [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=%22Myriad%20Genetics%2C%20Inc.%22%20\[submitter\]+AND+%22BRCA2%22\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=%22Myriad%20Genetics%2C%20Inc.%22%20[submitter]+AND+%22BRCA2%22[gene])

148. HERROT A. Centre François Baclesse. 2023 [cité 8 févr 2024]. Projet FrOG récompensé par un Prix Unicancer de l'innovation. Disponible sur: <https://www.baclesse.fr/projet-frog-recompense-par-un-prix-unicancer-de-linnovation/>
149. Unicancer [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Améliorer la prise en charge des patients en oncogénétique. Disponible sur: <https://www.unicancer.fr/fr/communique-de-presse/ameliorer-la-prise-en-charge-des-patients-en-oncogenetique/>
150. Suybeng V, Koepfel F, Harlé A, Rouleau E. Comparison of Pathogenicity Prediction Tools on Somatic Variants. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 1 déc 2020;22(12):1383-92.
151. ANPGM. Conduite de l'étude des ARN messagers pour évaluer l'impact qualitatif d'un variant de signification inconnue sur l'épissage. 2013.
152. Koepfel F, Muller E, Harlé A, Guien C, Sujobert P, Trabelsi Grati O, et al. Standardisation of pathogenicity classification for somatic alterations in solid tumours and haematologic malignancies. *European Journal of Cancer*. 1 déc 2021;159:1-15.
153. Soubeyran I. Comment interpréter les variants tumoraux identifiés en NGS ? *Correspondances en Onco-Théranostic*. sept 2023;XII(3).
154. ANPGM. Recommandations ANPGM pour l'élaboration d'un compte rendu de résultats obtenus par analyse de Séquençage de Nouvelle Génération (NGS). 2016.
155. Institut national du cancer. Modèle de compte rendu de génétique moléculaire pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides. 2016.
156. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Geary W, Barrus T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer*. 1 nov 2012;118(21):5210-6.
157. Concolino P, Capoluongo E. Detection of BRCA1/2 large genomic rearrangements in breast and ovarian cancer patients: an overview of the current methods. *Expert Rev Mol Diagn*. sept 2019;19(9):795-802.

158. Gad S, Caux-Moncoutier V, Pagès-Berhouet S, Gauthier-Villars M, Coupier I, Pujol P, et al. Significant contribution of large BRCA1 gene rearrangements in 120 French breast and ovarian cancer families. *Oncogene*. oct 2002;21(44):6841-7.
159. Caputo SM, Telly D, Briaux A, Sesen J, Ceppi M, Bonnet F, et al. 5' Region Large Genomic Rearrangements in the BRCA1 Gene in French Families: Identification of a Tandem Triplication and Nine Distinct Deletions with Five Recurrent Breakpoints. *Cancers (Basel)*. 25 juin 2021;13(13):3171.
160. Sluiter MD, van Rensburg EJ. Large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes: review of the literature and report of a novel BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 1 janv 2011;125(2):325-49.
161. Toland AE, Forman A, Couch FJ, Culver JO, Eccles DM, Foulkes WD, et al. Clinical testing of BRCA1 and BRCA2: a worldwide snapshot of technological practices. *NPJ Genom Med*. 15 févr 2018;3:7.
162. Vendrell JA, Vilquin P, Larrieux M, Van Goethem C, Solassol J. Benchmarking of Amplicon-Based Next-Generation Sequencing Panels Combined with Bioinformatics Solutions for Germline BRCA1 and BRCA2 Alteration Detection. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 1 nov 2018;20(6):754-64.
163. Callens C, Vaur D, Soubeyran I, Rouleau E, Just PA, Guillerm E, et al. Concordance Between Tumor and Germline BRCA Status in High-Grade Ovarian Carcinoma Patients in the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1 juill 2021;113(7):917-23.
164. Care M, McCuaig J, Clarke B, Grenier S, Kim RH, Rouzbahman M, et al. Tumor and germline next generation sequencing in high grade serous cancer: experience from a large population-based testing program. *Mol Oncol*. janv 2021;15(1):80-90.
165. Vaur D. Tour d'horizon du diagnostic lié aux gènes BRCA1 et BRCA2 [Internet]. 2019 sept 19; Séminaire BioInfoDiag. Disponible sur: https://bioinfo-diag.fr/documents/2019/BioinfoDiag_2019_DV.pdf

166. Institut national du cancer. Séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes pour l'analyse en génétique somatique / Validation de la méthode. 2016.
167. Deans ZC, Costa JL, Cree I, Dequeker E, Edsjö A, Henderson S, et al. Integration of next-generation sequencing in clinical diagnostic molecular pathology laboratories for analysis of solid tumours; an expert opinion on behalf of IQN Path ASBL. *Virchows Arch.* janv 2017;470(1):5-20.
168. Horak P, Griffith M, Danos AM, Pitel BA, Madhavan S, Liu X, et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet Med.* mai 2022;24(5):986-98.
169. ANSM [Internet]. [cité 1 nov 2023]. DMDIV - Principaux textes législatifs et réglementaires. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv/dmdiv-principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires>
170. Titre II : Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (Articles L5221-1 à L5223-5) - Légifrance [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006155091/
171. Rouleau E. Tests génomiques et nouvelle réglementation Européenne LDT et IVDR : quelles conséquences pour les laboratoires académiques ? [Internet]. 2023 sept 21 [cité 22 nov 2023]; SFMPP 2023. Disponible sur:
https://webconferences.sfmpp.org/2023/ressources/2_42_Etienne%20Ro/index.html
172. Oudjanepan S. GMED Medical Device Certification. 2023 [cité 2 nov 2023]. La prolongation de la période de transition pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro est adoptée. Disponible sur: <https://lne-gmed.com/fr/news/la-prolongation>

173. DGOS. Instruction DGOS/PF4 no 2015-258 du 31 juillet 2015 relative aux modalités d'identification, de recueil des actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie hors nomenclature éligibles au financement au titre de la MERRI G03. 2015.
174. DGOS. Instruction no DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 du 16 avril 2018 relative aux actes de biologie médicale et d'anatomopathologie hors nomenclatures éligibles au financement au titre de la mission d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et d'innovation G03, aux règles de facturation de ces actes et aux modalités de délégation associées. 2018.
175. escaramozzino. E-SCARAMOZZINO legal. 2022 [cité 8 oct 2023]. PLFSS 2023 & BIOLOGIE MEDICALE : REFORME DU RIHN. Disponible sur: <https://escaramozzino.legal/2022/11/09/plfss-2023-reforme-du-rihn/>
176. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>
177. ANPGM. Etude des prédispositions génétiques aux cancers sein/ovaire. 2016.
178. RCFR [Internet]. 2023 [cité 24 janv 2024]. Accès aux tests biomoléculaires en oncologie – clarifier et lever les verrous pour entrer de plain-pied dans la médecine de précision. Disponible sur: https://rcfr.fr/article_video/acces-aux-tests-biomoleculaires-en-oncologie-clarifier-et-lever-les-verrous-pour-entrer-de-plain-pied-dans-la-medecine-de-precision/
179. Ameli.fr. Inscription sur la liste des actes et prestations [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/textes-referance/inscription-liste-actes-prestations>
180. Penault Llorca F. Évaluation, accès et remboursement des examens diagnostiques : Position UNICANCER [Internet]. 2023 sept 21; SFMPP 2023. Disponible sur: https://webconferences.sfmpp.org/2023/ressources/3_25_Frederique/index.html

181. Chapitre III : De l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques (Articles 16-10 à 16-13) - Légifrance [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006070721/LEGISCTA000006136513/#LEGISCTA000006136513
182. Les questions de bioéthique : la chronologie de 1983 à 2023 | vie-publique.fr [Internet]. 2023 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/eclairage/19234-les-questions-de-bioethique-la-chronologie-de-1983-2023>
183. Chapitre préliminaire : Principes généraux (Articles L1130-1 à L1130-6) - Légifrance [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000043890138/#LEGISCTA000043890138
184. Article R1131-4-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 5 févr 2024]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048862114
185. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.
186. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 1 oct 2023;34(10):833-48.
187. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 4 avr 2020;38(11):1222.
188. Gligorov J, Benderra MA, Barthere X, de Forceville L, Antoine EC, Cottu PH, et al. Recommandations francophones pour la pratique clinique concernant la prise en charge des cancers du sein de Saint-Paul-de-Vence 2022-2023. *Bulletin du Cancer*. 1 nov 2023;110(10, Supplement):10S1-43.

189. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. 13 déc 2023 [cité 6 févr 2024];0(0). Disponible sur: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)05104-9/fulltext#secsectitle0055](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)05104-9/fulltext#secsectitle0055)
190. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology*. 1 déc 2021;32(12):1475-95.
191. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, Boughey JC, Curigliano G, Friedman S, et al. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline. *JCO*. 4 janv 2024;JCO.23.02225.
192. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 sept 2020;31(9):1119-34.
193. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 oct 2023;21(10):1067-96.
194. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 1 nov 2023;34(11):987-1002.
195. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *JCO*. 20 sept 2020;38(27):3217-30.
196. Oncogénétique en 2019 /consultations & laboratoires, collection Appui à la décision, Institut national du cancer, juin 2021.
197. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. 2014.

