

CANCER DU SEIN : quand recourir au test génétique ?

HANACHI S^(1,2), SIFI K^(1,2), ABADI N^(1,2).

1) Laboratoire de Biochimie CHU Constantine.

2) Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire, Faculté de Médecine, Université Salah Bounider, Constantine 3.

RÉSUMÉ :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde. Il est généralement sporadique ; mais, 5 à 10% présentent une composante héréditaire familiale à transmission autosomale dominante. Plusieurs gènes de prédisposition ont été suggérés, des gènes majeurs tels que les gènes BRCA1, BRCA2 et PALB2 et d'autres dits mineurs, impliqués plus faiblement dans la survenue du cancer du sein, tels que les gènes TP53, PTEN, CDHI, STK11... L'indication des tests génétiques de prédisposition au cancer du sein repose sur l'analyse de l'histoire personnelle et familiale d'une femme à risque. Un score d'identification des familles pouvant justifier une consultation d'oncogénétique, a été établi et des critères spécifiques pour proposer un test génétique ont été retenus. La première recherche de mutations en cause est mise en œuvre chez la patiente cas index. Le dépistage des apparentés est effectué après identification de la mutation et sera ciblé sur l'altération identifiée. Ce test permet d'identifier les personnes prédisposées et de leur recommander un suivi adapté.

Mots clés : Prédisposition génétique, Cancer du sein, BRCA1, BRCA2, PALB2, Tests génétiques.

ABSTRACT: BREAST CANCER: when to use genetic testing?

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. It is generally sporadic; however, 5 to 10% have a familial hereditary component with autosomal dominant transmission. Several predisposition genes have been suggested, major genes such as the BRCA1, BRCA2 and PALB2 genes and other so-called minor genes, involved more weakly in the occurrence of breast cancer, such as the TP53, PTEN, CDHI, STK11 genes, etc. The indication for genetic tests for predisposition to breast cancer is based on an analysis of the personal and family history of a woman at risk. A family identification score that can justify a consultation in oncogenetics has been established and specific criteria for proposing a genetic test have been retained. The first search for mutations is implemented in an index case patient. Related party screening is carried out after identification of the mutation and will be targeted on the identified alteration. This test identifies the predisposed people and recommends appropriate follow-up.

Key words: Genetic predisposition, Breast cancer, BRCA1, BRCA2, PALB2, Genetic tests.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde [1]. En effet, en 2012, il a été diagnostiqué 1.7 millions de cas. C'était le cancer le plus fréquemment constaté dans 140 des 180 pays couverts par globocan (OMS). Il représente la principale cause de décès par cancer chez les femmes (52200 décès) et 6.3 million de femmes vivent avec ce cancer dans le monde [2].

En 2018, 2.08 millions nouveaux cas ont été estimés dans le monde. Les taux d'incidence les plus élevés ont été observés dans les pays développés. La mortalité, a été estimée à 626 000 décès. Les taux de mortalité étaient plus élevés dans les pays les moins développés [3].

En Algérie, le cancer du sein est en forte progression. Il prend des proportions épidémiques inquiétantes, selon lesquels environ 3500 femmes décèdent par an et 7500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année [4]. Ce cancer est quasi-exclusif de la femme ; cependant, il existe aussi chez l'homme. En effet, seulement 1% de l'ensemble des cancers du sein surviennent chez l'homme [5].

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est généralement sporadique apparaissant en l'absence de tout contexte héréditaire. Son développement est favorisé par des facteurs cancérigènes environnementaux (tabac, alcool, produits chimiques, virus, radiations, etc.) agissant sur différents mécanismes moléculaires mais 5 à 10% présentent une composante héréditaire familiale à transmission autosomale dominante [6], associé à un risque cumulé de cancer du sein de 67 % à l'âge de 70 ans, soit un risque multiplié par 10 par rapport à celui de la population générale [6,7]. Ce cancer peut se manifester seul ou en association avec d'autres maladies. Notamment avec le cancer de l'ovaire [8].

