

Elisabeth LUPORSI<sup>1</sup>, Amandine CADENES<sup>1,2</sup>, Myriam BRONNER<sup>2</sup>, Myriam GARDNER<sup>3</sup>, Dominique SPAETH<sup>4</sup>, Hélène DE ROMEMONT<sup>2</sup>, Dominique SAINT DIZIER<sup>1</sup>, Ludovic MANSUY<sup>1</sup>, Philippe JONVEAUX<sup>2</sup>

1 : Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin, Avenue de Bourgogne 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France  
2 : Laboratoire de Génétique, CHRU de Brabois, Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France  
3. Hôpital Clinique Claude Bernard, 97 Rue Claude Bernard, 57070 Metz, France  
4. Centre d'Oncologie de Gentilly, 2 Rue Marie Marvingt, 54100 Nancy, France

## Contexte

Environ 10% des cas de cancers du sein (KS) sont liés à des causes génétiques. Des critères ont ainsi été définis au niveau national pour permettre de sélectionner, lors d'une consultation d'oncogénétique, les patientes (P) chez lesquelles une analyse génétique est indiquée. Ces derniers peuvent être personnels et/ou familiaux (critères de Manchester et d'Eisinger). L'analyse génétique porte actuellement sur la recherche de mutations (M) de 2 gènes : *BRCA1* et *BRCA2*. En France, une M des gènes *BRCA* est identifiée dans 10 à 15% des familles étudiées. Or, de récentes études ont montré que dans plus de 50 % des cas, les gènes mutés responsables de la prédisposition sont des gènes autres que *BRCA* (*Chek2*, *PalB2*, *RAD51C*,...), tous ces gènes n'étant pas encore identifiés. Le pourcentage de mutations dans chacun de ces gènes est trop faible (le plus souvent <1%) (2) pour qu'ils soient testés séparément d'où l'intérêt des panels de gènes.

## Objectifs

L'objectif de notre étude est de rapporter les résultats des recherches de M *BRCA* dans 3 sous-groupes de P atteintes de KS et présentant a priori un très haut risque d'être mutées et de définir les objectifs attendus du futur panel de gènes.

## Méthodes

Nous avons repris les dossiers de toutes les P ayant consulté en oncogénétique à Nancy entre 2012 et 2014 et ayant bénéficié d'une recherche de mutation *BRCA*. Nous avons sélectionné les P ayant présenté un KS unilatéral ≤40 ans (290P), un KS bilatéral dont le 1<sup>er</sup> ≤50 ans (98P) et au moins un KS associé à un cancer de l'ovaire (KOv) (22P). La recherche de mutation *BRCA* a été effectuée au laboratoire de génétique du CHU de Nancy par HRM/séquençage ou NGS pour les analyses effectuées après juillet 2014.

## Résultats

Le taux moyen de M *BRCA* dans notre cohorte est de 18,5%.

Nbr patientes	Mutations <i>BRCA</i>	NI	VSI
410	<b>76 (18,5%)</b>	293 (71,6%)	41 (10%)
<b>Cohorte totale</b>			

Le plus faible taux (15,5%) est retrouvé chez les P ayant présenté un KS ≤40a et le plus élevé apparait chez les P ayant présenté un KS et un KO et chez les P ayant présenté un KS bilatéral ≤40a (respectivement 36,4% et 35,7%) (p<0.01).

Aucune mutation *BRCA* n'a été identifiée chez les 11 P ayant eu un KS ≤25a.

KS unilatéral	Nbr patientes	Mutations <i>BRCA</i>	NI	VSI
KS ≤25 ans	11	<b>0 (0%)</b>	9 (81,8%)	2 (18,2%)
KS ≤40 ans	290	<b>45 (15,5%)</b>	213 (73,4%)	32 (11%)

KS + KOv	Nbr patientes	Mutations <i>BRCA</i>	NI	VSI
KS unilatéral + KOv	18	5 (27,8%)	13 (72,2%)	0 (0%)
KS bilatéral + KOv	4	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>8 (36,4%)</b>	14 (63,6%)	0 (0%)

KS bilatéral	Nbr patientes	Mutations <i>BRCA</i>	NI	VSI
KS bilat ≤40 ans	14	<b>5 (35,7%)</b>	7 (50%)	2 (14,3%)
KS bilat ≤50 ans	57	16 (28%)	35 (61,5%)	6 (10,5%)

## Discussion

Le pourcentage de P porteuses de M *BRCA* reste faible, même chez les P à risque maximal de M. L'approche par panel permettrait d'augmenter le taux de détection de P prédisposées génétiquement aux KS de plus de 40% en gardant les mêmes critères de sélection (1, 2)

## Conclusions

L'utilisation du panel en routine paraît ainsi très prometteuse, mais l'interprétation des résultats reste problématique dans l'état actuel des connaissances. Le risque relatif de KS lié aux mutations de certains gènes reste inconnu, de même que le risque de prédisposition à d'autres types de cancers. De plus, l'étude de ces gènes étant très récente, le taux de variants est extrêmement élevé (~40% (1)) alors qu'il est inférieur à 10% pour *BRCA*. Ainsi, des recommandations de suivi, nationales et pluridisciplinaires, doivent être définies pour les P porteuses avant de pouvoir utiliser des résultats de ces panels de gènes en diagnostic de routine.

## Bibliographie :

1. Tung N, Battelli C, Allen B et al (2015) Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for *BRCA1* and *BRCA2* testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 121(1):25-33
2. Schroeder C, Faust U, Sturm M et al (2015) HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers. *Breast Cancer Res Treat* 152(1):129-36