198. Pfizer. A Study Evaluating Talazoparib (BMN 673), a PARP Inhibitor, in Advanced and/or Metastatic Breast Cancer Patients With BRCA Mutation (EMBRACA Study) (EMBRACA) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01945775); 2021. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01945775>
199. VIDAL [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Cancer de l’ovaire : LYNPARZA 50 mg gélule (olaparib) désormais disponible en ville. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22555-cancer-de-l-ovaire-lynparza-50-mg-gelule-olaparib-desormais-disponible-en-ville.html>
200. Nogues C. Retour d’expérience sur le testing thérapeutique BRCA1 et BRCA2 : Groupe Génétique et Cancer [Internet]. 2023 sept 21; SFMPP 2023. Disponible sur: https://webconferences.sfmpp.org/2023/ressources/2_52_Catherine/index.html
201. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol*. 20 févr 2019;37(6):453-60.
202. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 sept 2014;111(39):14205-10.
203. Porteret C, Cogan G, Gouy E, Riccardi F. Etat des lieux de la spécialité de Génétique Médicale en France : résultat d’une enquête quantitative sur la formation des internes. 2024 janv; Assises de génétique Paris.
204. Ligue contre le cancer, Unicancer. Accès aux tests génétiques en oncologie [Internet]. 2021 févr. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/docs/acces_des_tests_genetiques_en_oncologie_fevrier_2021.pdf
205. IGAS. Evaluation du troisième Plan cancer (2014-2019) [Internet]. 2020 juill. Disponible sur: <https://www.education.gouv.fr/media/72428/download>

206. Bubien V, Jolly E, Bensen A. Prise en charge des patients en Oncogénétique à l'Institut Bergonié [Internet]. 2023 sept; SFMPP 2023. Disponible sur: https://webconferences.sfmpp.org/2023/ressources/2_59_Virginie%20B/index.html
207. Pujol P, De La Motte Rouge T, Penault-Llorca F. From Targeting Somatic Mutations to Finding Inherited Cancer Predispositions: The Other Side of the Coin. *Diagnostics (Basel)*. 26 juill 2019;9(3):83.
208. Delalogue S. L'oncologue face à la prescription génétique thérapeutique: aspects pratiques [Internet]. [cité 29 déc 2023]; SFMPP 2022. Disponible sur: https://webconferences.sfmpp.org/2022/ressources/4_26_Suzette%20De/index.html
209. Benusiglio PR, Korenbaum C, Vibert R, Ezenfis J, Geoffron S, Paul C, et al. Utility of a mainstreamed genetic testing pathway in breast and ovarian cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Eur J Med Genet*. déc 2020;63(12):104098.
210. Vlaming M, Bleiker EMA, van Oort IM, Kiemeny LALM, Ausems MGEM. Mainstream germline genetic testing in men with metastatic prostate cancer: design and protocol for a multicenter observational study. *BMC Cancer*. 30 déc 2022;22:1365.
211. Beaudouin A. Formation des oncologues à la prescription d'analyse génétique constitutionnelle à Dijon. 2024 janv; Assises de génétique Paris.
212. Université Paris Cité. DIU Oncogénétique [Internet]. 2023 [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: https://odf.u-paris.fr/fr/offre-de-formation/diplome-d-universite-1/sciences-technologies-sante-STS/diu-oncogenetique-XUK2_111.html
213. Fallowfield L, Solis-Trapala I, Starkings R, May S, Matthews L, Eccles D, et al. Talking about Risk, Uncertainties of Testing IN Genetics (TRUSTING): development and evaluation of an educational programme for healthcare professionals about BRCA1 & BRCA2 testing. *Br J Cancer*. 5 oct 2022;127(6):1116-22.
214. AURAGEN | Auvergne Rhône-Alpes Génomique [Internet]. [cité 18 nov 2023]. E-learning. Disponible sur: <https://www.auragen.fr/professionnels-de-sante/e-learning/>

215. SFMPP [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Masterclass Médecine de précision. Disponible sur: <https://www.sfmpp.org/formations/masterclass-medecine-de-precision/>
216. George A, Riddell D, Seal S, Talukdar S, Mahamdallie S, Ruark E, et al. Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients. *Sci Rep*. 13 juill 2016;6:29506.
217. Bednar EM, Oakley HD, Sun CC, Burke CC, Munsell MF, Westin SN, et al. A universal genetic testing initiative for patients with high-grade, non-mucinous epithelial ovarian cancer and the implications for cancer treatment. *Gynecol Oncol*. août 2017;146(2):399-404.
218. Yoon SY, Bashah NSAhmad, Wong SW, Mariapun S, Hassan T, Padmanabhan H, et al. LBA4_PR - Mainstreaming genetic counselling for genetic testing of BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer patients in Malaysia (MaGiC study). *Annals of Oncology*. 1 nov 2017;28:x187.
219. Colombo N, Huang G, Scambia G, Chalas E, Pignata S, Fiorica J, et al. Evaluation of a Streamlined Oncologist-Led BRCA Mutation Testing and Counseling Model for Patients With Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2018;36(13):1300-7.
220. Rahman B, Lanceley A, Kristeleit RS, Ledermann JA, Lockley M, McCormack M, et al. Mainstreamed genetic testing for women with ovarian cancer: first-year experience. *Journal of Medical Genetics*. 1 mars 2019;56(3):195-8.
221. Enomoto T, Aoki D, Hattori K, Jinushi M, Kigawa J, Takeshima N, et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARACTERizing the cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). *Int J Gynecol Cancer*. juill 2019;29(6):1043-9.
222. Kemp Z, Turnbull A, Yost S, Seal S, Mahamdallie S, Poyastro-Pearson E, et al. Evaluation of Cancer-Based Criteria for Use in Mainstream BRCA1 and BRCA2 Genetic Testing in Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 3 mai 2019;2(5):e194428.

223. Hamilton JG, Symecko H, Spielman K, Breen K, Mueller R, Catchings A, et al. Uptake and acceptability of a mainstreaming model of hereditary cancer multigene panel testing among patients with ovarian, pancreatic, and prostate cancer. *Genet Med*. nov 2021;23(11):2105-13.
224. Scheinberg T, Goodwin A, Ip E, Linton A, Mak B, Smith DP, et al. Evaluation of a Mainstream Model of Genetic Testing for Men With Prostate Cancer. *JCO Oncol Pract*. févr 2021;17(2):e204-16.
225. Abusamra SM, Solorzano MA, Luke M, Quarles J, Jacobs MF, Das S, et al. Satisfaction With Clinician-Led Germline Genetic Counseling in Patients With Prostate Cancer. *J Urol*. nov 2022;208(5):1007-17.
226. Ramsey ML, Tomlinson J, Pearlman R, Abushahin L, Aeilts A, Chen HZ, et al. Mainstreaming germline genetic testing for patients with pancreatic cancer increases uptake. *Fam Cancer*. 2023;22(1):91-7.
227. Fabre A. Le parcours théranostique en oncogénétique - Vue des différentes organisations au niveau national et place des conseillers en génétique. 2024; Assises de génétique Paris.
228. Scheinberg T, Young A, Woo H, Goodwin A, Mahon KL, Horvath LG. Mainstream consent programs for genetic counseling in cancer patients: A systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. juin 2021;17(3):163-77.
229. Desseignés C, Basset N, Evrevin C. Analyses constitutionnelles BRCA1/2 à visée théranostique : succès d'un circuit de mainstreaming à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière - Sorbonne - Université, Paris. 2024 janv; Assises de génétique Paris.
230. Hallowell N, Wright S, Stirling D, Gourley C, Young O, Porteous M. Moving into the mainstream: healthcare professionals' views of implementing treatment focussed genetic testing in breast cancer care. *Fam Cancer*. juill 2019;18(3):293-301.

231. Pasquier L, Minguet G, Moisdon-Chataigner S, Jarno P, Denizeau P, Volf G, et al. How do non-geneticist physicians deal with genetic tests? A qualitative analysis. *Eur J Hum Genet.* mars 2022;30(3):320-31.
232. Laubert M, Denizeau P, Charreton A. Pratiques des médecins non-génétiens autour de la réalisation d'exams génétiques : Enquête quantitative pour identifier les besoins et les attentes. 2024 janv; Assises de génétique Paris.
233. McCuaig JM, Armel SR, Care M, Volenik A, Kim RH, Metcalfe KA. Next-Generation Service Delivery: A Scoping Review of Patient Outcomes Associated with Alternative Models of Genetic Counseling and Genetic Testing for Hereditary Cancer. *Cancers (Basel).* 13 nov 2018;10(11):435.
234. Manchanda R, Burnell M, Loggenberg K, Desai R, Wardle J, Sanderson SC, et al. Cluster-randomised non-inferiority trial comparing DVD-assisted and traditional genetic counselling in systematic population testing for BRCA1/2 mutations. *J Med Genet.* juill 2016;53(7):472-80.
235. Benusiglio PR, Di Maria M, Dorling L, Jouinot A, Poli A, Villebasse S, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: successful systematic implementation of a group approach to genetic counselling. *Familial Cancer.* 1 janv 2017;16(1):51-6.
236. Lohn Z, Fok A, Richardson M, Derocher H, Mung SW, Nuk J, et al. Large-scale group genetic counseling: Evaluation of a novel service delivery model in a Canadian hereditary cancer clinic. *J Genet Couns.* avr 2022;31(2):459-69.
237. Hynes J, MacMillan A, Fernandez S, Jacob K, Carter S, Predham S, et al. Group plus « mini » individual pre-test genetic counselling sessions for hereditary cancer shorten provider time and improve patient satisfaction. *Hered Cancer Clin Pract.* 2020;18:3.
238. Wiesman C, Rose E, Grant A, Zimilover A, Klugman S, Schreiber-Agus N. Experiences from a pilot program bringing BRCA1/2 genetic screening to the US Ashkenazi Jewish population. *Genet Med.* mai 2017;19(5):529-36.

239. La télémédecine, une pratique en voie de généralisation | vie-publique.fr [Internet]. 2020 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/eclairage/18473-la-telemedecine-une-pratique-en-voie-de-generalisation>
240. Gonzalez T, Tucker K, Wakefield CE, Geelan-Small P, Macmillan S, Taylor N, et al. Comparing cancer genetic counselling using telegenetics with in-person and telephone appointments: Results of a partially randomised patient-preference pilot study. *J Telemed Telecare*. 14 juill 2022;1357633X221112556.
241. Pestoff R, Johansson P, Danielsson H, Neher M, Gunnarsson C. Rapid Implementation of Telegenetic Counseling in the COVID-19 and Swedish Healthcare Context: A Feasibility Study. *Front Health Serv*. 23 juin 2022;2:848512.
242. Tumalak MAJR, Pascua AV, Jover EJM, Guerbo RJ, Canoy GMR, Laurino MY. Genetic counseling in the time of COVID-19: The Philippine experience with telegenetics. *J Genet Couns*. oct 2021;30(5):1285-91.
243. Turchetti D, Battistuzzi L, Bertonazzi B, Godino L. Sudden shift to remote genetic counseling during the COVID-19 pandemic: Experiences of genetics professionals in Italy. *J Genet Couns*. août 2021;30(4):1024-37.
244. Shannon KM, Emmet MM, Rodgers LH, Wooters M, Seidel ML. Transition to telephone genetic counseling services during the COVID-19 pandemic. *J Genet Couns*. août 2021;30(4):984-8.
245. Costanzo S, De Summa S, Maurmo L, Digennaro M, Patruno M, Paradiso A. Remote vs in-person BRCA1/2 non-carriers test disclosure: patients' choice during Covid-19 pandemic restriction. *Fam Cancer*. janv 2023;22(1):43-8.
246. Bracke X, Roberts J, McVeigh TP. A systematic review and meta-analysis of telephone vs in-person genetic counseling in BRCA1/BRCA2 genetic testing. *J Genet Couns*. avr 2021;30(2):563-73.