Plusieurs gènes de prédisposition ont été suggérés [9-11]. Le clonage positionnel a permis d'identifier deux gènes majeurs impliqués dans la prédisposition génétique au cancer du sein : les gènes BRCA1 [12] et BRCA2 [13, 14]. Leur fonction principale est de préserver la structure chromosomique via leur implication dans les processus de réparation de l'ADN et la recombinaison, le contrôle du cycle cellulaire et la transcription d'autres gènes [15]. En effet, la protéine BRCA1 d'environ 220 kDa et 1863 acides aminés, est une protéine clé dans la détection de différentes lésions de l'ADN : cassures simples et double-brin, anomalies nucléotidiques... BRCA1 a également un rôle dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation et dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites comme RAD51 (protéine clé de la réparation des cassures double-brin par recombinaison homologue) [16]. La protéine BRCA2 apparaît avoir un rôle plus spécifique dans la recombinaison homologue. En effet, cette macromolécule de 384 kDa et 3 418 acides aminés, semble contrôler la localisation de RAD51 sur les sites de cassure double-brin de l'ADN. Ces deux gènes sont responsables de 3 à 4 % des cancers du sein [17].

Les femmes porteuses de mutations du gène BRCA1 développent des cancers du sein à un âge plus précoce que dans la population générale [18]. Les tumeurs de ces patientes sont majoritairement des carcinomes canaux infiltrants, de haut grade, avec un important infiltrat lymphocytaire et des foyers de nécrose. Plus de 80 % de ces tumeurs sont de phénotype triple-négatif (n'exprimant ni récepteurs des œstrogènes ni récepteur de la progestérone et ne présentant pas d'amplification du récepteur Her2-neu [ou ErbB-2, human epidermal growth factor receptor 2]) [19].

Les tumeurs des patientes présentant des mutations de BRCA2 sont hétérogènes, sans type histologique prédominant et ressemblent aux tumeurs du sein sporadiques. Elles expriment les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans 60 % des cas [20].

Récemment, de nouveaux gènes de susceptibilité, dont PALB2, ont été identifiés. Ce gène est associé à un risque plus élevé de cancer triple négatif et à un pronostic plus sombre [21]. Tout comme BRCA1 et BRCA2, PALB2 est un gène suppresseur de tumeur [22].

Les études estimant le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations du gène PALB2 rapportent un risque très élevé voisin de celui observé chez les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 [23-37].

LES GÈNES MAJEURS DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN

1. Le gène BRCA1 (BRCA1 Cancer 1)

Le gène BRCA1 est localisé sur le bras long du chromosome 17 dans la région q 21 (figure 1).

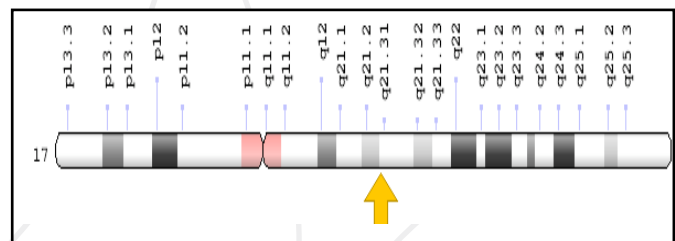


Figure 1. Localisation du gène BRCA1 [38].

C'est un gène de très grande taille recouvrant plus de 83 kb d'ADN génomique. Sa séquence codante est constituée de 23 exons. Il donne naissance à un ARN messager d'une longueur de 7,8 kb [12].

Un grand nombre de variants a été décrit dû à des phénomènes d'épissage alternatif :

- un transcrit ne contenant pas les exons 9 et 10 (BRCA1-D9, 10);
- un transcrit ne contenant pas la majorité de l'exon 11 correspondant à plus de 50 % de la séquence codante, (BRCA1-D11b), donnant une protéine de 90kD localisée dans le cytoplasme [12,39];
- un transcrit combinant les deux épissages alternatifs cités ci-dessus (BRCA1-D9,10,11b);
- un transcrit ne contenant pas l'exon 5 [12,40].

BRCA1 est exprimé dans de nombreux tissus (sein, ovaire, testicule, rate, thymus) [41].