247. ARCOM, ARCEP, Ministère de l'économie. Baromètre du numérique, enquête sur la diffusion des technologies de l'information et de la communication dans la société française. 2022. Report No.: Edition 2022.
248. Schwartz MD, Valdimarsdottir HB, Peshkin BN, Mandelblatt J, Nusbaum R, Huang AT, et al. Randomized noninferiority trial of telephone versus in-person genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1 mars 2014;32(7):618-26.
249. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 23 janv 2024]. La téléconsultation : de quoi parle-t-on ? Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/telesante-pour-l-acces-de-tous-a-des-soins-a-distance/la-teleconsultation-11362/article/la-teleconsultation>
250. Lançon A, Beaudouin A, Lambert L, Baurand A, Petit E, Schaefer E, et al. Patient satisfaction, experience and preferences in the implementation of genetics teleconsultations in the North-eastern region of France. *European Journal of Medical Genetics*. 1 oct 2023;66(10):104841.
251. Brahim A, Lejeune S, Bernard C. Retour d'expérience des e-consultations d'oncogénétique dans les Hauts-de-France. 2024 janv; Assises de génétique Paris.
252. Caron O. TéléGéniQue : Evaluation des téléconsultations d'oncogénétique. Enquête jumelle Institut Curie et Gustave Roussy [Internet]. Relation de soin en oncologie dans un contexte de télémédecine; 2021 sept 22. Disponible sur: <https://youtu.be/9xUnOpxbLWk>
253. JIM.fr [Internet]. 14:28:34+02 [cité 23 janv 2024]. Oncogénétique : une téléconsultation quasi unique en France mise en place au sein du groupe ELSAN. Disponible sur: https://www.jim.fr/e-docs/oncogenetique_une_teleconsultation_quasi_unique_en_france_mise_en_place_au_sein_du_groupe_elsan__178386/document_actu_pro.phtml

254. Assemblée Nationale. ÉTUDE D'IMPACT PROJET DE LOI RELATIF À LA BIOÉTHIQUE [Internet]. 2019 juill. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2187_etude-impact
255. Cohen-Haguenauer O. Besoins prospectifs en Conseillers en Génétique à 10 ans. 2021 mars.
256. Aix Marseille Université. Parcours : Conseil en génétique et médecine prédictive - Offre de formation d'Aix-Marseille Université 2022-2023 [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://formations.univ-amu.fr/fr/master/5ABS/PRABS5AE>
257. Université Claude Bernard. M1 Conseiller en Génétique et Médecine Prédictive (CGMP) : Fiche Parcours : Offre de formation [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: [https://offre-de-formations.univ-lyon1.fr/parcours-1506/m1-conseiller-en-genetique-et-medecine-predictive-\(cgmp\).html](https://offre-de-formations.univ-lyon1.fr/parcours-1506/m1-conseiller-en-genetique-et-medecine-predictive-(cgmp).html)
258. Université Paris Cité. Master Ethique - Parcours : Conseil en génétique [Internet]. 2023 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://odf.u-paris.fr/fr/offre-de-formation/master-XB/sciences-technologies-sante-STS/ethique-K5DXG7F5/master-ethique-parcours-conseil-en-genetique-KV7Y99IJ.html>
259. La certification européenne des conseillers en génétique [Internet]. AFCG. [cité 19 nov 2023]. Disponible sur: <https://af-cg.fr/la-certification-europeenne-des-conseillers-en-genetique/>
260. Chapitre II : Profession de conseiller en génétique (Articles L1132-1 à L1132-7) - Légifrance [Internet]. [cité 4 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171610/#LEGISCTA000006171610
261. Cordier C, Taris N, Moldovan R, Sobol H, Voelckel MA. Genetic professionals' views on genetic counsellors: a French survey. *J Community Genet.* janv 2016;7(1):51-5.

262. Bergoignan Esper C. Médecine génomique et loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique : une circulation renforcée des données génétiques sur la personne. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 mars 2022;206(3):427-32.
263. Décret n° 2022-1488 du 29 novembre 2022 relatif aux conditions de prescription de certains examens de biologie médicale et de communication de leurs résultats par les conseillers en génétique. 2022-1488 nov 29, 2022.
264. Patch C, Middleton A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. Br Med Bull. juin 2018;126(1):27-36.
265. Cordier C, Lambert D, Voelckel MA, Hosterey-Ugander U, Skirton H. A profile of the genetic counsellor and genetic nurse profession in European countries. J Community Genet. janv 2012;3(1):19-24.
266. Paneque M, Serra-Juhé C, Pestoff R, Cordier C, Silva J, Moldovan R, et al. Complementarity between medical geneticists and genetic counsellors: its added value in genetic services in Europe. Eur J Hum Genet. août 2017;25(8):918-23.
267. Pestoff R, Ingvaldstad C, Skirton H. Genetic counsellors in Sweden: their role and added value in the clinical setting. Eur J Hum Genet. mars 2016;24(3):350-5.
268. Skirton H, Cordier C, Ingvaldstad C, Taris N, Benjamin C. The role of the genetic counsellor: a systematic review of research evidence. Eur J Hum Genet. avr 2015;23(4):452-8.
269. Field T, Brewster SJ, Towne M, Campion MW. Emerging Genetic Counselor Roles within the Biotechnology and Pharmaceutical Industries: as Industry Interest Grows in Rare Genetic Disorders, How are Genetic Counselors Joining the Discussion? J Genet Couns. août 2016;25(4):708-19.
270. Swisher EM, Rayes N, Bowen D, Peterson CB, Norquist BM, Coffin T, et al. Remotely Delivered Cancer Genetic Testing in the Making Genetic Testing Accessible (MAGENTA) Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 1 nov 2023;9(11):1547-55.

271. Torr B, Jones C, Choi S, Allen S, Kavanaugh G, Hamill M, et al. A digital pathway for genetic testing in UK NHS patients with cancer: BRCA-DIRECT randomised study internal pilot. *J Med Genet.* déc 2022;59(12):1179-88.
272. Loeb S, Cheng HH, Leader A, Gross L, Nolasco TS, Byrne N, et al. Technology-enhanced Acceleration of Germline Evaluation for Therapy (TARGET): A randomized controlled trial of a pretest patient-driven webtool vs. genetic counseling for prostate cancer germline testing. *Contemp Clin Trials.* août 2022;119:106821.
273. Abramson Cancer Center. Study of an eHealth Delivery Alternative for Cancer Genetic Testing for Hereditary Predisposition in Metastatic Cancer Patients (eReach) [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: <https://clinicalresearch.pennmedicine.org/us/en/listing/6565/a-randomized-study-of-an-ehealth-delivery-alternative-for-cancer-genetic-testing-for-hereditary-predisposition-in-metastatic-breast-ovarian-prostate-and-pancreatic-cancer-patients/>
274. Giri VN. Technology-Enhanced Acceleration of Germline Evaluation for Therapy (TARGET): Results of a Randomized Controlled Trial of a Pretest Patient-Driven Webtool vs. Genetic Counseling for Prostate Cancer Germline Testing. In 2023 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2023/asco-2023-prostate-cancer/145001-asco-2023-technology-enhanced-acceleration-of-germline-evaluation-for-therapy-target-results-of-a-randomized-controlled-trial-of-a-pretest-patient-driven-webtool-vs-genetic-counseling-for-prostate-cancer-germline-testing.html>
275. Torr B, Choi S, Allen S, Hamill M, Kavanaugh G, MacMahon S, et al. LBA101 BRCA-DIRECT: A randomised UK study evaluating a digital pathway for germline genetic testing and non-inferiority of digitally-delivered information in women with breast cancer. *Annals of Oncology.* 1 oct 2023;34:S1339.
276. Sato A, Haneda E, Suganuma N, Narimatsu H. Preliminary Screening for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Using a Chatbot Augmented Intelligence Genetic Counselor: Development and Feasibility Study. *JMIR Form Res.* 5 févr 2021;5(2):e25184.

277. Nazareth S, Hayward L, Simmons E, Snir M, Hatchell KE, Rojahn S, et al. Hereditary Cancer Risk Using a Genetic Chatbot Before Routine Care Visits. *Obstet Gynecol.* déc 2021;138(6):860-70.
278. Siglen E, Vetti HH, Augestad M, Steen VM, Lunde Å, Bjorvatn C. Evaluation of the Rosa Chatbot Providing Genetic Information to Patients at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Qualitative Interview Study. *J Med Internet Res.* 1 sept 2023;25:e46571.
279. Siglen E, Vetti HH, Lunde ABF, Hatlebrette TA, Strømsvik N, Hamang A, et al. Ask Rosa - The making of a digital genetic conversation tool, a chatbot, about hereditary breast and ovarian cancer. *Patient Educ Couns.* juin 2022;105(6):1488-94.
280. Modèle de langage [Internet]. [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/definition/modele-de-langage>
281. Dave T, Athaluri SA, Singh S. ChatGPT in medicine: an overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Front Artif Intell.* 4 mai 2023;6:1169595.
282. Clusmann J, Kolbinger FR, Muti HS, Carrero ZI, Eckardt JN, Laleh NG, et al. The future landscape of large language models in medicine. *Commun Med.* 10 oct 2023;3(1):1-8.
283. Sallam M. ChatGPT Utility in Healthcare Education, Research, and Practice: Systematic Review on the Promising Perspectives and Valid Concerns. *Healthcare (Basel).* 19 mars 2023;11(6):887.
284. Ahimaz P, Bergner AL, Florido ME, Harkavy N, Bhattacharyya S. Genetic counselors' utilization of ChatGPT in professional practice: A cross-sectional study. *Am J Med Genet A.* 8 déc 2023;
285. Walton N, Gracefo S, Sutherland N, Kozel BA, Danford CJ, McGrath SP. Evaluating ChatGPT as an Agent for Providing Genetic Education. *bioRxiv.* 29 oct 2023;2023.10.25.564074.

286. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *JCO.* août 2021;39(22):2497-505.
287. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol.* 20 déc 2020;38(36):4274-82.
288. Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, et al. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 3 juin 2020;20(1):507.
289. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* nov 2015;5(11):1137-54.
290. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence, Olaparib, Cancer de l'ovaire avancé (PAOLA-1) [Internet]. 2023 déc. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3488172/fr/lynparza-olaparib-cancer-de-l-ovaire
291. FANGJIAN Z. A Single Arm, Open-label, Phase II Study to Assess the Efficacy of Pamiparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients With Homologous Recombination Deficiency (HRD) or BRCA1/2 Mutation [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 avr [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT05327621. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327621>
292. Tango Therapeutics, Inc. Study to Evaluate TNG348 Alone and With a PARP Inhibitor in Patients With BRCA 1/2 Mutant or HRD+ Solid Tumors [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 déc [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT06065059. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065059>
293. Telli M. Phase II Trial of Talazoparib in BRCA1/2 Wild-type HER2-negative Breast Cancer and Other Solid Tumors [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 févr [cité 1 janv

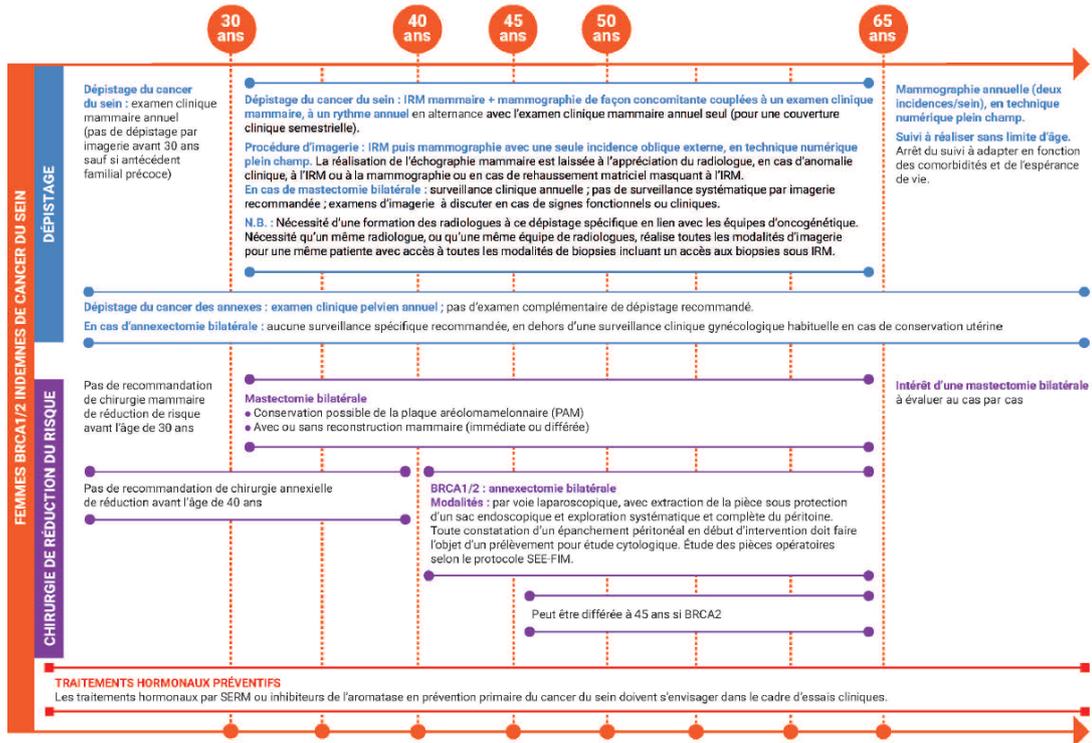
- 2024]. Report No.: NCT02401347. Disponible sur:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02401347>
294. Bourgade R, Rabilloud N, Perennec T, Pécot T, Garrec C, Guédon AF, et al. Deep Learning for Detecting BRCA Mutations in High-Grade Ovarian Cancer Based on an Innovative Tumor Segmentation Method From Whole Slide Images. *Mod Pathol.* nov 2023;36(11):100304.
295. Lazard T, Bataillon G, Naylor P, Popova T, Bidard FC, Stoppa-Lyonnet D, et al. Deep learning identifies morphological patterns of homologous recombination deficiency in luminal breast cancers from whole slide images. *Cell Rep Med.* 20 déc 2022;3(12):100872.
296. Dr. Mary-Claire King Proposes Population Screening in All Young Women for BRCA Mutations - The ASCO Post [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur:
<https://ascopost.com/issues/february-10-2015/dr-mary-claire-king-proposes-population-screening-in-all-young-women-for-brca-mutations/>
297. gouvernement.fr [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Des consultations médicales gratuites aux trois âges clés de la vie. Disponible sur:
<https://www.gouvernement.fr/actualite/des-consultations-medicales-gratuites-aux-trois-ages-cles-de-la-vie>
298. André F, Rassy E, Marabelle A, Michiels S, Besse B. Forget lung, breast or prostate cancer: why tumour naming needs to change. *Nature.* févr 2024;626(7997):26-9.
299. Mastrorosa FK, Miller DE, Eichler EE. Applications of long-read sequencing to Mendelian genetics. *Genome Medicine.* 14 juin 2023;15(1):42.
300. Mutation génétique : l'IA de Google distingue le bon du mauvais [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://intelligence-artificielle.com/mutation-genetique-l-ia-de-google-peut-distinguer-le-bon-du-mauvais>

301. Koldehoff A, Danner M, Civello D, Rhiem K, Stock S, Müller D. Cost-Effectiveness of Targeted Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Value in Health*. 1 févr 2021;24(2):303-12.
302. Ministère de la Santé et de la Prévention. Décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne. 2023-1426 déc 30, 2023.
303. Unité d'Oncogénétique Clinique du CHU de Montpellier. Fiche d'information individuelle - Oncogénétique. 2023.
304. Laboratoire de génétique du CHU de Grenoble. Formulaire de demande d'analyse d'oncogénétique constitutionnelle [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://biologie.chu-grenoble.fr/catalogue-des-examens>
305. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle des Cancers Fréquents du Centre Léon Bérard et des Hospices civils de Lyon. Formulaire de demande d'analyse d'oncogénétique constitutionnelle [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.centreleonberard.fr/sites/default/files/2023-01/gen-annexe-033_v12_demande_de_diagnostic_moleculaire.pdf
306. NGS-Diag. Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses en NGS - Version 1. 2018.
307. ANPGM. Recommandations ANPGM pour l'élaboration d'un compte rendu de résultats obtenus par analyse de Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) - Exemples de comptes rendus. 2016.
308. Groupe Génétique et Cancer. Information sur l'analyse génétique tumorale [Internet]. 2019 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: https://www.institutpaolicalmettes.fr/wp-content/uploads/2020/09/2019_25janv_Note-info-%C3%A9tude-tumorale-BRCA_GGC.pdf
309. CHU de Montpellier. Attestation consentement génétique. 2019.

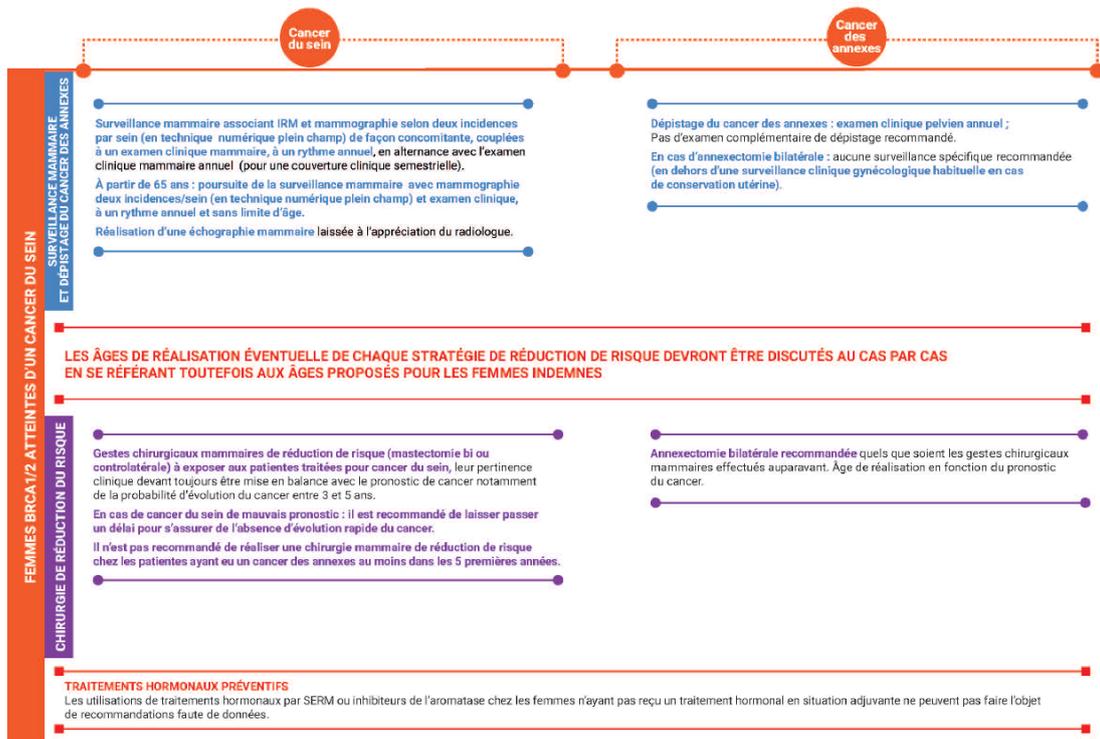
Annexes

Annexe 1 : recommandations de surveillance mammaire et de stratégies de réduction de risque chez les femmes porteuses de mutations gBRCA1/2 indemnes ou atteintes d'un cancer du sein (41)