2. Le gène BRCA2 (BRCA2 Cancer 2)

Un deuxième gène de prédisposition, appelé BRCA2 a été localisé sur le chromosome 13q12 et cloné en 1995 [13]. Il présente certaines similarités avec BRCA1 (la taille, la structure, l'expression tissulaire) (figure 2).

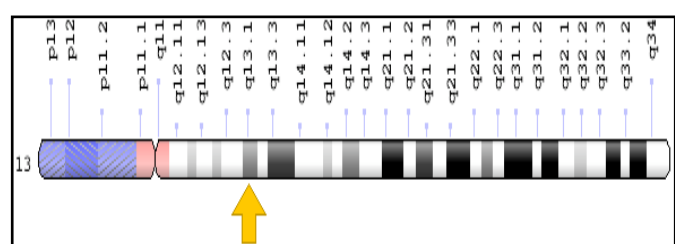


Figure 2. Localisation du gène BRCA2 [38].

Il s'agit d'un très grand gène comprenant 27 exons codant et dont les exons 11, 10 et 27 étant de grande taille avec des séquences codantes représentant 10,2 kb sur un total de 86 kb. Il est exprimé dans les mêmes tissus que BRCA1 [14].

3. Le gène PALB2 (Partner and localizer of BRCA2)

Le gène PALB2 est situé sur le chromosome 16 (figure 3) et comprend 13 exons. Sa séquence est étalée sur 38.14 Kb d'ADN génomique environ. Il constitue avec BRCA2 un médiateur de la recombinaison homologue, il est impliqué dans les mécanismes de réparation de l'ADN et à la suppression des tumeurs [42, 43].

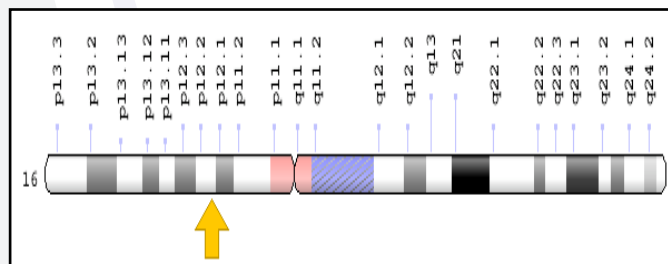


Figure 3. Localisation du gène PALB2 [38].

Les patientes mutées dans le gène PALB2 présentaient surtout des tumeurs du sein de phénotype triple-négatif, et leur survie à 10 ans était significativement plus basse que celle des patientes mutées dans le gène BRCA1 et les témoins [44].

L'analyse du gène PALB2 est systématiquement réalisée lorsque le contexte personnel ou familial est évocateur d'un syndrome dit HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) chez les femmes cas-index (atteintes de cancer) [18].

LES GÈNES MINEURS DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN

Il existe d'autres gènes, dits mineurs, qui sont impliqués mais plus faiblement dans la survenue du cancer du sein, tels que les gènes p53, PTEN, CDH1.

1. Le gène PTEN (phosphatase and tensin homolog)

C'est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10, en 10 q 23.3 [45]. Il code une phosphatase antagoniste de la PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) impliquée dans le contrôle négatif du signal mitotique et dans la cohésion intracellulaire. Un dysfonctionnement de PTEN empêche l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose et conduit à une survie anormale des cellules [46].

Le gène PTEN est responsable de la maladie de Cowden ou Hamartomatose multiple, qui est un syndrome héréditaire rare à transmission autosomique dominante [47], caractérisé principalement par des hamartomes de la peau, de la cavité buccale, du colon, de l'intestin, du sein et de la thyroïde [41]. Selon l'expertise d'Unicancer, le niveau de risque de cancer du sein des femmes porteuses d'une mutation du gène PTEN est considéré comme « très élevé » et les tests génétiques chez les apparentés peuvent être mis en œuvre [18].

2. Le gène TP53 (tumor protein 53)

C'est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans le développement de nombreux cancers et joue un rôle majeur dans la réponse au stress. La protéine TP53 est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire [48]. Une mutation constitutionnelle du gène TP53 est responsable du syndrome de Li Fraumeni [16, 49-51].