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER



FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN



Annexe 2 : recommandations de surveillance et de stratégies de réduction de risque chez les femmes porteuses de mutations constitutionnelles des gènes du panel HBOC – GGC : (122)

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

Tests prédictifs possibles chez les apparentés?	Prise en charge des apparentés porteurs de la mutation familiale		
	PEC du risque de cancer sein	PEC du risque de cancer des ovaires	PEC d'autres risques de cancers

3a - Gènes inclus dans le panel GGC-UNICANCER

BRCA1 BRCA2	Oui pour tous les gènes retenus dans le panel	Selon recommandation HAS 2014 * : risque très élevé de CS (et selon expertise INCa 2017 pour BRCA1 et BRCA2**)	Annexectomie prophylactique**	Pas d'autre PEC spécifique (à adapter à l'HF)	
PALB2			Pas de PEC spécifique (à adapter à l'HF éventuelle de CO après avis en RCP)		PEC gastrique à discuter en RCP
CDH1					Selon référentiel Li Fraumeni
TP53		Selon référentiel Li Fraumeni	Selon référentiel de la Maladie de Cowden		
PTEN					
RAD51C RAD51D			Dépistage organisé (ou selon recommandation HAS* si HF de CS)	Annexectomie prophylactique	Pas d'autre PEC spécifique (à adapter à l'HF)
MLH1 MSH2 (et EPCAM) MSH6 PMS2				Selon référentiel du syndrome de Lynch	

Abréviations

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

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire / SPJ = Syndrome Peutz Jeghers

Références et précisions:

* Recommandation Haute Autorité de santé 2014: Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage (Risque très élevé de CS = Dépistage annuel IRM+Mammographie, ou mastectomie prophylactique)

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

Annexe 4 : exemples de formulaires de demande d'analyse d'oncogénétique constitutionnelle (304,305)



Fiche de prescription : Dépistage génétique des prédispositions aux cancers

Date de prescription :/...../.....

Prescripteur :

Pr. D. Leroux
 Dr. C. Legrand
 Dr. H. Dreyfus
 Autre :

Hôpital :

Service :

Téléphone :

Préleveur :

Nom :

Prénom :

Date de prélèvement :/...../.....

Heure de prélèvement :

Organisme :

Téléphone :

Les déterminations initiale et confirmation doivent être prélevées par deux préleveurs distincts

Identité du patient :

NOM marital :

Nom de naissance :

Prénom :

Date de Naissance :/...../.....

Numero famille :

Analyses(s) moléculaire(s) demandé(s) : code examen SFR

Sein isolé (BRCA1/2, PALB2)

Sein/Ovaire (BRCA1/2, PALB2, RAD51C/D)

Sein/Ovaire élargi (BRCA1/2, PALB2, RAD51C/D, MMR)

Stockage

Statut du patient :

Cas Index

Sujet apparenté*, si mutation familiale identifiée : Gène :

Détermination :

Initiale Confirmation Urgent (...../...../.....)

Prélevements :

2 X 5ml de sang total prélevé sur tube EDTA (ne pas centrifuger, ne pas congeler), à achever par courrier rapide à température ambiante. Il est important que le prélèvement arrive au laboratoire le vendredi avant 17h :

Unité Médicale de Génétique Moléculaire
 Institut de Biologie et Pathologie – R+2
 Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, CS 10217 38043 GRENOBLE CEDEX France
 Tél : +33 4 76 76 55 73, Fax : +33 4 76 76 56 64
 @ : mbidart@chu-grenoble.fr

Biologiste référent : Dr. M. Bidart, tél : +33 4 76 76 63 30, @ : mbidart@chu-grenoble.fr

Pour tout renseignement complémentaire, se référer au catalogue des examens ou à l'adresse de l'Unité Médicale de Génétique Moléculaire

Documents à nous faire parvenir :

Ordonnance Attestation de consultation médicale

Fiche prescription Fiche d'information clinique

Formulaire de consentement Attestation de consentement

Je soussigné, Dr., certifie que, conformément au Code Civil (Art. 16-10) et au Code de la Santé Publique (Art. L1131-1), je suis en possession du consentement éclairé signé par le sujet dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne.

Date :

Signature et cachet du Médecin Prescripteur :



Laboratoire de Génétique Constitutionnelle des Cancers Fréquents

Centre Régional Léon Bérard – Hospices Civils de Lyon
 Centre Régional Léon Bérard – Bâtiment Chimie B 2^{ème} étage
 28, rue Lamare-69373 Lyon cedex 08

Tél Service Client : 04 59 55 54 108
 Scd@oncogenetique@yon.univ-lyon.fr
 Fax : 04 78 78 28 68



DEMANDE DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Il a JONDIÉ AVÉC LE PRÉLEVEMENT : Renseignements cliniques, arbre généalogique et consentement !!

Cadre réservé au laboratoire de génétique :

PATIENT : (Toutes ces mentions sont obligatoires)

Nom marital :

Nom de naissance :

Prénom :

Date de naissance :/...../.....

Sexe : Homme Femme

N° de Famille/Ind (si connus) :

PRESCRIPTEUR :

Je soussigné, Dr / CG (senior obligation) et au Code de la Santé Publique (Art. R1131-5), je suis en possession du consentement éclairé signé par le sujet dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne.

Date de prescription :/...../.....

Signature :

PRÉLEVEMENT :

Le catalogue des examens est disponible sur <https://www.oncogenetique.fr/patient/produits/analyses-de-diagnostic/laboratoire-de-genetique-constitutionnelle>

Faire pratiquer au laboratoire d'analyses ou à domicile un prélèvement de : (Il n'y est pas nécessaire de faire 0/jeun)

1^{er} prélèvement

10 ml de sang total au minimum sur tubes EDTA ou héparinés

ADN

Frottis buccal sur carte FTA Elute® (hors grand réarrangement)

Autre :

2^{ème} prélèvement indépendant

10 ml de sang total sur tubes EDTA ou héparinés

Frottis buccal sur carte FTA Elute® (hors grand réarrangement)

ADN

Autre :

Analyse de transcrits

2 tubes Paxgene®

+ 15 ml de sang total au minimum sur tubes EDTA ou héparinés

PRÉLEVEUR :

Nom/Prénom :

Date de prélèvement :/...../.....

Heure de prélèvement :

L'acte de prélèvement est pris en charge par la Sécurité Sociale. Les analyses génétiques ne sont pas facturées.

ANALYSES MOLECULAIRES DEMANDÉES :

Analyse initiale « Panel de gènes »

Panel sein/Ovaire* (Panel GGC-HBOC)

Analyse accélérée : Mafk :

Tunospec

Commentaire :

Panel GGC tube digestif **

Panel restant Lymph (HPPC)

Panel restant cancer gastrique familial

MHL1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MUTYH, CHL1, BMMR1A, SMDX4, PTER, STK11
 MHL1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, POLE, POLD1
 CHL1, CHM1A

Analyse ciblée

Pathologie Sein/Ovaire Pathologie Digestive

Confirmation Cas Index Test apparenté du variant familial Test constitutionnel suite à variant tumoral identifié

1^{ère} détermination 2^{ème} détermination

Gène :

Mutation :

Commentaire :

Merci de fournir une copie du résultat du cas Index ou d'un apparenté muté si la mutation a été identifiée dans un autre laboratoire

Analyse de transcrits

Gène :

Variant :

CONDITIONS DE CONSERVATION ET D'EMBALLAGE :

- A température ambiante dans un emballage adapté

- Par envoi rapide (il est important que le prélèvement arrive au laboratoire au plus tard le vendredi, avant 15h)

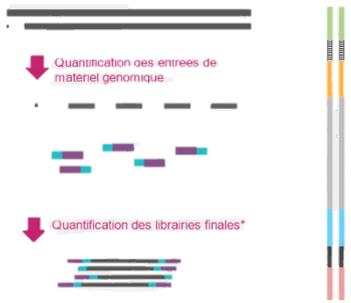
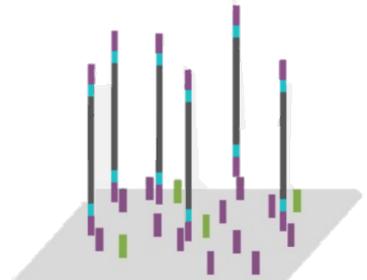
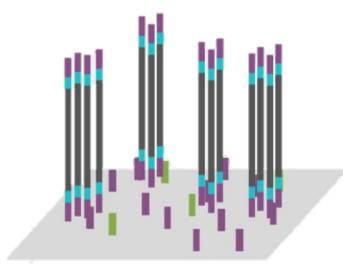
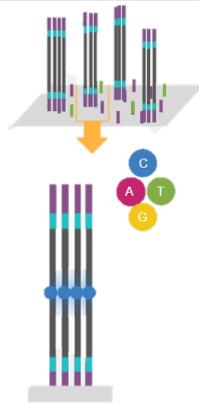
Pour tout renseignement complémentaire, se référer au Manuel de Prélèvement du Laboratoire ou à l'adresse du Laboratoire de Génétique.