3. Le gène CDH1

Le gène CDH1 (cadherin 1) est un gène suppresseur de tumeurs situé sur le bras long du chromosome 16, en position q 22.1 [38]. Il code pour la E-cadhérine, une protéine impliquée dans l'adhérence des cellules épithéliales. Le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations de ce gène est élevé, similaire à celui des gènes BRCA1 ou BRCA2 [52, 53].

4. Le gène STK11 (sérine/thréonine kinase 11)

C'est un gène suppresseur de tumeurs situé sur le chromosome 19, en 19p13.3 [54]. Il code pour une kinase dont les protéines cibles ne sont pas encore connues. Il participe à la signalisation et à l'apoptose, et régule la voie mTOR (mammalian target of rapamycin). Les mutations germinales de STK11 sont à l'origine du syndrome de Peutz-Jeghers transmis selon le mode autosomique dominant. Les patientes présentant une mutation ont un risque élevé de cancer colorectal, du sein, de l'intestin grêle, du pancréas, de l'estomac et de l'ovaire [55].

5. Le gène CHEK2 (checkpoint kinase 2)

C'est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 22 [56] en position q12.1 [38]. Il code une sérine-thréonine kinase impliquée dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN et dans la transduction des signaux induisant cette réparation [57,58]. Cette kinase phosphoryle également BRCA1, facilitant son rôle dans la réparation de l'ADN [59]. Les mutations de ce gène causent des cancers souvent bilatéraux, récidivants et de mauvais pronostic [60, 61].

6. Le gène ATM (ATM sérine/thréonine kinase)

Il est situé sur le chromosome 11. Il code pour une protéine kinase, impliquée dans la détection des cassures double-brin de l'ADN, dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la mobilisation de protéines de réparation [62]. L'altération de ce gène est à l'origine de l'ataxie-télangiectasie (AT) qui est une pathologie héréditaire, transmise selon un mode récessif, associant une dégénérescence cérébelleuse, un déficit immunitaire, une hypersensibilité aux radiations ionisantes et une prédisposition aux tumeurs, en particulier hématologiques, apparaissant souvent dès l'enfance [16]. Les femmes ont, en particulier, un risque de cancer du sein multiplié par 3 [63] (figure 4).

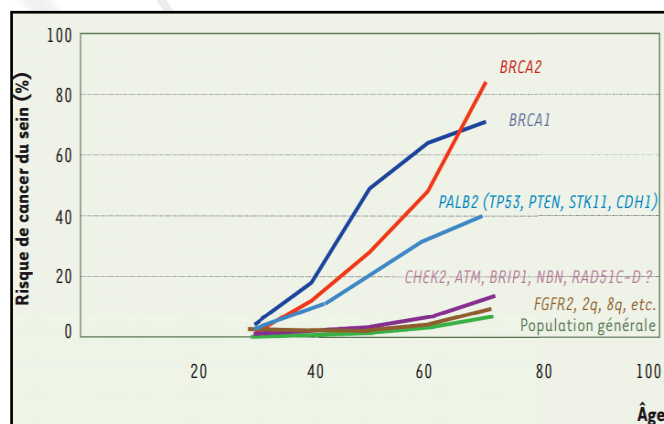


Figure 4. Risque de cancer du sein selon les gènes présentant une mutation et l'âge de la patiente [18].

LES TESTS GÉNÉTIQUES DE DÉPISTAGE D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

Les gènes de prédispositions augmentent considérablement le risque de cancers, plus précoces et souvent plus agressifs, dans les familles touchées. Les indications de tests génétiques de prédisposition au cancer du sein reposent sur l'analyse de l'histoire

personnelle et familiale d'une femme à risque [16]. Le dépistage de ces prédispositions génétiques doit être assuré dans le cadre d'un conseil génétique qui va évaluer un risque individuel à partir d'une histoire familiale. Par une approche familiale de génétique formelle, il va repérer les familles avec une forte aggrégation de cancers, éventuellement évocatrice d'un syndrome de prédisposition héréditaire [18]. Le recours à ce conseil génétique se fait en présence de :

- plusieurs cas de cancers du sein chez des parents de premier ou de deuxième degré dans la même branche parentale ; qu'il s'agisse du côté paternel ou maternel ;
- la précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins) ;
- la bilatéralité ou multifocalité de l'atteinte mammaire ;
- la présence de cancer(s) de l'ovaire ;
- l'observation éventuelle de cancer(s) du sein chez l'homme [64].

Un score d'identification des familles pouvant justifier une consultation d'oncogénétique, de calcul simple a été établi, c'est le « score d'Eisinger » (tableau I) [65].

Tableau I. Score d'Eisinger.

Situation	Poids
Mutation Constitutionnelle délétère BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 40 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 50 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	4

Le score retenu est le plus élevé

- 5 et plus : excellente indication de consultation ;
- 3 et 4 : indication possible ;
- 2 et moins : utilité médicale faible.

Des critères spécifiques pour proposer un test génétique ont été également retenus par l'INCa (Institut national français du cancer) (Tableau II).

Tableau II. Critères d'indication au test génétique constitutionnel [18].

Critères familiaux
<i>Selon l'expertise de 1998 mise à jour en 2004 [66]:</i> • Au moins trois cas de cancers du sein diagnostiqués chez les apparentés au premier ou au second degré, appartenant à une même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic). • Deux cas de cancers diagnostiqués chez les apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme, si : – un cancer du sein avant 40 ans ou un cancer du sein bilatéral, – un cancer du sein chez l'homme, – un cancer du sein et un cancer de l'ovaire (quel que soit l'âge), – deux cancers de l'ovaire (quel que soit l'âge). <i>Ces critères sont actuellement étendus aux situations suivantes :</i> • Au moins deux cas de cancer du sein ou de l'ovaire et au moins un cancer du pancréas chez des apparentés au premier degré ou au second degré, appartenant à une même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic).
Critères individuels
• un cancer du sein infiltrant isolé avant 36 ans, • un cancer du sein et un cancer de l'ovaire chez la même femme (quel que soit l'âge), • un cancer du sein triple négatif ou médullaire avant 51 ans, • un cancer du sein chez l'homme (quel que soit l'âge), • un cancer de l'ovaire ou tubaire avant 70 ans (non mucineux) et sans limite d'âge en cas d'histologie « cancer séreux haut grade ».

La lourdeur des investigations, la signification limitée d'un résultat négatif à l'issue d'une première étude familiale (car n'éliminant pas la présence d'un facteur génétique de prédisposition) conduisent à distinguer deux types de tests génétiques :

- celui qui est réalisé pour la première fois dans la famille et qui a pour objectif de repérer l'altération génétique responsable ;
- celui qui est proposé aux apparentés après qu'une mutation ait été identifiée dans la famille [16].

la première recherche de ou des mutation (s) en cause est mise en œuvre chez la personne cas index, compte tenu de son histoire personnelle (atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire) et de sa position sur l'arbre généalogique. La grande diversité de ces mutations et leur distribution le long de ces gènes rendent difficile la recherche initiale de la mutation dans une famille donnée [18].

Le second test, effectué après identification de la mutation du cas index, chez les apparentés indemnes, est simple, ciblé sur l'altération identifiée. Ce test permet d'identifier les personnes prédisposées et de leur recommander un suivi adapté. Si l'altération identifiée dans la famille n'est pas détectée, cela élimine quasiment un diagnostic de prédisposition génétique et permet de rassurer celles qui ne sont pas porteuses de l'altération génétique. L'absence de détection de mutation n'élimine pas l'hypothèse d'une prédisposition héréditaire [17].

CONDUITE À TENIR LORSQU'UNE MUTATION SUR LES GÈNES MAJEURS DE PRÉDISPOSITION EST IDENTIFIÉE

En présence d'une mutation BRCA1/2, la surveillance doit débuter très tôt. Cette surveillance comporte un examen clinique des seins bisannuel dès l'âge de 20 ans, une imagerie mammaire annuelle par IRM (imagerie par résonance magnétique), 5 à 10 ans avant l'âge au diagnostic de cancer du sein le plus précoce dans la famille, et pas plus tard que 30 ans (jusqu'à 65 ans). Elle sera complétée par une mammographie, une surveillance gynécologique annuelle (dès l'âge de 35 ans) avec, au moindre doute, une échographie pelvienne.