** cf. Note d'information sur le panel sein / ovaire

Annexe-033_V12_Demande de Diagnostic Moléculaire Version du 25/11/2021

190

Annexe 5 : principe du séquençage par synthèse et détection de photons (131)

Préparation des librairies	Chargement des librairies dans un séquenceur
 <p>Quantification des entrées de matériel génomique...</p> <p>Quantification des librairies finales*</p>	
<p>Constitution des librairies selon une méthode basée sur la capture ou bien l'amplicon. Des adaptateurs et des index sont ajoutés aux fragments d'ADN à séquencer.</p>	<p>Les librairies à séquencer sont diluées à une certaine concentration. L'ADN est ensuite dénaturé pour obtenir des fragments simple brin.</p>
Fixation des fragments à la FlowCell	Amplification des fragments
	
<p>Chaque brin d'ADN simple brin se fixe à la <i>FlowCell</i> grâce aux adaptateurs qui ont été fixés à leur extrémité.</p>	<p>Les brins d'ADN s'hybrident par leur extrémité libre à un adaptateur de la <i>Flowcell</i> formant ainsi un pont. Une polymérase est ajoutée pour répliquer le fragment. Ce procédé est réalisé plusieurs fois.</p>
Obtention des clusters	Séquençage par synthèse
	
<p>Après quelques cycles de réplication on obtient des clusters de fragments d'ADN identiques. Ceci permet d'amplifier le signal lors de l'étape du séquençage</p>	<p>Des réactifs sont ensuite successivement ajoutés, notamment des nucléotides à marqueurs fluorescents qui émettent une fluorescence à chaque fois qu'ils s'ajoutent en regard d'une base complémentaire. Chaque base est associée à une couleur spécifique détectée et enregistrée sous forme d'une photographie. L'analyse des images successives permet de déduire la séquence d'ADN de chaque fragment.</p>

Annexe 6 : arguments considérés pour l'interprétation des variant selon recommandations NGS-Diag (138,306)

	Bénin			Pathogène		
	BA/BS Suffisant/Fort	BP Faible	PP Faible	PM Moyen	PS Fort	PVS Très fort
Données épidémiologiques	Fréquence allélique trop importante par rapport à la fréquence de la pathologie (BA1/BS1) OU présence du variant chez les contrôles incohérente avec la pénétrance de la pathologie (BS2)			Variant absent des bases de données de populations contrôles (PM2)	Prévalence du variant chez les individus atteints significativement supérieure à celle des contrôles (PS4)	
Données structurales		Effet d'un variant prédit bénin par l'ensemble des logiciels de prédiction de pathogénicité interrogés (BP4) Variant faux-sens dans un gène où seules les variants tronquants sont décrits comme associées à la pathologie (BP1) Variant synonyme sans impact prédit sur l'épissage, et pour lequel la séquence nucléotidique n'est pas très conservée chez les vertébrés (BP7) Indel en phase dans une région répétée sans fonction connue (BP3)	Effet d'un variant prédit délétère par l'ensemble des logiciels de prédiction de pathogénicité interrogés (PP3)	Variant à l'origine d'un changement d'acide aminé différent à la même position qu'un variant faux-sens pathogène connu (PM5) Variant affectant la longueur de la protéine (concerne les indel en phase et pertes de codons stop) (PM4)	Variant à l'origine du même changement d'acide aminé qu'un variant pathogène connu (PS1), sauf si le variant n'est pas un variant faux-sens mais a un effet sur l'épissage	Variant ayant un effet nul prédit dans un gène où la perte de fonction est un mécanisme pathogène connu (PVS1)
Données fonctionnelles	Etudes fonctionnelles <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> bien établies montrent un impact non délétère du variant sur le gène ou son produit (cet argument peut inclure les résultats d'analyses fonctionnelles spécifiques en fonction de la pathologie concernée) (BS3)		Variant faux-sens dans un gène avec un faible taux de variants faux-sens bénins et dans lequel les variants faux-sens sont un mécanisme fréquemment responsable de la pathologie (PP2)	Variant non tronquant situé sur un hot spot mutationnel et/ou un domaine fonctionnel critique bien établi exempt de variants bénins (PM1)	Etudes fonctionnelles <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> bien établies montrant un impact délétère du variant sur le gène ou son produit (cet argument peut inclure les résultats d'analyses fonctionnelles spécifiques en fonction de la pathologie concernée) (PS3)	
Données de ségrégation	Variant ne ségrégant pas avec la pathologie chez des apparentés atteints (BS4)		Données issues d'une seule famille : N ≤ 1/8 ; argument faible (PP)* Données issues de plusieurs familles : N ≤ 1/4 ; argument faible (PP)*	Données issues d'une seule famille : N ≤ 1/16 ; argument moyen (PM)* Données issues de plusieurs familles : N ≤ 1/8 ; argument moyen (PM)*	Données issues d'une seule famille : N ≤ 1/32 ; argument fort (PS)* Données issues de plusieurs familles : N ≤ 1/16 ; argument fort (PS)*	
Données de novo				Variant de novo sans confirmation de la paternité et de la maternité, si la pénétrance est considérée complète (PM6)	Variant de novo avec confirmation de la paternité et de la maternité (PS2)	
Données alléliques		Pour une pathologie à pénétrance complète de transmission autosomique dominante ou liée à l'X, co-occurrence du variant avec un variant pathogène en <i>trans</i> (dans le même gène): poids de l'argument laissé à l'appréciation du laboratoire (classé BP2 dans les critères ACMG initiaux) Co-occurrence du variant avec un variant pathogène en <i>cis</i> (dans le même gène): poids de l'argument laissé à l'appréciation du laboratoire (classé BP2 dans les critères ACMG initiaux)		Variant observé en <i>trans</i> avec un variant pathogène distinct, si la pathologie a une transmission récessive (poids de l'argument laissé à l'appréciation du laboratoire, pondération PM3 dans les recommandations ACMG-AMP initiales)		
Autres bases de données		Source documentée classant ce variant comme bénin (BP6)	Source documentée classant ce variant comme pathogène (PP5)			
Données additionnelles		Co-occurrence du variant avec un variant pathogène dans un autre gène impliqué dans la même pathologie ; poids de l'argument laissé à l'appréciation du laboratoire (classé BP5 dans les critères ACMG initiaux)	Le phénotype du patient ou les antécédents familiaux sont très spécifiques pour le gène (PP4)			

- Le tableau présenté ici reprend les recommandations ACMG-AMP (Richards et al., Genet Med 2015 ; Amendola et al., Am J Hum Genet 2016), et incorpore les éléments d'autres publications (référencées dans la section bibliographie) visant à actualiser ces recommandations, dont des recommandations émises par l'Association for Clinical Genetic Science (Ellard et al., 2017; http://www.acgs.uk.com/media/1092626/uk_practice_guidelines_for_variant_classification_2017.pdf).
- Les items marqués d'un astérisque sont issus d'ajouts selon Jarvik and Browning, Am J Hum Genet 2016 et ne comportent pas de numéro spécifique. Des exemples de calcul pour la détermination de la probabilité « N », selon les différents modes de transmission, sont donnés dans l'article de Jarvik et Browning.

Argument de pathogénicité	Catégorie
Très fort	<p>PVS1 Variant ayant un effet nul prédit (non-sens, décalage du cadre de lecture, site canonique d'épissage : -2, -1, +1, +2; codon d'initiation de la traduction, délétion d'un ou plusieurs exons hors phase, délétion d'un ou plusieurs exons en phase mais emportant un domaine fonctionnel) dans un gène où la perte de fonction est le mécanisme pathogène connu</p> <p>Attention:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cet argumentaire n'est valable que pour les gènes où la perte de fonction est le mécanisme pathogène connu - Attention à l'attribution d'un effet perte de fonction aux variants situés en partie 3' extrême d'un gène - Attention à l'attribution d'un effet perte de fonction pour les variants situés au niveau de sites d'épissage entraînant un saut d'exon(s) en phase, laissant intact le reste de la protéine - Un variant nul prédit peut avoir un effet délétère sur un transcrit, mais laisser intact les autres transcrits du même locus, produits par l'épissage alternatif
Fort	<p>PS1 Variant à l'origine du même changement d'acide aminé qu'un variant pathogène connu</p> <p>Exemple: Val>Leu est produit soit par G>C ou par G>T au sein du même codon</p> <p>Attention: un variant peut avoir un effet sur l'épissage, indépendamment de son effet sur la protéine</p> <p>PS2 Variant de novo chez un patient sans antécédent familial, avec confirmation de la paternité ET de la maternité</p> <p>Remarque: La confirmation seulement de la paternité n'est pas suffisante: le don d'ovocytes, les mères porteuses, les erreurs pendant le transfert d'embryon peuvent être à l'origine de non-maternité</p> <p>PS3 Etudes fonctionnelles in vivo ou in vitro bien établies montrant un impact délétère du variant sur le gène ou son produit</p> <p>Remarque: Les études fonctionnelles validées, robustes et reproductibles dans les conditions d'un laboratoire diagnostique sont considérées comme les plus établies.</p> <p>PS4 Prévalence du variant chez les individus atteints significativement supérieure à celle des contrôles de la même origine ethnique que les patients</p> <p>Remarque 1: Risque relatif ou Odd Ratio (pour les études cas-témoins) > 5 ET l'intervalle de confiance autour de RR ou OR estimé n'inclut pas 1</p> <p>Remarque 2: Pour des variants très rares, les études types cas-témoins peuvent ne pas atteindre le seuil de significativité. Dans ce cas, la présence d'un variant chez plusieurs patients non-apparentés, ainsi que l'absence de ce variant chez les contrôles, peut être utilisé comme un argument de poids moyen</p>
Moyen	<p>PM1 Variant non-tronquant situé sur un hot spot mutationnel et/ou un domaine fonctionnel critique bien établi (e.g. un site actif d'une enzyme) exempt de variants bénins</p> <p>PM2 Variant absent des bases de données de populations contrôles (ou très faible fréquence si récessif) GnomAD, ExAC, 1000 génomes</p> <p>Attention: Les insertions/délétions (en particulier de grande taille) peuvent être mal détectées dans la population générale par séquençage haut débit</p> <p>PM3 Variant observé en trans avec un variant pathogène distinct, si la pathologie a une transmission récessive</p> <p>Remarque: nécessité de tester les parents pour déterminer la phase</p> <p>PM4 Variant affectant la longueur de la protéine: insertions/délétions en phase dans une région non-répétée ou perte du codon stop</p> <p>PM5 Variant à l'origine d'un changement d'acide aminé différent à la même position qu'un variant faux-sens pathogène connu</p> <p>Exemple: Arg156His est connu pathogène, le variant identifié est Arg156Cys</p> <p>Attention: un variant peut avoir un effet sur l'épissage, indépendamment de son effet sur la protéine</p> <p>PM6 Variant de novo sans confirmation de la paternité et de la maternité</p>
Faible	<p>PP1 Variant qui ségrège avec la pathologie chez de multiples apparentés atteints</p> <p>Remarque: cet item a été adapté dans les recommandations françaises selon Jarvik et Browning (Am J Hum Genet 2016)</p> <p>PP2 Variant faux-sens dans un gène avec un faible taux de variants faux-sens bénins et dans lequel les variants faux-sens sont un mécanisme fréquemment responsable de la pathologie</p> <p>PP3 Effet d'un variant prédit délétère par l'ensemble des logiciels de prédiction de pathogénicité interrogés (conservation, effet sur épissage, etc.)</p> <p>Attention: PP3 ne peut être attribué qu'une seule fois pendant l'évaluation d'un variant, car des nombreux logiciels de prédiction utilisent des données similaires</p> <p>PP4 Phénotype ou histoire familiale spécifique en faveur de la pathologie associée au gène comprenant le variant</p> <p>PP5 Source documentée classant ce variant comme pathogène, dans la situation où les arguments permettant de définir la pathogénicité ne sont pas disponibles pour une ré-évaluation indépendante</p>

Argument de caractère bénin	Catégorie
Suffisant	BA1 Fréquence allélique > 5% dans les bases de données de populations contrôles
Fort	<p>BS1 Fréquence allélique trop importante par rapport à la fréquence de la pathologie</p> <p>BS2 Présence chez un individu sain d'un variant homozygote pour une maladie récessive, hétérozygote pour une maladie dominante ou hémizyote pour une maladie liée à X, si une pénétrance complète de cette maladie est attendue en bas âge</p> <p>BS3 Etudes fonctionnelles bien établies montrent un impact non délétère du variant</p> <p>BS4 Variant ne ségrégeant pas avec la pathologie chez des apparentés atteints</p> <p>Attention: L'existence de phénotopies peut mimer un défaut de ségrégation pour les maladies avec un phénotype commun (e.g. cancer, épilepsie). Pour certaines familles, plus d'un variant peut contribuer à une maladie autosomique dominante, produisant un effet de non-ségrégation</p>
Faible	<p>BP1 Variant faux-sens dans un gène où seuls les variants tronquants sont décrits comme associés à la pathologie</p> <p>BP2 Variant observé en trans avec un variant pathogène pour une maladie dominante à pénétrance complète; variant observé en cis avec un variant pathogène</p> <p>Remarque: cet item a été adapté dans les recommandations françaises avec un poids de l'argument laissé à l'appréciation du laboratoire</p>

Annexe 7 : exemple de compte-rendu d'analyse constitutionnelle positive des gènes BRCA1/2, adapté de (307)

Page 1 sur 3

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL



SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Nom, Prénom	[REDACTED]
Nom de naissance	[REDACTED]
Date de naissance	[REDACTED]
NIP Curie	[REDACTED]
N° Dossier Génétique	[REDACTED]

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Médecin prescripteur	: Dr CARRE-PIGEON Frédérique
Date du(des) prélèvement(s)	: 25/02/2016 et 25/02/2016
Date de réception du(des) prélèvement(s)	: 26/02/2016 et 26/02/2016
Nature du(des) prélèvement(s)	: Sang total et Salive Oragene
Matériel	: ADN génomique
N° de série	: 310 et TG1453 [REDACTED]

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievvet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Gène(s) étudié(s) :
BRCA1, BRCA2, PALB2

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

Résultats :

Présence de la mutation c.5266dup / p.(Gln1756Profs*74), à l'état hétérozygote, sur l'exon 20 (amplicon 20e) du gène BRCA1.

Aucune mutation délétère détectée sur les gènes BRCA2, PALB2.

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

Conclusion :

Par les stratégies actuelles d'analyse, il a été mis en évidence une mutation sur le gène BRCA1 qui génère une perte de fonction biologique de la protéine correspondante et peut donc être considérée comme délétère. La présence de cette mutation augmente le risque tumoral. Elle peut être utilisée comme base d'un test génétique chez les apparentés.

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

Gène(s) complémentaire(s) étudiés :

APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

Résultats complémentaires :

Aucune mutation délétère ponctuelle supplémentaire détectée sur les gènes APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11.

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

Conclusion complémentaire :

Par les stratégies actuelles d'analyse, aucune mutation délétère ponctuelle n'a pu être détectée sur les gènes complémentaires étudiés.

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Stratégie d'analyse :

- 1) Séquençage sur NextSeq (ILLUMINA®), enrichissement SureSelect QXT (AGILENT®)
 - 2) Vérifications par séquençage Sanger en Big Dye Terminator sur ABI 3500XL.
 - 3) Recherche de réarrangements de grande taille par analyse bio-informatique ou par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) sur ABI 3130XL (MRC Holland®) le cas échéant (les réarrangements de grande taille ne sont pas recherchés pour les gènes complémentaires).
 - 4) PCR long range ou RT - PCR encadrant la zone délétée le cas échéant.
 - 5) Analyse *in-silico* des modifications nucléotidiques identifiées (Alamut, Interactive Biosoftware®).
- La sensibilité des techniques utilisées est estimée à 95%.
- Seuls sont rapportés les variants nucléotidiques de classe 3 (signification inconnue), 4 (probablement causal) et 5 (causal) lors de l'analyse des gènes principaux (1ère page) et seuls les variants nucléotidiques de classe 5 (causal) pour les gènes complémentaires (2ème page) le cas échéant.
- Analyse bio-informatique des données effectuée à l'aide du pipeline BioInfo UGC v1.2. L'alignement des lectures est réalisé à l'aide de Bowtie2. La détection et l'annotation des variants est réalisée à l'aide de VarScan 2 et Annovar (variants ponctuels et de petite taille), Pindel (indels), Melt (insertions de séquences Alu) et DESeq (réarrangements de grande taille).

Couverture des gènes étudiés :

La couverture des gènes impliqués dans la pathologie est de 100% et 30X de profondeur minimum. Les autres gènes étudiés ont la couverture suivante : APC (100,00%), BMPR1A (100,00%), CDH1 (100,00%), MLH1 (100,00%), MSH2 (100,00%), MSH6 (100,00%), MUTYH (100,00%), PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10) (100,00%), PTEN (100,00%), SMAD4 (100,00%), STK11 (100,00%).

Séquence(s) de référence :

APC (NM_000038.5), BMPR1A (NM_004329.2), BRCA1 (NM_007294.3), BRCA2 (NM_000059.3), CDH1 (NM_004360.3), MLH1 (NM_000249.3), MSH2 (NM_000251.2), MSH6 (NM_000179.2), MUTYH (NM_001048171.1), PALB2 (NM_024675.3), PMS2 (NM_000535.5), PTEN (NM_000314.4), SMAD4 (NM_005359.3), STK11 (NM_000455.4).

Nomenclature selon les recommandations HGVS : le A de l'ATG initiateur de la traduction, a été choisi comme le n°1 de la référence.

Dr FIEVET A.

Compte rendu créé le 06/06/2016 09:58:01 - Imprimé le 06/06/2016

Page 1 sur 3 - Compte rendu n° [REDACTED]



Information sur l'analyse génétique tumorale

Nom :

Nom de naissance :

Prénom : né(e) le

Ce document vous a été remis par le médecin en charge du traitement de votre cancer du sein ou votre cancer de l'ovaire.

Afin de choisir le traitement le mieux adapté, votre médecin a besoin d'un maximum d'informations sur votre tumeur, notamment de certaines caractéristiques de ses gènes. Ainsi, des analyses génétiques vont être réalisées à partir du tissu tumoral qui a été prélevé.

L'objectif est d'identifier une éventuelle altération génétique (encore appelée mutation) qui permettrait de personnaliser vos traitements.

Si une mutation est mise en évidence, elle pourrait être soit *constitutionnelle* (c'est-à-dire présente dans la tumeur mais aussi dans l'ensemble des cellules de votre corps), soit *acquise* (c'est-à-dire limitée à la tumeur).

Dans les deux cas, la présence d'une mutation peut avoir une incidence sur les choix de traitement de votre maladie.

Beaucoup des mutations trouvées dans les tumeurs sont *acquises*.

Mais si la mutation est *constitutionnelle*, et uniquement dans ce cas, elle pourrait concerner d'autres membres de votre famille. Il s'agirait d'un facteur de prédisposition génétique au cancer, dont le risque dépendrait du type d'anomalie identifiée.

Pour savoir si cette mutation identifiée sur le tissu tumoral est *constitutionnelle* ou *acquise*, des analyses génétiques complémentaires seraient nécessaires. Il vous serait alors recommandé de vous rendre en consultation de génétique pour les réaliser.

- J'ai été informée que des analyses génétiques allaient être réalisées sur le tissu tumoral qui m'a été prélevé, à la recherche d'altérations génétiques qui pourraient avoir une influence sur le choix des traitements de ma maladie.

- J'ai compris que si une altération était identifiée sur ces analyses tumorales, une consultation de génétique me sera recommandée afin de déterminer si cette altération est constitutionnelle ou acquise. Les enjeux de ces analyses complémentaires tant pour moi que pour ma famille seront précisés au cours de cette consultation.

Fait à : Le :

Signature du patient :

- Selon votre situation personnelle ou familiale il est possible qu'une consultation de génétique vous ait déjà été recommandée ou ait déjà été réalisée

- Si vous avez des questions concernant ces analyses, vous pouvez joindre le Service d'Oncogénétique Clinique – DASC au **04 91 22 38 36** ou la Conseillère en génétique **04 91 22 36 17**

(Document signé en un exemplaire scanné dans le dossier médical de l'hôpital puis remis au patient)

BRCA1, BRCA2, prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire

Environ 5% des cas de cancer du sein et 15% des cas de cancer de l'ovaire sont liés à une mutation génétique constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces mutations correspondent à des facteurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire. Elles sont le plus souvent héritées d'un parent et peuvent être transmises à la descendance.

De nouveaux médicaments ont été développés pour le traitement du cancer de l'ovaire ou du cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Une étude tumorale de ces deux gènes vous est donc proposée pour déterminer quels traitements seraient les plus adaptés à votre situation.

-Si une mutation de l'un de ces deux gènes était identifiée dans votre tumeur, une consultation de génétique vous sera alors proposée afin de savoir si cette mutation tumorale est la conséquence d'une prédisposition génétique au cancer.

Un nouveau test génétique, réalisé à partir d'une prise de sang et/ou d'un frottis buccal, vous serait alors proposé pour le déterminer.