Pour les mutations affectant BRCA1 (dès 40-41 ans) et BRCA2 (dès 45-47 ans), une annexeomie bilatérale est préconisée à titre de chirurgie de réduction du risque.

Chez les hommes porteurs d'une mutation du gène BRCA2, une surveillance de la prostate est recommandée dès l'âge de 45 ans, avec une imagerie par IRM tous les 2 ans [67].

Selon les recommandations de l'INCa, une mastectomie bilatérale prophylactique de réduction du risque peut être proposée aux patientes présentant une mutation, dès l'âge de 30 ans. Elle permet de réduire le risque de cancer du sein. Cependant, aucune amélioration significative de la survie globale des patientes après cette mastectomie prophylactique n'a été prouvée [68-70]. Sur le plan ovarien, une annexeomie bilatérale de réduction du risque est fortement recommandée dès l'âge de 40 ans pour les patientes présentant une mutation du gène BRCA1 et entre 45 et 47 ans, pour celles présentant une mutation du gène BRCA2. L'âge auquel est pratiquée l'intervention pourrait être retardé à 50 ans en l'absence d'antécédent familial de cancer de l'ovaire ou en fonction de la localisation de la mutation délétère (le risque varie selon la localisation de la mutation sur le gène BRCA2, il est majeur pour celles présentes dans la région OCCR (ovarian cancer cluster region)) [71]. Cette chirurgie prophylactique réduirait de 80 % le risque de cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine [72]. Elle réduirait également le risque de cancer du sein de 37 % chez les patientes présentant une mutation du gène BRCA1, et de 64 % chez celles présentant une mutation de BRCA2. BRCA2 [73].

La prise en charge des femmes reconnues porteuses d'une mutation du gène PALB2 associe l'IRM mammaire annuelle couplée à une mammographie (incidence oblique externe) et/ou une échographie mammaire entre 30 et 65 ans (âge de début 30 ans sauf situations particulières); puis à partir de 65 ans, une mammographie double incidence et/ou une échographie mammaire annuelles à vie. La mastectomie prophylactique bilatérale est une alternative au dépistage (Recommandations INCa 2017) [74].

CONCLUSION

Compte tenu de la gravité des pathologies cancéreuses et de la complexité de leur prise en charge. Le recours aux tests génétiques de prédisposition aux cancers offrira l'avantage de rassurer les sujets non porteurs, de leur éviter une prise en charge excessive inutile et d'anticiper et améliorer la surveillance et la prise en charge des personnes à risque surtout avec l'arrivée des thérapies ciblées.

DATE D'ENVOI DE L'ARTICLE : 24/02/2020.

DATE D'ACCEPTATION : 05/03/2020.

DATE DE PUBLICATION : 22/06/2020.

RÉFÉRENCES

1. **Organisation Mondiale de la Sante.** Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie. 2019.
2. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, & al.** GLOBOCAN 2012, version 1.0. Cancer incidence and mortality worldwide : IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
3. **Globocan 2018 v1.0 Disponible sur :** <http://globocan.iarc.fr>.
4. **Hamdi-Cherif. M et al.** Le cancer à Sétif, Algérie, 1986–2010. J. Afr. Cancer Afr. Août 2014; 6,3: 166-173.
5. **Levi F, La Vecchia C., Shüler G., Bopp M, Tschopp A.** Survenue du cancer du sein, situation actuelle et évolution. Connaître et agir, Cancer du sein - Ligue Suisse Contre le Cancer.
6. **Newman B, Mu Hua, Lesley M.** Frequency of Breast Cancer Attributable to BRCA1 in a Population-Based Series of American Women. JAMA. 1998; 279, 12: 915-921.
7. **Claus EB, Risch N, Thompson WD.** Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet. 1991; 48: 232-42.
8. **Schildkraut JM, Risch N, Thompson WD.** Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. Am J Hum Genet. 1989; 45: 521-529.
9. **Sobol H, Mazoyer S, Narod S et al.** Genetic heterogeneity of early onset familial breast cancer. Hum Genet. 1992 89: 381-383.
10. **Rebbeck T, Couch F, Kant J & al.** Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer: role of BRCA1 and BRCA2. Am J Hum Genet. 1996; 59: 547-553.
11. **Bishop D.** BRCA1, BRCA2, BRCA3, a myriad of breast cancer genes. Europe Cancer. 1994; 30A: 1738-1739.
12. **Miki Y, Swensen L, Shattuck-Eidens D & al.** A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994; 266: 66-71.
13. **Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N.** Identification of the breast cancer gene BRCA2. Nature. 1995; 378: 789-791.
14. **Tagvitian S, Simard J, Rommens J & al.** The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature Genet. 1996; 12: 333-337.
15. **Venkitaraman AR.** Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell. 2002; 2: 171-82.
16. **Stoppa-Lyonnet D, Gauthier-Villars M, Coupier I, This P, Andrieu N.** Prédisposition génétique au cancer du sein : quels gènes et quelles valeurs de risque tumoral ? 27^e journées de la SFSPM, Deauville, novembre 2005.
17. **Chompret A.** Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Avril 2003; 32, 2: 101-119.
18. **Cohen-Haguenauer O.** Prédisposition héréditaire au cancer du sein (1). Med Sci (Paris). 2019; 35, 2: 138-151.
19. **Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD.** Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. Semin Surg Oncol. 2000; 18: 287-95.
20. **Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, & al.** The pathology of familial breast cancer: predictive value of immune-histochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol. 2002; 20: 2310-8.
21. **Piffer A, Luporsi E, Mathelin C.** PALB2, gène majeur de susceptibilité au cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. Novembre 2018; 46, 10-11: 701-705.
22. **Poppe B.** Découverte d'un nouveau gène de prédisposition au cancer du sein : PALB2. N Engl J Med. 2014; 371: 497-506.
23. **Antoniou AC, Foulkes WD, Tischkowitz M.** Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014; 371: 1651-2.
24. **Casadei S, Norquist BM, Walsh T, & al.** Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. Cancer Res. 2011 ; 71 : 2222-9.
25. **Tischkowitz M, Capanu M, Sabbaghian N, & al.** Rare germline mutations in PALB2 and breast cancer risk: a population-based study. Hum Mutat. 2012; 33: 674-80.
26. **Erkko H, Dowty JG, Nikkila J, & al.** Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. Clin Cancer Res. 2008; 14: 4667-71.
27. **Heikkinen T, Karkkainen H, Aaltonen K, & al.** The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. Clin Cancer Res. 2009; 15: 3214-22.
28. **Thompson ER, Rowley SM, Li N, & al.** Panel testing for familial breast cancer: calibrating the tension between research and clinical care. J Clin Oncol. 2016; 34: 1455-9.
29. **Couch FJ, Shimelis H, Hu C, & al.** Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. JAMA. Oncol. 2017; 3: 1190-6.
30. **Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, & al.** A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. Cancer. 2017; 123: 1721-30.
31. **Tung N, Battelli C, Allen B, & al.** Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. Cancer. 2015; 121: 25-33.
32. **Castera L, Krieger S, Rousselin A, & al.** Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. Eur J Hum Genet. 2014; 22: 1305-13.
33. **Southey MC, Teo ZL, Dowty JG, & al.** A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010; 12: R109.
34. **Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, & al.** PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. J Med Genet. 2016; 53: 800-11.

35. Ramus SJ, Song H, Dicks E, & al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107.
36. Rosenthal ET, Bernhisel R, Brown K, & al. Clinical testing with a panel of 25 genes associated with increased cancer risk results in a significant increase in clinically significant findings across a broad range of cancer histories. *Cancer Genet.* 2017; 218-219: 58-68.
37. Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, & al. Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1066-72.
38. Genetic Home Reference. December 2019.
39. Thakur S, Zhang HB, Peng Y, Le H, Carroll B, Ward T, & al. Localization of BRCA1 and a splice variant identifies the nuclear localization signal. *Mol Cell Biol.* 1997; 17 (1): 444-52.
40. Wilson CA, Payton MN, Elliott GS, Buaas FW, Cajulis EE, Grosshans D, & al. Differential subcellular localization, expression and biological toxicity of BRCA1 and the splice variant BRCA1-D11b. *Oncogene.* 1997; 14 (1): 1-16.
41. Leone M. Implication des mutations germinales des gènes BRCA1 et BRCA2 dans la survenue du cancer du sein précoce. Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes. Lyon 2006.
42. Buisson R, Dion-Cote AM, Coulombe Y, & al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol.* 2010; 17: 1247-54.
43. Buisson R, Niraj J, Pauty J, & al. Breast cancer proteins PALB2 and BRCA2 stimulate polymerase η in recombination-associated DNA synthesis at blocked replication forks. *Cell Rep.* 2014; 6: 553-64.
44. Cybulski C, Kluzniak W, Huzarski T, & al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 638-44.
45. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, & al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet.* 1996; 13 : 114-6.
46. Hopkins BD, Parsons RE. Molecular pathways: intercellular PTEN and the potential of PTEN restoration therapy. *Clin Cancer Res.* 2014 ; 20 : 5379-83.
47. Longy M. Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach. *Bull Cancer.* 2001; 88: 1153-8.
48. Lehmann-Che J, Turpin E, Bertheau P, Espié M, De Thé H. La fonction de TP53 Facteur prédictif majeur de la réponse à une chimiothérapie dose-intense dans le cancer du sein; 23 : Médecine/Sciences. 2007; 1021-40.
49. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, & al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988 ; 48 : 5358-62.
50. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, & al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2015; 33 : 2345-52.
51. Masciari S, Dillon DA, Rath M, & al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 ; 133 : 1125-30.
52. Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, & al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet.* 2013; 50: 486-9.
53. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, & al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol.* 2015; 1 : 23-32.
54. Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, & al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet.* 1997; 15 : 87-90.
55. Schumacher V, Vogel T, Leube B, & al. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 2005; 42: 428-35.
56. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, & al. Heterozygous germline hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999; 286: 2528-31.
57. Shieh SY, Ahn J, Tamai K, & al. The human homologs of checkpoint kinases Chk1 and Cds1 (Chk2) phosphorylate p53 at multiple DNA damage-inducible sites. *Genes Dev.* 2000; 14: 289-300.
58. Falck J, Mailand N, Syljuasen RG, & al. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radio-resistant DNA synthesis. *Nature.* 2001; 410: 842-7.
59. Lee JS, Collins KM, Brown AL, & al. hCds1-mediated phosphorylation of BRCA1 regulates the DNA damage response. *Nature.* 2000; 404: 201-4.
60. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, & al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2243-57.
61. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, & al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 4308-16.
62. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, & al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995; 268: 1749-53.
63. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD & al. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 843-54.
64. Institut National du Cancer (INCa). Oncogénétique En 2016/ Consultations, laboratoires et suivi. Décembre 2016.
65. Eisinger F, Lefranc JP. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. John Libbey Eurotext. 2005. ISBN : 2-7420-0557-9.
66. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, & al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer.* 2004; 91: 219- 37.
67. Cohen-Haguenauer O. Prédisposition héréditaire au cancer du sein (2) Risques et prise en charge. *Médecine/Sciences.* 2019; 35: 332-45.
68. Ramaswami R, Morrow M, Jagsi R. Contralateral prophylactic mastectomy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1289-91.
69. Hunt KK, Euhus DM, Boughhey JC, & al. Society of surgical oncology breast disease working group statement on prophylactic (risk-reducing) mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 375-97.
70. Jagsi R, Hawley ST, Griffith KA, & al. Contralateral prophylactic mastectomy decisions in a population-based sample of patients with early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2017; 152: 274- 82.
71. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F & al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA.* 2015; 313: 1347-61.
72. Finch APM, Lubinski J, Møller P, & al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1547-53.
73. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, & al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010; 304: 967-75.
74. Groupe Génétique et Cancer. Prédisposition liée à une mutation mono-allélique du gène PALB2 (Anémie de Fanconi exclue). 29 juin 2017.