Savoir si votre cancer est lié à une prédisposition génétique est très important car dans ce cas :

1. Des mesures particulières de surveillance et de prévention vous seraient proposées à l'issue des traitements.

2. Des tests génétiques pourraient également être réalisés dans votre famille. Tous vos apparentés ne seraient pas forcément concernés par ce risque. Il faudrait alors leur en parler et les informer de la possibilité de faire à leur tour le test génétique. Leur suivi serait adapté en fonction du résultat :

Les personnes porteuses de la mutation ne développeraient pas forcément un cancer, mais elles se verraient proposer des mesures de surveillance adaptées à leur situation.

Les personnes qui ne seraient pas porteuses de la mutation n'auraient pas plus de risque qu'une personne de la population générale et seraient surveillées selon les recommandations habituelles.

-Si l'analyse tumorale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ne trouvait pas de mutation génétique, la consultation de génétique ne serait pas nécessaire, sauf situation particulière, selon votre histoire familiale ou votre âge.

Si vous avez des questions sur ce document, n'hésitez pas à demander à votre médecin de vous mettre en relation avec l'équipe d'oncogénétique à laquelle il est rattaché.

CHU DE MONTPELLIER - Pôle Biologie Pathologie

ATTESTATION DE CONSULTATION DU MEDECIN

Date : []/[]/[] Nom et signature : Pr. PUJOL Pascal.....

Je certifie avoir informé le (ou la) patient(e) sus nommé(e) ou son représentant légal sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la diagnostiquer, les possibilités de prévention et de traitement, le stockage de son prélèvement, le traitement informatisé des données collectées, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) ou de sa tutelle dans les conditions prévues par le code de la santé publique (articles R1131-4 et 5).

CONSENTEMENT

pour l'examen des caractéristiques GENETIQUES d'une personne, la conservation des échantillons dans une banque d'ADN ou centre de ressources biologiques et l'informatisation des données collectées

Etiquette patient

Date []/[]/[]

- Patient : Signature :
- Représentant (s) légal(aux) (si patient mineur ou sous tutelle)
- Père : Signature :
- Mère : Signature :
- Autre : Signature :

1. Examen des caractéristiques génétiques

Je certifie être affilié à un régime de sécurité sociale française ou bénéficiaire d'un tel régime. Oui Non

Je reconnais avoir reçu du Pr Pascal PUJOL..... ou du conseiller génétique

sous sa responsabilité, l'ensemble des informations permettant la compréhension des examens génétiques et leur finalité qui seront réalisés sur :

- (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur moi-même
- (des) prélèvement(s) pratiqué(s) sur le patient dont je suis le représentant légal

pour : préciser obligatoirement le nom de la pathologie ou l'indication de l'examen réalisé et sa nature

Recherche de prédisposition héréditaire aux cancers

Mes/ses résultats :

Je souhaite être informé du résultat de l'examen réalisé

- en lien direct avec ma/sa maladie Oui Non
- sans lien direct avec ma/sa pathologie mais pouvant avoir un impact sur ma/sa santé ou celle de mes apparentés. Oui Non

Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit.

Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaire le cas échéant.

J'autorise, dans le respect du secret médical et en fonction de l'évolution des connaissances, la transmission des informations de mon/son dossier médical nécessaires aux médecins concernés par cet examen des caractéristiques génétiques.

Oui Non

Parentèle :

J'ai compris que si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information au reste de ma/sa famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :

- assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille.
- autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille.

2. Conservation des échantillons dans une banque d'ADN ou un centre de ressources biologiques

J'autorise la conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvement et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations sans que l'on me recontacte

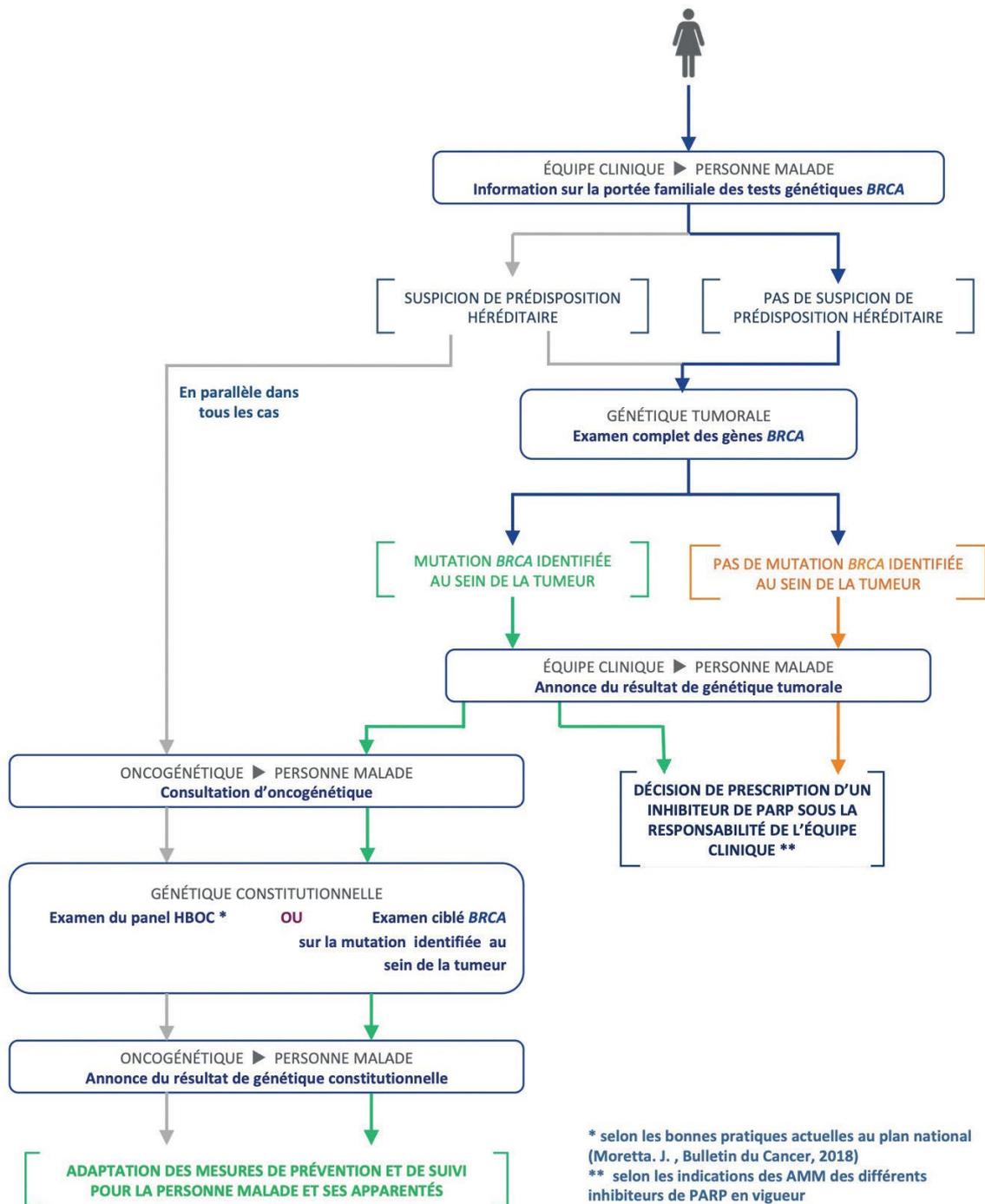
- dans le cadre de cette même démarche diagnostique, Oui Non
- dans le cadre la recherche scientifique sur une partie de mon/son prélèvement non utilisé pour le diagnostic. Oui Non

3. Informatisation des données collectées :

J'autorise le traitement informatisé des données collectées à l'occasion de cet examen : Oui Non

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je pourrai exercer par courrier ou email mes droits d'accès, de rectification et d'opposition, d'effacement et de portabilité auprès du médecin en charge de mon dossier médical.

Annexe 10 : parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA1/2 constitutionnelle et/ou tumorale (185)



*Université Grenoble Alpes
UFR de Pharmacie de Grenoble*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

M. Mathieu GONTARD

QUELLES ÉVOLUTIONS DES PRATIQUES ONCOGÉNÉTIQUES À LA SUITE DE L'ÉLARGISSEMENT DES INDICATIONS D'ANALYSES *BRCA1/2* CONSTITUTIONNELLES À VISÉE THÉRAPEUTIQUE ?

RÉSUMÉ : Initialement utilisée dans le champ de la prévention, la recherche de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles est devenue un enjeu majeur pour la prise de décision thérapeutique dans plusieurs cancers. Les révolutions technologiques des dernières années ont permis d'améliorer leur détection et de réduire les délais de rendu de résultats. Mais l'élargissement des indications d'analyses à visée thérapeutique a rendu nécessaire la mise en place de nouveaux parcours d'oncogénétique afin de garantir des conditions de prise en charge compatibles avec les besoins des patients.

Des solutions adaptées aux enjeux et aux moyens locaux ont été implémentées, accompagnées par la profession de conseillers en génétique qui est devenue un pilier de la prise en charge oncogénétique au cours des dernières années. La mise en place de ces alternatives organisationnelles s'est accompagnée d'un renforcement de la collaboration entre cliniciens et équipes d'oncogénétique, ainsi qu'entre les laboratoires de génétique somatique et ceux de génétique constitutionnelle. Ces collaborations sont particulièrement importantes à l'heure où un nombre croissant d'indications d'inhibiteurs de PARP ne nécessitent plus l'identification de mutations *BRCA1/2* constitutionnelles pour être prescrits, afin que les patients porteurs de telles mutations et leurs apparentés puissent être identifiés et accompagnés.

À l'avenir, l'élargissement des indications de recherches de mutations constitutionnelles des gènes *BRCA1/2* ou d'autres gènes de prédisposition au cancer nécessitera sans doute de nouvelles évolutions des parcours d'oncogénétique. Une attention particulière devra être apportée afin que ces analyses continuent d'être proposées d'une façon qui respecte l'autonomie des individus, leur consentement éclairé et qui évite toute dérive eugénique contraire à l'éthique.

MOTS CLÉS : *BRCA1/2*, diagnostic, oncogénétique, médecine personnalisée, inhibiteur de PARP

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE